

Aus der Klinik für Neurologie  
des Vivantes Klinikums im Friedrichshain Berlin

DISSERTATION

**Entwicklung der Prozessqualität in der endovaskulären  
Schlaganfalltherapie. Eine nicht-interventionelle, retrospektive,  
monozentrische Beobachtungsstudie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Sebastian Ritzi

aus Esslingen am Neckar

Datum der Promotion: 13.12.2019

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract deutsch</b>	<b>6</b>
<b>Abstract english</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1. Definition und Formen von „Schlaganfall“	10
1.2. Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls	10
1.3. Klinische Schweregrade des ischämischen Schlaganfalls	11
1.4. Das Konzept der Penumbra	12
1.5. Diagnosestellung	12
1.5.1. <i>Anamnese und klinische Untersuchung</i>	
1.5.2. <i>CCT und CT-Angiographie</i>	
1.5.3. <i>cMRT und MR-Angiographie</i>	
1.5.4. <i>Detektion der Penumbra</i>	
1.5.4.1. <i>Nuklearmedizinische Verfahren</i>	
1.5.4.2. <i>Perfusions-CT</i>	
1.5.4.3. <i>Perfusions-MRT</i>	
1.6. Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls - "Standardtherapie"	17
1.6.1. <i>Allgemeinmaßnahmen</i>	
1.6.2. <i>Systemische Thrombolyse</i>	
1.6.2.1. <i>Grundlagen</i>	
1.6.2.2. <i>Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse</i>	
1.6.2.3. <i>Verkürzung der Time to treatment</i>	
1.6.2.4. <i>Grenzen der systemischen Thrombolyse</i>	
1.7. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie	21
1.7.1. <i>Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Prinzipien</i>	
1.7.2. <i>Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Vorteile</i>	

1.7.3.	<i>Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Nachteile</i>	
1.8.	Evidenzlage der endovaskulären Schlaganfalltherapie	24
1.8.1.	<i>Negative Studien</i>	
1.8.1.1.	<i>IMS III</i>	
1.8.1.2.	<i>SYNTHESIS-Expansion</i>	
1.8.1.3.	<i>MR RESCUE</i>	
1.8.1.4.	<i>Kritik der „negativen“ Studien</i>	
1.8.2.	<i>Positive Studien</i>	
1.8.2.1.	<i>MR-CLEAN</i>	
1.8.2.2.	<i>EXTEND-IA</i>	
1.8.2.3.	<i>ESCAPE</i>	
1.8.2.4.	<i>SWIFT PRIME</i>	
1.8.2.5.	<i>REVASCAT</i>	
1.8.2.6.	<i>THRACE</i>	
1.8.2.7.	<i>DAWN / DEFUSE 3</i>	
1.8.3.	<i>Endovaskuläre Schlaganfalltherapie – Zeit und Outcome</i>	
1.8.4.	<i>Zusammenfassung und kritische Kommentare</i>	
1.9.	Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	34
<b>2.</b>	<b>Methoden</b>	<b>35</b>
2.1.	Grundsätzliches	35
2.2.	Schlaganfall-Akutbehandlung im KFH –Prinzipien	35
2.2.1.	<i>Akutdiagnostik</i>	
2.2.2.	<i>Diagnostik bei unklarem Zeitfenster</i>	
2.2.3.	<i>Bridging-Lyse</i>	
2.2.4.	<i>Einleitung der endovaskulären Therapie</i>	
2.3.	Untersuchte Parameter	35
2.3.1.	<i>Grundsätzliches</i>	
2.3.2.	<i>Zeitintervalle</i>	

2.3.3.	<i>Einfluss des Behandlungszeitpunktes</i>	
2.3.4.	<i>Nicht analysierte Parameter</i>	
2.4.	Erhebung der untersuchten Parameter – Surrogatparameter	41
2.4.1.	<i>Verwendetes Informationssystem und Art der Dokumente</i>	
2.4.2.	<i>Eintreffen in der Klinik</i>	
2.4.3.	<i>Neurovaskuläre Bildgebung</i>	
2.4.4.	<i>Beginn der systemischen Thrombolyse</i>	
2.4.5.	<i>Zeitpunkt der Leistenpunktion</i>	
2.4.6.	<i>Ende der Angiographie</i>	
2.5.	Verwendete Software	43
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1.	Identifizierte Patienten; Zeiträume	45
3.2.	Systemische Thrombolyse	45
3.3.	Behandlungszeitpunkt	46
3.4.	Einzelne Parameter	47
3.4.1.	<i>Eintreffen bis neurovaskuläre Bildgebung</i>	
3.4.2.	<i>Eintreffen bis Beginn der systemischen Thrombolyse (DNT)</i>	
3.4.3.	<i>Eintreffen bis Leistenpunktion</i>	
3.4.4.	<i>Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion</i>	
3.4.5.	<i>Gesamtdauer Angiographie</i>	
3.5.	Lineare Regression und chronologische Stratifizierung	50
3.6.	Parameter betrachtet nach Behandlungszeitpunkt (Regelarbeitszeit oder Bereitschaftsdienst)	53
3.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse	54

<b>4. Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1. Vorbemerkung	56
4.2. Interpretation der Ergebnisse	56
4.3. Bewertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund früherer Studien	58
4.3.1. <i>Untersuchungen intrahospitaler Zeitintervalle und Outcomes</i>	
4.3.2. <i>Untersuchungen zur Veränderung intrahospitaler Abläufe</i>	
4.4. Einzelne Ansatzpunkte zur Beschleunigung intrahospitaler Abläufe	63
4.4.1. <i>Klinische Untersuchung</i>	
4.4.2. <i>Laboruntersuchungen</i>	
4.4.3. <i>Bildgebung</i>	
4.4.4. <i>Auswahl der geeigneten Anästhesieform</i>	
4.5. „Zentralisierung“ der Schlaganfallversorgung	70
4.6. Stärken der Untersuchung	76
4.6.1. <i>Observationaler Ansatz</i>	
4.6.2. <i>Retrospektiver Ansatz</i>	
4.6.3. <i>Exkurs: Zur Frage der Motivation</i>	
4.7. Einschränkungen	79
4.8. Abschließende Zusammenfassung	80
<b>Literatur</b>	<b>82</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>93</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>94</b>
<b>Danksagung</b>	<b>96</b>

## **Abstract Deutsch**

*Hintergrund:* Seit für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie in klinischen Studien der Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde, hat sie sich zu einer Standardtherapie beim ischämischen Schlaganfall entwickelt. Ihr Erfolg ist neben anderen Faktoren, z.B. der Selektion geeigneter Patienten, auch von einer möglichst kurzen Latenz bis zum Behandlungsbeginn abhängig. Dabei stellt die endovaskuläre Therapie erhebliche materielle und personelle Anforderungen an die leistenden Institutionen. Wir stellten die Frage, ob im Verlauf wiederholter Durchführung der endovaskulären Schlaganfalltherapie eine Verkürzung intrahospitaler Behandlungsintervalle eintritt, ohne dass eine spezifische, hierauf hinwirkende Intervention stattgefunden hätte. Wir untersuchten außerdem, ob sich die betreffenden intrahospitalen Intervalle abhängig von Behandlung zu Regelarbeitszeiten oder im Bereitschaftsdienst unterschieden.

*Methoden:* In einem retrospektiven, observationalen Ansatz wurde bei allen zwischen Dezember 2009 und Oktober 2014 in unserer Klinik bei ischämischen Schlaganfällen durchgeführten endovaskulären Therapien (93 Behandlungen) folgende fünf Intervalle evaluiert: „Eintreffen in der Klinik bis neurovaskuläre Bildgebung“; „Eintreffen bis Beginn der systemischen Thrombolyse“; „Eintreffen bis Leistenpunktion“; „Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion“; „Gesamtdauer der Angiographie“. Es wurde die Entwicklung dieser Intervalle untersucht und errechnet, ob sich eine signifikante Veränderung zwischen dem ersten und dem letzten Drittel der erfolgten Behandlungen ergeben hatte. Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurden die Intervalle „Eintreffen in der Klinik bis zur Leistenpunktion“ sowie „Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion“ dahingehend verglichen, ob sie zu Regelarbeitszeiten oder außerhalb derselben erfolgt waren.

*Ergebnisse:* Die Intervalle „Eintreffen in der Klinik bis Beginn der systemischen Thrombolyse“, „Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion“ sowie „Eintreffen in der Klinik bis Leistenpunktion“ verkürzten sich erheblich; nur für die beiden letztgenannten Intervalle war die Veränderung zwischen erstem und letztem Drittel der untersuchten Fälle statistisch signifikant. Das Intervall „Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion“ war zu Regelarbeitszeiten signifikant kürzer als im Bereitschaftsdienst, für „Eintreffen in der Klinik bis zur Leistenpunktion“ fand sich ein entsprechender nicht-signifikanter Trend.

*Diskussion:* Es wird dargestellt, dass zentrale intrahospitale Behandlungslatenzen bei der endovaskulären Schlaganfalltherapie im Verlaufe von Zeit und Erfahrung auch ohne spezifische

Intervention statistisch signifikant niedriger werden. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Latenzen zu Bereitschafts-Dienstzeiten signifikant länger ausfallen als zur Regelarbeitszeit. Die vorgelegte Untersuchung beantwortet somit die Hypothese „Mit zunehmender Erfahrung verbessert sich die intrahospitale Prozessqualität der endovaskulären Schlaganfalltherapie hinsichtlich der Geschwindigkeit der Behandlung auch ohne spezifische Intervention“ positiv. Als Ansatzpunkt für weitere Verbesserungen bietet sich die Etablierung effektiverer Alarmierungswege gerade im Bereitschaftsdienst an, ferner wenn die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie noch vor Eintreffen des Patienten in der leistenden Klinik erfolgt.

## **Abstract English**

*Background:* Since the efficacy of endovascular stroke therapy has been shown in clinical trials, it ranks among standard therapies for ischemic stroke. Its success depends, among other factors like the selection of eligible patients, on short delays before the initiation of treatment. In this, endovascular therapy bears considerable demands, both material and human, to the performing institution. We posed the question whether a reduction of intrahospital treatment intervals would occur in the course of repeated performance of endovascular stroke-therapy without any specific intervention aimed at this. We also investigated if there were differences in the mentioned intrahospital intervals arising from treatment during working hours or in times of on-call duty.

*Methods:* Using a retrospective, observational approach, in all endovascular therapies conducted between December 2009 and October 2014 (93 treatments) the following intervals were evaluated: Hospital arrival to neurovascular imaging; arrival to start of systemic thrombolysis; arrival to groin puncture; neurovascular imaging to groin puncture; total duration of angiography. We examined, whether a significant change of these intervals occurred between the first and the most recent third of conducted therapies. The intervals “arrival to groin puncture” and “neurovascular imaging to groin puncture” were compared regarding treatment at working hours or during off-hours.

*Results:* The intervals “hospital arrival to start of systemic thrombolysis”, “neurovascular imaging to groin puncture” as well as “arrival to groin puncture” decreased considerably; only in the latter two of these intervals, the changes were statistically significant. The interval “neurovascular imaging to groin puncture” was significantly shorter at regular working hours than during off-hours. For “hospital arrival to groin puncture” non-significant trend was revealed.

*Discussion:* It could be demonstrated that crucial treatment delays in endovascular stroke therapy become significantly shorter with time and increasing experience without any specific intervention. Equally, it was shown that certain delays were significantly longer during off-hour interventions. The study thereby confirms the hypothetical assumption: “Through growing experience, intrahospital process quality in endovascular stroke therapy regarding pace of treatment improves even without specific intervention”. As a starting point for further improvements we identified the establishing of more effective alarm chains, notably during off-



hours and if the decision for endovascular therapy is made before the arrival of the patient in the performing institution.

## 1. Einleitung

### *1.1. Definition und Formen von „Schlaganfall“*

Unter „Schlaganfall“ verstehen wir jede plötzlich symptomatisch werdende Funktionsminderung von Hirnparenchym aus cerebrovaskulärer Ursache. Unterschieden werden ischämischer Schlaganfall, Hirnparenchymlutung, Subarachnoidalblutung sowie Hirnvenen- und -sinusthrombose.

Dem in vorliegender Arbeit interessierenden ischämischen Schlaganfall liegt eine plötzliche, umschriebene Minderdurchblutung von Hirnparenchym zugrunde. Ursächlich für die Ausbildung einer klinischen Symptomatik ist in erster Linie die Mangelversorgung des betroffenen Hirnareals mit Substraten des Energiestoffwechsels (Sauerstoff und Glukose); das betroffene Hirnareal wird ischämisch, es kommt zu dessen Funktionsausfall.

### *1.2. Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls*

Eine Erhebung ging für Deutschland im Jahr 2008 von ca. 262 000 Schlaganfällen aus (196 000 erstmalige, 66 000 wiederholte). In der Todesursachenstatistik liegt der Schlaganfall hinter Herz- und Krebserkrankungen an dritter Stelle mit jährlich 63 000 Toten (Heuschmann et al. 2010). Der ischämische Schlaganfall macht 80-85% aller Schlaganfälle aus. Schlaganfälle stellen die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter dar; drei Monate nach dem Ereignis sind noch 25% in ihren Alltagsfunktionen „schwer“ und weitere 17% „mittelschwer bis schwer“ eingeschränkt (Ward et al. 2005).

Den bedeutendsten Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalls stellt zunehmendes Lebensalter dar, zu nennen sind ferner arterielle Hypertonie, Adipositas und Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Die Zunahme der statistischen Lebenserwartung bedingt über die Zunahme dieser Risikofaktoren ein Ansteigen der absoluten Fallzahlen ischämischer Schlaganfälle.

Eine Subgruppe der ischämischen Schlaganfälle wird als Transitorische Ischämische Attacke (TIA) klassifiziert. Genügte nach klassischer, „time based“ Einteilung die komplette klinische Symptom-Rückbildung innerhalb von 24h als Kriterium für die Einordnung als TIA, so fordert die mit dem Aufkommen sensitiver bildgebender Verfahren in vivo möglich gewordene „tissue-based“ Definition der TIA darüber hinaus das Fehlen einer bildgebend darstellbaren Läsion am Hirnparenchym (Easton et al. 2009). Dieses Kriterium enthält prognostische Bedeutung, da nach

vorübergehender Symptomatik *mit* Läsion in der Bildgebung das Risiko für ein erneutes Ereignis mit bleibender Behinderung deutlich höher liegt (Giles et al. 2011). Die Framingham-Studie kommt auf einen Anteil der TIAs an allen cerebrovaskulären Ereignissen von 12,7% (Frauen) bzw. 14,8% (Männer). Ca. 10-20% aller ischämischen Schlaganfälle gehen eine oder mehrere TIAs voraus (Mohr et al. 2004).

### *1.3. Klinische Schweregrade des ischämischen Schlaganfalls*

Es existieren verschiedene Skalen, um den Schweregrad eines Schlaganfalls numerisch auszudrücken. Im Verlauf dieser Arbeit wird wiederholt Bezug genommen auf den National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) sowie den modified Rankin Scale (mRS).

- Der *NIHSS* (Brott et al. 1989) umfasst 15 Items bzw. Symptombereiche. Pro Item können 0 (Symptom nicht vorhanden) bis 2-4 Punkte (maximale Symptomausprägung) vergeben werden, maximal 42 Punkte. Wenngleich der ermittelte Punktwert keinen Rückschluss auf die ein konkretes klinisches Bild zulässt, so ist doch eine Schweregrad-Einteilung durch den NIHSS-Wert möglich:

0 – keine Symptome

1-4 Milder Schlaganfall

5-15 Mittelschwerer Schlaganfall

16-20 Mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall

21-42 Schwerer Schlaganfall.

- Der *mRS* (van Swieten et al. 1988) als in Studien gebräuchliches Instrument erfasst schlaganfallbedingte alltagsrelevante Funktionseinschränkungen mit dem resultierenden Grad der Behinderung. Er umfasst sieben Schweregrade:

0 – Keine Symptome.

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

2 – Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.

3 – Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.

4 – Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.

5 – Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.

6 – Tod infolge Schlaganfalls.

#### *1.4. Das Konzept der Penumbra*

Das Konzept der Penumbra wurde eingeführt durch Astrup et al. (1981). Penumbra (lat. „Halbschatten“) bezeichnet Hirngewebe, welches infolge einer Reduktion des lokalen cerebralen Blutflusses (CBF) und des resultierenden Substratmangels zwar ischämisch, jedoch (noch) nicht infarziert ist – nach klassisch gewordener Diktion ist der „Funktionsstoffwechsel“ gestört, ein zumindest zeitweise für den Erhalt lebenswichtiger Zellfunktionen ausreichender „Strukturstoffwechsel“ jedoch intakt. Im sog. „Infarktkern“ dagegen ist Zelltod eingetreten (Ginsberg et al. 1994). Grundsätzlich ist das „Überleben“ von Penumbra-Gewebe möglich – dies sowohl bei spontaner Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes oder über Kompensationsmechanismen (cerebrale Autoregulation, Rekrutierung von Kollateralgefäßen), als auch durch therapeutische Interventionen. Die Penumbra ist somit das eigentliche Ziel therapeutischer Interventionen (Übersicht in Paciaroni et al. 2009).

#### *1.5. Diagnosestellung*

##### *1.5.1. Anamnese und klinische Untersuchung*

Die Verdachtsdiagnose „Schlaganfall“ wird klinisch gestellt. Zur Lokalisation des Ereignisses werden klinisch sog. lateralisierende Zeichen (z.B. Hemiparese, sensibles Halbseitensyndrom, Hemineglect) oder andere Syndrome mit ausgeprägter Lateralisierung (z.B. Aphasie) oder regionaler Festgelegtheit (Augenbewegungsstörungen) herangezogen.

Bedeutend in Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung sind Zeichen anders gearteter cerebraler Pathologien oder „Stroke mimics“ (Huff 2002). Eine Untersuchung fand in 19% eine falsche klinische Stellung der Diagnose „Schlaganfall“, mit den wichtigsten „Mimics“

epileptische Anfälle bzw. postiktale Zustände (17%), systemische Infektionen (17%), Hirntumore (15%) und metabolische Störungen (13%) (Libmann et al 1995).

### *1.5.2. CCT und CT-Angiographie*

Die derzeit am häufigsten primär eingesetzte apparative Ergänzung der klinisch-anamnestischen Diagnosestellung ist die seit den 1970er Jahren eingesetzte cranielle Computertomographie (CCT). Sie bietet den praktisch sicheren Ausschluss einer intracraniellen oder intracerebralen Blutung, was Anamnese und klinische Untersuchung nicht zuverlässig leisten. Zum anderen vermag sie den ischämischen Schlaganfall direkt nachzuweisen, da sich infarziertes Hirngewebe aufgrund des eintretenden Ödems in der CT hypodens gegenüber dem umliegenden Gewebe darstellt.

Anzeichen eines ischämischen Schlaganfalls liegen teils nach 60-120 min, z.T. aber auch erst nach 12-24h (als umschriebene Hypodensität) vor. Insbesondere bei kleinen (lakunären Infarkten, s.u.) oder vorbestehenden (CT-hypodensen) Veränderungen am Hirnparenchym misslingt nicht selten der Nachweis eines akuten Hirninfarktes ganz.

In der Akutphase eines Hirninfarktes sind bildmorphologisch die sog. Hirninfarkt-Frühzeichen von Bedeutung. Zu diesen gehören

- durch Schwellung verstrichene Gyri (vermutlich durch Hyperperfusion der betreffenden Cortexareale über leptomeningeale Kollateralen [Na et al. 2005]),
- fehlende Differenzierbarkeit von Marklager und Cortex bzw. fehlende Abgrenzbarkeit der Basalganglien (durch ödembedingte Angleichung der Densitäten weißer und grauer Substanz [Schuier et al. 1980])
- das sog. „dense media sign“; dieses stellt allerdings keine bildmorphologische Veränderung am Hirnparenchym dar, sondern ist vielmehr Ausdruck thrombotischen Materials in der A. cerebri media (Tomsick et al. 1990). Mittels hochauflösender Verfahren kann das Dense media sign vermessen und damit die Längenausdehnung des okkludierenden Thrombus ermittelt werden (Riedel et al. 2010).

Die an zweiter Stelle genannten Veränderungen, auch „frühe Hypodensitäten“ genannt, entsprechen irreversibel geschädigtem Gewebe, welches nekrotisch ist und ein zytotoxisches Ödem aufweist (Von Kummer et al. 2001). Insgesamt sind Sensitivität und Spezifität der

Frühzeichen mäßig und ihre prädiktiven Werte in hohem Maße vom Grad der Expertise des Befundenden abhängig (Wardlaw et al. 2005).

Die Ergänzung der CCT durch eine CT-Angiographie unter Einsatz jodhaltigen Kontrastmittels kann hochgradige Stenosen oder Verschlüsse großer hirnversorgender Gefäße detektieren (Lev et al. 2001). Die wichtigsten Risiken bzw. Kontraindikationen der CT-Angiographie bestehen in allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Jod-vermittelter Induktion einer Thyreotoxikose und schließlich kontrastmittelinduziertem akuten Nierenversagen (ANV), dieses meist bei Prädisposition wie vorbestehender Nierenschädigung, Medikamenteneinnahme von Metformin u.a.. Die Wahrscheinlichkeit eines ANV nach CT-Angiografie ist im klinischen Alltag – selbst nach anschließender, konventioneller Angiografie – aber gering (Oleinik et al. 2009; Lima et al. 2010).

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2009 stellte die Frage nach der Häufigkeit proximaler Gefäßverschlüsse („large vessel occlusions“) in der CT-Angiographie bezogen auf Schlaganfälle bzw. TIAs insgesamt. Außerdem wird der prädiktive Wert eines proximalen Gefäßverschlusses hinsichtlich des klinischen Outcomes diskutiert. In einer unselektierten Kohorte von Schlaganfallpatienten fand sich ein proximaler Gefäßverschluss in 46% der Schlaganfallpatienten und 13% derer mit TIA. Günstige und ungünstige klinische Endpunkte (mRS 0-2 / Mortalität) waren in hohem Maße abhängig vom Vorliegen eines proximalen Gefäßverschlusses, namentlich in den Gefäßen A. carotis interna, A. cerebri media in den Segmenten M1 und M2 sowie der A. basilaris. Der NIHSS-Wert bei Aufnahme war nur mäßig prädiktiv für das Vorliegen eines proximalen Gefäßverschlusses (Smith et al. 2009).

Zusammenfassend liefert die native CCT beim akuten Schlaganfall einen zuverlässigen Blutungsausschluss bei nur begrenzt verwertbaren direkten (positiven) Zeichen eines frühen ischämischen Schlaganfalls. Mittels ergänzender CT-Angiografie lässt sich der Status der größeren extra- und intrakraniellen Arterien verlässlich feststellen.

### *1.5.3. cMRT und MR-Angiographie*

Alternativ zur akut-CCT wird seit den 1990er Jahren die cerebrale Magnetresonanztomographie zur Akutdiagnostik des Schlaganfalls eingesetzt.

Neben dem Blutungsausschluss (in bestimmten Wichtungen mit der CCT praktisch ebenbürtig [Kidwell et al. 2008]) weisen diffusionsgewichtete Sequenzen innerhalb von Minuten ischämisches Hirngewebe nach. Diffusionsgewichtete Sequenzen (diffusion weighed imaging,

DWI) messen pathophysiologische Vorgänge auf zellulärer Ebene (Wassereinstrom in die Zellen und Anschwellen derselben, Schrumpfung des extrazellulären Raums, dadurch Verringerung Brownscher Molekularbewegungen im Extrazellulärraum [Jansen et al. 2002]).

Grundsätzlich wird Gewebe, welches sich mit DWI-Läsion bzw. ADC-Absenkung darstellt, als zytotoxisch-ödematös, mithin irreversibel geschädigt angesehen. Gleichwohl wurde die prinzipielle Reversibilität von DWI-Läsionen demonstriert (Fiehler et al. 2004). Die Schwellung des Intra- zu Lasten des Extrazellulärraumes muss demnach nicht notwendigerweise dem Zelltod entsprechen.

Eine Methode mit hoher therapeutischer Relevanz besteht in der Bestimmung des sog. DWI-FLAIR-Mismatch. Eine Alteration des DWI-Signals tritt schon wenige Minuten nach Beginn der Ischämie auf, eine der FLAIR-Sequenz dagegen erst nach 1-4 Std.. Hierdurch kann das Zeitfenster der Ischämie bei unklarem Zeitpunkt des Symptombeginns (sog. Wake up-Stroke) eingegrenzt werden. Diese Methode kann folglich die Zuführung zu zeitgebundenen rekanalisierenden Therapiemaßnahmen ermöglichen. Die WAKE UP-Studie demonstrierte ersatmsals einen klinischen Benefit auf diesem Wege der systemischen Thrombolyse zugeführter Patienten (Thomalla et al. 2018).

Die Darstellung der hirnversorgenden Blutgefäße kann mittels „Time of flight“-Sequenzen erfolgen, welche sensitiv für bewegte Medien (fließendes Blut) sind und keine zusätzliche Kontrastmittelgabe benötigen. Die Genauigkeit der Gefäßdarstellung kann aber mittels Kontrastmittels erhöht werden (contrast-enhanced MR-Angiographie) (Muir et al. 2006).

Kontraindikationen gegen das MRT bestehen z.B. in liegenden Herzschrittmachern. Der Zeitaufwand ist im Vergleich zur CCT höher. Die MRT erfordert zur Verhütung von Bewegungsartefakten ein hohes Maß an Kooperation, i.e. Bewegungsarmut des Patienten. Ein schlaganfallassoziierter Verwirrtheitszustand kann hier ein Problem darstellen. In einer Untersuchung wurden als häufigste Symptome, welche eine cMRT kontraindizierten, Bewusstseinsminderung, Erbrechen, Agitiertheit und hämodynamische Instabilität identifiziert (Singer et al. 2004). In jüngster Zeit wurden in dem Bemühen um kürzere Untersuchungszeiten allerdings bedeutende Fortschritte erzielt (Nael et al. 2014).

#### *1.5.4. Detektion der Penumbra*

Zur Detektion der Penumbra als des eigentlichen Ziels therapeutischer Interventionen stehen nuklearmedizinische Verfahren, CCT- und cMRT-Protokolle zur Verfügung.

#### *1.5.4.1 Nuklearmedizinische Verfahren*

Als „Goldstandard“ zur Messung einer Penumbra gilt angesichts ihrer hohen Validität und Reliabilität die Positronen-Emissions-Tomographie (PET, in Kombination mit der CCT als PET-CT). Hierbei wird eine schwach radioaktive Substanz systemisch verabreicht, welche in Gehirnzellen anreichert und dort detektiert werden kann. Es können die Parameter regionaler cerebraler Blutfluss (rCBF), regionaler cerebraler Sauerstoffverbrauch (CMRO<sub>2</sub>), regionale Sauerstoffextraktionsfraktion (rOEF), und regionaler cerebraler Glucoseverbrauch (rCMR<sub>glc</sub>) bestimmt werden. (Heiss et al. 2008). Es können unterschiedliche Muster abgegrenzt werden, welche zwischen Minderdurchblutung und irreversiblen Infarkt unterscheiden (Baron JC, 1991). Im klinischen Alltag der Schlaganfallversorgung kommt der PET-CT aufgrund verschiedener Probleme (u.a. Zeitaufwand) keine wesentliche Bedeutung bei.

#### *1.5.4.2. Perfusions-CT*

Durch die Perfusions-CT werden Änderungen der Densität des Hirngewebes nach intravenöser Verabreichung eines Kontrastmittelbolus über eine bestimmte Zeit kontinuierlich erfasst. Gemessen werden die Parameter cerebraler Blutfluss (CBF), cerebrales Blutvolumen (CBV), ferner die mittlere Transitzeit (MTT), und die aus der sog. Signalintensitätskurve abgeleitete Zeit bis zum Maximum (time-to-peak, TTP) (Wintermark et al. 2006).

Vorteile der Perfusions-CT bestehen u.a. in der breiten Verfügbarkeit und Schnelligkeit der Untersuchung. Nachteile bestehen neben der Strahlenexposition in der Notwendigkeit der Verabreichung jodhaltiger Kontrastmittel (s.o.). Schließlich stellen Perfusions-CT in aller Regel technisch bedingt nur Ausschnitte des Gehirns dar (Thomalla et al. 2009).

#### *1.5.4.3. Perfusions-MRT*

Die Detektion der Penumbra mittels cMRT beruht im Wesentlichen auf einer Kombination des oben beschriebenen Verfahrens der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) mit einer MR-Perfusionsuntersuchung. Letztere ist nach Ablauf und erhobenen Parametern der CT-Perfusionsuntersuchung sehr ähnlich (Ostergaard 2005).



Als Korrelat des Infarktkerns wird die Diffusionsstörung genommen, eine darüber hinaus reichende Perfusionsstörung als Penumbra. Schlüsselwort ist das sog. „mismatch“ zwischen Diffusions- und Perfusionsstörung.

## *1.6. Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls - "Standardtherapie"*

### *1.6.1. Allgemeinmaßnahmen*

Die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls beschränkte sich bis in die 1980er Jahre auf Allgemeinmaßnahmen (Oberkörperhochlagerung, Kontrolle von Vitalparametern, Flüssigkeitsersatz), daneben auf Maßnahmen mit mehr oder minder engem Bezug zur Pathophysiologie wie z.B. Hämodilutionsbehandlung und Verabreichung positiv inotroper Substanzen (Strophantin).

Aus heutiger Sicht kommt den genannten Allgemeinmaßnahmen weiter eine große Bedeutung zu; die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nennt die „Behandlung entgleister physiologischer Parameter“ (Oxygenierung, Blutdruck, Blutzucker und Körpertemperatur Volumen- und Elektrolytstatus) „die Basis der Schlaganfallbehandlung“ (Diener et al. 2012). Die genannten „pathophysiologisch sinnvollen“ Maßnahmen werden dagegen mangels Evidenz nicht mehr empfohlen. Auch Substanzen, für welche eine „neuroprotektive“ Wirkung erhofft wurde, haben bei durchweg fehlender Evidenz (beispielhaft Chamorro et al 2014) keinen Eingang in die Standardtherapie des Schlaganfalls gefunden. Die Daten zur therapeutischen Hypothermie sind widersprüchlich. Als evidenzbasiert kann dagegen die Behandlung auf einer Stroke Unit gelten.

### *1.6.2. Systemische Thrombolyse*

#### *1.6.2.1. Grundlagen*

Erstmals in den 1950er Jahren eingesetzt, stellt die systemische Thrombolyse heute die "Standardtherapie" dar, an welcher neuartige Verfahren gemessen werden. Im Jahr 2012 wurden in Deutschland 13,6% der Hirninfarktpatienten systemisch thrombolysiert (Wiedmann et al. 2014).

Die anfangs eingesetzten Substanzen Streptokinase und Urokinase wurden inzwischen durch die 1996 eingeführte Alteplase praktisch vollständig verdrängt. Bei dieser handelt es sich um das körpereigene Enzym „gewebsspezifischer Plasminogenaktivator“ (tPA; in gentechnischer

Herstellung als rekombinanter tPA oder rtPA), welches in natura aus Gefäß-Endothelzellen freigesetzt wird und das Enzym Plasminogen in seine aktive Form Plasmin überführt. Dieses spaltet das in Thromben als Hauptbestandteil vorkommende Fibrin (und auch Fibrinogen) und führt damit zum Abbau des Thrombus.

Wichtigste Einschlusskriterien für die systemische Thrombolyse sind

- ein bekanntes Zeitfenster von < 4,5h seit Symptombeginn
- ein NIHSS-Wert >4 [alternativ ein „behinderndes neurologisches Defizit“]
- Ausschluss einer intracerebralen oder intracraniellen Blutung im CCT oder cMRT
- Patientenalter  $\geq$  18 J. (seit 2018:  $\geq$  16 Jahre)

Nebenwirkungen bzw. Risiken der systemischen Thrombolyse bestehen in erster Linie in Blutungskomplikationen, d.h. einer unerwünschten Auswirkung des erwünschten pharmakodynamischen Effekts. In allen bisher vorliegenden Untersuchungen ergab sich ein erhöhtes Risiko für symptomatische intracerebrale Blutungen (symptomatic intracerebral hemorrhage, SICH) nach der Lysetherapie, in einer Metaanalyse bei 6,8 % gegenüber 1,3% ohne Thrombolyse (Emberson et al. 2014). Die Rate an SICH steigt dabei mit zunehmender Latenz des Behandlungsbeginns innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 h nicht an. Wenn eingetreten, so ist eine SICH Prädiktor für ein schlechtes Outcome mit einer Sterblichkeit von 50-80% (Lansberg 2007).

An ernstesten Nebenwirkungen sind ferner allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und ein Angioödem der Zunge zu nennen; letzteres tritt in ca. 2% der Behandlungen mit rtPA auf. Als Risikofaktor gilt die Einnahme von ACE-Hemmern, ferner die Einbeziehung des insulären Kortex‘ in das Infarktgeschehen (Werner et al. 2014).

Es besteht eine Reihe von absoluten oder relativen Kontraindikationen (KI) gegen die systemische Thrombolyse. So gilt eine „von außen unkontrollierbare Blutung“ als absolute KI. Intracerebrale Blutungen in der Vorgeschichte werden bei wahrscheinlichem Vorliegen einer prädisponierenden Erkrankung wie cerebraler Amyloidangiopathie, arteriovenöser Malformation mit bekannter Blutungsanamnese als absolute KI behandelt. Die typische klinische Präsentation einer Subarachnoidalblutung (plötzlicher, stärkster Kopfschmerz, Meningismus) stellt auch bei unauffälligem nativ-CCT eine absolute Kontraindikation dar.

Bei Medikation mit oralen Antikoagulanzen gelten sowohl für Vitamin K-Antagonisten, als auch neuartige Antikoagulanzen (direkte Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren) jeweils

substanzspezifische Richtlinien und Grenzwerte (Xian et al. 2012, Diener et al. 2014). Als untere Grenze für die Thrombozytenzahl werden 100 000 /  $\mu$ l angesehen (absolute KI).

Nicht medikamentös beherrschbare Blutdruckwerte >180mmHg systolisch bzw. >110 mmHg diastolisch gelten als absolute KI, ebenso Blutglucose-Werte <2,8 und >22 mmol/l. Ferner wird eine anzunehmende septische Embolie, z.B. auf dem Boden endokarditischer Herzklappenvegetationen, als absolute KI geführt.

Eine Altersbegrenzung auf Patienten bis 80 Jahre wurde nach einem Cochrane-Review 2014 (das einen identischen Benefit der über 80jährigen im Vergleich zu jüngeren Patienten feststellte) weithin fallen gelassen (Wardlaw et al. 2014).

#### *1.6.2.2. Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse*

Im Jahr 1995 fand NINDS II bei Patienten, die innerhalb eines 3 h-Zeitfensters eine systemische Thrombolyse erhalten hatten, nach 90 Tagen in 39% einen mRS-Wert von 0-1, dagegen nur bei 26% in der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe (OR 1.7; 95% KI 1.1-2.6; P=0.019); dies entspricht einer Number needed to treat (NNT) von 8 (NINDS Study Group 1995). 2008 fand ECASS III für die Behandlung zwischen 3 und 4,5 h nach Symptombeginn eine NNT von 15 für das Erreichen eines „günstigen Outcomes“ i.S. eines mRS von 0-1 (Hacke et al. 2008). Hierauf basierend wurde das Zeitfenster für den Beginn der Lysetherapie von 3 h auf 4,5 h nach Symptombeginn erweitert.

Der Benefit von der systemischen Thrombolyse ist eindeutig abhängig von der Latenz bis zum Behandlungsbeginn (Emberson et al. 2014). Nach Ablauf von 4,5 h scheint derzeit die Nutzen-Risiko-Relation der systemischen Thrombolyse nicht mehr günstig. Hierfür ist nicht eine Zunahme der Komplikationen, sondern eine Abnahme des Benefits von der Lyse verantwortlich. (Lees et al. 2010). Neben dem Zeitfenster ist für eine Outcome-Verbesserung auch die Rekanalisierung des verschlossenen Hirngefäßes entscheidend (Mazighi et al. 2012).

#### *1.6.2.3. Verkürzung der “Time to treatment”*

Angesichts des mit zunehmender Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der Thrombolyse schwindenden Benefits fordern die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Anwendung der systemischen Thrombolyse innerhalb von 60 Min. nach Eintreffen des Patienten in der Akutklinik (Diener et al. 2012). Bei Versuchen, diese Latenz systematisch zu verkürzen,

wurde sowohl auf das prähospital, als auch das intrahospitale Intervall bis zum Behandlungsbeginn abgezielt. Letzteres wird allgemein als Door to Needle Time (DNT) bzw. Tür-Nadel-Zeit (TNZ) bezeichnet.

In einer finnischen Feldstudie (Meretoja et al. 2012) konnte retrospektiv gezeigt werden, wie sich mittels einer Reihe von prä- und intrahospitalen Verbesserungen innerhalb von 13 Jahren die DNT von im Median 105 auf 20 Min. verkürzen ließ (beispielhaft genannt seien prähospital: Ausbildung des Rettungspersonals, telefonische Voranmeldung in der Klinik, telefonische Vorerhebung der Anamnese durch den Klinikarzt; intrahospital: Computertomograph innerhalb der Räumlichkeiten der Notaufnahme, Bereitstellung von Alteplase, klinische Untersuchung des Patienten auf dem CT-Tisch, sofortige Interpretation des CT-Scans und Verabreichung der Alteplase unmittelbar auf dem CT-Tisch). Fonarow et al. (2014) erreichten mittels Maßnahmen zur Qualitätsverbesserungen, welche im Vergleich zu Meretoja et al. stärker auf intrahospitale Prozesse ausgerichtet waren, eine signifikante Verkürzung der medianen DNT von 77 auf 67 Minuten sowie eine Erhöhung des Anteils von Behandlungen mit einer DNT unter 60 Minuten von 26,5 auf 41,3%. In dieser Untersuchung konnte auch ein günstiger Einfluss auf klinische Outcome-Parameter nachgewiesen werden.

In der Klinik, in welcher vorliegende Untersuchung stattgefunden hat, wird die systemische Thrombolyse nach folgendem Prozedere durchgeführt (teilweise parallel ablaufend):

- Initiale Untersuchung durch den Kliniker – Stellung der Syndromdiagnose
- Messung und Dokumentation von Blutdruck, Blutglucose, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur, ggf. erste Interventionen
- Legen eines i.v.-Zugangs und Blutentnahme
- Transfer zum Computertomographen, Durchführung der Untersuchung einschließlich CT-Angiographie und sofortige Auswertung durch einen erfahrenen Radiologen
- Beginn der Thrombolyse sofort nach Blutungsausschluss

Der Eingang von Laborbefunden (v.a. Gerinnungsparameter, Thrombozytenzahl) wird nicht grundsätzlich abgewartet. Das Vorliegen einer verlässlichen Medikamentenliste ohne Antikoagulanzen und die Abwesenheit von Blutungszeichen wie größere Hämatome werden als hinreichende Zeichen nicht-kompromittierter Gerinnungsparameter gewertet.

Der behandelnde Neurologe soll bei allen Schritten anwesend sein, sofern die lückenlose Überwachung und Betreuung des Patienten hierdurch nicht kompromittiert wird.

#### *1.6.2.4. Grenzen der systemischen Thrombolyse*

Wenngleich sich die systemische Thrombolyse als effektive und relativ sichere Therapie erweisen hat, ist doch der von ihr zu erwartende Effekt begrenzt. So existieren Patientengruppen bzw. Konstellationen, in denen von einer systemischen Lyse ein nur geringer oder gar kein klinischer Benefit zu erwarten ist. Es wurde geschätzt, dass nur 13% der systemisch thrombolysierten Patienten von der Therapie profitieren (von Kummer 2013).

Bei Patienten mit langstreckigen Verschlüssen proximaler Gefäßabschnitte des vorderen Hirnkreislaufes (A. cerebri media in den Segmenten M1 und M2) zeigte eine 2011 veröffentlichte Untersuchung, dass eine mittels Dünnschicht-CCT gemessene Thrombuslänge von  $\geq 8$  mm keine Rekanalisierung mittels systemischer Thrombolyse erwarten lässt (Riedel et al. 2011). Offen bleibt, ob dies jeglichen Nutzen einer systemischen Thrombolyse ausschließt, oder ob eine Wirksamkeit der Lysebehandlung auch jenseits des Therapieziels „Rekanalisierung“ besteht, beispielsweise über die Verhinderung distalen appositionellen Thrombuswachstums infolge Zuführung der Alteplase über leptomeningeale Anastomosen. Ein guter Kollateralisierungsstatus konnte in der Tat als Prädiktor eines guten Outcomes nach systemischer Thrombolyse identifiziert werden (Saarinen et al. 2014).

Aus dieser in mancher Hinsicht unbefriedigenden Situation erwächst ein Bedarf an Handlungsalternativen in der Akuttherapie des Hirninfarktes.

### *1.7. Endovaskuläre Schlaganfalltherapie*

In der Literatur werden die Termini „interventionelle“, „endovaskuläre“ und auch „intraarterielle“ Hirninfarkt-Behandlung weitgehend synonym gebraucht. Wir verwenden im Folgenden als Oberbegriff für die verschiedenen Verfahren das Wort „endovaskulär“.

#### *1.7.1. Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Prinzipien*

Anders als bei der systemischen Thrombolyse wird bei der endovaskulären Therapie des ischämischen Schlaganfalls ein Gefäßverschluss topisch behandelt. Grundsätzlich werden zwei Hauptvarianten unterschieden (deren Kombination möglich ist):

- Pharmakologische Rekanalisationsverfahren, i.e. eine intraarterielle Lyse mit katheterangiographischer Einbringung des Fibrinolytikums vor oder im Thrombus.
- Mechanische Rekanalisationsverfahren, durch welche eine direkte Entfernung des Thrombus erreicht werden soll.

Die mechanischen Verfahren lassen sich weiter unterteilen in

- proximale Thrombektomieverfahren – der Katheter wird bis zur Lokalisation des Thrombus‘ geführt und dieser anschließend aspiriert.
- distale Thrombektomieverfahren (z.B. Merci®) – über den Katheter wird ein schmaler Draht vorgeführt, welcher den Thrombus passiert und über den unterschiedliche Materialien distal und/oder innerhalb des Thrombus platziert bzw. „entfaltet“ werden. Über diese Anordnungen (z.B. Körbchen oder mehrschleifige Spiralen) erfolgt die Extraktion des Thrombus (Brekenfeld et al. 2008).
- Selbst-expandierende Stents, die den Thrombus verdrängen, aber nicht entfernen und die nach Rekanalisierung im Gefäß verbleiben (Levy et al. 2007).
- Stent-Retriever (auch: Stentriever; z.B. Solitaire®, Trevo®): Hierbei wird ein Stent auf Thrombushöhe entfaltet, via Verdrängung des Thrombus‘ eine erste Fluss-Wiederherstellung erreicht; nach einer Latenz (ca. 10 Min.) wird der Stent mitsamt des Thrombusmaterials entfernt (Mordasini et al. 2012).

Im sog. Bridging-Konzept wird zuerst eine systemische Thrombolyse begonnen, entweder in voller, oder um 1/3 reduzierter Dosis, an welche sich die endovaskuläre Therapie anschließt (Georgiadis et al. 2011).

### *1.7.2 Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Vorteile*

Vorteile der endovaskulären Schlaganfallbehandlung werden in erster Linie in ihrer therapeutischen Potenz hinsichtlich des Behandlungsziels „Rekanalisierung“ gesehen.

Die RECANALISE-Studie verglich 2009 den Effekt von systemischer Thrombolyse und einem kombiniert systemisch-endovaskulären Therapieansatz an 160 Patienten hinsichtlich Rekanalisierung. Im systemisch-endovaskulären Arm fanden sich deutlich höhere Rekanalisierungsraten (87% vs. 52%) (Mazighi et al. 2009). Andere Studien zeigten Rekanalisierungsraten zwischen 67 und 81 % (Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009,

Furlan et al. 1999, Smith et al. 2008). Die höchsten Rekanalisierungsraten wurden mit Stent-Retrievern erzielt – das Solitaire®-System erzielte 61% (vs. 24% mit dem Merci®-Retriever; Saver et al. 2012), das Trevo®-System 86% (vs. 60% mit Merci®) Rekanalisierungen (Nogueira et al. 2012).

Unlängst stattgehabte größere Blutungen / Operationen und medikamentöse oder spontane Gerinnungsstörungen stellen im Gegensatz zur systemischen Thrombolyse keine Kontraindikationen gegen die endovaskuläre Therapie dar.

### *1.7.3 Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Nachteile*

Es bestehen die bekannten Risiken und Nebenwirkungen einer femoralarteriellen Katheterisierung wie Blutung, Hämatom oder Aneurysma spurium im Bereich der Einstichstelle, ferner distale arterielle Minderversorgung (Akpinar et al. 2014).

Allen Verfahren der endovaskulären Schlaganfallbehandlung ist ein Risiko für Embolien distal des ursprünglichen Gefäßverschlusses gemein. V.a. distale Thrombektomieverfahren beinhalten darüber hinaus ein Risiko für Vasospasmen (Gralla et al. 2006). In einer Untersuchung lag die Rate an Vasospasmen bei 26%, diese blieben jedoch sämtlich asymptomatisch (Kurre et al. 2013).

Die Rate an symptomatischen intracerebralen Blutungen nach Anwendung endovaskulärer Schlaganfalltherapien lag in einer Untersuchung der Solitaire und Merci-Verfahren bei 4,9%, damit etwa entsprechend der systemischen Thrombolyse (Akins et al. 2014). Die Perforation von Hirngefäßen kann ohne jegliche klinische Beeinträchtigung (Leishangthem et al. 2014), aber auch mit letalem Ausgang (eigene Erfahrung) einhergehen.

Periprozedural bestehen hohe Anforderungen des Verfahrens an die leistende Institution. Hierzu zählt u.a. das Vorhandensein qualifizierten Personals, namentlich eines eigens ausgebildeten interventionellen Neuroradiologen samt medizinisch-technischer Assistenz.

Die Durchführung der endovaskulären Schlaganfalltherapie ist sowohl in Sedierung („conscious sedation“), als auch in Allgemeinanästhesie (i.e. Narkose incl. Intubation) möglich. Wenn angewandt, bedingt die Allgemeinanästhesie zusätzliche Anforderungen zeitlicher, materieller und personeller Art.

## *1.8. Evidenzlage der endovaskulären Schlaganfallbehandlung*

Zum Nutzen der endovaskulären Schlaganfallbehandlung bezüglich des klinischen Outcomes liegt inzwischen eine Reihe randomisierter Studien vor. Im Jahr 2013 wurden drei Studien veröffentlicht, welche keinen klinischen Zusatznutzen der endovaskulären Therapie gegenüber der Standardbehandlung nachweisen. Ab 2015 wurden mehrere Studien veröffentlicht, die positiv ausfielen. Dies erscheint zunächst widersprüchlich, bildet bei näherer Ansicht jedoch eine methodisch bedingte positive Entwicklung ab. Die Studien werden im Folgenden vorgestellt.

### *1.8.1. Negative Studien*

#### *1.8.1.1 IMS III*

Die Interventional Management of Stroke (IMS) III-Studie verglich die systemische Thrombolyse allein mit der Kombination aus systemischer Thrombolyse und einem endovaskulären Verfahren (Broderick et al. 2013). Von 656 Patienten wurden 434 Patienten kombiniert systemisch-endovaskulär behandelt (wobei sowohl proximale, als auch distale Devices und Stent-Retriever sowie „reine“ i.a.-Lyse zur Anwendung kamen), 222 Patienten allein mit i.v.-Thrombolyse (Kontrollgruppe). Einschlusskriterium war u.a. ein NIHSS-Wert  $>10$  als Prädiktor eines proximalen Gefäßverschlusses. Nach 284 randomisierten Patienten wurde eine routinemäßige CT-Angiographie herangezogen und Patienten eingeschlossen, die bei einem NIHSS-Wert von 8 oder 9 einen proximalen Arterienverschluss (i.e. A. carotis interna [ACI], A. cerebri media in den Segmenten M1 oder M2) aufwiesen.

Primärer Endpunkt war ein mRS von  $<2$  90 Tage nach Schlaganfall. Als sekundärer Endpunkt wurde im endovaskulär behandelten Arm angiographisch die Rate an „Rekanalisierungen“ mittels des Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)-Score bestimmt (von 0, „keine Reperfusion“, bis 3, „vollständige Reperfusion im Stromgebiet der verschlossenen Arterie“). Ein Score von 2b-3 entspricht der Reperfusion von 50-100%. Bei Patienten aus beiden Gruppen, welche zu Beginn und nach 24h eine CT-Angiographie erhielten, wurden CT-angiographisch die Reperfuionsraten bestimmt.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt „mRS von 2 oder weniger“ oder die Mortalität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Rate an reperfundierten Patienten nach CT-angiographischen Kriterien lag signifikant höher im endovaskulären Arm als in der Kontrollgruppe. Reperfusion ging mit einem besseren klinischen Outcome einher. Die Raten an symptomatischen intrazerebralen Blutungen unterschieden sich



nicht signifikant. Nach 656 Teilnehmern wurde die Rekrutierung wegen des ausbleibenden zusätzlichen Benefits der endovaskulären Behandlung abgebrochen.

Es liegt eine detaillierte Analyse unterschiedlicher, u.a. intrahospitaler Zeitintervalle aus IMS III vor (Goyal et al 2014). Das Intervall von „Ankunft in der Klinik bis CCT“ betrug im Median 19 Min., von „CT bis Beginn der systemischen Thrombolyse“ 42 Min. Längstes Intervall vor Beginn der endovaskulären Therapie war die Zeit vom Beginn der systemischen Thrombolyse bis zur Leistenpunktion mit 85 Min.

#### *1.8.1.2. SYNTHESIS-Expansion*

In dieser Studie wurden 362 Patienten mit ischämischem Schlaganfall innerhalb von 4,5h nach Symptombeginn 1:1 randomisiert und entweder mit systemischer Thrombolyse oder einer endovaskulären Prozedur behandelt (Ciccone et al. 2013).

Der endovaskuläre Arm umfasste sowohl intraarterielle Lyse mit Alteplase, als auch die Anwendung mechanischer Devices unterschiedlicher Generationen. Stent-Retriever wurden in 12,7% der endovaskulär behandelten Patienten angewendet. Die interventionell behandelten Patienten erhielten keine systemisch verabreichte rtPA i.S. eines Bridging-Konzeptes. Primärer Endpunkt war ein mRS < 2 nach drei Monaten.

Es zeigte sich bzgl. des primären Endpunktes kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Rate an symptomatischen ICBs bzw. anderen gravierenden Komplikationen unterschied sich nicht signifikant.

Die Zeit vom „Schlaganfall bis Behandlungsbeginn“ betrug bei den endovaskulär Behandelten im Median 3h 45 Min, bei den systemisch Lysierten 2h 45 Min (dieser Unterschied war signifikant mit  $P < 0,001$ ).

#### *1.8.1.3. MR RESCUE*

Die MR-RESCUE-Studie ("Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy", Kidwell et al. 2013) versuchte zu zeigen, dass Patienten mit ausgedehnter Penumbra (ermittelt in CT- oder MRT-gestützten Verfahren) von einer endovaskulären Schlaganfalltherapie besser profitieren als solche ohne große Penumbra. Hierbei wurden auch Patienten in späten Zeitfenstern bis zu 8h nach Symptombeginn eingeschlossen. Als „günstiges“

Penumbra-Muster wurde dabei ein Infarktkern von <90ml bzw. <70% des perfusionsgeminderten Gebietes angenommen.

Zum Einsatz kamen die Systeme Merci® und Penumbra® (kombiniert proximal-distales Verfahren). In 43.8% der interventionell Behandelten wurde zusätzlich rtPA intravenös gegeben. Die Standardtherapie umfasste in einem eher geringen Anteil von 29.6% eine systemische Thrombolyse. Primärer Endpunkt war der „mRS nach 90 Tagen“.

Von 118 eingeschlossenen Patienten wiesen 68 eine „günstige“ Penumbra auf. 64 Patienten wurden endovaskulär behandelt (34 mit "günstiger" Penumbra), 54 mittels Standardtherapie (34 mit "günstiger" Penumbra).

Der mRS nach 90 Tagen unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsarmen und lag jeweils im Mittel bei 3,9. Eine „günstige Penumbra“ erwies sich als prädiktiv für einen niedrigeren mRS-Wert, nicht jedoch die Zuordnung zu einem der beiden Behandlungsverfahren. Die Hypothese, eine ausgedehnte Penumbra könnte einen besseren Behandlungserfolg der endovaskulären Therapie vorhersagen, wurde damit nicht bestätigt. Eine Analyse prä- oder intrahospitaler Zeitintervalle des Behandlungsablaufes liegt nicht vor.

Die Autoren verwiesen auf die relativ geringe Rate erfolgreicher Revaskularisierungen in ihrer Arbeit. Daneben diskutieren sie die Möglichkeit einer ohnehin – unabhängig von der konkret angewandten Therapieform – günstigeren Prognose von Patienten mit einer das Ereignis lange überdauernden, ausgedehnten Penumbra, z.B. infolge günstiger Kollateralisierung über leptomeningeale Anastomosen.

#### *1.8.1.4. Kritik der „negativen“ Studien*

Problematisch an den aufgeführten Studien sind zunächst die unterschiedlichen „Standardbehandlungen“, gegen welche endovaskuläre Behandlungsansätze getestet wurden. Zudem wurde die endovaskuläre Therapie nicht durchgehend mit einer systemischen Thrombolyse kombiniert, dies trotz bei der guten Kombinierbarkeit und eventuellen Synergismen aus beiden Ansätzen.

In den „negativen“ Studien wurden auch Patienten der endovaskulären Behandlung zugeführt, welche keinen nachgewiesenen proximalen Gefäßverschluss hatten. Eben hier ist jedoch a priori die große therapeutische Effektivität der endovaskulären Therapie zu erwarten. In allen der im

Folgenden besprochenen "positiven" Studien war der Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses Einschlusskriterium.

Abschließend sei darauf verwiesen, dass in den „negativen“ Studien nur wenigen (4%) der interventionellen Behandlungen Stent-Retriever verwendet wurden. In den endovaskulären Armen der "positiven" Studien wurden dagegen in mindestens 80% Stent-Retriever verwendet.

### *1.8.2. Positive Studien*

#### *1.8.2.1. MR-CLEAN*

In der im Januar 2015 veröffentlichten MR-CLEAN-Studie ("Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands", Berkhemer et al. 2015) gelang erstmals der Nachweis eines Nutzens interventioneller Schlaganfallbehandlung gegenüber der Standardtherapie mit systemischer Thrombolyse.

Einschlusskriterium war der Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses (distale A. carotis interna, A. cerebri media in M1 oder M2, A. cerebri anterior in A1 oder A2) in CT-Angiographie (CTA), MR-Angiographie (MRA) oder digitaler Substraktionsangiographie (DSA). Die endovaskuläre Therapie musste innerhalb von 6h nach Symptombeginn begonnen werden. Als primärer Endpunkt wurde der mRS-Wert nach 90 Tagen erhoben. An sekundären Endpunkten wurde in der Interventionsgruppe die Rate an Rekanalisierungen (TICI-Score 2b-3) erhoben, in beiden Gruppen die Rekanalisierungsrate in CTA oder MRA nach 24 Std.

Von 500 eingeschlossenen Patienten wurden 233 der endovaskulären Behandlung zugewiesen, 267 der Kontrollgruppe. Der mediane NIHSS-Wert lag in der endovaskulären Gruppe bei 17, in der Kontrollgruppe bei 18. Eine systemische Behandlung mit rtPA (Bridging-Konzept) erhielten 87,1% der endovaskulär Behandelten und 90,6% der Kontrollgruppe. Im endovaskulären Arm wurden 81,5% mit Stent-Retrievern behandelt.

Für den primären Endpunkt "mRS nach 90 Tagen" fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des endovaskulär behandelten Armes; so wurde hier „funktionelle Unabhängigkeit“ i.S. eines mRS von 0-2 in 32,6% erreicht vs. 19,1 in der Kontrollgruppe (adjustierte OR 2,16, 95% KI 1,39-3,38). Auch die Rekanalisierungsrate nach 24h lag in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (adjustierte OR 6,88, 95% KI 3,43-10,94). Signifikante Unterschiede bzgl. der Sicherheit der Behandlungen fanden sich nicht.

Die im Folgenden besprochenen Studien wurden wegen des in MR CLEAN erfolgten Nachweises der Überlegenheit der endovaskulären Therapie (teilweise nach Zwischenanalysen) vorzeitig abgebrochen.

#### *1.8.2.2. EXTEND-IA*

In die EXTEND-IA-Studie ("Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial", Campbell et al. 2015) wurden 70 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall randomisiert, welche innerhalb von 4,5 Std. nach Symptombeginn die Standardtherapie mittels Alteplase erhalten hatten. Einschlusskriterien für die Randomisierung waren der CT-angiographische Nachweis eines Verschlusses der A. carotis interna oder A. cerebri media sowie die Darstellung eines Infarktkerns von  $<70$  ml im Perfusions-CCT. Die endovaskuläre Therapie musste innerhalb von 6 Std. nach Symptombeginn initiiert werden und 8 Std. nach Symptombeginn abgeschlossen sein. Primäre Endpunkte waren der Anteil des ursprünglich betroffenen Gewebes, welcher nach 24 Stunden reperfundiert war sowie eine "frühe neurologische Verbesserung" nach drei Tagen, definiert als Reduktion des NIHSS-Wertes um  $\geq 8$  Punkte oder auf 0-1 Punkte. Sekundärer Endpunkt war der Anteil funktionell unabhängiger Patienten (mRS 0 bis 2) nach 90 Tagen. Verwendet wurden die Stentriever Solitaire FR und Solitaire 2.

Der Endpunkt "Reperfusion nach 24h" wurde im endovaskulären Arm in 100% erreicht, in der Kontrollgruppe bei 37% ( $P < 0,001$ ). Die "frühe neurologische Verbesserung" fand sich in 80% der endovaskulär Behandelten vs. 37% der allein systemisch Thrombolysierten ( $P = 0,002$ ). Ein mRS von 0-2 wurde in 71% der endovaskulären Gruppe und 40% der Kontrollgruppe erreicht ( $P = 0,01$ ). Die Raten an Tod oder symptomatischen intracerebralen Blutungen unterschieden sich nicht signifikant.

#### *1.8.2.3. ESCAPE*

In die ESCAPE-Studie ("Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalizations Times", Goyal et al. 2015) wurden 316 Patienten mit "proximalem Verschluss" im vorderen Hirnkreislauf bis zu 12 Std. nach Symptombeginn eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ferner ein "kleiner" Infarktkern (ASPECTS-Score zwischen 6 und 10) sowie eine „gute bis mittelmäßige“

Kollateralisierung (Auffüllung von mindestens 50% des Mediastromgebietes über piale Anastomosen in der CTA).

Die eingeschlossenen Patienten erhielten entweder eine interventionelle Therapie oder lediglich eine „Standardtherapie“. Eine systemische Thrombolyse erhielten 238 Patienten (120 im "interventionellen" Arm, 118 in der Kontrollgruppe). Primärer Endpunkt war der mRS nach 90 Tagen. In 86,1% der interventionell Behandelten wurden Stentriever verwendet.

"Funktionelle Unabhängigkeit" i.S. eines mRS von 0-2 wurde bei 53% der interventionell Behandelten erreicht gegenüber 29,3% in der Kontrollgruppe ( $P < 0,001$ ). In 72,4% der interventionell Behandelten wurde ein TICI Score von 2b-3 (50-100% Reperfusion) erreicht. Die Mortalität nach 90 Tagen lag in der interventionell behandelten Gruppe bei 10,4%, in der Kontrollgruppe bei 19% ( $P = 0,04$ ).

#### *1.8.2.4. SWIFT PRIME*

In die SWIFT PRIME-Studie ("Solitaire With the Intention to Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment", Saver et al. 2015) wurden Patienten mit "mittelschwerem oder schwerem" neurologischem Defizit und Verschluss der A. carotis interna oder der A. cerebri media (M1- oder M2-Segment) eingeschlossen. Wie in EXTEND-IA und ESCAPE wurde auch hier als Einschlusskriterium der Nachweis von "zu rettendem Gewebe" ("salvageable tissue") in Perfusions-CT oder diffusions-/perfusionsgewichteten MRT genommen. Die Initiierung der endovaskulären Therapie musste innerhalb von 6 Std. nach Symptombeginn erfolgen. Nach Randomisierung wurde entweder interventionell mittels Stentriever incl. Brindings mit rtPA, oder allein mit systemischer Thrombolyse behandelt.

Primärer Endpunkt war das Outcome i.S. des mRS nach 90 Tagen. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. "Tod nach 90 Tagen" und der Anteil "funktionell unabhängiger" Patienten mit einem mRS von 0-2 nach 90 Tagen gewählt. Daneben wurden der Anteil mit Reperfusion von mehr als 50% des betroffenen Stromgebietes (TICI 2b-3) bei den interventionell behandelten Patienten sowie die Rate an Reperfusion von >90% des initial perfusionsgeminderten Gewebes in beiden Gruppen (in Perfusions-CT oder -MRT) erhoben.

Eingeschlossen wurden insgesamt 196 Patienten (98 in jeder Gruppe). Der mRS nach 90 Tagen war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $P < 0,001$ ), die NNT zur Erreichung von einem Patienten mit niedrigerem mRS lag bei 2,6. "Funktionelle Unabhängigkeit" nach 90 Tagen wurde in 60% der interventionell Behandelten vs. 35 % in der

Kontrollgruppe erreicht ( $P < 0,001$ ). In der Interventionsgruppe fand sich in 88% eine Reperfusion i.S. TICI 2b-3, eine "erfolgreiche Reperfusion" in der Interventionsgruppe bei 83 %, in der Kontrollgruppe bei 40% ( $P < 0,001$ ). Der Endpunkt "Tod nach 90 Tagen" unterschied sich nicht signifikant.

#### 1.8.2.5. REVASCAT

In der Untersuchung REVASCAT ("Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset", Jovin et al. 2015) wurden Patienten mit einem proximalen Verschluss im vorderen Hirnkreislauf (ermittelt durch CT- oder MR-Angiographie) eingeschlossen und entweder "allein medikamentös" incl. systemischer Thrombolyse (Kontrollgruppe) oder endovaskulär mit Stentriever (Interventionsgruppe) behandelt. Die endovaskuläre Behandlung musste innerhalb von 8 Std. nach Symptombeginn begonnen werden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem "großen" Infarktkern, ermittelt durch einen ASPECTS-Score  $< 7$  im CCT oder  $< 6$  im cMRT.

Primärer Endpunkt war auch hier der mRS nach 90 Tagen. Als sekundäre Endpunkte wurden die Infarkt volumina nach 24h (in CT oder MRT) gewählt, außerdem eine "frühe dramatische Verbesserung nach 24 h" im NIHSS um  $\geq 8$  Punkte oder auf 0-2 Punkte, ferner nach 90 Tagen NIHSS-Wert, Barthel-Index und der "EuroQol 5-Dimension" (Fragebogen zur Selbsteinschätzung bzgl. Gesundheitszustand). In der Interventionsgruppe wurde angiographisch (bei Ende der Behandlungsprozedur) die Rate an "erfolgreichen Revaskularisierungen" i.S. eines TICI-Score von 2b-3 erhoben.

Es wurden 206 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon jeweils 103 in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe. Eine systemische Thrombolyse erhielten 77,7% der Patienten in der Kontrollgruppe und 68% in der Interventionsgruppe.

In der Interventionsgruppe wurden nach 90 Tagen niedrigere mRS-Werte erreicht, dies i.S. einer Verbesserung um einen Punkt mit einer Odds-Ratio von 1,7 (95% KI 1,05-2,8) und einer Rate an "funktionell unabhängigen" Patienten von 43,7% in der Interventions- und 28,2% in der Kontrollgruppe. Bei den endovaskulär behandelten Patienten wurde in 66% eine Revaskularisierung von TICI 2b-3 gesehen (davon in 3% bereits bei Behandlungsbeginn). Die Raten an "Tod nach 90 Tagen" und symptomatischer Hirnblutung unterschieden sich nicht signifikant.

#### 1.8.2.6. THRACE

In die THRACE-Studie („Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke“, Bracard et al. 2015) wurden zwischen Juni 2010 und Februar 2015 Patienten mit einem proximalen Verschluss im vorderen Hirnkreislauf (nach CT- oder MR-Angiographie) entweder mittels systemischer Thrombolyse allein oder mittels systemischer Thrombolyse plus Thrombektomie behandelt. Die systemische Lyse musste 4h, die mechanische Thrombektomie 5h nach Symptombeginn starten. Patienten, welche dem endovaskulären Arm zugeschlagen worden waren, erhielten bei unter systemischer Thrombolyse eingetretener klinischer oder bildgebender Befundbesserung (NIHSS-Wert um  $\geq 4$  Pkt. gesunken bzw. angiographisch TICI-Score von 2-3) keine eigentliche mechanische Therapie.

Primärer Endpunkt war der Anteil von Patienten mit „funktionaler Unabhängigkeit“ i.S. eines mRS von 0-2 nach drei Monaten. Sekundäre Endpunkte waren NIHSS-, Barthel- und EuroQol EQ-5D nach definierten Intervallen.

Randomisiert wurden 414, ausgewertet die Daten von 402 Patienten. In der Kontrollgruppe erreichten 42% „funktionelle Unabhängigkeit“ nach drei Monaten, dagegen 53% in der Interventionsgruppe (OR 1,55, 95% KI 1,05-2,30; P = 0,028). Sterblichkeit nach drei Monaten und Rate an symptomatischen intracerebralen Blutungen unterschieden sich nicht signifikant.

Die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur „Thrombektomie“ (unklar, ob Leistenpunktion oder ein anderweitig definierter Zeitpunkt) betrug in der Interventionsgruppe im Median 250 Min.; zu intrahospitalen Zeitintervallen liegen keine Angaben vor.

#### 1.8.2.7 DAWN / DEFUSE 3

In den meisten der vorgenannten Studien musste der Beginn der endovaskulären Therapie innerhalb von 6h nach Symptombeginn erfolgen (in THRACE 5h, in REVASCAT 8h, in ESCAPE bis zu 12h nach Symptombeginn). Zwei Studien untersuchten auf einen Behandlungserfolg jenseits der üblichen Zeitfenster.

Die DAWN-Studie (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo; Nogueira et al. 2017) untersuchte die klinische Wirksamkeit der Thrombektomie per Stentriever bei Patienten mit Verschluss der A. carotis interna und/oder der A. cerebri media im M1-Segment in einem Zeitfenster von 6 bis 24h nach Symptombeginn bzw. „Last seen well“. Voraussetzung für eine

endovaskuläre Behandlung war ein Mismatch zwischen „schwerer klinischer Schlaganfallsymptomatik“ (NIHSS-Wert >10) und „begrenztem Infarktkern“ in Perfusions-CT oder diffusionsgewichteten MRT (Infarktkern < 21 ml bei Patienten über 80 Jahren bzw. <31ml bei Patienten unter 80 Jahren). Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten allein eine medikamentöse Therapie. Primäre Endpunkte waren der mittlere Score auf der Utility-Weighted Modified Rankin-Scale (0-10, 0: Tod, 10: keine Symptome) sowie der Anteil „funktionell unabhängiger“ Patienten (mRS 0-2) nach 90 Tagen.

Nach 206 eingeschlossenen Patienten fand sich ein klarer Vorteil der endovaskulären Therapie; so lag die Rate an „funktionell unabhängigen“ Patienten in der Thrombektomie-Gruppe bei 49% gegenüber 13% in der Kontrollgruppe (statistisch signifikant; Studie nach Zwischenanalyse abgebrochen).

In DEFUSE 3 („Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke“, Albers et al. 2018) wurden Patienten mit ACI- oder proximalem Media-Verschluss in einem Zeitfenster zwischen 6 und 16h nach Schlaganfallbeginn oder „Last seen well“ untersucht. Einschlusskriterium war ein Infarktkern von <70 ml in Perfusions-CT oder -MRT bei gleichzeitig nachzuweisendem Penumbra-Areal von mindestens dem 1,8-fachen des Infarktkerns. Der zum Einschluss tolerierte Infarktkern war damit deutlich größer als in DAWN (max. 30 ml). Die Kontrollgruppe erhielt allein eine medikamentöse Therapie. Primärer Endpunkt war der mRS-Wert nach 90 Tagen.

Es fand sich ein signifikant höherer Anteil „funktionell unabhängiger“ Patienten in der endovaskulär behandelten Gruppe (45% vs. 17%,  $P < 0,001$ ), so dass auch diese Studie nach 182 eingeschlossenen Patienten abgebrochen wurde.

Der Anteil von Patienten in den jeweiligen Interventionsgruppen, welche „funktionelle Unabhängigkeit“ i.S. eines mRS von 0-2 erreichten, lag in beiden Studien mit 49% (DAWN) bzw. 45% (DEFUSE-3) im Bereich der anderen Studien zur endovaskulären Therapie (33-71%). Bezüglich intrahospitaler prozeduraler Parameter wurde die mediane Dauer von „qualifizierender Bildgebung bis Leistenpunktion“ in DAWN mit 57 min., in DEFUSE-3 mit 59 Min. ermittelt. Das Outcome in den Kontrollgruppen war dagegen relativ schlecht, was auf die nur selten angewandte Thrombolyse in den späten Zeitfenstern zurückgeführt wurde (5% bzw. 11% in den endovaskulären Gruppen, 13% bzw. 9% in den Kontrollgruppen).



### *1.8.3. Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung – Zeit und Outcome*

Die Bedeutung möglichst kurzer Zeitintervalle für das klinische Outcome der Behandelten liegt schon a priori nahe und kann mittlerweile als gesichert gelten.

In der RECANALISE-Studie (Mazighi et al. 2009) fand sich ein günstiges klinisches Outcome in 93% bei Rekanalisierung innerhalb von 210 Minuten, in 67% innerhalb 210 bis 260 Min. und nach mehr als 260 Min. noch bei 37% der Behandelten. In IMS III sank die Wahrscheinlichkeit eines günstigen klinischen Outcomes mit jeder Verzögerung der Rekanalisierung von 30 Minuten um 11% (Khatri et al. 2014). Mit Hinblick auf den intrahospitalen Abschnitt der endovaskulären Schlaganfalltherapie fanden Menon et al. (2016), dass mit jeder 30-minütigen Verzögerung des Intervalls „CT bis Reperfusion“ die Wahrscheinlichkeit „funktioneller Unabhängigkeit“ (mRS 0-2) um 8,3% sank (signifikant).

Die Kritik an den („negativen“) Studien aus 2013, in diesen seien nur in geringer Zahl Stent-Retriever verwendet worden, findet eine interessante Ergänzung durch die Arbeit von Brekenfeld et al. von 2011, in der eine signifikant schnellere Rekanalisierung mittels dieser Devices nachgewiesen werden konnte.

Eine Meta-Analyse, welche Daten aus fünf der „positiven“ Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie auswertete, fand eine klare Assoziation zwischen kurzer Latenz vom Symptombeginn bis zum Behandlungsbeginn und einem guten klinischem Outcome. Nach 7h 18 Min. verlor der Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber der „Standardtherapie“ („best medical treatment“) seine statistische Signifikanz (Saver et al. 2016). Eine Auswertung der Daten des MR CLEAN-Registers zeigte für jede zusätzliche zwischen Symptombeginn und endovaskulärem Therapiebeginn verstrichene Stunde eine um 5,3% reduzierte Wahrscheinlichkeit „funktioneller Unabhängigkeit“ (mRS 0-2); bei bildgebend erfolgreicher Reperfusion war dieser Effekt mit 7,7% noch ausgeprägter (Mulder et al. 2018). Die Bedeutung der beiden letztgenannten Studien liegt darin, dass sie den positiven Effekt eines möglichst raschen Behandlungsbeginns anhand von Analysen der Daten aus methodisch guten Studien (ausgereifte Einschlusskriterien, Kontrollgruppe mittels gültiger Standardtherapie behandelt) darstellen.

Dass dennoch in DAWN und DEFUSE 3 ein Benefit der endovaskulären Therapie auch in weitaus späteren Zeitfenstern gezeigt werden konnte, widerspricht den Ergebnissen der letztgenannten Studien nur scheinbar. Voraussetzung für die „späte“ Behandlung war hier der bildgebende Nachweis kleiner Infarktkerne (absolut oder in Relation zur Penumbra), was eine

Selektion von Patienten mit bildgebend günstigen Voraussetzungen für einen Therapieerfolg darstellt. Dieses Einschlusskriterium war in den anderen „positiven“, methodisch guten Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie nicht gegeben.

### *1.9. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung*

Mit Hinblick auf die Bedeutung der „Zeit bis zur Rekanalisierung“ für das klinische Outcome stellte sich die Frage, ob sich intrahospitale Prozesse diesbezüglich beschleunigen lassen.

Für die systemische Thrombolyse liegt eine ähnliche Untersuchung vor (Koennecke et al. 2001). Darin konnte gezeigt werden, dass sich über einen Zeitraum von 24 Monaten bestimmte intrahospitale, kritische Zeitintervalle bedeutend verkürzten - so die Zeit vom Eintreffen in der Notaufnahme bis zum CCT ("door to CT-time") um 27% (von 30 auf 22 Min.), die Zeit vom Eintreffen bis zum Lysebeginn ("door to needle time") um 14% (von 96 auf 73 Min.).

Die vorliegende Arbeit zielt ab auf die folgenden Fragen:

- Entwicklung der Prozessqualität der endovaskulären Schlaganfalltherapie – geht die wiederholte Nutzung einmal etablierter Signal- und Alarmierungswege mit ihrer Optimierung bzw. Beschleunigung ihrer einzelnen Schritte einher?
- Verbesserung der Prozessqualität der eigentlichen Behandlung – werden nach einer gewissen Zahl durchgeführter endovaskulärer Schlaganfalltherapien die Zeiten vom Beginn bis Ende der Angiographie kürzer?
- Spezifische Anforderungen an die Bereitstellung personeller Ressourcen zu Nacht- und Wochenendzeiten – lässt sich hinsichtlich der Behandlungslatenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endovaskulären Schlaganfalltherapie zu Regelarbeitszeiten und außerhalb dieser feststellen?

## 2. Methoden

### 2.1. Grundsätzliches

Die Erhebung fand im Vivantes Klinikum im Friedrichshain (nachfolgend KFH) statt, einem Krankenhaus der Maximalversorgung im Berliner Bezirk Friedrichshain. In den Jahren 2009-2014 wurden hier durchschnittlich 700-800 Schlaganfallpatienten jährlich behandelt. Seit Ende 2009 kommt in der Klinik die endovaskuläre Hirninfarktbehandlung zur Anwendung.

In unserer Analyse wurden retrospektiv über die OPS-Codes aus der klinikinternen EDV sämtliche Patienten identifiziert, welche eine endovaskuläre Hirninfarktbehandlung erhielten. In die weitere Untersuchung gingen sowohl Patienten ein, welche direkt in der Rettungsstelle des KFH vorgestellt wurden, als auch solche, die aus Rettungsstellen anderer Kliniken zugewiesen wurden.

Nicht berücksichtigt wurden die wenigen Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bereits in stationärer Behandlung innerhalb des Hauses befanden (sog. in-house-stroke), da sich die Abläufe in Diagnostik und Therapieinitiierung in Teilen deutlich von der bei Rettungsstellen-Patienten unterscheiden und damit nicht die zu untersuchende Entwicklung der Prozessqualität bei der endovaskulären Schlaganfalltherapie wiedergeben.

### 2.2. Schlaganfall-Akutbehandlung im KFH – Prinzipien

Die nachfolgende Beschreibung des Prozedere bezieht sich auf die während der Datenerhebung (12/2009 bis 10/2014) maßgeblichen Vorgaben und wurden im Weiteren modifiziert, was in der vorgelegten Arbeit aber keine Berücksichtigung erfährt.

Die Schlaganfallbehandlung im KFH findet unter neurologischer Regie statt. Die folgenden Ausführungen stellen jeweils den angestrebten Normalfall dar und verstehen sich vorbehaltlich von Überschreitungen der personellen oder apparativen Kapazitäten. Sie gelten für alle Patienten mit

- vermutetem Schlaganfall
- innerhalb des 4,5h-Zeitfensters.

Zur Veranschaulichung soll das zur Anwendung kommende Flussdiagramm am Ende dieses Abschnitts dienen.

Grundsätzlich erfolgt die Indikationsstellung zur tatsächlichen Durchführung sowohl der i.v.-

Lyse, als auch der endovaskulären Therapie durch einen Facharzt für Neurologie, d.h. nach telephonischer Rücksprache mit dem diensthabenden (Hintergrund-) Arzt der Neurologie. Auch bei Facharztstatus des diensthabenden Vordergrundarztes ist eine Rücksprache mit dem (oberärztlichen) Hintergrund obligatorisch.

### *2.2.1 Akutdiagnostik*

Bei Einlieferung eines potenziellen Lysekandidaten in die Rettungsstelle (gegebenenfalls auch vor Einlieferung bei Voranmeldung durch den Rettungsdienst) wird der zuständige Neurologe verständigt. Dieser soll den Patienten im Eingangsbereich erwarten, ebenso mindestens eine Pflegekraft. Räumlichkeiten für die initiale Anamnese- und klinische Befunderhebungen werden freigehalten. Die medizinisch-technischen Assistenten der Radiologie werden verständigt, um die schnellstmögliche Durchführung der CCT zu gewährleisten (der Untersuchungsplatz muss hierzu freigehalten und personell besetzt sein).

Ab dem Moment der Einlieferung erfolgen die Anamneseerhebung (Patient und Rettungspersonal), evtl. auch unter Hinzuziehung von Angehörigen (direkt oder fernmündlich), daran anschließend eine orientierende neurologische Untersuchung zur Ermittlung von Syndrom und Verdachtsdiagnose unter Vermeidung von Zeitverlust durch Gewinnung irrelevanter Zusatzinformationen. Parallel hierzu werden Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzucker und Körpertemperatur) registriert und dem behandelnden Arzt kommuniziert, ggf. gefolgt von ersten Interventionen. Ebenfalls parallel wird – sofern nicht bereits prähospital geschehen – ein peripherer Venenzugang gelegt, Blut entnommen und zur Analyse geschickt.

Es schließt sich unmittelbar die CCT an, welche regelhaft durch eine extra- und intrakranielle CT-Angiographie ergänzt wird. Von dieser abgesehen wird nur bei eindeutiger Nichteignung des Patienten für eine interventionelle Behandlung, beispielsweise bei fortgeschrittener Demenz mit Immobilität oder Grunderkrankung mit kurzfristig infauster Prognose. Bezüglich Kontraindikationen gegen die Kontrastmittelgabe wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass bei entsprechend dringlicher Indikation jeder Patient Kontrastmittel erhalten kann, ggf. nach entsprechender medikamentöser Vorbereitung (z.B. Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden bei Allergie, Jodinations- und Jodisationshemmern bei Schilddrüsen-Überfunktion).

Die radiologische Befundung erfolgt unmittelbar nach, meist sogar parallel zur Durchführung der CT, nach Möglichkeit in gemeinsamer Durchsicht des Bildmaterials durch den

neurologischen und radiologischen Dienstarzt (sofern nicht der Zustand des Patienten die durchgehende Präsenz des Neurologen zwingend erfordert). Auch die CT-Angiographie wird sofort nach Transfer der aufgearbeiteten Rohdaten in die Klinik-EDV ohne Verzug gemeinsam durch Radiologen und Neurologen ausgewertet.

Ziel ist der Ausschluss einer für die Symptomatik ursächlichen Blutung (intracerebral, intrakraniell), ferner der Nachweis eines Gefäßverschlusses, welcher für die endovaskuläre Therapie qualifiziert (s. 2.2.4.).

### *2.2.2 Diagnostik bei unklarem Zeitfenster*

Bei unklarem Zeitfenster kommt alternativ zur CCT eine notfallmäßige cMRT zur Anwendung; diese umfasst zwingend eine für den Blutungsausschluss geeignete Sequenz (z.B. SWI [Susceptibility Weighted Imaging]), eine Diffusionswichtung (DWI) des Ausmaßes der ischämischen Läsion und Verifizierung des Schlaganfall-Verdachts, eine FLAIR-Sequenz sowie eine Darstellung mindestens der intrakraniellen arteriellen Gefäße mittels MR-Angiographie entweder in TOF-Technik oder kontrastmittelverstärkt. Bei Nachweis eines sog. Mismatch zwischen DWI und FLAIR, d.h. einer Diffusionsrestriktion ohne Korrelat in der FLAIR (Thomalla et al. 2011), wird von einer potenziellen Eignung für eine Thrombolyse bzw. endovaskuläre Therapie ausgegangen und diese (nach entsprechender Aufklärung hinsichtlich des off-label Charakters) ggf. veranlasst.

### *2.2.3 Bridging-Lyse*

Nach Blutungsausschluss in der nativ-CCT erfolgt (das Fehlen anderweitiger Kontraindikationen vorausgesetzt) noch vor Durchführung der CT-Angiografie der Beginn der systemischen Thrombolyse mit rtPA.

Die Gesamtdosis der nach Bridging-Konzept verabreichten Lyse mit rtPA wurde in der ersten Zeit der endovaskulären Schlaganfalltherapie mit 2/3 der für die alleinige systemische Thrombolyse angewandten Dosis angesetzt, entsprechend 0,6 mg/kg KG; die Höhe des initialen Bolus wurde dagegen aus pharmakokinetischen Erwägungen identisch zu derjenigen bei alleiniger systemischer Thrombolyse gewählt (also 10% von 0,9 mg/kg KG). Die restliche Menge an rtPA (0,6 mg/kg KG - Bolus) wurde in unterschiedlichen Ansätzen über 40 – 60 Min. verabreicht, eine verbindliche Festlegung erfolgte hier in Abwesenheit entsprechender

Evidenzlage nicht.

Im Verlauf wurde zur Gabe der vollen Dosis rtPA, welche bei einer systemischen Thrombolyse zur Anwendung kommen würde, auch im Rahmen des Bridging-Konzepts übergegangen, da eine intraarterielle Gabe von rtPA im Rahmen der endovaskulären Eingriffe nicht erfolgte.

#### *2.2.4 Einleitung der endovaskulären Therapie*

Die Zuweisung zu einer endovaskulären Schlaganfallbehandlung erfolgt gestützt auf die Darstellung eines proximalen Gefäßverschlusses (komplett oder inkomplett) mittels CT- oder MR-Angiographie. Als „proximale Gefäßverschlüsse“ gelten Verschlüsse von A. carotis interna (alle Segmente), A. cerebri anterior im A1-Segment, A. cerebri media in M1 oder M2, A. cerebri posterior in P1, A. vertebralis (im V3- oder V4-Abschnitt) und A. basilaris (alle Segmente).

Die Alarmierung des zuständigen neuroradiologischen Interventionisten erfolgt i.d.R. durch den radiologischen Dienstarzt, ggf. dann die telefonische Rücksprache des Interventionisten mit dem neurologischen Vorder- oder Hintergrundarzt. Der Interventionist verständigt das Angiographie-Team (Präsenzdienst in der Regelarbeitszeit, sonst Rufdienst). Zur Veranschaulichung soll das zur Anwendung kommende Flussdiagramm am Ende dieses Abschnitts dienen.

Die endovaskuläre Therapie erfolgte im Untersuchungszeitraum grundsätzlich in Allgemeinanästhesie (= Intubationsnarkose). Durch den neurologischen Vordergrundarzt erfolgt die Alarmierung eines Anästhesisten, welchem die Hinzuziehung benötigten nichtärztlichen Personals und ggf. eines anderen Anästhesisten obliegt.

Der Transfer des Patienten in die Angiographie-Räumlichkeiten erfolgt durch den aufnehmenden Neurologen und Pflegepersonal der Rettungsstelle. Intubation und Einleitung der Narkose sind ggf. bereits in der Rettungsstelle (vor Transfer) möglich.

### *2.3 Untersuchte Parameter*

#### *2.3.1. Grundsätzliches*

Die Untersuchung wurde als reine Beobachtungsstudie konzipiert, um im beobachteten Zeitraum Veränderungen der genannten Abläufe festzustellen. Untersucht wurde somit allein auf das Vorhandensein eines genuinen „Trainingseffekts“ i.S. eines „learning by doing“.

Alle Daten wurden retrospektiv für einen Zeitraum von 58 Monaten (30.12.2009 - 27.10.2014)

erhoben. Nach diesem Zeitraum erfolgte endovaskuläre Schlaganfall-Behandlungen wurden für die vorliegende Arbeit nicht mehr analysiert.

Der Erfassungszeitraum von 58 Monaten wurde zunächst in drei etwa gleich lange Teile aufgeteilt, um eine eventuelle Veränderung der Behandlungsfrequenz zu ermitteln.

Für die weitere Analyse wurden die erfassten Behandlungen in drei chronologisch aufeinanderfolgende Gruppen bzw. Strata aufgeteilt (jedes Stratum 1/3 der Gesamtzahl der Behandlungen enthaltend). An den Zeiträumen, auf welche sich die drei Strata verteilten, wurde die Entwicklung der Behandlungsfrequenz abgelesen. An der Stratifizierung nach Behandlungen wurden weitere vergleichende Analysen vorgenommen (s.u.).

### 2.3.2. Zeitintervalle

Wir untersuchten die Entwicklung folgender Parameter:

1. *Eintreffen bis neurovaskuläre Bildgebung*: Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis zum Beginn der neurovaskulären Bildgebung mittels CT- oder MR-Angiographie
2. *Eintreffen bis Beginn der systemischen Thrombolyse*: klassische Tür-Nadel-Zeit bzw. Door to needle-time (DNT)]
3. *Eintreffen in der Klinik bis Leistenpunktion*: in der Literatur häufig als Door to groin-time (DTG) festgehalten
4. *Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion*: Zeit von der neurovaskulären Bildgebung mittels CT- oder MR-Angiographie bis zur Leistenpunktion, entsprechend der Zeit von der Diagnosestellung eines proximalen Gefäßverschlusses bis zum Beginn der Angiographie
5. *Gesamtdauer der Angiographie*: Zeit von der Leistenpunktion bis zum Ende der Angiographie

Als unabhängige Variable wurde die Nummer der Behandlung in zeitlicher Reihenfolge gewählt, als abhängige Variablen die jeweiligen Intervalle. Mit der unabhängigen Variablen korreliert die (mit der Zeit zunehmende) „Erfahrung im Prozess der endovaskulären Schlaganfalltherapie“, auf welche eigentlich abgezielt wurde.

Die Daten wurden in Punkt-Diagramme eingetragen und für die genannten Zeitintervalle mittels

der Methode des „minimalen quadratischen Fehlers“ eine Trendlinie, entsprechend einer Regressionsgeraden, errechnet. Deren Steigung (der Regressionskoeffizient bzw. die Trendkomponente) bildete den jeweils in erster Linie interessierenden Parameter - aus ihr wurde die durchschnittliche Zu- oder Abnahme der jeweiligen Behandlungslatenz pro erfolgter Behandlung abgelesen.

Für alle Parameter wurden die Mittelwerte aus jedem der o.g. drei Strata gesondert errechnet. Für die Parameter „3. Eintreffen bis Leistenpunktion“ und „4. neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion“ wurden die Mittelwerte aus den einzelnen Strata gesondert betrachtet und verglichen. Hierbei interessierte, ob und in welchem Maße sich die jeweiligen Behandlungslatenzen zwischen erstem und letztem Drittel des Untersuchungszeitraumes veränderten, daneben auch, ob der größere Teil dieser Veränderung zu Beginn oder gegen Ende des Untersuchungszeitraumes erreicht wurde. Veränderungen dieser beiden Intervalle zwischen erstem und drittem Stratum wurden mittels univarianter einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) und anschließender Scheffé-Prozedur (Tamhane 1977) auf statistische Signifikanz getestet.

### 2.3.3. Einfluss des Behandlungszeitpunktes

Für den Untersuchungszeitraum wurde ermittelt, wie viele Patienten zur Regelarbeitszeit (Wochentage, 8:00 – 16:30 Uhr) oder außerhalb derselben behandelt wurden. Als entscheidend für die Zuordnung zu „Regelarbeitszeit“ oder „Bereitschaftsdienst“ wurde der Zeitpunkt der CT-Angiographie genommen. Es wurde der Unterschied der arithmetischen Mittelwerte aller Intervalle in Abhängigkeit von einer Behandlung innerhalb oder außerhalb der Regelarbeitszeiten ermittelt.

Für die Intervalle „3. Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis zur Leistenpunktion“ sowie „4. Zeit von der neurovaskulären Bildgebung bis zur Leistenpunktion“ wurden die arithmetischen Mittel der Latenzen je nach Behandlungszeitpunkt mittels des Welch-Tests verglichen (Welch 1947). Diese beiden Parameter determinieren die Gesamtlatenz bis zum Beginn der endovaskulären Schlaganfalltherapie (Intervall 3) bzw. den Teil der Akutbehandlung, der spezifisch für die endovaskuläre Therapie ist (Intervall 4). Als Indikator eines „signifikanten“ Unterschiedes der Behandlungslatenz abhängig vom Behandlungszeitpunkt wählten wir einen P-Wert  $< 0,05$ .

Da es für das Intervall vom Eintreffen in der Klinik bis zum „Zeitpunkt der Leistenpunktion“ sehr wahrscheinlich bedeutsam ist, ob das Angiographie-Team außerhalb des Regeldienstes ggf. erst von extern in die Klinik kommen muss, wurde als Alternativhypothese



für die Latenzen bis zur Leistenpunktion a priori ein Unterschied abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung inner- oder außerhalb der Regeldienstzeit angenommen (Nullhypothese: Es gibt keinen solchen Unterschied).

Ferner wurden für die Behandlung zu Regelarbeits- und Bereitschaftszeit eigene Regressionsgeraden bzw. die dazugehörigen Formeln errechnet und die sich ergebenden Regressionskoeffizienten verglichen.

#### *2.3.4. Nicht analysierte Parameter*

Die Zeit von Symptombeginn bis zur Klinikeinlieferung wurde zwar dokumentiert, in den Analysen jedoch nicht weiter berücksichtigt, da die prähospitalen Latenz nicht durch intrahospitale Abläufe beeinflussbar ist, mithin auch unabhängig von den hier bearbeiteten Fragestellungen bleibt.

### *2.4 Erhebung der untersuchten Parameter – Surrogatparameter*

#### *2.4.1. Verwendetes Informationssystem und Art der Dokumente*

Die Erhebung der genannten Parameter erfolgte über die klinikinterne EDV-Dokumentation mittels des Krankenhausinformationssystems ORBIS der Firma Agfa .

Die Behandlung in der Rettungsstelle des Klinikums im Friedrichshain wird in einer zentralen und verbindlichen EDV-Datei dokumentiert („Erste Hilfe-Schein“), welche bei Klinikeinlieferung eines Patienten angelegt wird. In dieser werden alle relevanten Angaben, insbesondere die hier interessierenden zeitlichen Intervalle, durch den behandelnden Arzt bzw. das mit dem Patienten befasste Pflegepersonal zu dokumentiert. Hierzu gehören Anamnese (aktuell und Vorgeschichte), klinischer Befund, wesentliche apparativ-technische Befunde, die (evtl. vorläufige) Diagnose und das Procedere in der Rettungsstelle sowie der sich unmittelbar anschließenden Behandlung.

Radiologische Untersuchungen und Interventionen sind in gesonderten Befund-Dateien dokumentiert. Über die ORBIS-Datei ist es unkompliziert möglich, in der betreffenden Untersuchung erstellte Bilder abzurufen. Diese sind mit Datum und Zeitpunkt ihrer Erstellung versehen.

#### 2.4.2. Eintreffen in der Klinik

Dieses wurde aus dem Erste Hilfe-Schein als Anlagezeit des Dokumentes abgelesen.

#### 2.4.3. Neurovaskuläre Bildgebung

Zur Ermittlung der den Eingriffen zugrundeliegenden Gefäßpathologie wurden die Bildserien der CT- oder MR-Angiographie gesichtet, aus denen der Zeitpunkt der Untersuchung und Befundung hervorgeht.

Als Surrogat-Parameter der Diagnosestellung „proximaler Gefäßverschluss“ wurde der Erstellungszeitpunkt der letzten Serie unrekonstruierter Quellbilder genommen. Die Befundung erfolgt parallel zu oder unmittelbar nach Anfertigung der Bilder, so dass der Diagnosezeitpunkt sehr nahe an der Erstellung dieser Serie von Quellbildern anzusiedeln ist.

Lag der Zeitpunkt der neurovaskulären Bildgebung vor Eintreffen in der Klinik, so wurde das Intervall „1. Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis zur neurovaskulären Bildgebung“ als 0 gesetzt (ein Fall), in weitere Berechnungen ging dieser Fall nicht ein.

#### 2.4.4 Beginn der systemischen Thrombolyse

Der Beginn der systemischen Thrombolyse wurde dem „Erste Hilfe-Schein“ entnommen.

Bei Fehlen jeder Dokumentation wurde „nicht dokumentiert“ vermerkt; in die weitere Analyse der Tür-Nadel-Zeit (unter 2.) flossen diese Fälle nicht ein.

Sofern der Beginn der systemischen Thrombolyse vor der Einlieferung in die Klinik lag (Durchführung in externem Krankenhaus oder im Stroke-Einsatzmobil, STEMO), wurde dies entsprechend dokumentiert („vor Einlieferung“); in die weitere Analyse der Tür-Nadel-Zeit flossen auch diese Fälle nicht ein.

Sofern keine systemische Thrombolyse zur Anwendung kam, dokumentierten wir „nicht durchgeführt“.

Alle endovaskulär behandelten Fälle, in denen eine systemische Thrombolyse nicht dokumentiert, bereits vor Einlieferung begonnen oder gar nicht angewandt wurde, gingen dennoch in die Analysen der Parameter zur *endovaskulären* Schlaganfallbehandlung ein.

#### *2.4.5. Zeitpunkt der Leistenpunktion*

In der EDV dokumentiert ist die erste Serie angiographisch gewonnener Bilder. Zwischen der Leistenpunktion und der Erstellung erster Bilder liegen, basierend auf einer im Verlauf erstellten Stichprobe von 10 Fällen, durchschnittlich 5 Minuten. Der Zeitpunkt der Leistenpunktion wurde daher jeweils 5 Minuten vor der ersten dokumentierten, angiografischen Bildserie festgelegt.

#### *2.4.6. Ende der Angiographie*

Hierzu wurde die letzte erstellte Bildserie herangezogen, da die Entfernung des Katheters keinen therapeutisch relevanten Schritt mehr darstellt.

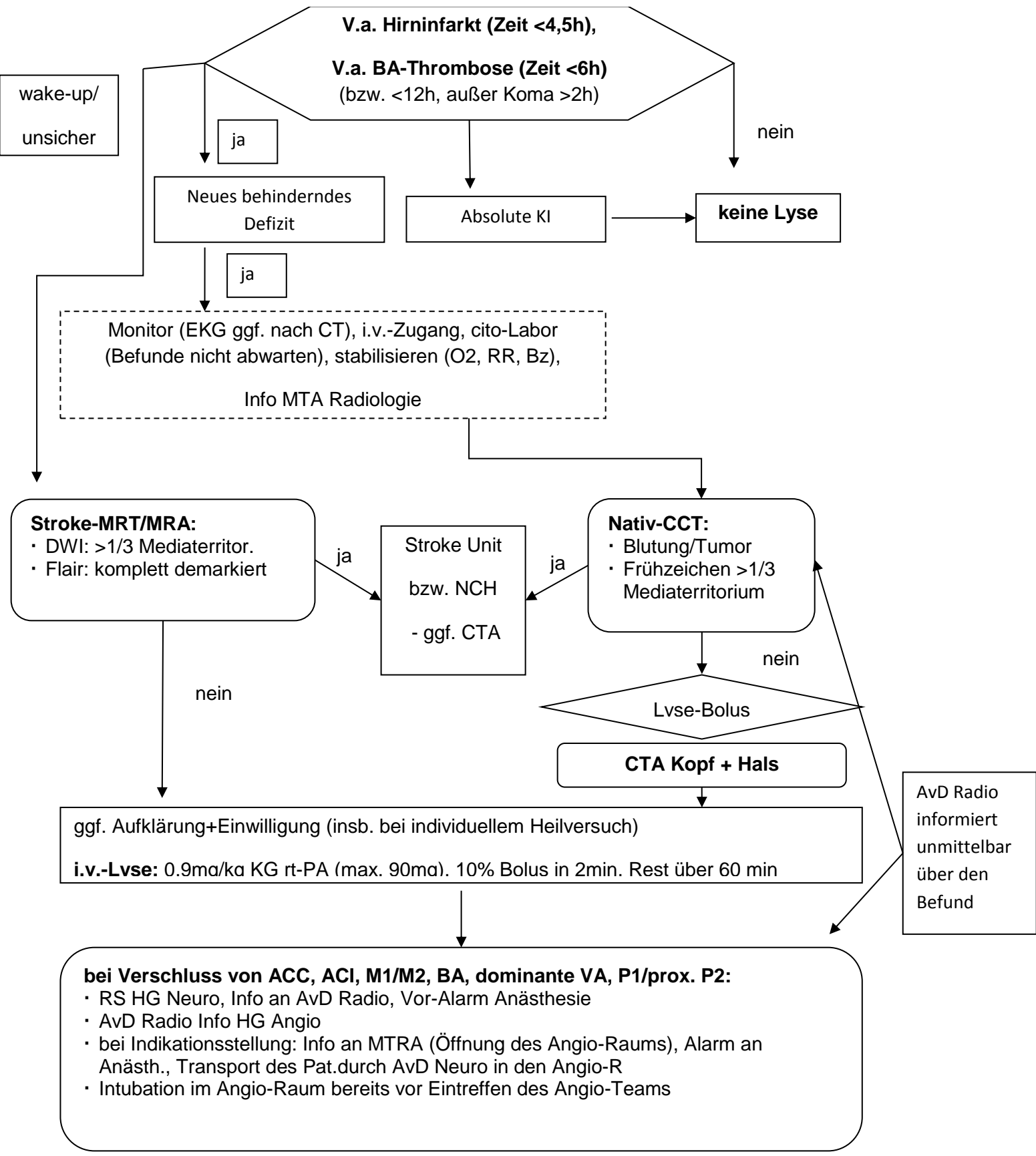
#### *2.5. Verwendete Software*

Für die Dokumentation der zeitlichen Intervalle sowie die Berechnung der relevanten Parameter wurde das Kalkulationsprogramm *Microsoft-Excel* in der Version von 2010 verwendet.

Für die Testung auf statistische Signifikanz (Welch Test und ANOVA) wurde das R-Paket *ez* von Michael A. Lawrence, veröffentlicht am 02.11.2016 (<https://CRAN.R-project.org/package=ez>), verwendet.

*Folgende Seite: Flussdiagramm zur Schlaganfall-Akutbehandlung*

**SOP Schlaganfall/Thrombolyse**



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Identifizierte Patienten; Zeiträume

Im Erhebungszeitraum von 58 Monaten wurden 93 Patienten mit akutem Hirninfarkt interventionell behandelt, davon waren 11 als Verlegungen aus Rettungsstellen anderer Kliniken und 7 durch das Stroke-Einsatzmobil (STEMO) eingeliefert worden.

In drei gleiche Blöcke aufgeteilt, verteilen sich die Behandlungen auf folgende Zeiträume:

Pat. 1-31:	30.12.2009 – 13.11.2011	22,5 Monate
Pat. 32-62:	14.11.2011 – 20.10.2013	23 Monate
Pat. 63-93:	21.10.2013 – 14.10.2014	12 Monate

(Anmerkung: Die Zeiträume, welche zwischen Pat. 31 und 32 sowie 62 und 63 lagen, wurden je zur Hälfte dem jeweils vorhergehenden und nachfolgenden Block zugeschlagen).

Die ersten beiden Drittel der Behandlungen verteilen sich also auf nahezu gleiche Zeiträume, während das letzte Drittel der Behandlungen in einem deutlich kürzeren Zeitraum stattfand. Dies zeigt eine Zunahme der Behandlungsfrequenz zum Ende des Untersuchungszeitraumes an.

#### 3.2. Systemische Thrombolyse

Bei insgesamt 13 von 93 Patienten (14%) erfolgte eine alleinige endovaskuläre Behandlung ohne systemische Thrombolyse. 80 Patienten (86%) erhielten eine systemische Thrombolyse (Bridging-Konzept).

Gründe, keine systemische Thrombolyse durchzuführen, waren die ambulante Vorbehandlung mit oralen Antikoagulanzen bzw. ambulante Heparinisierung (n = 4 bzw. 2), eine Heparinabgabe durch den Notarzt (n = 1), andere Kontraindikationen aufgrund anamnestischer Angaben (n = 2) und ein unklares bzw. sicher überschrittenes 4,5h-Zeitfenster (n = 4). In den vier Fällen mit unklarem oder überschrittenem 4,5h-Zeitfenster lagen Verschlüsse der A. basilaris vor.

Bei 3 der 80 systemisch thrombolysierten Patienten (4%) wurde der Beginn der systemischen Thrombolyse (Bolusgabe) nicht dokumentiert. Bei weiteren 8 der 80 systemisch thrombolysierten Patienten (10%) lag der Zeitpunkt des Lysebeginns (Bolusgabe) vor Einlieferung in unsere Klinik, davon waren 7 die genannten STEMO-Patienten (bei denen die systemische Thrombolyse nach Ausschluss einer intracraniellen Blutung mittels des mobilen

Computertomographen begonnen worden war). Bei einer Patientin war die systemische Lyse bereits im zuverlegenden Krankenhaus eingeleitet worden. Ein dokumentierter Lysebeginn innerhalb unserer Klinik erfolgte bei 69 der 80 systemisch lysierten Patienten.

Bei allen vor der Einlieferung lysierten Patienten wurde die Diagnostik unmittelbar nach der Aufnahme um eine CT-Angiographie ergänzt, mittels derer ein proximaler Gefäßverschluss nachgewiesen wurde (als Grundlage der Zuführung zur endovaskulären Therapie).

### 3.3. Behandlungszeitpunkt

47 (51%) von 93 Patienten wurden während der Regelarbeitszeit (d.h. an Wochentagen zwischen 8:00 und 16:30 Uhr) behandelt, 46 Patienten (49%) im Bereitschaftsdienst.

Eine systemische Thrombolyse erhielten in der Regelarbeitszeit 36 von 47 Patienten (77%). Ein dokumentierter Lysebeginn innerhalb der Klinik fand sich in der Regelarbeitszeit bei 30 von 47 Patienten (64%). Außerhalb der Regelarbeitszeit erhielten 44 von 46 Patienten (96%) eine systemische Thrombolyse, ein dokumentierter Lysebeginn innerhalb der Klinik fand sich bei 39 von 46 Patienten (85%).

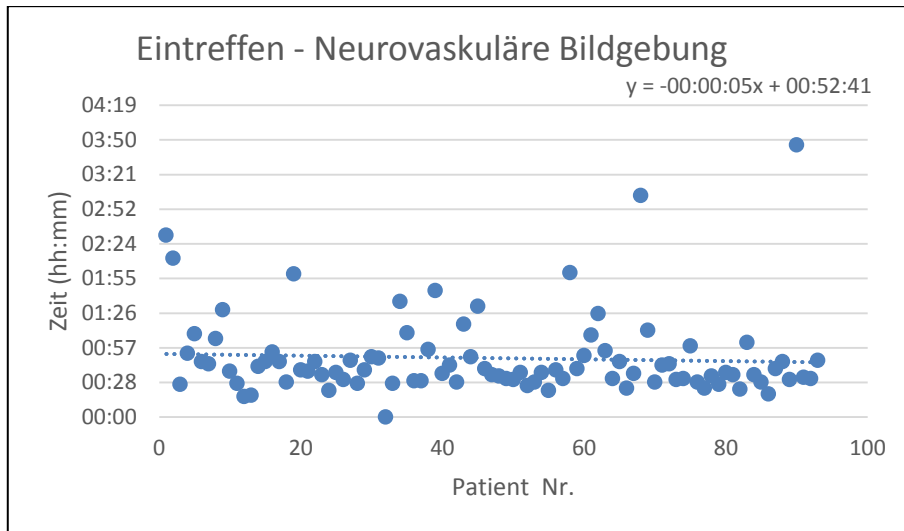
Eine systemische Thrombolyse erfolgte demnach häufiger bei außerhalb der Regeldienstzeit eingelieferten Patienten.

Tab. 1: Übersicht Ergebnisse 3.1.-3.3:

<u>Patienten insgesamt: 93 (100%), davon</u> - zur Regelarbeitszeit: 47 (51%) - im Bereitschaftsdienst 46 (49%)
<u>Systemische Thrombolyse: 80/93 (86%), davon</u> - zur Regelarbeitszeit: 36/47 (77%) - im Bereitschaftsdienst: 44/46 (96%) - innerhalb der Klinik begonnen: 72/80 (90%) - Lysebeginn innerhalb der Klinik, aber nicht dokumentiert: 3/80 (4%) - außerhalb der Klinik begonnen: 8/80 (10%) - dokumentierter Lysebeginn innerhalb der Klinik: 69/80 (86%)
<u>Endovaskuläre Therapie ohne systemische Thrombolyse: 13/93 (14%), Gründe</u> - Antikoagulation vor Therapiebeginn: 7/13 (54%) - anderer bekannter Kontraindikationen: 2/13 (15%) - unklaren oder sicher überschrittenen 4,5h-Zeitfensters: 4/13 (31%)

### 3.4. Einzelne Parameter

#### 3.4.1 Eintreffen bis neurovaskuläre Bildgebung



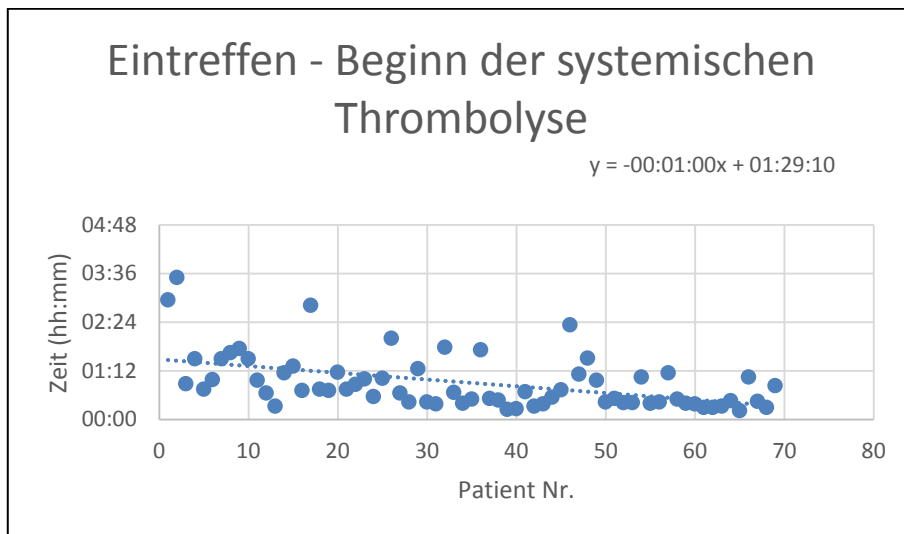
n = 93; Mittelwert 00:49, Median 00:38.

Die für dieses Intervall gefundene Abnahme um 5 Sekunden pro Behandlung beläuft sich bei N=93 auf 7 Min 45 Sek. Dies entspricht einer Reduktion um 15%.

Die Gründe für außergewöhnlich lange Latenzen bis zur ersten neurovaskulären Bildgebung wurden in acht Fällen gesondert betrachtet. Folgende Ursachen wurden identifiziert:

- im Verlauf nach Aufnahme progrediente Symptomatik bei initial geringem Defizit ohne Indikation für weitergehende therapeutische Maßnahmen (N=3; Pat. Nr. 1, 2 und 19);
- initiale diagnostische Fehleinschätzung (N=4) als „Drogenintoxikation“ (Pat. Nr. 34), „epileptischer Anfall mit postiktalem Zustand“ (Pat. Nr. 39 und 58), „Schwindel aus internistischer Ursache“ (Pat. Nr. 68)
- Notwendigkeit einer MRT/MRA in Sedierung (N=1; Pat. Nr. 90).

### 3.4.2. Eintreffen bis Beginn der systemischen Thrombolyse (DNT)



n = 69; Mittelwert 00:54, Median 00:43.

Hier fand sich in linearer Regression eine Abnahme um 1 Minute pro Behandlung, bei N=69 folglich um 1 h 9 min. Bezogen auf den Schnittpunkt mit der Ordinate entspricht dies einer Reduktion um 77%.

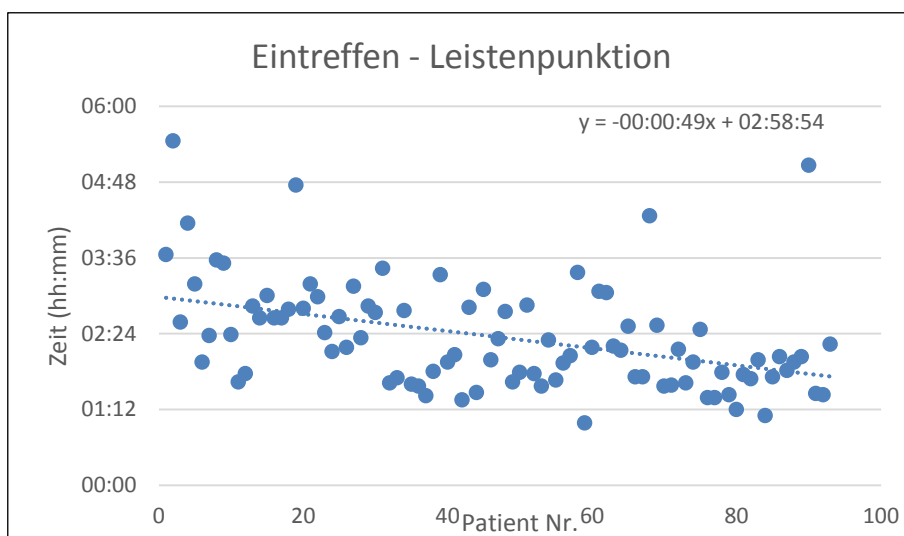
Außergewöhnliche Verzögerungen beim Beginn der systemischen Thrombolyse kamen teilweise in den gleichen Fällen wie bei unter 3.4.1. vor und gingen dann auf die gleiche Ursache zurück; darüber hinaus konnten folgende Ursachen identifiziert werden:

- Notwendigkeit der MRT bei unklarem Zeitfenster i.S. eines „wake up Stroke“ (N=2; Pat. Nr. 26, 48)
- Notwendigkeit der intensivmedizinischen Versorgung (incl. Intubation) vor weiterer Diagnostik bei Aspirationsgefahr (N=1; Pat. Nr. 36)

Die meisten auffallend weit von der Trendlinie entfernten Werte („Ausreißer“, hier sämtlich mit besonders *langen* Latenzen) für den hier dargestellten Parameter finden sich früh im Laufe des Untersuchungszeitraumes, was die negative Steigung der Trendlinie verstärkt.



### 3.4.3 Eintreffen bis Leistenpunktion

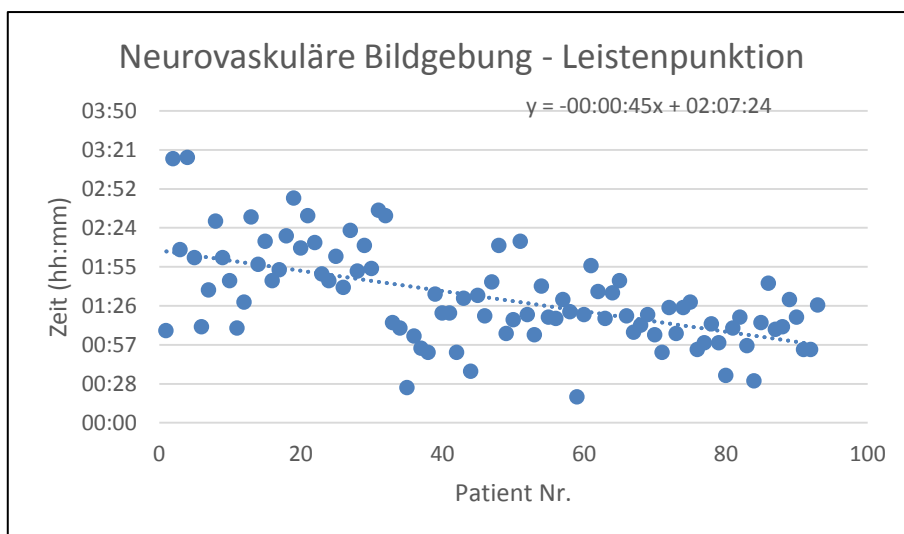


n = 93; Mittelwert 02:20, Median 02:09.

Die Abnahme dieses Intervalls pro Behandlung lag bei 49 Sekunden, für N = 93 ergeben sich 75 Min 57 Sek., entsprechend 42% des Ausgangswertes der Trendlinie.

Außergewöhnlich lange Latenzen bis zum Beginn der Leistenpunktion fanden ihre Begründung sämtlich entsprechend 3.4.1.. Diese auffallend weit von der Trendlinie entfernten Werte („Ausreißer“) fanden sich in gleicher Zahl früh und spät im Untersuchungsverlauf, weswegen kein gravierender Einfluss auf die Steigung der Trendlinie angenommen wurde.

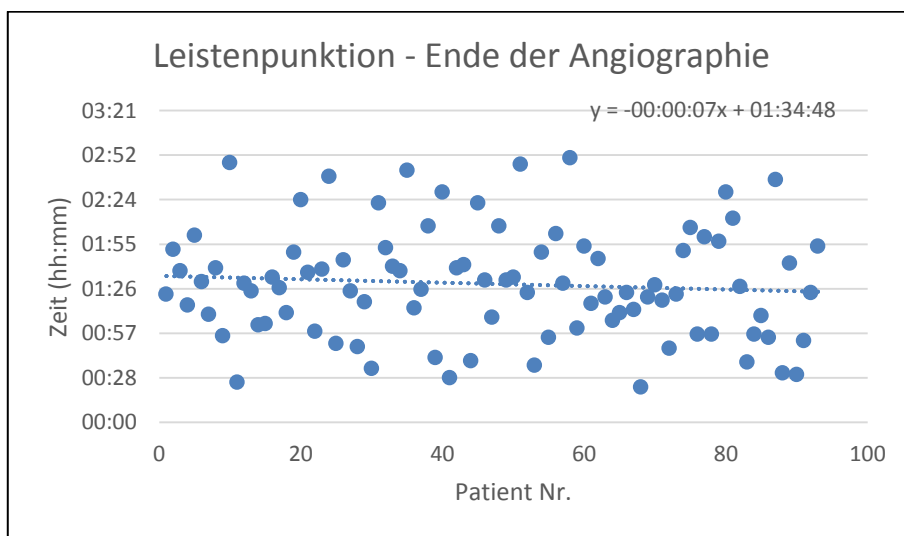
### 3.4.4. Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion



n = 93; Mittelwert 01:32, Median 01:25.

Hierdurch wird (wie unter „Methoden“ dargelegt) die Zeit von der Diagnosestellung eines proximalen Gefäßverschlusses bis zum Beginn der Angiographie abgebildet. Die Abnahme des Intervalls pro Behandlung in linearer Regression liegt hier bei 45 Sek., insgesamt bei 69 Min 45 Sek. Dies entspricht einer Abnahme um 55 % bezogen auf den Schnittpunkt der Trendlinie mit der Ordinate.

### 3.4.5. Gesamtdauer Angiographie



n = 93; Mittelwert 01:29, Median 01:27.

Dieser Parameter entspricht der Gesamtdauer der endovaskulären Intervention. Die in linearer Regression gefundene Abnahme pro Behandlung lag hier bei 7 Sek. Für N = 93 ergibt sich eine Abnahme um 10 Min.51 Sek., entsprechend einer Reduktion um 11%.

Für diesen Parameter ergibt sich die ausgeprägteste Streuung, d.h. die weiteste mittlere Entfernung der Einzelwerte von der Trendlinie.

### 3.5. Lineare Regression und Chronologische Stratifizierung

Aus der Steigung der Trendlinie sind die durchschnittliche Zu- oder Abnahme des jeweiligen Behandlungsintervalls pro erfolgter Behandlung und ihre Veränderung über den gesamten Untersuchungszeitraum abzulesen. Die Ergebnisse sind hier tabellarisch wiedergegeben.

Tab. 2: In linearer Regression gefundene Veränderungen der Intervalle aus 3.4.1-3.4.5:

	Veränderung pro Behandlung	Veränderung über alle Behandlungen (%)
1. Eintreffen – neurovaskuläre Bildgebung	-5 Sek	-7:45 Min (-15%)
2. Eintreffen – Beginn syst. Thrombolyse	-60 Sek	-69 Min (-77%)
3. Eintreffen - Leistenpunktion	-49 Sek	-75:57 Min (-42%)
4. Neurovaskuläre Bildgebung - Leistenpunktion	-45 Sek	-69:45 Min (-55%)
5. Leistenpunktion - Ende der Angiographie	-7 Sek	-10:51 Min (-11%)

Die Mittelwerte aller untersuchten Intervalle wurden für jedes der definierten drei Strata (Gruppen mit je 31 aufeinanderfolgenden Behandlungen, i.e. chronologische Stratifizierung) getrennt errechnet (s. Tab. 3).

Tab. 3: Zeitintervalle und deren Veränderung im Untersuchungsverlauf (Angaben in Min.):

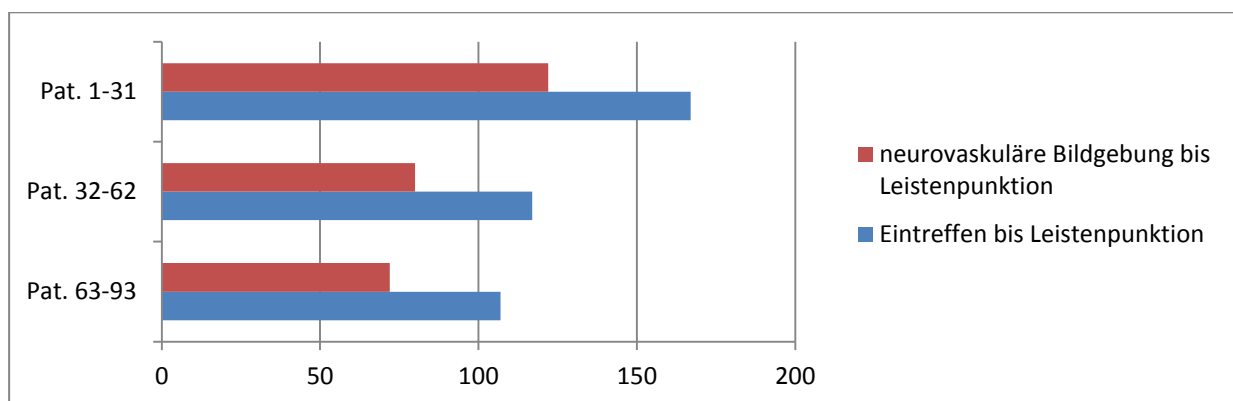
	1. Pat. 1-31	2. Pat. 32-62	3. Pat. 63-93
Eintreffen – neurovaskuläre Bildgebung	Mittelwert: 50 Median: 44	Mittelwert: 50 Median: 38	Mittelwert: 48 Median: 35
<i>Veränderung zwischen 1. und 3.: -2 (Mittelwert), i.e. Reduktion um 4% des Ausgangswertes</i>			
<i>Veränderung zwischen 1. und 2.: -0 (Mittelwert), keine Veränderung</i>			
<i>Veränderung zwischen 2. und 3.: -2 (Mittelwert), i.e. 100% der gesamten Veränderung</i>			
Eintreffen – Beginn der systemischen Thrombolyse	Mittelwert: 76 Median: 60	Mittelwert: 47 Median: 31	Mittelwert: 32 Median: 26
<i>Veränderung zwischen 1. und 3.: -44 (Mittelwert), i.e. Reduktion um 58% des Ausgangswertes</i>			
<i>Veränderung zwischen 1. und 2.: -29 (Mittelwert), i.e. 66% der gesamten Veränderung</i>			
<i>Veränderung zwischen 2. und 3.: -15 (Mittelwert), i.e. 34% der gesamten Veränderung</i>			
Eintreffen – Leistenpunktion	Mittelwert: 174 Median: 167	Mittelwert: 127 Median: 117	Mittelwert: 119 Median: 107
<i>Veränderung zwischen 1. und 3.: -55 (Mittelwert), i.e. Reduktion um 32% des Ausgangswertes</i>			
<i>-60 (Median), i.e. Reduktion um 36% des Ausgangswertes</i>			
<i>Veränderung zwischen 1. und 2.: -47 (Mittelwert), i.e. 85% der gesamten Veränderung</i>			
<i>Veränderung zwischen 2. und 3.: -08 (Mittelwert), i.e. 15% der gesamten Veränderung</i>			
Neurovaskuläre Bildgebung – Leistenpunktion	Mittelwert: 124 Median: 122	Mittelwert: 80 Median: 80	Mittelwert: 71 Median: 72
<i>Veränderung zwischen 1. und 3.: -53 (Mittelwert), i.e. Reduktion um 43% des Ausgangswertes</i>			
<i>-50 (Median), i.e. Reduktion um 41% des Ausgangswertes</i>			
<i>Veränderung zwischen 1. und 2.: -44 (Mittelwert), i.e. 83% der gesamten Veränderung</i>			
<i>Veränderung zwischen 2. und 3.: -09 (Mittelwert), i.e. 13% der gesamten Veränderung</i>			

Tab. 3: (Fortsetzung):

	1. Pat. 1-31	2. Pat. 32-62	3. Pat. 63-93
Gesamtdauer der Intervention	Mittelwert: 89 Median: 87	Mittelwert: 97 Median: 98	Mittelwert: 81 Median: 81
<i>Veränderung zwischen 1. und 3.: -08 (Mittelwert), i.e. Reduktion um 9% des Ausgangswertes</i> <i>Veränderung zwischen 1. und 2.: +08 (Mittelwert)</i> <i>Veränderung zwischen 2. und 3.: -16 (Mittelwert)</i>			

Für den Parameter „*Eintreffen bis zur systemischen Thrombolysse*“ fand sich der größere Teil (66%) der gesamten im Untersuchungszeitraum eingetretenen Veränderung zwischen erstem und zweitem Drittel der erfolgten Behandlungen (66% zwischen erstem und zweitem Drittel der Behandlungen). Für den Parameter „*Eintreffen bis neurovaskuläre Bildgebung*“ fand sich Veränderung vollständig zwischen zweitem und drittem Drittel, war jedoch insgesamt äußerst gering. Für die „*Gesamtdauer der Angiographie*“ war die Veränderung insgesamt gering, fiel zudem zwischen den angrenzenden Dritteln (1. und 2. sowie 2. und 3.) nicht gleichsinnig aus. Für die Parameter „*Eintreffen bis Leistenpunktion*“ (Door to groin-time) und „*Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion*“ fand sich der größere Teil (85% respektive 83%) der Veränderung zwischen erstem und zweitem Drittel der Behandlungen.

Abb 1. Intervalle in den drei Strata



Abszisse: Zeit (Minuten), Median

Signifikanztestungen:

Abhängige Variable	(I) uaV_stratum	(J) uaV_stratum	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Eintreffen - Leistenpunktion	1	2	,000	18,66	76,37
		3	,000	26,31	84,01
	2	3	,805	-21,21	36,50
Neurovaskuläre Bildgebung - Leistenpunktion	1	2	,000	26,51	60,20
		3	,000	35,80	69,49
	2	3	,393	-7,55	26,13

uaV: unabhängige Variable

Damit ist sowohl für das Intervall „Eintreffen – Leistenpunktion“, als auch für „neurovaskuläre Bildgebung – Leistenpunktion“ jeweils die Veränderung zwischen erstem und zweitem sowie zwischen erstem und drittem Stratum statistisch signifikant (jeweils  $p < 0.01$ ), nicht dagegen (wiederum für beide Intervalle) die Veränderung zwischen zweitem und drittem Stratum.

*3.6. Parameter nach Behandlungszeitpunkt (Regelarbeitszeit oder Bereitschaftsdienst)*

Tab. 4: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung:

Eintreffen bis nvB:	RA 50 ( $\sigma=39$ )	BD 49 ( $\sigma=18$ )
Eintreffen bis Leistenpunktion:	RA 134 ( $\sigma=46$ )	BD 146 ( $\sigma=54$ )
nvB bis Leistenpunktion:	RA 84 ( $\sigma=29$ )	BD 99 ( $\sigma=38$ )
Gesamtdauer der Angiographie:	RA 85 ( $\sigma=37$ )	BD 93 ( $\sigma=32$ )
	n = 47	n = 46
Eintreffen bis Beginn sT:	RA 48 ( $\sigma=31$ )	BD 58 ( $\sigma=45$ )
	n = 30	n = 39

Alle Intervalle in Minuten.

nvB: neurovaskuläre Bildgebung; sT: systemische Thrombolyse; RA: Regelarbeitszeit; BD: Bereitschaftsdienst;  $\sigma$ : Standardabweichung

t-Wert-Berechnung mittels Welch-Test:

$$t' = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_x^2}{n_x} + \frac{s_y^2}{n_y}}}$$

Eintreffen – Leistenpunktion:  $t = -1,15$  ( $P = 0,8733$ )

Neurovaskuläre Bildgebung – Leistenpunktion:  $t = -2,14$  ( $P = 0,0176$ )

Es ergibt sich folglich für das Intervall „neurovaskuläre Bildgebung – Leistenpunktion“ ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung zur Regelarbeitszeit und der zu Bereitschaftszeiten (mit kürzeren Latenzen zur Regelarbeitszeit), nicht dagegen für das Intervall „Eintreffen – Leistenpunktion“.

### *3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse*

Untersucht wurde über einen Zeitraum von 58 Monaten anhand der Daten von 93 endovaskulären Schlaganfallbehandlungen die Entwicklung folgender zeitlicher Prozessparameter der Therapie:

- Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis zur neurovaskulären Bildgebung
- Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis Beginn der systemischen Thrombolyse
- Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis Leistenpunktion
- Zeit von der neurovaskulären Bildgebung bis zur Leistenpunktion
- Gesamtdauer der Angiographie (Leistenpunktion bis Ende der Angiographie)

Die Frequenz der Anwendung des Therapieverfahrens änderte sich im Verlauf nicht relevant.

Wesentliche Teilabschnitte der endovaskulären Schlaganfallbehandlung beschleunigten sich erheblich. Dies gilt namentlich für die Intervalle „Eintreffen in der Klinik bis Beginn der systemischen Thrombolyse“, „Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion“ sowie globaler die Zeit „Eintreffen in der Klinik bis Leistenpunktion“.

Zwischen erstem und letztem Drittel der untersuchten Fälle fand sich „*Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion*“ eine Reduktion um 43% und für die Zeit „*Eintreffen in der Klinik bis Leistenpunktion*“ um 32% (jeweils bezogen auf arithmetische Mittelwerte); beide Veränderungen waren statistisch signifikant. Die Zeit-Ersparnis war zu Beginn des Untersuchungszeitraumes ausgeprägter, eine statistische Signifikanz nur für die Veränderung zwischen erstem und zweitem, nicht jedoch zwischen zweitem und drittem Drittel darstellbar.

Es konnten bzgl. der Intervalle „*Eintreffen in der Klinik bis zur Leistenpunktion*“ sowie „*Neurovaskuläre Bildgebung bis zur Leistenpunktion*“ Unterschiede zwischen der Behandlung zu Regelarbeitszeiten und außerhalb derselben (nachts, an Wochenenden und Feiertagen) festgestellt werden. Nur für den zweiten dieser beiden Parameter war der Unterschied statistisch signifikant. Die bedeutendsten Verbesserungen für diese beiden Intervalle waren außerhalb der Regelarbeitszeiten zu beobachten.

Praktisch konstant blieben die Zeiten „*vom Eintreffen in der Klinik bis zur neurovaskulären Bildgebung*“ (pro Fall Einsparung von 5 Sek.) sowie „*Gesamtdauer der Angiographie*“ (Einsparung von 7 Sek. Pro Fall, insges. 7:45 Min.).

Außergewöhnlich hohe Latenzen („Ausreißer“) konnten in allen Fällen auf einzelfallbezogene Schwierigkeiten zurückgeführt werden (Unsicherheit in der diagnostischen Zuordnung; undulierender klinischer Verlauf; Notwendigkeit eines cMRT). Mit den verfahrensimmanenten, prozeduralen Gegebenheiten der endovaskulären Schlaganfalltherapie konnte für keinen der „Ausreißer“ ein Zusammenhang gefunden werden.

Bei keinem der einer endovaskulären Therapie zugeführten Patienten wurde in der Rückschau ein sog. Stroke-Mimic diagnostiziert.

## **4. Diskussion**

### *4.1. Vorbemerkung*

Die Komplexität der rekanalisierenden Hirninfarkttherapie erfordert u.a. ein kontinuierliches Monitoring der intrahospitalen Abläufe bzw. deren zeitlicher Intervalle. Diese Notwendigkeit resultiert aus der Erkenntnis, dass sowohl bei der systemischen Thrombolyse (Emberson et al. 2014) als auch der endovaskulären Therapie von Hirninfarkten (Saver et al. 2016; Mulder et al. 2018) das Intervall vom Symptombeginn bis zur Behandlung eine wesentliche Determinante für das klinische Outcome darstellt.

Eine Herausforderung der endovaskulären Schlaganfall-Akutbehandlung besteht in der Zeitverzögerung bis zum Behandlungsbeginn, die naturgemäß höher ausfällt als bei der systemischen Thrombolyse. Handelt es sich bei dieser nach Indikationsstellung lediglich um Verabreichung eines intravenösen Medikamentes, so beinhaltet die endovaskuläre Therapie, abgesehen von der Intervention selbst, den Transfer zum Interventionsort, die Vorbereitung desselben sowie die des Patienten.

Es ergeben sich hieraus Anforderungen an die Infrastruktur einer Klinik, d.h. deren räumliche und personelle Struktur, Expertise und Vorbereitung sowie insbesondere an die Organisation der intrahospitalen Abläufe. Aufgrund der Interaktion verschiedener Disziplinen sind spezielle, z.T. mehrere Glieder umfassende Signalketten notwendig. Das neuroradiologische Team befindet sich häufig in Rufbereitschaft, muss also erst die Klinik aufsuchen. Dies stellt aufgrund der relativ geringen Fallzahlen potenzieller Behandlungskandidaten und des hohen infrastrukturellen Aufwandes eine Herausforderung an eine ökonomisch vertretbare Realisierung solcher ambitionierter Therapiekonzepte dar.

Die vorgelegte Arbeit dokumentiert in diesem Zusammenhang die Veränderungen bestimmter Intervalle über einen Zeitraum von mehr als 3,5 Jahren in einem Klinikum der Maximalversorgung und damit einen Abschnitt der dortigen Lernkurve, untersuchte jedoch nicht das klinische Outcome.

### *4.2. Interpretation der Ergebnisse*

Es wurde festgestellt, dass die initiale Phase der Schlaganfallbehandlung – syndrombasierte Zuweisung in neurologische Behandlungsregie und Veranlassung der Diagnostik,



widergespiegelt durch das Intervall „*Eintreffen bis neurovaskuläre Bildgebung*“ – hinsichtlich der erhobenen Zeitintervalle ihr Niveau über den Erhebungszeitraum in etwa beibehält. Es ist anzumerken, dass die hier retrospektiv erfassten Behandlungen an Patienten stattfanden, welche später der endovaskulären Behandlung zugeführt wurden, mithin proximale Gefäßverschlüsse aufwiesen. Bei diesen Patienten ist ein ausgeprägtes klinisch-neurologisches Syndrom im Vergleich zur Gesamtpopulation der Schlaganfallpatienten überrepräsentiert, was die korrekte Ersteinschätzung erleichtert und die Dringlichkeit weiterer Diagnostik und Therapie verdeutlicht.

Auch für die mittlere „*Gesamtdauer der Angiographie*“ konnte im Verlauf der Untersuchung kein Trend hin zu geringerem oder auch höherem Zeitbedarf festgestellt werden, allerdings findet sich hier die bei weitem höchste Streubreite aller untersuchten Parameter. Dies kann auf dem Verfahren innewohnende Eigenschaften hindeuten, welche eine gewisse mittlere Dauer und Streubreite bedingen. Zu nennen sind interindividuell anatomiebedingt unterschiedlich schwierige Zugangswege, unterschiedliche Morphologie des gefäßobliterierenden Materials, schließlich auch unterschiedlicher Zeitbedarf zwischen den einzelnen Interventionalisten (hierzu Kulcsár et al. 2010). All diese Faktoren wurden jedoch nicht gezielt untersucht.

Eine statistisch signifikante Beschleunigung der Arbeitsabläufe über die Zeit ergab sich für das Intervall „*Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion*“. Die Reduktion der Zeit „*Eintreffen bis Leistenpunktion*“ (ebenfalls statistisch signifikant) nimmt diese Veränderung in sich auf und beruht auf ihr. Numerisch ausgedrückt werden im Prozess „*Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion*“ statistisch pro Behandlung 45 Sek. eingespart. Diese Einsparung stellt mit 92% den Löwenanteil derer für die globale Zeit „*Eintreffen bis Leistenpunktion*“ (49 Sek. Einsparung pro Behandlung) dar.

Dass die Verkürzung der beiden Intervalle „*Eintreffen bis Leistenpunktion*“ (Tür-Leiste) und „*Neurovaskuläre Bildgebung bis Leistenpunktion*“ (Bild-Leiste) nur im Vergleich des ersten mit dem zweiten Drittel der hier untersuchten Behandlungen, nicht jedoch zwischen zweitem und drittem Drittel statistisch signifikant war, kann auf einen „Deckeneffekt“ zumindest der non-interventionell eintretenden Verbesserung der Prozessqualität hindeuten.

Dies ist insofern relevant, als es sich beim Bild-Leiste-Intervall a priori um den *spezifischsten* Schritt in der Initiierung der endovaskulären Schlaganfalltherapie handelt. Das Intervall ‚Tür-Bild‘ ist Teil der Akutbehandlung *aller* potenziell mit zeitkritischen Therapien zu behandelnder ischämischen Schlaganfälle. Bestimmte Befunde aus der neurovaskulären Bildgebung sind dagegen unabdingbare Voraussetzung für die *endovaskuläre* Behandlung, deren Initiierung

immer erst in Kenntnis des Bildbefundes erfolgt; daher die Benennung des zugehörigen Intervalls als „spezifisch“.

Das Bild-Leiste-Intervall entspricht nach unseren Ergebnissen auch dem verzögerungsanfälligesten Intervall. Folglich entsteht eben hier ein Angriffspunkt für Verbesserungen.

Es fand sich hierbei im Untersuchungszeitraum eine deutlich ausgeprägtere Verkürzung im Bereitschaftsdienst gegenüber der Regelarbeitszeit. Im Bereitschaftsdienst gehen in das Bild-Leiste-Intervall u.a. die Zeit von der Alarmierung des Angiografie-Teams bis zu dessen Eintreffen in der Klinik sowie die Bereitstellung des Anästhesie-Teams (dessen Rufbereitschaft ggf. ebenfalls die Klinik erst aufsuchen muss) ein. Für die Bereitstellung des Anästhesieteams setzte der Erfahrung nach ein gewisses „Umdenken“ ein, resultierend in höherer Priorisierung der angiographischen Schlaganfallbehandlung. Dies führte im Einzelfall z.B. zum vorübergehenden „Abziehen“ eines auf der Intensivstation tätigen Anästhesisten zugunsten der Narkoseeinleitung im Angiographie-Saal. Welchen Beitrag dieser Sachverhalt zu der Verbesserung des genannten Parameters in der Bereitschaftszeit geliefert hat, ist mit vorliegenden Daten nicht quantifizierbar und bleibt spekulativ.

#### *4.3. Bewertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund früherer Studien*

##### *4.3.1 Untersuchungen intrahospitaler Zeitintervalle und Outcomes*

Die offensichtliche Zeitkritizität der Behandlungslatenzen in der endovaskulären Schlaganfalltherapie war Anlass zu mehreren Untersuchungen, welche auf unterschiedliche Aspekte intrahospitaler Abläufe abzielten. Im Folgenden werden einige solche Arbeiten vorgestellt. Alle genannten Zeitintervalle verstehen sich, wo nicht anders angegeben, als Mediane.

Eine relativ frühe Arbeit, welche sich mit intrahospitalen Zeitintervallen im Vorfeld der endovaskulären Schlaganfalltherapie befasst, wertet retrospektiv aus 101 Behandlungen die Intervalle zwischen Eintreffen in der Klinik, CCT, Ankunft im Angiographiesaal, Leistenpunktion und Rekanalisierung aus (Eesa et al. 2011). Die Durchführung einer CT-Angiographie war nicht obligatorisch; in wie vielen Fällen sie stattfand, wurde nicht dokumentiert, folglich ein eventueller Effekt auf dazugehörige Intervalle auch nicht evaluiert.

Bei insgesamt relativ hohen Latenzen wurde besonders eine hohe Streubreite festgestellt. Genannt seien hier die Latenzen „Eintreffen bis CT“ mit 22 Min. bei Extremwerten von 2-1025 Min., sowie „CT bis Ankunft im Angiographiesaal“ mit 80 Min, Extremwerte von 4-990 Min. Aus diesen weiten Streubreiten, so die Autoren, ginge ein Potenzial für Verbesserungen hervor. In Subgruppen-Analysen fand sich eine signifikante Tendenz zu längeren Latenzen im Bereitschaftsdienst gegenüber Regelarbeitszeiten; die Anwendung von Allgemeinnarkose blieb ohne signifikanten Einfluss.

Eine retrospektive Auswertung der Daten von 354 Patienten, die mit dem Solitaire-Stentriever behandelt wurden, ergab für das Intervall zwischen „Symptombeginn und Leistenpunktion“ 363,4 Min. (über 6 Stunden) (Zaidat et al 2014). Die Gesamtdauer der Angiographie umfasste weitere 100,9 Minuten (mit einer hohen Interquartil-Streubreite von +/- 57,8 Min). Eine genaue Darstellung der (im Vergleich mit unserer Untersuchung interessantesten) intrahospitalen Latenzen liegt zwar nicht vor. Festzuhalten ist aber, dass die Angiographie im Median 1,5 Stunden nach Ablauf des Zeitfensters für die systemische Thrombolyse begann und mehr als 1,5 weitere Stunden für die Rekanalisation benötigte. Diese Arbeit ist ein Negativ-Beispiel für vergleichsweise lange Latenzen.

Eine Analyse der Daten aus der STAR-Studie, welche insgesamt 202 Patienten umfasste, fand deutlich kürzere Latenzen (Menon et al. 2014). Hier wurden von der Klinikeinlieferung bis zur ersten Bildgebung 24 Minuten verzeichnet; die Zeit von der Bildgebung bis zur Leistenpunktion betrug 86 Minuten. Die Dauer der Angiographie (bis zur Reperfusion) betrug hier 34 Minuten. Insgesamt ergab sich ein Intervall vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion von 233 Minuten (etwas unter 4 Std.). Als verzögernde prozedurale Faktoren wurden identifiziert: Die Anwendung einer systemischen Thrombolyse (Verzögerung um 32 Min.), wobei das Nichtansprechen auf diese in einer Reihe von Patienten Eingangsvoraussetzung für die Zuweisung zur endovaskulären Therapie war. Dies erschwert den Vergleich mit Studien, in denen ein möglicher Effekt der systemischen Thrombolyse nicht abgewartet wurde. Ebenfalls verzögernd war MRT- statt CT-Bildgebung (18 Min.). Eine Allgemeinnarkose verlängerte die Gesamtdauer der Angiographie um 13 Min., verkürzte jedoch interessanterweise die Gesamtdauer von Symptombeginn bis zur Rekanalisierung um 40 Min. Für eine Verzögerung der Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisierung um 1 Std. verringerte sich die Wahrscheinlichkeit eines günstigen klinischen Outcomes um 38%.

Eine retrospektive Untersuchung aus dem Jahr 2013 fand, dass Zentren mit größeren Gesamt-Behandlungszahlen („High volume-centers“) sowohl höhere Reperfusionraten und bessere klinische Outcomes, als auch kürzere Zeitintervalle bis zu Beginn und Ende der endovaskulären Behandlung aufwiesen. Dies verweist auf die auch klinische Relevanz gut etablierter Entscheidungskaskaden und Signalwege, die mit höheren Behandlungszahlen einhergehen (Gupta et al. 2013).

Bereits in der Einleitung erwähnt wurde die detaillierte Analyse von Zeitintervallen aus IMS III (Goyal et al 2014). Bei den intrahospitalen Intervallen fand sich als mediane Zeit für „Ankunft in der Klinik bis CCT“ 19 Min, für „CCT bis Beginn der systemischen Thrombolyse“ 42 Minuten sowie – als längstes Intervall *vor* Beginn der endovaskulären Therapie – für „Beginn der systemischen Thrombolyse bis Leistenpunktion“ 85 Min. Die Durchführung einer CT-Angiographie bedingte keine weitere Verzögerung beim Beginn der systemischen Thrombolyse. Ähnlich wie in vorliegender Untersuchung wurde für den Parameter „CT bis Leistenpunktion“ ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung zu Regelarbeitszeiten („working hours“, Montag bis Freitag 8:00 – 17:00 Uhr) und außerhalb derselben gefunden (Regelarbeitszeit 119 Min., außerhalb derselben 141 Minuten,  $P < 0,0001$ ).

Interessant scheint auch im Hinblick auf vorliegende Untersuchung die Feststellung, dass im Laufe von IMS III wichtige erhobene Zeitintervalle signifikant abnahmen – die mediane Zeit von „Eintreffen bis Reperfusion“ verringerte sich vom ersten bis letzten Quartil der Studie von 316 auf 246 Minuten ( $P < 0,0001$ ), die Zeit der eigentlichen invasiven Prozedur (von „Leistenpunktion bis Reperfusion“) von 145 auf 120 Min ( $P = 0,0005$ ).

Almekhlafi et al. (2013) konnten zeigen, dass sehr kurze Zeitintervalle von der Bildgebung bis zur „angiographischen Reperfusion“ prinzipiell möglich sind, indem sie dies bei 11 von 29 Patienten innerhalb von 60 Minuten erreichten. Alle 11 Patienten, bei denen dies gelang, wurden in Lokalanästhesie sowie mittels Stentrievern behandelt; entsprechende Angaben zu den übrigen 18 Patienten werden jedoch in der Veröffentlichung nicht mitgeteilt, so dass nicht auszumachen ist, ob dies entscheidende Faktoren waren (was bei der sehr kleinen Fallzahl der Studie ohnehin schwierig zu beweisen wäre).

Tab. 5: Untersuchte Intervalle im Vergleich mit früheren Studien

	Eigene Untersuchung gesamt / letztes Drittel		IMS III	Eesa et al. 2011	STAR (2014)	SWIFT PRIME (2015)	EXTEND -IA	ESCAPE	DAWN	DEFUSE 3
E – nvB	38	35	19+6*	22	24			19		
E – LP	129	10 7			110	90	113			
nvB – LP	85	72		80+24	86	57	93**	51	57	59
GA	87	81	120,5	84	34					

Alle Angaben: Mediane in Minuten.

E: Eintreffen; nvB: neurovaskuläre Bildgebung; LP: Leistenpunktion; GA: Gesamtdauer der Angiographie

\* im Median 19 Min. bis CT, 6 Min. zwischen CT und CTA

\*\*als unserer „nvB“ entsprechend wurde „initial imaging“ angenommen

#### 4.3.2. Untersuchungen zur Veränderung intrahospitaler Abläufe

Es stellt sich die Frage, ob Ansatzpunkte zu identifizieren sind, von denen aus intrahospitale Latenzen gezielt verkürzt werden könnten.

Eine weitere auf die Ergebnisse aus IMS III Bezug nehmende Arbeit erörtert, mit welchen Mitteln sich konstant niedrige Behandlungslatenzen (Ziel: 90 min von der Bildgebung bis zur Reperfusion) erreichen lassen (Goyal et al. 2014a). Als Schlüsselkomponente gilt den Autoren die Arbeitsteilung zwischen verschiedenen Teams – dem „Stroke-Team“ und dem „endovaskulären Team“, ggf. unter Hinzuziehung eines „Anästhesie-Teams“. Es wird eine klare Aufteilung verschiedener Aufgaben einerseits, andererseits das Ineinandergreifen parallel ablaufender Prozesse (diagnostischer und Therapie-initiiender sowie logistischer Art) dargelegt. Zudem wird die sinnvolle Beschränkung von klinischer Untersuchung und bildgebender Zusatzdiagnostik betont. In weiten Teilen entspricht die dargelegte Vorgehensweise derjenigen unserer Untersuchung wie unter „Methoden“ wiedergegeben.

In einer (wie die vorliegende) rein observational ausgerichteten Untersuchung wurde die zeitliche Entwicklung verschiedener Intervalle im Umfeld der endovaskulären Therapie untersucht, die zwischen der qualifizierenden Bildgebung und der abgeschlossenen Rekanalisierung lagen (Eesa et al. 2014). Im Untersuchungszeitraum verringerte sich das Gesamtintervall zwischen CCT und Rekanalisierung signifikant (zwischen erstem und letztem

Drittel der Behandlungen von 161 auf 94 Minuten). Der größte Teil dieser Zeitersparnis ließ sich *innerhalb* der eigentlichen Angiographie mittels Optimierung deren einzelner Schritte erreichen; der Patiententransfer zwischen CT und Angiographiesaal lieferte einen geringeren Beitrag.

Eine weitere observationale Studie untersuchte über zwei Jahre hinweg verschiedene Kenngrößen mit Bezug auf die endovaskuläre Schlaganfalltherapie in einem neu eröffneten Zentrum, das diese Therapiemöglichkeit vorhielt (Benardete et al. 2015). Neben klinischen Outcome-Parametern wurde auch die Entwicklung prozeduraler Merkmale zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr der Tätigkeit des Zentrums verglichen. Die „Door to intervention“-Zeit („Beginn der Intervention“, mutmaßlich der Leistenpunktion entsprechend) sank zwischen den beiden Jahren von 157 auf 136 Min. (nicht signifikant).

Eine Studie von Mehta et al. (2014) nahm eine retrospektive Analyse intrahospitaler Latenzen vor. Nach Identifizierung der längsten und am breitesten gestreuten Latenz *vor* der eigentlichen endovaskulären Therapie wurde versucht, eben dieses Intervall gezielt zu verkürzen. Als das gesuchte Intervall erwies sich die Zeit von „Bildgebung bis Ankunft im Angiographiesaal“ („picture to suite“). Um für dieses Intervall eine Beschleunigung zu erreichen, wurde die Alarmierung des Interventionisten – anstatt wie zuvor erst nach „Auswertung der ersten Bildgebung“ – bereits unmittelbar nach der klinischen Einschätzung des Patienten vorgenommen. Die zuvor nacheinander erfolgenden Schritte „Entscheidung zu endovaskulärer Therapie“, „Alarmierung von Angiographie-Team und Anästhesie“ sowie „Vorbereitung des Angiographie-Saales“ wurden fortan parallel zur Auswertung der Bildgebung durchgeführt. Mittels dieser Maßnahmen wurde eine signifikante Verkürzung des genannten Intervalls von 62 auf 29 Minuten erreicht ( $P < 0,0001$ ), die Zeit von „Eintreffen bis zur Leistenpunktion“ (door to puncture-time) sank von 143 auf 107 Min (um 25%). Der Anteil der Patienten, für welche eine door to puncture-time unter 120 Minuten erreicht wurde, stieg von 29% auf 73% ( $P < 0,0001$ ). Ein signifikanter Einfluss der verbesserten Prozessqualität auf das klinische Outcome der Patienten konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Intervalle *nach* Leistenpunktion (für die theoretisch eine Verlängerung eben durch zuvor beschleunigte Abläufe denkbar wäre) wurden nicht untersucht; die Zeit zwischen „Eintreffen im Angiographie-Saal und Leistenpunktion“ (*suite to puncture*) blieb jedoch praktisch unverändert (von 33 auf 32 Min. gesunken).

Eine weitere Studie führte ebenfalls zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Reihe von Optimierungsmaßnahmen im Prozess der intrahospitalen Vorgänge um die endovaskuläre Schlaganfalltherapie durch, darunter standardisierte Alarmierung des Interventions-Teams in

allen Fällen *potenzieller* endovaskulärer Behandlungen, Voranmeldung durch den Rettungsdienst, Verschlankung von Zusatzdiagnostik sowie Etablierung effizienter Transportwege. Es fand sich nach der Optimierung eine signifikante Beschleunigung der Zeit von Eintreffen bis zur Leistenpunktion (door to puncture-time) von 105 auf 67 Minuten (Aghaebrahim et al. 2017).

Tab. 6: prozentuale Abnahme der Door to puncture-time in verschiedenen Studien

	Mehta et al. 2014 (i)	Eesa et al. 2014 (o)	Benardete et al. 2015 (o)	Aghaebrahim et al. 2017 (i)	Eigene Untersuchung (o)
E – LP	25*		13**	36*	36* / 32**
CT – LP		31**			41* / 43**

Alle Angaben: Abnahme in %

E: Eintreffen; LP: Leistenpunktion; (o): Studiendesign observational; (i): Studiendesign interventionell

\*Median, \*\*Arithmetischer Mittelwert

#### 4.4. Einzelne Ansatzpunkte zur Beschleunigung intrahospitaler Abläufe

Die genannten Arbeiten belegen ebenso wie unsere Untersuchung das grundsätzliche Verkürzungspotenzial intrahospitaler Intervalle der endovaskulären Schlaganfalltherapie. Dies gilt sowohl für observational, als auch für interventionell ausgerichtete Untersuchungen. Im Folgenden sollen verschiedene Teilaspekte und –schritte dahingehend betrachtet werden, wie ihre bewusste (interventionelle) Beeinflussung zur Verkürzung von Behandlungslatenzen beitragen könnte.

##### 4.4.1. Klinische Untersuchung

Außergewöhnlich lange Latenzen bis zum eigentlichen Behandlungsbeginn erklärten sich in unserer Untersuchung bei einem Teil der Patienten durch die verzögerte korrekte Einordnung der Symptomatik als „schlaganfallbedingt“. Zu den Bemühungen, diesbezüglich eine standardisierte Vorgehensweise zu etablieren, sei beispielhaft verwiesen auf die Einführung der ROSIER-Skala (Nor et al. 2005), durch welche Schlaganfallpatienten rasch identifiziert und der Weiterbehandlung durch die geeignete Fachabteilung zugeführt werden sollen.

Goyal et al. (2014a) betonen, dass eine quantitativ genaue Einstufung (z.B. NIHSS-Score von 17

oder eher 19) „keine Entscheidungsfindung beeinflusst“ und sehen eine „schnelle und fokussierte“ klinisch-neurologische Untersuchung als ausreichend an, gerade wenn es sich um einen „schweren Schlaganfall aufgrund Verschlusses eines großen Gefäßes“ handelt. Die Gefahr von Fehldiagnosen wird gerade in Kombination mit einer routinemäßigen neurovaskulären Bildgebung als sehr gering eingestuft.

#### 4.4.2. Laboruntersuchungen

Voraussetzung einer systemischen Thrombolyse ist u.a. die Abwesenheit schwerer Gerinnungsstörungen. Deren Vorliegen kann durch Krankheit (z.B. infolge schwerer Leberfunktionsstörungen oder bei Sepsis) oder iatrogen bedingt sein, letzteres meist als gewünschte Wirkung einer gerinnungshemmenden Medikation. Die Wirkung von Vitamin K-Antagonisten wird durch die Bestimmung der International Normalized Ratio (INR) quantifiziert, deren Bestimmung mittels konventioneller Laboruntersuchung i.d.R. mindestens 30 Minuten benötigt und demzufolge einen potenziell verzögernden Faktor darstellt. Dies lässt sich vermutlich durch den Einsatz sog. Point of care-Koagulometer (POC) vermeiden. Eine Studie konnte zeigen, dass die Anwendung von POC verlässlich ist und die „Door to needle-time“ bei Anwendung der systemischen Thrombolyse bedeutend verkürzen kann (Rizos et al. 2009). Auch Meretoja et al. (2012) empfehlen die Anwendung von POC-Devices zwecks Zeitersparnis.

In vorliegender Untersuchung stand keine POC-Messung zur Verfügung, statt dessen wurde der pragmatische Ansatz gewählt, ein besonderes Augenmerk auf klinisch-anamnestische *positive* Hinweise auf eine alterierte Gerinnung zu richten, so z.B. sichtbare Blutungen wie kutane Hämatome unklarer Genese, vorliegende Medikamentenliste mit Vitamin K-Antagonisten, aber auch Vorliegen von Vorhofflimmern bei fehlenden Angaben zur Vormedikation. Parallel wurde die INR-Bestimmung im Präsenzlabor der Klinik initiiert, mit dem Beginn der systemischen Thrombolyse jedoch nicht bis zum Eingang der Ergebnisse gewartet.

Die Zeit vom Eintreffen bis zur Leistenpunktion lag in vorliegender Untersuchung bei im Mittel 2h 20 Min. (niedrigster Wert: 59 Min.). Bei gutem Funktionieren der Kette aus Asservation von Blutproben, Verschickung ins Labor, Benachrichtigung des Laborpersonals und sofortiger Bearbeitung der Probe reicht diese Zeit erfahrungsgemäß aus, um mit Beginn der Thrombektomie eine Kenntnis vom Gerinnungsstatus des Patienten zu haben. Bei Kenntlichwerden alterierter Gerinnungswerte während der endovaskulären Prozedur kann z.B.



eine intraarterielle Verabreichung von rtPA vermieden bzw. abgebrochen werden.

Dieses Procedere scheint auch vor dem Hintergrund der zunehmend verbreiteten „neuartigen“ oralen Antikoagulanzen (NOAKs) gangbar, für welche spezifischere Testungen benötigt werden (Fontana et al. 2016); auch diese stehen jedoch mittlerweile in vielen klinischen Präsenzlaboren zur Verfügung.

Für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Form der mechanischen Thrombektomie stellt eine alterierte Gerinnung prinzipiell kein Hindernis dar; ihre Anwendung ist selbst bei suffizienter Antikoagulation – welche eine systemische Thrombolyse kontraindiziert – möglich. Für die Anwendung der Thrombektomie bei mit NOAKs behandelten Patienten liegt eine kleinere Untersuchung vor, welche zwar eine relativ hohe Rate an asymptomatischen hämorrhagischen Transformationen nachwies, jedoch hinsichtlich klinischer Outcomes zu dem Schluss kommt, die Anwendung sei als „sicher“ zu betrachten (Purrucker et al. 2016). Eine weitere Studie untersuchte die Sicherheit der Thrombektomie in einem gemischten Kollektiv aus mit Vitamin K-Antagonisten (n = 29) und NOAKs (n = 17) Behandelten; auch hier fand sich eine Zunahme von Hämorrhagien und Mortalität bei antikoagulierten gegenüber nicht-antikoagulierten Patienten, die jedoch statistisch nicht signifikant war (Rebello et al. 2015). Die Autoren schließen, dass die Thrombektomie unter oraler Antikoagulation als sicher zu betrachten sei. Die Inkaufnahme einer Zeitverzögerung durch das Abwarten der Ergebnisse spezifischer Gerinnungstests ist damit nicht zwingend notwendig.

#### *4.4.3. Bildgebung*

Es wurde gezeigt, dass der bildgebenden Darstellung eines proximalen Gefäßverschlusses entscheidende Bedeutung für die Triagierung zur endovaskulären Schlaganfalltherapie zukommt. Neben der Identifikation eines geeigneten „Angriffspunktes“ für eine endovaskuläre Therapie kann mit geeigneten Verfahren die Unterscheidung von Infarktkern- und Penumbra-Gewebe erfolgen, welche unter Umständen prädiktiv für das Ansprechen auf die rekanalisierende Therapie selbst in späten Zeitfenstern ist. Schließlich könnte auch eine Beurteilung des Kollateralisierungsstatus‘ (wie mittels Multiphase-CTA) wertvolle Informationen liefern, die ebenfalls zur Entscheidung über die Zuführung zu weiteren Rekanalisierungsmaßnahmen beitragen könnten.

Generell stellt ein Dilemma dar, dass mit zunehmender Avanciertheit und größerer Aussagekraft des angewandten Bildgebungsverfahrens eine wachsende Zeitverzögerung einhergeht.

Eine Verzögerung der systemischen Thrombolyse ergibt sich aus der alleinigen CT-Angiographie nicht bzw. nicht notwendigerweise (für IMS III in Goyal et al 2014a, bestätigt durch Vagal et al. 2016). In IMS III wirkte sich die Anwendung einer CT-Angiographie, welche in knapp 50% der endovaskulär Behandelten zur Anwendung kam, bei diesen sogar hin zu einer Verkürzung der Gesamt-Behandlungszeit (incl. endovaskulär) aus. Dies wird von den Autoren mit der Gewinnung wertvoller Informationen zur Planung der Einzelheiten im endovaskulären Vorgehen erklärt. Eine mögliche Fehlerquelle dieses Befundes liegt allerdings darin, dass die routinemäßige Anwendung der CTA verbreiteter ist in Zentren mit höherem Patientenaufkommen, welche möglicherweise ohnehin besser etablierte Signalwege und Protokolle für Behandlungsabläufe, mithin kürzere Behandlungsintervalle aufweisen (i.S. eines Confounding-Effekts).

Menon et al. (2015) plädieren mit Blick auf die seit 2015 veröffentlichten positiven Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie für die primäre Anwendung von nativ-CCT und CT-Angiographie. Diese beiden Verfahren sollten in allen Kliniken zur Verfügung stehen, die Patienten mit akutem Schlaganfall behandeln – unabhängig davon, ob diese Kliniken auch selbst endovaskuläre Schlaganfalltherapie durchführen. Die Autoren sprechen aber gerade mit Blick auf die endovaskuläre Schlaganfalltherapie auch Verfahren zur Darstellung des ‘Kollateralisierungsstatus‘ (multiphase-CTA) bzw. der Penumbra-Darstellung (Perfusions-CCT) einen Wert zu. Als aus diesen beiden Modalitäten erwachsende Zeitverzögerung werden 15 Sek. (multiphase-CTA) bzw. 5-8 Min. (Perf.-CT in erfahrenen Zentren) genannt.

Das MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen oder alternativ die Perfusions-CT liefern eine Quantifizierung des (als irreversibel geschädigt angenommenen) Infarktkerns, welcher ab einem Volumen von 70-100 ml prädiktiv für ein schlechtes Outcome ist.. Hier ist zum einen anzumerken, dass eine Diffusionsrestriktion in der MRT und eine ADC-Absenkung nicht zwingend gleichbedeutend mit irreversibler Gewebsschädigung sind, sondern – gerade unter rekanalisierender Therapie – prinzipiell reversibel sein können (Fiehler et al. 2004). Folglich sollten Patienten innerhalb *früher* Zeitfenster nicht prinzipiell aufgrund eines Befundes aus der diffusionsgewichteten cMRT von rekanalisierenden Therapien ausgeschlossen werden. Zum anderen ermöglichen diese Techniken die Identifikation von Patienten, welche auch bis zu 16 oder gar 24h nach Symptombeginn (DEFUSE 3, DAWN) von einer endovaskulären

Rekanalisierung profitieren könnten, dies bei Fehlen jeder anderen in diesem späten Zeitfenster in Frage kommenden rekanalisierenden Therapie. Die Zeitverzögerung aus diesen Methoden würde sich somit in späten Zeitfenstern in keinem Fall negativ, in einigen jedoch positiv auf das klinische Outcome auswirken.

#### *4.4.4. Auswahl der geeigneten Anästhesieform*

Die Frage nach der am besten geeigneten Anästhesieform – Lokalanästhesie, evtl. mit Sedierung („conscious sedation“) vs. Allgemeinnarkose – im Zusammenhang mit endovaskulärer Schlaganfalltherapie wird in mehreren Veröffentlichungen erörtert. Diskutiert werden Effekte „technischer“ Art (durch die Allgemeinnarkose Vermeidung von z.B. Kopfbewegungen des Patienten, welche die endovaskuläre Therapie erschweren, z.B. in Brekenfeld 2010), daneben nachteilige primäre, d.h. pharmakologische Effekte der Narkose, und schließlich der Einfluss der Anästhesieform auf prozedurale Parameter.

Aus der Allgemeinnarkose ergeben sich a priori die Nachteile der Möglichkeit einer passageren Hypokapnie (welche zur cerebralen Vasokonstriktion führt und gerade in einer akuten Schlaganfall-Situation ungünstig ist) und von Blutdruckschwankungen (Takahashi et al. 2014). Außerdem werden neurotoxische Effekte von Narkotika diskutiert (Vlisides et al. 2012).

Abou-Chebl et al. (2014) stellten in einer retrospektiven Auswertung der Daten aus dem Register des Solitaire®-Stentrievors einen signifikanten Trend hin zu besseren klinischen Outcomes bei Patienten fest, welche die endovaskuläre Therapie in Lokalanästhesie und „conscious sedation“ (Sedierung ohne Narkose) unterliefen (OR für einen mRS  $\leq 2$  bei 1,4, 95%KI 1,1-1,8). Es wird darauf verwiesen, dass z.B. „medizinische Komorbidität“ die Entscheidung für die Allgemeinnarkose begünstigt haben könnten, d.h. Patienten, welche z.B. aufgrund von Vorerkrankungen ohnehin eine schlechtere Prognose hatten, eher in Allgemeinnarkose behandelt worden wären. Ebenso ist denkbar, dass Patienten mit primär schwererem Schlaganfallsyndrom eher der Allgemeinnarkose zugeführt werden. Beides würde ein Confounding mit schlechteren Outcomes bei Allgemeinnarkose bedingen.

Prozedural fand sich bei Anwendung von Lokalanästhesie eine längere Dauer der Fluoroskopie, nicht jedoch der Gesamt-Angiographieprozedur. Die Zeit von „Symptombeginn bis zur Leistenpunktion“ war kürzer bei Patienten mit Allgemeinnarkose. Die Zeit „Eintreffen bis Leistenpunktion“ unterschied sich praktisch nicht zwischen den Anästhesieformen.

Auch eine Auswertung der Daten aus IMS III fand eine Assoziation von Allgemeinnarkose mit schlechteren Outcomes und höherer Mortalität (Abou Chebl et al. 2015). Es fanden sich tendenziell schlechtere NIHSS-Ausgangswerte bei in Allgemeinnarkose behandelten Patienten gegenüber lokalanästhesierten (im Median 18 vs. 16,  $P < 0,0001$ ). Besonders ausgeprägt war die Assoziation schlechterer klinischer Outcomes mit „medizinischen Gründen“ für eine Allgemeinnarkose, z.B. „neurologische Verschlechterung“ mit Sorge um Atemwegssicherheit oder Kooperationsfähigkeit des Patienten. Die Zeiten „vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion“ oder „bis zur Reperfusion“ unterschieden sich praktisch nicht; ein Einfluss auf intrahospitale Intervalle wurde nicht gezielt untersucht.

Eine andere retrospektive, multizentrische Untersuchung an 348 Patienten, die zwischen 2002 und 2013 eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie erhielten (70 mit Allgemeinnarkose) fand dagegen bei vergleichbarer initialer Schlaganfallschwere eine um 20 Min. längere Zeit „vom Symptombeginn bis zum Angiographiebeginn“ in Allgemeinnarkose (Van den Berg et al. 2015). Ein signifikant besseres klinisches Outcome der Patienten ohne Allgemeinnarkose verlor sich nach Einberechnung prävalenter Prognosefaktoren.

In Menon et al. (2014) verlängerte eine Allgemeinnarkose zwar die Gesamtdauer der Angiographie um 13 Min., verkürzte dagegen die Gesamtdauer von Symptombeginn bis zur Rekanalisierung um 40 Min. Die Autoren spekulieren (da die jeweiligen Gründe der Entscheidung zur Allgemeinnarkose in der Untersuchung nicht festgehalten wurden), bei schon früh im Prozess (evtl. sogar prähospital) anästhesierten Patienten könnten nachfolgende Schritte schneller durchführbar gewesen sein.

Eine Metaanalyse untersuchte verschiedene Outcome-Parameter, darunter auch prozedurale, in Abhängigkeit von der Art der eingesetzten Anästhesie (Brinjikji et al. 2015). Es gingen neun Studien mit insgesamt 1956 Patienten ein, davon 814 mit Allgemeinnarkose und 1142 ohne diese. Der in oben rezipierten Studien gefundene Trend hin zu schlechteren Outcomes bei Anwendung von Allgemeinnarkose fand sich auch hier, ebenso die Tendenz, dass eine Allgemeinnarkose häufiger bei höherem initialem NIHSS-Wert zur Anwendung kam. Unterschiede in prozeduralen Parametern („Symptombeginn bis zur Leistenpunktion“, „bis zur Rekanalisierung“ oder „Gesamtdauer der Prozedur“) fanden sich nicht; intrahospitale Intervalle vor der Angiographie wurden nicht gezielt untersucht.

Eine retrospektive Auswertung der Daten aus MR CLEAN untersuchte sowohl den Einfluss des Anästhesieverfahrens (Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie mit oder ohne Sedierung) auf

das klinische Outcome, als auch Unterschiede bzgl. prozeduraler Parameter (Berkhemer et al. 2016). Klinisch fand sich im mRS nach 90 Tagen ein klarer Vorteil der Behandlung in Lokalanästhesie – kam die Allgemeinanästhesie zur Anwendung, so verlor sich der Benefit von der endovaskulären Therapie überhaupt. Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome (bspw. die Schwere des Schlaganfallsyndroms vor Therapiebeginn oder auch die Rate an systemischer Thrombolyse) unterschieden sich nicht relevant zwischen den Gruppen. Das Intervall „Eintreffen bis Leistenpunktion“ war bei Anwendung von Allgemeinanästhesie signifikant länger (um 32 Minuten,  $P = 0,001$ ), die „Gesamtdauer der Angiographie“ und das Intervall „Schlaganfallbeginn bis Ende der Angiographie“ dagegen unterschieden sich nicht signifikant.

Nachdem die bisher wiedergegebenen Untersuchungen sämtlich retrospektiv waren, liegen inzwischen auch zwei prospektive, randomisierte Studien zum Einfluss des Anästhesieverfahrens auf klinische Outcome-Parameter und (intra-hospitale) prozedurale Parameter vor.

Die prospektive, randomisierte SIESTA-Studie (Schönenberger et al. 2016) fand keinen signifikanten Unterschied im klinischen Outcome nach 24h (NIHSS) zwischen „Allgemeinanästhesie“ und „Conscious sedation“ (Sedierung ohne Narkose). Im Gegensatz zu den genannten retrospektiven Analysen fand sich ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit mRS 0-2 („funktionell unabhängig“) nach 3 Monaten bei Patienten, die in Allgemeinanästhesie behandelt worden waren; die Autoren schränken die Aussagekraft dieses Befundes allerdings ein. Das Intervall „Eintreffen bis Leistenpunktion“ war signifikant kürzer bei „conscious sedation“, die Intervalle „Eintreffen bis Reperfusion“ und „Gesamtdauer der endovaskulären Therapie“ unterschieden sich nicht signifikant (erstes jedoch mit einem Trend zu Gunsten der Allgemeinanästhesie).

Löwhagen Hendén et al (2017) fanden in einer prospektiven, randomisierten Studie keinen Unterschied zwischen Allgemeinanästhesie und „Conscious sedation“ im klinischen Outcome nach drei Monaten (mRS). Die Intervalle „CT bis Leistenpunktion“ und „CT bis Ende der Angiographie“ fielen nahezu identisch aus bzw. unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Anästhesieformen; ebenfalls nicht signifikant waren Unterschiede in den Intervallen „Eintreffen im Angiographiesaal bis Leistenpunktion“ sowie „Leistenpunktion bis Ende der Angiographie“; nicht signifikant waren auch Unterschiede in Intervallen ab Symptombeginn.

Tab. 7: Einfluss der Anästhesieform auf klinische und prozedurale Parameter

	Abou Chebl 2014	Menon 2014	Abou Chebl 2015	Van den Berg 2015	Brinjikij 2015	Berkhimer 2016	Schönenberger 2016	Löwhagen Henden 2017
Vorteil klinisches Outcome	LA		LA	LA	LA	LA	-/-	-/-
i-h schneller		LA	-/-		-/-	LA	LA	-/-
e-/i-h schneller	AN	AN	-/-	LA	-/-	-/-		-/-

LA: Lokalanästhesie; AN: Allgemeinnarkose; -/-: kein signifikanter Unterschied; leeres Feld: nicht untersucht. i-h: intrahospital\*; e-/i-h: extra- und intrahospital\*

\* wenn LA oder GA angegeben: signifikanter Unterschied zugunsten eines Verfahrens für mindestens ein Intervall, kein signifikanter gegenläufiger Unterschied

Zusammenfassend lässt sich unter *prozeduralen* Gesichtspunkten keine durchgehende Tendenz für oder wider eine bestimmte Anästhesieform ableiten. Die retrospektiv mehrmals gefundene Assoziation von Lokalanästhesie bzw. „conscious sedation“ mit besseren *klinischen* Outcomes wurde in prospektiv durchgeführten Studien nicht bestätigt, wobei die allenthalben eingeräumte Verzerrung, Patienten mit gravierenderen medizinischen Komorbiditäten und von vorherein schwereren Schlaganfallsyndromen erhielten eher eine Allgemeinanästhesie, in mehreren der retrospektiven Studien als Erklärung naheliegt. Die Hypothese, die Anwendung von Allgemeinnarkose führe z.B. über eine Verlängerung von Latenzen im Behandlungsverlauf zu einem schlechteren Outcome, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht überprüfen.

#### 4.5. „Zentralisierung“ der Schlaganfallversorgung

Die endovaskuläre Schlaganfalltherapie stellt einen hochwirksamen Ansatz zur Therapie des akuten Hirninfarktes dar. Sie geht jedoch mit hohem, insbesondere personellem Aufwand einher und ist an die Etablierung effektiver Abläufe in den leistenden Zentren gebunden. Vor diesem Hintergrund findet sich in der Literatur gerade seit Anfang 2015 eine Diskussion, inwiefern die Schlaganfallversorgung „zentralisiert“ werden sollte.

Grundsätzlich kann zwischen drei Typen von Krankenhäusern unterschieden werden, in welchen die Versorgung von Schlaganfallpatienten stattfindet (im Folgenden eine schematische Darstellung):

1. Kleine, oft in ländlichen Gebieten gelegene, Kliniken mit geringer Spezialisierung (keine neurologische Fachabteilung, entsprechend keine oder nur sporadische neurologische Expertise in der Notaufnahme) und begrenzten diagnostischen Möglichkeiten (z.B. kein CT durchgehend verfügbar)
2. „Regionale“ Schlaganfallzentren (englischer Sprachgebrauch: „primary stroke centers“), d.h. Kliniken, welche ärztlicherseits durchgehend fachneurologisch besetzt sind, über die Möglichkeit zur CCT und zur systemischen Thrombolyse verfügen und eine Stroke unit mit entsprechenden Therapiemöglichkeiten vorhalten
3. „Überregionale“ Schlaganfallzentren (engl. „tertiary“ oder „comprehensive stroke centers“ [CSC]), welche darüber hinaus durchgehend neuroradiologische Diagnostik und Therapiemöglichkeiten – namentlich endovaskuläre Schlaganfalltherapie – vorhalten.

Die in Deutschland gültigen Zertifizierungskriterien für „überregionale Stroke units“ sind wiedergegeben in Nabavi et al. 2015 .

Es wird im Zusammenhang mit der intensivierten Schlaganfallbehandlung (welche die Möglichkeit der endovaskulären Therapie einschließt) der ‚drip and ship‘-Ansatz vom ‚mothership‘-Ansatz unterschieden.

- ‚Drip and ship‘ besagt, dass eine Erstversorgung inklusive systemischer Thrombolyse (‚drip‘) in kleineren, wenig spezialisierten Kliniken (wie in obiger Auflistung unter 1. und 2. Genannt), erfolgt und der Patienten anschließend an eine spezialisierte Klinik weitergeleitet wird (‚ship‘). Dort erfolgen sowohl die intensivierte Akuttherapie, als auch die weitere Versorgung in den Tagen nach dem Ereignis.
- Der ‚mothership‘-Ansatz dagegen strebt die Einlieferung möglichst aller Patienten, welche eventuell von einer intensivierten Schlaganfalltherapie profitieren könnten, in überregionalen Stroke units mit allen Therapiemöglichkeiten an.

Prinzipiell sind dabei die Faktoren „schneller Behandlungsbeginn“ und „breite Anwendung“ auf der einen Seite, „therapeutische Potenz der Behandlung“ auf der anderen Seite zu berücksichtigen; dies soll gewährleistet werden mittels Einsatzes einander ergänzender, ggf. nachgeschalteter Therapieverfahren, nach Möglichkeit ohne Zeitverzug.

Der primäre Transfer in überregionale Schlaganfallzentren (Comprehensive stroke centers) ginge in vielen Fällen mit einer erhöhten Transferdauer gegenüber der Einlieferung in das nächstgelegene, weniger spezialisierte Zentrum einher, folglich auch mit einer höheren Latenz

bis zu irgendeinem Behandlungsbeginn. Die Zeit bis zur Anwendung der systemischen Thrombolyse würde bei einem Teil der betroffenen Patienten verlängert, die Zahl der Patienten, welche die Klinik überhaupt innerhalb des 4,5 Std-Zeitfensters erreichen würden, verringert. Die schnelle Einlieferung in nahe gelegene, aber wenig spezialisierte Zentren birgt daher das Potenzial zur breiteren Anwendung von rtPA.

Hinsichtlich prozeduraler Aspekte stellt sich die Frage, ob der größere Benefit von der endovaskulären Schlaganfalltherapie den geminderten Nutzen durch die (im mothership-Paradigma) Verzögerung des Behandlungsbeginns z.B. mittels systemischer Thrombolyse (oder gar deren Wegfall aufgrund überschrittenen Zeitfensters) aufwiegt.

Sun et al. (2013) untersuchten u.a. die Frage, ob sich der Transfer von Patienten („drip and ship“-Paradigma) in ein Zentrum, welches die endovaskuläre Schlaganfalltherapie anbietet, auf Behandlungslatenzen auswirkt. Sie fanden bei „Transfer-Patienten“ eine Verzögerung der Zeit von Bildgebung bis Leistenpunktion („picture to puncture“) um 2h gegenüber von Beginn an im „Mothership“ behandelten. Im Zusammenhang hiermit konnte auch für das klinische Outcome ein Vorteil der Einlieferung direkt in ein überregionales Zentrum belegt werden: Jede Verzögerung der Zeit von Bildgebung bis Leistenpunktion um 10 Minuten resultierte in einer um 6% geringeren Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes. Hochgerechnet ergab sich für Transfer-Patienten ein schlechteres klinisches Ergebnis auf fünf transferierte Patienten („Number needed to harm“ = 5).

Überregionale Schlaganfallzentren halten zu jedem Zeitpunkt (d.h. auch nachts und an Wochenenden und Feiertagen) das volle Spektrum der Schlaganfalltherapie einschließlich endovaskulärer Verfahren bereit. Dennoch sind Unterschiede in Behandlungslatenzen abhängig vom Behandlungszeitpunkt denkbar – z.B. bei Nichtanwesenheit aller notwendigen Berufsgruppen zu Bereitschaftszeiten in der Klinik. In der Klinik, in welcher vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde, war dies der Fall; ein statistisch signifikanter Einfluss des Behandlungszeitpunktes auf intrahospitale Latenzen konnte denn auch gezeigt werden.

In unserer Untersuchung erfolgte die endovaskuläre Therapie in 11 von 93 Patienten nach Zuverlegung aus einer externen Klinik (STEMO-Patienten nicht einbezogen). Eine Alarmierung des Angiographie-Teams bzw. der Anästhesie bereits vor Eintreffen des Patienten in unserer Klinik hätte in diesen Fällen das Potenzial zur Verkürzung intrahospitaler Intervalle *innerhalb* unserer Klinik geboten – dies sowohl zur Regelarbeitszeit, als auch im Bereitschaftsdienst (z.B. hätten die Vorbereitung des Angiographie-Saales, respektive die Anreise der Teams zeitgleich



mit dem Transfer des Patienten zu uns erfolgen können). Voraussetzung wäre eine bereits extern erfolgte neurovaskuläre Bildgebung gewesen, da erst aus dieser die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie erwachsen wäre. Ob dies in den untersuchten Behandlungen der Fall war, ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht mehr rekonstruieren, da der Alarmierungszeitpunkt der betreffenden Teams nicht durchgehend festgehalten war.

Die bereits zitierte Arbeit von Goyal et al. (2014), welche sich mit den Behandlungslatenzen im Zusammenhang mit endovaskulärer Schlaganfalltherapie befasst, spricht in der Diskussion die Frage einer zentralisierten Schlaganfallversorgung an und zielt dabei auf „politische“ Entscheidungen ab. Ähnlich argumentiert Tatlisumak (2015), der neben neuartigen Ausbildungsprogrammen für Schlaganfall-Behandler, angepassten Abläufen und räumlichen Gegebenheiten in Notaufnahmen das Ziel aufstellt, „alle Patienten mit anzunehmendem Schlaganfall in einem Zeitfenster von ca. 5 Std. in ein Schlaganfallzentrum zu verbringen, in dem sie eine systemische Thrombolyse und auch eine endovaskuläre Intervention erhalten können, sofern dies für angemessen erachtet wird“. Kleine Kliniken ohne durchgehende Verfügbarkeit von Schlaganfall-Spezialisten sollten sich zu telemedizinischen Schlaganfall-Netzwerken („telestroke networks“) zusammenschließen, um die rasche Identifizierung und Weiterleitung geeigneter Patienten in größere Kliniken mit allen Möglichkeiten der Therapie zu gewährleisten (wobei dem Transfer z.B. bildgebender Daten eine besondere Rolle zukommt).

Es lässt sich die Frage formulieren, ob alle oder nur manche Patienten primär in ein qualifiziertes Zentrum einzuliefern sind, und (in zweitem Fall) nach welchen Kriterien hier selektiert werden sollte. Als entsprechendes Instrument für Rettungsdienste existiert der Los Angeles Motor Scale (LAMS), den Goyal et al. (2014) vorschlagen, um primär in ein überregionales Schlaganfallzentrum einzuliefernde Patienten zu identifizieren. Hierbei wird aus den Symptomen „Gesichtslähmung“, „Absinken des Armes“ und „Händedruck“ ein Punktwert von 0-5 ermittelt. Für diesen wurde eine hohe Korrelation mit dem NIHSS nachgewiesen (Llanes et al 2004). Die Validierung dieses Instruments zur Zuführung geeigneter Patienten zur endovaskulären Schlaganfalltherapie steht allerdings aus.

In dem bereits zitierten Artikel von Tatlisumak (2015) wird explizit gegen eine NIHSS-basierte Triagierung Stellung bezogen – ein guter Kollateralisierungsstatus könne auch bei proximalem Gefäßverschluss in einem niedrigeren NIHSS-Werten resultieren, obgleich gerade diese Patienten „für gewöhnlich gute Anwärter“ auf rekanalisierende Therapien sind. Eine Studie aus dem Jahr 2015 fand bei eben solchen Patienten mit Verschluss eines großen Gefäßes (A. carotis

interna oder A. cerebri media im Hauptstamm) und eher mildem neurologischem Syndrom (NIHSS-Wert > 5) bei nicht-thrombolysierten Patienten signifikant häufiger eine Verschlechterung nach drei Monaten als bei thrombolysierten (15% vs. 41,4%,  $p > 0,001$ ). Grundsätzlich unterstützt diese Studie den Einsatz rekanalisierender Therapieverfahren auch bei klinisch „milden“ Schlaganfällen, wenn ein proximaler Gefäßverschluss nachgewiesen wird (Heldner et al. 2015).

Die Ergebnisse der DAWN- und DEFUSE 3-Studien mit Nachweis der Wirksamkeit der Thrombektomie in späten Zeitfenstern stellt nicht die Bedeutung einer raschen Rekanalisierung in Frage, gibt jedoch Anlass, auch bei seit mehr als 4,5 oder auch 6 Stunden bestehenden Schlaganfallsymptomatik die Option einer wirksamen rekanalisierenden Therapie zu sehen – unter der Voraussetzung eines „Mismatch“ zwischen Schwere der Klinik und bildgebend festgestellter Größe des Infarktkerns bzw. zwischen Penumbra und Infarktkern. Eine praktische Folgerung könnte sein, gerade jene Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Symptomatik primär in ein Zentrum mit der Möglichkeit zu erweiterter Bildgebung (diffusionsgewichtete cMRT oder Perfusions-CCT) zu transferieren. Da Nutzen-Risiko-Relation z.B. einer systemischen Thrombolyse in diesem langen Zeitfenster nicht untersucht wurden, der schnelleren Zuführung zu dieser also kein gesonderter Wert zuzusprechen wäre, mithin eine endovaskuläre Therapie in diesen Fällen die einzige Therapieoption wäre, sollte diese hoch priorisiert werden, womit der Transfer in ein Zentrum mit dieser Therapiemöglichkeit angezeigt wäre. Diese Überlegungen gründen sich jedoch auf bislang lediglich zwei Studien zu einer recht eng umgrenzten Fragestellung.

Vor dem Hintergrund des oben geschilderten „Wochenend-Effekts“ mit verlängerten Behandlungslatenzen außerhalb der Regelarbeitszeit (wie auch in vorliegender Arbeit gefunden) stellen zentralisierte Schlaganfallzentren einen Ansatz zu dessen Überwindung dar. McKinney et al. (2011) konnten in einer Untersuchung verschiedener Kliniken des US-Bundesstaates New Jersey einen Wochenend-Effekt hinsichtlich höherer Mortalität von Patienten, welche an Wochenenden eingeliefert wurden, demonstrieren, fanden diesen Effekt jedoch nicht in „Comprehensive stroke centers“. Ähnlich fanden dies Albright et al. (2012); sie führen dies auf die durchgehende Verfügbarkeit von spezialisierten Behandlern und entsprechenden Ressourcen in diesen Zentren zurück und schlagen vor, Schlaganfallpatienten gerade an Wochenenden bevorzugt dorthin einzuliefern. Optimalerweise würde ein spezialisiertes (neurovaskuläres) Schlaganfallzentrum sämtliche Behandlungskapazitäten inklusive der benötigten personellen Ressourcen zu jeder Zeit in der Klinik vorhalten.

Dass in vorliegender Untersuchung – wie dargelegt – die Zeit von der Diagnosestellung eines proximalen Gefäßverschlusses bis zum Beginn der endovaskulären Therapie zu Regelarbeitszeiten signifikant kürzer war als außerhalb derselben, unterstreicht dies.

Geht man davon aus, dass die in vorliegender Untersuchung dargestellten Verbesserungen auf der hohen Anzahl behandelter Patienten beruhen, welche einen rasch eintretenden Zugewinn an Erfahrung sowie der Etablierung effektiver Signal- und Kommunikationswege erst ermöglichen, so stellt dies ein Argument für die Zentralisierung der Schlaganfall-Akutversorgung dar. Dies gilt u.E. auch ohne die gezielte Untersuchung von Outcome-Parametern, da die Schnelligkeit der Behandlungsinitiierung als entscheidender Einflussfaktor auf das Patientenoutcome als gesichert angenommen werden darf.

Die Verallgemeinerung dieser Annahme ist allerdings durch die Gegebenheiten einer Großstadt wie Berlin begrenzt, wo eine hohe Dichte sowohl an Kliniken überhaupt besteht, als auch an solchen, die eine intensivierete (endovaskuläre) Schlaganfalltherapie anwenden. Die Transferzeiten in spezialisierte Kliniken im Gegensatz zu weniger spezialisierten unterscheiden sich bedeutend weniger, als dies in dünner besiedelten, mit Kliniken unterschiedlichen Spezialisierungsgrades abgedeckten Regionen der Fall ist; die Zahl der Patienten, welche aufgrund einer zentralisierten Einweisung in überregionale Schlaganfallzentren der Möglichkeit zur systemischen Thrombolyse verlustig gingen, wäre damit als geringer anzunehmen.

Eine effektive prähospitalen Selektion geeigneter Patienten für eine endovaskuläre Therapie wäre gleichwohl nicht nur in ländlichen Gebieten mit langen Anfahrt- und Transferwegen, sondern durchaus auch in einer Großstadt wie Berlin zweifelsohne von Bedeutung. Gerade in Berlin wurde die Initiierung der systemischen Thrombolyse außerhalb der Klinik erprobt; hierzu wurde ein spezialisiertes Rettungsfahrzeug eingerichtet (Stroke Einsatz Mobil, STEMO), ausgestattet mit einem Computertomographen, einem Labor zur Bestimmung von mindestens Blutglucose und INR-Wert sowie erfahrem (ärztlichem und nichtärztlichem) Personal und einer telemedizinischen Anbindung. Es können somit die entscheidenden Schritte erfolgen, welche Voraussetzungen einer systemischen Thrombolyse sind, ebenso auch deren Beginn. Da eine CT-Angiographie im Fahrzeug erfolgen kann, ist prinzipiell auch eine effektive Selektion für eine endovaskuläre Therapie geeigneter Patienten möglich. Die Zeit bis zum Beginn der systemischen Thrombolyse wurde in einer Untersuchung über 21 Monate evaluiert (der PHANTOM-S Studie, Ebinger et al. 2015). Hierbei wurde wochenweise wechselnd das STEMO entweder eingesetzt, oder nicht, jeweils die Zeit von der „Alarmierung des Rettungsdienstes“ bis zur Bolusgabe von

rtPA wurde ermittelt. Es zeigte sich in den Wochen mit STEMO-Einsatz eine Verkürzung der genannten Behandlungslatenz um 15 Min ( $p < 0,001$ ); für die tatsächlich durch das STEMO behandelten Patienten fiel diese Verkürzung mit 25 Min. ( $p < 0,001$ ) erwartungsgemäß noch deutlicher aus. Auch die Rate an durchgeführten Thrombolyse zeigte sich höher in STEMO-Wochen. Ein erhöhtes Risiko intracerebraler Blutungen wurde nicht gefunden (Ebinger et al. 2014). Der Anteil der Patienten, bei welchen innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn (der „golden hour“) mit der systemischen Thrombolyse begonnen wurde, lag bei im STEMO thrombolysierten Patienten sechsmal höher als bei der Gesamtzahl der Thrombolysierten. Der Lysebeginn innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn hatte keine erhöhte Sterblichkeit nach 7 oder 90 Tagen zur Folge, die entsprechenden Patienten konnten jedoch signifikant häufiger nach Hause entlassen werden. Der dezidierte Nachweis eines Effektes auf das klinische Outcome steht noch aus und wird derzeit untersucht.

Ein Effekt der prähospital erfolgten Diagnosestellung eines proximalen Gefäßverschlusses auf nachfolgend innerklinisch erfolgende Behandlungslatenzen bis zur endovaskulären Therapie ist, analog zu obigen Überlegungen über die von extern zuverlegten Patienten in unserer eigenen Untersuchung, denkbar, jedoch bislang nicht untersucht.

#### *4.6. Stärken der Untersuchung*

Zwei Charakteristika unserer Untersuchung waren ihr non-interventioneller und retrospektiver Ansatz. Beide Aspekte halten wir für vorteilhaft hinsichtlich der Fragestellung, welche auf einen „reinen“ Trainingseffekt fokussiert.

##### *4.6.1. Observationaler Ansatz*

In der Einleitung wurde auf die Problematik des hohen Zeitaufwandes der endovaskulären Schlaganfalltherapie hingewiesen. Neben Schritten im Behandlungsablauf, die ihrer Natur nach einen gewissen Zeitaufwand mit sich bringen (z.B. die Angiographieprozedur selbst mit Leistenpunktion, Vorschieben des Katheters, Aufsuchen der Gefäßokklusion u.a.) tragen prozedurale Merkmale zu den – verglichen mit intravenösen Therapieverfahren – langen Behandlungslatenzen bei.

Die entsprechenden Prozeduren verlangen einerseits den an ihnen Beteiligten ein hohes Maß an Engagement ab (Motivationsaspekt), ferner ist für die Minimierung der Behandlungslatenzen die

Etablierung funktionaler Signal- und Alarmierungswege notwendig (struktureller Aspekt). Gerade letzterer Aspekt erfordert die wiederholte praktische Umsetzung der entsprechenden Abläufe.

Ein gezieltes Training unter künstlich hergestellten Bedingungen wäre prinzipiell wünschenswert. Trainiert werden müssten eine möglichst hohe Zahl der betreffenden Mitarbeiter, dies unter Nutzung realistischer Räumlichkeiten und Rahmenbedingungen. Die Übertragbarkeit auf „reale“ Situationen bliebe allerdings auch bei aufwändiger Umsetzung begrenzt, da sich bedeutende Teile einer realen Rettungsstellensituation kaum simulieren lassen (beispielhaft genannt sei die synchrone Beanspruchung zentraler Figuren durch mehrere Aufgaben unterschiedlicher Dringlichkeit).

Diese Schwierigkeiten bei gezieltem Training werfen die Frage nach einem den betreffenden Abläufen innewohnenden, quasi „intrinsischen“ Trainingseffekt auf, einer Verbesserung der Prozessqualität mit zunehmender Erfahrung der Beteiligten. Um diesen in seiner „Reinform“ zu erfassen, ist ein observationaler Ansatz u.E. die Methode der Wahl.

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, dass die in unserer observationalen Untersuchung gefundene Reduktion der Door to puncture-Zeit („*Eintreffen bis Leistenpunktion*“) sich auf dem Niveau der beiden zum Vergleich herangezogenen interventionellen Studien befindet, ja der weitaus „erfolgreicheren“ dieser beiden Studien gleichkommt. Im Vergleich zu den beiden angeführten observationalen Studien wurde in unserer Untersuchung – wie auch den beiden angeführten interventionellen Studien – eine deutlich ausgeprägtere Reduktion dieses Intervalls gefunden. U.E. lässt sich hieraus ablesen, dass sowohl gezielte Interventionen, als auch ein „reiner“ Trainingseffekt zu einer wünschenswerten Verkürzung von Behandlungslatenzen führen können.

#### *4.6.2. Retrospektiver Ansatz*

Bewusst wurde in vorliegender Untersuchung neben dem observationalen ein retrospektiver Ansatz gewählt, um einen ‚reinen‘ Trainingseffekt darzustellen.

Menschen haben eine Tendenz, unter ihnen bewussten Beobachtungsbedingungen höhere Leistungen zu erbringen, als außerhalb dieser Bedingungen (Hawthorne-Effekt, Roethlisberger et al. 1966). Bei der vorliegenden Thematik könnte ein Hawthorne-Effekt zur Beschleunigung

gewisser Behandlungsabläufe beitragen. Dies ist jedoch gerade nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, welche vielmehr auf einen ganz speziellen Teilaspekt der endovaskulären Schlaganfalltherapie (die Auswirkung ihrer wiederholten Durchführung auf die Schnelligkeit ihrer Durchführung) abzielt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere – eher den Normalfall als die Ausnahme darstellende – Situationen (z.B. Kliniken, welche gegenwärtig nicht an Studien zum Thema teilnehmen) wäre durch einen Beobachtungseffekt beeinträchtigt. Die quantitative Veranschlagung eines solchen Effektes wäre darüber hinaus kaum möglich.

Eine dahingehende Verzerrung der Ergebnisse ist u.E. am besten durch einen streng retrospektiven Ansatz auszuschließen.

#### *4.6.3 Exkurs: Zur Frage der Motivation*

Eine Theorie aus der Arbeits- und Organisationspsychologie (Barbuto et al. 1998) unterscheidet insgesamt fünf verschiedene Quellen von Motivation, darunter zwei „intrinsische“ und drei „extrinsische“. Zu den intrinsischen Motivationsquellen gehört u.a. diejenige des „internen Selbstverständnisses“ – die handelnde Person hat eine Maxime „verinnerlicht“ und als Leitlinie ihres Handelns aufgestellt. Aus der Gruppe der „extrinsischen“ Motivationsquellen ist die „instrumentelle Motivation“ zu nennen, welche Motivation mittels Aussicht auf Belohnung (bzw. Furcht vor Bestrafung bei Nichterreichen von Zielen) erzeugt.

Im Verlaufe unserer Untersuchung konnten wir eine Verschiebung der Einstellung verschiedener Personen bzw. auch ganzer Berufsgruppen hinsichtlich der endovaskulären Schlaganfalltherapie beobachten. Wurde diese in der Zeit nach ihrer Einführung durch die Betroffenen (prinzipiell durchaus zutreffend) vor allem als Belastung wahrgenommen, so stellte sich mit zunehmender Erfahrung mit dem Verfahren eine positivere Sichtweise heraus. Diese Beobachtung bleibt an dieser Stelle auf dem Niveau eines subjektiven Eindrucks des neurologischen ärztlichen Personals, eine nähere Untersuchung wäre schwierig bis unmöglich (schon allein, da ein retrospektiver Ansatz hierzu ungeeignet ist). Ein günstiger Einfluss „verinnerlichter“ Maximen (möglichst schnelle Durchführung einer nach eigener Überzeugung wirksamen Behandlung) auf die Behandlungslatenzen ist jedoch u.E. anzunehmen. Bedeutsam scheint dies, da sich hier durch gezielte Schulung mit relativ wenig Aufwand Verbesserungen erzielen lassen könnten – so wäre die gezielte Vermittlung von Informationen über Prinzipien der endovaskulären

Schlaganfalltherapie und die mit ihr berechtigterweise verbundenen Hoffnungen auf gute Therapieerfolge vergleichsweise leicht zu realisieren.

#### *4.7. Einschränkungen*

Es bestehen Einschränkungen bzgl. der anzunehmenden Aussagekraft der vorgelegten Untersuchung.

In drei Fällen (4%) wurde der Beginn der systemischen Thrombolyse nicht dokumentiert. Denkbar wäre hier ein Einfluss auf den Parameter „Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis Beginn der systemischen Thrombolyse“. Es besteht zumindest die Möglichkeit, dass besonders „schlechte“ Zeiten, d.h. lange Latenzen nicht dokumentiert wurden (analog z.B. zu einem „publication bias“ würden nur günstige Leistungen dokumentiert). Sollte dies zutreffen, dürfte es angesichts des geringen Anteils der nicht-dokumentierten Latenzen u.E. keinen bedeutenden Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Untersuchung haben. Schließlich ist der genannte Parameter von eher untergeordneter Bedeutung, vorrangig interessierten die Latenzen der endovaskulären Therapie.

Einige der zum Vergleich mit den Daten vorliegender Untersuchung herangezogenen anderen Studien wurden primär unter anderen Fragestellungen durchgeführt. Behandlungslatenzen wurden dann im Rahmen einer nachträglichen (sekundären) Aufarbeitung der Daten erhoben. Die Vergleichbarkeit mit vorliegender Untersuchung – welche ebenfalls retrospektiv ist – scheint dennoch gegeben. Eine so gezielte Untersuchung aller aufgeführten Behandlungslatenzen und ihrer Entwicklung über die Zeit, wie hier vorgelegt, findet sich unseres Wissens in der Literatur bisher nicht bzw. nur im Ansatz.

Wir folgten der üblichen Praxis in den vorliegenden Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie, indem wir für untersuchte Zeitintervalle neben dem arithmetischen Mittelwert auch den Median erhoben. Dieser weist grundsätzlich zwei Vorteile auf - er ist resistent gegen Ausreißer und stellt weniger Anforderungen an das Niveau der Skalierung. Voraussetzung für seine Anwendung ist eine mindestens ordinale Skalierung (Spriestersbach et al. 2009). Das Skalierungsniveau ist für die hier gemessenen Parameter – Zeitintervalle – ist das einer Verhältnisskala, also des „höchsten“ Skalierungsniveaus, welches einen absoluten Nullpunkt fordert (Stevens 1946). Da die „Ausreißer“ einzeln geprüft wurden und sich für jeden einzelnen von ihnen eine plausible Erklärung fand (wie beschrieben nicht mit den Spezifika der

endovaskulären Schlaganfalltherapie in Verbindung stehende Faktoren, vielmehr Einzelfall-spezifische Äußerungen von Problemen der Schlaganfallbehandlung im Allgemeinen), wäre das Absehen von diesen Daten u.E. ein unzulässiger Vorgang, aus dem ein verzerrender „Glättungseffekt“ resultierte. Wir ziehen daher den arithmetischen Mittelwert vor.

Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit früheren Untersuchungen wird durch die in diesen vorwiegende Verwendung des Medians beeinträchtigt, da dort vielfach zum Ausgangspunkt untersuchter Intervalle der (*prähospitale*) Schlaganfallbeginn (stroke onset) genommen wurde. Zwei oder mehr Mediane, welche sich auf unterschiedliche Teilabschnitte eines Ganzen beziehen, lassen sich nicht miteinander verrechnen – kennt man beispielsweise die medianen Intervalle „Symptombeginn bis Bildgebung“ und „Symptombeginn bis Leistenpunktion“, so lässt sich nicht das Intervall „Bildgebung bis Leistenpunktion“ extrapolieren. Es war daher in den meisten Fällen nicht möglich, aus den in den Studien angegebenen Daten Rückschlüsse bzw. Berechnungen auf die im Vergleich zu unseren Daten interessanten *intrahospitalen* Zeitintervalle anzustellen. Hier wäre das arithmetische Mittel geeigneter gewesen, da es extrapolierende Rechenoperationen erlaubt.

Die Berechnung des Regressionskoeffizienten ist eine Methode zur Charakterisierung der Entwicklung eines Parameters (abhängige Variable) in Abhängigkeit von einem anderen (unabhängige Variable) (Schneider et al. 2010). Bei der Auswertung zeitlich aufeinanderfolgender Fälle ist eine Regressionsanalyse formell nicht statthaft, da keine Zufallspaare i.e.S. gebildet werden (die unabhängige Variable, die Patienten-Nummer ist primär nicht zufällig verteilt, was für eine induktiv-statistische Regressionsanalyse gefordert wird); statt vom Regressionskoeffizienten sollte daher von einer „Trendkomponente“ gesprochen werden. Mathematisch sind die betreffenden Operationen identisch.

#### *4.8. Abschließende Zusammenfassung*

Es wird in unserer Arbeit dargestellt, dass wichtige Behandlungslatenzen bei der endovaskulären Schlaganfalltherapie im Verlaufe von Zeit und Erfahrung statistisch signifikant niedriger werden. Die vorgelegte Untersuchung beantwortet somit die Hypothese „*Mit zunehmender Erfahrung verbessert sich auch ohne spezifische Intervention die Leistung des Teams hinsichtlich der Geschwindigkeit der Behandlung*“ positiv. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte



Behandlungslatenzen zu Bereitschafts-Dienstzeiten signifikant länger ausfallen als zur Regelarbeitszeit.

## 5. Literatur

1. Abou-Chebl A, Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi M, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG. North American SOLITAIRE Stent-Retriever Acute Stroke Registry: choice of anesthesia and outcomes. *Stroke*. 2014 May;45(5):1396-401.
2. Abou-Chebl A, Yeatts SD, Yan B, Cockroft K, Goyal M, Jovin T, Khatri P, Meyers P, Spilker J, Sugg R, Wartenberg KE, Tomsick T, Broderick J, Hill MD. Impact of General Anesthesia on Safety and Outcomes in the Endovascular Arm of Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2142-8.
3. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, Pacella C, Ducruet AF, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2017 Apr;9(4):340-345.
4. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD; SWIFT Investigators. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Mar;35(3):524-8. Epub 2013 Sep 12.
5. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708-718.
6. Albright KC, Savitz SI, Raman R, Martin-Schild S, Broderick J, Ernstrom K, Ford A, Khatri R, Kleindorfer D, Liebeskind D, Marshall R, Merino JG, Meyer DM, Rost N, Meyer BC. Comprehensive stroke centers and the 'weekend effect': the SPOTRIAS experience. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5-6):424-9.
7. Almekhlafi MA, Eesa M, Menon BK, Demchuk AM, Goyal M. Ultrashort imaging to reperfusion time interval arrests core expansion in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(suppl 1):i58-i61
8. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725
9. Barbuto JE, Scholl RW. Motivation sources inventory: development and validation of new scales to measure an integrative taxonomy of motivation. *Psychological Reports*. 1998;82: 1011-22
10. Baron 1991, Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. *Cerebrovasc Dis*. 1991(suppl 1):22-31.
11. Benardete EA, Nair AK. Endovascular Stroke Therapy Results Improve over Time: The 'Learning Curve' at a New Comprehensive Stroke Center. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015 Jan 7;4(3):235-42.

12. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(1):11-20.
13. Berkhemer OA, van den Berg LA, Fransen PS, Beumer D, Yoo AJ, Lingsma HF, Schonewille WJ, van den Berg R, Wermer MJ, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Nederkoorn PJ, Hollmann MW, van Zwam WH, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Roos YB; MR CLEAN investigators. The effect of anesthetic management during intra-arterial therapy for acute stroke in MR CLEAN. *Neurology*. 2016 Aug 16;87(7):656-64.
14. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F; THRACE investigators. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1138-47.
15. Brekenfeld C, Schroth G, El Koussy M, Nedeltchev K, Reinert M, Slotboom J, Gralla J. Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 2008 April;39(4):1213-9.
16. Brekenfeld C, Mattle HP, Schroth G. General is better than local anesthesia during endovascular procedures. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2716-7.
17. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono ML, Weck A, Arnold M, El-Koussy M, Gralla J. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1269-73 Epub 2011 May 12.
18. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):525-9.
19. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. Epub 2013 Feb 7.
20. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):864-70.
21. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al, for the EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–18.
22. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, Gállego J, Krupinski J, Gomis M, Cánovas D, Carné X, Deulofeu R, Román LS, Oleaga L, Torres F, ; URICO-ICTUS Investigators. Safety and efficacy of uric acid in patients with

- acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 May;13(5):453-60. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70054-7. Epub 2014 Apr 2.
23. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, for the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-13.
  24. Diener HC, Weimar C (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Stand 2012
  25. Diener HC, Frank B, Hajjar K, Weimar C. Neues aus der Schlaganfallmedizin. *Der Nervenarzt* August 2014, Volume 85, Issue 8, pp 939-945
  26. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A, Mackert BM, Endres M, Audebert HJ; STEMO Consortium. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1622-31.
  27. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C, Weber J, Villringer K, Fiebach JB, Audebert HJ. Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol.* 2015 Jan;72(1):25-30.
  28. Eesa M, Menon BK, Hill MD, Demchuk A, Goyal M. Achieving faster recanalization times by IA thrombolysis in acute ischemic stroke: where should we direct our efforts? *Interv Neuroradiol.* 2011 Jun;17(2):228-34.
  29. Eesa M, Burns PA, Almekhlafi MA, Menon BK, Wong JH, Mitha A, Morrish W, Demchuk AM, Goyal M. Mechanical thrombectomy with the Solitaire stent: is there a learning curve in achieving rapid recanalization times? *J Neurointerv Surg.* 2014 Nov;6(9):649-51.
  30. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
  31. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke.* 2004; 35: 514-519
  32. Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly.* 2016 Mar 10;146:w14286.
  33. Georgiadis AL, Memon MZ, Shah QA, et al: Comparison of partial (0.6 mg/kg) versus full-dose (0.9 mg/kg) intravenous recombinant tissue plasminogen activator followed by endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neuroimaging* 2011;21:113-120.
  34. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Asimos AW, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Johnston SC, Kelly PJ, Kim AS, Labreuche J, Lavalley PC, Mas JL, Merwick A, Olivot JM, Purroy F, Rosamond WD, Sciolla R, Rothwell PM. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study.

Neurology. 2011 Sep 27;77(13):1222-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182309f91. Epub 2011 Aug 24.

35. Ginsberg MD, Pulsinelle WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol*. 1994 Oct;36(4):553-4.
36. Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, Hill MD, Tomsick T, Khatri P, Zaidat OO, Jauch EC, Eesa M, Jovin TG, Broderick JP. Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial. *Circulation*. 2014 Jul 15;130(3):265-72.
37. Goyal M, Menon BK, Hill MD, Demchuk A. Consistently achieving computed tomography to endovascular recanalization <90 minutes: solutions and innovations. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):e252-6.
38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al, for the ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–30.
39. Gralla J, Schroth G, Remonda L, Nedeltchev K, Slotboom J, Brekenfeld C. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo. *Stroke* 2006 December;37(12):3019-24.
40. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014 Apr 23-30;311(16):1632-40.
41. Gupta R, Horev A, Nguyen T, Gandhi D, Wisco D, Glenn BA, Tayal AH, Ludwig B, Terry JB, Gershon RY, Jovin T, Clemmons PF, Frankel MR, Cronin CA, Anderson M, Hussain MS, Sheth KN, Belagaje SR, Tian M, Nogueira RG. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates, and higher rates of good clinical outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2013 Jul;5(4):294-7. Epub 2012 May 13.
42. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
43. Heiss WD, Sobesky J. Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke. *Keio J Med*. 2008 Sep;57(3):125-31.
44. Heldner MR, Jung S, Zubler C, Mordasini P, Weck A, Mono ML, Ozdoba C, El-Koussy M, Mattle HP, Schroth G, Gralla J, Arnold M, Fischer U. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jul;86(7):755-60.
45. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K, Kompetenznetz Schlaganfall, Deutsche Schlaganfall Gesellschaft, Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333–340.
46. Werner R, Keller M, Woehrle JC. Facial angioedema and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(2):101-6.

47. Huff JS. Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am.* 2002 Aug;20(3):583-95.
48. Jansen O, Schellinger PD, Fiebach JB, Sartor K, Hacke W. Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall - Möglichkeiten, Ergebnisse und Perspektiven. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 1361–1370 [Heft 20]
49. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al, for the REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–306.
50. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA; IMS III 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 Jun;13(6):567-74.
51. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7: 256-267
52. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):914-23. Epub 2013 Feb 8.
53. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke - team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke.* 2001 May;32(5):1074-8.
54. Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM, et al. Penumbra system: a novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:628 –33
55. Kurre W, Pérez MA, Horvath D, Schmid E, Bänzner H, Henkes H. Does mechanical thrombectomy in acute embolic stroke have long-term side effects on intracranial vessels? An angiographic follow-up study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Jun;36(3):629-36.
56. Lansberg M.G. · Albers G.W. · Wijman C.A.C. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:1–10
57. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1695-703.
58. Leishangthem L, Satti SR. Vessel perforation during withdrawal of Trevo ProVue stent retriever during mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurosurg.* 2014 Oct;121(4):995-8.
59. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM, Rordorf GA, Buonanno FS, Budzik R, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr.* 2001 Jul-Aug;25(4):520-8.

60. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Jovin TG, Horowitz MB, Hopkins LN. Self-Expanding Stents for Recanalization of Acute Cerebrovascular Occlusions. *AJNR* May 2007 28: 816-822
61. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J, Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol.* 1995;52:1119-1122.
62. Lima FO, Lev MH, Levy RA, Silva GS, Ebril M, de Camargo EC, Pomerantz S, Singhal AB, Greer DM, Ay H, González RG, Koroshetz WJ, Smith WS, Furie KL. Functional contrast-enhanced CT for evaluation of acute ischemic stroke does not increase the risk of contrast-induced nephropathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 May;31(5):817-21.
63. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): a new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehosp Emerg Care.* 2004;8:46–50.
64. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, Dunker D, Schnabel K, Wikholm G, Hellström M, Ricksten SE. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke.* 2017 Jun;48(6):1601-1607.
65. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallée PC, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Niclot P, Nifle C, Touboul PJ, Raphaeli G, Gohin C, Claeys ES, Amarenco P; RECANALISE investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009 Sep;8(9):802-9. Epub 2009 Jul 31.
66. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Serfaty JM, Laissy JP, Lavallée PC, Cabrejo L, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Rouchaud A, Desilles JP, Schouman-Claeys E, Amarenco P. Dramatic recovery in acute ischemic stroke is associated with arterial recanalization grade and speed. *Stroke.* 2012 Nov;43(11):2998-3002. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658849. Epub 2012 Aug 30.
67. McKinney JS, Deng Y, Kasner SE, Kostis JB. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 15) Study Group. Comprehensive stroke centers overcome the weekend versus weekday gap in stroke treatment and mortality. *Stroke.* 2011;42:2403–2409.
68. Mehta BP, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, Bell DL, Sun CH, Hirsch JA, Rabinov JD, Rost NS, Schwamm LH, Goldstein JN, Levine WC, Gupta R, Yoo AJ. Reducing door-to-puncture times for intra-arterial stroke therapy: a pilot quality improvement project. *J Am Heart Assoc.* 2014 Nov 11;3(6):e000963.
69. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, Gralla J, Bonafe A, Davalos A, Chapot R, Goyal M; STAR Study Investigators. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke.* 2014 Jul;45(7):2024-9.
70. Menon BK, Campbell BC, Levi C, Goyal M. Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. *Stroke.* 2015 Jun;46(6):1453-61.
71. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, Williams D, Roy D, Poppe AY, Jovin TG, Sapkota B, Baxter BW, Krings T, Silver FL, Frei DF, Fanale C, Tampieri D, Teitelbaum J, Lum C, Dowlathshahi D, Eesa M, Lowerison MW, Kamal NR, Demchuk AM, Hill MD, Goyal M. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the

Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2016 Jun 7;133(23):2279-86.

72. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):306-13.
73. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf A. Stroke – Pathophysiology, diagnosis, and management. Fourth edition. Philadelphia (USA) 2004.
74. Mordasini P, Zubler C, Schroth G, Gralla J. Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Treatment: A Review. *The eJournal of the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy*, 2012: 1238000077 (21st September 2012).
75. Muir KW, Buchan A, Kummer R von et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 755±768
76. Mulder MJHL, Jansen IGH, Goldhoorn RB, Venema E, Chalos V, Compagne KCJ, Roozenbeek B, Lingsma HF, Schonewille WJ, van den Wijngaard IR, Boiten J, Albert Vos J, Roos YBWE, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CBLM, van der Lugt A, Dippel DWJ; MR CLEAN Registry Investigators. Time to Endovascular Treatment and Outcome in Acute Ischemic Stroke: MR CLEAN Registry Results. *Circulation*. 2018 Jul 17;138(3):232-240.
77. Na DG, Kim EY, CT Sign of Brain Swelling without Concomitant Parenchymal Hypoattenuation: Comparison with Diffusion- and Perfusion-weighted MR Imaging, *Radiology* 2005, Volume 235, Issue 3
78. Nabavi DG, Ossenbrink M, Schinkel M, Koennecke H-C, Hamann G, Busse O. Aktualisierte Zertifizierungskriterien für regionale und überregionale Stroke-Units in Deutschland. *Nervenarzt* 2015;86:978-988
79. Nael K, Khan R, Choudhary G, Meshksar A, Villablanca P, Tay J, Drake K, Coull BM, Kidwell CS<sup>2</sup>. Six-minute magnetic resonance imaging protocol for evaluation of acute ischemic stroke: pushing the boundaries. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1985-91.
80. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40.
81. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2017 Nov 11.
82. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):727-34.
83. Oleinik A, Romero JM, Schwab K, Lev MH, Jhavar N, Delgado Almandoz JE, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J, Goldstein JN. CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2393-7.



84. Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 710±717
85. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities. *Eur Neurol* 2009;61:321–330
86. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40:2761–8.
87. Purrucker JC, Wolf M, Haas K, Rizos T, Khan S, Dziewas R, Kleinschnitz C, Binder A, Gröschel K, Hennerici MG, Lobotesis K, Poli S, Seidel G, Neumann-Haefelin T, Ringleb PA, Heuschmann PU, Veltkamp R. Safety of Endovascular Thrombectomy in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2016 Mar 1. pii: STROKEAHA.116.012684. [Epub ahead of print]
88. Rebello LC, Haussen DC, Belagaje S, Anderson A, Frankel M, Nogueira RG. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Setting of Anticoagulation. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3536-9.
89. Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Ulmer S, Tietke M, Alfke K, Jansen O. Assessment of thrombus in acute stroke using ultra-thin slice nonenhanced CT reconstructions. *Stroke*. 2010;41:1659 –1664
90. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1775-7.
91. Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PA, Hacke W, Veltkamp R. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3547-51.
92. Roethlisberger FJ, Dickson WJ, Wright HA. *Management and the Worker. An Account of a Research Program Conducted by the Western Electric Company.* Hawthorne Works, Chicago (1939). 14. Auflage: Harvard University Press, Cambridge, MA 1966
93. Saarinen JT, Rusanen R, Sillanpää N. Collateral Score Complements Clot Location in Predicting the Outcome of Intravenous Thrombolysis. *American Journal of Neuroradiology*, Published online before print May 29, 2014.
94. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO; SWIFT 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 Oct 6;380(9849):1241-9.
95. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al, for the SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–95.
96. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.

97. Schneider A, Hommel G, Blettner M: Linear regression analysis—part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(44): 776–82.
98. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, Nagel S, Klose C, Pfaff J, Bendszus M, Ringleb PA, Kieser M, Möhlenbruch MA, Bösel J. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1986-1996.
99. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980; 11: 593±601
100. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1848-9.
101. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1205-12.
102. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3834-40.
103. Spriestersbach A, Röhrig B, du Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M. Deskriptive Statistik. Angabe statistischer Maßzahlen und ihre Darstellung in Tabellen und Grafiken - Teil 7 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(36): 578-83
104. Stevens A. On the Theory of Scales of Measurement. *Science, New Series*, Vol. 103, No. 2684 (Jun. 7, 1946), pp. 677-680
105. Sun C-HJ, Nogueira RJ, Glenn BA, Connelly K, Zimmermann S, Anda K, Camp D, Frankel MR, Belagaje SR, Anderson AM, Isakov AP, Gupta R. “Picture to Puncture” - A Novel Time Metric to Enhance Outcomes in Patients Transferred for Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. *Circulation*.2013; 127: 1139-1148
106. Takahashi C, Liang CW, Liebeskind DS, Hinman JD. To Tube or Not to Tube? The Role of Intubation during Stroke Thrombectomy. *Front Neurol*. 2014; 5: 170.
107. Tamhane AC. Multiple comparisons in model i one-way anova with unequal variances, *Communications in Statistics - Theory and Methods* 1977, 6:1, 15-32
108. Tatlisumak T. Implication of the recent positive endovascular intervention trials for organizing acute stroke care: European perspective. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1468-73.
109. Thomalla et al. 2009 , Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall, DOI 10.1055/s-0029-1220430, *Akt Neurol* 2009; 36: 354-367
110. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez

- de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611-622..
111. Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 473±477
  112. Vagal A, Foster LD, Menon B, Livorine A, Shi J, Qazi E, Yeatts SD, Demchuk AM, Hill MD, Tomsick TA, Goyal M. Multimodal CT Imaging: Time to Treatment and Outcomes in the IMS III Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Aug;37(8):1393-8.
  113. Van den Berg LA, Koelman DL, Berkhemer OA, Rozeman AD, Fransen PS, Beumer D, Dippel DW, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Brouwer PA, Jenniskens S, Boiten J, Lycklama À Nijeholt GA, Vos JA, Schonewille WJ, Majoie CB, Roos YB; MR CLEAN pretrial study group; Participating centers. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke*. 2015 May;46(5):1257-62.
  114. van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, et al. (1988). "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.". *Stroke* 19 (5): 604–607.
  115. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update. *Curr Pharm Des*. 2012;18(38):6232-40.
  116. Von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*. 2001;219:95–100.
  117. Von Kummer, R, Gerber, J. IMS-3, Synthesis, and MR Rescue: no disaster, but down to earth. *Clin Neuroradiol* (2013) 23:1-3
  118. Ward A, Payne KA, Caro JJ et al. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol* 2005; 12: 264–267
  119. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment ± systematic review. *Radiology* 2005; 235: 444±453
  120. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;7:CD000213.
  121. Welch, B. L. (1947). "The generalization of "Student's" problem when several different population variances are involved". *Biometrika*. 34 (1–2): 28–35.
  122. Wiedmann S, Heuschmann PU, Hillmann S, Busse O, Wiethölter H, Walter GM., Seidel G, Misselwitz, Björn, Janssen A, Berger K, Burmeister C, Matthis C, Kolominsky-Rabas P, Hermanek P. Qualität der Behandlung des akuten Schlaganfalls — Auswertung evidenzbasierter Indikatoren von 260000 Patientendaten. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(45): 759-65.
  123. Wintermark et al 2006, „Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra : Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke”, *Stroke*. 2006;37:979-985;doi: 10.1161/01.STR.0000209238.61459.39
  124. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, Hernandez AF, Fonarow GC, Peterson ED. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute

ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012 Jun 27;307(24):2600-8. doi: 10.1001/jama.2012.6756.

125. Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin C, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Linfante I, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi MA, Abraham MG, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Yoo AJ, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Kaushal R, Nanda A, Issa MA, Nogueira RG. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results. *J Neurointerv Surg*. 2014 Oct;6(8):584-8.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Andreas Sebastian Ritzi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung der Prozessqualität in der endovaskulären Schlaganfalltherapie. Eine nicht-interventionelle, retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Reutlingen, den 20.03.2018

Andreas Ritzi

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Danksagung**

Ich schulde Dank zuvorderst meinem Doktorvater, Herr PD Dr. med. Koennecke. Neben der engagierten Betreuung unter Einbringung seiner immensen Fachkompetenz bin ich ihm verbunden für die Bereitschaft, mich überhaupt bei einer Dissertation zu betreuen –trotz meines bereits angekündigten, durch private Gründe motivierten Weggangs aus dem Klinikum im Friedrichshain.

Neben der Betreuung der Dissertation danke ich Herrn Koennecke auch für all das, was ich während meiner jahrelangen Tätigkeit als Assistenzarzt unter seiner Ägide lernen durfte. Der scharfe klinische Blick, das breit gefächerte und doch tief reichende neurologische Wissen, und nicht zuletzt die Klarheit des diagnostischen und therapeutischen Denkens werden mir in Erinnerung bleiben und, so hoffe ich, als Vorbild dienen.

Dasselbe gilt für Herrn Koenneckes Stellvertreter, meinen ehemaligen Leitenden Oberarzt Herrn Dr. med. Alexander Ecke.

Frau Erika Lelansky leistete unschätzbare Dienste bei der Identifikation der in die Arbeit eingeflossenen Behandlungen; Herr Dr. med. Jörg Kandyba trug mit seiner Expertise zur endovaskulären Schlaganfalltherapie zu dieser Arbeit bei. Vielen Dank Ihnen beiden!

Meinem Freund Dr. Ulrich Stadelmeier gebührt Dank für die – absolut unverzichtbare – statistische Expertise, welche er mir zugute kommen ließ. Danke, Uli!

Allen meinen Kollegen an den Kreiskliniken Reutlingen gebührt Dank für die tägliche inspirierende Zusammenarbeit. Meinem Chefarzt Dr. Andres bin ich sehr verbunden für die Zeit, die er sich für eine unvorhergesehene Durchsicht dieser Dissertation genommen hat, darüber hinaus auch für die durch ihn eröffneten Möglichkeiten für mein weiteres berufliches Fortkommen.

Meinen Eltern verdanke ich alles; im Besonderen hätte ich mich ohne meinen Vater und seine stete Einwirkung wohl nicht an eine Promotion herangewagt.

Meine Frau Emma und meine Kinder Ella, Laura und Max bringen mir täglich den Sinn des Lebens nahe. Det finns inga ord att tacka för det!

Last not least, braucht das Leben auch eine bacchanatische Seite. Mobbil und Paddy – up the irons!