

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle
Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Die mechanische Thrombektomie akuter Gefäßverschlüsse des M2 Segmentes der Arteria cerebri media

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Vivien Lorena Ivan
2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Michael Gliem

Meinem Vater und meiner Mutter.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ivan VL, Rubbert C, Caspers J, Lee JI, Gliem M, Jander S, Turowski B, Kaschner M, Mechanical thrombectomy in acute middle cerebral artery M2 segment occlusion with regard to vessel involvement. *Neurol Sci.* 2020 Nov; 41(11):3165-3173. doi: 10.1007/s10072-020-04430-5. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32350674.

Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall ist eine verbreitete Volkserkrankung, die nicht nur zu bleibenden Beeinträchtigungen, sondern auch zum Tod führen kann. Unter bestimmten Voraussetzungen ist ein ischämischer Schlaganfall jedoch therapierbar und bleibende Beeinträchtigungen können auf ein Minimum reduziert oder sogar gänzlich vermieden werden.

Die endovaskuläre Therapie mittels Thrombektomie ist ein etabliertes Verfahren zur Rekanalisation proximaler Verschlüsse der A. cerebri media (M1 Segment). Liegt jedoch ein distaler, im M2 Segment befindlicher Gefäßverschluss vor, so findet sich bezüglich der Thrombektomie in der täglichen klinischen Routine noch keine hinreichende Evidenz. Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombektomie akuter M2 Segmentverschlüsse der A. cerebri media.

Methodisch wurde eine Patientenkohorte evaluiert, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2017 mit M2 Segmentverschlüssen behandelt wurde (n = 57). Die Gesamtkohorte wurde anhand der Lokalisation des M2 Verschlusses gruppiert: Kohorte A (n = 14) zentrale Region, B (n = 24) zusätzliche Beteiligung der Frontalgefäße, C (n = 19) zusätzliche Beteiligung parietotemporaler Gefäße. Zur postinterventionellen Ergebnisanalyse wurden unter anderem das Reperfusionsergebnis (TICI), die frühe klinische Konstitution (mRS, NIHSS) und die Komplikationsrate (Blutung, neue Embolie) erhoben. Alle metrischen Variablen wurden mit Hilfe des paired Student's Test ausgewertet. Der Kruskal-Wallis-Test wurde für die Auswertung aller Scores und die Oneway-ANOVA für Zeiten und Altersunterschiede verwendet. Der χ^2 -Test wurde verwendet, um auf Unterschiede in Häufigkeiten zu testen.

Bei 49 Patienten (86,0%) gelang eine erfolgreiche Reperfusion (TICI2b-3). Eine gute klinische Konstitution zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (mRS0-2) wurde bei n = 19 (37,7 %) beobachtet. Der mRS Wert verbesserte sich von Aufnahme zur Entlassung signifikant (5 vs. 4, $p < 0,001$). Die klinische Konstitution zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung war bei Patienten mit erfolgreicher Reperfusion signifikant besser ($p = 0,037$). Sechs (10,5 %) Individuen erlitten während der Behandlung oder des Krankenhausaufenthaltes eine symptomatische intrakranielle Blutung, vier starben (7,0 %). Hinsichtlich der genauen anatomischen Lokalisation des M2 Gefäßverschlusses konnten keine signifikanten Unterschiede der klinischen Ergebnisse oder der Komplikationsraten gefunden werden (mRS \leq 2: Kohorte A 42,9 %, B 50,0 %, C 16,7 %, $p = 0,4$). Schlussfolgernd zeigt diese Arbeit, dass die endovaskuläre Therapie bei akuten M2 Segmentverschlüssen sicher ist und zu einer statistisch signifikanten klinischen Verbesserung schon bei der Entlassung führt.

Summary

An ischemic stroke is a common, widespread disease that can lead not only to permanent impairment but also to death. However, ischemic stroke is treatable under certain conditions, and permanent impairments can be minimized or even avoided.

Endovascular therapy by thrombectomy is an established procedure for recanalization of proximal occlusions of the middle cerebral artery (M1 segment). However, if a distal vessel occlusion in the M2 segment is present, there is still insufficient evidence regarding thrombectomy in daily clinical routine. This study investigates the efficacy and safety of thrombectomy of acute M2 segment occlusions of the middle cerebral artery.

Methodologically, we evaluated a cohort of patients treated with M2 segment occlusions from January 2012 to December 2017 (n = 57). The cohort was grouped based on the location of the M2 occlusion: Cohort A (n = 14) central region, B (n = 24) additional involvement of frontal vessels, C (n = 19) additional involvement of parietotemporal vessels. For postinterventional outcome analysis, data were collected, including reperfusion outcome (TICI), early clinical condition (mRS, NIHSS), and complication rate (hemorrhage, new embolism). All metric variables were evaluated using paired Student's test. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate all scores and the Oneway ANOVA for times and age differences. The χ^2 test was used to test for differences in frequencies.

Successful reperfusion (TICI 2b-3) was achieved in 49 patients (86.0 %). At hospital discharge (mRS 0-2), good clinical condition was observed in n = 19 (37.7 %). The mRS value improved significantly from admission to discharge (5 vs. 4, $p < 0.001$). Clinical condition at hospital discharge was significantly better in patients with successful reperfusion ($p = 0.037$). Six (10.5 %) individuals experienced symptomatic intracranial hemorrhage during treatment or hospitalization, and four died (7.0 %). No significant differences in clinical outcomes or complication rates were found regarding the exact anatomic location of the M2 vessel occlusion (mRS ≤ 2 : cohort A 42.9 %, B 50.0 %, C 16.7 %, $p = 0.4$).

In conclusion, this work demonstrates that endovascular therapy for acute M2 segmental occlusions is safe and leads to statistically significant clinical improvement already at discharge.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie	PH	Parenchymatöses Hämatom
Aa.	Arterien	s.	siehe
al.	<i>alii / aliae</i>	SD	Standardabweichung
ASPECTS	<i>Alberta stroke program early CT score</i>	sICH	Symptomatische intrakranielle Blutung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	TICI	<i>thrombolysis in cerebral infarction</i>
CT	Computertomographie	TOF	<i>Time of flight</i>
ECASS	<i>European cooperative acute stroke study</i>	vgl.	vergleiche
FAST	<i>Face – Arm – Speech Test</i>	vs.	versus
h	Stunden	z.B.	Zum Beispiel
HI	Hämorrhagische Infarzierung	3D	3-dimensional
i.e.	<i>id est</i>		
ICD	<i>International classification of Diseases</i>		
kg	Kilogramm		
mg	Milligramm		
min.	Minuten		
ml	Milliliter		
mod.	modifiziert		
MR-	Magnetresonanz-		
mRS	modifizierte Rankin Skala <i>modified Rankin scale</i>		
MRT	Magnetresonanztomographie		
n	Anzahl		
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale		
p	p-Wert		
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Krankheitsbild des Schlaganfalls	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.1.3	Anatomie der A. cerebri media	2
1.1.4	Klinische Präsentation	4
1.1.5	Diagnostik.....	6
1.1.5.1	Klinische Diagnostik.....	6
1.1.5.2	Bildgebende Diagnostik.....	7
1.1.6	Therapie und Komplikationen.....	10
1.1.6.1	Systemische Pharmakotherapie.....	10
1.1.6.2	Interventionelle endovaskuläre Therapie	11
2	Ziele der Arbeit.....	15
3	Material und Methoden.....	16
3.1	Ethische Genehmigung.....	16
3.2	Patientendaten.....	16
3.2.1	Definition des zu untersuchenden Patientenkollektivs	16
3.2.2	Diagnostische und therapeutische Daten	16
3.3	Statistische Auswertung.....	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Präinterventioneller Ergebnisteil	24
4.2	Periinterventioneller Ergebnisteil	28
4.3	Postinterventioneller Ergebnisteil.....	29
5	Diskussion.....	35
5.1	Schlussfolgerung	39
6	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	41

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild des Schlaganfalls

Der Schlaganfall, auch Insult oder veraltet Apoplex genannt, ist definiert als ein polyätiologisches Syndrom, welches sich als plötzlich einsetzendes, anhaltendes neurologisches Defizit manifestiert^{1,2}. Einem Schlaganfall können ursächlich sowohl akute Minderdurchblutungen (= ischämischer Schlaganfall) als auch intrakranielle Blutungen (= hämorrhagischer Schlaganfall) zugrunde liegen. Die zerebralen Ischämien sind mit einem Anteil von etwa 80 bis 87% der Gesamtereignisse deutlich häufiger als hämorrhagische Schlaganfälle^{2,3,4}.

Auch wenn beide Varianten des Schlaganfalls kritische Erkrankungen mit weitreichenden Folgen sind, wird sich diese Arbeit im Folgenden auf die akute zerebrale Ischämie konzentrieren.

1.1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall gehört zum Spektrum der zerebrovaskulären Krankheiten (*International Statistical Classification of Diseases (ICD) Code I60-I69*) und damit zu den Krankheiten des Kreislaufsystems (ICD Code I00-I99)⁵. Die Krankheiten des Kreislaufsystems sind in Deutschland für einen erheblichen Teil aller Todesfälle verantwortlich. Beispielsweise beruhten im Jahr 2018 circa 36% aller Todesfälle auf Kreislauferkrankungen⁶. Eine im März 2020 veröffentlichte Statistik beschreibt die absolute Zahl an Schlaganfällen ausgewählter Länder und zeigt, dass im Jahr 2016 242.497 Schlaganfälle in Deutschland registriert wurden⁷. Davon wurden 57.717 Todesfälle gezählt, die unmittelbar auf den Schlaganfall zurückzuführen waren ($\approx 24\%$)⁸. Schätzungen gehen davon aus, dass circa 700.000 Menschen in Deutschland unter einer dauerhaften Behinderung leiden, die durch einen Schlaganfall verursacht wurde⁹. Diese Zahlen machen deutlich, dass der Schlaganfall zu den folgenschwersten Erkrankungen in Deutschland gehört und durch eine weitreichende Relevanz sowohl auf medizinischer als auch auf gesellschaftlicher Ebene gekennzeichnet ist.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Dem akuten ischämischen Schlaganfall liegt prinzipiell eine kritische Perfusionsstörung des Hirnparenchyms zu Grunde. In den meisten Fällen beruht diese auf makroangiopathischen, hämodynamisch relevanten thrombotischen Verschlüssen der intra- oder extrakraniellen zuführenden Gefäße. Klassischerweise ist die A. carotis oder die A. cerebri media betroffen. Darüber hinaus prädestinieren atheromatöse Veränderungen der hirnversorgenden Arterien für eine arterio-arterielle Embolie der distalen intrakraniellen Gefäße³. In selteneren Fällen liegt die

Quelle einer arteriellen Embolie ferner, beispielsweise im linken Vorhofrohr bei Vorhofflimmern oder in proximalen Anteilen der Aorta bei einer bestehenden Aortensklerose ².

Auch mikroangiopathische Veränderungen feiner intrakranieller Arterien, wie etwa der Perforatoren, können zu einem Abbruch der Gefäßdurchgängigkeit und damit zu Infarkten führen, die sich in ihrem Ausmaß meist geringer und lakunär organisiert darstellen ².

Sowohl für makroangiopathische und arteriosklerotische, aber auch für mikroangiopathische Veränderungen stellen die arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus die Hauptrisikofaktoren dar. Auch Adipositas per magna, ein hohes Alter, Nikotin- und Alkoholkonsum oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate zählen zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Koexistierende Mechanismen machen einen Anteil von etwa 20% aller Schlaganfallursachen aus ³.

Nur in sehr seltenen Fällen (circa 5%) wird ein Schlaganfall auf Grund anderer Ursachen beobachtet ². Genetische oder hereditäre Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Thrombophilierisiko einhergehen, können zu embolischen Ereignissen führen. Dazu zählen das Anti-Phospholipid Syndrom oder entzündliche Vaskulopathien aus dem rheumatischen Formenkreis. Auch das persistierende *Foramen ovale*, ein pathologischer Rechts-Links Shunt auf Vorhofebene, kann vor allem bei jungen Menschen das Risiko für einen Schlaganfall erhöhen ¹⁰. Dabei kann es durch die Verschleppung von venösem thrombotischem Material durch den Vorhofdefekt in die hirnversorgenden arteriellen Gefäße zu einer sogenannten paradoxen Embolie kommen.

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle sagen, dass der ischämische Schlaganfall ein komplexes, polyätiologisches Konstrukt darstellt. Die individuellen Risikofaktoren für ein neurologisch - ischämisches Ereignis können demnach nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit angegangen werden und setzen die Compliance des/der Betroffenen voraus.

1.1.3 Anatomie der A. cerebri media

Da sich diese Arbeit vornehmlich auf Ereignisse der A. cerebri media konzentriert, soll die Anatomie im Folgenden genauer betrachtet werden. Die Kenntnis der Segmente und Aufzweigungen der A. cerebri media ist für das Verständnis der klinischen Folgen eines Schlaganfalls von zentraler Bedeutung.

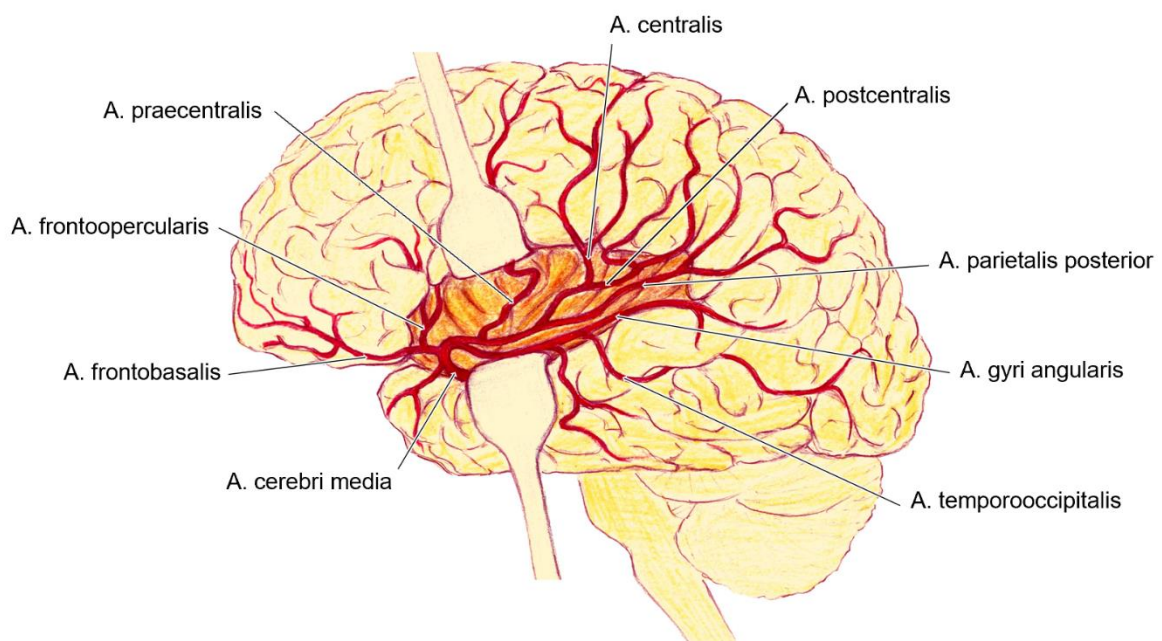
Die A. cerebri media bildet als direkte Fortsetzung der A. carotis interna den stärksten Ast der hirnversorgenden Gefäße. Zunächst verläuft die A. cerebri media an der Hirnbasis als *Pars*

sphenoidalis oder auch *Pars horizontalis* und bildet dort das sogenannte M1 Segment. Im weiteren Verlauf zieht sie durch den *Sulcus lateralis* entlang der *Insula*. Dort teilt sich das Gefäß in mehrere Äste, die sogenannten M2 Segmente, auf. Die M2 Segmente verlaufen zunächst in der Tiefe des Gehirns und sind anatomisch nur unter Freilegung der *Insula* zu betrachten. Für diese Arbeit ist die Betrachtung der verschiedenen M2 Äste von besonderer Bedeutung. Hier ist zu betonen, dass die Anatomie der M2 Äste einer hohen individuellen Variabilität unterliegt und sich auch in der aktuellen Literatur jeweils Unterschiede in der Nomenklatur finden lassen. Im Folgenden wird die Einteilung der M2 Äste aufgezeigt, wie sie im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde. Zunächst wird ein Großteil der Frontobasis durch die *A. frontobasalis* und *A. frontoopercularis* versorgt. Die Zentralregion des Gehirns wird durch die *A. praecentralis*, *A. centralis* und *A. postcentralis* perfundiert. In den parietalen und temporalen Gehirnabschnitten des Media-Versorgungsgebietes finden sich die *A. parietalis posterior*, *A. gyri angularis* und *A. temporooccipitalis* (s. Abbildung 1).

Abbildung 1

Darstellung der M2 Äste der *A. cerebri media*. Seitansicht bei abgespreiztem Parietallappen.

Eigene Illustration mod. nach Schünke et al. ¹¹



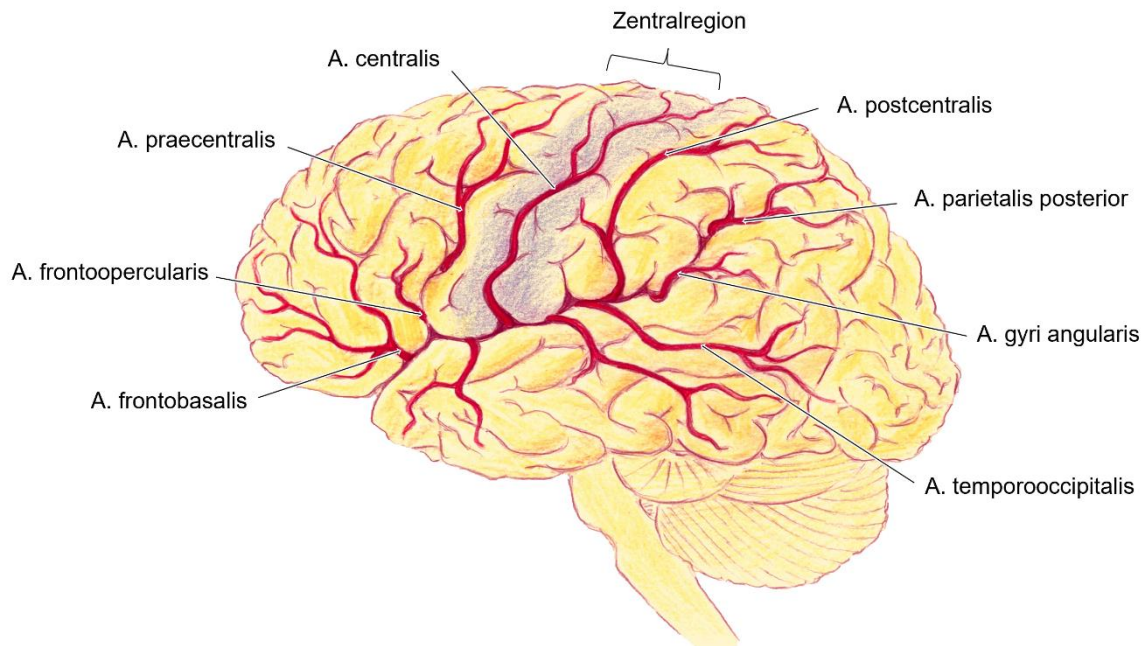
Die M2 Äste verteilen sich kandelaberartig über die gesamte Großhirnhemisphäre, bis sie sich zunächst in die M3 und M4 Segmente und schließlich in ihre Endäste (= *Rami terminales*) aufteilen.

Diese Endäste versorgen nicht mehr nur tiefe, sondern auch oberflächliche Anteile der Hirnrinde, insbesondere des Frontal-, Temporal- und Parietallappens (s. Abbildung 2).

Abbildung 2

Darstellung der M2 Äste der A. cerebri media. Farbliche Markierung der Zentralregion (blau)

Eigene Illustration mod. nach Schünke et al. ¹¹



1.1.4 Klinische Präsentation

Kommt es im Bereich einer Hirnarterie zu einer Durchblutungsstörung, wird folglich das von ihr perfundierte Hirnareal unterversorgt. Da das Gehirn in zahlreiche Funktionsareale aufgeteilt ist, sind die klinischen Symptome je nach betroffenem Gebiet sehr unterschiedlich.

Die klinische Präsentation eines akuten Schlaganfalls hängt jedoch nicht nur vom betroffenen Gefäß ab. Auch andere Faktoren, wie etwa die individuelle Kollateralisierung des betroffenen Areals, beeinflussen die Schwere der Ischämie erheblich. Ferner hängt das Ausmaß der Schädigung auch von der genauen Verschlusslokalisation ab. Prinzipiell lässt sich sagen, dass proximale Gefäßverschlüsse im Gegensatz zu distalen Verschlüssen meist zu einem größeren Ischämieareal führen. Demzufolge fällt auch der herbeigeführte Funktionsausfall gravierender aus. Die Bandbreite der Symptome eines Schlaganfalls reichen dabei von vollständig inapparenten Ereignissen bis hin zu immobilisierenden Behinderungen, Bewusstseinsminderung und Tod ¹¹.

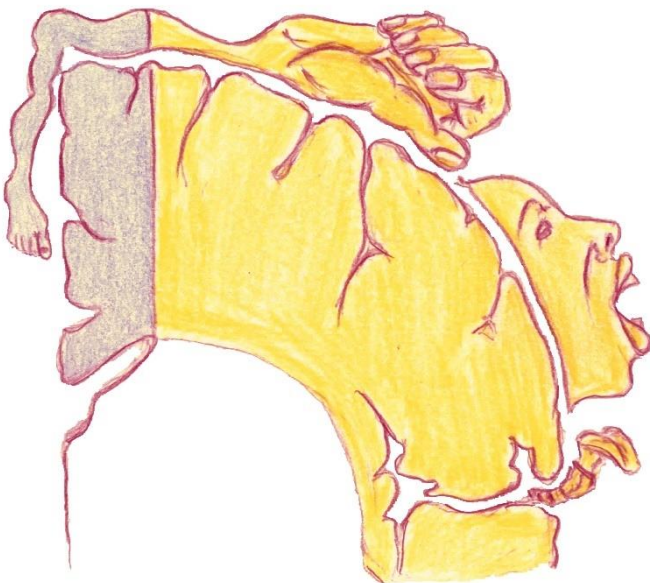
Mit Blick auf den Fokus dieser Arbeit wird im Folgenden besonders auf die klinische Präsentation einer Ischämie im Stromgebiet der A. cerebri media eingegangen. Die A. cerebri media ist als direkte und kaliberstärkste Fortsetzung der A. carotis interna besonders häufig von Embolien betroffen. Da sie jedoch zahlreiche Äste besitzt, die einen Großteil der jeweiligen Hemisphäre versorgen, kann die Klinik eines Mediainfarktes je nach betroffenem Ast oder Segment stark variieren¹². Ein totaler proximaler Verschluss des M1 Segmentes der A. cerebri media präsentiert sich klassischerweise mit einer kontralateralen, brachiofazial betonten Hemiparese, halbseitigen Sensibilitätsstörungen und/oder einer sensomotorischen Aphasie¹².

Ein Blick auf die somatotope Repräsentation der motorischen Efferenzen und der sensorischen Afferenzen in der Zentralregion der Großhirnhemisphäre (sogenannter Homunculus, s. Abbildung 3) zeigt, dass zahlreiche funktionelle Kortexareale von Ästen der A. cerebri media versorgt werden. Insbesondere sind hier die Areale für die Motorik der Arme und des Kopfes/Gesichtes betroffen. Hingegen ist das Areal für die Motorik der Beine zum Großteil durch die A. cerebri anterior versorgt. Dadurch erklärt sich auch das Phänomen, dass das Leitsymptom eines klassischen Mediainfarktes eine brachiofazial betonte Parese ist und die Beinparese hier meist eine untergeordnete Rolle spielt.

Abbildung 3

Motorischer Homunculus. Farbliche Markierung des Versorgungsgebietes der A. cerebri anterior (grau) und der A. cerebri media (gelb).

Eigene Illustration mod. nach Schünke et al.¹¹



Darüber hinaus wird auch das üblicherweise in der linken Hemisphäre gelegene motorische beziehungsweise sensorische Sprachzentrum von Ästen der A. cerebri media versorgt (Broca- und Wernicke Areal). Demnach kann sich eine Mediaischämie der dominanten Seite auch als eine sensorische und/oder motorische Aphasie manifestieren.

Jedoch ist nicht in allen Fällen das klinische Vollbild einer Mediaischämie zu beobachten. Insbesondere distale Verschlüsse in den M2 Segmenten der A. cerebri media zeigen häufiger isolierte Symptommuster. Beispielhaft sind hier in Abhängigkeit des betroffenen Astes eine Aphasie ohne Parese oder eine Armparese mit noch normaler Sprache zu beobachten. Auch wenn in diesen Fällen der Patient oder die Patientin geringer betroffen ist, kann ein dauerhafter Funktionsverlust etwa der Sprache oder der Kraft eine erhebliche Behinderung bedeuten und damit zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität führen.

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Klinische Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose des Schlaganfalls wird in der Erstversorgung primär klinisch gestellt. Nach prähospitaler Überprüfung und Sicherung der Vitalparameter steht eine schnelle Erhebung (fremd-)anamnestischer und klinischer Hinweise im Vordergrund.

Im Fokus der Anamneseerhebung liegt das Erfragen des genauen zeitlichen Beginns sowie des Schweregrads der Symptomatik. Dabei sollen Patienten und Patientinnen identifiziert werden, die für eine medikamentöse, zeitlich nur begrenzt einsetzbare Schlaganfalltherapie in Frage kommen. Ist der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht bestimmbar, beispielsweise bei Auftreten eines Schlaganfalls während des Schlafs, wird primär der letzte erinnerliche Zeitpunkt als Beginn angenommen, an dem keine Symptome vorhanden waren.

Auch die Erhebung einer sorgfältigen Medikamentenanamnese ist wesentlich für die Therapieoptionen der Patienten und Patientinnen. Hier spielt besonders die Erfassung gerinnungsmodulierender Arzneistoffe wie Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer eine Rolle. Diese Medikamente können je nach Verfügbarkeit eines Antidots und dem Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme eine Kontraindikation für die medikamentöse Therapie darstellen.

Die Basisinformationen wie das Alter, etwaige Vorerkrankungen, Allergien oder das Vorliegen einer Patientenverfügung sollten, wenn ohne größere Zeitverzögerung möglich, ebenfalls dokumentiert werden.

Die initiale neurologische Untersuchung orientiert sich neben der groben Erfassung eines allgemein neurologischen Status an den sogenannten FAST-Kriterien (*Face-Arm-Speech-Test*), die als prähospitaler Screening-Methode mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 90% einen sicheren und schnellen Kurztest für die Schlaganfalldiagnostik darstellen^{2,3}. Dabei wird der Patient auf mimische Veränderungen (*F: Facial Expression*), eine reduzierte Armhebemotorik (*A: Arm Weakness*) sowie eine gestörte Sprachproduktion beziehungsweise ein vermindertes Sprachverständnis (*S: Speech Difficulties*) untersucht¹³. Lässt sich mindestens eines der drei genannten Symptome bestätigen, liegt der Verdacht auf einen akuten Schlaganfall nah und es sollte leitliniengerecht eine unverzügliche Einweisung in ein Krankenhaus mit angeschlossener spezialisierter Schlaganfallstation (*Stroke-Unit*) und eine kraniale Bildgebung veranlasst werden³.

Zur Verlaufsbeurteilung sowie zur prognostischen Einschätzung eines Schlaganfalls wird in vielen Fällen im Rahmen der neurologischen Untersuchung die aktuelle Konstitution des Patienten dokumentiert. Dies erfolgt mittels geeigneter und standardisierter Skalen, die eine Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit mit späteren Zeitpunkten erlauben. Auch für Studien sind diese Skalen zur Bewertung des klinischen Ergebnisses ein bewährtes und wichtiges Instrument.

Als besonders wichtig zu beachten ist allerdings, dass die gesamte anamnestische Datenerhebung sowie die klinische Untersuchung eine Dauer von insgesamt 5 Minuten nicht überschreiten sollte und schnellstmöglich eine weiterführende Diagnostik mittels radiologischer Bildgebung einzuleiten ist¹⁴. Der in Fachkreisen gängige Ausdruck *Time is brain* verdeutlicht, dass das menschliche Nervengewebe rapide und irreversibel durch einen Schlaganfall geschädigt werden kann. Eine Studie konnte zeigen, dass rein statistisch betrachtet im Durchschnitt 2 Millionen Neuronen pro Minute absterben, in der ein Schlaganfall nicht behandelt wird¹⁵. Ein schnelles Handeln ist also von unmittelbarer Wichtigkeit, um die Folgen des Schlaganfalls gering zu halten und einen günstigen Krankheitsverlauf zu ermöglichen.

1.1.5.2 Bildgebende Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild allein lässt keine Differenzierung der Ursachen des Schlaganfalls zu, insbesondere gibt es keine sicheren Unterscheidungsmerkmale zwischen einer zerebralen Ischämie und einer Hämorrhagie. Die Bildgebung ist daher richtungsweisend für die spezifischen Therapieoptionen eines Schlaganfalls.

In erster Linie dient die unverzügliche Bildgebung dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. Diese ist in jedem Fall eine absolute Kontraindikation für die medikamentösen Therapieoptionen eines ischämischen Schlaganfalls.

Im Fall einer eindeutigen neurologischen Symptomatik mit Verdacht auf einen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 h oder einer unklaren Symptomatik, die am ehesten einem Schlaganfall entspricht, wird zunächst mittels einer nativen craniellen CT eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen. Auch wenn die MRT eine vergleichbare Sensitivität zum Ausschluss einer Blutung des Gehirn aufweist, wird die CT in der Regel bevorzugt, da sie ausreichend, schneller und nahezu ubiquitär verfügbar ist sowie darüber hinaus bessere Möglichkeiten für den Einsatz von Monitoringgeräten bei kreislaufinstabilen Patienten bietet ³. In der nativen CT lassen sich gegebenenfalls bereits Infarktfrühzeichen abgrenzen, die für einen ischämischen Schlaganfall typisch sind. Hierunter zählen eine verminderte Dichte und schlechtere Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des Kortex sowie auch verstrichene *Sulci* als Zeichen einer Parenchymschwellung. Auch eine fokale Hyperdensität der A. cerebri media, das sogenannte *hyperdense Mediazeichen*, kann ein Hinweis für einen thrombotischen Verschluss und damit auf einen frischen Schlaganfall sein (s. Abbildung 4). Ist ein Infarkt bereits als hypodenses Hirnparenchym abgrenzbar, spricht man von einer Infarktdemarkation. Das infarzierte Gewebe ist irreversibel geschädigt und eine Therapie würde für das untergegangene Hirnparenchym keinerlei Nutzen mehr erzielen.

Abbildung 4

CT eines Gehirns in axialer Schichtführung mit hyperdensem Mediazeichen (weißer Kreis)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf



Sofern eine intrakranielle Blutung initial ausgeschlossen wurde, wird die Bildgebung mittels einer Gefäßdarstellung und gegebenenfalls einer Perfusionsdarstellung ergänzt. Für beide Untersuchungen ist eine Kontrastmittelgabe zwingend notwendig. Dafür sollte ein großvolumiger, mindestens kubital platzierter Venenzugang genutzt werden, da bei der Perfusionsbildgebung eine hohe Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels um die 5 ml/Sekunde für eine diagnostische Qualität der Bildgebung relevant sind.

Die CT Angiographie erlaubt die Lokalisierung eines extra- oder intrakraniellen Gefäßverschlusses, wobei hier neben Gefäßabbrüchen auch Kaliberirregularitäten und umflossene Thromben detektiert werden können³.

Die CT Angiografie bildet die Voraussetzung für den Überblick über die Gefäßanatomie und damit zur Indikationsstellung für eine endovaskuläre Schlaganfallbehandlung. Anhand der CT Angiographie kann der neuroradiologische Interventionalist / die neuroradiologische Interventionalistin die Machbarkeit und Erreichbarkeit einer endovaskulären Thrombektomie abschätzen und in interdisziplinärer Abstimmung mit dem neurologischen Behandlungsteam die Indikation zu einer endovaskulären Behandlung stellen.

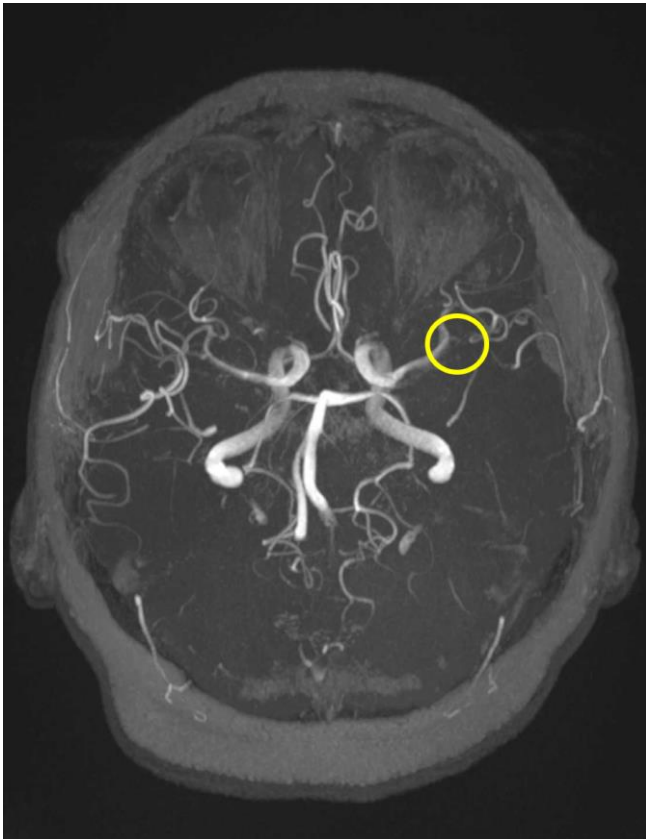
Auch wenn in der CT bereits ein demarkierter Infarkt zu sehen ist, grenzt daran möglicherweise noch vitales, jedoch unmittelbar vom Untergang bedrohtes Hirngewebe an. Dieses noch potenziell zu rettende Hirnparenchym wird Penumbra genannt. Im klinischen Alltag gelingt die Abschätzung der Penumbra mittels der CT Perfusion. Dafür wird das An- und Abfluten eines Kontrastmittelbolus mittels einem Bild pro Sekunde aufgenommen. Nach Auswertung dieser Bilder zeigt sich die Penumbra als durchblutungsgestörtes Areal, welches jedoch in der nativen CT nicht als Infarkt abzugrenzen ist. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchung fließen in die Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Behandlung mit ein.

Bei Schlaganfällen im unklaren Zeitfenster (*Wake up Stroke*) kommt die MRT als Mittel der Wahl zur Akutdiagnostik zum Einsatz. Auch wenn diese schlechter verfügbar und zeitaufwändiger ist, erlaubt sie eine bessere Beurteilbarkeit des Weichgewebes und somit eine genauere Aussage über das Ausmaß der eingetretenen Parenchymschädigung. Insbesondere mittels einer Diffusions- und Perfusionsbildgebung gelingt, ähnlich zur CT, eine Abschätzung der Penumbra. Darüber hinaus gehört zum Standardprotokoll einer Schlaganfall MRT ebenfalls eine Gefäßdarstellung. Diese kann kontrastmittelfrei mittels einer *3D-MR-Time-auf-Flight-Angiographie* oder kontrastmittelgestützt erfolgen (s. Abbildung 5).

Abbildung 5

Kontrastmittelfreie 3D MR time-of-flight (TOF) Angiographie mit Gefäßverschluss eines M2 Astes links (gelber Kreis)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf



1.1.6 Therapie und Komplikationen

Die Akuttherapie eines Schlaganfalls fußt auf zwei Säulen, die sich aus einem medikamentösen und einem interventionellen Ansatz zusammensetzen. Beide Verfahren zielen im Sinne des *Time is Brain* Konzeptes auf eine zeitnahe Rekanalisation des betroffenen Gefäßes ab. Die Therapiekonzepte können dabei miteinander kombiniert oder, vor allem bei bestehenden Kontraindikationen gegen eines der Verfahren, einzeln angewendet werden. Die Entscheidung hierfür wird dabei in jedem individuellen Fall nach Abwägung von Nutzen und Risiken durch die spezialisierten Behandler und Behandlerinnen getroffen.

1.1.6.1 Systemische Pharmakotherapie

Als erste kausale Therapie eines Schlaganfalls ist die systemische Thrombolyse zu nennen. Seit Mitte der 1990er Jahre werden Fibrinolytika als intravenöse Lysetherapie eingesetzt und stellen heutzutage immer noch die einzige zugelassene medikamentöse Akuttherapie des Schlaganfalls dar. Leitliniengerecht wird empfohlen, Patienten und Patientinnen mit einem akuten Schlaganfall, die keine Kontraindikationen aufweisen, einer Lysetherapie mit 0,9 mg/kg Alteplase zu unterziehen

(initial 10% der Gesamtdosis als intravenöser Bolus, anschließend 60-minütige Infusion) ¹⁶. Die Behandlung sollte dabei ohne Zeitverzug erfolgen, da mit voranschreitender Zeit statistisch die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges sinkt ¹⁷. Als wirksames Zeitintervall einer intravenösen Thrombolyse, also der Zeitraum, in dem der Nutzen das Nebenwirkungsrisiko übersteigt, werden zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit mit maximal 4,5 h nach Symptombeginn angenommen. Diese Zeitangabe ergibt sich aus dem statistischen Mittel zahlreicher Untersuchungen, wobei insbesondere die groß angelegte ECASS III Studie aus dem Jahr 2008 eine Schlüsselrolle einnimmt ¹⁸. In Einzelfällen kann das sogenannte Lysezeitfenster ausgedehnt werden. Eine systemische Thrombolyse bei Patienten und Patientinnen im verlängerten oder unklaren Zeitfenster (beispielsweise im Fall eines *Wake Up Stroke*) kann im individuellen Fall erwogen werden. Es sollte in beiden Fällen jedoch eine erweiterte Bildgebung wie etwa die Ermittlung einer Penumbra oder die Darstellung von Kollateralen zur Indikationsstellung hinzugezogen werden. Nutzen und Nebenwirkungsrisiken sollten dabei genauestens abgewogen werden ¹⁶.

Als wichtigste Komplikation einer Therapie mit Alteplase ist die Hirnblutung zu nennen, deren Auftretenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Zeit deutlich ansteigt und zu bleibenden Behinderungen bis hin zum Tod führen kann ¹⁹. In jedem Fall sollte vor jeder Gabe einer systemischen Thrombolyse eine strenge Prüfung etwaiger Kontraindikationen erfolgen. Dazu zählen neben Wirkstoffunverträglichkeiten insbesondere ein bestehendes erhöhtes Blutungsrisiko, beispielsweise bedingt durch die Einnahme nicht antagonistischer Gerinnungshemmer ²⁰. Auch aktive oder kürzlich stattgehabte Blutungen, exemplarisch perioperativ, können durch eine Gabe von Alteplase gegebenenfalls verstärkt werden und stellen demnach eine Kontraindikation dar.

1.1.6.2 Interventionelle endovaskuläre Therapie

Die zweite wichtige Therapiesäule in der Akuttherapie des Schlaganfalls stellen interventionelle, neuroradiologische Rekanalisationsverfahren dar. Die verschiedenen endovaskulären Therapieoptionen haben sich dabei in den letzten 10 bis 15 Jahren rasant weiterentwickelt.

Während zunächst die intraarterielle Lysetherapie sowie verschiedene Fragmentations- und Aspirationstechniken ausprobiert wurden, hat sich im Verlauf zunehmend die mechanische Thrombektomie mittels sogenannter *Stent-Retriever* etabliert, die auf die vollständige Entfernung des Thrombus abzielt. Gleichzeitig ereignete sich auch auf industrieller Seite eine revolutionäre technische Verbesserung des zu verwendenden Kathetermaterials. Eine Zunahme der Materialflexibilität bei gleichzeitiger Verbesserung der Stabilität der Katheter waren dabei von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Spätestens seit der Publikation mehrerer groß angelegter Studien im Jahr 2015 (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME) hat sich schlussendlich die

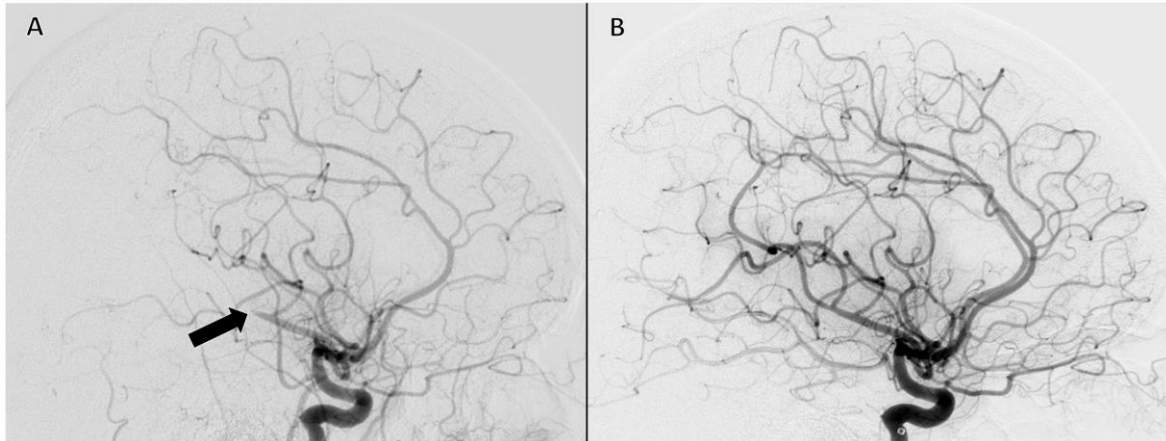
Stent-Retriever Thrombektomie meist in Kombination mit Aspirationskathetern etabliert ^{21–25}. Diese Studien konnten erstmals eindeutig und wissenschaftlich hoch signifikant den Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie belegen.

Die Stent-Retriever Thrombektomie zielt darauf ab, den Thrombus mit Hilfe eines selbstexpandierenden Mikrostroms möglichst im Ganzen zu extrahieren. Dafür wird zunächst ein großlumiger arterieller Gefäßzugang benötigt, der üblicherweise mittels einer Leistenpunktion erreicht wird. Nur in Ausnahmefällen wird eine Arm- oder die Halsschlagader für den Gefäßzugang punktiert. Verläuft die arterielle Gefäßpunktion erfolgreich, wird der Zugang umgehend mit einer Schleuse gesichert. Über die Schleuse wird dann ein koaxiales Kathetersystem über einen Draht bis in die großen hirnversorgenden Arterien vorgeschoben. Die durch den Thrombus verschlossene Arterie wird mit Hilfe von Kontrastmittelserien dargestellt. In einem nächsten Schritt wird ein System bestehend aus einem Mikrodraht, einem Mikrokatheter und einem Aspirationskatheter eingewechselt. Das Ziel ist nun den Thrombus mit Mikrodraht und Mikrokatheter zu passieren, sodass die Materialspitzen distal des Thrombus zu liegen kommen. Der Aspirationskatheter verbleibt hingegen proximal des Verschlusses. Mikrodraht und Mikrokatheter zeichnen sich durch besonders schmale Durchmesser aus und sind darauf ausgelegt atraumatisch bis nach distal des Verschlusses vorgeschoben werden zu können. Ist der Thrombus passiert und liegt der Mikrokatheter sicher distal des Verschlusses, wird der Mikrodraht entfernt und ein Stent-Retriever eingewechselt. Dabei handelt es sich um einen an einem Trägerdraht fixierten, selbstexpandierenden Stent, der auf das Gefäßlumen abgestimmt ist. Durch Rückzug des Mikrokatheters wird der Stent freigesetzt und kann sich nun dank seiner eigenen Radialkraft entfalten. Dabei verfangen sich die Maschen des Stents im thrombotischen Material und verankern eben diesen. Je nach individueller Situation und Entscheidung des Interventionalisten / der Interventionalistin, erfolgt im nachfolgenden Schritt unter permanenter Aspiration am Aspirationskatheter die Bergung des Stent-Retrievers samt des Thrombus. Dieser kann entweder vollständig in den Aspirationskatheter zurückgezogen werden oder unter Sog an das Lumen des Aspirationskatheters adaptiert und so mitsamt des Aspirationskatheters aus dem Körper entfernt werden. Im Anschluss einer erfolgreichen Thrombektomie erfolgt die Abschlusskontrolle mittels kontrastmittelgestützter Serien. Besteht kein weiterer Bedarf zur Intervention, wird jegliches Fremdmaterial entfernt und die Behandlung ist nach Verschluss der arteriellen Punktionsstelle beendet (s. Abbildung 6).

Abbildung 6

A: Angiographie vor endovaskulärer Therapie mit fehlender Kontrastierung eines parietalen M2 Astes und seiner Aufzweigungen (schwarzer Pfeil)

B: Angiographie nach mechanischer Thrombektomie mit sehr gutem Rekanalisationsergebnis
Bilder aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf



Auch wenn das Prinzip der Stent-Retriever Thrombektomie inzwischen ein Standardverfahren ist, so unterscheiden sich die Techniken und die Auswahl des Materials unter den Zentren und unter den Interventionalisten / Interventionalisteninnen. Neuroradiologische Arbeitstechniken unterliegen einer stetigen Weiterentwicklung. Beispielhaft sei hier die proximale Flusskontrolle mittels sogenannter Ballon-Guiding-Katheter genannt, bei der zusätzlich der arterielle Gegenstrom während des Thrombektomiemanövers durch einen inflatierten Ballon kurzzeitig unterbunden wird. Im Fall einer Fragmentation des Thrombus kann so das Abschwemmen kleiner Blutgerinnsel in die Peripherie minimiert werden ²⁶.

Wie alle Interventionen ist auch die mechanische Thrombektomie nicht frei von unerwünschten Nebenwirkungen. Dabei sind als spezifische Risiken insbesondere intrakranielle Blutungen (subarachnoidale Blutungen, Parenchymlutungen) oder die Verschleppung thrombotischen Materials in bisher nicht betroffene Areale zu nennen, wodurch neue Infarkte entstehen können. Auch in Anbetracht dieser möglichen Komplikationen zeigen Metaanalysen großer Datensätze jedoch insgesamt eine sehr hohe Evidenz für einen relevanten Nutzen der mechanischen Thrombektomie ²⁷.

Im Sinne der *Maxime Time is brain* sollte die Indikationsstellung sowie die Durchführung der Thrombektomie so schnell wie möglich erfolgen. Das setzt voraus, dass potenziell zu behandelnden Patienten und Patientinnen frühzeitig und ohne Verzögerung eine Gefäßdiagnostik, idealerweise mit Perfusionsbildgebung erhalten. Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch, dass im Gegensatz zur pharmazeutischen systemischen Thrombolyse die mechanische Thrombektomie ein deutlich

breiteres Zeitfenster hat, in der ein Nutzen nachzuweisen ist. In bestimmten Fällen kann nach einer mittels Perfusionsuntersuchung erweiterten Bildgebung eine Thrombektomie auch nach 6h und bis zu 24h nach Symptombeginn noch einen klinischen Nutzen erbringen^{28,29}. Dabei ist die 24h Grenze arbiträr gewählt und Gegenstand laufender Forschungen. Eine weitere Unklarheit besteht in der Ausweitung des Anwendungsbereichs der Thrombektomie. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Publikation untersuchen die meisten groß angelegten Studien die Thrombektomie im Falle eines klassischen Gefäßverschlusses der proximalen großen hirnversorgenden Gefäße, insbesondere des M1 Segments der A. cerebri media. Hinsichtlich der Anwendung der Thrombektomie in distalen Gefäßabschnitten oder anderen Hirnarterien bestand noch wenig Evidenz.

Sicher ist hingegen, dass die Thrombektomie ein sicheres interventionelles Verfahren ist, welches zwar zu durchschlagenden Erfolgen in der Akuttherapie des Schlaganfalls führt, jedoch ein hohes Maß an Kenntnissen und interventionellen Fertigkeiten erfordert und daher neuroradiologischen Zentren mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung vorbehalten sein sollte¹⁶.

2 Ziele der Arbeit

Die endovaskuläre Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls durch einen M1 Segmentverschluss der A. cerebri media ist ein etabliertes und mehrfach wissenschaftlich geprüftes Verfahren.

Insbesondere im Jahr 2015 haben fünf groß angelegte randomisierte kontrollierte Studien zur Schlaganfallbehandlung von M1 Verschlüssen (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME) einen signifikanten Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie nachgewiesen²¹⁻²⁵, woraufhin die Thrombektomie erstmals mit starker Evidenz Einzug in die Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls hielt¹⁶. Ob weiter distal gelegene Gefäßverschlüsse, also M2 Segmentverschlüsse, ebenfalls endovaskulär behandelt werden sollten, ist zum Zeitpunkt der Aufnahme dieser Arbeit jedoch noch unklar. Erste Studien aus dem Jahr 2014 konnten keinen positiven Effekt einer erfolgreichen frühen endovaskulären Rekanalisation von M2 Verschlüssen auf das klinische Behandlungsergebnis zeigen³⁰. Neuere Studien hingegen zeigten einen zunehmenden Trend zur Wirksamkeit der endovaskulären Therapie bei distalen Gefäßverschlüssen³¹⁻³⁵. Beispielsweise zeigten die Autoren Sheth et al., dass eine erfolgreiche Rekanalisation von M2 Segmentverschlüssen mit einem deutlich verbessertem klinischen Ergebnis einhergeht³³. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2017 zeigte sogar ein günstigeres Rekanalisationsergebnis bei M2 Verschlüssen gegenüber M1 Verschlüssen³⁵. Eine systematische Übersichtsarbeit von acht Studien aus dem Jahr 2017 kam jedoch zu dem Schluss, dass der Nutzen der endovaskulären Therapie im Vergleich zum natürlichen Verlauf von M2 Segmentverschlüssen weiterhin nicht sicher zu belegen ist³⁶. Einer der Gründe für die unterschiedlichen Studienergebnisse und die unsichere Einordnung der endovaskulären Therapie eines M2 Segmentverschlusses könnte in der Gefäßanatomie liegen. Je distaler eine Arterie gelegen ist, desto geringer fällt der Gefäßdurchmesser aus und desto häufiger findet sich ein geschlängelter Verlauf. Die Sorge liegt nahe, dass ein endovaskulärer Eingriff hier ein erhöhtes Risiko für den Patienten / die Patientin und eine größere Herausforderung an den Interventionalisten / die Interventionalistin darstellen könnte. An dieser Stelle sei jedoch zu betonen, dass auch M2 Segmentverschlüsse, insbesondere proximale M2 Verschlüsse, durchaus zu Schlaganfällen mit moderaten bis potentiell massiven neurologischen Ausfällen oder sogar zum Tod führen können³³.

Vor dem Hintergrund einer stetigen Weiterentwicklung von Thrombektomietechniken, Zugangs- und Mikrokathetern sowie Stent-Retrievern, ist die endovaskuläre Therapie als Verfahren bei M2 Segmentverschlüssen in Zukunft durchaus denkbar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die mechanische Rekanalisation von M2 Verschlüssen in der klinischen Routine kritisch zu bewerten und in Hinblick auf die Lokalisation des M2 Segmentverschlusses zu untersuchen.

3 Material und Methoden

3.1 Ethische Genehmigung

Alle Verfahren, die in dieser Studie mit menschlichen Teilnehmern durchgeführt wurden, entsprechen den ethischen Standards der hiesigen Ethikkommission und sind konform mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Fassung (Revision 2013, Fortaleza). Die retrospektive Auswertung wurde von der hiesigen Ethikkommission genehmigt. Es erfolgte eine pseudonymisierte Auswertung. Die Referenznummer hierfür lautet 2018-67-RetroDEuA.

3.2 Patientendaten

3.2.1 Definition des zu untersuchenden Patientenkollektivs

In der hiesigen Universitätsklinik wird durch den Bereich Neuroradiologie des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie ein Interventionsregister geführt. Dieses Register dokumentiert alle neuroradiologisch durchgeführten Therapien.

Initial wurden aus diesem Register sämtliche gefäßrekanalisierenden endovaskulären Interventionen zwischen Januar 2012 und Dezember 2017 retrospektiv ausgewählt. Nach manueller Durchsicht der entsprechenden im hiesigen *Picture Archiving and Communication System* (PACS) dokumentierten Bildserien wurden alle Patienten und Patientinnen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren und einem akuten ischämischen Schlaganfall aufgrund eines initialen Verschlusses des M2 Segmentes der A. cerebri media eingeschlossen (n= 57). Durch die erneute manuelle Durchsicht konnte sichergestellt werden, dass in Grenzfällen konsistent zwischen z.B. distalen M1 Verschlüssen und M2 Verschlüssen unterschieden wurde.

Ausschlusskriterien waren explizit andere als das M2 Segment der A. cerebri media betreffende Gefäßverschlüsse. Dazu gehörten Verschlüsse der A. basilaris, A. vertebralis, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior sowie der M1 Segmentverschluss der A. cerebri media. Bestand neben einem M2 Segmentverschluss ein zusätzlicher Verschluss oder eine in selbiger Intervention behandlungsbedürftige Stenose der A. carotis, so war dies auch ein Kriterium für den Studienausschluss.

3.2.2 Diagnostische und therapeutische Daten

Leider zeigt die gängige Literatur feine Unterschiede in der anatomischen Definition der M2 Äste. Durch die manuelle Durchmusterung der Initialbilder aller eingeschlossenen Individuen wurde eine einheitliche Definition der M2 Äste gewährleistet. M2 Segmentverschlüsse wurden in dieser Studie definiert als Verschlüsse von Gefäßen, welche aus dem distalen M1 Segment der A. cerebri media

entspringen. Wie bereits in Kapitel 1.1.3. aufgezeigt, sind diese Gefäße die Aa. frontobasalis, frontoopercularis, praecentralis, centralis, postcentralis, parietalis posterior, gyri angularis und temporooccipitalis (s. Abbildung 1).

In Abhängigkeit des betroffenen M2 Astes wurden die Patienten und Patientinnen in drei Kohorten unterteilt:

- Kohorte A umfasst alle Gefäßverschlüsse, die ausschließlich die Zentralregion betreffen, im Sinne der Aa. praecentralis, centralis und postcentralis (s. Abbildung 7).
- Kohorte B umfasst alle Gefäßverschlüsse im Zentralbereich mit zusätzlicher Beteiligung frontaler Äste im Sinne einer zusätzlichen Affektion der Aa. frontobasalis und/oder frontoopercularis (s. Abbildung 8).
- Kohorte C umfasst alle Gefäßverschlüsse im Zentralbereich mit zusätzlicher Beteiligung parietaler und/oder temporaler Äste im Sinne einer zusätzlichen Affektion der Aa. gyri angularis, parietalis posterior und / oder temporooccipitalis (s. Abbildung 9).

Abbildung 7

Kohorte A – Angiographie in der Lateralansicht mit Markierung der Zentralregion (grün)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf

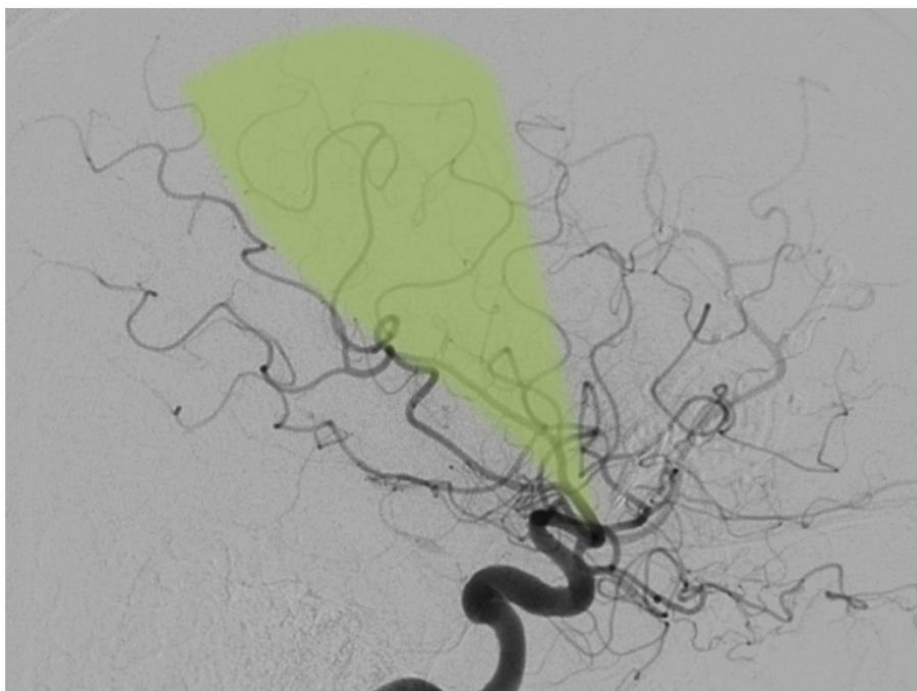


Abbildung 8

Kohorte B – Angiographie in der Lateralansicht mit Markierung der Zentralregion inklusive der frontalen Versorgungsregion (orange)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf

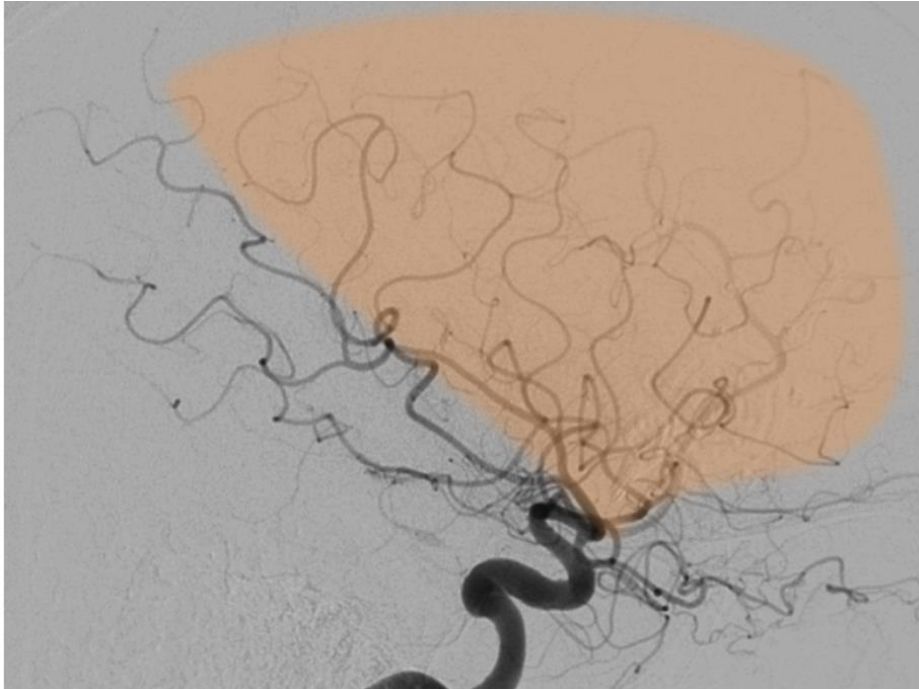
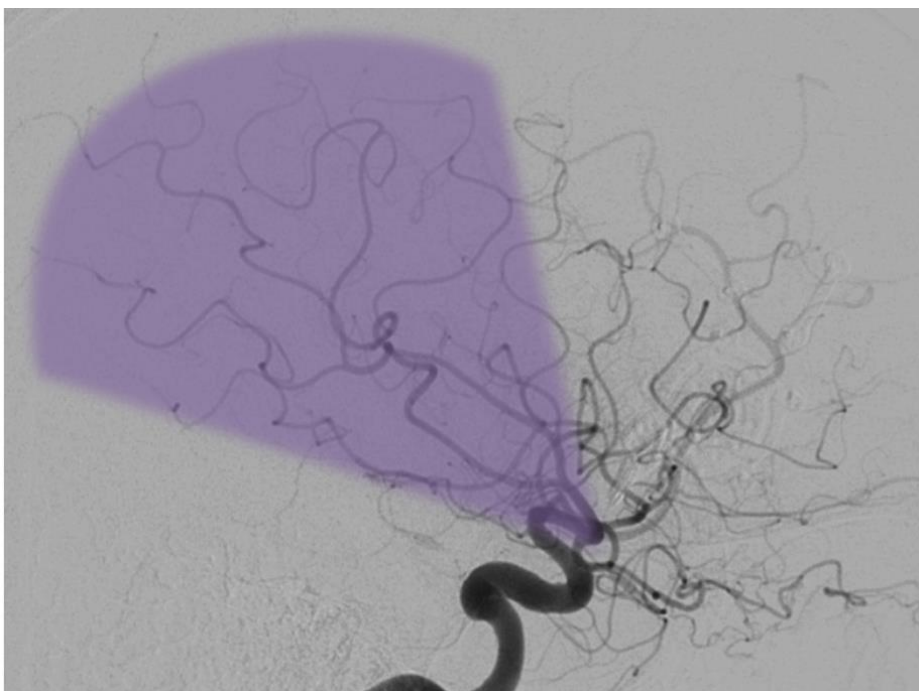


Abbildung 9

Kohorte C – Angiographie in der Lateralansicht mit Markierung der Zentralregion inklusive der parietotemporalen Versorgungsregion (lila)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf

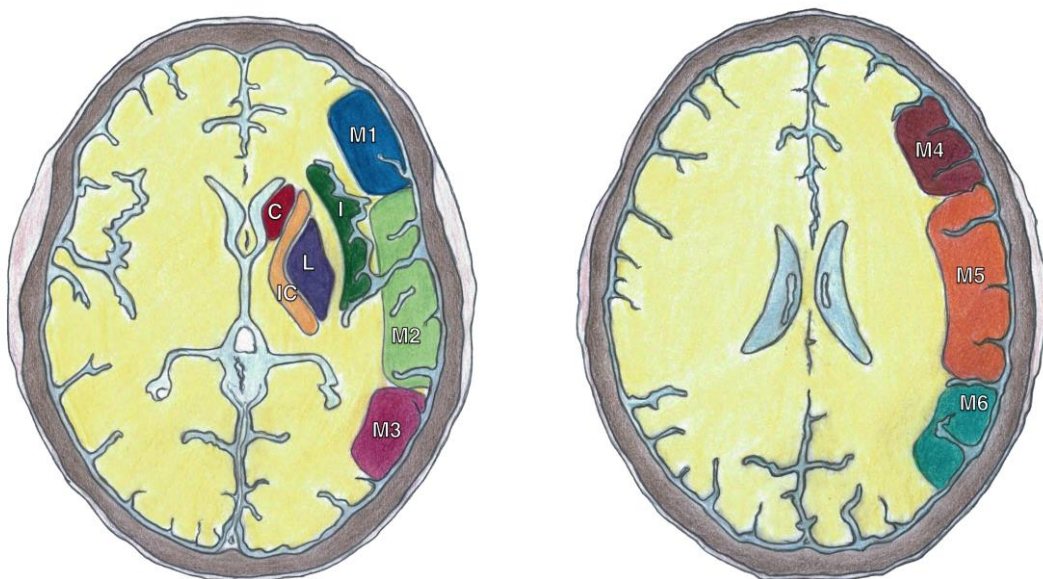


In einem zweiten Ansatz wurde die Gesamtpopulation danach aufgeteilt, ob der M2 Gefäßverschluss proximal oder distal zu lokalisieren ist. Ein proximaler M2 Verschluss wird definiert als ein Verschluss knapp distal der Aufteilung der A. cerebri media in ihre M2 Äste. Ist der Verschluss distal dieser Aufteilungsstelle zu lokalisieren, so liegt ein distaler M2 Verschluss vor.

Für jedes Individuum wurde zusätzlich der sogenannte *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) in der initialen Bildgebung erhoben. Es handelt sich hier um ein topographisches Scoring System, welches das Versorgungsgebiet der A. cerebri media in 10 Territorien unterteilt. Diese Unterteilung erfolgt auf 2 definierten Schichten einer axialen CT des Schädels, zum einen auf Höhe des Thalamus und der Basalganglien, zum anderen knapp oberhalb der Basalganglien auf Höhe der Corona radiata (s. Abbildung 10). Ein normaler CT-Scan mit unauffälligem Hirnparenchym im Versorgungsgebiet der A. cerebri media erhält einen ASPECTS von 10. Für jedes infarzierte Territorium wird jeweils ein Punkt abgezogen. Ein Infarkt des gesamten Mediastromgebietes entspräche demnach einem ASPECTS von 0³⁷.

Abbildung 10

Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) auf Höhe der Basalganglien (links) und auf Höhe der Corona radiata (rechts). M 1-6 = Mediastromgebiete nummeriert 1-6, C = Nucleus caudatus, IC = Capsula interna, L = Nucleus lentiformis, I = Inselrinde
Eigene Illustration mod. nach Barber et al.³⁷



Für alle eingeschlossenen Patienten und Patientinnen wurden die klinischen Basisdaten erfasst. Dazu gehörten neben Alter und Geschlecht auch die Erfassung von relevanten Vorerkrankungen wie das kardiale Vorhofflimmern, der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, die Dyslipidämie, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Diese Begleiterkrankungen waren meist schon im Vorfeld durch eine dokumentierte hausärztliche Versorgung diagnostiziert worden. Ferner wurde die seitens der neurologischen Kolleginnen und Kollegen diagnostizierte Ursache des Schlaganfalls dokumentiert. Optionen waren hier die am ehesten kardial bedingten Schlaganfälle, die am wahrscheinlichsten periinterventionell bedingten Schlaganfälle im Rahmen eines Eingriffs am Herzkreislaufsystem oder Embolien unbekannter Ursache. Auch die Seite des Gefäßverschlusses wurde dokumentiert.

Zur Abschätzung der neurologischen Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten wurden ergänzend zu den oben genannten Basisdaten Scores erhoben, die regelhaft in der klinischen Versorgung neurologischer Krankheitsbilder zum Einsatz kommen. Die Skalen umfassten zum einen die modifizierte Rankin-Skala (mRS) und die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), jeweils zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus. Bei der modifizierten Rankin-Skala (mRS) handelt es sich um eine verlässliche und etablierte Maßzahl für die Beschreibung gesundheitlicher Auswirkungen eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls. Die Rankin-Skala wurde 1957 erstmals von Rankin beschrieben³⁸ und 1988 durch van Swieten, et al. modifiziert³⁹ (s. Tabelle 1). Da die klinischen Kriterien des mRS ohne Aufwand mehrfach erhoben werden können, eignet sich dieser Score besonders zur Verlaufsbeurteilung. Die NIHSS ist der Standard für die quantitative Beurteilung der Schwere neurologischer Defizite im Rahmen eines Schlaganfalls und dient insbesondere der Indikationsstellung einer Therapie (z.B. einer intravenösen Lysetherapie). Dabei werden anhand von 13 neurologischen Funktionsbereichen abgestuft Punkte vergeben und aufsummiert, wobei maximal 42 Punkte erreichbar sind. Je gravierender die Ausprägung der neurologischen Ausfälle sind, desto höher fällt die Punktzahl auf der NIHSS aus⁴⁰. Diese klinischen Scores sind im Vorfeld durch die behandelnden fachneurologischen Kräfte, die für die korrekte Erhebung dieser Scores geschult sind, erhoben worden.

Tabelle 1
Modifizierte Rankin Skala

Grad	Beschreibung
Grad 0	Keine Symptome
Grad 1	Keine relevante Beeinträchtigung. Alltagsaktivitäten können verrichtet werden.
Grad 2	Leichte Beeinträchtigung. Alltagseinschränkung. Selbständige Versorgung noch möglich.
Grad 3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag. Selbstständiges Gehen möglich.
Grad 4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt pflegerische Hilfe. Selbstständiges Gehen ist nicht möglich.
Grad 5	Schwere Behinderung. Benötigt ständige pflegerische Hilfe. Inkontinenz und Bettlägerigkeit.
Grad 6	Tod infolge des Schlaganfalls.

mod. nach van Swieten et al. ³⁹

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen erfolgte leitliniengerecht nach initialer Bildgebung und Bestätigung der Diagnose eine interdisziplinäre, individuelle Entscheidung zur Therapie. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dokumentiert, ob zunächst eine intravenöse Lysetherapie vor der endovaskulären Rekanalisation begonnen wurde. Die Entscheidung zur endovaskulären Therapie war eine absolute Notwendigkeit zum Einschluss in diese Studienkohorte. Eine etwaige intravenöse Thrombolyse wurde zum Zeitpunkt der Leistenpunktion nach hausinternen Standards gestoppt, um gegebenenfalls Reserven für eine ergänzende intraarterielle Therapie zu haben.

In der Regel bestand die endovaskuläre Therapie der eingeschlossenen Individuen in einer Kombination aus einer Aspirationsthrombektomie und einer Stent-Retriever Thrombektomie. Lediglich in einem Fall erfolgte alleinige eine direkte Aspiration.

Die Qualität der Rekanalisation wurde mittels des *Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score* im abschließenden Serienangiogramm bewertet (s. Tabelle 2) ^{41,42}. In dieser Studie wurde ein gutes Rekanalisationsergebnis als TICI 2b-3 definiert.

Tabelle 2
Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score

Grad	Beschreibung
Grad 0	Keine Reperfusion
Grad 1	Minimale Reperfusion
Grad 2	Partielle Reperfusion <ul style="list-style-type: none">a. < 2/3 des Gefäßterritoriums ist reperfundiertb. Vollständige Reperfusion, jedoch mit generalisiert langsamerem Flussc. Vollständige Reperfusion, jedoch mit langsamerem Fluss in wenigen distalen oder kortikalen Gefäßen
Grad 3	Komplette Reperfusion

mod. nach Higashida et al.⁴¹ und Goyal et al.⁴²

Nach der Intervention wurden die Patienten und Patientinnen auf die Schlaganfallstation des hiesigen Klinikums verlegt und gemäß den Leitlinien weiterbehandelt. Die Gesamtdauer des Eingriffs sowie die Interventionszeit ab Leistenpunktion und die Dauer ab Beginn des Schlaganfalls bis zur Rekanalisation wurden dokumentiert. Eine native CT Untersuchung zur Erfolgskontrolle wurde am Folgetag, innerhalb von 24 Stunden nach der endovaskulären Therapie oder schon früher bei Verschlechterung der neurologischen Symptome durchgeführt.

Elf verschiedene neuroradiologische Interventionalisten und Interventionalistinnen führten die endovaskuläre Therapie im gewählten Studienzeitraum durch. Die mittlere Erfahrung aller Neuroradiologen und Neuroradiologinnen im Bereich der endovaskulären Therapie betrug zum Zeitpunkt der Intervention im Mittel 3,2 Jahre, unberücksichtigt etwaiger außerinstitutioneller Erfahrungen.

Zur Erfassung des klinischen *Outcomes* dienten die Dokumentation des NIHSS und des mRS-Werts zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Diese wurden erneut von einem qualifizierten Neurologen / einer qualifizierten Neurologin im Rahmen einer fachneurologischen Untersuchung ermittelt. Dadurch ist eine gute Vergleichbarkeit des neurologischen Status der Betroffenen vor und nach Behandlung gegeben. Ein Wert von mRS ≤ 2 wurde in dieser Studie als gute klinische Konstitution definiert. Dies entspricht einer maximal leichten Behinderung, die noch eine selbständige Versorgung erlaubt. Betroffene, die nach der Behandlung ihres Schlaganfalls einen mRS Wert von ≤ 2 erreicht haben, hatten somit schon bei Entlassung definitionsgemäß ein günstiges klinisches Outcome.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ferner die Inzidenz einer Hämorrhagie in der Kontroll-CT am Tag nach der endovaskulären Therapie systematisch erfasst. Diese wurden gemäß der ECASS-Klassifikation als hämorrhagischer Infarkt oder parenchymatöses Hämatom kategorisiert^{43, 44}. Ein hämorrhagischer Infarkt Typ 1 ist hierbei definiert als petechiale Einblutungen im Randbereich des Infarkts in geringer Ausprägung. Ein hämorrhagischer Infarkt Typ 2 meint konfluierende petechiale Einblutungen im Randbereich des Infarkts, jedoch noch ohne raumfordernden Effekt. Das parenchymatöse Hämatom Typ 1 ist definiert als eine Einblutung in $\leq 30\%$ des Infarktareals mit geringer Raumforderung. Ein parenchymatöses Hämatom Typ 2 umfasst $> 30\%$ des Infarktareals mit deutlichem raumfordernden Effekt.

Auch das Auftreten einer subarachnoidalen oder intraventrikulären Blutung sowie eine Embolie in ein neues Gefäßterritorium wurden protokolliert, unabhängig von deren Auswirkungen auf die klinische Konstitution. Als symptomatische intrakranielle Blutung (sICH) wurde jede dieser intrakraniellen Blutungen definiert, die mit einer klinischen Verschlechterung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der endovaskulären Therapie einherging. Dabei wurde jede klinische Verschlechterung von mindestens einem Punkt im NIHSS berücksichtigt. Zusätzlich wurde anhand der CT-Verlaufskontrolle der postinterventionelle ASPECT-Score bestimmt.

3.3 Statistische Auswertung

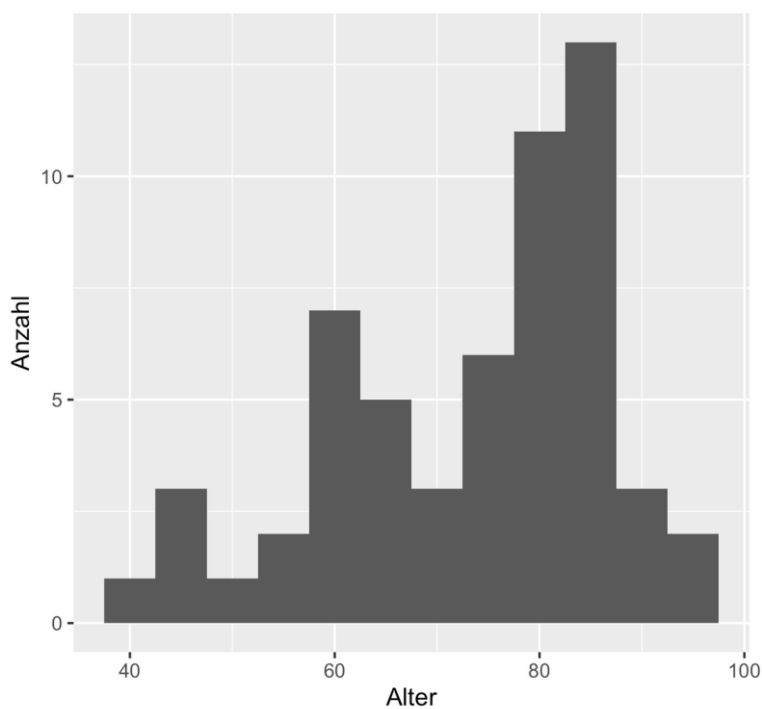
Die statistische Analyse dieser Arbeit erfolgte unter Verwendung von R⁴⁵. Alle metrischen Variablen wurden mit Hilfe des *paired Student's Test* ausgewertet. Der Kruskal-Wallis-Test wurde für die Auswertung aller Scores (NIHSS, mRS, ASPECTS) und die *Oneway-ANOVA* für Zeiten und Altersunterschiede verwendet. Der χ^2 -Test wurde verwendet, um auf Unterschiede in Häufigkeiten zu testen. Kategoriale Variablen werden als absolute Werte und Prozentsätze dargestellt. Kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde für alle Tests als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Präinterventionelle Ausgangsstatur

Insgesamt wurden 57 Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die auf Grund eines Verschlusses von M2 Ästen der A. cerebri media einen Schlaganfall erlitten haben. Unter den 57 untersuchten Patienten und Patientinnen waren 23 (40,4%) männlich und 34 (59,6%) weiblich. Das geschlechtsunabhängige mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug $73 \pm 13,3$ Jahre. Das Altersminimum entsprach 45 Jahren, das Altersmaximum lag bei 94 Jahren (s. Abbildung 11).

Abbildung 11
Histogramm zur Altersverteilung



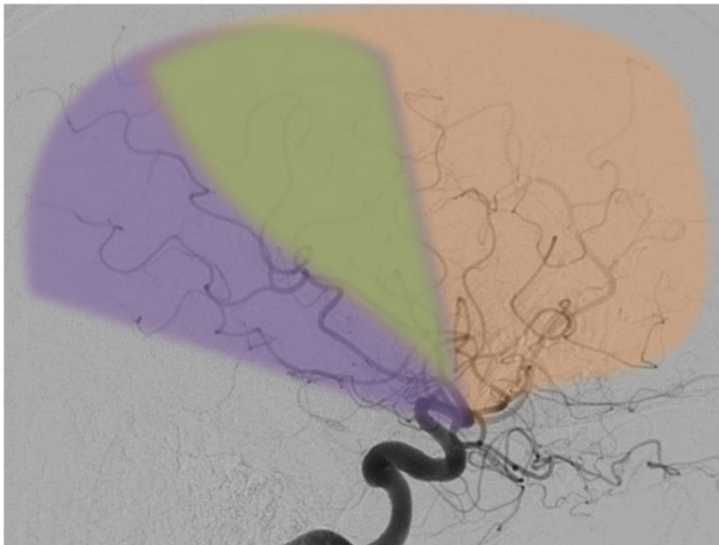
Entsprechend des Studiendesigns wurde die Gesamtpopulation in drei Subgruppen unterteilt, die sich hinsichtlich ihres Verschlussmusters unterschieden (vgl. Kapitel 3.2.2).

14 Individuen hatten einen ausschließlich die Zentralregion betreffenden Verschluss und wurden Kohorte A zugeordnet. 24 Individuen wiesen neben der Zentralregion ein frontal betontes Verschlussmuster auf und wurden Kohorte B zugeordnet. 19 Individuen zeigten neben der Zentralregion ein parietotemporal betontes Verschlussmuster und bildeten somit Kohorte C (s. Abbildung 12).

Abbildung 12

Angiographie in der Lateralansicht mit Markierung der Zentralregion (grün, Kohorte A) sowie der Zentralregion zuzüglich des frontalen Versorgungsgebietes (orange, Kohorte B) und der Zentralregion zuzüglich des parietotemporalen Verschlussmusters (lila, Kohorte C)

Bild aus dem *Picture Archiving and Communication System* des Universitätsklinikums Düsseldorf



- **Zentrales Muster**
(n = 14)
- **Frontales Muster**
(n = 24)
- **Parietotemporales Muster**
(n = 19)

Die Altersverteilung der Subgruppen wich nicht wesentlich vom Gesamtdurchschnitt ab und ist in Tabelle 3 aufgeführt. Der Altersunterschied zwischen den drei Kohorten war nicht statistisch signifikant ($p = 0,44$).

Tabelle 3
Durchschnittliche Altersverteilung

	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
Durchschnittsalter \pm SD	73 \pm 13,3	76 \pm 13,8	74 \pm 11	71 \pm 16

n Anzahl; SD Standardabweichung; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Die Übersicht in Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der bekannten Vorerkrankungen der Studienteilnehmer. Die erfassten Erkrankungen waren in allen drei Kohorten annähernd gleich verteilt, wobei die arterielle Hypertonie die häufigste Begleiterkrankung in allen drei Kohorten darstellte (Kohorte A 93% vs. Kohorte B 88% vs. Kohorte C 78%, $p = 0,46$). Auch eine Dyslipidämie konnte bei mindestens der Hälfte der Patienten aller Kohorten beobachtet werden (Kohorte A 57,1% vs. Kohorte B 79,2% vs. Kohorte C 50%, $p = 0,16$). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Gefäßerkrankung die häufig mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist, konnte bei keinem Individuum festgestellt werden.

Tabelle 4
Vorerkrankungen

	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C * (n = 19)
Vorhofflimmern	27 (48%)	9 (64%)	9 (38%)	11 (61%)
Diabetes mellitus	13 (23%)	4 (29%)	5 (21%)	4 (22%)
Arterielle Hypertonie	46 (82%)	13 (93%)	21 (88%)	14 (78%)
Dyslipidämie	34 (61%)	8 (57%)	19 (79%)	9 (50%)
COPD	6 (11%)	1 (7%)	3 (13%)	2 (11%)
pAVK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n Anzahl; COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit
Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

* Für einen Fall aus Kohorte C konnten keine sicheren Daten zu etwaigen Vorerkrankungen erhoben werden.

Die meisten Patienten und Patientinnen wiesen einen M2 Verschluss auf der linken Seite auf, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen gab (Kohorte A 79% vs. Kohorte B 75% vs. Kohorte C 63%, $p = 0,57$).

In den meisten Fällen nahmen die behandelnden Neurologen und Neurologinnen eine kardiale Embolie ursächlich für den stattgehabten Gefäßverschluss an, beispielsweise bei einem schon bekannten Vorhofflimmern oder bei einem Verdacht auf ein paroxysmales Vorhofflimmern (s. Tabelle 5). In einem Fall der untersuchten Gesamtpopulation ereignete sich der Schlaganfall im zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Prozedur, im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung. Dieser Fall wurde als periinterventioneller Schlaganfall gewertet.

Tabelle 5
Mutmaßliche Ursache des Gefäßverschlusses

	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
Kardiale Embolie	31 (54%)	10 (71%)	8 (33%)	13 (72%)
Periinterventionell	1 (2%) *	0 (0%)	1 (4%) *	0 (0%)
Unbekannt	25 (44%)	4 (29%)	15 (63%)	6 (28%)

n Anzahl; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

* im zeitlichen Zusammenhang mit einer Herzkatheteruntersuchung

Die eingeschlossenen Patienten und Patientinnen zeigten als Folge des Schlaganfalls unabhängig von der genauen Lokalisation des M2 Verschlusses ein ähnliches Ausmaß an körperlicher Beeinträchtigung. Bei Aufnahme lag der mediane NIHSS bei 11 und der mediane Wert auf der mRS - Skala bei 5. Gemäß der Definition einer guten klinischen Konstitution (vgl. Kap. 3.2.2) zeigte sich somit, dass ein Großteil der Patienten und Patientinnen mit M2 Segmentverschlüssen unter einer starken neurologischen Beeinträchtigung litten. Ein mRS bei Krankenhausaufnahme von 3-6 zeigte sich bei 89% aller Individuen, wohingegen ein mRS von ≤ 2 , welcher für eine gute klinische Konstitution steht, nur bei 11% verzeichnet werden konnte.

Aufgeschlüsselt nach den Subgruppen konnte weder zwischen den NIHSS Basiswerten noch zwischen den mRS Basiswerten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten ermittelt werden. Der Median des NIHSS zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme war in Kohorte A 12 versus Kohorte B 10 versus Kohorte C 11 mit einem $p = 0,68$. Der Median des mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme war in Kohorte A 4 versus Kohorte B 5 versus Kohorte C 5 mit einem $p = 0,5$. Die genaue Verteilung der NIHSS und mRS Basiswerte kann folgenden tabellarischen Übersichten entnommen werden (s. Tabelle 6 und Tabelle 7).

Tabelle 6
NIHSS zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

NIHSS Aufnahmewert	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
0	1 (2%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
1 - 4	2 (4%)	1 (8%)	1 (4%)	0 (0%)
5 - 15	36 (67%)	8 (62%)	16 (70%)	12 (67%)
16 - 20	15 (28%)	4 (31%)	4 (17%)	6 (33%)
21 - 42	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)

n Anzahl; NIHSS *National Institutes of Health Stroke Scale*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Tabelle 7
mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

mRS Aufnahmewert	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
≤ 2	6 (11%)	1 (8%)	4 (18%)	1 (6%)
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	2 (4%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)
2	4 (7%)	1 (8%)	2 (9%)	1 (6%)
3-6	48 (89%)	13 (92%)	18 (82%)	17 (95%)
3	5 (9%)	2 (15%)	2 (9%)	1 (6%)
4	15 (28%)	5 (39%)	5 (23%)	5 (28%)
5	28 (52%)	6 (46%)	11 (50%)	11 (61%)

n Anzahl; mRS *modified Rankin Scale*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Der präinterventionelle ASPECTS, der eine frühe ischämische Schädigung anzeigt, betrug im Median in allen drei Kohorten 10 und unterschied sich mit einem $p = 0,68$ nicht signifikant.

4.2 Periinterventioneller Ergebnisteil

Im Rahmen der Einschlusskriterien in diese Studie haben alle Patientinnen und Patienten eine endovaskuläre Therapie erhalten. Zusätzlich dazu erhielten 75% (n = 43) des Kollektivs vor der mechanischen Rekanalisationstherapie eine intravenöse Lysetherapie. Die Verteilung der verabreichten intravenösen Lysetherapie unter den Subgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (Kohorte A 57,1% vs. Kohorte B 83,3% vs. Kohorte C 78,9%, $p = 0,18$).

Vom Zeitpunkt der Feststellung eines Schlaganfalls bis zum Zeitpunkt der Leistenpunktion im Rahmen der endovaskulären Therapie im hiesigen Institut vergingen im Durchschnitt etwa 227 ± 70 Minuten. Zwischen den Subgruppen ließ sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen (Kohorte A 180 ± 50 Minuten vs. Kohorte B 268 ± 84 Minuten vs. Kohorte C 188 ± 55 Minuten, $p = 0,68$).

Die mittlere Zeit von der Feststellung des Schlaganfalls bis zur erfolgreichen Gefäßrekanalisation betrug im Schnitt 259 ± 85 min. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

Subgruppen (Kohorte A 218 ± 58 Minuten vs. Kohorte B 261 ± 99 Minuten vs. Kohorte C 274 ± 72 Minuten, $p = 0,33$).

Die durchschnittliche Dauer des Eingriffs vom Zeitpunkt der Leistenpunktion bis zur angiographischen Abschlusskontrolle betrug im Durchschnitt 68 ± 42 Minuten. Auch hinsichtlich der Gesamteingriffszeit wurde zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied verzeichnet (Kohorte A 51 ± 33 Minuten vs. Kohorte B 58 ± 35 Minuten vs. Kohorte C 81 ± 46 Minuten, $p = 0,07$.)

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug im Mittel 4,7 Tage.

4.3 Postinterventioneller Ergebnisteil

Gemäß des Studiendesigns wurde der technische Erfolg der mechanischen Rekanalisation anhand der TICI Skala quantifiziert (s. Tabelle 2). Eine technisch erfolgreiche Rekanalisation wurde als TICI 2b-3 definiert.

Bei 49 Individuen, also 86% der Gesamtgruppe, konnte eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b-3) erzielt werden. Vier Individuen (7%) wiesen auch nach mehreren Thrombektomieversuchen einen persistierenden Verschluss auf (TICI 0).

Eine technisch erfolgreiche Rekanalisation wurde bei Patienten und Patientinnen mit einem zentroparietotemporalem Verschlussmuster (Kohorte C) häufiger erzielt ($n = 19$, Kohorte C 100%) als bei den anderen Kohorten (Kohorte A 78,6%, Kohorte B 79,2%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant mit einem $p = 0,8$ (s. Tabelle 8).

Tabelle 8
TICI Score als Ausdruck der postinterventionellen Rekanalisationsrate

TICI Score	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
0	4 (7%)	1 (%)	3 (13%)	0 (0%)
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2a	4 (7%)	2 (14%)	2 (8%)	0 (0%)
2b	18 (32%)	5 (36%)	6 (25%)	7 (37%)
2c	12 (21%)	3 (21%)	4 (17%)	5 (26%)
3	19 (33%)	3 (21%)	9 (38%)	7 (37%)

n Anzahl; TICI *Thrombolysis in Cerebral Infarction*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Schon zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung konnten statistisch signifikante Verbesserungen der klinischen Konstitution von Patientinnen und Patienten anhand der NIHSS und der mRS verzeichnet werden.

Der mediane NIHSS-Score verbesserte sich zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung auf 5 von initial 11 ($p < 0,001$). Der mediane mRS-Score verbesserte sich zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung auf 4 von initial 5 ($p < 0,001$).

Aufgeschlüsselt nach den Subgruppen konnten weder hinsichtlich der NIHSS noch der mRS signifikante Unterschiede gefunden werden. Der mediane NIHSS-Score zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung betrug in Kohorte A 2 versus Kohorte B 5 versus Kohorte C 7 ($p = 0,43$). Ein gutes klinisches Ergebnis, definiert als $mRS \leq 2$ zeigte sich in Kohorte A bei 43% versus Kohorte B 50% versus Kohorte C 17% ($p = 0,09$). Die genaue Verteilung der NIHSS- und mRS-Score zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung kann folgenden tabellarischen Übersichten entnommen werden (s. Tabelle 9 und s. Tabelle 10).

Tabelle 9
NIHSS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

NIHSS Krankenhausentlassung	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
0	3 (6%)	1 (8%)	2 (10%)	0 (0%)
1 - 4	20 (40%)	6 (46%)	8 (40%)	6 (33%)
5 - 15	22 (43%)	3 (23%)	8 (20%)	11 (61%)
16 - 20	6 (12%)	3 (23%)	2 (10%)	1 (6%)
21 - 42	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n Anzahl; NIHSS *National Institutes of Health Stroke Scale*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Tabelle 10
mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

mRS Krankenhausentlassung	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
≤ 2	6 (11%)	1 (8%)	4 (18%)	1 (6%)
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	2 (4%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)
2	4 (7%)	1 (8%)	2 (9%)	1 (6%)
3-6	48 (89%)	13 (92%)	18 (82%)	17 (95%)
3	5 (9%)	2 (15%)	2 (9%)	1 (6%)
4	15 (28%)	5 (39%)	5 (23%)	5 (28%)
5	28 (52%)	6 (46%)	11 (50%)	11 (61%)

n Anzahl; mRS *modified Rankin Scale*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Der postinterventionelle ASPECT-Score zeigte in allen Untergruppen ähnliche Ergebnisse mit jeweils einem Median von 7 ($p = 0,67$). Der postinterventionelle ASPECT-Score war signifikant niedriger als der präinterventionelle ASPECT-Score (7 vs. 10, $p < 0,001$).

Bei 63% der untersuchten Patienten und Patientinnen ($n = 35$) traten während der Behandlung oder während des Krankenhausaufenthaltes keinerlei Komplikationen auf. Die Prävalenz der verschiedenen intrakraniellen Blutungstypen zeigte zwischen den Subgruppen keinen signifikanten Unterschied und kann Tabelle 11 entnommen werden. Eine symptomatische und damit klinisch relevante intrakranielle Blutung (sICH, Definition s. Abschnitt 3.2.2) wurde bei 6 Patienten oder Patientinnen (10,5%) beobachtet. 4 Personen (7%) sind während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Darüber hinaus traten keine weiteren therapeutisch relevanten Komplikationen auf.

Tabelle 11
Prozedurale Komplikationen

Komplikationen	Gesamt (n = 57)	Kohorte A (n = 14)	Kohorte B (n = 24)	Kohorte C (n = 19)
Keine Komplikation	35 (63%)	10 (71%)	17 (71%)	10 (56%)
Subarachnoidalblutung*	8 (14%)	1 (7%)	3 (13%)	4 (22%)
HI-1	1 (2%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
HI-2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PH-1	6 (11%)	0 (0%)	2 (8%)	4 (22%)
PH-2	5 (9%)	3 (21%)	1 (4%)	1 (6%)
Intraventrikuläre Blutung	1 (2%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
sICH	6 (11%)	2 (14%)	3 (13%)	1 (5%)
Embolie in neues Territorium	3 (5%)	0 (0%)	2 (8%)	1 (6%)
Tod	4 (7%)	2 (14%)	2 (8%)	0 (0%)

* Alle beobachteten subarachnoidalen Blutungen waren nur von geringer Ausprägung und ohne klinische Relevanz. n Anzahl; HI *hämorrhagischer Infarkt nach ECASS (Definition s. Abschnitt 3.2.2, Seite 16)*^{43,44}; PH *parenchymatöses Hämatom nach ECASS (Definition s. Abschnitt 3.2.2, Seite 16)*^{43,44}; sICH *symptomatische intrakranielle Hämorrhagie (Definition s. 3.2.2)*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

Um mögliche Querverbindungen zwischen dem technischen Erfolg einer Intervention und dem klinischen Ergebnis zu untersuchen, wurden die Komplikationsraten sowie die funktionellen Ergebnisse gruppiert und den jeweiligen Rekanalisationsergebnissen zugeordnet (s. Tabelle 12). Der mittlere mRS bei Entlassung zwischen den beiden Gruppen unterschied sich signifikant zugunsten des besseren Rekanalisationsergebnisses mit einem mittleren mRS von $3,0 \pm 1,7$ bei TICI 2b-3 versus $4,4 \pm 1,4$ bei TICI 0-2a ($p = 0,037$).

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationen beobachtet mit einem $p = 0,36$ für alle intrakraniellen Blutungen und einem $p = 0,88$ für die symptomatische intrakranielle Blutung. Auch die Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthaltes zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,35$).

Tabelle 12
Komplikationen und klinisches Ergebnis in Abhängigkeit des Rekanalisationserfolges

Rekanalisation		Komplikationen		mRS Entlassung Mittelwert ± SD
TICI 2b-3	48 (86%)	Intrakranielle Blutung	15 (31%) *	3,0 ± 1,7
		sICH	5 (19%)	
		Mortalität	2 (4%)	
TICI 0-2a	8 (14%)	Intrakranielle Blutung	5 (50%) **	4,4 ± 1,4
		sICH	1 (13%)	
		Mortalität	2 (25%)	

* am häufigsten *parenchymatöses Hämatom Typ 2 nach ECASS (Definition s. Abschnitt 3.2.2, Seite 16)*^{43,44} und Subarachnoidalblutungen, jeweils n = 6

** am häufigsten Subarachnoidalblutungen, n = 2

n Anzahl; TICI *Thrombolysis in Cerebral Infarction*; sICH *symptomatische intrakranielle Hämorrhagie (Definition s. Abschnitt 3.2.2)*; mRS *modified Rankin Scale*; SD *Standardabweichung*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, inwiefern sich die Rate der periprozeduralen Komplikationen sowie die klinischen Ergebnisse in Abhängigkeit einer proximalen oder distalen Verschlusslokalisation unterschieden. Als proximaler M2 Verschluss wurde ein Gefäßabbruch unmittelbar angrenzend an den Aufteilungsbereich der A. cerebri media in die M2 Äste definiert. Als distaler M2 Verschluss wurde ein Gefäßabbruch definiert, welcher distant zu dem Aufteilungsbereich der A. cerebri media lokalisiert ist. 34 Individuen zeigten einen proximalen Verschluss (59,6%) und 23 einen distalen Verschluss (40,4%). Zwischen den beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des klinischen Outcomes auf der mRS (medianer mRS jeweils 4, p = 0,81) und NIHSS (medianer NIHSS proximal 6 vs. distal 5 (p = 0,53) oder der prozeduralen Komplikationsrate festgestellt (s. Tabelle 13).

Tabelle 13
Komplikationen und klinisches Ergebnis in Abhängigkeit der Verschlusshöhe

Verschlussort		Komplikationen		mRS Entlassung Mittelwert ± SD
M2 proximal	34 (60%)	Intrakranielle Blutung	8 (24%) *	3,2 ± 1,6
		sICH	1 (3%)	
		Mortalität	1 (3%)	
M2 distal	23 (40%)	Intrakranielle Blutung	8 (35%) **	3,2 ± 1,9
		sICH	5 (22%)	
		Mortalität	3 (13%)	

* am häufigsten Subarachnoidalblutungen n = 5

** am häufigsten PH-2, n = 5

n Anzahl; sICH *symptomatische intrakranielle Hämorrhagie* (Definition s. 3.2.2); mRS *modified Rankin Scale*; PH *parenchymatöses Hämatom nach ECASS* (Definition s. 3.2.2) ^{43,44}; SD *Standardabweichung*; Absolute Zahlen, sofern nicht anders angegeben

5 Diskussion

Seit dem Jahr 2015 ist dank der vielfach zitierten fünf groß angelegten, randomisierten Studien (MR CLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME) bekannt, dass im Fall von M1 Verschlüssen der A. cerebri media eine endovaskuläre Rekanalisationstherapie zusätzlich zu der etablierten intravenösen Lysetherapie die Rekanalisationsraten und damit das klinische Ergebnis der Betroffenen deutlich verbessert ²¹⁻²⁵. Beispielsweise lag in der MR CLEAN Studie die Wiedereröffnungsrate der Interventionsgruppe bei 75,4 % versus 32,9 % in der Kontrollgruppe, die nicht mechanisch thrombektomiert wurde. Eine vergleichbar groß angelegte und randomisierte Studie, die sich explizit auf M2 Segmentverschlüsse konzentriert, gibt es bis heute nicht. Jedoch existieren kleinere, teils retrospektive, teils prospektive Studien, von denen einige auch multizentrisch angelegt wurden. Darüber hinaus wächst die Zahl der Metaanalysen und Reviews in den letzten Jahren stetig an. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der im Rahmen dieser Arbeit erstellten Publikation (2020) variieren die Ergebnisse der Autoren hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität der M2 Thrombektomie erheblich. Darunter befinden sich auch eine Reihe von Studien, die über eine hohe Rekanalisationsrate mit einem gutem klinischem Ergebnis bei gleichzeitig niedriger Komplikationsrate berichten ^{31,32,35}. Unsere Studie unterstreicht diese Beobachtungen und zeigt, dass Patienten und Patientinnen mit einem ischämischen Schlaganfall auf Grundlage eines M2 Segmentverschlusses von einer mechanischen Rekanalisation profitieren.

Im Februar 2019 wurde durch die *European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT)* und die *European Stroke Organization (ESO)* eine Überarbeitung der europäischen Leitlinien zur Akuttherapie des Schlaganfalls veröffentlicht. Bezüglich des M2 Verschlusses besteht ein Konsens der Leitliniengruppe, dass die mechanische Thrombektomie für die Betroffenen sinnvoll ist, obwohl es zu diesem Zeitpunkt noch an Evidenz mangelte ⁴⁶. Anfang des Jahres 2019 wurden folglich bereits die Weichen für eine breitere Anwendung der M2 Thrombektomie gestellt. Gleichzeitig befürchteten jedoch andere Autoren eine dadurch verursachte erhebliche Mehrbelastung der ohnehin schon strapazierten Schlaganfallzentren ⁴⁷.

Unseres Wissens ist die im Rahmen dieser Arbeit veröffentlichte Studie die erste, die die Sicherheit und Wirksamkeit der M2 Thrombektomie insbesondere im Hinblick auf die anatomische Unterteilung der M2 Äste untersucht. Ferner gibt es bis dato keine andere Studie, die das funktionelle Ergebnis der M2 Thrombektomie spezifisch in Abhängigkeit der betroffenen M2 Ast Gruppe beleuchtet. Bis heute fehlt es an weiteren Studien, die die anatomischen Charakteristika der M2 Verzweigungen in ihren Ergebnissen berücksichtigen. Unterschiedliche Kategorisierungen der distalen Gefäße erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Analysen, sodass weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten zu M2 Verschlüssen notwendig sind.

In unserer Kohorte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Rekanalisationsrate hinsichtlich der betroffenen M2 Ast Gruppe festgestellt werden. Es zeichnete sich jedoch der Trend ab, dass in zentralen und parietotemporalen M2 Ästen tendenziell bessere Rekanalisationsergebnisse erzielt werden konnten als in den frontalen M2 Ast Gruppen. Denkbare Begründungen sind die schlechtere mechanische Zugänglichkeit der frontalen M2 Äste mit stärkeren proximalen Krümmungen und einer nur kurzen Strecke bis zur häufig nahezu rechtwinkligen M3-Aufteilung des frontoopperkulären Astes, die ein zurückhaltendes Vorgehen rechtfertigt. Diese Beobachtung könnte ein Ausgangspunkt für nachfolgende Forschungsprojekte sein.

Betrachtet man die prä-, peri- und postinterventionellen Daten der Gesamtkohorte dieser Studie ungeachtet der genauen anatomischen Lokalisation des M2 Ast Verschlusses, so lassen sich diese gut mit Daten der gängigen Literatur vergleichen.

Die Ausgangscharakteristika und Basisdaten der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen ähneln durchaus denen anderer Studien. Chen et al. veröffentlichten 2017 eine Übersichtsarbeit über 8 Studien, die jeweils zwischen den Jahren 2014 und 2017 M2 Verschlüsse untersucht haben ³⁶. Hier lag der mediane Basis NIHSS bei 10-16, in dieser Arbeit bei 11. Der mediane Basis ASPECTS lag laut Chen et al. bei 9-10, in der vorliegenden Arbeit bei 10. Daten zum Basis mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme sind in der aktuellen Literatur nicht verfügbar.

Auch die periprozeduralen Daten dieser Arbeit stehen im Einklang mit den Angaben anderer Autoren. So betrug die mittlere Eingriffsdauer im hiesigen Schlaganfallzentrum 68 ± 42 Minuten und entspricht damit der Bandbreite anderer Studien, beispielsweise 103 ± 8 Minuten bei Bhogal et al. oder 49 ± 28 Minuten bei Dorn et al. ^{32,35}. Die mittlere Dauer von Symptombeginn bis zur Rekanalisation des M2 Gefäßes war mit 259 ± 85 Minuten in dieser Studie kürzer als bei Bhogal et al ($399 \pm 7,5$ Minuten), jedoch ähnlich zu den Angaben von Dorn et al. (247 ± 132 Minuten).

Wesentlich für die Bewertung der Wirksamkeit der M2 Thrombektomie ist die Rate der erfolgreichen Rekanalisationen. Diese wird sowohl in dieser Studie als auch flächendeckend in der gängigen Literatur als TICI 2b-3 definiert (s. Abschnitt 3.2.2). In dieser Studie lag die Rate erfolgreicher Rekanalisationen bei 86%. In der Übersichtsarbeit von Chen et al. lag diese im Schnitt niedriger, bei durchschnittlich 78% ³⁶. Eine post-hoc-Analyse gepoolter Daten aus den Studien STAR (Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization), SWIFT (Solitaire With the Intention for Thrombectomy) und SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment), die ebenfalls Teil der Übersichtsarbeit von Chen et al. sind, ergab jedoch eine Rate von 85%, welche im Einklang mit den im Rahmen dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen steht ⁴⁸. Unter Berücksichtigung mehrerer weiterer Studien zeigt sich hinsichtlich der

Rekanalisationsrate eine Bandbreite von 78 – 93,3%^{31,32,35,48,49}. In der größer angelegten Studie der Autoren Bhogal et al. wurden 585 Patienten und Patientinnen überprüft, von denen 479 M1 Verschlüsse und 106 M2 Verschlüsse aufwiesen. Die Rate erfolgreicher Rekanalisationen ergab in der M1 Kohorte hier 88,5% und in der M2 Kohorte 90,5%, was den Daten der aktuellen Arbeit Studie ähnelt³⁵. Darüber hinaus fanden die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen den Rekanalisationsraten von M1 und M2 Verschlüssen. Das könnte darauf hindeuten, dass die mechanische Thrombektomie von M2 Verschlüssen genauso effektiv sein könnte wie die bereits etablierte Thrombektomie von M1 Verschlüssen. Deutlich ungünstigere Rekanalisationsraten zeigte eine gepoolte Analyse dreier älterer interventioneller Schlaganfallstudien (PROACTII, IMS und IMSII) von Rahme et al. mit einer TICl 2-3 Rate von nur 58,1%³⁰. Auch eine post-hoc-Analyse älterer Daten aus der IMSIII-Studie von Tomsick et al. zeigte mit einer TICl 2b-3 Rate von nur 39% eher ein schwaches Ergebnis für die M2 Thrombektomie³⁴. Höchstwahrscheinlich ist dieser Umstand auf die Einbeziehung älterer Daten aus den Jahren 1999 bis 2013 zurückzuführen, in denen sowohl die Interventionstechniken als auch die Materialien bei Weitem nicht so entwickelt waren wie heutzutage und Thrombektomien noch überwiegend ohne Stent-Retriever durchgeführt wurden.

Die Beurteilung des funktionellen klinischen Ergebnisses erfolgte in dieser Studie unter anderem anhand des mRS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Ein gutes klinisches Ergebnis wurde definiert als mRS 0-2, das heißt eine selbstständige Versorgung soll möglich sein. In dieser Studie konnten das 38% der Betroffenen bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung aufweisen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die anderen Arbeiten den mRS nach einer dreimonatigen Nachbeobachtungsphase zur Bewertung des klinischen Ergebnisses heranziehen. Dadurch ergibt sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit der kurzfristigen Nachverfolgungszeit dieser Studie. Mehrere Studien berichten über eine Bandbreite eines 3-Monats-mRS ≤ 2 von 60-63%^{31,32,36,48,49}. Es wurden jedoch auch ungünstigere Ergebnisraten von 41-56% berichtet^{30,34,35}. Auf Grund immer besser werdender Neurorehabilitationsmaßnahmen kann man annehmen, dass sich die Patienten und Patientinnen der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte im Verlauf der ersten Monate nach Krankenhausentlassung klinisch weiter verbessern könnten.

Hinsichtlich des NIHSS-Scores bei Krankenhausaufnahme und -entlassung findet sich eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Autoren. Die Daten dieser Studie zeigen einen NIHSS-Score bei Aufnahme von im Mittel $11,5 \pm 5$ ähnlich zu den Basisdaten von Dorn et al. mit einem mittleren NIHSS $13,7 \pm 8$ ³². Auch der NIHSS-Score bei Entlassung zeigte sich kongruent mit einem Mittelwert von $6,8 \pm 5,7$ in dieser Studie versus einen Mittelwert von $7,4 \pm 9,8$ bei Dorn et al.³².

In dieser Studie konnte ein signifikant besseres klinisches Ergebnis (mRS 0-2) korrelierend zu einer besseren Rekanalisationsrate (TICI 2b-3) beobachtet werden. Im Gegensatz dazu konnten Rahme et al. in deren Arbeit keinen positiven Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Rekanalisation und einem guten klinischen Ergebnis nachweisen mit einem TICI 2a-3 von nur 58,1% bei Individuen mit einem mRS 0-2 nach 3 Monaten ³⁰.

In dieser Arbeit wurde eine Rate von 10,5% symptomatischer intrakranieller Blutungen als Ausdruck einer therapeutisch relevanten Komplikation beobachtet. Dies ist vergleichbar mit der Rate von 9% symptomatischen Blutungen bei Flores et al ³¹. Die Übersichtsarbeit von Chen et al., die auch die Daten von Flores et al. einschließt, zeigt insgesamt eine niedrigere Rate symptomatischer Blutungen von 5% , die auch mit den Beobachtungen von Bhogal et al. (5%) übereinstimmt ^{35,36}. Lediglich die gepoolte Analyse älterer Daten (PROACTII, IMS, IMSII) von Rahme et al. verzeichnete eine höhere Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen von 17,4% ³⁰. Dem könnte eine niedrigere Qualität der mechanischen Thrombektomietechniken in früheren Jahren zu Grunde liegen.

Im Gegensatz zu der Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen lag die Mortalitätsrate dieser Studie mit 7% niedriger als die von Chen et al. (11%), Tomsick et al. (12%) oder Rahme et al. (18%) ^{30,34,36}. Verglichen mit den fünf großen randomisierten Studien, welche die mechanische Thrombektomie in M1 Segmentverschlüssen untersuchten (MRCLEAN, EXTEND IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME), zeigte diese Studie hinsichtlich der M2 Segmentverschlüsse zwar eine etwas höhere Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen (4,4% versus 10,5%), jedoch eine geringere Mortalität (15,3% versus 7%) ^{21-25,49}. Auch Bhogal et al. beschreiben eine geringere Mortalität für M2 Verschlüsse versus M1 Verschlüsse mit einem Verhältnis von 7% zu 21% ³⁵. Die Tendenz häufigerer Blutungskomplikationen der M2 Thrombektomien verglichen zu M1 Thrombektomien bei jedoch insgesamt geringerer Mortalität könnte dadurch erklärt sein, dass die M2 Äste naturgegeben fragiler und dadurch möglicherweise blutungsanfälliger sind als das deutlich kaliberstärkere M1 Segment. Ferner ist bei Komplikationen der M2 Thrombektomie das betroffene Areal kleiner als bei Komplikationen der M1 Thrombektomie, sodass die Komplikationen hier weniger schwerwiegend sein könnten und daher seltener zum Tod führen.

Wie in jeder Studie finden sich auch in dieser Arbeit Limitationen, die im Folgenden erläutert werden sollen. Das hier gewählte retrospektive und monozentrische Design erlaubt keine vollständig generalisierbaren Schlussfolgerungen. Jedoch zeigen die Beobachtungen dieser Studie Tendenzen, die für die Durchführung einer Thrombektomie im Fall von M2 Verschlüssen sprechen. Dieser Trend sollte in Folgestudien mit einem prospektiven und multizentrischen Design überprüft werden. Die nicht nachweisbare statistische Signifikanz einiger Analysen kann aufgrund der relativ

geringen Fallzahl zum Teil durch zu geringe statistische *Power* begründet sein, was eine weitere Limitation darstellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte der Einfluss einer zusätzlichen intravenösen Lysetherapie auf das klinische Gesamtergebnis nicht weiter analysiert werden. Die Mehrheit dieser Studienkohorte wurde sowohl mittels intravenöser Lysetherapie als auch mittels einer mechanischen Rekanalisation behandelt (75,4%). Es existieren zahlreiche Hinweise, dass die Verabreichung einer intravenösen Lysetherapie mit einem verbesserten Rekanalisationsergebnis korreliert⁵⁰. Möglicherweise leistet die intravenöse Lysetherapie einen größeren relativen Beitrag zur Rekanalisation in den kleineren M2 Ästen als in den größeren M1 Ästen, der sich nicht unmittelbar in den initialen diagnostischen Serienangiogrammen widerspiegelt. Dieser Cofaktor sollte ebenfalls in Folgestudien untersucht werden. Im hiesigen Schlaganfallzentrum wird tendenziell dazu geneigt, Patienten und Patientinnen, die keine intravenösen Lysetherapie bekommen können, eher einer mechanischen Rekanalisation zu unterziehen, anstatt gar keine Therapieoption anzubieten. Diese Vorgehensweise liegt jedoch im Ermessen der jeweils behandelnden Fachkräfte. Im Untersuchungszeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2017 haben sich die neuroradiologischen Techniken und verwendeten Materialien der hiesigen Abteilung weiterentwickelt, dies erfolgte jedoch in weitgehender Übereinstimmung mit den Erfahrungen in anderen Zentren. Die endgültige Indikationsstellung sowie die Auswahl von Technik und Material lag letztendlich im Ermessen des diensthabenden Interventionalisten / der diensthabenden Interventionalistin, obgleich eine relative Limitierung der Freiheitsgrade durch die Beschaffung nur bestimmter Materialien vorlag. Weitere Kofaktoren wie Begleitmedikationen, Begleiterkrankungen oder der Grad der Kollateralzirkulation wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Leider konnte aufgrund methodischer Barrieren kein mRS nach einer dreimonatigen Nachbeobachtungszeit erhoben werden. Eine Abschätzung des langfristigen Nutzens der Intervention sowie die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist dadurch erschwert. Eine Folgestudie mit einer größeren Kohorte und Berücksichtigung von Langzeitparametern wie etwa dem mRS nach 3 Monaten befindet sich bereits in Planung. Als letzter Punkt sei an dieser Stelle noch einmal die anatomische Variabilität der M2 Gefäße betont, die zu einer erschwerten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Autoren beiträgt.

5.1 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese im Jahr 2020 im *Journal of Neurological Sciences* publizierte Arbeit eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Konstitution zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei Patienten und Patientinnen mit akutem M2 Verschluss nach stattgehabter mechanischer Rekanalisation⁵¹. Komplikationen kamen in dieser Studienkohorte nur

selten vor und zeigten wenig klinische Relevanz. Unterschiede des klinischen Ergebnisses oder der prozeduralen Komplikationen hinsichtlich der genauen anatomischen Lage des betroffenen M2 Astes konnten nicht mit statistischer Signifikanz gezeigt werden. Die Ergebnisse legen insgesamt nahe, dass eine mechanische Thrombektomie bei Patienten mit M2 Verschlüssen durchgeführt werden sollte, obwohl zur Untermauerung weitere Studien mit größeren Stichprobengrößen, vorzugsweise in einem randomisierten, multizentrischen Design, erforderlich sind.

Weniger als ein Jahr nach der Publikation dieser Arbeit führte die Summe mehrerer kleiner und mittelgroß angelegter Studien zu einer Evolution der Leitlinie der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, die von der deutschen Gesellschaft für Neurologie am 21. Mai 2021 veröffentlicht wurde. Diese neue S2e Leitlinie empfiehlt erstmals die mechanische Thrombektomie explizit auch von M2 Ast Verschlüssen ⁵².

Abschließend lässt sich der Einzug der M2 Thrombektomie in die deutschen Leitlinien als sehr positiv bewerten und zeigt, dass sich die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Studie bereits im Jahr 2020 hervorragend in die wissenschaftliche Entwicklung dieses Fachbereichs eingefügt haben.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Veltkamp R, et al. S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Dtsch. Gesellschaft für Neurol. Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Ther. der Neurol. 2012.
- 2 Herold G et al. Innere Medizin. Auflage Köln, 2017.
- 3 Hennerici M.G., Kern R., et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Dtsch. Gesellschaft für Neurol. Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Ther. der Neurol. 2017.
- 4 Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 2008; **26**: 871–95.
- 5 DIMDI - ICD-10-GM Version 2018.
- 6 Todesursachen - Verteilung der häufigsten Todesursachen in Deutschland 2018 | Statista. www.statista.com (zugegriffen Okt 3, 2021)
- 7 Stroke incident cases select countries worldwide 2016 | Statista. www.statista.com (zugegriffen Okt 3, 2021)
- 8 Stroke deaths select countries worldwide 2016 | Statista. www.statista.com (zugegriffen Okt 3, 2021)
- 9 Hacke W. Neurologie, 14. Auflag. Springer Verlag, 2016.
- 10 Diener H.-C., Grau A. BS et al. Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e-Leitlinie, 2018. Dtsch. Gesellschaft für Neurol. .
- 11 Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker K. Kopf, Hals und Neuroanatomie, Prometheus, Lernatlas der Anatomie, 3. Edition. Georg Thieme Verlag, 2012.
- 12 Garzors N. BASICS Neuroanatomie. Elsevier Urban & Fischer, München, 2009.
- 13 Stroke Symptoms | American Stroke Association. www.stroke.org (zugegriffen Okt 8, 2021)
- 14 Dohmen C, Bösel J. Akutes fokale-neurologisches Defizit in der Notaufnahme. *Nervenarzt*. 2017; **88**: 616–24.
- 15 Saver JL. Time is brain - Quantified. *Stroke*. 2006; **37**: 263–6.

- 16 Ringleb PA, Roland Veltkamp H. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015-Rekanalisierende Therapie-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Rekanalisierende Therapie Entwicklungsstufe: S2k. 2016. www.dgn.org (zugegriffen Jan 1, 2022).
- 17 Emberson J, Lees KR, Lyden P, *u. a.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**: 1929–35.
- 18 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *u. a.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1317–29.
- 19 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *u. a.* Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2012; **379**: 2364–72.
- 20 Big-at-v A. Actilyse-Pulver und Lösungsmittel PACKUNGSBEILAGE. 2010.
- 21 Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *u. a.* A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 11–20.
- 22 Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *u. a.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1009–18.
- 23 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *u. a.* Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1019–30.
- 24 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *u. a.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2296–306.
- 25 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *u. a.* Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2285–95.
- 26 Maegerlein C, Berndt MT, Mönch S, *u. a.* Further Development of Combined Techniques Using Stent Retrievers, Aspiration Catheters and BGC : The PROTECT PLUS Technique. *Clin Neuroradiol* 2020; **30**: 59–65.
- 27 Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, *u. a.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**: 1723–31.
- 28 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *u. a.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; **378**: 11–21.

- 29 Albers GW, Marks MP, Kemp S, *u. a.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**: 708–18.
- 30 Rahme R, Yeatts SD, Abruzzo TA, *u. a.* Early reperfusion and clinical outcomes in patients with M2 occlusion: pooled analysis of the PROACT II, IMS, and IMS II studies. *J Neurosurg* 2014; **121**: 1354–8.
- 31 Flores A, Tomasello A, Cardona P, *u. a.* Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentriever: A descriptive multicenter experience. *J Neurointerv Surg* 2015; **7**: 234–7.
- 32 Dorn F, Lockau H, Stetefeld H, *u. a.* Mechanical Thrombectomy of M2-Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; **24**: 1465–70.
- 33 Sheth SA, Yoo B, Saver JL, *u. a.* M2 occlusions as targets for endovascular therapy: Comprehensive analysis of diffusion/perfusion MRI, angiography, and clinical outcomes. *J Neurointerv Surg* 2015; **7**: 478–83.
- 34 Tomsick TA, Carrozzella J, Foster L, *u. a.* Endovascular therapy of M2 occlusion in IMS III: Role of M2 segment definition and location on clinical and revascularization outcomes. *Am J Neuroradiol* 2017; **38**: 84–9.
- 35 Bhogal P, Bücke P, AlMatter M, *u. a.* A Comparison of Mechanical Thrombectomy in the M1 and M2 Segments of the Middle Cerebral Artery: A Review of 585 Consecutive Patients. *Interv Neurol* 2017; **6**: 191–8.
- 36 Chen CJ, Wang C, Buell TJ, *u. a.* Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Middle Cerebral Artery M2 Segment Occlusion: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2017; **107**: 684–91.
- 37 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet (London, England)* 2000; **355**: 1670–4.
- 38 Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; **2**: 200–15.
- 39 Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**: 604–7.
- 40 Brott T, Adams HP, Olinger CP, *u. a.* Measurements of acute cerebral infarction: A clinical

- examination scale. *Stroke* 1989; **20**: 864–70.
- 41 Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, *u. a.* Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003; **34**.
DOI:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
- 42 Goyal M, Fargen KM, Turk AS, *u. a.* 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg* 2014; **6**: 83.
- 43 Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008; **79**: 1093–9.
- 44 Larrue V, Von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; **32**: 438–41.
- 45 R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2018.
<https://www.r-project.org/>.
- 46 Turc G, Bhogal P, Fischer U, *u. a.* European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J. Neurointerv. Surg.* 2019; **0**: 1–30.
- 47 Ornello R, Carolei A. Primary stroke centers: are they worthy of an upgrade? *Intern. Emerg. Med.* 2019; **14**: 333–4.
- 48 Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, *u. a.* Mechanical thrombectomy for isolated M2 occlusions: A post hoc analysis of the star, swift, and SWIFT PRIME studies. In: *American Journal of Neuroradiology*. *American Journal of Neuroradiology*, 2016: 667–72.
- 49 Sarraj A, Sangha N, Hussain MS, *u. a.* Endovascular therapy for acute ischemic stroke with occlusion of the middle cerebral artery M2 segment. *JAMA Neurol* 2016; **73**: 1291–6.
- 50 Heider DM, Simgen A, Wagenpfeil G, *u. a.* Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2020; : 1–9.
- 51 Ivan VL, Rubbert C, Caspers J, *u. a.* Mechanical thrombectomy in acute middle cerebral artery M2 segment occlusion with regard to vessel involvement. *Neurol Sci* 2020; **41**: 3165–73.
- 52 Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls,

S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Turowski für die Ermöglichung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Mein Dank gilt nicht nur für seine methodische und wissenschaftliche Unterstützung, sondern explizit auch für seine intellektuellen Denkanstöße, kritischen Diskussionen und Anregungen.

Ein besonderer Dank gilt auch den Herren Dr. Marius Kaschner, Prof. Julian Caspers und Dr. Christian Rubbert. Ich weiß die immerwährende Ansprechbarkeit bei Fragen und Problemen, die exzellente Betreuung und die unermüdliche Hilfs- und Diskussionsbereitschaft in höchstem Maße zu schätzen.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinen Eltern Dr. Dr. Viforel Ivan und Dr. Violetta Ivan, die zeitlebens viel mehr als nur Vorbilder für mich sind. Nur durch meine Eltern habe ich gelernt mich Herausforderungen zu stellen, an Fehlern zu wachsen und meinen eigenen Fähigkeiten zu vertrauen. Ihr habt in mir eine intrinsische Begeisterung geweckt, die mich immer weitermachen und nie aufgeben lässt.

Ohne Euch könnte ich niemals da sein, wo ich heute bin.