

Aus der Neurologischen Klinik der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss einer Tandem-Okklusion hirnversorgender Arterien auf
das klinische und vaskuläre Outcome bei intravenös
thrombolysierten Schlaganfallpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Serdar Tütüncü
aus Konstanz

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	ii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Kurzzusammenfassung.....	vii
Abstract.....	ix
1 Einleitung.....	1
2 Methoden.....	3
2.1 Lokale Datenbank akut behandelter Schlaganfallpatienten (Charité - Campus Benjamin Franklin).....	3
2.2 Definitionen.....	4
2.2.1 Studienpopulation und Subgruppe.....	4
2.2.2 Apparative Diagnostik und die „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ (TICI) Skala.....	5
2.2.3 Die Schlaganfallskala NIHSS.....	6
2.2.4 Die Modifizierte Rankin-Skala.....	8
2.2.5 Outcome – Parameter.....	9
2.3 Datenkontrolle und Datenbereinigung.....	10
2.4 Statistische Auswertung.....	11
3 Ergebnisse.....	12
3.1. Selektionsbias: Ausgeschlossene Patientengruppen.....	14
3.1.1 Patienten ohne Angiographie vor Akutbehandlung.....	14
3.1.2 Patienten ohne Nachweis einer Gefäßokklusion in der Angiographie.....	15
3.1.3 Patienten ohne Kontrollangiographie innerhalb 24 Stunden nach Behandlung.....	16
3.2 Studienpopulation.....	18
3.2.1 Eigenschaften: Methode der Bildgebung und Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion.....	18
3.2.2 Eigenschaften: Sozio-demographische Parameter.....	19

3.2.3	Eigenschaften: Schlaganfallschweregrad und -risikofaktoren.....	19
3.2.4	Eigenschaften: Relevante Parameter bzgl. klinischem Outcome.....	21
3.2.5	Klinisches Outcome.....	22
3.3	Subgruppenanalyse.....	26
3.3.1	Eigenschaften: Methode der Bildgebung und Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion.....	26
3.3.2	Eigenschaften: Sozio-demographische Parameter.....	27
3.3.3	Eigenschaften: Schlaganfallschweregrad und -risikofaktoren.....	27
3.3.4	Eigenschaften: Relevante Parameter bzgl. vaskuläres Outcom.....	28
3.3.5	Vaskuläres Outcome.....	29
4	Diskussion.....	31
	Literaturverzeichnis.....	39
	Anhang	
	Lebenslauf.....	43
	Publikationsliste.....	45
	Eidesstattliche Versicherung.....	46
	Widmung und Danksagung.....	47

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Schlüsselfragen zur Klassifizierung der modifizierten Rankin-Skala

Tab.2: Patienten mit und ohne Angiographie vor Akutbehandlung, univariater Vergleich

Tab.3: Patienten mit und ohne Gefäßokklusion in der Angiographie, univariater Vergleich

Tab.4: Patienten mit und ohne Kontrollangiographie innerhalb 24 Stunden nach Behandlung, univariater Vergleich

Tab.5: Eigenschaften der Studienpopulation: Methode der Bildgebung und Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion

Tab.6: Eigenschaften der Studienpopulation: Sozio-demographische Parameter

Tab.7: Eigenschaften der Studienpopulation: Schlaganfallschweregrad und –risikofaktoren

Tab.8: Eigenschaften der Studienpopulation: Relevante Parameter bzgl. klinisches Outcome

Tab.9: Erhaltene Unabhängigkeit nach 3 Monaten ($mRS \leq 2$) in der Studienpopulation, univariater Vergleich

Tab. 10: Patienten mit ($mRS \leq 2$) und ohne ($mRS > 2$) erhaltener Unabhängigkeit 3 Monate nach Schlaganfall, univariater Vergleich

Tab.11: Weitere klinische Outcome-Parameter in der Studienpopulation, univariater Vergleich

Tab.12: Eigenschaften der Subgruppe: Methode der Bildgebung und Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion

Tab.13: Eigenschaften der Subgruppe: Sozio-demographische Parameter

Tab.14: Eigenschaften der Subgruppe: Schlaganfallschweregrad und –risikofaktoren

Tab.15: Eigenschaften der Subgruppe: Relevante Parameter bzgl. vaskuläres Outcome

Tab.16: Erfolgreiche Rekanalisation der ACM in der Subgruppe (TICI 2b-3), univariater Vergleich

Tab.17: Patienten mit (TICI 2b-3) und ohne (TICI 0-2a) erfolgreicher Rekanalisation der ACM in der Subgruppe, univariater Vergleich.

Tab.18: Multivariate Regressionsanalyse für erfolgreiche Rekanalisation der ACM (TICI 2b-3) in der Subgruppe

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: TICl (Thrombolysis in Cerebral Infarction) Skala

Abb.2: Modifizierte Rankin-Skala

Abb.3: Ausgeschlossene Patientengruppen (Selektionsbias)

Abb.4: Erhaltene Unabhängigkeit nach 3 Monaten ($mRS \leq 2$) in der Studienpopulation

Abb.5: Anteilige Darstellung der mRS-Punktwerte im Gruppenvergleich
(Studienpopulation)

Abb.6: Weitere klinische Outcome-Parameter in der Studienpopulation

Abb.7: Erfolgreiche Rekanalisation der ACM (TICl 2b-3) in der Subgruppe

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACI-O	Arteria carotis interna-Okklusion
eACI-O	extrakranielle ACI-O
ACM	Arteria cerebri media
ACM-O	Arteria cerebri media-Verschluss
b. A.	bei Aufnahme
CT	Computertomographie
CT-A	CT-Angiographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging (Diffusionsgewichtete Aufnahme)
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiogramm
GO	Gefäßokklusion
IA	Intra-arteriell
IQR	Interquartile Range (Interquartilbereich)
IV	Intravenös
MR-A	MR-Angiographie
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
M1	Hauptstamm der A. cerebri media
M2	Äste der A. cerebri media nach der ersten Aufgabelung

M3	Äste der A. cerebri media nach Aufgabelung der M2-Äste
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OTT	Onset to treatment time (Zeitspanne Symptombeginn-Therapiebeginn)
PWI	Perfusion Weighted Imaging (Perfusionsgewichtete Aufnahme)
rt-PA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator)
SICB	Symptomatische Intrazerebrale Blutung
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TOAST	Trial of Org in Acute Stroke Treatment
TOF-MRA	Time of Flight-MRA (nicht-kontrastmittelgestützte MRA)

Kurzzusammenfassung

Hintergrund

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Tandem-Okklusion hirnersorgender Arterien im vorderen Stromgebiet (zeitgleiche Okklusion der extrakraniellen A. carotis interna und der ipsilateralen A. cerebri media) das klinische und vaskuläre Outcome intravenös (IV) mit Alteplase behandelter Schlaganfallpatienten beeinflusst.

Methoden

Aus einer fortlaufend geführten Datenbank mit akut behandelten Schlaganfallpatienten wurden alle Patienten identifiziert, die in einer Magnetresonanz- oder Computertomogramm-Angiographie (MR-A, CT-A) vor IV Thrombolyse eine A. cerebri media-Okklusion (ACM-O) mit oder ohne ipsilaterale extrakranielle A. carotis interna-Okklusion (eACI-O) (Tandem-Okklusion) aufgewiesen hatten. Die Symptome bestanden bei allen Patienten nicht länger als 4,5 Stunden. Patienten mit Tandem-Okklusion wurden mit Patienten welche eine singuläre ACM-O aufwiesen hinsichtlich des guten klinischen Outcomes 3 Monate nach Ereignis verglichen. Dazu diente die modifizierte Rankin-Skala (mRS). Als gutes klinisches Outcome wurde ein mRS ≤ 2 definiert. Zusätzlich wurden die Patienten hinsichtlich der Rate an symptomatischer intrazerebraler Blutung (sICB) und dem Auftreten einer Pneumonie verglichen.

Bei einem Teil dieser Studienpopulation wurde innerhalb von 24h eine erneute MR-A oder CT-A durchgeführt. In dieser Subpopulation wurden Patienten mit Tandem-Okklusion mit Patienten welche eine singuläre ACM-O aufwiesen hinsichtlich der erfolgreichen Rekanalisationsrate der ACM verglichen. Hierfür diente die Thrombolysis in Cerebral Infarction Skala (TICI). Als erfolgreiche Rekanalisation wurde TICI 2b-3 festgelegt.

Ergebnisse

Von insgesamt 752 Patienten erhielten 375 eine Angiographie vor Einleitung der Akutbehandlung. Von 375 Patienten hatten 110 Patienten eine akute singuläre ACM-O oder eine akute Tandem-Okklusion. Von 110 Patienten hatten 83% (91) eine singuläre ACM-O und 17 % (19) eine Tandem-Okklusion. Die Patienten mit einer Tandem-Okklusion waren initial klinisch schwerer betroffen (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); Median [IQR] 18 [13-22] vs. 14 [7-19], $p=0.03$), hatten seltener ein

gutes klinisches Outcome (mRS \leq 2: 11% vs. 48%; p 0,02) und häufiger eine Pneumonie nach Schlaganfall (53% vs. 17%, p<0,01) als Patienten mit einer singulären ACM-O. Die Rate an sICB war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

In der Subpopulation der Patienten mit Gefäßdarstellung nach IV Thrombolyse hatten 20% (13) eine Tandem-Okklusion. Die Patienten mit einer Tandem-Okklusion hatten seltener eine erfolgreiche Rekanalisation der ACM (TICI2b-3: 23% vs. 59%; p=0.03). In einer multivariaten Regressionsanalyse für erfolgreiche Rekanalisation der ACM (adjustiert für Alter, Schlaganfallschweregrad, Zeit zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn und Lokalisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses) war eine Tandem-Okklusion mit einer fehlenden erfolgreichen Rekanalisation der ACM assoziiert; TICI2b-3 (OR [95% CI]= 4,24 [1,04-17,31]; p=0,04). Die eICA-O rekanalisierte zu 85% (11).

Schlussfolgerung

Eine Tandem-Okklusion beeinflusst das klinische und vaskuläre Outcome bei IV thrombolysierten Schlaganfallpatienten negativ.

Abstract

Background and Purpose

We aimed to describe the influence of an additional extracranial internal carotid artery occlusion (eICA-O) (tandem occlusion) on recanalization and clinical outcome in acute stroke patients with occlusion of the middle cerebral artery (MCA) undergoing intravenous (IV) thrombolysis.

Methods

Acute stroke patients with proven MCA occlusion (MCA-O) with or without eICA-O on CT-angiography (CT-A) or MR-angiography (MR-A) with a symptom onset less than 4.5hrs were identified in our ongoing thrombolysis register. Clinical outcome was assessed using the modified Rankin Scale (mRS) three months after stroke (independent outcome = mRS \leq 2). Furthermore the occurrence of post-stroke pneumonia and rate of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) were recorded as additional clinical outcome variables.

Vascular outcome was measured in a subgroup of patients with conducted follow-up angiography within 24hrs on CT-A or MR-A. Successful recanalization of MCA was defined as "Thrombolysis In Cerebral Infarction" (TICI) classification 2b-3.

Results

Out of 752 patients 375 patients had a CT-A or MR-A before administration IV rt-PA. Of these 375 patients 110 had a single MCA-O or a tandem-occlusion. Single MCA-O was seen in 85% (91) and Tandem- occlusion in 17% (19) of these 110 patients. Patients with tandem-occlusion were more severely effected (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); median [IQR] 18 [13-22] vs. 14 [7-19], $p=0.03$), had less often independent outcome (mRS \leq 2) (11% vs. 48%; $p=0.02$) and had more often post-stroke pneumonia (53% vs. 17%, $p<0.01$) than patients with MCA-O only. The rate of sICH did not differ significantly in both groups. Furthermore data of a subgroup with patients who had vascular imaging within 24 hours after IV thrombolysis was analyzed respective to the vascular outcome. Patients with eICA occlusion had lower rate of successful recanalization of occluded MCA (TICI 2b-3: 23% vs. 59%; $p=0.03$). An eICA occlusion was independently associated (OR [95% CI]=4,24 [1,04-17,31]; $p=0,04$) with absent recanalization adjusted for age, onset to treatment time, site of intracranial

vessel occlusion and NIHSS on admission. eICA-O recanalized in eleven Patients (85%).

Summary

Presence of tandem-occlusion affects clinical and vascular outcome in IV thrombolized stroke patients negatively.

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist einer der häufigsten Erkrankungen weltweit. Mit jeder Lebensdekade steigt die Inzidenz und beträgt bei 75-84 Jährigen 120-200 pro 100.000 Menschen pro Jahr. Die Prävalenz beträgt weltweit bei über 65-Jährigen 460-730 pro 100.000 Menschen.¹ In Europa beläuft sich die geschätzte Zahl neuer Schlaganfälle pro Jahr auf etwa 1 Million.² In Deutschland ist der Schlaganfall, nach dem Herzinfarkt und den Tumorerkrankungen die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für bleibende Behinderung im Erwachsenenalter.³ Die gesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Auswirkungen dieser Erkrankung sind immens. Betroffene und Angehörige müssen oft ihr Leben in vielen Facetten einschneidend ändern und sind im unterschiedlichen Maße meist für den Rest ihres Lebens auf Hilfe angewiesen. Im ersten Jahr nach Erleiden eines Schlaganfalls entstehen in Deutschland pro Überlebenden direkte Kosten von bis zu 17 051 EUR.⁴ Die entstandenen Gesamtkosten für die gesetzlichen Krankenkassen durch die Versorgung aller ersten Schlaganfallpatienten im Jahre 2004 in Deutschland wurden auf 7,1 Billionen EUR geschätzt. Die über die gesamte Lebenszeit anfallenden Kosten wurden auf etwa 50 507 EUR pro Überlebenden geschätzt.² Die Sterblichkeitsrate innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten eines Schlaganfalls beträgt in Deutschland etwa 40%.²

Etwa 80% der Schlaganfälle kommen aufgrund einer Minderdurchblutung des Hirngewebes zustande.¹ Diese ischämischen Schlaganfälle, denen ein okkludiertes hirnversorgendes Gefäß zugrunde liegt, können unterschiedliche Ursachen haben. Die TOAST-Kriterien liefern eine Möglichkeit, die Ursachen in 6 Untergruppen aufzuteilen (kardio-embolisch, makroangiopathisch, mikroangiopathisch, anders definierte Ursache, konkurrierende Ursachen, unklar).⁵

Die einzig zugelassene kausale Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls zur Akutbehandlung ist die gewichtsadaptierte intravenöse (IV) Therapie mit Alteplase (rt-PA= recombinant tissue plasminogen activator / rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator).⁶ Obwohl das Zeitfenster für diese Therapie vor einigen Jahren erweitert wurde, ist sie weiterhin lediglich für ein sehr enges Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Auftreten der Schlaganfallsymptome zugelassen.⁷ Nicht jeder

Schlaganfallpatient profitiert gleich gut von dieser Therapie. Bisherige Studien konnten zeigen, dass die Thrombuslänge im okkludierten Gefäß⁸ und die proximale Lokalisation des betroffenen Gefäßes⁹⁻¹¹ Prädiktoren für eine schlechte klinische Prognose (klinisches Outcome) darstellen. Bei diesen Patienten kommt es signifikant seltener zu einer erfolgreichen Rekanalisation des okkludierten Gefäßes. Die Assoziation zwischen früher Rekanalisation des initial okkludierten Gefäßes mit einem guten klinischen Outcome wurde bereits durch diverse Studien belegt.^{9,11,12}

Patienten mit einer extrakraniellen A. carotis interna-Okklusion (eACI-O) und ipsilateraler A. cerebri media-Okklusion (ACM-O) (Tandem-Okklusion) stellen in Anbetracht der Tatsache, dass zwei große hirnversorgende Gefäße verschlossen sind, eine besondere Untergruppe der Schlaganfallpatienten dar. Die Bedeutung und der Einfluss einer Tandem-Okklusion auf die klinische Prognose und die intrakranielle Gefäßrekanalisation nach IV rt-PA Therapie ist bisher kontrovers diskutiert worden.¹³⁻¹⁶ Einige der bisherigen Studien zu diesem Thema nutzten hauptsächlich oder ausschließlich die Duplex- und transkraniale Dopplersonographie zur Gefäßdarstellung.^{15,17} Nur in zwei uns bekannten Studien erfolgte die Gefäßdarstellung ausschließlich durch die MR-Angiographie.^{14,16} Diese beiden Studien kamen zu kontroversen Ergebnissen, Thomalla et. al berichteten keinen Einfluss einer Tandem-Okklusion auf die klinische Prognose und die intrakranielle Gefäßrekanalisation¹⁴ wobei Derex et. al in beiden Punkten einen negativen Effekt beschrieben.¹⁶

Die eskalierten Therapieansätze im Rahmen der akuten Schlaganfallbehandlung wie z.B. die intra-arterielle (IA) lokale Gabe von rt-PA und/oder endovaskuläre mechanische Neurothrombektomie (mNT) gewinnen zunehmend an Bedeutung und stellen eine vielversprechende Option dar. In den bisher hierzu veröffentlichten nicht randomisierten Studien konnten bei Patienten mit proximal lokalisierten Okklusionen der hirnversorgenden Gefäße deutlich erfolgreiche Rekanalisationsraten im Vergleich zur IV Behandlung mit rt-PA gezeigt werden.¹⁸ Doch konnten drei kürzlich publizierte prospektiv randomisierte Studien die generelle Überlegenheit dieser eskalierten Therapieregime gegenüber der Standardtherapie mit IV rt-PA nicht zeigen.¹⁹⁻²¹ In Zukunft müssen die Fragen beantwortet werden, ob zum Einen das Studiendesign dieser drei Studien gut genug war und ob diese eskalierten Therapieansätze ggf. bei

speziellen Untergruppen, wie z.B. Schlaganfallpatienten mit Tandem-Okklusion, dennoch erfolgreich eingesetzt werden können.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Einfluss einer Tandem-Okklusion auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Rekanalisation der ACM und auf das klinische Outcome bei IV mit rt-PA behandelten Schlaganfallpatienten zu untersuchen. Wir vermuteten, dass sowohl die Rekanalisation als auch das klinische Outcome negativ beeinflusst werden und somit solche Patienten von einer aggressiveren Therapie profitieren könnten.

2 Methoden

2.1 Lokale Datenbank akut behandelter Schlaganfallpatienten (Charité - Campus Benjamin Franklin)

An der Neurologischen Klinik am Campus Benjamin Franklin der Charité wird eine fortlaufende Datenbank mit allen akut behandelten Schlaganfallpatienten geführt. Erfasst werden neben sozio-demographischen Parametern der Schlaganfallschweregrad (NIHSS, siehe 2.2.3), Schlaganfallrisikofaktoren, relevante Vormedikation, Therapieart (IV rt-PA und/oder IA rt-PA und/oder interventionelle endovaskuläre Therapie), therapierelevante Zeiten (z.B. OTT = onset-to-treatment-time), Infarktlokalisierung, Infarktursache,⁵ radiologische Befunde der Parenchym- und Gefäßdiagnostik, relevante Laborparameter (z.B. Gerinnungswerte oder C-reaktives Protein), therapie- und schlaganfallassoziierte Komplikationen (z.B. allergische Reaktionen, intrazerebrale Blutungen, Pneumonien) und den Behinderungsgrad der Patienten gemessen an der Funktionalität im alltäglichen Leben (mRS, siehe 2.2.4) bei Aufnahme und als Maß für das klinische Outcome 3 Monate nach Schlaganfall.²² Diese Datenbank diente als Grundlage für die vorgelegte Dissertationsschrift. Über einen Zeitraum von 12 Monaten habe ich täglich alle stationär neu aufgenommenen Patienten am Campus Benjamin Franklin der Charité nach akuten Schlaganfallpatienten durchgesehen (N=1212). Alle Patienten die eine thrombolytische Therapie bekamen

wurden in die oben erwähnte Datenbank aufgenommen (N=219 Patienten). In regelmäßigen Abständen habe ich anhand der Patientenakten und der im KIS (Klinikinterne Software zur Verwaltung und Bearbeitung patientenbezogener Daten) festgehaltenen personenbezogenen Daten die oben erwähnten Parameter vervollständigt und in diesem Rahmen auch die telefonische Nachbefragung (mRS-Punktwert nach 3 Monaten; siehe 2.2.4) (N=202) durchgeführt.

Zur Beantwortung der grundlegenden Fragestellung dieser Arbeit war es notwendig zu wissen, ob eine Angiographie vor Initiierung der Therapie angefertigt wurde, in dieser Angiographie ein Verschluss der ACM und ggf. der ACI gesehen wurde und eine Kontrollangiographie innerhalb der ersten 24 Stunden angefertigt wurde.

Die Information über einen detektierten Gefäßverschluss, extra- wie auch intrakraniell, war in der Datenbank festgehalten. Ich habe retrospektiv die radiologischen Datensätze aller Patienten mit einer dokumentierten Okklusion eines intrakraniellen Gefäßes nach Zeitpunkt der Angiographien und Korrektheit des dokumentierten Gefäßbefundes nachgesehen (N=223). In den Kontrollangiographien habe ich den Gefäßbefund anhand der TICI-Skala (siehe 2.2.2) beurteilt. Alle meinerseits erhobene Befunde bezüglich Rekanalisation wurden von einem Facharzt für Neuroradiologie kontrolliert.

2.2 Definitionen

2.2.1 Studienpopulation und Subgruppe

In unsere Auswertung wurden Patienten mit einem Hirninfarkt im vorderen Kreislauf aufgenommen, deren Symptome bei Aufnahme ins Krankenhaus nicht länger als 4,5 Stunden bestanden, IV mit rt-PA behandelt wurden und in einer Angiographie (MR- oder CT-A) vor Therapieeinleitung eine singuläre ACM-O oder eine Tandem-Okklusion nachgewiesen wurde. Das klinische Outcome (siehe 2.2.5) wurde anhand dieser Studienpopulation untersucht.

Subgruppe

Alle Patienten aus der oben beschriebenen Studienpopulationen bei denen innerhalb von 24 Stunden nach Therapie eine Kontrollangiographie (MR- oder CT-A) durchgeführt wurde, bildeten die Subgruppe. Anhand dieser Subgruppe wurde die Rate an erfolgreicher Gefäßrekanalisation (vaskuläres Outcome siehe 2.2.5) untersucht.

Alle Patienten wurden im Zeitraum Mai 2008 bis November 2011 stationär behandelt. Patienten mit fehlender Angiographie vor Therapieeinleitung, nicht nachweisbarem Gefäßverschluss in der angefertigten Angiographie, einem Karotis-T-Verschluss und sämtlich eskalierendem Therapieansatz wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Subgruppe wurden jeweils Patienten mit singulärer ACM-O hinsichtlich der Outcome-Parameter (siehe 2.2.5) mit Patienten verglichen die eine Tandem-Okklusion aufwiesen.

2.2.2 Apparative Diagnostik und die „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ Skala

In unserer Studienpopulation erfolgte die kraniale Bildgebung mit Parenchym- und Gefäßdarstellung mit einem 3-tesla Magnetresonanztomogramm (MRT/MR) (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) im Rahmen eines standardisierten Schlaganfall-Protokolls welches eine intrakranielle Time of Flight (TOF) MR-Angiographie (MR-A) enthielt. Details zu diesem Protokoll wurden zuvor bereits publiziert.²⁰ Einige Patienten in unserer Studienpopulation wurden in einem Computertomogramm (CT) (Siemens, Siemens Sensation 16; 64 rows, Erlangen, Deutschland) untersucht, wo eine kontrastmittelgestützte Darstellung der hirnersorgenden Gefäße mittels einer CT-Angiographie (CT-A) erfolgte.

Zur Beurteilung der Rekanalisation der ACM in den Kontrollangiographien der Subgruppe (siehe 2.2.1) wurde die „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ (TICI) Skala genutzt.^{24,25} Folgende Abbildung zeigt in einem Organigramm die Einstufung der Rekanalisation nach der TICI-Skala.

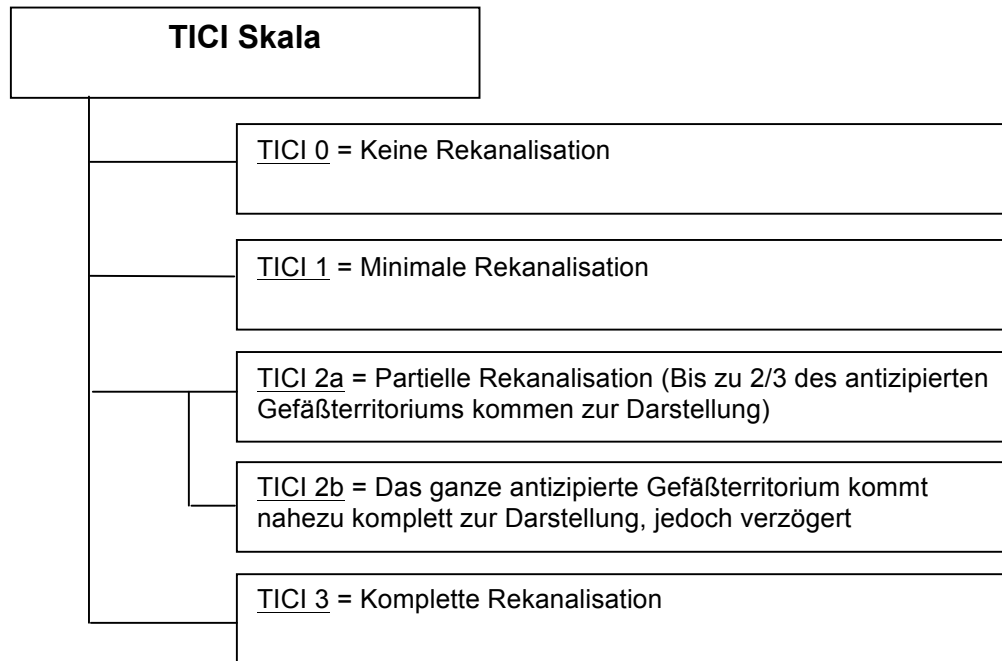


Abb.1: TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) Skala

2.2.3 Die Schlaganfallskala NIHSS

Die NIHSS-Skala (NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale) ist ein Messinstrument um Schlaganfallssymptome standardisiert und valide zu erfassen und somit vergleichbar zu machen. Sie liegt in validierter deutscher Übersetzung vor.²⁶

Anhand vorgefertigter Formulare (siehe unten: Kurzanleitung NIHSS) oder durch Ausfüllen eines implementierten Zusatzes im digitalen Rettungssellenschein an allen Campi der Charité wird für jeden Schlaganfallpatienten ein NIHSS-Punktwert bei Aufnahme ermittelt. Es müssen 13 Fragen zu möglichen Schlaganfallssymptomen beantwortet werden (siehe Kurzanleitung unten). Für jedes aufgelistete Symptom bzw. dessen Ausprägung werden Punkte vergeben, deren Summe am Ende als objektive Messgröße für den Schweregrad des Schlaganfalls steht. Der Stellenwert dieser Skala im klinischen Alltag ist immens. Sie dient als Messinstrument für das neurologische Defizit jedes Patienten, an welcher sich die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit rt-PA orientiert. Zudem ist die Verwendung dieser Skala in Studien zum Schlaganfall allgegenwärtig.

Methoden

Kurzanleitung NIHSS

	Punkte
Bewusstseinszustand	
• Wach, unmittelbar antwortend	0
• Benommen, durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen zu bewegen	1
• Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein oder somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen	2
• Komatös, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder gar nicht mehr	3
Fragen zum Bewusstseinszustand (Monat, Alter des Patienten)	
• Beantwortet beide Fragen richtig	0
• Beantwortet eine Frage richtig	1
• Beantwortet keine Frage richtig	2
Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes (Augen öffnen/Schließen, Faust machen/öffnen ggf. Pantomime)	
• Führt beide Aufgaben richtig aus	0
• Führt eine Aufgabe richtig aus	1
• Führt keine Aufgabe richtig aus	2
Blickbewegungen (Blick folgt dem Finger des Untersuchers)	
• Normal	0
• Partielle Blickparese (Blickrichtung eines oder beider Augen abnormal, noch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese)	1
• Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese	2
Gesichtsfelder (visuelle Gesten oder Finger zählen)	
• Keine Gesichtsfeldeinschränkung	0
• Partielle Hemianopsie	1
• Komplette Hemianopsie	2
• Bilaterale Hemianopsie (Blindheit inkl. kortikaler Blindheit)	3
Faziale Parese (Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen)	
• Normale symmetrische Bewegungen	0
• Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)	1
• Partielle Parese (vollst./fast vollst. Parese des unteren Gesichts)	2
• Vollständige Parese von einer oder zwei Seiten (oberer Teil des Gesichts ist mitbetroffen)	3
Motorik Arme/Beine (links/rechts) Arme in 90° und Beine in 30° Position bringen; je Extremität eine Einstufung	
• Kein Absinken (Arm wird über 10 Sek. / Bein wird über 5 Sekunden)	0
• Absinken des Arms vor Ablauf der 10 Sek. / Bein vor Ablauf der 5 Sek. Unterlage wird nicht berührt	1
• Anheben gegen Schwerkraft möglich (Arm erreicht 90° nicht oder kann dies nicht halten, sinkt auf Unterlage ab / Bein erreicht 30° nicht oder kann dies nicht halten, sinkt auf Unterlage ab)	2
• Kein Aktives Anheben der Extremität möglich, Muskelkontraktionen noch ersichtlich	3
• Keine Bewegung	4
Extremitätenataxie	
• Fehlend	0
• In einer Extremität vorhanden	1
• In zwei Extremitäten vorhanden	2
Sensibilität (Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht)	
• Kein Sensibilitätsverlust	0
• Leichter – mittelschwerer Sensibilitätsverlust (Reduzierte aber noch vorhandene Wahrnehmung)	1
• Schwerer – vollständiger Sensibilitätsverlust	2
Sprache (Benennen von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste)	
• Keine Aphasie	0
• Leichte – mittelschwere Aphasie	1
• Schwere Aphasie (Gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt)	2
• Stumm, globale Aphasie	
Dysarthrie (Vorlesen der Wortliste)	
• Normal	0
• Leicht-mittelschwer, einige Wörter werden verwaschen ausgesprochen	1
• Schwer, unverständliche verwaschene Sprache die nicht eine Aphasie ist	2
Auslöschung und Nichtbeachtung (früher Neglect)	
• Keine Abnormalität	0

• Halbseitige vis., takt., audit., räuml. oder personenbez. Unaufmerksamkeit	1
• Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit, Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	2

2.2.4 Die modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) ist ein standardisiertes und validiertes Messinstrument um den Behinderungsgrad der Patienten, gemessen an der Funktionseinschränkung im alltäglichen Leben, nach einem Schlaganfall objektiv und vergleichbar darstellen zu können. Sie liegt in validierter deutscher Übersetzung vor.²⁶ Diese Skala wird im klinischen Alltag und in Studien zur Objektivierung des Behinderungsgrades nach Schlaganfall genutzt und dient als Maßeinheit für das klinische Outcome in vielen Studien. Abb. 2 zeigt die modifizierte Rankin-Skala in einem Organigramm.

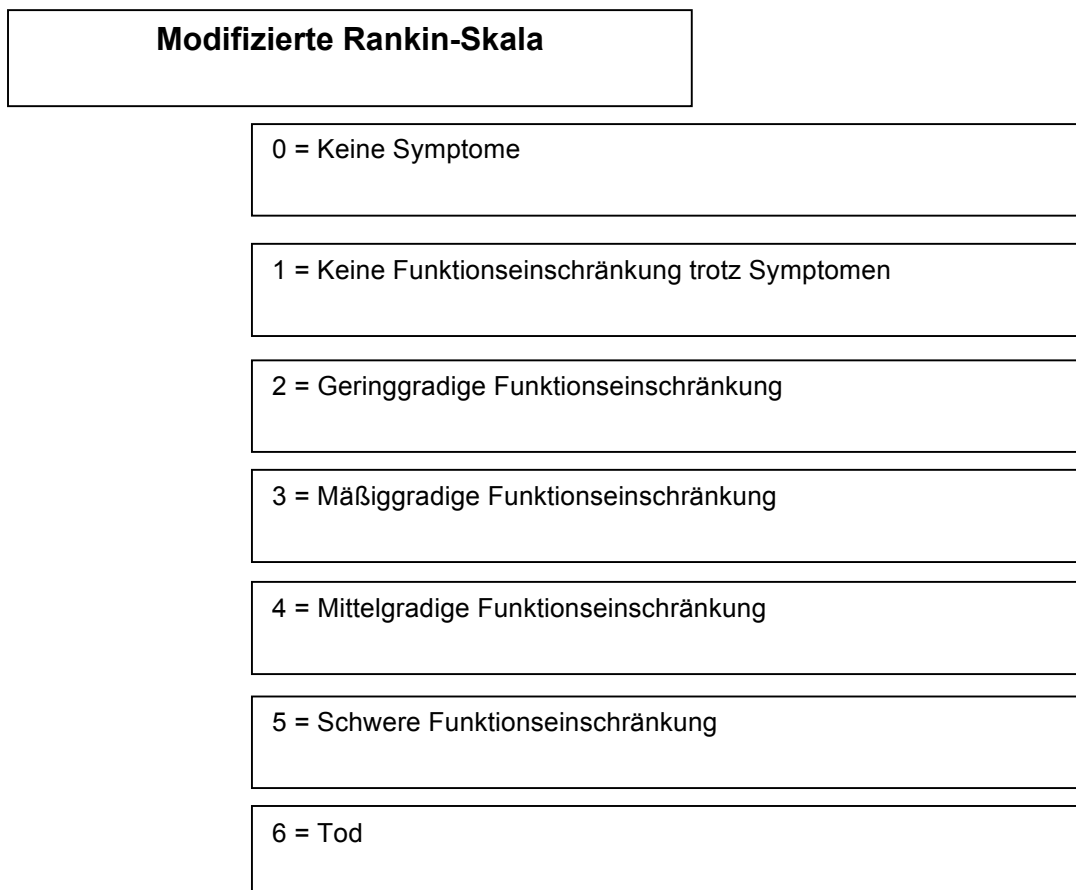


Abb. 2: Modifizierte Rankin-Skala

Anhand der in Tab.1 aufgeführten Schlüsselfragen ist es möglich, die Funktionseinschränkung der Patienten zu beurteilen und somit den mRS-Punktwert zu bestimmen.

Tab. 1: Schlüsselfragen zur Klassifizierung der modifizierten Rankin-Skala

		mRS
Bestehen noch Symptome vom Schlaganfall?	Nein	0
	Ja	1
Können alle vorherigen Aktivitäten selbständig durchgeführt werden?	Ja	1
	Nein	2
Besteht Unabhängigkeit im alltäglichen Leben (Anziehen, Waschen, Benutzen der Toilette, Regeln der Finanzen)?	Ja	2
	Nein	3
Kann für eine Woche alleine gelassen werden?		
Kann ohne Hilfe Gehen (Gehunterstützung ist erlaubt)?	Ja	3
Kann für einen Tag allein gelassen werden?	Nein	4
Kann für einige Stunden alleine gelassen werden?	Ja	4
	Nein	5

Alle Befunder (inklusive dem Verfasser dieser Dissertationsschrift) absolvieren in regelmäßigen Abständen ein Training zur Anwendung sowohl des mRS als auch des NIHSS, welches mit einem Zertifikat abgeschlossen wird.

2.2.5 Outcome-Parameter

Klinische Outcome-Parameter

Der primäre klinische Outcome-Parameter war die erhaltene Unabhängigkeit im alltäglichen Leben 3 Monate nach Schlaganfall. Gemessen wurde dies anhand der modifizierten Rankin-Skala. Hierfür wurden die Patienten oder die Angehörigen telefonisch anhand einer deutschsprachigen, standardisierten und validierten Version der modifizierten Rankin-Skala befragt.²⁶ Als gutes klinisches Outcome wurde die erhaltene Unabhängigkeit im alltäglichen Leben, entsprechend dem Erreichen eines

Punktwerts von 2 oder weniger auf der modifizierten Rankin-Skala definiert (siehe auch 2.2.4).

Ein weiterer klinischer Outcome-Parameter war die Pneumonierate nach Schlaganfall. Hierzu wurden alle neu aufgetreten klinisch diagnostizierten Pneumonien nach Schlaganfall während der stationären Versorgung registriert.³ Als weiterer klinischer Outcome-Parameter diente die Rate an symptomatischer intrazerebraler Blutung (sICB). Als symptomatisch wurde eine intrazerebrale Blutung erst erachtet, wenn es parallel zur Detektion jeglicher intrazerebralen Hämorrhagisierung in einer Folgebildgebung bis zu 36 Stunden nach Schlaganfall, zu einer dadurch erklärbaren klinischen Verschlechterung des Patienten (Zunahme auf der NIHSS-Skala von mindestens 4 Punkten) gekommen war (ECASS Kriterien).²⁷ Als letzter klinischer Outcome-Parameter diente als Maß für die frühe Mortalität das Versterben innerhalb der ersten 7 Tage nach Schlaganfall.²⁸

Vaskulärer Outcome-Parameter

In einer Subgruppenanalyse (siehe 2.2.1) wurde als erfolgreiche Rekanalisation der ACM das Erreichen von TICI 2b-3 in der jeweiligen Kontroll-Angiographie nach IV rt-PA-Therapie festgelegt.²⁹ Alle bildgebenden Befunde wurden von einem Facharzt für Neuroradiologie supervidiert.

2.3 Datenkontrolle und Datenbereinigung

Sämtliche Daten der unter 2.1 näher erläuterten Datenbank wurden von ärztlichem Personal oder Promovierenden im Fach Medizin gepflegt. Bei Auswertung dieser Daten wurde auf die Plausibilität der Parameter geachtet und wenn nötig im Nachhinein kontrolliert. Unplausible aber korrekt erhobene Daten wurden als Ausreißer definiert und eingeschlossen.

2.4 Statistische Auswertung

Im Fokus der statistischen Auswertung stand der Vergleich der Patienten mit singulärer ACM-O und Tandem-Okklusion hinsichtlich der erhaltenen Unabhängigkeit im alltäglichen Leben, das Auftreten einer Pneumonie nach Schlaganfall, das Auftreten einer sICB nach IV rt-PA Behandlung, Tod innerhalb der ersten 7 Tage nach Schlaganfall und erfolgreicher Rekanalisation der ACM.

Für kategorielle Variablen wurde in univariaten Analysen die statistische Signifikanz mit dem Pearson's χ -test bestimmt. Für kontinuierliche Variablen wurde die statistische Signifikanz mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U Test berechnet. Der Median und die Interquartilabstände der kontinuierlichen oder ordinalen Variablen wurde in einer explorativen Datenanalyse errechnet und zunächst für alle Patienten, weiterhin jeweils getrennt für Patienten mit singulärem ACM-O und Tandem-Okklusion angegeben.

In einer multivariablen Regressionsanalyse wurden die „Odds Ratio“ (OR) und korrespondierend die Konfidenzintervalle (CI) (95%) für das Auftreten einer erfolgreichen Rekanalisation der ACM (TICI 2b-3) in der Subpopulation untersucht. Hierbei wurde für die statistisch nachgewiesenen Unterschiede der beiden Gruppen ($p < 0,05$) und für die aus der Literatur bekannten relevanten Parameter adjustiert. Dies waren Alter, onset-to-treatment time, Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion und NIHSS-Punktwerts bei Aufnahme. Eine schrittweise rückwärtsgerichtete logistische Regression mit den genannten Parametern wurde durchgeführt.

Alle Tests waren zweiseitig und die statistische Signifikanz wurde bei einem Alpha-Level von 0,05 definiert. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 19 für Windows durchgeführt.

3 Ergebnisse

Aus oben erwähnter lokaler Datenbank (siehe 2.1) mit akut behandelten Schlaganfallpatienten (N=752) wurden 375 Patienten mit einer angefertigten Angiographie (MR-A oder CT-A) vor Therapie identifiziert. Von diesen Patienten hatten 223 Patienten einen detektierten Gefäßverschluss in dieser Angiographie. Nach Ausschluss aller Patienten mit eskalierten Therapieansätzen, Patienten mit unklarem Zeitfenster und Patienten mit einem Gefäßverschluss im hinteren Kreislauf (A. basilaris, Aa. Vertebralia oder A. cerebri posterior) verblieben 110 Patienten, welche die Studienpopulation dieser Analyse darstellten. Alle zuvor definierten klinischen Outcome-Parameter (siehe 2.2.5) wurden anhand der Daten dieser Population analysiert und werden im Kapitel 3.2.5 dargestellt.

Von allen Patienten erhielten 66 innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapie eine Kontrollangiographie (MR- oder CT-A) und bildeten die unter 2.2.1 beschriebene Subgruppe. Anhand der Daten dieser Subgruppe wurde das zuvor definierte vaskuläre Outcome (siehe 2.2.5) untersucht. Die Ergebnisse zum vaskulären Outcome werden im Kapitel 3.3.5 dargestellt.

Das folgende Organigramm (Abb. 3) zeigt ausgehend von der Gesamtzahl der akut behandelten Schlaganfallpatienten (N~3000) die einzelnen Schritte die zur Formierung der Studienpopulation und der Subgruppe geführt haben. Horizontale Pfeile verweisen auf die ausgeschlossenen Patientengruppen. Die Studienpopulation und die Subpopulation sind in abgerundeten Rechtecken und die jeweils miteinander zu vergleichenden Patientengruppen (ACM-O, Tandem-Okklusion) sind in ovalen Formen dargestellt.

Ergebnisse

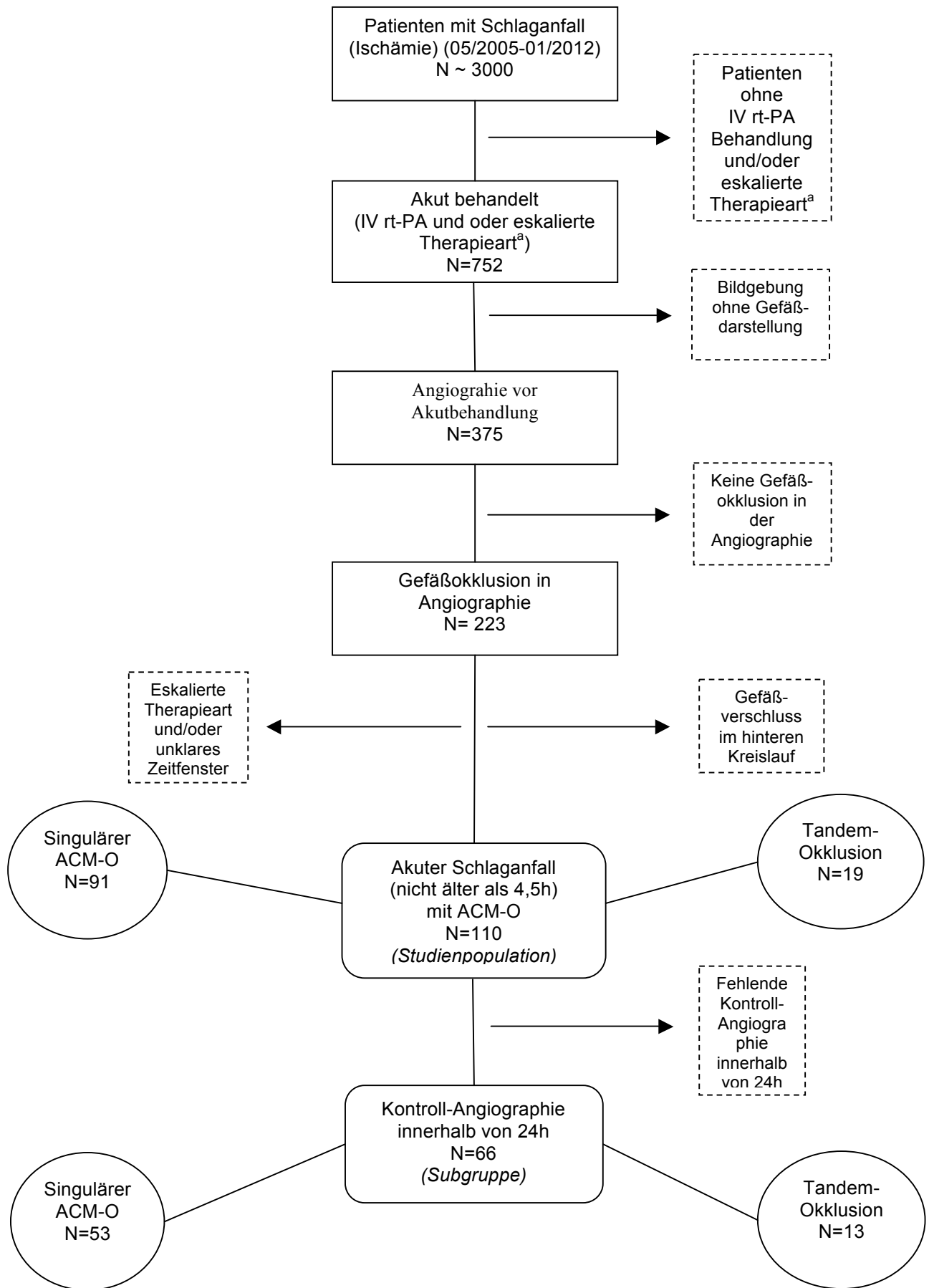


Abb. 3: Ausgeschlossene Patientengruppen (Selektionsbias)
a) IA rt-PA und/oder mechanische Neurothrombektomie

3.1 Selektionsbias: Ausgeschlossene Patientengruppen

Um den Selektionsbias (ungewollte Verzerrung des untersuchten Effekts) genauer zu erfassen, werden in diesem Kapitel die aus der Analyse ausgeschlossenen Patientengruppen beschrieben. Zunächst werden die Eigenschaften der Patienten ohne Gefäßdarstellung im Vergleich zu der Population mit Gefäßdarstellung vor Akuttherapie aufgeführt. Anschließend werden die Patienten ohne Nachweis einer Gefäßokklusion vergleichend zu den Patienten mit Gefäßokklusion dargestellt. Abschließend werden Patienten mit fehlender und angefertigter Kontrollangiographie innerhalb von 24 Stunden miteinander verglichen.

3.1.1 Patienten ohne Angiographie vor Akutbehandlung

Ein entscheidendes Einschlusskriterium war die vor Akutbehandlung veranlasste Angiographie (MR-A oder CT-A) (siehe 2.2.1), so dass alle Patienten, die eine solche Angiographie nicht bekamen aus der endgültigen Analyse ausgeschlossen wurden. In den hier aufgelisteten Eigenschaften unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant in der Bildgebungsmethode, in der Eigenschaft vor dem Ereignis selbstversorgend gewesen zu sein und im Kreatinin-Wert im Serum bei Aufnahme voneinander. Alle Patienten die eine Angiographie vor Akutbehandlung erhielten wurden zu 71% im Kernspintomographen untersucht wobei die Patienten ohne Angiographie lediglich zu 1% im Kernspintomographen untersucht wurden ($p < 0,01$). Die Patienten, die vor dem Ereignis nicht in der Lage waren sich selbst zu versorgen, d.h. entweder zu Hause Hilfe in den Aktivitäten des täglichen Lebens gebraucht haben oder gar in einer Pflegeeinrichtung lebten, bekamen vor Akutbehandlung seltener eine Angiographie (64% vs. 71%, $p = 0,03$). Patienten ohne Angiographie vor Akutbehandlung hatten im Median einen höheren Kreatinin-Wert im Serum als Patienten mit Angiographie vor Akutbehandlung. (Kreatinin b.A., Median: 1,00 [0,83-1,23] vs. 0,98 [0,81-1,14], $p = 0,05$). In allen anderen aufgelisteten Eigenschaften unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch nicht signifikant voneinander (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Patienten mit und ohne Angiographie vor Akutbehandlung, univariater Vergleich

	Allesamt	Mit MR-/CT-A	Ohne MR-/CT-A	p
	N=752	N=375	N=377	
Geschlecht, männlich %, (n)	51% (383)	48% (180)	54% (202)	0,11
Alter, median [IQR]	75 [66-83]	75 [65-83]	75 [67-83]	0,85
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	67% (507)	71% (267)	64% (240)	0,03
OTT ^a <180 Min. %, (n)	76% (573)	81% (263)	85% (310)	0,16
NIHSS b.A. ^b , Median, [IQR]	11 [6-17]	11 [5-18]	10 [6-16]	0,63
Bilgebung mittels MR %, (n)	36% (271)	71% (266)	1% (5)	0,00
Kreatinin b.A.^b in mg/dl [IQR]	0,99[0,82-1,18]	0,98[0,81-1,14]	1,00 [0,83-1,23]	0,05
Arterielle Hypertonie %, (n)	83% (624)	82% (309)	84% (315)	0,62
Diabetes Mellitus %, (n)	25% (185)	25% (93)	25% (92)	0,92
Hyperlipoproteinämie %, (n)	46% (342)	47% (175)	44% (167)	0,50
Nikotinkonsum %, (n)	22% (167)	22% (81)	23% (86)	0,68
Vorhofflimmern %, (n)	42% (315)	39% (145)	45% (170)	0,07
Koronare Herzerkrankung %, (n)	21% (155)	18% (68)	23% (87)	0,09

a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie; b) bei Aufnahme

3.1.2 Patienten ohne Nachweis einer Gefäßokklusion in der Angiographie

Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium war die Detektion einer Gefäßokklusion in der angefertigten Angiographie. Hier sollen nun die Eigenschaften der aufgrund des fehlenden Nachweises der Gefäßokklusion vor Akutbehandlung ausgeschlossenen Patientengruppe beschrieben werden. Tab. 3 stellt Patienten mit einer Gefäßokklusion den Patienten ohne Gefäßokklusion in der vor Akutbehandlung angefertigten Angiographie gegenüber. Patienten mit einer Gefäßokklusion waren signifikant schwerer betroffen (NIHSS-Punktwert bei Aufnahme, Median 14 [8-20] vs. 7 [4-11],

Ergebnisse

p<0,01) und hatten häufiger ein Vorhofflimmern (45% vs. 30%, p<0,01) als die Patienten ohne Detektion einer Gefäßokklusion. In allen anderen aufgelisteten Eigenschaften unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant nicht voneinander (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Patienten mit und ohne Gefäßokklusion in der Angiographie, univariater Vergleich

	Allesamt N=375	Mit GO^a N=223	Ohne GO^a N=152	p
Geschlecht, männlich %, (n)	48% (180)	46% (102)	51% (78)	0,29
Alter, median [IQR]	75 [65-83]	76 [65-83]	74 [65-82]	0,30
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	71% (267)	69% (154)	74% (113)	0,27
OTT ^b <180 Min. %, (n)	81% (263)	79% (146)	82% (117)	0,49
NIHSS b.A.^c, Median, [IQR]	11 [5-18]	14 [8-20]	7 [4-11]	<0,01
Bilgebung mittels MR %, (n)	71% (266)	73% (162)	68% (104)	0,38
Arterielle Hypertonie %, (n)	82% (309)	83% (185)	82% (124)	0,73
Diabetes Mellitus %, (n)	25% (93)	22% (48)	30% (45)	0,08
Hyperlipoproteinämie %, (n)	47% (175)	45% (99)	50% (76)	0,36
Nikotinkonsum %, (n)	22% (81)	23% (51)	20% (30)	0,47
Vorhofflimmern %, (n)	39%(145)	45% (100)	30% (45)	<0,01
Koronare Herzerkrankung %, (n)	18% (68)	18% (40)	18% (28)	0,92

a)Gefäßokklusion; b) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie; c) bei Aufnahme

3.1.3 Patienten ohne Kontrollangiographie innerhalb 24 Stunden nach Behandlung

Für das vaskuläre Outcome (siehe 2.2.5) war eine frühe Gefäßdarstellung nach Akutbehandlung unabdingbar, so dass aus der Studienpopulation (N=110) eine Subgruppe mit angefertigter Kontrollangiographie innerhalb der ersten 24 Stunden nach

Ergebnisse

Behandlung mit IV rt-PA diesbezüglich ausgewertet wurde. Diese Subgruppe unterschied sich von der Studienpopulation hinsichtlich der in Tab. 4 aufgelisteten Eigenschaften statistisch signifikant in der bildgebenden Diagnostik. Die Patienten mit einer Kontrollangiographie wurden signifikant häufiger (85% vs. 64%, $p=0,01$) initial im Kernspintomographen untersucht als die Patienten ohne Kontrollangiographie.

Tab. 4: Patienten mit und ohne Kontrollangiographie 24 Stunden nach Behandlung, univariater Vergleich

	Allesamt N=110	Mit KA^a N=66	Ohne KA^a N=44	p
Geschlecht, männlich %, (n)	42% (46)	44% (29)	39 % (17)	0,58
Alter, median [IQR]	78 [69-86]	75 [66-85]	82 [74-86]	0,07
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	59% (65)	64% (42)	52% (23)	0,26
OTT ^b <180 Min. %, (n)	81% (89)	79% (52)	84% (37)	0,49
NIHSS b.A. ^c , Median, [IQR]	15 [9-20]	13 [6-20]	16 [10-20]	0,06
Bilgebung mittels MR %, (n)	76% (84)	85% (56)	64% (28)	0,01
Arterielle Hypertonie %, (n)	81% (89)	77% (51)	86% (38)	0,24
Diabetes Mellitus %, (n)	24% (26)	21% (14)	27% (12)	0,46
Hyperlipoproteinämie %, (n)	46% (47)	47% (30)	44% (17)	0,75
Nikotinkonsum %, (n)	49% (54)	27% (18)	21% (9)	0,42
Vorhofflimmern %, (n)	49% (54)	44% (29)	57% (25)	0,19
Koronare Herzerkrankung %, (n)	18% (20)	15% (10)	23% (10)	0,31

a) Kontrollangiographie b) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie; c) bei Aufnahme

3.2 Studienpopulation

In diesem Kapitel sollen alle Ergebnisse der Studienpopulation bezogen auf die Fragestellung dieser Dissertationsschrift zunächst immer für die gesamte Studienpopulation und in der Weiterführung die Ausprägung jeder Variable getrennt für die Patienten mit singularer ACM-O im Vergleich zu den Patienten mit Tandem-Okklusion dargestellt werden.

Die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten 110 Patienten. Alle hatten eine ACM-O und 19 (17%) eine Tandem-Okklusion vor IV rt-PA Behandlung.

3.2.1 Eigenschaften: Methode der Bildgebung und Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion

Die kraniale Bildgebung der Studienpopulation (n=110) erfolgte zu 76% mittels MRT und MR-A, die restlichen 24% wurden mittels CT und CT-A diagnostiziert. Alle Patienten hatten eine angiographisch nachgewiesene ACM-O. 78% der Patienten mit einer singularen ACM-O und 68% der Patienten mit einer Tandem-Okklusion wurden im MRT untersucht. Einen proximale ACM-O (M1=Media-Hauptstamm) hatten 70% aller Patienten und eine distale ACM-O (M2/M3) hatten 30% aller Patienten. 68% der Patienten mit einer singularen ACM-O und 79% der Patienten mit einer Tandem-Okklusion hatten eine proximale ACM-O.

Tab. 5 enthält die oben genannten Parameter im univariaten Vergleich mit den dazugehörigen P-Werten. Es gab bezüglich dieser Parameter keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen.

Tab.5: Eigenschaften der Studienpopulation: Methode der Bildgebung und Lokalisation der Gefäßokklusion

	Allesamt N=110	ACM N=91	Tandem N=19	p
Bildgebung mittels MR/MR-A %, (n)	76% (84)	78% (71)	68% (13)	0,37
Proximale (M1) ACM-O %, (n)	70% (77)	68% (62)	79% (15)	0,35

3.2.2 Eigenschaften: Sozio-demographische Parameter

Von 110 Patienten waren 42% männlich. Das mediane Alter aller Patienten lag bei 78 Jahren. Patienten mit einer singulären ACM-O waren zu 39% männlich, hatten ein medianes Alter von 78 Jahren und waren zu 57% vor dem Schlaganfall selbstversorgend. In der Gruppe mit Tandem-Okklusion waren 58% der Patienten männlich, das mediane Alter lag hier bei 76 Jahren und 68% dieser Patienten waren vor dem Schlaganfall selbstversorgend. Bezüglich der hier beschriebenen sozio-demographischen Parameter gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. (Tab. 6)

Tab.6: Eigenschaften der Studienpopulation: Sozio-demographische Parameter

	Allesamt	ACM	Tandem	p
	N=110	N=91	N=19	
Geschlecht, männlich %, (n)	42% (46)	39% (35)	58% (11)	0,12
Alter, median [IQR]	78 [69-86]	78 [69-86]	76 [62-83]	0,92
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	59% (65)	57% (52)	68% (13)	0,36

3.2.3 Eigenschaften: Schlaganfallsschweregrad und –risikofaktoren

Der Schlaganfallsschweregrad wurde für alle Patienten anhand der NIHSS-Skala (siehe 2.2.3) bestimmt. Der errechnete Punktwert betrug für alle Patienten im Median 15. Für Patienten mit einer singulären ACM-O lag dieser im Median bei 14 und bei Patienten mit einer Tandem-Okklusion bei 18. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für alle Patienten wurden systematisch die Schlaganfallrisikofaktoren erfasst. Von allen Patienten hatten 81% eine arterielle Hypertonie, 24% hatten einen manifesten Diabetes Mellitus, 46% eine Hyperlipoproteinämie, 49% ein intermittierendes, paroxysmales oder chronisches Vorhofflimmern und 25% hatten einen zum Zeitpunkt des Geschehens aktuellen Nikotinkonsum. Entweder bestanden diese Diagnosen bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus oder sie wurden während des stationären Aufenthalts gestellt.

Ergebnisse

Hierfür wurde auf der Stroke Unit der Blutdruck mindestens alle 6 Stunden für 24-72 Stunden und anschließend bis zur Entlassung dreimal täglich gemessen, für jeden Patienten ein Blutzucker-Tages-Profil erstellt, in einer nüchtern abgenommenen Blutprobe die Serumwerte für Gesamt-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein, High-Density-Lipoprotein und Triglyceride bestimmt sowie eine 24-72 Stunden anhaltende Dauer-EKG-Ableitung gewährleistet. Die vorhandenen Schlaganfallrisikofaktoren bei Patienten mit einer singulären ACM-O und Patienten mit einer Tandem-Okklusion sind in Tab. 7 aufgelistet. Beide Gruppen unterschieden sich lediglich im Schweregrad des Schlaganfalls signifikant voneinander (Punktwert auf der NIHSS-Skala bei Aufnahme, Median: 14 vs. 18, p 0,03).

Tab.7: Eigenschaften der Studienpopulation: Schlaganfallschweregrad und –risikofaktoren

	Allesamt N=110	ACM N=91	Tandem N=19	P
NIHSS b.A.^a, Median [IQR]	15 [9-20]	14 [7-19]	18 [13-22]	0,03
Vorhofflimmern %, (n)	49% (54)	51% (46)	42% (8)	0,50
Arterielle Hypertonie %, (n)	81% (89)	80% (72)	90% (17)	0,30
Diabetes Mellitus %, (n)	24% (26)	25% (23)	16% (3)	0,38
Hyperlipoproteinämie %, (n)	46% (47)	48% (41)	33% (6)	0,25
Nikotinkonsum %, (n)	25% (27)	23% (21)	33% (6)	0,43

a) bei Aufnahme

3.2.4 Eigenschaften: Relevante Parameter bezüglich klinisches Outcome

Wie bisherige Studien zeigen konnten, ist neben der Zeit die vom Beginn der Schlaganfallsymptome bis zur Einleitung der Therapie verstrichenen ist, (OTT=onset to treatment time)^{11,30,31} das Alter des Patienten,¹¹ bestehende Komorbiditäten wie die Koronare Herzerkrankung, der Schweregrad des Schlaganfalls (gemessen am NIHSS-Punktwert bei Aufnahme), das Auftreten von Komplikationen der Therapie mit rt-PA (intrazerebrale Blutung) oder das Auftreten einer Pneumonie nach Schlaganfall³² für das klinische Outcome der Patienten von Bedeutung. Diese Parameter wurden für die Studienpopulation erhoben und sind in Tab. 8 dargestellt. Auch in diesen Parametern gab es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Hier sind der NIHSS-Punktwert bei Aufnahme und das Alter der Patienten aufgrund des Einflusses auf das klinische Outcome erneut aufgelistet.

Tab.8: Eigenschaften der Studienpopulation: Relevante Parameter bzgl. klinisches Outcome

	Allesamt N=110	ACM N=91	Tandem N=19	P
OTT ^a < 180min %, (n)	81% (89)	80% (73)	84% (16)	0,69
Alter, median [IQR]	78 [69-86]	72 (64-84)	76 (70-88)	0,92
Koronare Herzerkrankung %, (n)	18% (20)	17% (15)	26% (5)	0,31
NIHSS b.A.^b, median [IQR]	15 [9-20]	12 (6-17,5)	15 (13-21)	0,03
sICB ^c %, (n)	4% (4)	4% (4)	0% (0)	0,35
Pneumonie nach Schlaganfall %, (n)	23% (25)	17% (15)	53% (10)	< 0,01

a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie, b) bei Aufnahme, c) Symptomatische Intracerebrale Blutung nach IV rt-PA nach ECASS Kriterien

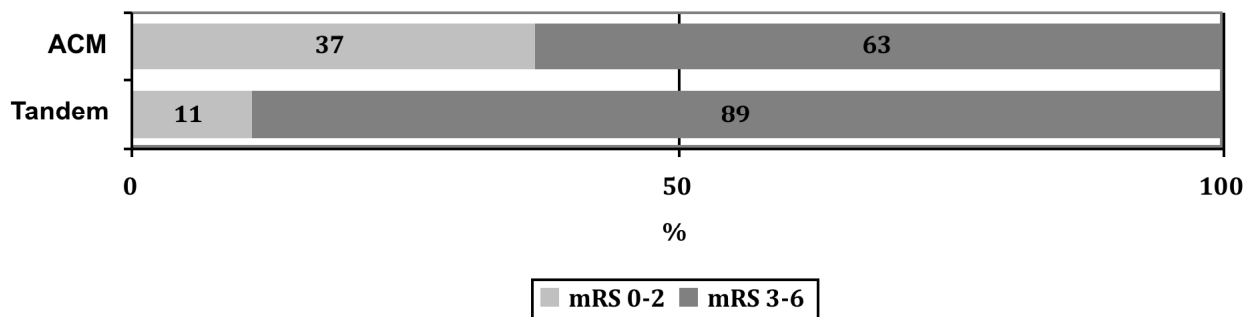
3.2.5 Klinisches Outcome

Eine erhaltene Unabhängigkeit im alltäglichen Leben, gemessen am mRS-Punktwert 3 Monate nach Schlaganfall ($mRS \leq 2$) erreichten 33% aller Patienten der Studienpopulation, bei der Gruppe mit singulärer ACM-O erreichten dies 37% und in der Gruppe mit Tandem-Okklusion erreichten dies 11%.

In einem univariaten Vergleich (Abb. 4, Tab. 9) zeigte sich, dass eine erhaltene Unabhängigkeit im alltäglichen Leben 3 Monate nach Schlaganfall ($mRS \leq 2$) bei vorhandener Tandem-Okklusion signifikant seltener vorkommt als bei Patienten mit singulärer ACM-O ($mRS \leq 2$: 11% vs. 37%, $p=0,02$).

Weiterhin wurden alle Patienten mit einer erhaltenen Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) 3 Monate nach Schlaganfall ($n=36$) mit Patienten verglichen, die nach 3 Monate ihre Unabhängigkeit verloren hatten ($mRS > 2$, $n=74$) (siehe Tab.10). Die Patienten mit erhaltener Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) waren im Vergleich zu den Patienten die ihre Unabhängigkeit verloren hatten ($mRS > 2$) signifikant häufiger vor dem Ereignis selbstversorgend (81% vs. 49%, $p<0,00$), berichteten häufiger von einem zum Zeitpunkt der Aufnahme aktuellen Nikotinkonsum (42% vs. 16%, $p<0,00$) und waren signifikant seltener an einem Diabetes mellitus erkrankt (11% vs. 30%, $p=0,03$). Des Weiteren waren diese Patienten signifikant jünger (im Median 71 vs. 82, $p<0,00$) und weniger stark vom Schlaganfall betroffen (NIHSS-Punktwert bei Aufnahme im Median 8 vs. 17, $p<0,00$).

Abb.4: Erhaltene Unabhängigkeit nach 3 Monaten ($mRS \leq 2$) in der Studienpopulation



Ergebnisse

Tab.9: Erhaltene Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS ≤ 2) in der Studienpopulation, univariater Vergleich

	Allesamt N=110	ACM N=91	Tandem N=19	p	OR unadjustiert	95% CI
Unabhängigkeit erhalten %, (n)	33% (36)	37% (34)	11% (2)	0,02	0,20	0,04-0,91

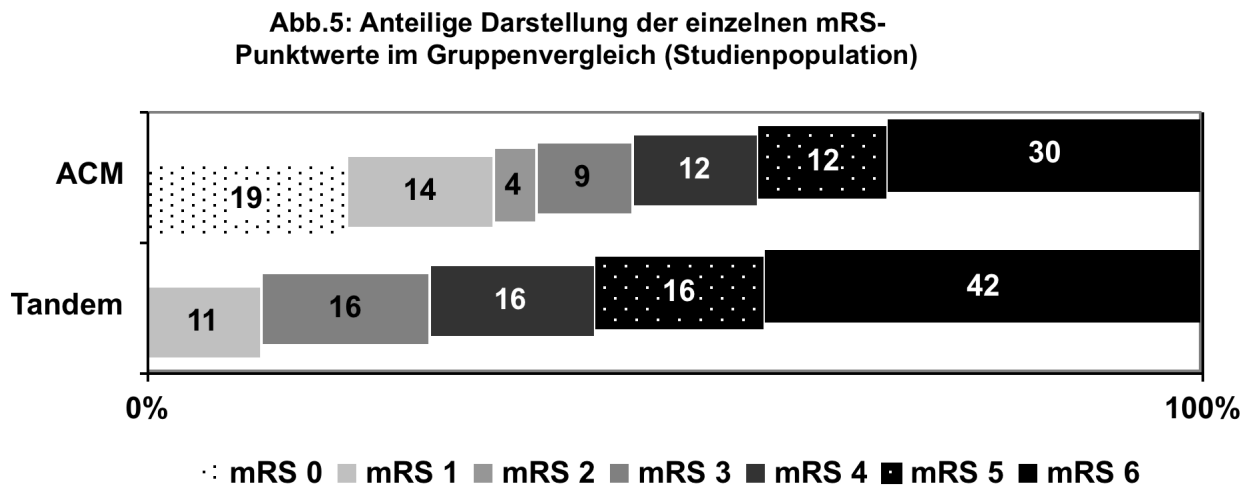
Tab. 10: Patienten mit (mRS ≤ 2) und ohne (mRS > 2) erhaltener Unabhängigkeit 3 Monate nach Schlaganfall, univariater Vergleich

	Allesamt N=110	mRS ≤ 2 N=36	mRS > 2 N=74	p
Geschlecht, männlich %, (n)	42% (46)	53% (19)	37% (27)	0,10
Alter, median [IQR]	78 [69-86]	71 [61-78]	82 [71-87]	<0,00
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	59% (65)	81% (29)	49% (36)	<0,00
OTT ^a <180 Min. %, (n)	81% (89)	83% (30)	80% (59)	0,65
NIHSS b.A.^b, Median, [IQR]	15 [9-20]	8 [5-13]	17 [13-20]	<0,00
Bilgebung mittels MR %, (n)	76% (84)	78% (28)	76% (56)	0,80
Kreatinin b.A. in mg/dl [IQR]	1,00[0,81-1,15]	0,95[0,80-1,09]	1,03[0,83-1,17]	0,22
Arterielle Hypertonie %, (n)	81% (89)	72% (26)	85% (63)	0,11
Diabetes Mellitus %, (n)	24% (26)	11% (4)	30% (22)	0,03
Hyperlipoproteinämie %, (n)	43% (47)	40% (14)	49% (33)	0,41
Nikotinkonsum %, (n)	25% (27)	42% (15)	16% (12)	<0,00
Vorhofflimmern %, (n)	49% (54)	47% (17)	50% (37)	0,79
Koronare Herzerkrankung %, (n)	18% (20)	11% (4)	22% (16)	0,18

a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie; b) bei Aufnahme

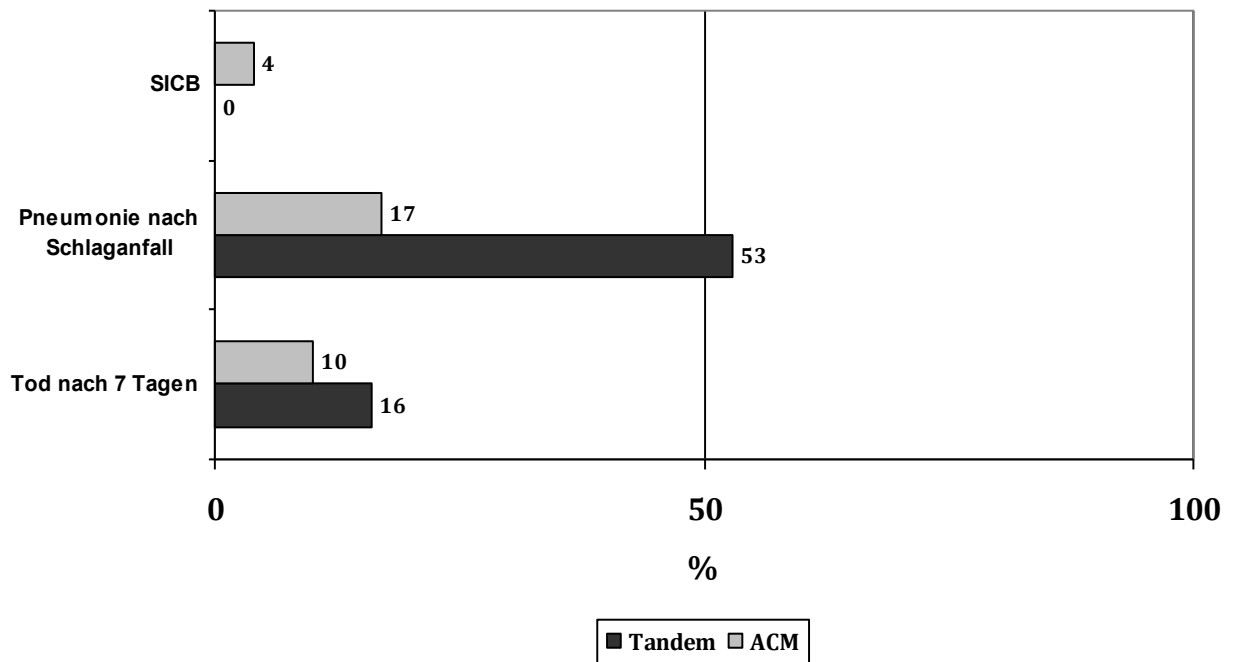
Ergebnisse

Die 3 Monate nach Schlaganfall erreichten Punktwerte auf der mR-Skala wurden anteilig in Abb. 5 im Gruppenvergleich dargestellt. Auffällig ist der hohe Anteil der Pflegebedürftigen und der Verstorbenen in der Gruppe mit Tandem-Okklusion im Vergleich zu den Patienten mit einem singulären ACM-O.



Zu einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach ECASS-Kriterien²⁷ kam es bei vier Patienten die alle eine singuläre ACM-O hatten. Univariat verglichen war dieser Parameter in beiden Gruppen signifikant nicht unterschiedlich (0% vs. 4%, p 0,35). Bei 23% aller Patienten kam es nach Schlaganfall während der stationären Versorgung zum Auftreten einer klinisch diagnostizierten Pneumonie. Bei Patienten mit einer singulären ACM-O kam dies zu 17% und bei den Patienten mit Tandem-Okklusion zu 53% vor. Im univariaten Vergleich war die Rate an Pneumonien nach Schlaganfall bei Patienten mit Tandem-Okklusion signifikant höher als bei Patienten mit singulärer ACM-O (53% vs. 17%, p < 0,01). Von allen Patienten starben 11% innerhalb der ersten 7 Tage, in der Gruppe mit singulärer ACM-O trat das bei 10% und in der Gruppe mit Tandem-Okklusion bei 16% auf. Im univariaten Vergleich gab es auch diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (10% vs. 16%, p 0,45).

Abb. 6: Weitere klinische Outcome-Parameter



Tab.11: Weitere klinische Outcome-Parameter in der Studienpopulation, univariater Vergleich

	Allesamt N=110	ACM N=91	Tandem N=19	P	OR unadjustiert	95% CI
sICB ^a %, (n)	4% (4)	4% (4)	0% (0)	0,35	n.a. ^b	n.a.
Pneumonie nach Schlaganfall %, (n)	23% (25)	17% (15)	53% (10)	< 0,01	0,18	0,06-0,51
Tod nach 7 Tagen %, (n)	11% (12)	10% (9)	16% (3)	0,45	0,56	0,14-2,40

a) Symptomatische Intracerebrale Blutung nach IV rt-PA nach ECASS Kriterien, b) Nicht anwendbar, da es in der Gruppe mit Tandem-Okklusion zu keiner sICB gekommen ist/dieser Kategoriewert 0 ist.

3.3 Subgruppenanalyse

Analog zur Ergebnisdarstellung des Kapitels 3.1 wurden auch in der Subgruppenanalyse zunächst die Ausprägung einer Variable für alle 66 Patienten und im Weiteren getrennt für die Patienten mit einer singulären ACM-O im Vergleich zu den Patienten mit einer Tandem-Okklusion untersucht. Auch hier werden zunächst nach oben stehendem Schema vorerst die Eigenschaften dargestellt und dann das vaskuläre Outcome berichtet. Aufgrund der identischen Herangehensweise wurde im Folgenden Kapitel eine kürzere Erläuterung der Ergebnisse angestrebt.

Im Unterschied zum Ergebnisteil der gesamten Studienpopulation (3.2) wurde zusätzlich zum univariaten Vergleich des vaskulären Outcomes eine multivariate Regressionsanalyse im explorativen Ansatz gerechnet.

3.3.1 Eigenschaften: Methode der Bildgebung und Lokalisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses

Die kraniale und vaskuläre Bildgebung der Subgruppe (n=66) erfolgte zu 86% mittels MRT und MR-A. Der prozentuale Anteil der im MRT untersuchten Patienten und der proximalen ACM-O in den unterschiedlichen Gruppen zeigt Tab. 10. Die Kontrollangiographie erfolgte bei allen Patienten im Median nach 22 Stunden, wie auch bei Patienten mit einer singulären ACM-O und bei Patienten mit einer Tandem-Okklusion nach 24 Stunden.

Tab.12: Eigenschaften der Subgruppe: Methode der Bildgebung und Lokalisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses

	Allesamt N=66	ACM N=53	Tandem N=13	P
Bildgebung mittels MR/MR-A %, (n)	86% (57)	87% (46)	85% (11)	1,00
Kontrollbildgebung in Stunden, median [IQR]	22 [19-24]	22 [18,5-24]	24 [16,5- 24]	0,59
Proximaler (M1) ACM-O %, (n)	65% (43)	62% (33)	77% (9)	0,36

3.3.2 Eigenschaften: Sozio-demographische Parameter

Der prozentuale Anteil an männlichem Geschlecht, am Anteil der Selbstversorger vor Ereignis und das Mediane Alter ist aufgeteilt für die Patientengruppen im univariaten Vergleich in Tab. 13 dargestellt. Bezüglich dieser Parameter gab es keinen signifikanten Unterschied in den Patientengruppen.

Tab.13: Eigenschaften der Subgruppe: Sozio-demographische Parameter

	Allesamt N=66	ACM N=53	Tandem N=13	P
Geschlecht, männlich %, (n)	44% (29)	40% (21)	62% (8)	0,22
Alter, median [IQR]	75 [66-85]	72 [64-84]	76 [70-88]	0,25
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	65% (43)	66% (35)	62% (8)	0,76

3.3.3 Eigenschaften: Schlaganfallschweregrad und -risikofaktoren

Analog zur gesamten Studienpopulation ist der Median des Schlaganfallschweregrads und die Schlaganfallrisikofaktoren für die einzelnen Patientengruppen in Tab. 14 im univariaten Vergleich aufgeführt. Wie auch bereits in der gesamten Studienpopulation unterschieden sich beide Gruppen lediglich im Schweregrad des Schlaganfalls signifikant voneinander (NIHSS-Punktwert bei Aufnahme, Median: 15 vs. 12, p 0,03).

Tab.14: Eigenschaften der Subgruppe: Schlaganfallschweregrad und –risikofaktoren

	Allesamt	ACM	Tandem	P
	N=66	N=53	N=13	
NIHS-S Wert b.A^a., Median [IQR]	13 [6-19]	12 [6-19]	15 [13-22]	0,03
Vorhofflimmern %, (n)	46% (30)	45% (24)	46% (6)	1,00
Arterielle Hypertonie %, (n)	77% (51)	71% (38)	100% (13)	0,06
Diabetes Mellitus %, (n)	20% (13)	21% (11)	15% (2)	0,73
Hyperlipoproteinämie %, (n)	44% (30)	47% (25)	31% (4)	0,28
Nikotinkonsum %, (n)	27% (18)	30% (16)	15% (2)	0,33

a) bei Aufnahme

3.3.4 Eigenschaften: Relevante Parameter bezüglich vaskuläres Outcome

Relevante Einflussfaktoren für das vaskuläre Outcome (Rekanalisation des initialen Gefäßverschlusses) ist neben der Zeit die vom Beginn der Schlaganfallsymptome bis zur Einleitung der Therapie verstrichenen ist (OTT=onset to treatment time)^{30,31} das Alter des Patienten¹¹ und die Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion.^{9,10} Hier ist das Alter der Patienten und die Lokalisation der intrakraniellen Gefäßokklusion aufgrund des Einflusses auf die Gefäßrekanalisation erneut aufgelistet.

Tab.15: Eigenschaften der Subpopulation: Relevante Parameter bzgl. vaskuläres Outcome

	Allesamt	ACM	Tandem	p
	N=66	N=53	N=13	
OTT ^a < 180min %, (n)	80% (53)	77% (41)	92% (12)	0,23
Prox. ACM-O %, (n)	65% (43)	62% (33)	77% (10)	0,36
Alter, median [IQR]	75 [66-85]	72 (64-84)	76 (70-88)	0,25

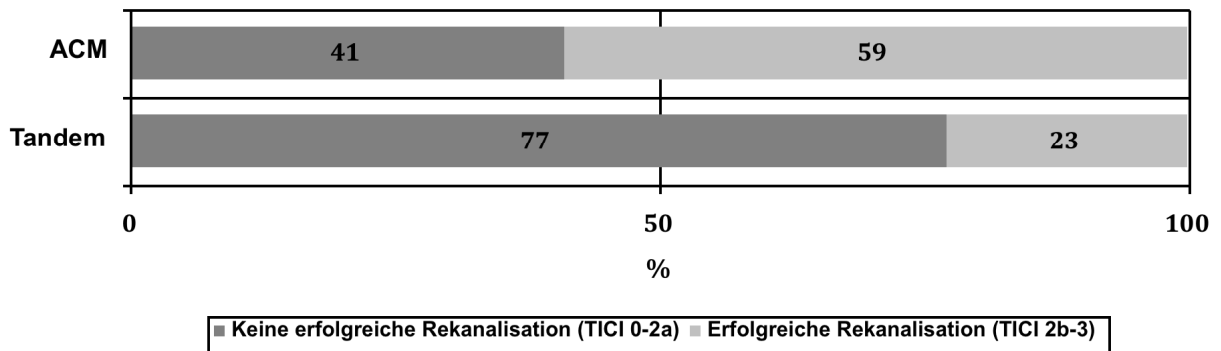
a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie

3.3.5 Vasculäres Outcome

Bei 34 von 66 Patienten (51%) kam es zu einer erfolgreichen Rekanalisation der ACM (TICI 2b-3). Bei Patienten mit singularärer ACM-O erreichten 59% eine erfolgreiche Rekanalisation, in der Gruppe mit Tandem-Okklusion kam es lediglich bei 23% zu einer erfolgreiche Rekanalisation (Abb. 7).

Ein univariater Vergleich (Tab.14) zeigte, dass eine Tandem-Okklusion signifikant seltener mit einer erfolgreichen Rekanalisation der ACM (TICI2b-3: 23% vs. 59%, p 0,03) einherging.

Abb.7: Erfolgreiche Rekanalisation nach IV rt-PA-Therapie in der Subgruppe



Tab. 16: Erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b-3) der ACM in der Subgruppe, univariater Vergleich

	Allesamt N=66	ACM N=53	Tandem N=13	P	OR unadjustiert	CI 95%
Erfolgreiche Rekanalisation ACM %, (n)	52% (34)	59% (31)	23% (3)	0,03	0,21	0,05-0,86

In einem weiteren Schritt wurden alle Patienten mit erfolgreichen Rekanalisation der ACM (TICI 2b-3) hinsichtlich ihrer Basisparameter mit Patienten verglichen, die keine

Ergebnisse

erfolgreiche Rekanalisation der ACM (TICI 0-2a) nach Behandlung mit IV rt-PA aufwiesen (siehe Tab.17). In keinem der Basisparameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 17: Patienten mit (TICI 2b-3) und ohne (TICI 0-2a) erfolgreicher Rekanalisation der ACM in der Subgruppe, univariater Vergleich

	Allesamt	TICI 2b-3	TICI 0-2a	P
	N=66	N=32	N=34	
Geschlecht, männlich %, (n)	44% (29)	41% (13)	47% (16)	0,60
Alter, median [IQR]	75 [66-85]	77 [71-86]	71 [61-82]	0,10
Selbstversorgend vor Ereignis %, (n)	64% (42)	69% (22)	62% (21)	0,55
OTT ^a <180 Min. %, (n)	79% (52)	81% (26)	79% (26)	0,85
NIHSS b.A. ^b , Median, [IQR]	13 [6-20]	14 [7-18]	12 [6-20]	0,54
Bilgebung mittels MR %, (n)	85% (56)	88% (28)	85% (29)	0,79
Prox. MCA-O %, (n)	65% (43)	75% (24)	56% (19)	0,10
Arterielle Hypertonie %, (n)	77% (51)	84% (27)	71% (24)	0,18
Diabetes Mellitus %, (n)	21% (14)	19% (6)	21% (7)	0,85
Hyperlipoproteinämie %, (n)	46% (30)	34% (11)	53% (18)	0,29
Nikotinkonsum %, (n)	27% (18)	25% (8)	29% (10)	0,69
Vorhofflimmern %, (n)	44% (29)	50% (16)	41% (14)	0,47
Koronare Herzerkrankung %, (n)	15% (10)	19% (6)	12% (4)	0,43

a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie; b) bei Aufnahme

Der im univariaten Vergleich vorhandene Zusammenhang zwischen existenter Tandem-Okklusion vor IV rt-PA-Therapie und einer fehlenden erfolgreichen Rekanalisation der ACM konnte in einer multivariaten Regressionsanalyse (stufenweise rückwärts), adjustiert für den NIHSS-Punktwert bei Aufnahme, onset to treatment time (dichotomisiert bei 180 Minuten), Alter und Lokalisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses bestätigt werden (Tandem-Okklusion p 0,04) (Tab. 15).

Tab.18: Multivariate Regressionsanalyse für erfolgreiche Rekanalisation der ACM (TICI 2b-3)

	OR	CI 95%	P
	adjustiert		
OTT ^a <180min	1,23	0.34-4.55	0.76
Alter	1,02	0.98-1.06	0.34
Prox. ACM-O	0,46	0.14-1.47	0.19
NIHSS b. A.	0,97	0.88-1.05	0.43
Tandem- Okklusion	0,20	0.05-0.91	0.04

a) Onset to treatment time = Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Einleitung der Therapie

4 Diskussion

Wir konnten zeigen, dass eine Tandem-Okklusion hirnersorgender Arterien (Verschluss der extrakraniellen A. carotis interna und der ipsilateralen A. cerebri media) im Vergleich zu einer singulären Okklusion der A. cerebri media bei Schlaganfallpatienten mit einem ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media signifikant mit einem schlechteren klinischen (siehe Tab.9) und vaskulären Outcome (siehe Tab.16, 18) assoziiert ist.

Rubiera et al. berichteten diesen von uns beobachteten Effekt ebenso, wobei zur Gefäßdarstellung ausschließlich Ultraschalldiagnostik genutzt wurde.¹³ Kim et. al, die zur Gefäßdarstellung auch hauptsächlich die Ultraschalldiagnostik nutzten, berichteten zwar einen negativen Einfluss einer Tandem-Okklusion auf die Rekanalisationsrate der intrakraniellen Gefäßokklusion wobei ein Effekt auf das klinische Outcome nicht nachweisbar war.¹⁵ Der thrombolytische Effekt der transkraniellen Dopplersonographie³³ und die im Vergleich zur MR-A geringere Sensitivität in der Detektion und Lokalisation des intrakraniellen Gefäßverschlusses (z.B. M2-/M3-Verschlüsse)³⁴ sorgten womöglich für eine Beeinträchtigung der Ergebnisse dieser

Studien. Die uns bekannten zwei MRT-Studien (Gefäßdarstellung ausschließlich mit MR-A) berichteten gegenläufige Ergebnisse. Thomalla et. al untersuchten 38 Patienten und berichteten weder einen Effekt auf die Rekanalisationsrate der ACM noch auf das klinische Outcome.¹⁴ In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die vor Therapieinitiierung ein DWI/PWI – Mismatch in der MR-Bildgebung aufwiesen. Daher ist das Patientenkollektiv im Vergleich zu unserer Studienpopulation möglicherweise unterschiedlich und somit ist ein Vergleich der Studienergebnisse deutlich erschwert. Derex et. al berichteten aus einer Studienpopulation von 49 Patienten, die auch in einem Kernspintomogramm mittels MR-A untersucht wurden, einen negativen Effekt auf die Rekanalisationsrate wie auch auf das klinische Outcome.¹⁶ Weder Thomalla et. al noch Derex et. al haben versucht ihre Argumente durch Adjustierung in einer multivariaten Regressionsanalyse zu stützen.

Die ausbleibende Rekanalisation der ACM nach IV rt-PA bei Vorhandensein einer Tandem-Okklusion erscheint plausibel, da aufgrund des reduzierten Perfusionsdrucks und der dadurch geringeren Konzentration von rt-PA am intrakraniellen Thrombus denkbar ist, speziell in Anbetracht der sehr kurzen Halbwertszeit von rt-PA.^{35,36}

Auch der starke Zusammenhang zwischen erfolgreicher Rekanalisation und gutem klinischen Outcome^{11,12,18} wird mit den Ergebnissen unserer Daten zum klinischen Outcome bestätigt. Die Ursachen für das schlechtere klinische Outcome der Patienten mit einer Tandem-Okklusion in unserer Studienpopulation sind vielfältig und hängen miteinander zusammen. Die signifikant geringere Rekanalisationsrate der ACM, der höhere Schlaganfallschweregrad und die höhere Rate an Pneumonien nach Schlaganfall (zumeist Aspirationspneumonien) sorgten womöglich für ein schlechteres klinisches Outcome im Vergleich zu den Patienten mit einer singulären ACM-O. Finlayson et al. konnten in einer retrospektiven multizentrischen Studie zeigen, dass der Schlaganfallschweregrad in Assoziation mit dem Auftreten einer Pneumonie und diese wiederum mit einem schlechteren klinischen Outcome steht.³²

All unsere Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund der Schwächen einer monozentrischen retrospektiven Analyse und der geringen Fallzahl betrachtet werden. Zudem kann es zu einer ungewollten Verzerrung des untersuchten Effekts (Selektionsbias) aufgrund unserer Ein- und Ausschlusskriterien gekommen sein. Wir konnten alle Patienten die ohne eine angiographische Gefäßdarstellung behandelt wurden in unserer Analyse nicht berücksichtigen. Diese Patienten wurden im Vergleich

zur Population mit Gefäßdarstellung vor Therapie signifikant häufiger im Computertomographen untersucht. Dieser Unterschied beruht auf der Tatsache, dass alle Patienten die im Kernspintomographen untersucht wurden aufgrund eines festgelegten Protokolls regelmäßig eine MR-Angiographie der hirnersorgenden Arterien angefertigt bekamen.²³ Solch ein festgelegtes Vorgehen in der Untersuchung im Computertomographen bestand nicht. Zudem ist der im Median signifikant höhere Kreatinin-Wert bei Aufnahme ein Hinweis für eine häufiger vorhandene Niereninsuffizienz dieser Patienten. Die Niereninsuffizienz kann zu einer geringeren Rate der angefertigten Angiographien vor Therapieinitiation geführt haben. Die Patienten ohne Angiographie vor Akutbehandlung waren signifikant seltener selbstversorgend vor dem Schlaganfall, haben demnach entweder zu Hause oder in einer Einrichtung Unterstützung im Alltag gebraucht. Diese geringere Unabhängigkeit ist als indirekter Hinweis für das Vorliegen von mehreren diagnostiklimitierenden Vorerkrankungen (Niereninsuffizienz oder implantierter Herzschrittmacher) zu werten, weshalb diese Patienten womöglich eher im Computertomographen und ohne Darstellung der hirnersorgenden Gefäße behandelt wurden. Zusammenfassend waren die Patienten mit angefertigter Angiographie vor IV rt-PA Behandlung weniger schwer internistisch krank und häufiger selbstversorgend als Patienten ohne angefertigte Angiographie vor IV rt-PA Behandlung.

Auch wurden Patienten von unserer Analyse ausgeschlossen, die in der vor Therapieeinleitung angefertigten Angiographie keine Gefäßokklusion aufwiesen. Diese Patienten waren im Vergleich zu der Population mit nachgewiesener Gefäßokklusion signifikant vom Schlaganfall weniger stark betroffen und hatten signifikant seltener ein Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse entsprechen der bisherigen Literatur. So konnten Olavarria et. al zeigen, dass akute Schlaganfallpatienten mit einer nachgewiesenen Gefäßokklusion signifikant höhere NIHSS-Punktwerte bei Aufnahme hatten als Patienten ohne Gefäßokklusion.³⁷ Die Tatsache, dass es bei Patienten mit einem Vorhofflimmern häufiger zum Nachweis einer Gefäßokklusion kommt, konnten Smith et. al bereits in ihrer Arbeit vom Jahre 2006 zeigen.³⁸ So ist es möglich, dass in diesen beiden beschriebenen Populationen Patienten vorhanden waren, die eine ACM-O oder eine Tandem-Okklusion hatten aber ausgeschlossen wurden da keine Gefäßdarstellung angefertigt wurde oder die Gefäßokklusion zum Zeitpunkt der Angiographie bereits nicht mehr vorhanden war.

Unsere Ergebnisse zum vaskulären Outcome könnten durch die Tatsache ungewollt verzerrt worden sein, dass nur Daten von Patienten ausgewertet wurden, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden eine Kontrollangiographie angefertigt wurde (Subgruppe). Die hierfür ausgeschlossene Patientengruppe wurde signifikant seltener im MRT untersucht als die Patienten mit einer Kontrollangiographie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Akutbehandlung (siehe Tab.4).

Eine fehlende multivariate Regressionsanalyse für die erhaltene Unabhängigkeit nach 3 Monaten (Hauptparameter für das klinische Outcome) ist ein limitierender Faktor für die Aussagekraft unserer Daten bezüglich des klinischen Outcomes. Diese erscheint nicht sinnvoll, da, wie in Tab. 10 zu sehen ist, für zahlreiche Faktoren adjustiert werden müsste und hierfür unsere Fallzahl nicht ausreichend ist.

Die präsentierte multivariate Regressionsanalyse für das vaskuläre Outcome hat explorativen Charakter. Andererseits muss betont werden, dass trotz der geringen Fallzahl und sogar Adjustierung der negative Effekt einer Tandem-Okklusion auf die erfolgreiche Rekanalisation der ACM bestehen bleibt. Aus bisherigen Studien sind mehrere Einflussfaktoren bekannt, die wesentlich die Rekanalisation eines okkludierten Gefäßes beeinflussen. Maßgeblich ist der Einfluss der Zeitspanne von Symptombeginn bis Therapiebeginn (OTT = onset to treatment time). Zwar zeigte sich im univariaten Vergleich unserer Auswertung diesbezüglich kein signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen (siehe Tab. 15), del Zoppo et al. konnten aber bereits in ihrer 1992 erschienen Publikation diesen Zusammenhang beschreiben. Es gelang den Autoren anhand angiographischer Dargestellung (CT-A) der hirnversorgenden Gefäße vor und nach Therapie zu zeigen, dass eine kürzere OTT wahrscheinlicher mit einer erfolgreichen Rekanalisation assoziiert ist als eine längere OTT.³⁰ Später gelang es Hacke et.al anhand eines sehr großen Datensatzes (gepoolte Analyse von ATLANTIS, ECASS und NINDS) diesen Zusammenhang zu bestätigen.³¹ Weitere entscheidende Einflussfaktoren auf die Rekanalisation eines okkludierten Gefäßes sind die Lokalisation des Gefäßverschlusses und das Patientenalter. In unserer Analyse zeigten sich auch diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede in beiden Patientengruppen, Medonca et al. konnten aber belegen, dass proximale Gefäßokklusionen nach IV rt-PA signifikant seltener rekanalisieren als distal gelegene Gefäßokklusionen. Den Autoren dieser Studie gelang es ebenso die negative Assoziation des fortgeschrittenen Patientalters auf die Rekanalisationsrate zu zeigen.¹⁰ Ein zusätzlicher Einflussfaktor ist

der NIHSS-Punktwert vor Therapieinitiierung. In der Auswertung unserer Daten sahen wir einen signifikant höheren NIHSS-Punktwert bei Patienten mit einer Tandem-Okklusion im Vergleich zu Patienten mit einer singulären ACM-O, wohingegen ein Vergleich der Patienten mit und ohne erfolgreichen Rekanalisation der ACM, bezüglich des NIHSS-Punktwertes keinen signifikanten Unterschied zeigte (siehe Tab. 17). Murphy et al. machten in ihrer retrospektiven Analyse darauf aufmerksam, dass ein hoher NIHSS-Punktwert seltener mit einer erfolgreichen und klinisch relevanten Rekanalisation einhergeht als ein niedriger NIHSS-Punktwert bei Aufnahme.³⁹ Wir adjustierten in unserer explorativen multivariaten Regressionsanalyse für das vaskuläre Outcome (erfolgreiche Rekanalisation der ACM) für die oben genannten entscheidenden Einflussfaktoren (siehe 3.3.5, Tab.18) auch wenn bezüglich dieser kein signifikanter Unterschied im univariaten Vergleich der Patientengruppen bestand. Ein weiterer relevanter Faktor bezüglich erfolgreicher Rekanalisation ist die Thrombuslast. Riedel et. al konnten zeigen, dass bei Überschreiten der Thrombuslänge von 8mm eine erfolgreiche Rekanalisation mit IV rt-PA signifikant seltener vorkommt als bei Thrombuslängen unter 8mm.⁸ Die Information über die Thrombuslänge lag uns nicht vor. Dieser Einflussfaktor konnte somit in der multivariablen Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassend haben Patienten mit einem akuten Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der ACM seltener eine erfolgreiche Rekanalisation der ACM-O, wenn ipsilateral eine eACI-O (Tandem-Okklusion) vorhanden ist. Zudem haben Patienten mit einer Tandem-Okklusion im Vergleich zu Patienten mit einer singulären ACM-O ein schlechteres klinisches Outcome. Aufgrund der starken Assoziation von erfolgreicher Rekanalisation und gutem klinischen Outcome^{11,12,39} können bei Patienten mit einer Tandem-Okklusion zusätzlich zur intravenösen Behandlung mit rt-PA eskalierte Therapieansätze unter Zuhilfenahme von IA Applikation von rt-PA und/oder endovaskuläre mechanische Neurothrombektomie (mNT) in Erwägung gezogen werden.

Die mNT wird zunehmend von spezialisierten Zentren angewandt. Hier ist es durch proximale oder distale Kathetersysteme möglich, lokal am Thrombus zu intervenieren. Mittels sogenannter Aspirationstherombektomie-Systeme (z.B. Penumbra-System) oder den Stent-Retrievern (z.B. TREVO-System) kann der okkludierende Thrombus entweder zunächst passiert und anschließend von distal her entfernt oder primär vom

proximalen Ende maschinell oder mechanisch aspiriert werden.⁴⁰ Obwohl die bisherig verfügbaren nicht randomisierten Studien zu diesen eskalierten Therapieansätze deutlich höhere Rekanalisationsraten als die IV rt-PA Behandlung alleine, insbesondere bei proximalen Gefäßverschlüssen, zeigten,^{18,41–44} gelang es drei kürzlich publizierten prospektiv randomisierten Studien nicht, diese vermutete Überlegenheit hinsichtlich des klinischen Outcomes zu zeigen.¹⁹⁻²¹

In der Studie „Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke“ wurde zur mNT zu 28% das MERCI-Thrombektomiesystem genutzt. Die deutliche Unterlegenheit des MERCI-Systems in Bezug auf die erfolgreiche Rekanalisation und dem klinischen Outcome im Vergleich zu neueren Thrombektomiesystemen wurde bereits demonstriert.⁴⁵ Die starke Assoziation einer erfolgreichen Rekanalisation und dem klinischen Outcome wurde bereits mehrfach in dieser Arbeit erwähnt.^{11,12,39} Nach Randomisation in den eskalierten Therapiearm war die Initiierung der mNT in dieser Studie bis zu 5 Stunden nach Symptombeginn möglich und musste spätestens 7 Stunden nach Symptombeginn beendet sein. Der eindeutige Zusammenhang einer kürzeren OTT mit einem guten klinischen Outcome wurde ebenso bereits mehrfach erwähnt.^{30,31} Es ist möglich, dass sowohl das benutzte Thrombektomiesystem als auch die lange Zeitspanne bis zur Intervention im eskalierten Therapiearm die Ergebnisse dieser Studie entscheidend beeinflusst haben. Den letzten dieser Gedanken stützt die Betrachtung der Subgruppenanalyse dieser Studie. Im Vergleich zur Standardtherapie hatten die eskaliert behandelten Patienten häufiger ein besseres klinisches Outcome wenn die Behandlung mit IV rt-PA innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn und die mNT innerhalb 90 Minuten nach Beginn der IV Therapie mit rt-PA (also 3,5 Stunden nach Symptombeginn) begonnen wurde. Bei 53% aller eskaliert behandelten Patienten wurde die mNT erst 90 Minuten nach Initiierung der IV rt-PA Behandlung begonnen.¹⁹ In der zweiten prospektiv randomisierten Studie hierzu, „A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke“, wurden die Patienten im eskalierten Therapiearm ausschließlich mittels mNT behandelt, die evidenzbasierte Standardtherapie mit IV rt-PA wurde in diesem Studienarm nicht appliziert. Es war laut Studienprotokoll in diesem Studienarm erlaubt bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn IA rt-PA zu applizieren, was nur bei 12,5% der Patienten geschah. Von allen eskaliert behandelten Patienten wurde die mNT zu 88% 6 Stunden nach Symptombeginn begonnen. Laut Studienprotokoll war eine Therapieinitiierung bis zu 8 Stunden nach Symptombeginn möglich. Auch in dieser

Studie wurde zum größten Teil (60%) das MERCI-Thrombektomiesystem zur mNT genutzt. Die als erfolgreich definierte Rekanalisation (TICI 2a-3) wurde zu 67% erreicht.²⁰ Die im eskalierten Therapiearm nicht applizierte IV rt-PA, die lange Zeitspanne bis zur Initiierung der Intervention und das benutzte Thrombetomiesystem beeinflussten womöglich die Ergebnisse dieser Studie. In der dritten prospektiv randomisierten Studie hierzu, „Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke“, erfolgte die Randomisation in die Therapiearme ohne vorherige Gefäßdarstellung. Bei allen in den eskalierten Therapiearm randomisierten Patienten wurde eine Digitale Subtraktionsangiographie veranlasst. Von allen Patienten in diesen Therapiearm hatten 66% keine nachweisbare Gefäßokklusion. Bei diesen Patienten wurde IA rt-PA in das anhand des klinischen Syndroms vermutete betroffene Gefäßgebiet appliziert. Zudem hatten Patienten in der interventionell behandelten Gruppe, denen die evidenzbasierte Standardtherapie mit IV rt-PA vorenthalten wurde, eine im Median signifikant längere OTT als IV behandelte Patienten.²¹ Diese hier aufgelisteten Tatsachen haben womöglich die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst.

Es existiert für die Indikationsstellung und Form der eskalierten Therapieansätze bisher keine eindeutige Empfehlung. Die Herausforderung im klinischen Alltag liegt weiterhin darin, die Subpopulation der Schlaganfallpatienten zu definieren, die von solch einer Eskalation der akuten Schlaganfallbehandlung besonders profitieren könnte. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, bei welchen Patienten die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Rekanalisation nach Behandlung mit IV rt-PA als gering einzuschätzen ist, um diesen Patienten solch eskalierte Therapieansätze anzubieten. Wir sind aufgrund der hier aufgeführten Ergebnisse der Ansicht, dass neben dem Vorhandensein einer proximalen Gefäßokklusion (Okklusion der extrakraniellen oder intrakraniellen ACI, des Hauptstamms der ACM, der A. basilaris) und der hohen Thrombuslast eine vorhandene Tandem-Okklusion die Entscheidung für einen eskalierten Therapieansatz nahelegt. Die kürzlich publizierten prospektiv randomisierten Studien haben gezeigt, dass ein besseres klinisches Outcome durch diese Therapien erst zu erwarten ist, wenn diese Therapien als Zusatz zur IV rt-PA Behandlung angeboten werden, mit neuen Thrombektomiesystemen durchgeführt werden und unmittelbar nach Einleitung der intravenösen Therapie begonnen werden.

Diskussion

Diese hier formulierte Hypothese benötigt Bestätigung durch prospektiv-randomisierte Studien. Zum Einen muss die Assoziation zwischen einer Tandem-Okklusion und dem schlechten klinischen und vaskulären Outcome belegt werden. In einem weiteren Schritt muss die Überlegenheit der eskalierten Therapieansätze gezeigt werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Feigin VL, Barker-Collo S, Krishnamurthi R, et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24: 485–94.
- 2 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37: 1179–83.
- 3 Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O, et al. Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). *Stroke* 2006;37: 2573–8.
- 4 Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, et al. Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur. J. Neurol.* 2005;12: 862–8.
- 5 Madden KP, Karanjia PN, Adams HP, et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Neurology* 1995;45: 1975–9.
- 6 Nolte CH, Endres M. [Management of acute ischemic stroke]. *Internist (Berl)* 2012;53: 585-92; quiz 592-4.
- 7 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008;359: 1317–29.
- 8 Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42: 1775–7.
- 9 Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010;41: 2254–8.
- 10 Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke* 2012;43: 417–21.
- 11 Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology* 2007;68: 39–44.

- 12 Rha J, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38: 967–73.
- 13 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37: 2301–5.
- 14 Thomalla G, Kruetzelmann A, Siemonsen S, et al. Clinical and tissue response to intravenous thrombolysis in tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an MRI study. *Stroke* 2008;39: 1616–8.
- 15 Kim YS, Garami Z, Mikulik R, et al. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005;36: 869–71.
- 16 Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Influence of pretreatment MRI parameters on clinical outcome, recanalization and infarct size in 49 stroke patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *J. Neurol. Sci.* 2004;225: 3–9.
- 17 Rubiera M, Alvarez-Sabín J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36: 1452–6.
- 18 Baker WL, Colby JA, Tongbram V, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of the evidence. *Ann. Intern. Med.* 2011;154: 243–52.
- 19 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013;368: 893-903.
- 20 Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. MR Rescue Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:914-23.
- 21 Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013;368: 904-13.
- 22 Scheitz JF, Audebert HJ, Nolte CH. Letter by Scheitz et al regarding article, "Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke". *Stroke* 2011;42: e563; author reply e564.

- 23 Hotter B, Pittl S, Ebinger M, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol* 2009;9: 60.
- 24 Higashida R, Furlan A, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14: S493-4.
- 25 Qureshi AI. New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2002;50: 1405-14; discussion 1414-5.
- 26 Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, et al. [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999;67: 81–93.
- 27 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352: 1245–51.
- 28 Koennecke H, Belz W, Berfelde D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011;77: 965–72.
- 29 San Román L, Obach V, Blasco J, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43: 1657–9.
- 30 del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.* 1992;32: 78–86.
- 31 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363: 768–74.
- 32 Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77: 1338–45.
- 33 Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC de, Figueiredo EG, et al. Sonothrombolysis for acute ischemic stroke: a systematic review of randomized controlled trials. *Neurosurg Focus* 2012;32: E5.
- 34 Tsvigoulis G, Sharma VK, Lao AY, et al. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2007;38: 1245–9.

- 35 Blinc A, Francis CW. Transport processes in fibrinolysis and fibrinolytic therapy. *Thromb. Haemost.* 1996;76: 481–91.
- 36 Rubiera M, Alvarez-Sabín J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36: 1452–6.
- 37 Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A, et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology* 2011;76: 62–8.
- 38 Smith WS, Tsao JW, Billings ME, et al. Prognostic significance of angiographically confirmed large vessel intracranial occlusion in patients presenting with acute brain ischemia. *Neurocrit Care* 2006;4: 14–7.
- 39 Murphy A, Symons SP, Hopyan J, et al. Factors Influencing Clinically Meaningful Recanalization after IV-rtPA in Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012.
- 40 Knöß N, Jansen O, Brenck J, et al. Local Therapy of Acute Ischemic Stroke: Mechanical Thrombectomy. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1311604>. Online publication: 9.5.2012 Akt. *Neurologie*; 39:180-185.
- 41 San Román L, Obach V, Blasco J, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43: 1657–9.
- 42 Becktepe JS, You S, Berkefeld J, et al. Clinical outcome after mechanical recanalization as mono- or adjunctive therapy in acute stroke: importance of time to recanalization. *Cerebrovasc. Dis.* 2011;32: 211–8.
- 43 Fields JD, Khatri P, Nesbit GM, et al. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointerv Surg* 2011;3: 151–5.
- 44 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.
- 45 Hassan AE, Chaudhry SA, Grigoryan M, et al. National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era. *Stroke.* 2012;43: 3012-7

Anhang

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- ◆ From bad to worse: intravenous thrombolysis in stroke patients with tandem-occlusion. Tütüncü S, Ziegler A, Fiebach J, Audebert H, Nolte CH. TJN 2012; 18:114-7.
- ◆ Auto-antibody-negative limbic-like encephalitis as the first manifestation of Neurosyphilis. Geisler F, Smyth M, Oechtering J, Tuetuencue S, Klostermann F, Nolte CH. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.012
- ◆ Preclusion of Ischemic Stroke Patients from Intravenous Tissue Plasminogen Activator Treatment for Mild Symptoms Should Not be Based on Low National Institutes of Health Stroke Scale Scores. Wendt M, Tütüncü S, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Nolte CH.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Serdar Tütüncü, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ein einer Tandem-Okklusion hirnersorgender Gefäße auf das klinische und vaskuläre Outcome bei intravenös thrombolysierten Schlaganfallpatienten“ 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) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Danksagung und Widmung

Zunächst möchte ich ganz herzlich PD Dr. med. Christian Nolte danken, der nicht nur die Idee zu dieser Arbeit hatte und sie hervorragend betreut hat, sondern mir die ersten Schritte des wissenschaftlichen Arbeitens geduldig beigebracht hat.

Widmen möchte ich diese Arbeit an erster Stelle meiner Mutter Hatice Demir, die mich in allen Lebenslagen bedingungslos unterstützt hat. Weiterhin möchte ich diese Arbeit meiner Ehefrau Seda Tütüncü widmen, die mir in den gemeinsamen Jahren stets die Kraft gab diese Arbeit in unserer gemeinsamen Freizeit zu verwirklichen. Zuletzt möchte ich diese Arbeit einigen Freunden widmen, deren Bekanntschaft und Impulse mein Leben entscheidend geprägt haben. Hier seien namentlich Anjana Perera, Dr. rer. nat. Amir Shirazi, Robert Zefič, Dr. rer. nat. Enver Arslantaş, Dr. med. Ertan Altıntaş, Muhammed Öztürk und Halim Mutlu genannt.