

Aus dem Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

Nutzen und Grenzen der mechanischen Thrombektomie bei ischämischem
Schlaganfall mit unbekanntem Symptombeginn: 90 Tage Outcome bei
Selektion anhand multiparametrischer Bildgebung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Philipp Schad
aus Wuppertal

promoviert am 30. November 2018

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Mpotsaris
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Goldbrunner

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Universitätsprofessor Dr. med. Anastasios Mpotsaris
Dr. med. Volker Maus

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.04.2017

Unterschrift:

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität zu Köln ermittelt und im Anschluss von mir eigenständig aus dem Klinikinformationssystem extrahiert und ausgewertet.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich noch herzlich bei den Personen bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation in vielerlei Hinsicht unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr.med. Anastasios Mpotsaris für seine engagierte Betreuung meiner Arbeit. Jederzeit konnte ich mich an ihn wenden, wenn Fragen oder Probleme aufgetreten sind oder ich schlicht den Überblick verloren habe. Diese Hilfe habe ich immer als sehr konstruktiv und gewinnbringend empfunden, vielen Dank!

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Volker Maus, der sich mehrfach Zeit genommen hat, um mir bei Fragen und Problemen bei der Auswertung der Daten zu helfen.

Eine große Stütze war auch meine Familie, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und in allen Belangen tatkräftig unterstützt und motiviert hat. Vielen Dank dafür und nicht zu vergessen für das Korrekturlesen meiner Arbeit!

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Luisa bedanken, die mir zur Seite gestanden hat und immer ein offenes Ohr hatte. Sie war mir außerdem immer eine Nasenlänge voraus und hat mich dadurch zusätzlich angespornt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Schlaganfall.....	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	10
1.1.3 Epidemiologie.....	11
1.2 Okklusion großer Hirnarterien.....	11
1.2.1 Arteria carotis interna [ACI] und Karotis-T.....	12
1.2.2 Arteria cerebri media [ACM].....	12
1.2.3 Vertebrobasiläres Stromgebiet.....	14
1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls.....	15
1.4 Nachbeobachtung eines Schlaganfall-Patienten.....	16
1.5 Reperfundierende Therapie.....	17
1.5.1 i.v.-Thrombolyse.....	18
1.5.2 Probleme der i.v. Thrombolyse.....	18
1.5.3 i.a.-Thrombolyse.....	19
1.5.4 Mechanische Thrombektomie.....	20
1.5.5 MERCI & Penumbra-System.....	20
1.5.6 Stent-Retriever.....	21
1.5.7 Bridging.....	23

1.6 Problem des "Wake-Up Stroke" bzw."SUO" / Strategien für Patienten, die aus dem Raster fallen	24
1.7 Zielsetzung dieser Arbeit.....	27
2. Material und Methoden.....	28
2.1 Patientenkollektiv.....	28
2.2 NIHSS: „National Institute of Health Stroke Scale"	29
2.3 Patientenselektion mittels multimodaler Bildgebung	30
2.3.1 Grundlagen des Schlaganfall-MRT	30
2.3.2 DWI	31
2.3.3 FLAIR und MR-Angiographie	32
2.3.4 CT-Angiographie und Perfusions-CT.....	32
2.3.5 Identifizierung von bedrohtem Gewebe per Mismatch-Prinzip: DWI/FLAIR und CT-P	33
2.3.6 ASPECT Score.....	35
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.5 Bildgebung und klinische Beurteilung des Behandlungserfolgs	37
2.6 Endovaskuläres Verfahren/Ablauf der stentgestützten Thrombektomie	39
2.7 Erfolgreiche Reperfusion& mTICI.....	40
2.8 Statistische Auswertung.....	42
3. Ergebnisse.....	43
3.1 Erfasstes Patientenkollektiv	43
3.2 Patientencharakteristika	43
3.3 Initiale Diagnostik & Therapie.....	44
3.3.1 Zeitlicher Verlauf	44

3.3.2	Bildgebung.....	46
3.3.3	Systemische Thrombolyse.....	48
3.4	Endovaskuläre Therapie.....	48
3.4.1	Reperfusionenraten.....	48
3.4.2	Dauer der Intervention.....	53
3.5	Postinterventionelle Diagnostik& Klinisches Outcome.....	55
3.5.1	ASPECTS.....	55
3.5.2	Intrazerebrale Blutungen.....	55
3.5.3	Klinisches Outcome.....	56
4.	Diskussion.....	60
5.	Zusammenfassung.....	65
6.	Literaturverzeichnis.....	67

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria Cerebri Anterior
AICA	Arteria Cerebelli Inferior Anterior
ASPECT	Alberta Stroke Program Early CT Score
BA	ArteriaBasilaris
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CTA	Computertomographische Angiographie
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EVT	Endovaskuläre Therapie
ACI	ArteriaCarotis Interna
IVT	Intravenöse Thrombolyse
LWT	Last Well Time
ACM	Arteria Cerebri Media
mRS	modified Rankin Scale
MT	Mechanische Thrombektomie
MTT	Mean Transit Time
mTICI	modified Thrombolysis in Cerebral Infarction
PICA	Arteria Cerebelli Inferior Posterior
r-tPA	recombinant-tissue Plasminogen Activator
(s)ICB	(symptomatische) Intracerebrale Blutung
SUO	Stroke of Unknown Onset
TTP	Time ToPeak
VA	ArteriaVertebralis
WUS	Wake-Up Stroke

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall zählt weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität [2]. In der weltweiten Todesursachenstatistik der WHO für das Jahr 2015 rangiert der Schlaganfall mit ca. 6,2 Millionen Todesfällen (11%) auf dem zweiten Platz hinter dem ischämischen Herzinfarkt[3] und stellt ebenfalls eine der Hauptursachen für dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter dar [4]. Aufgrund von Fortschritten bezüglich Prävention und verbesserten Behandlungsstrategien ist sowohl die Inzidenz, als auch die Mortalität des Schlaganfalls in hoch entwickelten Ländern in den letzten Jahren gesunken [5-7]. Zur Zeit verursachen die Folgen des Schlaganfalls in den westlichen Industrienationen etwa 2-5% der gesamten Gesundheitskosten und allein in Deutschland werden die Ausgaben für die gesundheitliche Versorgung von Patienten mit erstmaligem ischämischen Schlaganfall bis 2025 auf etwa 50 Milliarden Euro geschätzt [8].

1.1.1 Definition

Der Begriff „Schlaganfall“ beschreibt typischerweise ein akutes, neurologisches Defizit vaskulärer Ursache. Es wird differenziert zwischen zerebraler Ischämie (ischämischer Schlaganfall, engl. ischemic stroke) infolge einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns und Blutungen ins Gehirn (hämorrhagischer Infarkt, engl. intracerebral hemorrhage) oder in andere intrakranielle Kompartimente (z.B. Subarachnoidalraum). Dabei sind ca. 80-85% aller Schlaganfälle ischämischer Natur, 10-15% werden durch intrazerebrale Blutungen verursacht und etwa 5% entstehen aufgrund einer Subarachnoidalblutung [2]. Das klinische Erscheinungsbild lässt allerdings keine eindeutige Unterscheidung zwischen einem ischämischen Infarkt und einer Hirnblutung zu, weswegen eine rasche diagnostische Klärung mittels bildgebender Verfahren anzustreben ist, zum Beispiel per Computertomographie.

1.1.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich der häufigste Schlaganfall-Typ untersucht, der ischämische Schlaganfall. Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein partieller oder kompletter Verschluss eines oder mehrerer hirnersorgender Gefäße zugrunde, der bei unzureichender Kollateralisierung zu einer Unterbrechung der Blut- und somit auch der Sauerstoffzufuhr im Gehirn führt. In der grauen Hirnsubstanz beträgt der normale Blutfluss 80 ml/100g Hirngewebe pro Minute. Bei Blutflussraten im Bereich von 25 bis 15 ml/100g/min ist die Hirnfunktion bereits eingeschränkt, allerdings ist dieser Zustand noch reversibel. Eine Hirnperfusion unterhalb des kritischen Wertes von 15ml/100g/min bedingt ein Absterben des Hirngewebes bzw. einen Infarkt [9]. Klinisch sind dabei zeitlich sehr variable Verläufe und aufgrund der Vielzahl der möglicherweise betroffenen Hirnareale sehr unterschiedliche Erscheinungsformen möglich, wobei z.B. häufig Lähmungen, Sprach- und Sensibilitätsstörungen zu beobachten sind [2, 10].

Ursächlich für die Entstehung ischämischer Schlaganfälle sind insbesondere thrombembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen. Als Mikroangiopathie wird eine meist durch Hypertonie hervorgerufene Wandveränderung an kleinen Arteriolen bezeichnet, die zu multiplen Gefäßverschlüssen führt und in Form lakunärer Infarkte an Hirnstamm und Basalganglien zu beobachten ist.

Makroangiopathien stellen sich oft als arteriosklerotisch bedingte Gefäßstenosen und thrombembolische Verschlüsse der zerebralen Gefäße in Form von Territorialinfarkten oder im Falle einer hämodynamischen Ursache als Endstrom- und Grenzzoneninfarkte dar. Die Ursprungsorte der Embolien schließen das Herz, die aufsteigende Aorta und die hirnersorgenden Arterien ein [11].

1.1.3 Epidemiologie

Gemäß epidemiologischer Daten aus dem Jahr 2015 ereignen sich in Deutschland pro Jahr ungefähr 89.000 Schlaganfälle[12]. Bei Männern sind dabei höhere Inzidenzraten zu beobachten, was sich aber aufgrund höherer Lebenserwartung bei Frauen nicht in den absoluten Zahlen widerspiegelt.

Da die Schlaganfallhäufigkeit mit steigendem Alter deutlich zunimmt (ca. die Hälfte aller Patienten mit erstmaligem Ereignis ist über 73 Jahre alt [13]), stellt der Schlaganfall vor allem wegen der demographischen Entwicklung eine bedeutende Herausforderung dar. So wird zum Beispiel in Deutschland eine Zunahme an Schlaganfallpatienten um mehr als 60% bis zum Jahr 2050 erwartet [14].

1.2 Okklusion großer Hirnarterien

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Behandlung akuter Verschlüsse der großen, hirnversorgenden Arterien, weswegen im Folgenden die entsprechenden anatomischen Grundlagen näher erläutert werden.

Die Blutversorgung des Gehirns lässt sich in ein „vorderes Stromgebiet“ und ein „hinteres Stromgebiet“ einteilen. Das vordere Stromgebiet wird über die Arteria cerebri anterior [ACA] und Arteria cerebri media [ACM] gespeist, die auf beiden Seiten jeweils aus der rechten und linken A. carotis interna entspringen. Das hintere Stromgebiet bildet sich aus dem Zusammenschluss der Aa. vertebrales zur A. basilaris, die sich schließlich wieder in die beiden Aa. cerebri posteriores aufteilt. Verbunden sind die beiden Gebiete an der Schädelbasis über einen großen Anastomosenkreis, den Circulus arteriosus cerebri (Willisii), welcher bei einem Engpass im Versorgungsgebiet einer der großen Arterien die Blutzufuhr über Kollateralen sicherstellen soll [15]. Dieser ist allerdings nur in 25% der Fälle vollständig angelegt und verfügt über eine Reihe anatomischer Normvarianten. Häufig zu beobachten ist dabei zum Beispiel eine Hypo- bzw. Aplasie der A. communicans anterior und/oder der A. communicans posterior. Ebenfalls häufig ist ein embryonaler Abgang der A. cerebri posterior aus der A. carotis interna[16].

1.2.1 Arteria carotis interna [ACI] und Karotis-T

Im Hinblick auf den intrakraniellen Verlauf der A. carotis interna ist vor allem die Aufzweigungsstelle der Arterie in die beiden großen, hirnersorgenden Gefäße A. cerebri anterior und A. cerebri media wichtig, das sog. „Karotis-T“, welches auch als Bestandteil des Circulus arteriosus Willisii einen wichtigen Beitrag zur kollateralen Blutversorgung der Hemisphären leistet. Akute Verschlüsse dieses distalen Segmentes der ACI sind sehr häufig thrombembolisch durch kardiale und seltener auch karotidale Emboli verursacht. Das Karotis-T als Prädilektionsstelle für größere Embolien ergibt sich dadurch, dass es die erste wesentliche, physiologische Engstelle im Karotisstromgebiet darstellt. Ein größerer, dort festgesetzter Embolus kann sich durch zusätzliche Thrombosierung an beiden Enden noch stark ausdehnen und neben Gefäßverschlüssen in den proximalen Anteilen A1 der ACA und M1 der ACM ebenso z. B. die Abgänge der A. choroidea anterior oder lenticulostriataler Gefäße verschließen. Verschlüsse dieser Art bringen meistens eine enorme Thrombuslast mit sich und führen zu großen Infarkten mit Beteiligung der Capsula interna, der Basalganglien und Teilen des Frontal-, Temporal- und Parietallappens, mit der Folge schwerer, neurologischer Ausfälle [17-19].

1.2.2 Arteria cerebri media [ACM]

Ein Infarkt im Stromgebiet der A. cerebri media ist die häufigste Form des ischämischen Schlaganfalls. Als hämodynamisch direkte Fortsetzung der ACI (gemessen am Kaliber) erstreckt sie sich über weite Teile des Gehirns und versorgt nicht nur einen Großteil des sensorischen und motorischen Kortex, sondern auch die Stammganglien und kortikospinalen Trakte mittels perforierender Äste (Aa. lenticulostriatæ), die in ihrer Funktion als Endarterien kaum kollateralisiert sind [11]. Darüber hinaus übernimmt die

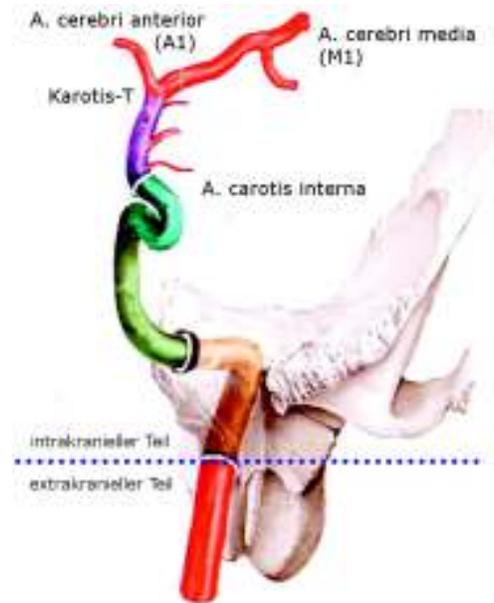


Abbildung 1: Verlauf der ACI mit Karotis-T und den Abgängen der ACA und der ACM

In Anlehnung an: Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie, 2006

ACM die Blutversorgung weiterer, wichtiger Zentren, wie z.B. die der motorischen und sensorischen Sprachzentren in der dominanten Hemisphäre. Der anatomische Verlauf der ACM wird in mehrere Segmente unterteilt: Das als Mediahauptstamm bezeichnete M1-Segment (auch: Pars sphenoidalis) erstreckt sich vom Abgang der ACM aus der Karotisbifurkation horizontal bis in die Fissura lateralis [Sylvii], die eine Furche zwischen Parietal- und Temporallappen des Gehirns darstellt. Von diesem Gefäßabschnitt zweigen auch die lenticulostriaten Gefäße ab und stellen die Blutzufuhr der Capsula interna, größerer Teile der Basalganglien und teilweise die des paraventriculären Marklagers sicher. Außerdem lässt sich über den Abgang der lenticulostriaten Perforatoren das M1-Segment zusätzlich in einen proximalen und einen distalen Anteil unterteilen. Das Segment M2 bezieht sich auf den insulären Part der ACM, die sich am Limen insulae meist in zwei Hauptäste aufteilt, die steil nach oben ziehen und von denen je einer den Frontal- und Parietallappen bzw. den Temporal- und Okzipitallappen versorgt [20].

Infarkte im Hauptstamm der A. cerebri media sind aufgrund der Größe ihres Versorgungsgebietes (nahezu zwei Drittel einer Großhirnhemisphäre) und ihrer erheblichen funktionellen Bedeutung häufig sehr ausgedehnt und gehen mit erheblichen neurologischen Ausfällen einher. Bei einem proximalen M1-Verschluss ist darüber hinaus ein retrogrades Einwachsen des Verschlusses in das Karotis-T durch sich auflagernde Abscheidungsthromben möglich. Klinisch imponiert meist ein kontralaterales, motorisches und sensorisches Defizit, das je nach beteiligter Hemisphäre zum Beispiel auch von einer Aphasie begleitet werden kann. Die Schwere eines Mediainfarktes macht eine zeitnahe und ausreichende Wiedereröffnung des Verschlusses erstrebenswert [21].

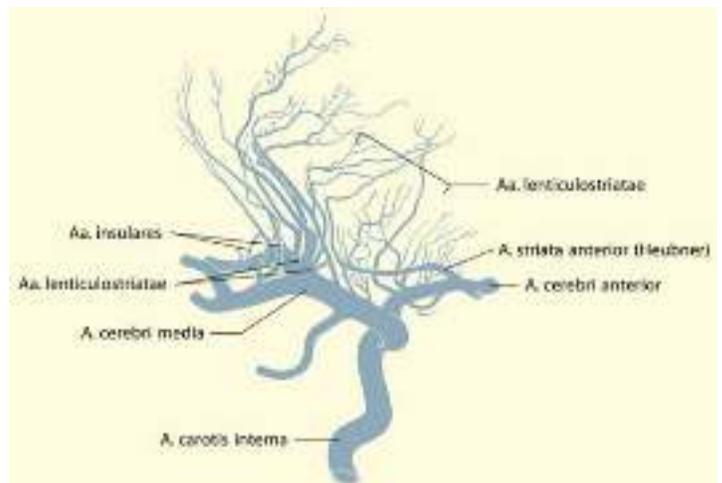


Abbildung 2: intrakranielle Aufteilung der ACI in ACM und ACA mit basalen, zentralen Arterien;

aus: Hacke, Neurologie, 2006

1.2.3 *Vertebrobasiläres Stromgebiet*

Die paarig angelegte A. vertebralis [VA] zweigt sich als erster Ast aus der A. subclavia ab und zieht durch die Foramina processus transversi der zervikalen Wirbel (C6-C1) in Richtung des Atlas. Sie durchbricht die Membrana atlantooccipitalis posterior, ebenso wie die Dura mater und tritt lateral der Medulla oblongata durch das Foramen Magnum in die Schädelhöhle ein, um sich schließlich am kaudalen Rand des Pons mit der A. vertebralis der Gegenseite zur A. basilaris [BA] zu verbinden. Dieser letzte, intradurale Abschnitt bis zur Vereinigung in die A. basilaris wird als V4-Segment bezeichnet und stellt eine Prädilektionsstelle für arteriosklerotische Verschlussprozesse dar, während sich die Segmente V1-V3 über die Länge der Arterie von ihrem Abgang bis zum Eintritt in die Dura erstrecken. Als stärksten Seitenast gibt die VA die A. cerebelli inferior posterior [PICA] ab, welche größere Teile der Medulla oblongata, den unteren Wurm und die Kleinhirntonsille versorgt [20]. Die A. basilaris wiederum verläuft in der Medianebene weiter am Pons entlang und teilt sich an dessen oberen Rand in die beiden Aa. cerebri posteriores auf, nachdem sie zuvor die A. cerebelli inferior anterior [AICA] und die A. cerebelli superior abgegeben hat. Die Teilungsstelle wird als Basilariskopf- bzw. Spitze bezeichnet. Insgesamt ist das vertebrobasiläre Stromgebiet für die Blutversorgung von Hirnstamm, Kleinhirn, Thalamus, mediobasalen Anteilen des Temporallappens und dem größten Teil des Okzipitallappens zuständig [22]. Den häufig als Basilaristhrombose bezeichneten Verschluss der wichtigsten Hirnstammarterie stellt zusammen mit einer Okklusion des Karotis-Ts eine der gravierendsten Formen des ischämischen Schlaganfalls dar und geht mit einer dementsprechend schlechten Prognose einher. Unbehandelt liegt die Mortalität bei ca. 80-90% und Überlebende weisen meist erhebliche neurologische Defizite auf [23]. Ebenfalls bedeutsam für die Prognose ist die Lokalisation eines Verschlusses. So sind Verschlüsse im mittleren und distalen Abschnitt der A. basilaris meist embolischer Natur und haben aufgrund eines eher geringeren Thrombusvolumens und damit verbundenen höheren Reperfusionraten eine bessere Prognose als Verschlüsse im proximalen Abschnitt (inklusive V4-Verschlüssen der A. vertebralis). Diese weisen meist eine atherothrombotische Genese auf und sind mit einem größeren Thrombusvolumen

verbunden[24]. Das Auftreten der Symptome und die jeweilige Klinik der Patienten richten sich dabei nach der Höhe des Verschlusses der A. basilaris und dem entsprechenden minderperfundierten Abschnitt des Hirnstamms, sowie nach einer Mitbeteiligung des V4-Segments der A. vertebralis und der P1-Abschnitte der A. cerebri inferiores [25].

1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist als dringender medizinischer Notfall anzusehen, bei dem es gilt, möglichst ohne Zeitverzögerung eine entsprechende Akuttherapie einzuleiten, um den Verlust von Hirngewebe so gering wie möglich zu halten. Dies spiegelt sich in dem Grundsatz „Time is brain“ wider, der für alle Behandelnde eines Schlaganfallpatienten oberstes Prinzip sein sollte.

Für ein besseres Outcome sollte die medizinische Versorgung dabei im besten Fall auf spezialisierten Schlaganfallstationen, sog. Stroke-Units, erfolgen[2].

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ sollte die Therapie eines Patienten mit akutem Schlaganfall fünf grundlegende Elemente umfassen [2] :

1. Eine allgemeine Behandlung/Basistherapie, bei der es vor allem darum geht, optimale physiologische Bedingungen (wieder-)herzustellen, um entsprechende spezifische Therapien beginnen zu können. Wichtig ist hierbei vor allem Überwachung der Vitalfunktionen, sowie die Kontrolle und ggf. Behandlung entgleister physiologischer Parameter.
2. spezifische Behandlung, z.B. reperfundierende Therapie
3. frühe Sekundärprophylaxe
4. Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
5. frühe rehabilitative Therapien

1.4 Nachbeobachtung eines Schlaganfall-Patienten

Für die Beobachtung eines Schlaganfallpatienten im Verlauf und zur Beschreibung des klinischen bzw. funktionellen Ergebnisses wird in der Literatur regelmäßig die „modified Rankin Scale“ (mRS)[26, 27] verwendet, da sie sich als zuverlässiges Werkzeug erwiesen hat [27]. Eine wichtige Rolle in der Nachbeobachtung spielt dabei vor allem der mRS Score nach 90 Tagen, denn es konnte gezeigt werden, dass das klinische Ergebnis von Patienten nach diesem Zeitintervall eine prognostische Relevanz besitzt [28]. Ein gutes funktionelles Ergebnis (auch: funktionelles Outcome) wird in diesem Zusammenhang als ein mRS 90 Score ≤ 2 definiert [29-31].

Schweregrad	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem Defizit
2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
3	mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
5	invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
6	tödlicher Ausgang

Tabelle 1: modified Rankin Scale, deutsch; nach BQS-

Institut für Qualität und Patientensicherheit, Einrichtung der Deutschen Krankenhausgesellschaft, der Spitzenverbände der Krankenkassen und der Bundesärztekammer; „Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall“; www.bqs-institut.de, zuletzt abgerufen August 2017.

1.5 Reperfundierende Therapie

Der Verschluss einer hirnversorgenden Arterie führt zu einer Mangeldurchblutung des dahinterliegenden Stromgebietes mit konsekutivem Zelluntergang, der allerdings nicht überall gleich schnell voranschreitet. Das Zentrum des ischämischen Hirnareals wird als Infarktkern bezeichnet. In diesem Bereich liegt der verbliebene Blutfluss in der Minute unter 10ml/100g Hirngewebe, was zu einer irreversiblen Schädigung der Zellen innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden führt. Angrenzend an den Infarktkern findet sich eine Übergangszone, die sog. Penumbra [32]. Die Penumbra ist dadurch charakterisiert, dass das Gewebe zwar hypoperfundiert ist, durch Kollateralen allerdings ein geringer Restblutfluss aufrechterhalten werden kann, der mit etwa 15-25ml/100g Hirngewebe/min angegeben wird. Das entsprechende Hirngewebe ist zu diesem Zeitpunkt bei intakter Struktur lediglich funktionell gestört und somit potentiell rettbar [9]. Je mehr Zeit nach einem Gefäßverschluss vergeht, desto mehr Penumbra-Gewebe stirbt irreversibel ab, was zu einer Ausdehnung des Infarktkerns führt.

In diesen Zusammenhang wird deutlich, wie groß die Bedeutung einer schnellen, suffizienten Wiedereröffnung bzw. „Reperfusion“ des betroffenen Gefäßes ist, um durch rechtzeitige Reperfusion des Penumbra-Areals den Untergang weiterer Neurone bzw. eine Ausdehnung des Infarktkerngebietes zu verhindern.

In randomisierten Studien bzw. einer Metaanalyse von Rha & Saver aus dem Jahr 2007 zum Stellenwert der Gefäßreperfusion konnte gezeigt werden, dass ein gutes funktionelles Outcome und geringe Mortalität nach ischämischem Schlaganfall in hohem Maße mit einer effektiven Reperfusion korrelieren [33, 34].

1.5.1 i.v.-Thrombolyse

Die gewichtsadaptierte, intravenöse Thrombolyse ist der medikamentöse Ansatz, ein verschlossenes Gefäß mithilfe einer thrombolytischen Substanz zu eröffnen. Sie wird unter Einsatz von rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA, engl. recombinant tissue-plasminogen activator) durchgeführt und ist gemäß der Leitlinien der DGN als reperfundierende Therapie innerhalb eines 4,5h Zeitfensters nach Symptombeginn empfohlen [2]. Sicherheit und Effektivität der i.v. Lyse bei ischämischem Schlaganfall im Sinne einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses konnten über die Jahre in mehreren großen, randomisierten Studien nachgewiesen werden. Ebenso konnte ein positiver Effekt der Therapie in einem von 3h auf 4,5h erweiterten Zeitfenster nachgewiesen werden [35-39]. Aktuelle Meta-Analysen kommen zu dem Schluss, dass ausgewählte Patienten sogar in einem 6h-Zeitfenster von einer rt-PA Lyse profitieren können. Dabei gilt nach wie vor, dass die Therapie umso effektiver ist, je zügiger sie begonnen wird [40].

Da bei einer Thrombolysetherapie ein erhöhtes Risiko für Blutungen bzw. Einblutungen in bereits infarziertes Gewebe besteht, ist eine intrakranielle Blutung als absolute Kontraindikation zu werten. Diese muss vor Behandlungsbeginn obligat durch entsprechende Bildgebung ausgeschlossen werden. Geeignet sind hierfür sowohl die kraniale Computertomographie (cCT), als auch die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT), welche als etwa gleichwertig anzusehen sind [41].

1.5.2 Probleme der i.v. Thrombolyse

Ein bedeutungsvoller Schwachpunkt der i.v.-Thrombolyse allerdings ist die deutlich eingeschränkte Wirksamkeit bei langstreckigen Gefäßverschlüssen über 8mm, vor allem in den proximalen Abschnitten der großen, hirnersorgenden Arterien [33, 42]. Im anterioren Stromgebiet zählen dazu insbesondere die extra- und intrakranielle ACI, das A1 Segment der ACA, sowie der M1-Anteil der ACM. Als wesentliches Gefäß des posterioren Stromgebietes ist die A. basilaris anzuführen. Gemäß Saqqur et. al verringert sich die Aussicht auf eine erfolgreiche Reperfusion mittels i.v.-Thrombolyse, je proximaler der

Gefäßverschluss liegt. So konnte z.B. bei Verschlüssen der distalen MCA eine vollständige Reperfusion in 44% der Fälle erreicht werden, während der geringste Erfolg mit 6% Reperfusion im Bereich des Karotis-T erzielt wurde [43].

In einer aktuellen, ergänzenden Empfehlung der neurologischen Leitlinien zur Schlaganfall-Therapie aus 2015 wird für Patienten mit Verdacht auf einen proximalen, arteriellen Gefäßverschluss eine zügige Gefäßdarstellung mittels CT- bzw. MR-Angiographie empfohlen, um zeitnah die Indikation für eine eventuelle endovaskuläre Therapie stellen zu können [44].

1.5.3 i.a.-Thrombolyse

Die intraarterielle Thrombolyse ist ein endovaskuläres Therapieverfahren, bei dem die thrombolytische Substanz per Katheter direkt an den Ort des Gefäßverschlusses appliziert wird. Im Vergleich zur i.v.-Lyse lässt sich somit lokal eine deutlich höhere Konzentration des Thrombolytikums erzielen bei insgesamt geringerer systemischer Wirkung. Der intraarteriellen Lyse wird deswegen eine höhere Effektivität im Hinblick auf Gefäßreperfusion, sowie ein vermindertes Risiko für Blutungskomplikationen zugeschrieben, was durch Studien gestützt werden konnte [45]. Die randomisierte Multicenter-Studie PROACT II zeigte, dass bei Patienten mit akutem ACM-Verschluss ein besseres klinisches Ergebnis durch intraarterielle Lyse innerhalb eines 6h-Zeitfensters erzielt werden konnte, obwohl vermehrt intrakranielle Blutungen auftraten [29]. Durchgeführt wurde die Thrombolyse mit Pro-Urokinase, welche allerdings in Deutschland nicht zugelassen wurde und deshalb nicht für eine Therapie zur Verfügung steht. Vor allem bei proximalen, klinisch schwerwiegenderen Gefäßverschlüssen ist die intraarterielle Thrombolyse der intravenösen Anwendung überlegen.

1.5.4 Mechanische Thrombektomie

In den letzten Jahren haben vor allem mechanische Thrombektomiesysteme die endovaskulären Therapiemöglichkeiten beim ischämischen Schlaganfall erweitert. Es bestand schon länger die Vermutung, dass eine schnelle Gefäßreperfusion die Prognose schwerer Schlaganfälle insbesondere auch der proximalen Gefäßabschnitte verbessern kann, was mittels medikamentöser Lysetherapie allerdings nur in wenigen Fällen gelang[33]. In der Folge wurden verschiedene mechanische Reperusionsverfahren entwickelt und zunehmend eingesetzt, bei denen am Anfang vor allem das MERCI-Device sowie das PENUMBRA-System zu nennen ist.

1.5.5 MERCI & Penumbra-System

Das MERCI-Device (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia, Concentric Medical, Mountain View, Kalifornien, USA) ist als spiralartiges Fangkörbchen konzipiert, das von distal kommend per Mikrokatheter hinter dem Thrombus platziert werden und diesen per Rückzug entfernen kann. Beim Penumbra-System (Penumbra, Alameda, Kalifornien, USA) handelt es sich um eine Kombination aus Aspirationskatheter und einem Separator, mit dessen Hilfe der Thrombus fragmentiert werden kann. Der Katheter wird von proximal vor dem Thrombus platziert und durch Fragmentation unter gleichzeitiger Aspiration kann der Thrombus in distale Richtung abgetragen werden.

Zu diesen Thrombektomiesystemen wurden 2013 im *New England Journal of Medicine* [NEJM] drei randomisierte Studien (IMS III, MR RESCUE und SYNTHESIS) veröffentlicht, die jedoch aus verschiedenen Gründen keine Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie gegenüber bisherigen Verfahren belegen konnten [46-48]. So erzielte zum Beispiel das Penumbra-System im Gegensatz zum MERCI-Device gute Reperusionsraten, allerdings lösten sich im Verlauf der Intervention häufiger Thrombusfragmente nach distal, was zu einer niedrigeren Rate an gutem Outcome führten. Weitere mögliche Gründe für die negativen Ergebnisse der Studien waren z.B. ein oft zu großes

Behandlungszeitfenster oder der Einschluss von leichter betroffenen Patienten mit kleineren, distalen Thromben, die ebenfalls gut auf eine alleinige Thrombolyse ansprechen. Es gab allerdings Hinweise, dass Patienten mit proximalen Verschlüssen, die einer frühen Therapie innerhalb von 6 Stunden zugeführt werden konnten, von einer mechanischen Thrombektomie profitieren können [34].

In der Folge konnte der Einsatz neuer Reperfusionswerkzeuge, sog. Stent-Retriever, die Ergebnisse mechanischer Reperfusionstherapien verbessern.

1.5.6 Stent-Retriever

Bei Stent-Retrievern handelt es sich um entfaltbare Stents, die unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes über einen Mikrokatheter durch den Thrombus geführt und anschließend freigesetzt werden. Der Thrombus kann so in den Stentmaschen eingefangen und danach zusammen mit dem Stent unter Aspiration entfernt werden.

Zu nennen ist hier vor allem der „Solitaire“ (ev3, Irvine, Kalifornien, USA), ein elektrolytisch ablösbarer Nitinol-Stent, der bereits 2003 als erster vollständig retrahierbarer Stent von der Firma Dendron (Bochum, Deutschland) präsentiert wurde; vorgesehen war er allerdings ursprünglich für die Behandlung intrakranieller Aneurysmen [49, 50]. In 2008 wurde der Solitaire Stent dann erstmalig zur Reperfusion eines akuten Verschlusses im M1-Segment der MCA erfolgreich benutzt [51].

Weitere Stent-Retriever zur mechanischen Thrombektomie sind z.B. der Trevo/Trevo ProVue (Concentric Medical/Stryker, Mountain View, California, USA) oder preSet (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland).

In zwei kleineren, randomisierten Studien zeigte sich eine deutliche Überlegenheit solcher zur mechanischen Thrombektomie eingesetzter Stent-Retriever gegenüber dem MERCI-Device im Hinblick auf Effektivität und Komplikationsrate.

Die randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie SWIFT aus 2012 verglich das MERCI-Device mit dem Solitaire hinsichtlich der Rate erfolgreicher Reperfusionen und dem

Auftreten intrakranieller Blutungen (sICB) postinterventionell. Es zeigte sich, dass der Solitaire-Retriever häufiger einen Reperfusionserfolg erzielen konnte als der MERCI-Retriever (61% vs. 24%) und bei insgesamt niedrigerer Mortalität (17% vs. 38%) zu einem günstigeren klinischen Ergebnis nach 90 Tagen führte (58% vs. 33%) [52].

Eine ebenfalls deutliche Überlegenheit ergab sich 2012 aus dem Vergleich des Trevo Stent-Retrievers mit dem MERCI-Device sowohl in Bezug auf eine höhere Reperfuionsrate (86% vs. 60%) als auch bezogen auf das 90-Tage-Outcome [53].

Nachdem sich die neueren Thrombektomie-Systeme als effektiver gezeigt hatten, wurden weitere Studien zur mechanischen Thrombektomie mit verändertem Design angelegt. Neue Erkenntnisse für die Planung dieser Studien konnten unter anderem aus Posthoc- und Subgruppenanalysen der IMS III Studie gewonnen werden, z.B. die Erfordernis einer prätherapeutischen Gefäßdiagnostik [54] sowie die Abhängigkeit der Thrombektomie-Effektivität von der Zeit [55].

Etwa zeitgleich wurden 2015 fünf große randomisierte Studien veröffentlicht (MR CLEAN[56], ESCAPE[57], REVASCAT[58], SWIFT PRIME[59]& EXTEND IA[60]), die alle im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2014 durchgeführt wurden. Vier der Studien wurden nach den Ergebnissen der MR CLEAN Studie frühzeitig abgebrochen, weshalb diese nur relativ geringe Fallzahlen aufwiesen.

Aus diesem Grund führte die HERMES-Arbeitsgruppe um Goyal et al. zur Evaluation des Therapieeffektes eine Meta-Analyse basierend auf den Einzeldaten der oben genannten Studien durch[61]. Integriert wurden Patienten mit Verschlüssen der distalen ACI und der proximalen ACM, die innerhalb eines 6h-Zeitfensters behandelt wurden, wobei in der überwiegenden Zahl der Fälle Stent-Retriever für die Thrombektomie eingesetzt wurden.

Insgesamt wurden in der Metaanalyse die Ergebnisse von 1287 Patienten ausgewertet; verglichen wurden davon 634 Patienten, die einer endovaskulären Therapie zugeführt wurden, mit einer Kontrollgruppe von 653 Patienten unter alleiniger Lysetherapie.

Die Auswertung der Ergebnisse erbrachte, dass die endovaskuläre Thrombektomie das funktionelle Ergebnis der Patienten nach 90 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessern konnte. Die errechnete „Number Needed to Treat“ [NNT] zur Reduktion des neurologischen Schadens mittels endovaskulärer Therapie um einen Skalenwert auf der mRS betrug für einen Patienten 2,6. Die guten Ergebnisse ließen sich konstant in allen Subgruppen beobachten, z.B. bei Patienten im Alter von über 80 Jahren oder bei Patienten mit einem Interventionsbeginn nach mehr als 300 min. Darüber hinaus fand sich eine vergleichbare Komplikationsrate sowie Letalität verglichen mit der Standardtherapie[61].

Zusammenfassend konnte die Metaanalyse der HERMES-Arbeitsgruppe belegen, dass Patienten bei akutem ischämischen Schlaganfall mit proximalem Gefäßverschluss der anterioren Zirkulation (inkl. Tandem-Verschlässen der ACI) von einer Thrombektomie profitieren, vorausgesetzt diese wird in einem möglichst kleinen Zeitfenster, unter konsequenter Bildgebung und mit Thrombektomie-Systemen der neuen Generation (v.a. Stent-Retriever) durchgeführt.

1.5.7 Bridging

Das Bridging-Konzept stellt eine Kombination aus intravenöser Thrombolyse und anschließender endovaskulärer Behandlung dar und verbindet so die Vorteile beider Therapieansätze miteinander. Durch einen zügigen Start der reperfundierenden Therapie mittels i.v. Lyse wird das therapiefreie Intervall möglichst gering gehalten und somit der Zeitraum bis zum Beginn der endovaskulären Behandlung überbrückt (engl. „bridging“).

1.6 Problem des "Wake-Up Stroke" bzw."SUO" / Strategien für Patienten, die aus dem Raster fallen

Bis zu 25% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall stellen neue, neurologische Defizite beim Aufwachen fest [62, 63]. Diese Schlaganfälle werden als „Wake-Up Stroke“ (WUS) oder „Stroke of Unknown Onset“ (SUO) klassifiziert, abhängig vom zuletzt dokumentierten Zeitpunkt, zu dem der entsprechende Patient symptomfrei war (engl. last well time, LWT). Per definitionem gibt es bei einem WUS einen dokumentierten Zeitpunkt, an dem der Patient symptomfrei war. Meistens geht dies auf den Zeitpunkt des Zubettgehens am Vorabend zurück, sodass sich häufig eine Zeitspanne von ≥ 6 Stunden ergibt[62, 63].In der Mehrzahl der Fälle lässt sich die LWT oder das genaue Einsetzen der Symptome jedoch nicht ermitteln, sodass diese Schlaganfälle als SUO klassifiziert werden. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein bis dahin unbeobachteter Patient mit neu aufgetretenen Symptomen aufwacht oder aufgefunden wird [63]. Bezogen auf die Gesamtheit der Schlaganfälle ist der prozentuale Anteil von Wake-Up Strokes und SUOs mit einem Anteil von 10% in der japanischen Bevölkerung[64] bzw. 14% in Nordamerika [65], bis hin zu etwa 30% in einer internationalen Multicenter-Studie (>17.000 Patienten) relativ hoch [66].

Obwohl ein großer Teil der WUS und SUOs zum Zeitpunkt des Erwachens oder kurz vorher auftritt[67, 68], gibt es einen nennenswerten Anteil von Patienten, deren dokumentierte LWT außerhalb des ≤ 6 Stunden Zeitfensters liegt, in dem eine Therapie mittels Thrombolyse und / oder endovaskulärer Methoden als sicher und effektiv gilt [66-69] und die deshalb in der Konsequenz für eine mögliche reperfundierende Therapie ausgeschlossen werden [65, 70].In einigen Publikationen wird jedoch angedeutet, dass Patienten von einer endovaskulären Therapie außerhalb des definierten Zeitfensters profitieren könnten, wenn sie sorgfältig mittels moderner MR- / CT-Bildgebungskriterien selektiert werden [56, 70, 71].

Die zuletzt erschienene HERMES-Metaanalyse konnte mit hoher Evidenz die Überlegenheit einer Stent-Retriever gestützten, mechanischen Thrombektomie bei ischämischem Schlaganfall zeigen[61]. Drei der darin ausgewerteten Studien (SWIFT PRIME, EXENTD IA und MR CLEAN) wählten ein Zeitfenster von bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome als Einschlusskriterium, die beiden anderen Studien REVASCAT und ESCAPE tolerierten eine Therapie bis 8 bzw. 12 Stunden nach Symptombeginn. Es bleibt allerdings unklar, ob Patienten im Zeitfenster von 6 bis 12 Stunden nach Symptombeginn von einer Behandlung profitieren [58, 61, 72, 73].

Aufgrund der Analyse vorläufiger Daten wird angenommen, dass Patienten mit günstigen Bildgebungsparametern in gleichem Maße von einer Reperfusion des ischämischen Hirnareals nach 6-12 Stunden profitieren, wie Patienten, die im 0 bis 6 Stunden Zeitfenster reperfundiert wurden [69]. Darüber hinaus weisen Daten der HERMES-Studie auf einen Nutzen für Patienten hin, bei denen zwischen 300 und 420 Minuten nach Symptombeginn eine Intervention erfolgte[61].

Bezüglich dieser Problemstellung des erweiterten Zeitfensters von bis zu 24 Stunden wurden Ende 2017 bzw. Anfang 2018 zwei klinische Studien veröffentlicht: „DAWN“[74]& „DEFUSE 3“[75].

Die „DAWN“-Studie (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) untersuchte, ob eine Thrombektomie bei Patienten im Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden nach Auftreten der Schlaganfall-Symptomatik bzw. bei unklarem Zeitfenster wirksam ist. Initial war die Studie auf 500 Patienten ausgelegt, sie wurde aber bereits bei 206 Patienten aufgrund eindeutig positiver Behandlungsergebnisse abgebrochen. Bei einer insgesamt 84%igen Reperforationsrate zeigte sich, dass 48,6% der Patienten, die eine Thrombektomie erhalten hatten, ein gutes funktionelles Outcome aufwiesen (mRS 0-2). Dem gegenüber stehen 13,1% der Patienten aus der Vergleichsgruppe, die eine konservative Therapie erhalten

hatten. Die Mortalität wurde für beide Gruppen mit 18% angegeben bei niedrigen Blutungsraten[74].

Ähnlich verhielt es sich bei der „DEFUSE 3“-Studie (Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3). DEFUSE 3 untersuchte das Outcome von Schlaganfall-Patienten mit unklarem oder verlängertem Zeitfenster zwischen 6 und 16 Stunden, die entweder eine mechanische Thrombektomie plus medikamentöse Therapie oder eine alleinige medikamentöse Therapie erhalten hatten. Die Studie wurde aufgrund deutlich positiver Ergebnisse nach 182 statt der geplanten 476 Patienten beendet. So erreichten 45% der Thrombektomie-Patienten ein gutes funktionelles Outcome, wohingegen lediglich bei 17% der Patienten aus der Kontrollgruppe ein solches Outcome nach 90 Tagen aufwies. Auch die Mortalität war vergleichsweise geringer in der Gruppe der Thrombektomie-Patienten (14% gegenüber 26%) [75].

Ein wichtiges Merkmal beider Studien ist die Definition einer maximalen Größe des Infarktkerns, oberhalb derer Patienten nicht in die Studien eingeschlossen wurden. Ein derartiges Einschlusskriterium wurde in der vorliegenden Arbeit nicht festgelegt.

Des Weiteren wurden in vorangegangenen Studien Subgruppen von Patienten mit Gefäßverschlüssen des hinteren Stromgebietes und mit sog. „Tandem-Verschlüssen“, definiert als kombinierter Verschluss der extrakraniellen ACI oder A. vertebralis und einem proximalen, intrakraniellen Gefäß, häufig von der Analyse ausgeschlossen. Bei diesen Patienten hat eine alleinige i.v. Thrombolyse meist nur einen geringen Behandlungserfolg; möglicherweise kann ihnen jedoch eine endovaskuläre Therapie ggf. mit gleichzeitiger Thrombolyse einen Nutzen bringen, weswegen sie in die nachfolgenden Auswertungen miteinbezogen wurden [76-78].

1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Das primäre Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, sowohl den sofortigen, als auch den mittelfristigen Nutzen der Stent-Retriever gestützten, mechanischen Thrombektomie für jene Patienten zu untersuchen, die bislang von randomisierten Analysen ausgeschlossen wurden. Dazu zählen Patienten mit ischämischem Schlaganfall der vorderen sowie hinteren Zirkulation (inklusive Tandemverschlüssen) und verlängertem Zeitfenster nach Symptombeginn bzw. unbekanntem Symptombeginn.

Sekundäres Ziel war, die technische Sicherheit und Effektivität der mechanischen Thrombektomie, sowie die Häufigkeit peri-interventioneller, intrakranieller Blutungen (sICB) zu evaluieren.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Studie durchgeführt. Sie schließt alle Patienten im Zeitraum von September 2010 bis Juni 2016 mit ischämischem „Wake-Up Stroke“ oder „Stroke of Unknown Onset“ ein, die anhand bestimmter, auf multimodaler Bildgebung basierender Kriterien ausgewählt und einer endovaskulären Therapie zugeführt wurden. Dabei wurden sowohl Patienten mit Verschluss des vorderen, als auch des hinteren Stromgebietes berücksichtigt.

Aufgrund des retrospektiven, beobachtenden Charakters der Studie und der anonymen Auswertung war keine gesonderte Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Köln erforderlich.

2.1 Patientenkollektiv

Das in der Studie beobachtete Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Patienten, die mit Schlaganfallsymptomen ins Krankenhaus eingeliefert wurden und bei denen es einen beobachteten, sowie dokumentierten Zeitpunkt (= last well time, LWT) innerhalb der letzten 18 Stunden gab, an dem keine Symptomatik vorhanden war, wurden der Gruppe "Wake-Up Stroke" (WUS) zugewiesen. Schlaganfallpatienten mit Symptomen nach dem Aufwachen oder mit unbekanntem Symptombeginn dagegen, bei denen es zusätzlich keine dokumentierte LWT gab, wurden der Gruppe „Stroke of Unknown Onset“ (SUO) zugeordnet.

Anschließend wurde der neurologische Status mittels "National Institute of Health Stroke Scale" (NIHSS) und "modified Rankin Scale" (mRS) eruiert. Dies erfolgte durch einen Neurologen bei der Aufnahme, vor/nach der Intervention, bei Entlassung aus dem Schlaganfall-Zentrum und bei Entlassung aus der Rehabilitation (nach ca. 90 Tagen). Ein gutes funktionelles Outcome wurde als ein mRS Score von 0 bis 2 nach 90 Tagen definiert.

2.2 NIHSS: „National Institute of Health Stroke Scale“

Der National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] wurde als Instrument zur Einschätzung Schlaganfall-bedingter Einschränkungen entwickelt. Der Score setzt sich aus 11 verschiedenen Kategorien zusammen, mit deren Hilfe bestimmte neurologische Defizite eingeschätzt und quantifiziert werden können. Jede Kategorie kann dabei einen Punktwert von 0 bis maximal 4 erhalten, wobei 0 einer normalen, vollständig erhaltenen Funktion der getesteten Fähigkeit entspricht und eine Einschränkung mit entsprechend höheren Werten einhergeht. Der abschließende NIHSS kann einen Wert zwischen 0 und 42 annehmen [79].

Der NIHSS erlaubt eine standardisierte Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls, was sich unter anderem für viele Studien als nützlich erwiesen hat. Der Score zeigte sich zudem als verlässlich in der Anwendung durch unterschiedliche Untersucher [80].

Insgesamt besitzt der NIHSS aufgrund guter Korrelation mit objektiv messbaren Daten zur Schwere eines Schlaganfalls, wie z.B. der mittels bildgebender Verfahren ermittelten Infarktgröße, auch einen prädiktiven Wert [81].

2.3 Patientenselektion mittels multimodaler Bildgebung

Für Schlaganfallpatienten, deren Symptome erstmalig im Schlaf oder zu einem unbekanntem Zeitpunkt auftreten, stand bis vor kurzem keine spezifische Therapie zur Verfügung, da die Kenntnis des Zeitpunktes des Symptombeginns essentiell war. Ein Lösungsansatz ist der Einsatz multimodaler MR- oder CT-Bildgebung zur zeitlichen Einordnung ischämischer Läsionen und zur Identifikation von Patienten, die potentiell noch von einer Reperfusionstherapie profitieren [56, 70].

Da das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit primär anhand multimodaler MR- oder CT- Diagnostik selektiert wurde, wird im Folgenden näher auf das Prinzip dieser Bildgebungen bei ischämischem Schlaganfall eingegangen, vor allem auf das der diffusions- und perfusionsgewichteten Aufnahmen.

2.3.1 Grundlagen des Schlaganfall-MRT

Das MRT-Protokoll bei Schlaganfall ist in der Lage, mithilfe verschiedener Sequenzen Informationen über Größe und Lokalisation der ischämischen Läsion und den Gefäßstatus zu liefern, sowie über die Existenz von potentiell rettbarem, aber bedrohtem Hirngewebe [82]. Letzteres entspricht dem sog. „tissue at risk“ bzw. der Penumbra.

Das Protokoll dauert je nach Ausführlichkeit 5-15 Minuten und setzt sich dabei aus mehreren spezifischen Sequenzen zusammen. Zu Beginn benötigt man eine blutungssensitive Sequenz wie z.B. die T_2^* -Gradientenechosequenz zum Ausschluss einer ICB und eine diffusionsgewichtete Sequenz (diffusion weighted imaging, DWI) zur Darstellung ischämischer Läsionen. Angeschlossen wird i. d. R. eine MR-Angiographie [MR-A] mit der Frage nach sichtbaren Gefäßverschlüssen, sowie eine flüssigkeitssupprimierte T_2 -Sequenz (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)[83-85]. Ein Vorteil einer MRT- gegenüber einer CT-Untersuchung besteht u.a. in der hohen Sensitivität der DWI für frühe, ischämische Veränderungen[41, 86], entsprechende

Nachteile können z.B. in höherem Untersuchungsaufwand, längeren Scan-Zeiten und der deutlich geringeren Verfügbarkeit der MRT, insbesondere außerhalb der Dienstzeiten gesehen werden.

2.3.2 *DWI*

Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz ist in der Lage, die auf der Brown'schen Molekularbewegung basierende Diffusion der Wassermoleküle im Gewebe darzustellen. Voraussetzung für diesen Prozess ist allerdings eine intakte Struktur des Gewebes auf zellulärer Ebene [87, 88]. Im Falle einer akuten, zerebralen Ischämie mit entsprechender Unterversorgung des betroffenen Gewebeareals kommt es aufgrund versagender, membranständiger Ionenpumpen in den Zellmembranen zu einem unkontrollierten Wassereinstrom in die Zellen. Die daraus resultierende Verschiebung des Wassergehaltes von extrazellulär nach intrazellulär wird als zytotoxisches Ödem bezeichnet und beschränkt durch Verringerung des Extrazellulärtraumes die Diffusion der Wassermoleküle zwischen den Zellen [89]. Dies spiegelt sich in einer Abnahme des Diffusionskoeffizienten [apparent diffusion coefficient, ADC] wider und ist bereits wenige Minuten nach Auftreten der Ischämie in der DWI sichtbar [90, 91]. Insgesamt ist die DWI-Sequenz ein sehr sensitives Werkzeug, um frühe ischämische Veränderungen im Gehirn darzustellen, jedoch lässt sich ein akuter, ischämischer Schlaganfall durch eine negative DWI nicht vollständig ausschließen. Falsch negative DWI-Sequenzen kommen gelegentlich vor, vor allem bei kleineren ischämischen Läsionen und solchen, die im hinteren Stromgebiet lokalisiert sind [92, 93]. Ebenfalls möglich sind falsch positive Befunde, beispielsweise während einer TIA [93].

2.3.3 FLAIR und MR-Angiographie

Die sog. "fluid attenuated inversion recovery" bzw. FLAIR ist eine spezielle T₂-Sequenz mit unterdrücktem Liquorsignal, wodurch sich Hirnareale in unmittelbarer Ventrikelnähe besser beurteilen lassen. Allgemein eignen sich T₂-gewichtete Sequenzen gut, um pathologische Veränderungen im Hirngewebe zu detektieren, wie z.B. ein Ödem im Rahmen einer zerebralen Ischämie.

Die Signalveränderungen in der FLAIR lassen sich dabei in einem bestimmten, zeitlichen Verlauf darstellen. So können akute, ischämische Läsionen nach ca. 3-6 Stunden nachgewiesen werden; bei negativem FLAIR-Signal liegt der Symptombeginn wahrscheinlich höchstens 3 Stunden zurück [94]. Bisher gilt dies allerdings nur MRT-Scanner mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla.

Mögliche akute Gefäßverschlüsse lassen sich dagegen mittels MR-Angiographie auffinden. Diese Technik dient der Darstellung sowohl extra- als auch intrakranieller Gefäßverläufe und kann einerseits als kontrastmittelbasierte MR-Angiographie oder andererseits mithilfe flusssensitiver Sequenzen in der sog. „time of flight“-Technik [TOF] durchgeführt werden [82].

2.3.4 CT-Angiographie und Perfusions-CT

Standard der Bildgebung bei Schlaganfall ist die multiparametrische Computertomographie. Eine wichtige Rolle spielen dabei die CT-Angiographie [CT-A] und die Perfusionsdarstellung.

Die CT-A wird in Spiraltechnik durchgeführt, d. h. es findet kein inkrementeller, sondern ein kontinuierlicher Scan des Patienten statt, bei dem Bilddaten lückenlos erfasst werden.

Unter schneller Kontrastmittelinjektion ist es dadurch möglich, eine gut kontrastierte Darstellung der großen, hirnversorgenden Arterien zu erhalten [95]. Dies gilt vor allem für Verschlüsse der extrakraniellen-, sowie der proximalen intrakraniellen Gefäßanteile. Die Perfusions-CT wird mithilfe der Bolus-Track Methode durchgeführt; nach intravenöser Injektion eines Kontrastmittelbolus lässt sich die Anflutung des Kontrastmittels in den Hirnkapillaren in örtlicher und zeitlicher Dimension erfassen. Aus den ermittelten Signalunterschieden und der Passagezeit des Kontrastmittels können unter anderem der zerebrale Blutfluss [cerebral blood flow, CBF] und das zerebrale Blutvolumen [cerebral blood volume, CBV] berechnet werden. Weitere wichtige Parameter sind die benötigte Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung in einem bestimmten Gewebsareal [time to peak, TTP], sowie die mittlere Durchgangszeit des Blutes durch das Gewebe [mean transit time, MTT]. Zur Visualisierung der Ergebnisse können Parameterkarten erstellt werden, die die hämodynamischen Parameter farbkodiert für die einzelnen Schichten darstellen [96].

2.3.5 Identifizierung von bedrohtem Gewebe per Mismatch-Prinzip: DWI/FLAIR und CT-P

Die Grundlage für die in der vorliegenden Studie durchgeführte Patientenselektion anhand erweiterter Bildgebungskriterien bildet das Konzept der Penumbra, nach welchem sich eine akute, zerebrale Ischämie aus einem irreversibel geschädigten Infarktkern, sowie einem umgebenden Areal kritisch minderperfundierten Gewebes zusammensetzt. Letzteres stellt das vor dem Untergang bedrohte, aber potentiell rettbar Gewebe dar und wird als „tissue at risk“ bzw. Penumbra bezeichnet.

Seit einiger Zeit wird der Ansatz verfolgt, über das „Mismatch“ zwischen Parametern im Perfusions-CT ein Korrelat der Penumbra abzubilden und über diesen Weg Patienten zu selektieren, die von einer reperfundierenden Therapie profitieren können [97]. Das Mismatch-Konzept basiert auf der Annahme, dass potentiell zu rettendes Hirnparenchym im Perfusions-CT durch einen einerseits reduzierten CBF (inklusive verlängerter MTT),

andererseits aber durch ein weitgehend kompensiertes CBV charakterisiert ist. Dies steht in Kontrast zu bereits irreversibel geschädigtem Hirnparenchym, bei dem sowohl der CBF, als auch das CBV erniedrigt sind.

Das FLAIR/DWI Mismatch in der MR-Bildgebung basiert auf der Überlegung, durch Kombination der beiden Sequenzen den Zeitpunkt des Symptombeginns so genau wie möglich einzugrenzen. Patienten mit WUS/SUO sind zunächst von einer Thrombolyse bzw. endovaskulären Therapie ausgeschlossen, da sie sich per definitionem außerhalb des therapeutischen Zeitfensters befinden. Weist nun ein Hirnareal ein "Mismatch" im Sinne einer Diffusionsstörung in der DWI-Sequenz und einer normalen FLAIR-Sequenz ohne sichtbare Demarkation auf, so wird angenommen, dass sich das Läsionsalter im 4,5h-Zeitfenster befindet und der Patient von einer reperfundierende Therapie profitieren kann [98].

Im Zusammenhang mit der Stent-Retriever gestützten, mechanischen Thrombektomie konnte jüngst im Rahmen der DAWN und der DEFUSE 3 Studie gezeigt werden, dass eine Patientenselektion per Mismatch-Konzept, verbunden mit strengen Ausschlusskriterien (z.B. maximale Größe des Infarktkerns, Patientenalter etc.), zu signifikant besseren Behandlungsergebnissen führt [74, 75]. Die Erkenntnisse der Studien waren bei Durchführung der vorliegenden Arbeit noch nicht veröffentlicht und wurden dementsprechend nicht berücksichtigt. Eine Patientenselektion anhand der maximalen Größe des Infarktkerns beispielsweise wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

2.3.6 ASPECT Score

Der „Alberta stroke program early CT score“ (ASPECTS) wurde als robustes Scoring-System zur Auswertung nativer CTs entwickelt, umstandardisiert und reproduzierbar frühe ischämische Veränderungen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation zu beschreiben; im Rahmen klinischer Studien wird so eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet[1].

Der ASPECT Score wird in zweidefinierten, axialen Schichten der CT-Untersuchung bestimmt. Die erste Schnittebene befindet sich auf Höhe des Thalamus und der Basalganglien, die zweite Schnittebene wird supraganglionär gewählt. Sie grenzt an die am weitesten kranial gelegene Ausdehnung der Basalganglien, ohne dass diese noch mit angeschnitten sind. Innerhalb der zwei festgelegten Schnittebenen wird das Stromgebiet der ACM in zehn Abschnitte unterteilt, die zehn Punkten entsprechen und unabhängig von einander auf ischämische Veränderungen untersucht werden. Einem unauffälligem Bildbefund wird ein ASPECTS von 10 zugeordnet, für jedes auffällige Segment wird ein Punkt subtrahiert, sodass sich stets ein Wert zwischen 0 und 10 ergibt[1].

Dabei wird angenommen, dass ein ASPECT-Score von 8 oder mehr Punkten mit einem guten klinischen Outcome nach 3 Monaten korreliert [99].

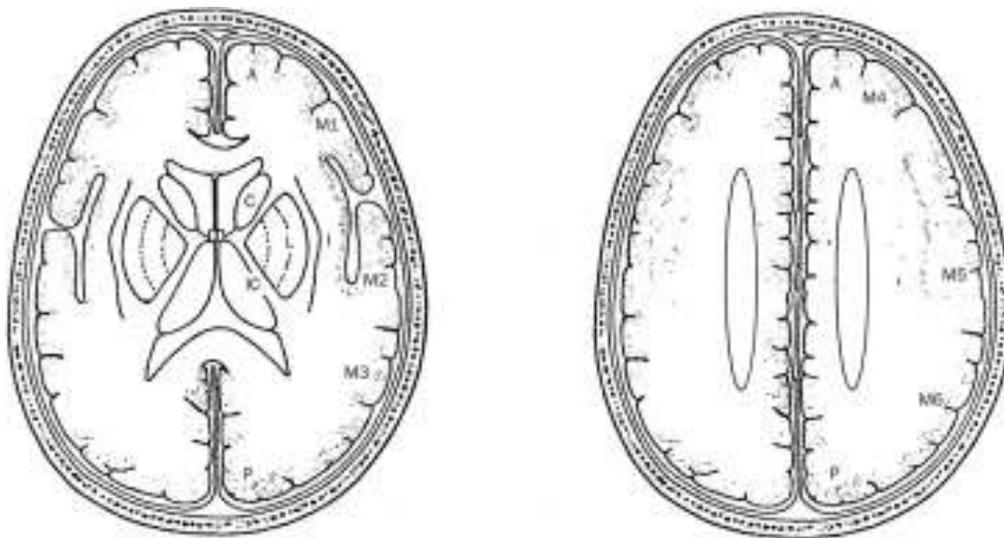


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Schnittebenen und Segmente zur Bestimmung des ASPECTS; gemäß Pexman et al. [1]

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der geeigneten Patienten erfolgte in der zuvor beschriebenen Weise mittels kranialem CT inklusive Perfusions-CT (CT-P) und CT-Angiographie oder alternativ mittels kranialem MRT. Das MRT wurde dabei ebenfalls im Sinne einer MR-Angiographie und in folgenden Sequenzen benutzt: DWI (diffusion weighted imaging), FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) und T2*.

Die grafischen Perfusionsdarstellungen, sowie die entsprechenden Parameter der Perfusions-CT wurden automatisch durch eine Scanner-Software (Philips Healthcare, Deutschland) generiert.

Um für die mechanische Thrombektomie in Frage zu kommen, mussten die Patienten gemäß interdisziplinärer Richtlinien die folgenden Kriterien erfüllen:

- Neurologisches Defizit (NIHSS ≥ 6)
- ein großer Gefäßverschluss des vorderen oder hinteren Stromgebietes in der CT oder MR-Angiographie
- mittels FLAIR/DWI im MRT oder CBV/TTP Mismatch im CT identifiziertes, potentiell zu rettendes Hirnparenchym
- MRT als Modalität der ersten Wahl bei Patienten mit klinischen Zeichen eines Gefäßverschlusses des hinteren Stromgebietes inklusive komatöser Patienten
- ASPECT Score ≥ 5

Patienten, bei denen in der Computertomographie ein großer Infarktkern (ASPECT < 5) und / oder eine intrakranielle Blutung nachweisbar waren, wurden sowohl von einer systemischen, thrombolytischen Therapie, als auch von einer endovaskulären Therapie ausgeschlossen.

Alle geeigneten Patienten erhielten eine intravenöse Thrombolyse (IVT) entsprechend der Leitlinien der Deutschen Neurologischen Gesellschaft (DGN); grundsätzliche Zeitvorgaben oder Beschränkungen im Hinblick auf ein oberes Patientenalter oder den NIHSS bei Aufnahme gab es nicht.

2.5 Bildgebung und klinische Beurteilung des Behandlungserfolgs

Die intrakraniellen Gefäßverschlüsse wurden entsprechend ihrer Lokalisationen in Karotis-T-Verschlüsse (terminale A.Carotis interna und proximale Segmente der A. cerebri anterior und der A. cerebri media), M1-Verschlüsse (proximal gelegenes, horizontales Segment der ACM vor der Bifurkation), M2-Verschlüsse (Segment der ACM hinter der Bifurkation), Verschlüsse der A. basilaris, sowie in kombinierte Verschlüsse der A. basilaris und der A. vertebralis im Segment V4 eingeteilt.

Zur Beurteilung des Reperfusionserfolgs wurde der Gefäßverschluss sowohl prä-, als auch postinterventionell in den angiographischen Bilddaten der Patienten aufgesucht und mithilfe der mTICI-Skala evaluiert[100].

In einem Zeitraum von 12-36 Stunden nach der Intervention oder bei klinischer Verschlechterung erhielt jeder Patient außerdem eine Kontrollbildgebung mittels CT bzw. MRT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung.

Bei einer vorliegenden intrakraniellen Blutung wurde diese analog zu einer Klassifikation aus der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) eingestuft, nach der sich intrakranielle Blutungen in vier Kategorien HI-1, HI-2, PH-1 und PH-2 einteilen lassen (siehe Tabelle 3).

HI: petechiale Blutungen *ohne* raumfordernden Effekt

HI-1: vereinzelte, heterogene Petechien im Randbereich des Infarktes

HI-2: teilweise konfluierende, aber immer noch heterogene Petechien innerhalb des infarzierten Bereichs

PH: Blutung *mit* raumforderndem Effekt

PH-1: Blutung in < 30% des Infarktgebietes mit leicht raumforderndem Effekt

PH-2: Blutung in > 30% des Infarktgebietes mit deutlicher Raumforderung

Tabelle 2: Anatomisch-radiologische Klassifikation intracerebraler Blutungen in ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study), deutsch; modifiziert nach Trouillas et al.[101]

Eine intrakranielle Blutung wurde als symptomatisch definiert [symptomatische ICB, sICB], wenn eine neurologische Verschlechterung von > 4 Punkten auf der NIHSS oder ein letaler Verlauf vorliegt, bei gleichzeitigem Auftreten von intraparenchymatösem Blut.

Die Auswertung der Bilder wurde von einem erfahrenen, interventionellen Neuroradiologen vorgenommen. Dabei wurde ein mTICI Score von ≥ 2 als ein für den Patienten günstiges Reperfusionsergebnis bzw. als „favourable outcome“ gewertet. Für jeden Patienten wurde die Zeit zwischen der „Last well time“ (LWT), also dem Zeitpunkt außerhalb des Krankenhauses, zu dem der Patient noch frei von Anzeichen / Symptomen des Schlaganfalls war, bis zur Aufnahme ermittelt, sowie die verstrichene Zeit von der TLW bis zur abgeschlossenen Reperfusion. Außerdem wurden Lokalisation, Länge und Ausdehnung des Gefäßverschlusses, die Dauer der Intervention, die benötigte Anzahl an Repermutationsversuchen und klinisch bedeutsame Komplikationen innerhalb der

nächsten 24 Stunden postinterventionell als weitere angiographische Parameter beurteilt. Die Zeiten der jeweiligen Prozeduren wurden dem Angiographieprotokoll entnommen.

2.6 Endovaskuläres Verfahren/Ablauf der stentgestützten Thrombektomie

Alle Interventionen erfolgten in Allgemeinanästhesie und wurden von einem zertifizierten Neuroradiologen mithilfe eines biplanen Systems (Siemens/Philips) durchgeführt, der dabei das jeweilige Thrombektomie-System nach eigenem Ermessen auswählte. Im Folgenden wird noch einmal kurz auf den Ablauf der mechanischen Thrombektomie eingegangen.

Zunächst wurde ein größerer Führungskatheter (Neuron 088 Max, Penumbra; Vista Brite Tip, Cordis; Kalifornien, USA) distal in die A. Carotis interna oder das V2-Segment der A. vertebralis eingebracht, gefolgt von einem Aspirationskatheter (DAC, Concentric Medical, Kalifornien; 5Max, 5Max ACE, Penumbra; Navien, Medtronic, Minneapolis; Sofia, Microvention, Tustin, Kalifornien), der über einen Mikrokatheter und einen Mikroführungsdraht bis zum Verschluss vorgeschoben wurde.

Der Stent-Retriever (Solitaire, ev3; TrevoProVue, Concentric Medical, Stryker, Kalifornien; EmboTrap, Neuravi, Ireland; ERIC, Microvention, Kalifornien) wurde nach einer Passage des Thrombus und Lagekontrolle über den Mikrokatheter im Thrombus freigesetzt. Nach einem kurzen Verbleib (1-4 Minuten) des Stent-Retrievers im Thrombus erfolgte dessen Bergung langsam und unter gleichzeitiger Aspiration. Im Anschluss erfolgte eine angiographische Kontrolle des Gefäßverlaufs, um ein erneutes Manöver abzuwägen. Diese Technik ist als „Solombra-Technik“ bekannt.

Nach Abschluss der mechanischen Reperfusion erfolgte eine weitere Gefäßdarstellung zur Beurteilung des Reperfusionserfolges im Vergleich mit den präinterventionellen Bilddaten. Zur Beurteilung der Gefäßperfusion wurde dabei die mTICI Skala benutzt. Im Falle eines Misserfolgs entschied der Operateur über den Zeitpunkt des Interventionsabbruchs.

2.7 Erfolgreiche Reperfusion& mTICI

Um im Rahmen der endovaskulären Therapie von einer „erfolgreichen Reperfusion“ (engl. „successful reperfusion“) zu sprechen, bedarf es gemäß der aktuellen Literatur einer Reperfusion von $\geq 50\%$ des vom initial verschlossenen Gefäßes abhängigen Stromgebietes. Dieser Definition liegt unter anderem eine Meta-Analyse von Rha & Saver zugrunde, in der ein positiver Effekt auf das funktionelle Outcome der Patienten nach 90 Tagen erst oberhalb dieser Grenze gezeigt werden konnte [30, 33, 34, 100, 102, 103]. Die „Reperusionsrate“ (%) beschreibt in diesem Zusammenhang den Anteil der wiedereröffneten Gefäßverschlüsse bzw. den Anteil der erfolgreich reperfundierten Gefäße.

Mit dem Ziel, verschiedene Grade der Reperfusion standardisiert zu beschreiben und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde 2013 der „modified treatment in cerebral infarction score“ (mTICI) entwickelt, eine für endovaskuläre Therapie optimierte Version des TICI Scores aus dem Jahr 2003 [100, 104].

mTICI Score

Grad 0	Keine Perfusion
Grad 1	antegrade Reperfusion hinter dem Verschluss, bei eingeschränkter Blutversorgung der distalen Arterienäste und langsamer bzw. geringer Reperfusion distaler Abschnitte des minderperfundierten Gewebes
Grad 2	
• Grad 2a	antegrade Reperfusion von < 50 % des abhängigen Stromgebietes der ursprünglich verschlossenen Arterie
• Grad 2b	antegrade Reperfusion von > 50 % des abhängigen Stromgebietes der ursprünglich verschlossenen Arterie
Grad 3	vollständige antegrade Reperfusion des abhängigen Stromgebietes der initial verschlossenen Arterie ohne sichtbare Zeichen eines Verschlusses in allen peripheren Ästen

Tabelle 3: mTICI Klassifikation, deutsch;modifiziert nach Zaidat et al., 2013 [100]

2.8 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die kommerzielle Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 25.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Zuerst wurden die vorliegenden Daten mithilfe des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung untersucht.

Dabei wurden stetige Merkmale mithilfe von Median inklusive minimalem und maximalem Wert bzw. Mittelwert und Standardabweichung angegeben und nicht-normal verteilte oder ordinalskalierte Daten über den Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

Alternativ wurde hier bei geringer Stichprobenzahl der exakte Test nach Fisher statt des Mann-Whitney-U Tests verwendet.

Der Mann-Whitney-U Test bzw. der exakte Test nach Fisher als Tests für nicht normal verteilte Daten wurden benutzt, um signifikante Unterschiede bei klinischem Outcome der Patienten und dem Auftreten von postinterventionellen Blutungskomplikationen zu ermitteln, sowie einen möglichen Zusammenhang von klinischem Outcome und dem zeitlichen Verlauf der Therapie zu beurteilen.

Insgesamt wurden die Patientendaten, angiographische Parameter wie z.B. zeitliche Verläufe oder Reperfusionraten, Blutungskomplikationen und das funktionelle Outcome bei Entlassung bzw. nach 90 Tagen zwischen Patienten mit Wake-Up Stroke und Patienten mit Stroke of Unknown Onset, sowie zwischen Patienten mit einem Schlaganfall im vorderen und im hinteren Stromgebiet verglichen.

Als Signifikanzniveau bei allen Tests wurde ein P-Wert von $p \leq 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Erfasstes Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 44 Patienten mit ischämischem Schlaganfall in einem Zeitraum von September 2010 bis Juni 2016 behandelt. Das Patientenkollektiv lässt sich dabei in 16/44 Patienten mit „Wake-Up Stroke“ und 28/44 mit „Stroke of Unknown Onset“ unterteilen oder in 32/44 Patienten mit Verschlusslokalisation im vorderen, sowie 12/44 im hinteren Stromgebiet.

Daten zum klinischen Outcome der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung nach ca. 6-10 Wochen in Form des mRS lagen bei allen Patienten vor, während Daten zur Verlaufsbeobachtung nach etwa 90 Tagen (entspricht „mRS 90“) nur bei 27 von 44 Patienten vorhanden waren. Anstelle des mRS 90 wurde bei den restlichen 17 von 44 Fällen der mRS bei Entlassung ausgewertet.

3.2 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 74 Jahren (Median 76 Jahre); dabei war der jüngste Patient 42 Jahre, der älteste 90 Jahre alt. Der Anteil männlicher Patienten betrug 57 % (n=25/44), weiblich waren 43% (n=19/44). Die beiden Subgruppen WUS und SUO der Schlaganfall-Patienten unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer demographischen Daten und der Schwere des Schlaganfalls (NIHSS) bei Aufnahme.

Bei Vergleich der NIHSS-Scores der Patienten mit unterschiedlichen Verschlusslokalisationen (vorderes / hinteres Stromgebiet und Tandem-Verschlüsse) ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen.

	Alle Fälle(n=44)	WUS (n=16)	SUO (n=28)
Alter (Jahre)			
Median (Spannweite)	76 (42-90)	75 (50-90)	76 (42-90)
Mittelwert (Std.-Abweichung)	74 (±11)	73 (±13)	75 (±10)
Männliches Geschlecht	25 (56.8%)	9	16
Weibliches Geschlecht	19 (43,2%)	7	12
NIHSS Score bei Aufnahme (n=42)			
Median (Spannweite)	20 (6-38)	21 (6-38)	18 (6-36)
Mittelwert (Std.-Abweichung)	20 (±8)	22 (±9)	19 (±8)
ASPECTS bei Aufnahme (bei n=32)			
Median (Spannweite)	7 (3-10)	6 (3-9) n=10	7 (5-10) n=22
Präinterventioneller mTICI-Score von 0	44/44	16/16	28/28

Tabelle 4: Basisdaten der 44 untersuchten Patienten

3.3 Initiale Diagnostik & Therapie

3.3.1 Zeitlicher Verlauf

Für die beiden Kollektive „Stroke of Unknown Onset“ und „Wake-Up Stroke“ wurde sowohl die vergangene Zeit zwischen Aufnahme in der Klinik und Beginn der Intervention bzw. der Angiographie, als auch die eigentliche Dauer der Intervention erfasst. Zusätzlich dazu wurde im Kollektiv „Wake-Up Stroke“ das Zeitintervall zwischen dem zuletzt dokumentierten, symptomfreien Zeitpunkt (LWT) und der Aufnahme, sowie zwischen LWT und Beginn der Intervention ausgewertet; diese Daten waren für Patienten mit „Stroke of Unknown Onset“ per definitionem nicht vorhanden.

In der WUS Gruppe betrug die mediane Zeitspanne zwischen LWT und Aufnahme 626 min, wobei die längste Zeitspanne bei 900 min., die kürzeste Zeitspanne bei lediglich 189

min lag, wie in Abbildung 4 gezeigt. Die mediane Gesamtdauer von LWT bis zum Start der eigentlichen Intervention betrug 760 min.; 444 min betrug das kürzeste, 1180 min das längste Intervall.

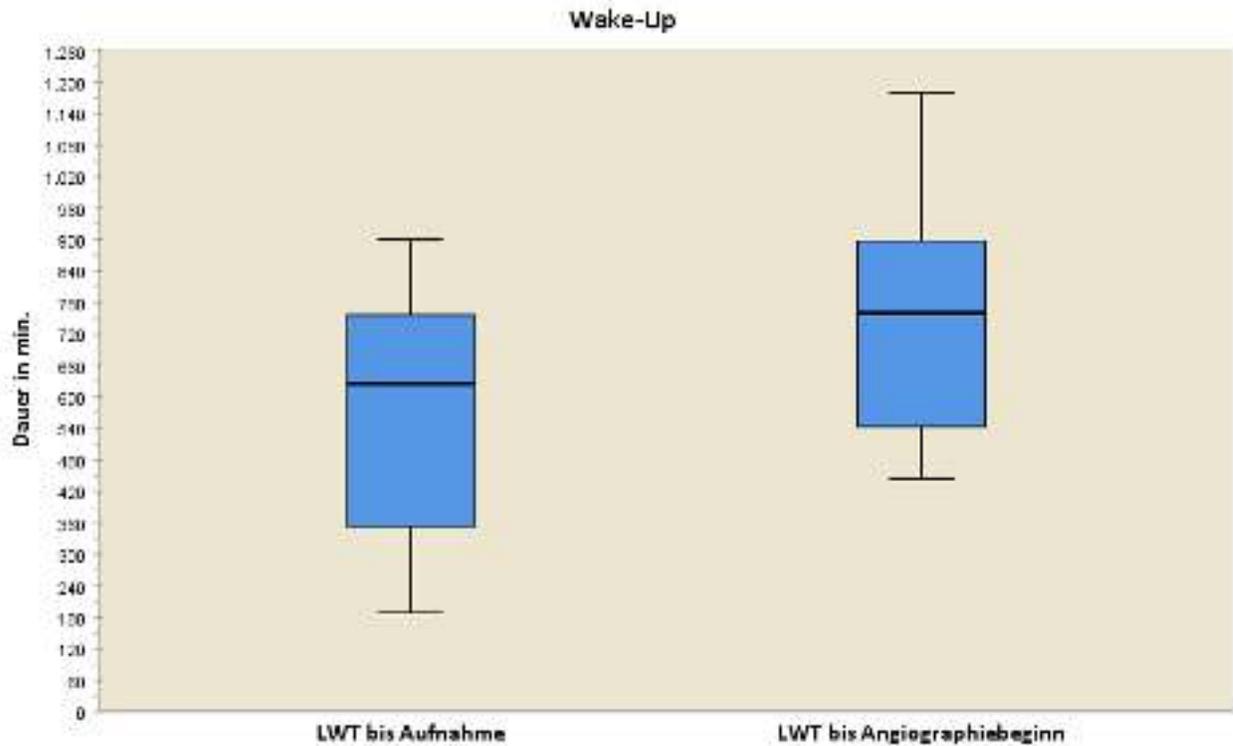


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf für die Gruppe „Wake-Up“

Hinsichtlich der verstrichenen Zeit zwischen klinischer Aufnahme des Patienten bis zum Beginn der Intervention wurde für Patienten der Gruppe „Wake-Up“ im Mittel mehr Zeit benötigt als in der „Unknown Onset“-Gruppe (171,6 min. vs. 151,0 min), allerdings erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz ($p=0,20$). Die genauen Daten sind zur Übersicht in Tabelle 5 dargestellt.

	Alle Fälle (n=44)	Wake-Up (n=16)	Unknown Onset (n=28)	T-Test (WUS/SUO)
Aufnahme bis Intervention (min)				
Median (Spannweite)	150 (53-300)	158 (99-300)	140 (53-249)	
Mittelwert (Std.-Abweichung)	158,4 (±50,9)	171,6 (±59,4)	151,0 (±44,7)	p=0,20

Tabelle 5: benötigte Zeit zwischen klinischer Aufnahme bis Beginn der Intervention; T-Test

3.3.2 Bildgebung

3.3.2.1 ASPECTS

Der zuvor beschriebene ASPECT-Score wurde herangezogen, um frühe, ischämische Veränderungen mit dem funktionellen Outcome der Patienten zu korrelieren. Dies bezieht sich allerdings nur auf 32 der 44 Patienten (73%), bei denen der Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet lokalisiert war, da sich der ASPECT-Score nur auf das Mediastromgebiet anwenden lässt. Ein ASPECT-Score wurde für alle dieser 32 Patienten bestimmt. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der präinterventionellen ASPECT Scores, wobei jeweils Patienten mit einem ASPECTS ≤ 7 und ≥ 8 Punkten zusammengefasst sind.

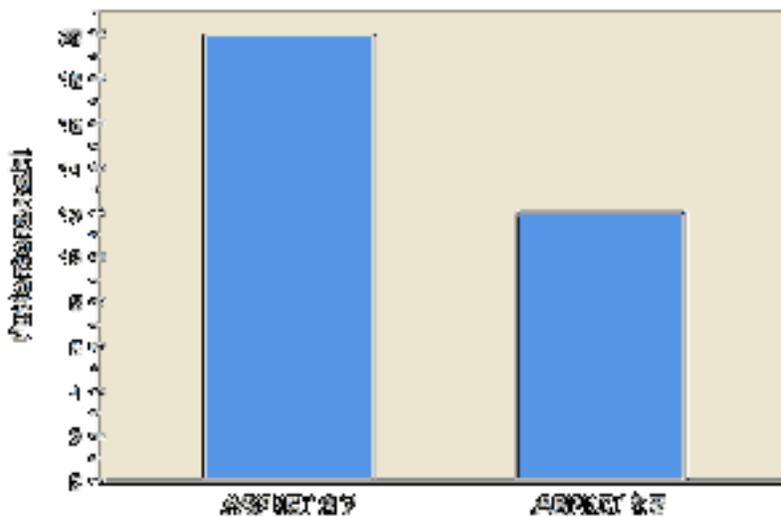


Abbildung 5: initialer ASPECT-Score, gruppiert

Der mediane ASPECT-Score für die Subgruppe „Wake-Up“ lag für 10 Patienten bei 6 Punkten, mit einem minimalen Punktwert von 3 und einem maximalen Punktwert von 9. Für 22 Patienten der Gruppe „Unknown-Onset“ lag der mediane ASPECTS bei 7, mit Werten zwischen 5 und 10 Punkten. Ingesamtlag der mediane ASPECTS für alle 32 Patienten bei 7 Punkten, wobei bei 37,5% (12/32) ein ASPECTS von 8 oder mehr Punkten und bei 62,5% (20/32) ein ASPECTS von 7 oder weniger Punkten ermittelt wurde.

3.3.2.2 CT-/ MR-Angiographie

Mittels initialer CT- oder MR-Angiographie wurde für jeden Patienten die genaue Verschlusslokalisierung ermittelt. Tabelle 6 spiegelt die diagnostizierten Gefäßverschlüsse aller 44 Patienten wider. Insgesamt erlitten 23 dieser Patienten einen akuten Verschluss der A. cerebri media, wobei 19 (43%) der Verschlüsse auf das M1-Segment und 4 (9%) auf das M2-Segment entfielen. Von einem Verschluss der A. carotis interna bis in das Karotis-T waren 4 Patienten (9%) betroffen. An sogenannte Tandem-Verschlüssen litten im vorderen Stromgebiet (extrakranielle ACI + M1-Segment der ACM) 5 Patienten (11%) und im hinteren Stromgebiet (V4-Segment der A. vertebralis + A. basilaris) 2 Patienten (5%). Isolierte Verschlüsse der A. basilaris fanden sich bei 10 Patienten, was einem Anteil von 23% entspricht.

Verschlusslokalisierung	Alle Fälle (n=44)	Wake-up (n=16)	Unknown onset (n=28)
A. cerebri media	23 (52,3%)	7	16
• cerebri media M1	19 (43,2%)	6	13
• cerebri media M2	4 (9,1%)	1	3
Karotis-T	4 (9,1%)	2	2
TandemverschlussACI/M1	5 (11,4%)	1	4
A. Basilaris	10 (22,7%)	4	6
Tandem A. vertebralis V4 /A. basilaris	2 (4,5%)	2	0

Tabelle 6: Verteilung der Verschlusslokalisationen

3.3.3 Systemische Thrombolyse

Bei 14 der 44 Patienten (32%) wurde ein Bridging durchgeführt, d.h. sie erhielten vor endovaskulärer Therapie eine systemische, intravenöse Thrombolyse. Die Thrombolyse wurde mit rt-PA entsprechend der Leitlinien mit 0,9 mg/kg Körpergewicht durchgeführt (maximal 90 mg, 10% der Gesamtdosis als Bolus, den Rest anschließend als 60-minütige Infusion).

3.4 Endovaskuläre Therapie

Bei der mechanischen Thrombektomie betrug die mittlere Anzahl der durchgeführten Retraktionsmanöver 2,36 Versuche (Median: 2). Dabei wurde bei 16 der 44 Patienten (36,4%) nur ein Manöver benötigt. Die maximale Anzahl der durchgeführten Retraktionsmanöver betrug zehn; eine Intervention blieb frustran. Es traten keine periprozeduralen Komplikationen auf.

3.4.1 Reperfusionsraten

Für jeden Patienten wurde sowohl prä-, als auch postinterventionell der Perfusionsgrad des betroffenen Gefäßabschnittes in der DSA bestimmt und mithilfe der zuvor beschriebenen mTICI Skala klassifiziert. Eine erfolgreiche Reperfusion wurde definiert als mTICI 2b oder 3.

3.4.1.1 gesamtes Patientenkollektiv

Präinterventionell zeigte sich bei lediglich 5 der 44 Patienten (11,4%) eine geringe, antegrade Perfusion des betroffenen Hirnareals hinter dem Verschluss, was einem mTICI-Score von 1 entspricht. Die restlichen 39 Patienten (88,6%) wiesen keine Perfusion hinter der Verschlussstelle im Gefäß auf (mTICI 0).

Postinterventionell wurde bei 22 Patienten (50%) ein mTICI-Score von 3, d.h. eine vollständige Reperfusion des initial verschlossenen Gefäßes erreicht; bei 17 Patienten (38,6%) wurde ein mTICI 2b, bei 3 Patienten (6,8%) ein mTICI 2a und bei einem Patienten

(2,3%) ein mTICI 1 erreicht. Bei einem Patienten (2,3%) blieb die Reperfusion frustan (mTICI 0). Eine graphische Gegenüberstellung der Gefäßperfusion anhand der mTICI Klassifikation prä- und postinterventionell zeigen die Abbildungen 6 und 7.

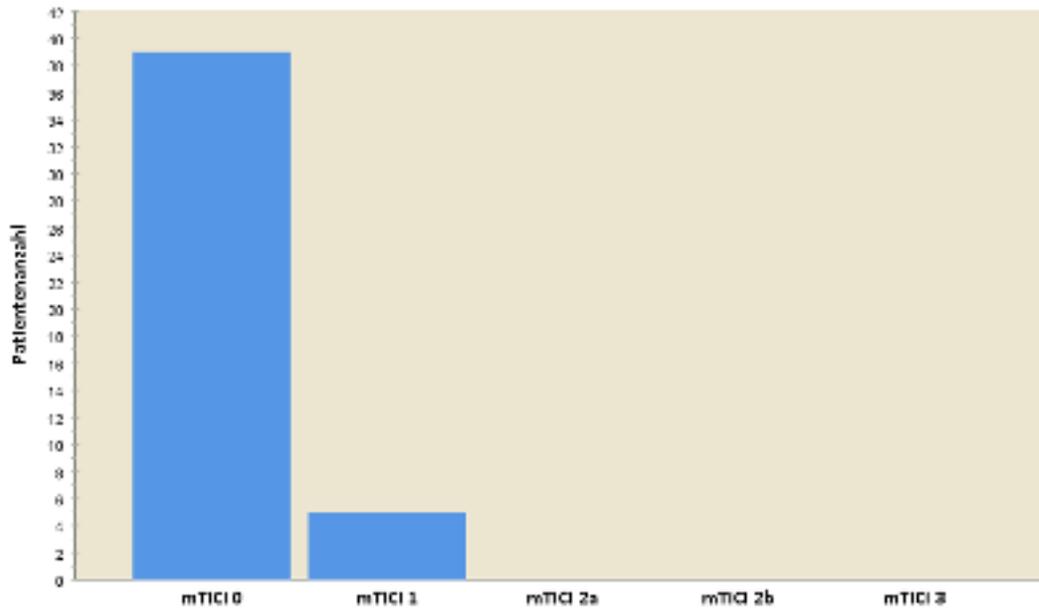


Abbildung 6: Grad der Gefäßperfusion nach mTICI präinterventionell

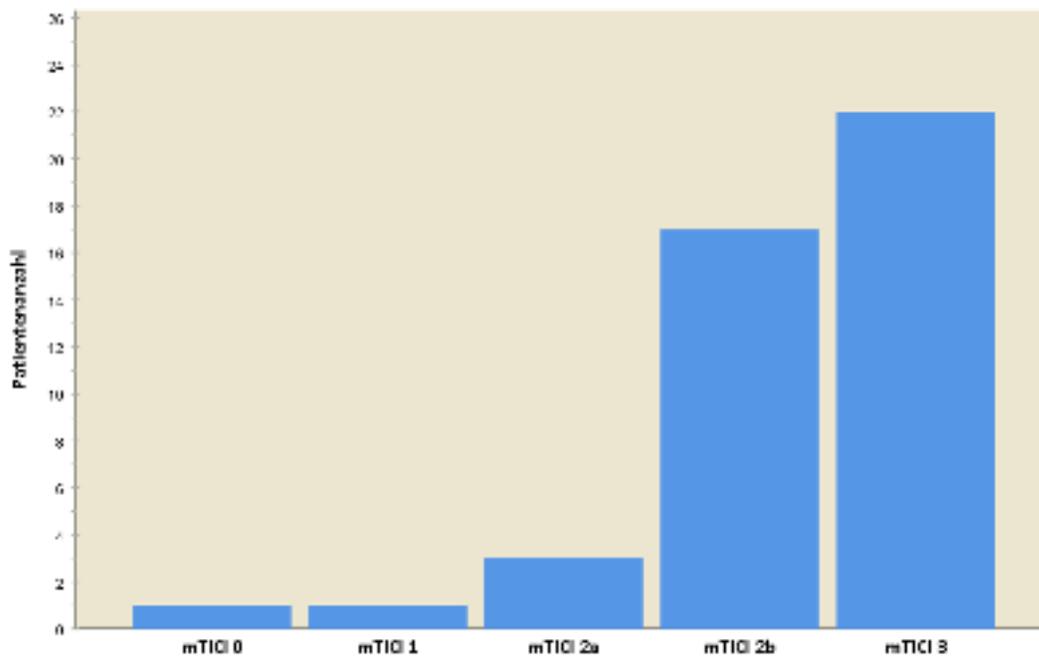


Abbildung 7: Grad der Gefäßperfusion nach mTICI postinterventionell

3.4.1.2 Wake-Up vs. Unknown Onset

Bei gesonderter Betrachtung der beiden Kollektive erreichten in der Gruppe „Wake-Up“ 9 der 16 Patienten (56,2%) postinterventionell eine vollständige Reperfusion im Sinne von mTICI 3 und 7 Patienten (43,8%) einen mTICI-Grad von 2b.

In der Gruppe „Unknown-Onset“ wurde für 13 der 28 Patienten (46,4%) ein mTICI von 3, für 10 Patienten (35,7%) ein mTICI von 2b, für 3 Patienten (10,7%) ein mTICI von 2a und für einen Patienten (3,6%) ein mTICI von 1 erreicht. Bei einem Patienten aus dieser Gruppe (3,6%) blieb die Reperfusion frustran. Die gesonderte Aufstellung der postinterventionellen Perfusionsgrade ist in den Abbildungen 8 und 9 graphisch dargestellt.

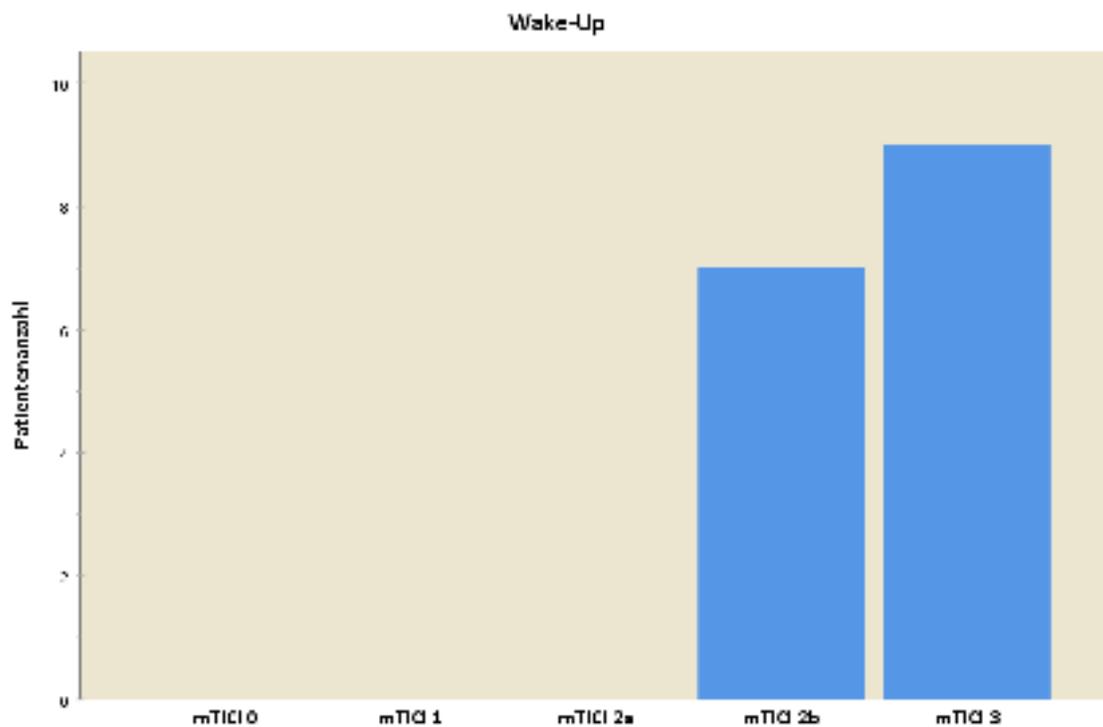


Abbildung 8: Grad der Gefäßperfusion nach mTICI postinterventionell; „Wake-Up“

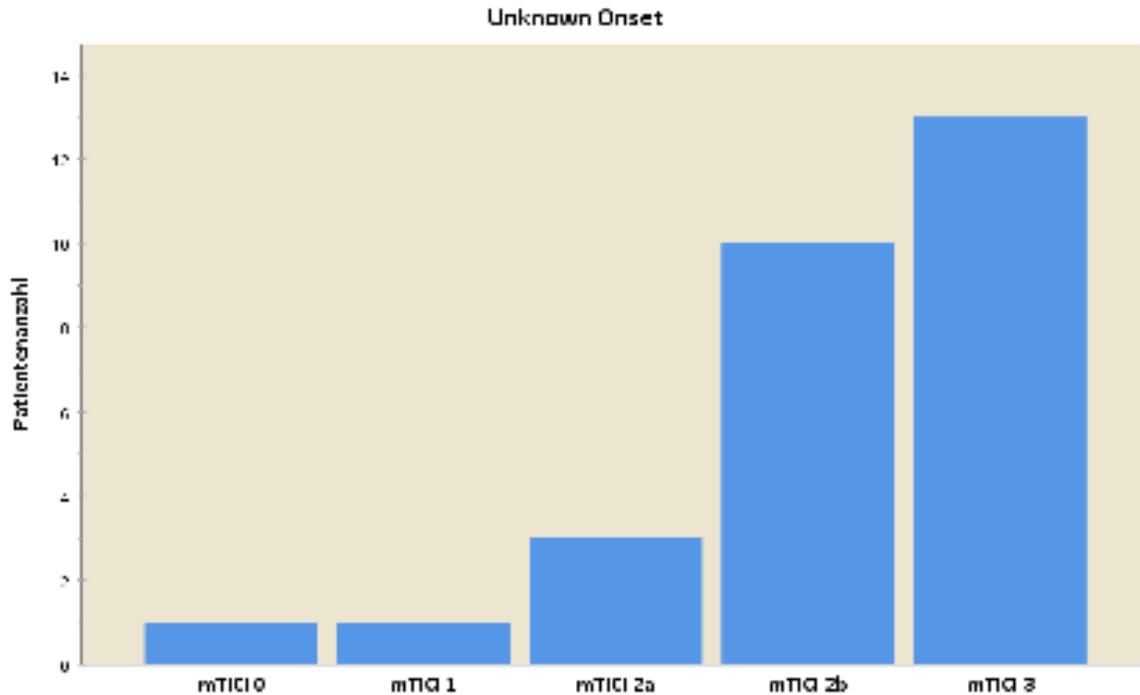


Abbildung 9: der Gefäßperfusion nach mTICI postinterventionell ; „Unknown-Onset“

3. vorderes Stromgebiet vs. hinteres Stromgebiet

Für die Subgruppe „vorderes Stromgebiet“ (n=32) konnte bei 14 Patienten (43,8%) postinterventionell eine vollständige Reperfusion im Sinne von mTICI 3 und ebenfalls bei 14 Patienten (43,8%) ein mTICI-Grad von 2b erreicht werden; weiterhin erreichten 3 Patienten (9,4%) einen mTICI von 2a und einer (3,1%) mTICI 1.

Bei Patienten mit Verschluss im hinteren Stromgebiet (n=12) wurde für 8 Patienten (66,7%) eine vollständige Reperfusion im Sinne von mTICI 3 und für 3 Patienten (25%) ein mTICI Grad von 2b erzielt. Die Reperfusion blieb in einem Fall frustran (8,3%).

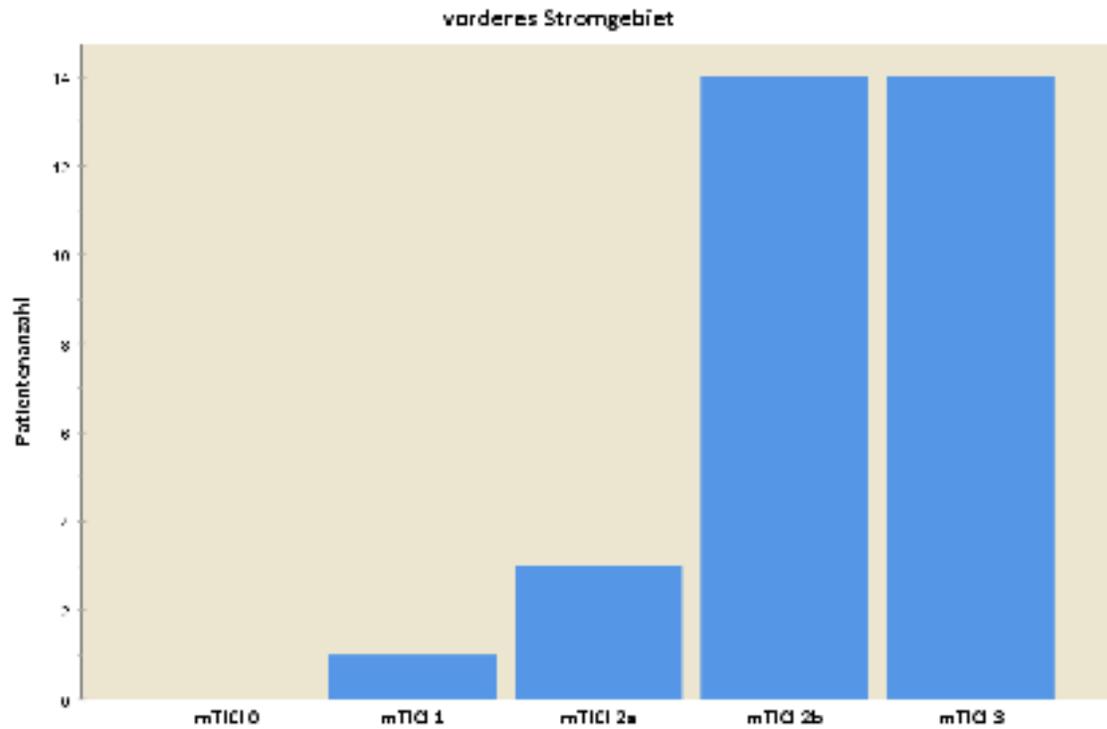


Abbildung 10: Grad der Gefäßperfusion nach mTICI postinterventionell; „vorderes Stromgebiet“

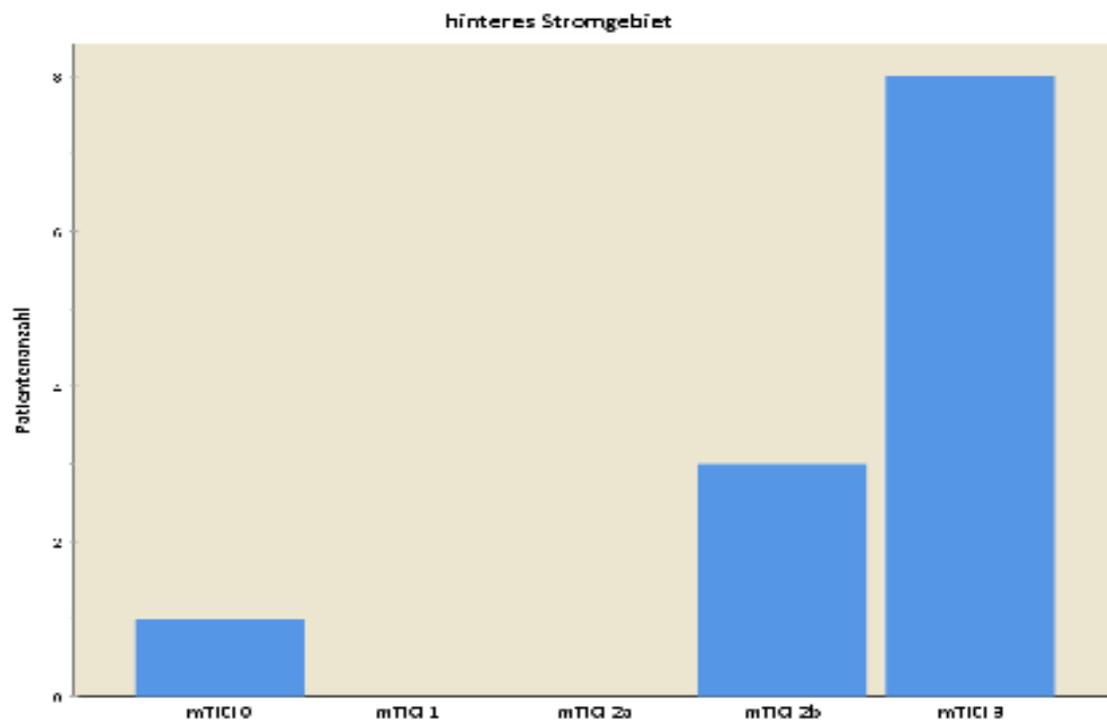


Abbildung 11: Grad der Gefäßperfusion nach mTICI postinterventionell; „hinteres Stromgebiet“

3.4.1.3 Erfolgreiche Reperfusion

Insgesamt wurde bei 39 von 44 Patienten eine erfolgreiche Reperfusion (mTICI 2b-3) erzielt. Daraus ergibt sich für das gesamte Patientenkollektiv eine Reperusionsrate von 88,6%. Für alle Patienten, ausgenommen des frustranen Rakanalisationsversuches in einem Fall, führte die Intervention dabei zu einer Verbesserung des mTICI-Grades um mindestens zwei Skalenwerte.

In der „Wake-Up“ Gruppe konnten dabei 16 von 16 Patienten (100%), in der „Unknown-Onset“ Gruppe 23 von 28 Patienten (82,1%) erfolgreich reperfundiert werden. In der Gruppe „vorderes Stromgebiet“ lag die Rate erfolgreicher Reperfusionen bei 28 von 32 Patienten (87,5%), für das „hintere Stromgebiet“ bei 11 von 12 Patienten (91,7%).

3.4.2 Dauer der Intervention

Die Interventionsdauer umfasst den Zeitraum vom Beginn der Leistenpunktion bis zur abschließenden DSA-Serie. Für die Gesamtheit des Patientenkollektivs betrug die mediane Interventionsdauer 64 min. Die schnellste Intervention wurde mit 13 min. dokumentiert, die längste dauerte 204 min. .

Zur besseren Übersicht sind in Abbildung 12 die verschiedenen Interventionszeiten sowohl für das gesamte Patientenkollektiv, als auch in der Gegenüberstellung „Wake-Up“ vs. „Unknown Onset“, sowie „vorderes Stromgebiet“ vs. „hinteres Stromgebiet“ in Form von Boxplots dargestellt.

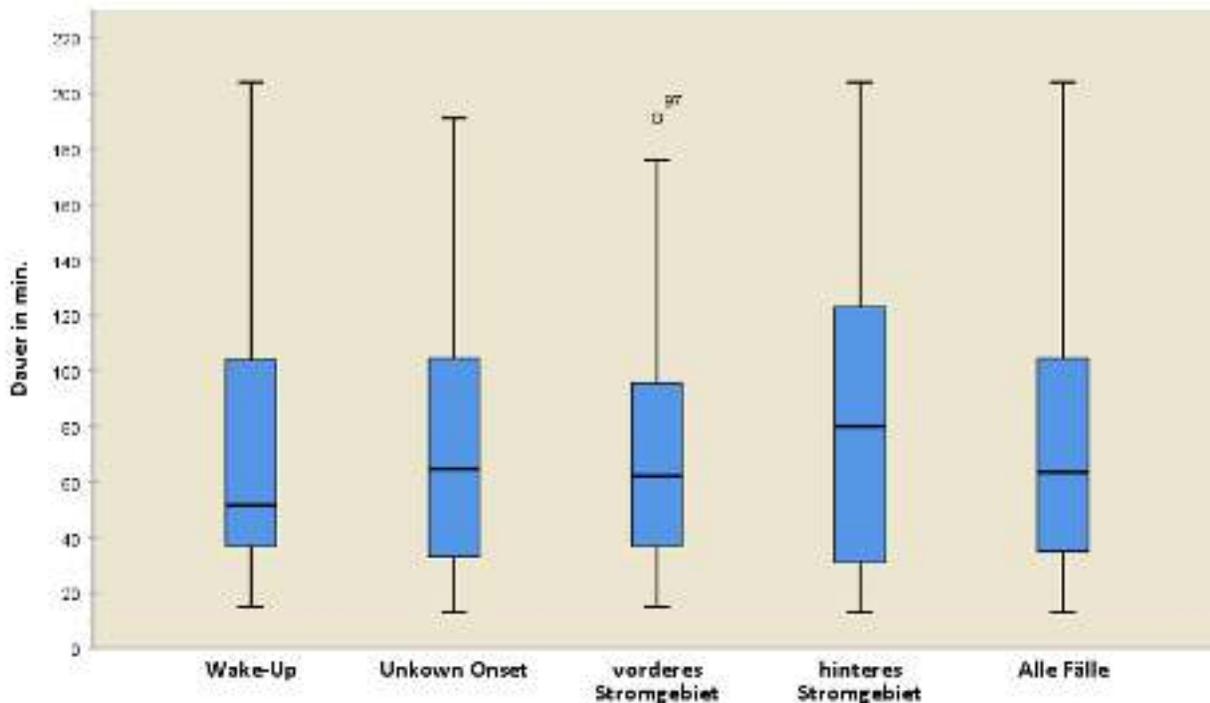


Abbildung 12: Interventionszeiten gesamt und unterteilt

3.4.2.1 „Wake-Up“ vs. „Unknown Onset“

Die mediane Interventionszeit betrug für die „Wake-Up“-Patienten 52 Minuten, mit einer kürzesten Interventionszeit von 15 min. und einer längsten von 204 min. . Für das „Unknown Onset“-Kollektiv ergab sich eine mediane Interventionszeit von 65 min. mit einer Spannweite von 13 bis 191 min. . Aus diesen Zeiten ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Median 52min. vs. 65 min., $p=0,79$, Mann-Whitney-U-Test).

3.4.2.2 „vorderes Stromgebiet“ vs. „hinteres Stromgebiet“

Bei der Gegenüberstellung dieser Subgruppen betrug die mediane Interventionszeit bei Patienten des „vorderen Stromgebietes“ 62 min. (Spannweite 15 - 191 min.), die verglichen mit der medianen Interventionszeit von 80 min. in der Gruppe „hinteres Stromgebiet“ (Spannweite 13 - 204 min.) kürzer war; der Unterschied war allerdings nicht signifikant (Median 62 min. vs. 80 min., $p=0,63$, Mann-Whitney-U-Test). Zusätzlich ist dabei anzumerken, dass die Gruppe „hinteres Stromgebiet“ mit $n=12$ Patienten eine relativ kleine Stichprobe umfasst.

3.5 Postinterventionelle Diagnostik& Klinisches Outcome

3.5.1 ASPECTS

Nach erfolgter Katheterintervention wurde bei 32 Patienten (73%), deren initialer Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet lokalisiert war, der ASPECT-Score in der postinterventionellen Bildgebung bestimmt. Der mediane ASPECT-Score aller 32 Patienten betrug 6 Punkte (Spannweite 3-10), ebenso für die „Unknown Onset“ Gruppe (Spannweite 3-10). In der „Wake-Up“-Gruppe betrug der mediane ASPECTS 5 Punkte, mit einem minimalem Score von 3 und einem maximalen Score von 7 Punkten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,20$; Mann-Whitney-U-Test).

3.5.2 Intrazerebrale Blutungen

Als mögliche postinterventionelle Komplikation ist das Auftreten intrazerebraler Blutungen zu beachten. In entsprechenden Kontrollbildgebungen wurde bei 15 der 44 Patienten (34%) intrazerebrale Blutungen festgestellt, von denen gemäß der ECASS-Klassifikation 7 (16%) als HI-1, 6 (13,6%) als HI-2 und jeweils eine (je 2,3%) als PH-1 und PH-2 typisiert wurden. Von den 15 aufgetretenen ICBs entfielen 4 auf die WUS-Gruppe (4/16, 25%) und 11 auf die SUO-Gruppe (11/28, 39%). Drei der 15 intrazerebralen Blutungen(20%) wurden als symptomatische ICB eingestuft. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht.

	Alle Fälle (15/44)	Wake-Up (4/16)	Unknown Onset (11/28)
Intrazerebrale Blutungen (%)	34,1%	25%	39,3%
ECASS Klassifikation			
• HI-1	7 (15,9%)	1	6
• HI-2	6 (13,6%)	2	4
• PH-1	1(2,3%)	1	0
• PH-2	1(2,3%)	0	1
sICB	3/44 (6,8%)		

Tabelle 7: Intrazerebrale Blutungen postinterventionell

3.5.3 Klinisches Outcome

Als Surrogatparameter für das funktionelle klinische Outcome der Patienten wurde der zuvor beschriebene mRS-Score verwendet. Hierbei wurde ein „favorable Outcome“, also ein gutes funktionelles, klinisches Ergebnis als mRS von 0 bis einschließlich 2 definiert.

3.5.3.1 „Wake-Up“ vs. „Unknown Onset“

Es zeigte sich, dass lediglich 5 der 44 Patienten (11,4%) ein favorable Outcome in der 90-Tage-Verlaufsbeobachtung erreichten, davon entfielen 4 auf die Gruppe „Unknown Onset“ und nur einer auf die Gruppe „Wake-Up“; 4 dieser Patienten blieben vollständig ohne neurologisches Defizit nach 90 Tagen (mRS 0 oder 1).

Auch insgesamt war das mediane funktionelle Outcome nach 90 Tagen (mRS 90) bei den WUS-Patienten mit 5,5 Punkten (Spannweite 1-6) in der Tendenz schlechter, als das der SUO-Patienten mit einem medianen mRS 90 von 4 (Spannweite 0-6), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,43$, Mann-Whitney-U Test).

Für das gesamte Kollektiv betrug der mediane mRS 90 ebenfalls 4, mit Ausprägungen von 0 bis 6 Punkten. Der entsprechende, mediane mRS 90 für Tandemverschlüsse betrug 4 Punkte mit einer minimalen Ausprägung von 3 Punkten und maximal 6 Punkten.

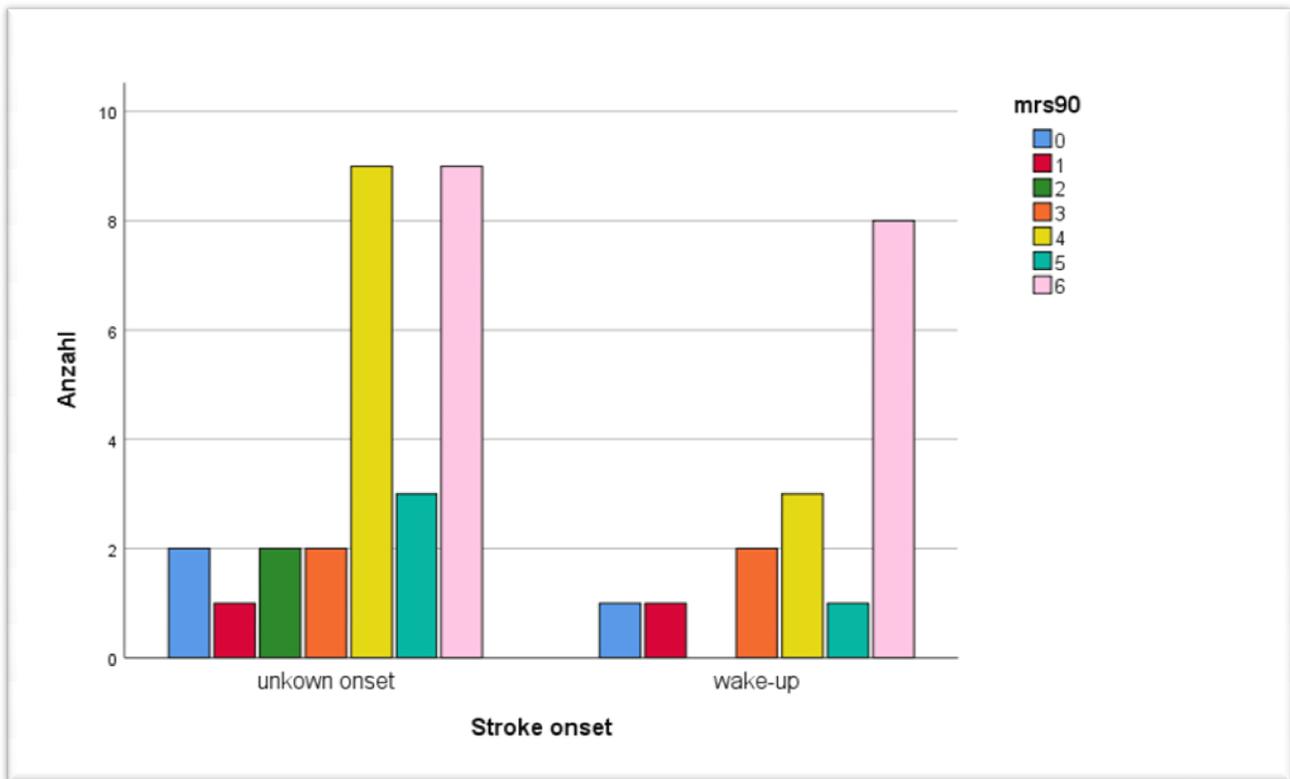


Abbildung 13: mRS nach 90 Tagen, gruppiert

Parallel zu einer Verbesserung des mRS ließ sich eine klinisch relevante Verbesserung des NIHSS um 4 oder mehr Punkte bei Entlassung im Vergleich zu vorher bei 21 der 44 Patienten (47,7%) im Gesamtkollektiv, bei 7 von 16 (43,8%) in der Gruppe WUS und bei 14 von 28 (50%) in der SUO Gruppe feststellen.

3.5.3.2 „vorderes Stromgebiet“ vs. „hinteres Stromgebiet“

Der klinische Zustand der Patienten, aufgeteilt anhand der Verschlusslokalisation in „vorderes Stromgebiet“ und „hinteres Stromgebiet“, war bei Aufnahme in die Klinik ungefähr vergleichbar. Der mediane NIHSS-Score der Gruppe „vorderes Stromgebiet“ mit n=32 Patienten betrug 18 Punkte, während der der Gruppe „hinteres Stromgebiet“ bei 21 Punkten lag. Im Hinblick auf das Outcome zeigte sich, dass Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet ein signifikant besseres funktionelles Outcome im 90-Tage

Follow-Up aufwiesen (Medianer mRS 90: 4, Spannweite 0-6 vs. medianer mRS 90: 6, Spannweite 3-6 ; $p=0,015$ Mann-Whitney-U-Test).

3.5.3.3 Lyse

Der Vergleich von Patienten, die eine kombinierte Behandlung aus systemischer Thrombolyse und endovaskulärer Therapie erhalten haben, mit Patienten, die eine alleinige endovaskuläre Therapie erhalten haben, zeigte weder ein signifikant besseres Outcome nach 90 Tagen ($p=0,61$, Mann-Whitney-U Test), noch ein signifikant besseres Reperfusionsergebnis ($p=0,34$, Mann-Whitney-U Test).

3.5.3.4 ASPECTS

Bei Auswertung der präinterventionellen ASPECT Scores bezüglich des 90-Tage-Outcomes ergab sich keine Korrelation. Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit einem vergleichsweise guten, postinterventionellen ASPECT Score ≥ 8 ein signifikant besseres Outcome nach 90 Tagen aufwiesen, als diejenigen mit einem postinterventionellen ASPECTS ≤ 7 ($p=0,03$, Mann-Whitney-U Test).

Darüber hinaus ließ sich eine tendenziell höhere Rate an Blutungen bei Patienten mit initialem ASPECTS ≤ 7 nachweisen (8 von 20 Patienten mit ICB, 40%), als bei Patienten mit einem initialen ASPECT Score ≥ 8 (3 von 12 Patienten, 25%). Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,47$, Exakter Test nach Fisher).

3.5.3.5 Tandemverschlüsse

Insgesamt gab es 7 Patienten mit Tandemverschlüssen, wobei 5 Patienten mit einem kombinierten Verschluss der ACI und dem M1-Segment der ACM auf das vordere Stromgebiet entfielen (davon: 1 WUS, 4 SUO), die restlichen zwei präsentierten sich mit kombinierten Verschlüssen der A. basilaris und dem V4-Segment der A. vertebralis (2 WUS).

Eine erfolgreiche Reperfusion ($mTICI \geq 2b$) konnte bei diesen Patienten in 6 von 7 Fällen erreicht werden, während ein Patient mit einem $mTICI$ von 2a per definitionem nicht erfolgreich reperfundiert wurde. Trotz der guten Reperfusionsergebnisse konnte bei

keinem der Patienten ein gutes, funktionelles Outcome im 90-Tage-Follow Up beobachtet werden; der mediane mRS 90 betrug 4 Punkte mit einer Spannweite von 3 bis 6 Punkten. Darüber hinaus lag bei drei Patienten mit SUO und Tandemverschluss im vorderen Stromgebiet eine ICB vor, ein vierter Patient dieser Gruppe verstarb.

3.5.3.6 Sterblichkeit

Die Betrachtung der Sterblichkeitsraten während des klinischen Aufenthalts ergab für die Gesamtsterblichkeit eine Rate von 36,4 % (16 von 44 Patienten).

Im WUS Kollektiv war die Sterblichkeit dabei mit 7 von 16 Patienten (43,8%) zwar höher als im SUO Kollektiv mit 9 von 28 Patienten (32,1%), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,52$, Exakter Test nach Fisher).

Die Sterblichkeitsrate für Patienten des „vorderen Stromgebietes“ war mit 28,1% (9 von 32 Pat.) deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe mit 58,3% (7 von 12 Pat.); $p=0,09$, Exakter Test nach Fisher. Anzumerken ist erneut die geringe Patientenzahl in der Gruppe „hinteres Stromgebiet“ mit $n=12$.

3.5.3.7 Zusammenfassung:

Insgesamt zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen in den beiden Subgruppen WUS und SUO gab. Für die Subgruppen „vorderes und hinteres Stromgebiet“ ergab sich hingegen ein signifikant besseres Outcome und eine geringere Sterblichkeitsrate für Patienten der Gruppe „vorderes Stromgebiet“.

Keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Outcome der Patienten erbrachte die Einbeziehung verschiedener Einflussfaktoren wie z.B. des Alters, des Grades der Reperfusion und der NIHSS Scores bei Aufnahme. Auffällig war jedoch, dass Patienten mit einem guten, initialen ASPECT Score ≥ 8 Punkten ein besseres Outcome nach 90 Tagen zeigten, als Patienten mit einem initialen ASPECTS ≤ 7 .

4. Diskussion

Der aktuelle therapeutische Standard bei ischämischem Schlaganfall auf dem Boden eines Verschlusses der großen, hirnversorgenden Arterien, besteht aus einer mechanischen Thrombektomie mit oder ohne begleitende, intravenöse Thrombolysetherapie [105]. Während sich die intravenöse Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit „Wake-Up Stroke“ als sicher erwiesen hat [106, 107], konnte die Sicherheit und Effizienz des uneingeschränkten Einsatzes der mechanischen Thrombektomie im verlängerten Zeitfenster von mehr als sechs Stunden nach Symptombeginn allerdings noch nicht hinreichend belegt werden. Dies bezieht sich sowohl auf die Frage nach einem möglicherweise erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen, als auch auf einen gegebenenfalls zu geringen Nutzen der Methode nach diesem Zeitintervall [108, 109]. Als ersten Hinweis zu dieser Fragestellung veröffentlichten Jung et al. 2013 die Ergebnisse einer Studie, bei der 205 Patienten eine endovaskuläre Therapie außerhalb des 6h-Zeitfensters erhalten hatten. Diese zeigten dabei weder ein schlechteres Outcome, noch hatten sie eine erhöhte Rate an intrazerebrale Blutungen oder schlechtere Reperfusionsergebnisse, als Patienten, die innerhalb des Zeitfensters therapiert wurden [109]. Es ist bislang so, dass bei Patienten mit WUS und SUO die Entscheidung über eine geeignete Therapie trotz ständiger Fortschritte in der Schlaganfall-Bildgebung eine individuelle Entscheidung ist.

Es gibt inzwischen eine zunehmende Evidenz für die sichere und effektive Anwendung einer thrombolytischen Therapie außerhalb des 6h-Zeitfensters [108, 110, 111]. Zur endovaskulären Behandlung bei Patienten mit unbekanntem Zeitfenster gab es bis vor kurzem allerdings nur einige wenige Studien mit unzufriedenstellenden Ergebnissen. So veröffentlichten zum Beispiel Stampfl et al. [108] in 2013 eine Fallserie mit 19 WUS-Patienten, die mittels Stent-Retrievern thrombektomiert wurde und von denen letztlich die meisten ein unzufriedenstellendes, neurologisches Outcome aufwiesen. Lediglich 8 von 19 Patienten erreichten eine Verbesserung des NIHSS von ≥ 4 Punkten und es zeigte

sich eine hohe Mortalitätsrate. Des Weiteren wurden keine Patienten mit Gefäßverschluss im hinteren Stromgebiet oder Tandemverschlüssen im erweiterten Zeitfenster eingeschlossen.

Hinsichtlich dieser Limitationen ist die Entwicklung einer optimalen, gegebenenfalls sogar individualisierten Behandlungsstrategie für die Subgruppen SUO und WUS von großer Bedeutung.

In die vorliegende, retrospektive Studie wurden aus diesem Grund nur Patienten mit WUS oder SUO eingeschlossen, wobei sowohl Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen, als auch im hinteren Stromgebiet berücksichtigt wurden, sowie Patienten mit Tandemverschlüssen. Die jeweiligen Subgruppen „Wake-Up-Stroke“ und „Stroke of Unknown Onset“, sowie „vorderes Stromgebiet“ und „hinteres Stromgebiet“ wurden bezüglich der Basisdaten bei Aufnahme, klinischem Outcome und spezifischen Bildgebungsparametern verglichen.

Bemerkenswert war, dass die Mortalitätsrate noch während des klinischen Aufenthaltes in der WUS Gruppe mit 43,8% und insbesondere auch bei Patienten mit Gefäßverschluss im hinteren Stromgebiet mit 58,3% deutlich höher war, als in ihren jeweiligen Vergleichsgruppen. Nichtsdestotrotz erreichten 21 der Patienten eine Verbesserung auf der NIHSS um 4 oder mehr Punkte durch die endovaskuläre Behandlung, was eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität widerspiegelt.

Ein günstiges klinisches Ergebnis ($mRS \leq 2$) konnten insgesamt nur 5 der 44 Patienten erreichen, wovon 4 ohne jegliches neurologisches Defizit ($mRS 0$ oder 1) im 90-Tage-Follow Up blieben. Dies zeigt deutlich, dass die Mortalitätsrate, sowie die Rate an Patienten mit mittel- bis hochgradigen neurologischen Defiziten im Langzeitverlauf bei endovaskulärer Therapie im verlängerten Zeitfenster noch sehr hoch ist.

Im Vergleich der beiden Subgruppen „vorderes- und hinteres Stromgebiet“ konnte für beide eine klinisch relevante Verbesserung des medianen NIHSS von Aufnahme bis

Entlassung beobachtet werden. Aufgefallen ist hierbei neben der bereits beschriebenen, deutlich niedrigeren Mortalitätsrate bei Patienten mit Verschluss im vorderen Stromgebiet (28,1% vs. 58,3% in der Vergleichsgruppe) ein signifikant besseres Outcome dieser Patienten. Eine möglicherweise eingeschränkte Aussagekraft ergibt sich hierbei durch die geringe Patientenzahl in der Gruppe „hinteres Stromgebiet“ mit n=12.

Die beobachtete Reduktion neurologischer Defizite der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Entlassung stimmt dabei weitestgehend mit zwischen 2012 und 2015 veröffentlichten Fallstudien überein, die entsprechende endovaskuläre Therapiemaßnahmen im regulären und auch im erweiterten Zeitfenster untersuchten [56, 58, 61, 72].

Im Vergleich mit diesen Studien zeigte sich keine signifikante Korrelation von Patienten mit initialen ASPECT-Scores < 7 Punkten und der Schwere des Schlaganfalls (NIHSS) oder dem funktionellen Outcome im 90-Tage-Follow Up. Anders war dies allerdings bei Auswertung der postinterventionellen ASPECT Scores in Bezug auf das 90-Tage Outcome. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem postinterventionellen ASPECT Score von ≥ 8 Punkten insgesamt ein deutlich besseres Outcome erreichten, als Patienten mit einem postinterventionellen ASPECT Score von ≤ 7 Punkten.

Die beobachtete Rate an intrazerebralen Blutungen war dabei mit 34,1 % in etwa vergleichbar mit bisher veröffentlichten Daten [112-115].

Es wurden im Vergleich zu anderen Publikationen über Patienten mit akutem Schlaganfall ebenfalls durchschnittliche Werte für zeitliche Abläufe der Behandlung beobachtet. Dies bezieht sich sowohl auf die benötigte Zeit von klinischer Aufnahme des Patienten bis zur Leistenpunktion, als auch auf die Reperfusionzeiten [116].

Dabei muss hervorgehoben werden, dass die Rate erfolgreicher Reperfusionen im vorderen und hinteren Stromgebiet mit 87,5% bzw. 91,7% im Vergleich zu anderen Fallserien überdurchschnittlich hoch ist [112-115]. Die hohe Rate vollständiger

Reperfusionen (mTICI 3) bei 22 von 44 Patienten (50%) könnte außerdem bei einem Teil der Patienten zur zeitnahen klinischen Verbesserung beigetragen haben.

Im Hinblick auf Patienten mit Tandemverschlüssen konnte bereits in vorherigen Veröffentlichungen durch Reperfusionsergebnisse (mTICI $\geq 2b$ bei 63-70% der Patienten) gezeigt werden, dass eine endovaskuläre Behandlung in diesen Fällen ebenfalls sicher und nutzbringend ist [78, 117, 118]. In der vorliegenden Studie wurde bei 6 von 7 Patienten mit Tandemverschluss eine erfolgreiche Reperfusion erreicht. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an symptomatischen ICBs, der Dauer der endovaskulären Behandlung, dem klinischen Outcome im 90-Tage-Follow Up oder der Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne vorherigen, extrakraniellen Verschluss. Eine mögliche Limitation ist hierbei die geringe Patientenzahl.

Sowohl von den Ergebnissen der bisherigen Studien, als auch von denen der vorliegenden Arbeit, heben sich die beiden kürzlich veröffentlichten Studien DAWN [74] und DEFUSE 3 [75] (siehe S.22) allerdings deutlich ab.

So wurde in der DAWN Studie das Thrombektomie-Zeitfenster bei einer begrenzten Anzahl Patienten auf bis zu 24 Stunden und in DEFUSE 3 immerhin auf bis zu 16 Stunden erweitert. Beide Studien wurden aufgrund guter Ergebnisse frühzeitig nach 207 (DAWN) bzw. 182 (DEFUSE 3) Patienten abgebrochen.

Tatsächlich erreichten bei DAWN 49% (52 von 107 Pat.) der Thrombektomie-Patienten im Vergleich zu 13% in der Kontrollgruppe ein gutes funktionelles Ergebnis. Die Rate an symptomatischen, intrazerebralen Blutungen bewegte sich dabei zwischen 3% und 6%, die Mortalität wurde mit 19% bzw. 18% angegeben [74].

Ähnlich gute Ergebnisse konnte die DEFUSE 3 Studie hervorbringen: 45% (41 von 92) aus der Gruppe der Patienten, die eine Thrombektomie erhalten hatten, erreichten ein gutes funktionelles Ergebnis im Vergleich zu 17% (15 von 90) in der Kontrollgruppe. Die Mortalität lag bei 14% in der Thrombektomiegruppe bzw. 26% in der Kontrollgruppe, die Blutungsrate lag bei 7% bzw. 4% [75].

Bei Betrachtung dieser deutlich besseren Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Arbeit muss dabei ein wichtiger Unterschied hervorgehoben werden:

Ein Hauptkriterium zur Selektion geeigneter Patienten in der DAWN Studie war ein Mismatch zwischen der Schwere der Symptome und der festgestellten Infarktgröße.

Die Überlegung dahinter war, dass über ein solches Mismatch auf geschädigtes, aber potentiell zu rettendes Hirngewebe geschlossen werden kann (Penumbra).

Die konkreten Einschlusskriterien waren bei DAWN ein NIHSS-Score über 10 Punkten bei einem gleichzeitigen Infarktvolumen unter 31 ml für Patienten < 80 J. bzw. unter 21 ml für Patienten > 80 J. Der DEFUSE 3 Studie wurden ähnliche Einschlusskriterien zugrunde gelegt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer maximalen Infarktgröße von bis zu 70 ml, sofern eine Penumbra von > 15 ml identifiziert werden konnte. Zusätzlich lag der minimale NIHSS Score bei 6 Punkten. Derartige Selektionskriterien wurden für die vorliegende Arbeit nicht gewählt.

Dies ändert allerdings nichts daran, dass die beobachteten klinischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im dreimonatigen Verlauf und dabei im Speziellen die niedrige Rate an Patienten mit einem guten, funktionellen Outcome unbefriedigend sind, trotz hoher, angiographischer Erfolgsraten.

Mögliche Limitationen sind dabei eine eingeschränkte, statistische Aussagekraft des Datensatzes. Zusätzliche Limitationen entstehen durch den retrospektiven Charakter der Studie, die geringe Gesamtzahl des Patientenkollektivs, sowie durch das Fehlen einer Kontrollgruppe. Zur Validierung der Ergebnisse ist es zukünftig notwendig, größer angelegte, prospektive Studien zu dieser Thematik durchzuführen, um zu klären, ob auch Patienten mit größeren Infarktkernen als in DAWN und DEFUSE 3 sinnvoll der Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster zugeführt werden können.

Insgesamt unterstützt die Auswertung der vorliegenden Daten bei Schlaganfallpatienten im erweiterten bzw. unbekanntem Zeitfenster die Entscheidung zur endovaskulären Therapie auf dem Boden individueller Bildgebungskriterien, statt definierter Zeitfenster.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die endovaskuläre Reperfusion bei Patienten mit WUS und SUO sowohl sicher, als auch potentiell nutzbringend für einen Teil dieser Patienten ist. Bezüglich der ausgewerteten Subgruppen konnte gezeigt werden, dass vor allem im Vergleich der Patienten mit unterschiedlichen Verschlusslokalisationen die Patienten des Kollektivs „vorderes Stromgebiet“ ein besseres, neurologisches Outcome hatten. Insgesamt konnte ein gutes klinisches Ergebnis bei Patienten mit WUS und SUO allerdings nur bei einem kleinen Teil erreicht werden, obwohl gute Reperfusionsergebnisse erzielt wurden. Dabei war das Risiko für symptomatische ICBs nicht höher als bei Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome interveniert wurden. Sowohl vorherige Studien, als auch der vorliegende Datensatz wirft die Frage auf, ob für diese Subgruppen vermehrt eine endovaskuläre Therapie in Erwägung gezogen werden sollte und ob die zugrunde gelegten Bildgebungskriterien ausreichend sind, um eine zuverlässige Identifikation von geeigneten Patienten zu gewährleisten.

Die Anzahl der beobachteten Fälle mit gutem Outcome war zwar geringer, als bei Patienten mit bekannten Zeitfenstern, allerdings könnten die unternommenen Versuche in Zukunft trotzdem für diejenigen Patienten gewinnbringend sein, bei denen eine intravenöse Thrombolysetherapie keine Option ist.

Eine neue Frage werfen die beiden kürzlich veröffentlichten Studien DAWN und DEFUSE 3 auf, die gezeigt haben, dass Patienten auch im erweiterten Zeitfenster bis zu 24 deutlich von einer Thrombektomie profitieren, wenn sie sorgfältig ausgewählt sind. Dem

gegenüber stehen eher liberale Einschlusskriterien aus der vorliegenden Arbeit mit unbefriedigenden Ergebnissen bezogen auf den mRS 90 der Patienten.

Der Wert von DAWN und DEFUSE 3 für die Zukunft der Schlaganfalltherapie ist unbestritten. Gleichzeitig wirft die strenge Patientenselektion aber auch die Frage auf, ob es richtig ist, die in den Studien ausgeschlossenen Patienten von vorneherein nicht zu berücksichtigen oder ob es nicht lohnenswert ist, jedem Patienten nach individueller Abwägung die Chance einer mechanischen Thrombektomie zu geben.

Für diese Patienten scheint es aktuell noch keine zufriedenstellende Lösung zu geben, was Anlass für weitere Forschung sein sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Pexman, J.H.W., P.A. Barber, M.D. Hill, R.J. Sevick, A.M. Demchuk, M.E. Hudon, W.Y. Hu, and A.M. Buchan, Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 2001. 22(8): p. 1534-1542.
2. Diener, H.-C., Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN. Vol. s.l. 2012: Georg Thieme Verlag KG.
3. WHO 2015: The Top 10 causes of death [Online] Abgerufen am 13.03.2018 Verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
4. Writing Group, M., D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, D.K. Arnett, M.J. Blaha, M. Cushman, S.R. Das, S. de Ferranti, J.P. Despres, H.J. Fullerton, V.J. Howard, M.D. Huffman, C.R. Isasi, M.C. Jimenez, S.E. Judd, B.M. Kissela, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, S. Liu, R.H. Mackey, D.J. Magid, D.K. McGuire, E.R. Mohler, 3rd, C.S. Moy, P. Muntner, M.E. Mussolino, K. Nasir, R.W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D.K. Pandey, M.J. Reeves, C.J. Rodriguez, W. Rosamond, P.D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T.N. Turan, S.S. Virani, D. Woo, R.W. Yeh, M.B. Turner, C. American Heart Association Statistics, and S. Stroke Statistics, Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016. 133(4): p. e38-360.
5. Feigin, V.L., C.M. Lawes, D.A. Bennett, S.L. Barker-Collo, and V. Parag, Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009. 8(4): p. 355-69.
6. Kunst, A.E., M. Amiri, and F. Janssen, The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*, 2011. 42(8): p. 2126-30.
7. Busch, M.A., A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck, and A. Gosswald, [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. 56(5-6): p. 656-60.

8. Kolominsky-Rabas, P.L., P.U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski, and K.J. Krobot, Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 2006. 37(5): p. 1179-83.
9. Olav Jansen, Michael Forsting, and K. Sartor, *Neuroradiologie. RRR Referenz-Reihe Radiologie*. Vol. Stuttgart u.a. 2008: Thieme.
10. Bassetti, C. and M. Mumenthaler, *Neurologische Differenzialdiagnostik. Neurologische Symptome und Zeichen richtig bewerten, systematisch abklären und differenzialdiagnostisch einordnen*. Vol. Stuttgart [u.a.]. 2012: Thieme.
11. Hacke, W., *Neurologie. Springer-Lehrbuch*. Vol. Heidelberg. 2010: Springer.
12. Collaborators, G.M.a.C.o.D., Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016. 388(10053): p. 1459-1544.
13. European Registers of Stroke, I., P.U. Heuschmann, A. Di Carlo, Y. Bejot, D. Rastenyte, D. Ryglewicz, C. Sarti, M. Torrent, and C.D. Wolfe, Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*, 2009. 40(5): p. 1557-63.
14. Foerch, C., B. Misselwitz, M. Sitzer, H. Steinmetz, T. Neumann-Haefelin, and G. Hesse Stroke Study, The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. 105(26): p. 467-73.
15. Trepel, M., *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Vol. München. 2015: Elsevier, Urban & Fischer.
16. Eckstein, H.-H. and A. Dörfler, Anatomische Varianten und Kollateralkreisläufe der supraaortalen Gefäße, in *Gefäßchirurgie aktuell*, M. Betzler and H.W. Kniemeyer, Editors. 2003, Steinkopff: Heidelberg. p. 3-4.
17. Jansen, O., R. von Kummer, M. Forsting, W. Hacke, and K. Sartor, Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995. 16(10): p. 1977-86.

18. Jansen, O. and H. Brückmann, Interventionelle Therapie des Schlaganfalls. Vol. Stuttgart [u.a.]. 2011: Thieme.
19. Fesl, G., M. Wiesmann, M. Patzig, M. Holtmannspoetter, T. Pfefferkorn, M. Dichgans, and H. Brueckmann, Endovascular mechanical recanalisation of acute carotid-T occlusions: a single-center retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011. 34(2): p. 280-6.
20. Berlit, P., *Klinische Neurologie*. Vol. Berlin, Heidelberg. 2012: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
21. Lyden, P., Thrombolytic therapy for acute stroke--not a moment to lose. *N Engl J Med*, 2008. 359(13): p. 1393-5.
22. Tatu, L., T. Moulin, F. Vuillier, and J. Bogousslavsky, Arterial territories of the human brain. *Front Neurol Neurosci*, 2012. 30: p. 99-110.
23. Brückmann, H.-J. and T. Mayer, Endovascular Therapy of Vertebrobasilar Thrombosis. *Klinische Neuroradiologie*, 2004. 14(1): p. 23-30.
24. Ringelstein, E.B. and D.G. Nabavi, *Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. *Klinische Neurologie*. Vol. Stuttgart. 2007: Kohlhammer.
25. Ferbert, A., H. Bruckmann, and R. Drummen, Clinical features of proven basilar artery occlusion. *Stroke*, 1990. 21(8): p. 1135-42.
26. Rankin, J., Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*, 1957. 2(5): p. 200-15.
27. van Swieten, J.C., P.J. Koudstaal, M.C. Visser, H.J. Schouten, and J. van Gijn, Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988. 19(5): p. 604-7.

28. Eriksson, M., B. Norrving, A. Terent, and B. Stegmayr, Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival. *Cerebrovasc Dis*, 2008. 25(5): p. 423-9.
29. Furlan, A., R. Higashida, L. Wechsler, M. Gent, H. Rowley, C. Kase, M. Pessin, A. Ahuja, F. Callahan, W.M. Clark, F. Silver, and F. Rivera, Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*, 1999. 282(21): p. 2003-11.
30. Khatri, P., M.D. Hill, Y.Y. Palesch, J. Spilker, E.C. Jauch, J.A. Carrozzella, A.M. Demchuk, R. Martin, P. Mauldin, C. Dillon, K.J. Ryckborst, S. Janis, T.A. Tomsick, J.P. Broderick, and I.I.I.I. Interventional Management of Stroke, Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke*, 2008. 3(2): p. 130-7.
31. Smith, W.S., G. Sung, J. Saver, R. Budzik, G. Duckwiler, D.S. Liebeskind, H.L. Lutsep, M.M. Rymer, R.T. Higashida, S. Starkman, Y.P. Gobin, M.I. Multi, D. Frei, T. Grobelny, F. Hellinger, D. Huddle, C. Kidwell, W. Koroshetz, M. Marks, G. Nesbit, and I.E. Silverman, Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*, 2008. 39(4): p. 1205-12.
32. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, Thresholds in Cerebral-Ischemia - the Ischemic Penumbra. *Stroke*, 1981. 12(6): p. 723-725.
33. Rha, J.H. and J.L. Saver, The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 2007. 38(3): p. 967-73.
34. Khatri, P., T. Abruzzo, S.D. Yeatts, C. Nichols, J.P. Broderick, T.A. Tomsick, I. Ims, and I.I. Investigators, Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 2009. 73(13): p. 1066-72.
35. Disorders, T.N.I.o.N. and S.r.-P.S.S. Group, Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 1995. 333(24): p. 1581-1588.
36. Hacke, W., G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, J.P. Broderick, T. Brott, M. Frankel, J.C. Grotta, E.C. Haley, Jr., T. Kwiatkowski, S.R. Levine, C. Lewandowski, M. Lu, P. Lyden, J.R. Marler, S. Patel, B.C. Tilley, G. Albers, E. Bluhmki, M. Wilhelm, S. Hamilton, A.T. Investigators, E.T. Investigators, and N.r.-P.S.G. Investigators, Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 2004. 363(9411): p. 768-74.

37. Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K.R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni, and E. Investigators, Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008. 359(13): p. 1317-29.
38. Wahlgren, N., N. Ahmed, A. Davalos, W. Hacke, M. Millan, K. Muir, R.O. Roine, D. Toni, K.R. Lees, and S. investigators, Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 2008. 372(9646): p. 1303-9.
39. Lees, K.R., E. Bluhmki, R. von Kummer, T.G. Brott, D. Toni, J.C. Grotta, G.W. Albers, M. Kaste, J.R. Marler, S.A. Hamilton, B.C. Tilley, S.M. Davis, G.A. Donnan, W. Hacke, A.N. Ecass, E.r.-P.S. Group, K. Allen, J. Mau, D. Meier, G. del Zoppo, D.A. De Silva, K.S. Butcher, M.W. Parsons, P.A. Barber, C. Levi, C. Bladin, and G. Byrnes, Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 2010. 375(9727): p. 1695-703.
40. Wardlaw, J.M., V. Murray, E. Berge, G. del Zoppo, P. Sandercock, R.L. Lindley, and G. Cohen, Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012. 379(9834): p. 2364-72.
41. Chalela, J.A., C.S. Kidwell, L.M. Nentwich, M. Luby, J.A. Butman, A.M. Demchuk, M.D. Hill, N. Patronas, L. Latour, and S. Warach, Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 2007. 369(9558): p. 293-8.
42. Riedel, C.H., P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingele, G. Deuschl, and O. Jansen, The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*, 2011. 42(6): p. 1775-7.
43. Saqqur, M., K. Uchino, A.M. Demchuk, C.A. Molina, Z. Garami, S. Calleja, N. Akhtar, F.O. Orouk, A. Salam, A. Shuaib, A.V. Alexandrov, and C. Investigators, Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*, 2007. 38(3): p. 948-54.

44. Ringleb, P.A., G.F. Hamann, J. Röther, O. Jansen, C. Groden, and R. Veltkamp 2015: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015) [Online] Abgerufen am 13.05.2017 Verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>
45. Mattle, H.P., M. Arnold, D. Georgiadis, C. Baumann, K. Nedeltchev, D. Benninger, L. Remonda, C. von Budingen, A. Diana, A. Pangalu, G. Schroth, and R.W. Baumgartner, Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*, 2008. 39(2): p. 379-83.
46. Broderick, J.P., Y.Y. Palesch, A.M. Demchuk, S.D. Yeatts, P. Khatri, M.D. Hill, E.C. Jauch, T.G. Jovin, B. Yan, F.L. Silver, R. von Kummer, C.A. Molina, B.M. Demaerschalk, R. Budzik, W.M. Clark, O.O. Zaidat, T.W. Malisch, M. Goyal, W.J. Schonewille, M. Mazighi, S.T. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K.J. Ryckborst, L.S. Janis, R.H. Martin, L.D. Foster, T.A. Tomsick, and I.I.I.I. Interventional Management of Stroke, Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 2013. 368(10): p. 893-903.
47. Kidwell, C.S., R. Jahan, J. Gornbein, J.R. Alger, V. Nenov, Z. Ajani, L. Feng, B.C. Meyer, S. Olson, L.H. Schwamm, A.J. Yoo, R.S. Marshall, P.M. Meyers, D.R. Yavagal, M. Wintermark, J. Guzy, S. Starkman, J.L. Saver, and M.R. Investigators, A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013. 368(10): p. 914-23.
48. Ciccone, A., L. Valvassori, and S.E. Investigators, Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013. 368(25): p. 2433-4.
49. Henkes, H., A. Flessler, S. Brew, E. Miloslavski, A. Doerfler, S. Felber, H. Monstadt, and D. Kuehne, A novel microcatheter-delivered, highly-flexible and fully-retrievable stent, specifically designed for intracranial use. Technical note. *Interv Neuroradiol*, 2003. 9(4): p. 391-3.
50. Liebig, T., H. Henkes, J. Reinartz, E. Miloslavski, and D. Kuhne, A novel self-expanding fully retrievable intracranial stent (SOLO): experience in nine procedures of stent-assisted aneurysm coil occlusion. *Neuroradiology*, 2006. 48(7): p. 471-8.

51. Perez, M.A., E. Miloslavski, S. Fischer, H. Bazner, and H. Henkes, Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg*, 2012. 4(6): p. e32.
52. Saver, J.L., R. Jahan, E.I. Levy, T.G. Jovin, B. Baxter, R.G. Nogueira, W. Clark, R. Budzik, O.O. Zaidat, and S. Trialists, Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012. 380(9849): p. 1241-9.
53. Nogueira, R.G., H.L. Lutsep, R. Gupta, T.G. Jovin, G.W. Albers, G.A. Walker, D.S. Liebeskind, W.S. Smith, and T. Trialists, Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*, 2012. 380(9849): p. 1231-40.
54. Demchuk, A.M., M. Goyal, S.D. Yeatts, J. Carrozzella, L.D. Foster, E. Qazi, M.D. Hill, T.G. Jovin, M. Ribo, B. Yan, O.O. Zaidat, D. Frei, R. von Kummer, K.M. Cockroft, P. Khatri, D.S. Liebeskind, T.A. Tomsick, Y.Y. Palesch, J.P. Broderick, and I.I. Investigators, Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology*, 2014. 273(1): p. 202-10.
55. Khatri, P., S.D. Yeatts, M. Mazighi, J.P. Broderick, D.S. Liebeskind, A.M. Demchuk, P. Amarenco, J. Carrozzella, J. Spilker, L.D. Foster, M. Goyal, M.D. Hill, Y.Y. Palesch, E.C. Jauch, E.C. Haley, A. Vagal, T.A. Tomsick, and I.I. Trialists, Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(6): p. 567-74.
56. Berkhemer, O.A., P.S. Fransen, D. Beumer, L.A. van den Berg, H.F. Lingsma, A.J. Yoo, W.J. Schonewille, J.A. Vos, P.J. Nederkoorn, M.J. Wermer, M.A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J.A. van Oostayen, G.J. Lycklama a Nijeholt, J. Boiten, P.A. Brouwer, B.J. Emmer, S.F. de Bruijn, L.C. van Dijk, L.J. Kappelle, R.H. Lo, E.J. van Dijk, J. de Vries, P.L. de Kort, W.J. van Rooij, J.S. van den Berg, B.A. van Hasselt, L.A. Aerden, R.J. Dallinga, M.C. Visser, J.C. Bot, P.C. Vroomen, O. Eshghi, T.H. Schreuder, R.J. Heijboer, K. Keizer, A.V. Tielbeek, H.M. den Hertog, D.G. Gerrits, R.M. van den Berg-Vos, G.B. Karas, E.W. Steyerberg, H.Z. Flach, H.A. Marquering, M.E. Sprengers, S.F. Jenniskens, L.F. Beenen, R. van den Berg, P.J. Koudstaal, W.H. van Zwam, Y.B. Roos, A. van der Lugt, R.J. van Oostenbrugge, C.B. Majoie, D.W. Dippel, and M.C. Investigators, A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 11-20.

57. Goyal, M., A.M. Demchuk, B.K. Menon, M. Eesa, J.L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T.G. Jovin, R.A. Willinsky, B.L. Sapkota, D. Dowlatshahi, D.F. Frei, N.R. Kamal, W.J. Montanera, A.Y. Poppe, K.J. Ryckborst, F.L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O.Y. Bang, B.W. Baxter, P.A. Burns, H. Choe, J.H. Heo, C.A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J.L. Mandzia, J. Shankar, S.I. Sohn, R.H. Swartz, P.A. Barber, S.B. Coutts, E.E. Smith, W.F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A.P. Mitha, J.H. Wong, M.W. Lowerison, T.T. Sajobi, M.D. Hill, and E.T. Investigators, Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015. 372(11): p. 1019-30.
58. Jovin, T.G., A. Chamorro, E. Cobo, M.A. de Miquel, C.A. Molina, A. Rovira, L. San Roman, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribo, M. Millan, X. Urra, P. Cardona, E. Lopez-Cancio, A. Tomasello, C. Castano, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Perez, M. Goyal, A.M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofre, A. Davalos, and R.T. Investigators, Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015. 372(24): p. 2296-306.
59. Saver, J.L., M. Goyal, A. Bonafe, H.C. Diener, E.I. Levy, V.M. Pereira, G.W. Albers, C. Cognard, D.J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T.G. Jovin, H.P. Mattle, R.G. Nogueira, A.H. Siddiqui, D.R. Yavagal, B.W. Baxter, T.G. Devlin, D.K. Lopes, V.K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O.C. Singer, R. Jahan, and S.P. Investigators, Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 2015. 372(24): p. 2285-95.
60. Campbell, B.C., P.J. Mitchell, T.J. Kleinig, H.M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R.J. Dowling, M.W. Parsons, T.J. Oxley, T.Y. Wu, M. Brooks, M.A. Simpson, F. Miteff, C.R. Levi, M. Krause, T.J. Harrington, K.C. Faulder, B.S. Steinfurt, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P.A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T.G. Phan, W. Chong, R.V. Chandra, C.F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P.M. Desmond, G.A. Donnan, S.M. Davis, and E.-I. Investigators, Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 2015. 372(11): p. 1009-18.
61. Goyal, M., B.K. Menon, W.H. van Zwam, D.W. Dippel, P.J. Mitchell, A.M. Demchuk, A. Davalos, C.B. Majoie, A. van der Lugt, M.A. de Miquel, G.A. Donnan, Y.B. Roos, A. Bonafe, R. Jahan, H.C. Diener, L.A. van den Berg, E.I. Levy, O.A. Berkhemer, V.M. Pereira, J. Rempel, M. Millan, S.M. Davis, D. Roy, J. Thornton, L.S. Roman, M. Ribo, D. Beumer, B. Stouch, S. Brown, B.C. Campbell, R.J. van Oostenbrugge, J.L. Saver, M.D. Hill, T.G. Jovin, and H. collaborators, Endovascular thrombectomy after large-

vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 2016. 387(10029): p. 1723-31.

62. Butt, M.U., M. Zakaria, and H.M. Hussain, Circadian pattern of onset of ischaemic and haemorrhagic strokes, and their relation to sleep/wake cycle. *J Pak Med Assoc*, 2009. 59(3): p. 129-32.
63. Fink, J.N., S. Kumar, C. Horkan, I. Linfante, M.H. Selim, L.R. Caplan, and G. Schlaug, The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke*, 2002. 33(4): p. 988-93.
64. Turin, T.C., Y. Kita, N. Rumana, Y. Nakamura, N. Takashima, M. Ichikawa, H. Sugihara, Y. Morita, K. Hirose, A. Okayama, K. Miura, and H. Ueshima, Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. *Takashima Stroke Registry 1988-2003. Eur Neurol*, 2013. 69(6): p. 354-9.
65. Mackey, J., D. Kleindorfer, H. Sucharew, C.J. Moomaw, B.M. Kissela, K. Alwell, M.L. Flaherty, D. Woo, P. Khatri, O. Adeoye, S. Ferioli, J.C. Khoury, R. Hornung, and J.P. Broderick, Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*, 2011. 76(19): p. 1662-7.
66. Barreto, A.D., S. Martin-Schild, H. Halleivi, M.M. Morales, A.T. Abraham, N.R. Gonzales, K. Illoh, J.C. Grotta, and S.I. Savitz, Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*, 2009. 40(3): p. 827-32.
67. Moradiya, Y. and N. Janjua, Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013. 22(8): p. e286-92.
68. Serena, J., A. Davalos, T. Segura, E. Mostacero, and J. Castillo, Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*, 2003. 16(2): p. 128-33.
69. Natarajan, S.K., K.V. Snyder, A.H. Siddiqui, C.C. Ionita, L.N. Hopkins, and E.I. Levy, Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes. *Stroke*, 2009. 40(10): p. 3269-74.

70. Koton, S., D. Tanne, N.M. Bornstein, and N. Investigators, Ischemic stroke on awakening: patients' characteristics, outcomes and potential for reperfusion therapy. *Neuroepidemiology*, 2012. 39(3-4): p. 149-53.
71. Nadeau, J.O., S. Shi, J. Fang, M.K. Kapral, J.A. Richards, F.L. Silver, M.D. Hill, and N. Investigators for the Registry of the Canadian Stroke, TPA use for stroke in the Registry of the Canadian Stroke Network. *Can J Neurol Sci*, 2005. 32(4): p. 433-9.
72. Bracard, S., X. Ducrocq, J.L. Mas, M. Soudant, C. Oppenheim, T. Moulin, F. Guillemin, and T. investigators, Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(11): p. 1138-47.
73. Lansberg, M.G., M. Straka, S. Kemp, M. Mlynash, L.R. Wechsler, T.G. Jovin, M.J. Wilder, H.L. Lutsep, T.J. Czartoski, R.A. Bernstein, C.W. Chang, S. Warach, F. Fazekas, M. Inoue, A. Tipirneni, S.A. Hamilton, G. Zaharchuk, M.P. Marks, R. Bammer, G.W. Albers, and D.s. investigators, MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2012. 11(10): p. 860-7.
74. Jovin, T.G., J.L. Saver, M. Ribo, V. Pereira, A. Furlan, A. Bonafe, B. Baxter, R. Gupta, D. Lopes, O. Jansen, W. Smith, D. Gress, S. Hetts, R.J. Lewis, R. Shields, S.M. Berry, T.L. Graves, T. Malisch, A. Rai, K.N. Sheth, D.S. Liebeskind, and R.G. Nogueira, Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke*, 2017. 12(6): p. 641-652.
75. Albers, G.W., M.G. Lansberg, S. Kemp, J.P. Tsai, P. Lavori, S. Christensen, M. Mlynash, S. Kim, S. Hamilton, S.D. Yeatts, Y. Palesch, R. Bammer, J. Broderick, and M.P. Marks, A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke*, 2017. 12(8): p. 896-905.
76. Molina, C.A., Hemorrhagic transformation: a foe that could be a friend? *Int J Stroke*, 2006. 1(4): p. 226-7.

77. Dababneh, H., W.R. Guerrero, A. Khanna, B.L. Hoh, and J. Mocco, Management of tandem occlusion stroke with endovascular therapy. *Neurosurg Focus*, 2012. 32(5): p. E16.
78. Lockau, H., T. Liebig, T. Henning, V. Neuschmelting, H. Stetefeld, C. Kabbasch, and F. Dorn, Mechanical thrombectomy in tandem occlusion: procedural considerations and clinical results. *Neuroradiology*, 2015. 57(6): p. 589-98.
79. Lyden, P.D., M. Lu, S.R. Levine, T.G. Brott, J. Broderick, and N.r.S.S. Group, A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke*, 2001. 32(6): p. 1310-7.
80. Goldstein, L.B., C. Bertels, and J.N. Davis, Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*, 1989. 46(6): p. 660-2.
81. Harrison, J.K., K.S. McArthur, and T.J. Quinn, Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*, 2013. 8: p. 201-11.
82. Muir, K.W., A. Buchan, R. von Kummer, J. Rother, and J.C. Baron, Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*, 2006. 5(9): p. 755-68.
83. Wintermark, M., G.W. Albers, A.V. Alexandrov, J.R. Alger, R. Bammer, J.C. Baron, S. Davis, B.M. Demaerschalk, C.P. Derdeyn, G.A. Donnan, J.D. Eastwood, J.B. Fiebach, M. Fisher, K.L. Furie, G.V. Goldmakher, W. Hacke, C.S. Kidwell, S.P. Kloska, M. Kohrmann, W. Koroshetz, T.Y. Lee, K.R. Lees, M.H. Lev, D.S. Liebeskind, L. Ostergaard, W.J. Powers, J. Provenzale, P. Schellinger, R. Silbergleit, A.G. Sorensen, J. Wardlaw, O. Wu, and S. Warach, Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(5): p. e23-30.
84. Hotter, B., S. Pittl, M. Ebinger, G. Oepen, K. Jegzentis, K. Kudo, M. Rozanski, W.U. Schmidt, P. Brunecker, C. Xu, P. Martus, M. Endres, G.J. Jungehulsing, A. Villringer, and J.B. Fiebach, Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*, 2009. 9: p. 60.
85. Kloska, S.P., M. Wintermark, T. Engelhorn, and J.B. Fiebach, Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology*, 2010. 52(3): p. 189-201.

86. Saur, D., T. Kucinski, U. Grzyska, B. Eckert, C. Eggers, W. Niesen, V. Schoder, H. Zeumer, C. Weiller, and J. Rother, Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. 24(5): p. 878-85.
87. Sotak, C.H., The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. *NMR Biomed*, 2002. 15(7-8): p. 561-9.
88. Beaulieu, C., The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 2002. 15(7-8): p. 435-55.
89. Hoehn-Berlage, M., D.G. Norris, K. Kohno, G. Mies, D. Leibfritz, and K.A. Hossmann, Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995. 15(6): p. 1002-11.
90. Moseley, M.E., J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, Y. Cohen, J. Kurhanewicz, N. Derugin, H. Asgari, and D. Norman, Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990. 11(3): p. 423-9.
91. Rother, J., A.J. de Crespigny, H. D'Arceuil, K. Iwai, and M.E. Moseley, Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke*, 1996. 27(5): p. 980-6; discussion 986-7.
92. Chang, W.L., J.C. Lai, R.F. Chen, H.H. Hu, and C.S. Pan, Case Report of False-Negative Diffusion-Weighted Image of Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Acute Ischemic Stroke. *Am J Case Rep*, 2017. 18: p. 76-9.
93. Shintani, S., H. Yokote, K. Hanabusa, and T. Shiigai, False-negative and False-positive Diffusion-weighted MR Findings in Acute Ischemic Stroke and Stroke-like Episodes. *Journal of Rural Medicine*, 2005. 1(1): p. 27-32.
94. Thomalla, G., P. Rossbach, M. Rosenkranz, S. Siemonsen, A. Krutzmann, J. Fiehler, and C. Gerloff, Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*, 2009. 65(6): p. 724-32.

95. Schellinger, P.D., G. Richter, M. Kohrmann, and A. Dorfler, Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. Techniques and clinical applications. *Cerebrovasc Dis*, 2007. 24 Suppl 1: p. 16-23.
96. Koenig, M., M. Kraus, C. Theek, E. Klotz, W. Gehlen, and L. Heuser, Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*, 2001. 32(2): p. 431-7.
97. Wintermark, M., A.E. Flanders, B. Velthuis, R. Meuli, M. van Leeuwen, D. Goldsher, C. Pineda, J. Serena, I. van der Schaaf, A. Waaijer, J. Anderson, G. Nesbit, I. Gabriely, V. Medina, A. Quiles, S. Pohlman, M. Quist, P. Schnyder, J. Bogousslavsky, W.P. Dillon, and S. Pedraza, Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 979-85.
98. Huisa, B.N., D.S. Liebeskind, R. Raman, Q. Hao, B.C. Meyer, D.M. Meyer, T.M. Hemmen, and L.A.S.I. University of California, Diffusion-weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013. 22(7): p. 972-7.
99. Aviv, R.I., J. Mandelcorn, S. Chakraborty, D. Gladstone, S. Malham, G. Tomlinson, A.J. Fox, and S. Symons, Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT Perfusion in Early Stroke Visualization and Assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 2007. 28(10): p. 1975-1980.
100. Zaidat, O.O., A.J. Yoo, P. Khatri, T.A. Tomsick, R. von Kummer, J.L. Saver, M.P. Marks, S. Prabhakaran, D.F. Kallmes, B.F. Fitzsimmons, J. Mocco, J.M. Wardlaw, S.L. Barnwell, T.G. Jovin, I. Linfante, A.H. Siddiqui, M.J. Alexander, J.A. Hirsch, M. Wintermark, G. Albers, H.H. Woo, D.V. Heck, M. Lev, R. Aviv, W. Hacke, S. Warach, J. Broderick, C.P. Derdeyn, A. Furlan, R.G. Nogueira, D.R. Yavagal, M. Goyal, A.M. Demchuk, M. Bendszus, D.S. Liebeskind, C. Cerebral Angiographic Revascularization Grading, S.R.w. group, and S.T.i.C.I.T. Force, Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*, 2013. 44(9): p. 2650-63.
101. Trouillas, P. and R. von Kummer, Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages After Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke*, 2006. 37(2): p. 556-561.

102. Marks, M.P., M.G. Lansberg, M. Mlynash, S. Kemp, R. McTaggart, G. Zaharchuk, R. Bammer, G.W. Albers, and D. Investigators, Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*, 2014. 6(10): p. 724-8.
103. Zaidat, O.O., M.A. Lazzaro, D.S. Liebeskind, N. Janjua, L. Wechsler, R.G. Nogueira, R.C. Edgell, J.S. Kalia, A. Badruddin, J. English, D. Yavagal, J.F. Kirmani, A.V. Alexandrov, and P. Khatri, Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*, 2012. 79(13 Suppl 1): p. S110-6.
104. Higashida, R., A. Furlan, H. Roberts, T. Tomsick, B. Connors, J. Barr, W. Dillon, S. Warach, J. Broderick, B. Tilley, D. Sacks, I. Technology Assessment Committees of the American Society of, N. Therapeutic, and R. the Society of Interventional, Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol*, 2003. 14(9 Pt 2): p. S493-4.
105. Ringleb, P.A., G.F. Hamann, J. Röther, O. Jansen, C. Groden, and R. Veltkamp 2015: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015) [Online] Abgerufen am 04.04.2018 Verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>
106. Roveri, L., S. La Gioia, C. Ghidinelli, N. Anzalone, C. De Filippis, and G. Comi, Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013. 22(6): p. 703-8.
107. Balogun, I.O., A. Brown, M. Bertoni, T. Webb, D. Hargroves, and P. Pullicino, A Stroke Registry Data on the Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Stroke of Unknown Time of Onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016. 25(8): p. 1843-50.
108. Stampfl, S., P.A. Ringleb, S. Haehnel, A. Rocco, C. Herweh, C. Hametner, M. Pham, M. Moehlenbruch, M. Bendszus, and S. Rohde, Recanalization with stent-retriever devices in patients with wake-up stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. 34(5): p. 1040-3.

109. Jung, S., J. Gralla, U. Fischer, M.L. Mono, A. Weck, R. Ludi, M.R. Heldner, O. Findling, M. El-Koussy, C. Brekenfeld, G. Schroth, H.P. Mattle, and M. Arnold, Safety of endovascular treatment beyond the 6-h time window in 205 patients. *Eur J Neurol*, 2013. 20(6): p. 865-71.

110. Hacke, W., G. Albers, Y. Al-Rawi, J. Bogousslavsky, A. Davalos, M. Eliasziw, M. Fischer, A. Furlan, M. Kaste, K.R. Lees, M. Soehngen, S. Warach, and D.S. Group, The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005. 36(1): p. 66-73.

111. Furlan, A.J., D. Eyding, G.W. Albers, Y. Al-Rawi, K.R. Lees, H.A. Rowley, C. Sachara, M. Soehngen, S. Warach, W. Hacke, and D. Investigators, Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*, 2006. 37(5): p. 1227-31.

112. Linfante, I., A.K. Starosciak, G.R. Walker, G. Dabus, A.C. Castonguay, R. Gupta, C.H. Sun, C. Martin, W.E. Holloway, N. Mueller-Kronast, J.D. English, T.W. Malisch, F.A. Marden, H. Bozorgchami, A. Xavier, A.T. Rai, M.T. Froehler, A. Badruddin, T.N. Nguyen, M.A. Taqi, M.G. Abraham, V. Janardhan, H. Shaltoni, R. Novakovic, A.J. Yoo, A. Abou-Chebl, P.R. Chen, G.W. Britz, R. Kaushal, A. Nanda, M.A. Issa, R.G. Nogueira, and O.O. Zaidat, Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg*, 2016. 8(3): p. 224-9.

113. Castonguay, A.C., O.O. Zaidat, R. Novakovic, T.N. Nguyen, M.A. Taqi, R. Gupta, C.H. Sun, C. Martin, W.E. Holloway, N. Mueller-Kronast, E.E. J, I. Linfante, G. Dabus, T.W. Malisch, F.A. Marden, H. Bozorgchami, A. Xavier, A.T. Rai, M.T. Froehler, A. Badruddin, M.G. Abraham, V. Janardhan, H. Shaltoni, A.J. Yoo, A. Abou-Chebl, P.R. Chen, G.W. Britz, R. Kaushal, A. Nanda, A.I. M, and R.G. Nogueira, Influence of age on clinical and revascularization outcomes in the North American Solitaire Stent-Retriever Acute Stroke Registry. *Stroke*, 2014. 45(12): p. 3631-6.

114. Singer, O.C., H.P. Haring, J. Trenkler, C.H. Nolte, G. Bohner, T. Neumann-Haefelin, E. Hofmann, A. Reich, M. Wiesmann, K. Niederkorn, H. Deutschmann, M. Bussmeyer, A. Mpotsaris, A. Stoll, A. Bormann, G.C. Petzold, H. Urbach, S. Jander, B. Turowski, C. Weimar, M. Schlamann, K. Groschel, S. Boor, J. Berkefeld, and E.S. Group, Periprocedural aspects in mechanical recanalization for acute stroke: data from the ENDOSTROKE registry. *Neuroradiology*, 2013. 55(9): p. 1143-51.

115. Singer, O.C., H.P. Haring, J. Trenkler, C.H. Nolte, G. Bohner, A. Reich, M. Wiesmann, M. Bussmeyer, A. Mpotsaris, T. Neumann-Haefelin, C. Hohmann, K. Niederkorn, H. Deutschmann, A. Stoll, A. Bormann, S. Jander, B. Turowski, J. Brenck, M.U. Schlamann, G.C. Petzold, H. Urbach, D.S. Liebeskind, and J. Berkefeld, Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study. *Cerebrovasc Dis*, 2013. 36(5-6): p. 437-45.
116. Lowhagen Henden, P., A. Rentzos, J.E. Karlsson, L. Rosengren, H. Sundeman, B. Reinsfelt, and S.E. Ricksten, Hypotension During Endovascular Treatment of Ischemic Stroke Is a Risk Factor for Poor Neurological Outcome. *Stroke*, 2015. 46(9): p. 2678-80.
117. Behme, D., A. Mpotsaris, P. Zeyen, M.N. Psychogios, A. Kowoll, C.J. Maurer, F. Joachimski, J. Liman, K. Wasser, C. Kabbasch, A. Berlis, M. Knauth, T. Liebig, and W. Weber, Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(12): p. 2340-5.
118. Mpotsaris, A., M. Bussmeyer, H. Buchner, and W. Weber, Clinical outcome of neurointerventional emergency treatment of extra- or intracranial tandem occlusions in acute major stroke: antegrade approach with wallstent and solitaire stent retriever. *Clin Neuroradiol*, 2013. 23(3): p. 207-15.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.