

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prozedurale Unterschiede der mechanischen Thrombektomie
bei Patienten mit links- versus rechtsseitigem
ischämischen Schlaganfall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Goetze

aus Berlin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Kurzzusammenfassung	VI
Abstract	VII
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.2 Rekanalisierende Therapie des ischämischen Schlaganfalls im vorderen Stromgebiet	2
1.2.1 Circulus arteriosus und das vordere Stromgebiet	2
1.2.2 Die Bedeutung der Zeit	4
1.2.3 Die Thrombolyse	4
1.2.4 Die mechanische Thrombektomie	5
1.2.4.1 Der Ablauf der Thrombektomie im vorderen Stromgebiet	6
1.2.4.2 Erfolgsraten	10
1.3 Seitendifferenzierte Unterschiede	11
1.3.1 Seitendifferenzierte anatomische Unterschiede	11
1.3.2 Seitendifferenzierte prozedurale Unterschiede	13
1.4 Fragestellung und Bedeutung	16
2 Methoden	17
2.1 Lokale Datenbank	17
2.2 Datenerhebung	18
2.3 Studienpopulation	18
2.4 Ergebnisparameter	19
2.4.1 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Skala	19
2.4.2 National institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	20

2.5 Ethikvotum	20
2.6 Statistische Auswertung	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Beschreibung der Studienpopulation.....	22
3.2 Seitendifferenzierte Charakteristika	23
3.2.1 Demographische Parameter	23
3.2.2 Vitalparameter und Laborwerte	24
3.2.3 Vorerkrankungen	25
3.2.4 Symptomschweregrad und Komplikationen.....	26
3.3 Seitendifferenzierte ergänzende Therapien	27
3.4 Verteilung der Erfolgsstufen	29
3.5 Zeitdifferenzen	31
4 Diskussion	32
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	32
4.2 Diskussion der Ergebnisse	32
4.3 Limitationen	34
4.4 Ausblick.....	36
Literaturverzeichnis.....	38
Anhang	46
Eidesstattliche Versicherung	46
Lebenslauf	47
Danksagung und Widmung	48

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Bedeutung der TICI-Skala	20
Tab. 2: Univarianter Vergleich der demographischen Parameter der Studienpopulation	23
Tab. 3: Univarianter Vergleich der Vitalparameter und Laborwerte der Studienpopulation.....	24
Tab. 4: Univarianter Vergleich der Vorerkrankungen der Studienpopulation	25
Tab. 5: Univarianter Vergleich der Symptomausprägung und der Komplikationen der Studienpopulation	26
Tab. 6: Seitendifferenzierte Verteilung der Therapiearten	27
Tab. 7: Seitendifferenzierte Verteilung der Behandlungen mit und ohne i.v. Lyse.....	28
Tab. 8: Vergleich der TICI-Stufen innerhalb der Studienpopulation.....	29
Tab. 9: Verteilung der erfolgreichen und frustranen Rekanalisationen	30
Tab. 10: Hauptergebnis zur Interventionsdauer	31

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus	3
Abb. 2: Exemplarischer Katheterweg von der rechten A. femoralis in die linke A. carotis communis	7
Abb. 3: Schematische Darstellung der Thrombusentfernung mittels Stent-Retriever	8
Abb. 4: Thrombus im Stent-Retriever	9
Abb. 5: Normvariante des Aortenbogens	11
Abb. 6: Varianten des bovinen Aortenbogens	12
Abb. 7: Boviner Aortenbogen, Aortenbogen Typ I – III, verschiedene Gefäßwindungen	15
Abb. 8: Auswahl der Studienpopulation	22
Abb. 9: Balkendiagramm zur Verteilung der TICI-Stufen	29
Abb. 10: Boxplot zur Verteilung der seitendifferenzierten Interventionszeit	31

Abkürzungsverzeichnis

A.: Arteria

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early Computerized Tomography Score

ECASS III: European Cooperative Acute Stroke Study III

i.a.: intraarteriell

i.v.: intravenös

LCCA: left common carotid artery

LSC: left subclavian artery

mech.: mechanisch

mRS: Modifizierte Rankin-Skala

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

ob. - unt. Quart.-Gr.: obere - untere Quartilengrenze

RBC: right brachiocephalic artery

RCCA: right common carotid artery

RCT: Randomized controlled trial

RSC: right subclavian artery

rtPA: Recombinant Tissue Plasminogen Activator

TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction

TOAST: Trial of Org in Acute Stroke Treatment

Kurzzusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die mechanische Thrombektomie gilt seit 2015 als evidenzbasiertes Verfahren zur Therapie von Schlaganfällen mit großen Gefäßverschlüssen. Bedeutsam für die erfolgreiche Rekanalisation ist dabei unter anderem eine möglichst zeitnahe Wiederherstellung des Blutflusses. Verschiedene anatomische Faktoren können zu einer deutlich verlängerten Interventionszeit führen, die mit schlechten Langzeitfolgen assoziiert sein kann. Einige dieser Faktoren treten aufgrund der asymmetrischen Gefäßabgänge vom Aortenbogen isoliert einseitig auf. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, eine mögliche Seitendifferenz in der Interventionszeit der mechanischen Thrombektomie herauszuarbeiten.

Methoden: Seit 2005 werden in einer bizenrischen Datenbank alle Patienten registriert, die am Campus Benjamin Franklin und am Campus Mitte der Charité Berlin eine rekanalisierende Therapie erhalten haben. Alle im Zeitraum vom 1.1.2015 – 30.9.2018 durch eine mechanische Thrombektomie behandelten Schlaganfallpatienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Das Hauptergebnis entspricht der Zeitspanne zwischen der Leistenpunktion und der erfolgreichen Rekanalisation. Anschließend wurde der linksseitige und rechtsseitige Median dieser Zeitintervalle verglichen. Zusätzlich wurden die Erfolgsstufen der mechanischen Thrombektomie anhand der TICI-Skala seitendifferenziert ausgewertet.

Ergebnis: Linksseitig betrug die Interventionsdauer im Median 30 Minuten und rechtsseitig im Median 28 Minuten ($p = 0,842$). Somit zeigte sich keine seitenbetonte signifikante Abhängigkeit zwischen der Interventionsseite und der Interventionsdauer. Auch die Verteilung der Erfolgsstufen der mechanischen Thrombektomie zeigte im Seitenvergleich keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,487$).

Schlussfolgerung: Die Schlaganfallsseite war weder signifikant häufiger mit einer verlängerten Interventionsdauer noch vermehrt mit dem Erfolgsgrad der Rekanalisation (TICI) assoziiert. Zukünftige Studien sollten nun erarbeiten, auf welchem Weg seitenunspezifische Normvarianten des Aortenbogens und angeborene sowie erworbene Gefäßanomalien im Vorfeld der Intervention detektiert werden könnten. Denn auf diese Weise könnte in Zukunft ein Zeitverlust während der Intervention verringert und dadurch das klinische Langzeitergebnis des Betroffenen verbessert werden.

Abstract

Background and Purpose: Since 2015 the mechanical thrombectomy is allowed as an evidence based first line therapy for the treatment of strokes in case of large vessel occlusion. Therefore, a recovery of the blood flow in under 30 minutes is critically important. Different anatomical factors can bear an increased intervention time. This can bestow a negative long-time outcome. Some of these anatomical factors present unilaterally due to the asymmetric structure of the aortic arch. The aim of this thesis is to investigate a possible difference in the intervention-time of mechanical thrombectomy with regard to side.

Methods: 2005 marked the creation of the bicentric data base, in which every patient with acute ischemic stroke who was treated in Campus Benjamin Franklin and Campus Mitte of the Charité Berlin, is registered. The analyses included every patient who was treated between 1.1.2015 – 30.9.2018. The main outcome was the elapsed time between groin puncture and the successful recanalization. For this reason, the right-sided and left-sided median time span were compared. Furthermore, the reperfusion categories of the mechanical thrombectomy were evaluated using the TICl-Scale.

Results: On the left side the intervention time was 30 minutes in median. In comparison the right-sided intervention time was 28 minutes in median ($p = 0,842$). Accordingly, there was no significant difference in the intervention time. This also applied to the reperfusion categories of the mechanical thrombectomy.

Conclusion: Side did not affect time from groin-puncture to recanalization or degree of recanalization (TICl). Following studies on this subject should focus on detecting side unspecific variants of the aortic arch as well hereditary and developed vessel anomalies prior to the intervention. In the future, this could save intervention time and improve the clinic long term results of the patients.

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Der ischämische Schlaganfall ist mit ca. 63.000 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. [1–3] Weltweit gilt er mit 11,1 % nach dem Herzinfarkt sogar als zweithäufigste Todesursache. [4] Zudem ist der ischämische Schlaganfall durch die teilweise langfristig bestehenden neurologischen Schädigungen die dritthäufigste Ursache von Behinderungen im Erwachsenenalter weltweit. [5] Deutlich seltener als der ischämische Gefäßverschluss durch einen Thrombus (80 – 85 %) ist in ca. 15 % der Fälle eine intrazerebrale Blutung ursächlich für die Minderperfusion. [1, 3, 6, 7] Abhängig von ihrer Ätiologie können ischämische Schlaganfälle nach den TOAST-Kriterien zudem weiter differenziert werden. [8, 9] So führen kardioembolische und makroangiopathische ischämische Schlaganfälle häufig zu Territorialinfarkten. Im Gegensatz dazu liegen lakunären, subkortikalen ischämischen Schlaganfällen eher Mikroangiopathien zugrunde. [3] Erstere treten abhängig vom betroffenen Gehirngebiet in der Regel durch typische Symptome wie eine sensomotorische Hemiparese, eine Aphasie, eine Hypästhesie, eine Hemianopsie, durch Orientierungsstörungen, einen Neglect sowie eine Ataxie oder eine Blickparese klinisch in Erscheinung. Lakunäre Infarkte führen hingegen meist zu mildereren Symptomen oder bleiben klinisch inapparent. [3] Vor allem Territorialinfarkte im Stromgebiet der Arteria cerebri media sind häufig, da diese intrazerebrale Arterie anatomisch der direkten Fortleitung der Arteria carotis interna entspricht. [1]

Die aktuelle Lebenszeitprävalenz für einen ischämischen Schlaganfall liegt in Deutschland bei 2,5 %. [10, 11] Dabei ist der ischämische Schlaganfall eine Erkrankung, deren Inzidenz stark mit dem höheren Lebensalter korreliert. [10] So waren im Jahr 2005 unter den 45-55-Jährigen 129 / 100.000 Einwohner¹ im deutschen Bundesland Hessen von einem Schlaganfall betroffen. Unter den > 84-Jährigen erkrankten im gleichen Jahr hingegen 3.088 / 100.000 Einwohner. [12] Aufgrund dieser Tatsache muss durch den demographischen Wandel in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten mit einer deutlichen Zunahme der Schlaganfallprävalenz gerechnet werden. [3, 5, 12] Anhand der deutschlandweiten Fallzahlen lässt sich diese Entwicklung schon

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich impliziert, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

jetzt erkennen. So wurden in Deutschland im Jahr 2010 insgesamt 206.688 klinische Fälle mit der Hauptdiagnose des ischämischen Schlaganfalls behandelt. Im Jahr 2016 wurden demgegenüber mit 227.687 betroffenen Patienten signifikant höhere Fallzahlen erfasst. Diese Entwicklung entspricht einer zunehmenden Fallzahl um 10,2 % in sechs Jahren. [13] Im Gegensatz dazu lassen einige Hochrechnungen vermuten, dass die Mortalität des ischämischen Schlaganfalls durch verbesserte Behandlungsstrategien in Zukunft sinken könnte. [3, 14] In der Folge bedeutet dies allerdings, dass eine deutlich größere Anzahl an Patienten bleibende Schäden davontragen wird, die langfristig eine umfangreiche und kostenintensive Therapie fordern könnten. [5, 14] Zum Vergleich entstehen in der Behandlung des ersten ischämischen Schlaganfalls während des ersten Jahres in Deutschland aktuell im Durchschnitt 18.517 € direkte Kosten. Davon entfällt der größte Anteil mit 37 % der Kosten auf die Rehabilitation. Die direkten Lebenszeitkosten pro Schlaganfall betragen im Durchschnitt 43.129 €. [15] Aufgrund der steigenden Fallzahlen und der kostenintensiven Langzeittherapie sollte daher sowohl zum Wohle der Patienten als auch im Interesse des Gesundheitssystems die Therapie des ischämischen Schlaganfalls weiterhin optimiert werden, sodass die Patienten möglichst geringe Schäden davontragen.

1.2 Rekanalisierende Therapie des ischämischen Schlaganfalls im vorderen Stromgebiet

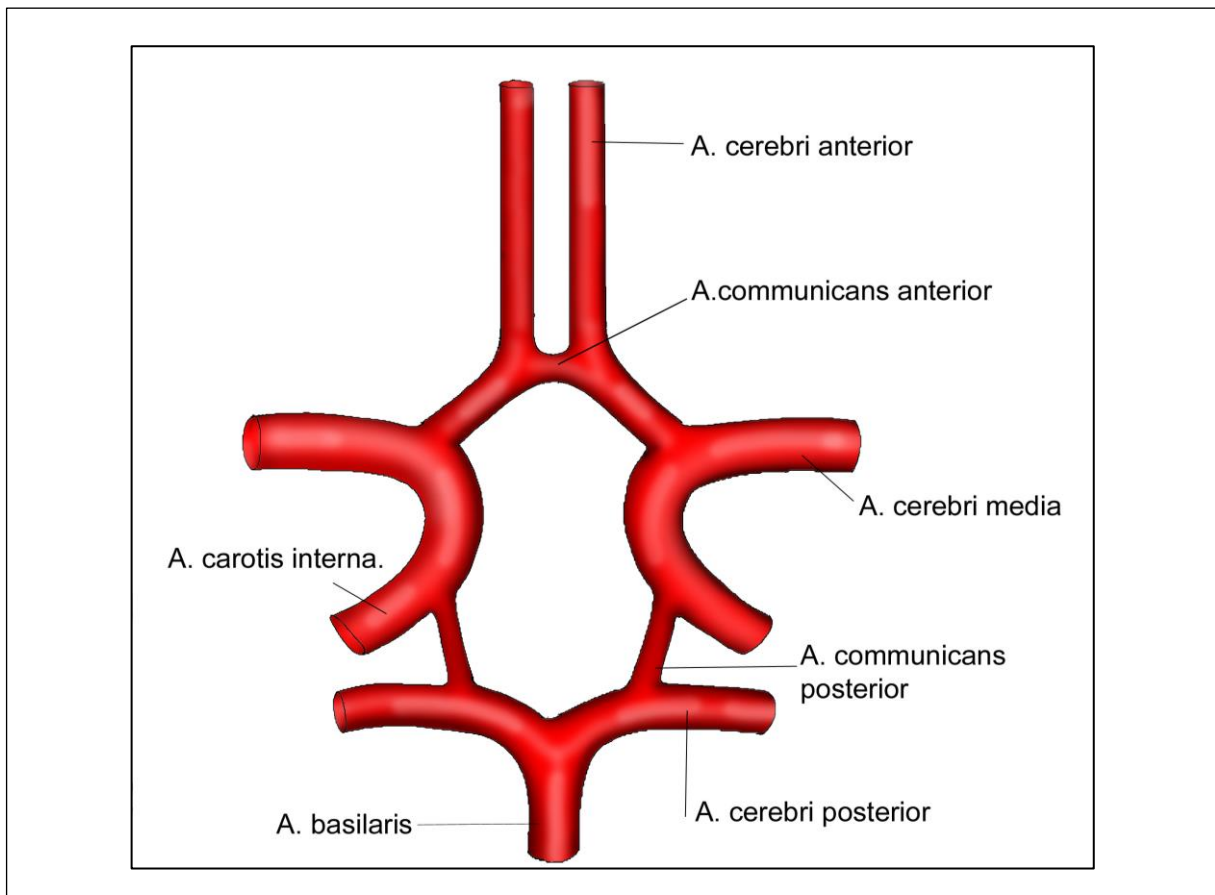
1.2.1 Circulus arteriosus und das vordere Stromgebiet

Die Gehirnareale in der vorderen und mittleren Schädelgrube werden vor allem durch die paarig verlaufende Arteria carotis interna versorgt. Diese teilt sich unter anderem in zwei große Hauptstämme auf, die Arteria cerebri anterior und die Arteria cerebri media. Die Gehirnareale der hinteren Schädelgrube werden demgegenüber durch die ebenfalls paarige Arteria vertebralis versorgt. Die beiden Arteriae vertebralis vereinigen sich in etwa auf der Höhe des Pons zur Arteria basilaris. Aus der Arteria basilaris gehen wiederum zwei paarige Arteriae cerebri posteriores hervor, die sich danach distal weiterverzweigen. [1] Dabei überlappen sich die Versorgungsgebiete der drei Hauptstämme, welche das Großhirn versorgen, in ihren Endstromgebieten. Obwohl das Gehirn nur eine sehr geringe Ischämietoleranz aufweist, können

durch diese Überlappung teilweise Ischämien vorgebeugt werden. [16] Außerdem bilden die drei Hauptstämme durch mehrere Gefäßverbindungen mit dem in der Abbildung 1 dargestellten Circulus arteriosus einen Blutkreislauf. [1] Dieser entsteht zum einen durch die unpaarige Arteria communicans anterior, welche die rechts- und linksseitige Arteria cerebri anterior miteinander verbindet. Zum anderen verbindet die paarige Arteria communicans posterior die Arteria carotis interna beidseits mit der Arteria cerebri posterior. [1] Liegen die Arterien in dieser Normvariante vor (nur bei ca. 40 % der Patienten), kann es während einer Minderperfusion eines bestimmten Hirnareals zu einem Links-rechts-shunt kommen. Ebenfalls ermöglicht der Circulus arteriosus einen Blutaustausch zwischen dem vorderen und hinteren Strombahngebiet. [1]

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird nur auf die Therapie der mit 80 - 90 % deutlich häufigeren Schlaganfälle im vorderen Strombahngebiet eingegangen. [1, 17] Dies schließt den Verschluss der Arteria carotis interna, die Hauptstammverschlüsse der Arteria cerebri anterior und der Arteria cerebri media ein sowie weiter distal gelegene Bereiche im Strombahngebiet dieser Arterien. [1]

Abb. 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus



Grafik: Sophie Goetze; Grafische Gestaltung Dr. rer. nat. Claudia Meinicke

1.2.2 Die Bedeutung der Zeit

Da das Gehirn nur eine Ischämietoleranz von wenigen Minuten besitzt, ist die Zeit bis zur vollständigen Rekanalisation des Gefäßverschlusses ein entscheidender Faktor für ein positives Langzeitergebnis. [16, 18–21] Jeder ischämische Schlaganfall besitzt einen Infarktkern, der zu Beginn der Ischämie eine sehr variable Größe aufweisen kann. Dessen Gebiet ist ausschließlich von der Blutversorgung des okkludierten Gefäßes abhängig. In diesem Bereich sind die Zellen bereits nach wenigen Minuten irreversibel geschädigt. Doch durch eine gute Kollateralisierung entsteht zwischen dem Infarktkern und dem nicht betroffenen Gehirngewebe eine Zone, die als ischämische Penumbra bezeichnet wird. [3, 22] Dort ist der Blutfluss soweit reduziert, dass die neuronale Funktion gestört ist. Die Ionengradienten bleiben durch die bestehende Funktion der Membranpumpen hingegen erhalten, sodass keine vollständige Zellschädigung eintritt. Wird diese Zone zeitnah wieder ausreichend perfundiert, ist der Schaden reversibel. [23, 24] Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls konzentriert sich somit ausschließlich auf die Rettung des Gehirngewebes in der Penumbra. [22] Auf dem Boden dieser Zusammenhänge haben zahlreiche Studien gezeigt, wie sehr die Zeitspanne zwischen dem Symptombeginn und der vollständigen Rekanalisation das Outcome des Patienten beeinflusst. Dabei scheint dieser Grundsatz bei einem größeren Infarktgebiet noch stärker ins Gewicht zu fallen als bei einem kleineren. [18, 19, 21, 23, 25–28]

1.2.3 Die Thrombolyse

Im Jahr 1995 zeigte die NINDS-Studie den positiven Effekt von rtPA innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden nach dem Symptombeginn. [29] Die zeitliche Begrenzung der Therapieempfehlung für die Gabe von rtPA als Therapie des ischämischen Schlaganfalls wurde im Jahr 2008 durch die ECASS-Studie auf 4,5 h nach dem Symptombeginn erweitert. [30] Nach der aktuellen Leitlinie sollte die medikamentöse Thrombolysetherapie mit rtPA (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90 mg) bei dem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall schnellstmöglich begonnen werden. [31] Voraussetzung dafür ist der vorherige bildgebende Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls ebenso wie der Ausschluss von Kontraindikationen. [31] Dabei ist die Therapieempfehlung inzwischen nicht mehr vom Alter des Patienten abhängig. [31, 32] Liegt jedoch ein unklares Zeitfenster vor oder ein symptomfreier Zeitpunkt länger als 4,5 h zurück, empfiehlt die Leitlinie eine erweiterte Bildgebung zur Identifizierung der

Penumbra. Kann dieses Risikogewebe ohne irreversible Schädigung identifiziert werden, rät die 2015 veröffentlichte Leitlinie zum Einsatz der Thrombolyse auch über das 4,5-Stunden-Zeitfenster hinaus. [31] Die Wirksamkeit der Thrombolyse bei unklarem Zeitfenster aber vielversprechender Bildgebung auf das Langzeitergebnis des Patienten konnte 2018 bestätigt werden. [33] Als definitive Kontraindikation für die medikamentöse Thrombolysetherapie wird entsprechend der Literatur in der Leitlinie nur der aktive Wirkspiegel eines Gerinnungshemmers genannt. [31, 34] Gute Ergebnisse konnten mit der medikamentösen Thrombolyse auch in der Behandlung distaler Gefäßverschlüsse erzielt werden, die mit einem Katheter während der mechanischen Thrombektomie nur schwer zu erreichen sind. Dahingegen kann eine vollständige Rekanalisation eines proximalen Gefäßverschlusses durch den ausschließlichen Einsatz der medikamentösen Thrombolyse seltener erreicht werden. [24, 35] Aus diesem Grund wird die medikamentöse Thrombolyse bei großen Gefäßverschlüssen häufig in Kombination mit der mechanischen Thrombektomie als Bridging-Therapie eingesetzt. [24, 31, 36]

1.2.4 Die mechanische Thrombektomie

Die mechanische Thrombektomie ist seit 2015 ein evidenzbasiertes Verfahren zur Therapie eines Schlaganfalls mit einem angiologisch nachgewiesenen großen Gefäßverschluss in der vorderen Strombahn. Dabei wird der Thrombus mittels eines Katheters aus dem Gefäß geborgen. [3, 31] Im Jahr 2015 konnten erstmalig fünf große RCT-Studien mit weltweit verteilten Studienpopulationen den signifikanten Therapieeffekt der mechanischen Thrombektomie gegenüber der Kontrollgruppe bestätigen. [37–41] Seitdem empfiehlt auch die deutsche Leitlinie den Einsatz der mechanischen Thrombektomie vor allem für Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss im vorderen Strombahngebiet bis zu sechs Stunden nach dem Symptombeginn. Zusätzlich sollte die mechanische Thrombektomie nach dem Ausschluss aller Kontraindikationen im 4,5-Stunden-Zeitfenster mit einer medikamentösen Thrombolysetherapie kombiniert werden. [31, 36] Bei Patienten jenseits des 6-Stunden-Zeitfensters empfiehlt die Leitlinie eine erweiterte Bildgebung, um dadurch zu rettendes Risikogewebe zu identifizieren. [31] Bereits 2015 wurde allerdings der positive Effekt der mechanischen Thrombektomie auf das Langzeitergebnis der Patienten in einem Zeitfenster von acht Stunden nach dem Symptombeginn gezeigt. [41] Diese Zeitspanne konnte durch zwei 2018 durchgeführte Studien unter der Voraussetzung verschiedener Bildgebungskriterien noch auf längstens 24 Stunden erweitert

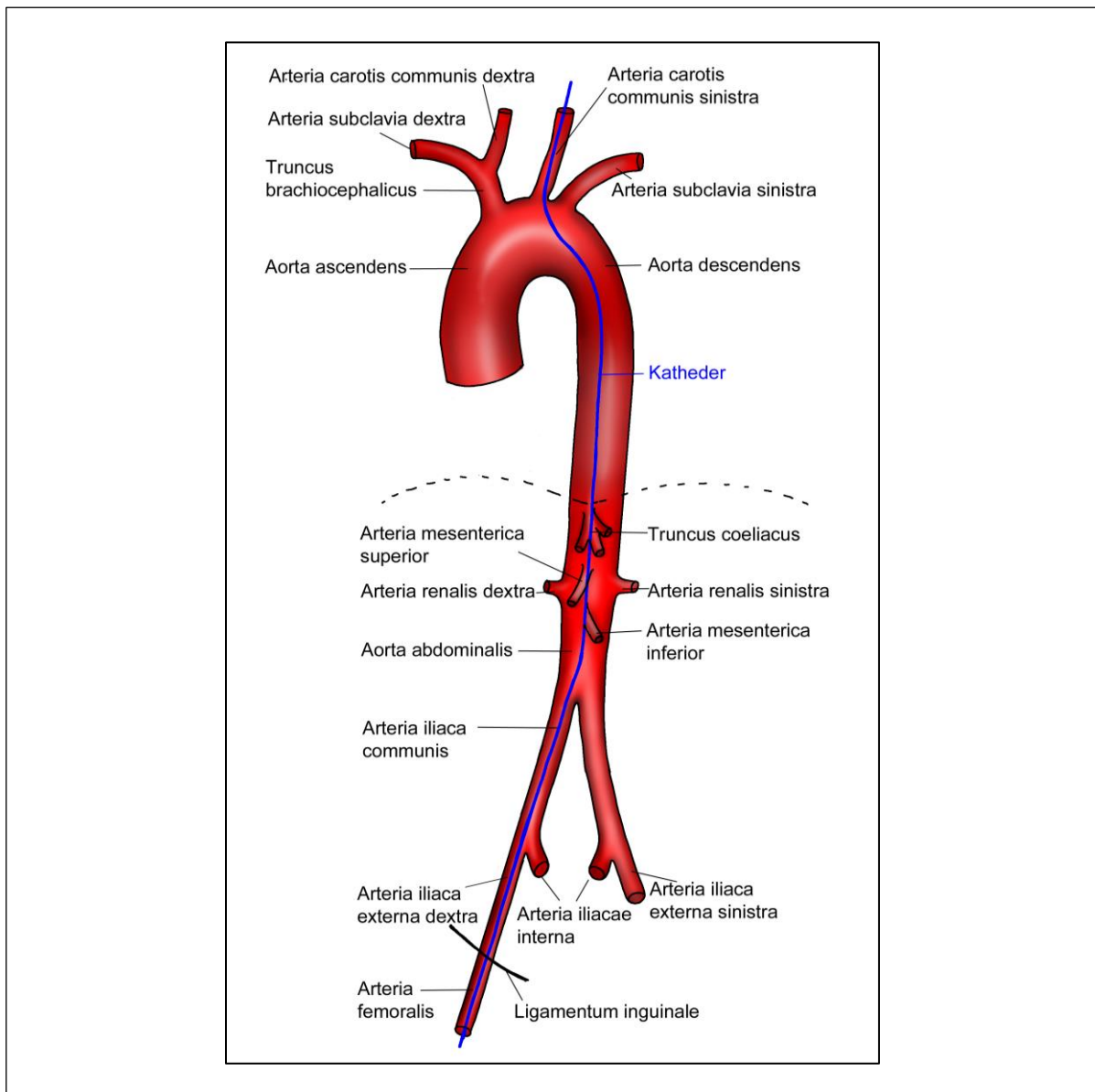
werden. [42, 43] Zudem konnte bestätigt werden, dass Patienten jenseits des 80. Lebensjahres ebenso gut wie Jüngere von der mechanischen Thrombektomie profitieren. [37, 38, 44] Daher formuliert auch die deutsche Leitlinie keinen Ausschluss von der mechanischen Thrombektomie allein aufgrund des Patientenalters. [31] Im Vergleich zur medikamentösen Thrombolysetherapie kann die mechanische Thrombektomie auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls der therapeutische Wirkspiegel einer Antikoagulanz nachgewiesen werden kann. [31]

Nach den 2015 veröffentlichten positiven Ergebnissen zur Effektivität der mechanischen Thrombektomie und der Anpassung der deutschen Leitlinie, nahm die Zahl der Thrombektomien in deutschen Krankenhäusern erheblich zu. Während von den zuvor bereits erwähnten 206.688 Schlaganfallpatienten im Jahr 2010 in Deutschland nur 0,8 % mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden, erhielten 4,7 % der 227.687 Schlaganfallpatienten im Jahr 2016 eine interventionelle Behandlung. [13] Um die steigende Zahl der Schlaganfallpatienten bestmöglich zu versorgen, sollte das interventionelle Verfahren der mechanischen Thrombektomie stetig optimiert werden.

1.2.4.1 Der Ablauf der Thrombektomie im vorderen Stromgebiet

Der Intervention geht immer eine bildgebende Diagnostik zur Darstellung des Gefäßverschlusses voraus. Einleitend erhält der Patient zudem entweder eine Intubationsnarkose oder ein Lokalanästhetikum in Kombination mit einer allgemeinen Sedierung. Zum Beginn der Intervention punktiert der Arzt dann standardmäßig die Arteria femoralis und führt einen großlumigen Führungskatheter retrograd zum Blutstrom durch die Arteria iliaca externa ein. Von dort aus wird der Katheter in die Arteria iliaca communis vorgeschoben und gelangt über die Aorta in die Arteria carotis interna (Abb. 2). Dort erfolgt mithilfe eines Diagnostikkatheters unter der Gabe eines Kontrastmittels zunächst eine diagnostische Angiographie. [7, 45] Bis zu diesem Zeitpunkt ist der Ablauf der mechanischen Thrombektomie mit dem Vorgehen während der interventionellen Carotisdilatation mit Stenteinlage zur Therapie der fortgeschrittenen Carotisstenose vergleichbar. [7]

Abb. 2: Exemplarischer Katheterweg von der rechten A. femoralis in die linke A. carotis communis

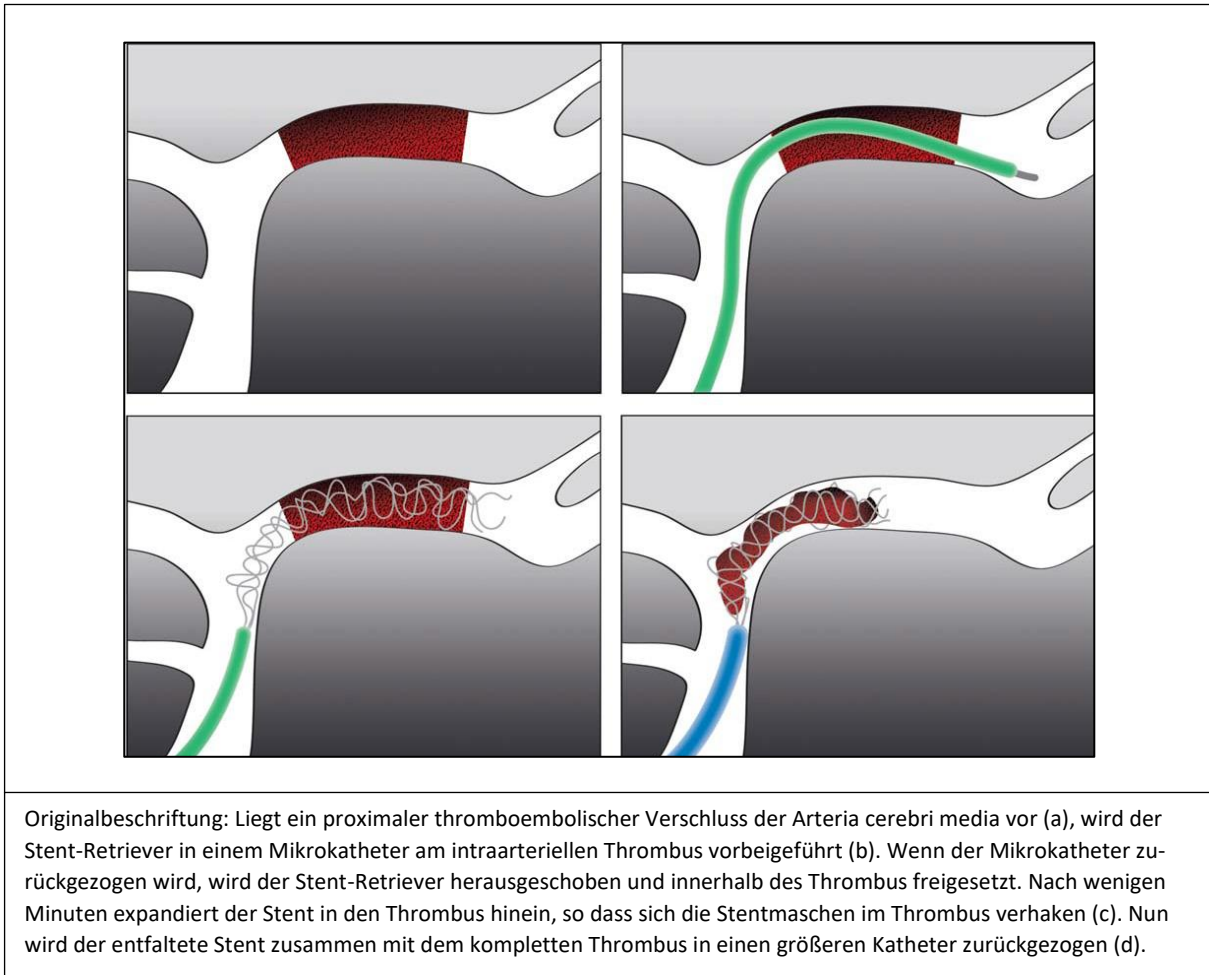


Grafik: Sophie Goetze; Grafische Gestaltung Dr. rer. nat. Claudia Meinicke

Zur Entfernung des Thrombus können verschiedene Geräte verwendet werden. Doch die aktuelle Leitlinie zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls empfiehlt hauptsächlich den Einsatz von Stent-Retrievern. [31] Abhängig vom verwendeten Gerät wird häufig zunächst ein Zwischenkatheter mit kleinerem Durchmesser durch den Führungskatheter hindurch nach distal zum Gefäßverschluss vorgeschoben. Teilweise kann aber auch auf den Zwischenkatheter verzichtet werden. [45] Bei der Verwendung eines Stent-Retriever wird der Thrombus zunächst mit einem Mikroführungsdraht passiert. Diesem folgt ein Mikrokatheter, indem das Stent-Retriever-System enthalten ist. Wird nun der Mikroführungs-katheter zurückgezogen, entfaltet sich der Stent. [7, 45] Auf diese Weise wird der Blutfluss sofort wiederhergestellt.

Zudem verfängt sich der Thrombus in den Maschen des Stent-Retrievers und kann nachfolgend vorsichtig mobilisiert werden. So wird eine dauerhafte Gefäßrekanalisation erreicht. [46] Im letzten Schritt der Intervention erfolgt eine erneute Angiographie, um die wiederhergestellte Durchgängigkeit des Gefäßes mittels der TICI-Skala (siehe 2.4.1) einzuschätzen. [7]

Abb. 3: Schematische Darstellung der Thrombusentfernung mittels Stent-Retriever

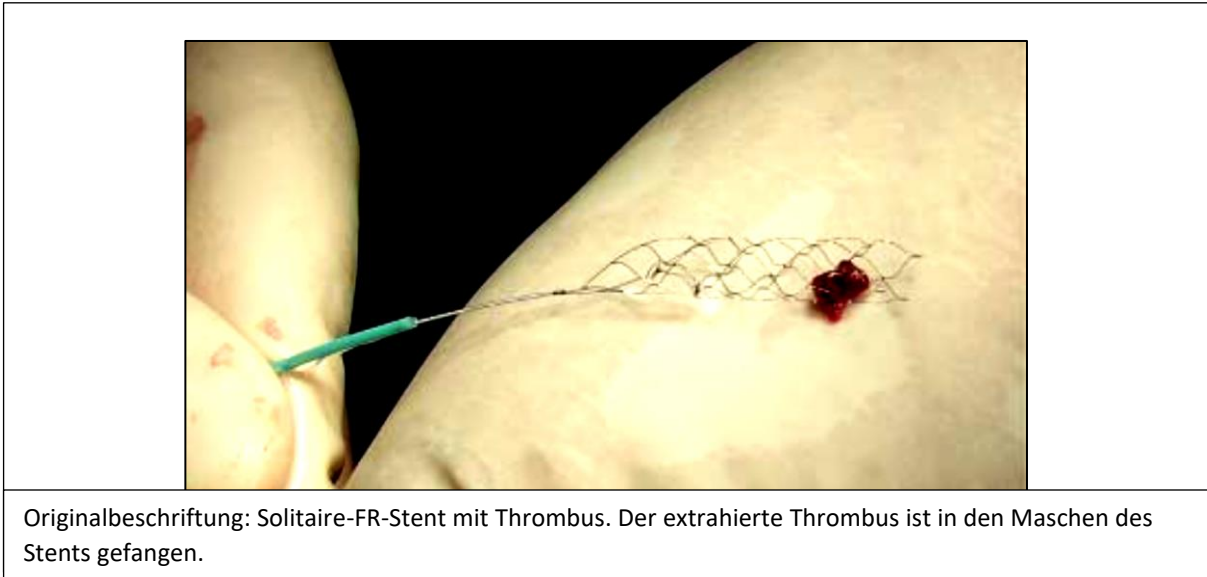


Quelle: Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall [47]

Neben dem Einsatz von Stent-Retrievern werden gelegentlich auch Aspirationskatheter verwendet. Unter einer kontinuierlichen Aspiration wird der Thrombus dabei mit einem Draht mobilisiert und schließlich geborgen. Der Aspirationszug entsteht währenddessen durch eine Spritze oder mittels einer elektrischen Aspirationspumpe. [25, 46, 48, 49]

Um bei der Thrombusmobilisation distalen Mikroembolien vorzubeugen, kann ein Ballon-Führungskatheter kurzzeitig den antegraden Blutfluss proximal des verschlossenen Gefäßabschnittes aufhalten. [7, 46, 49] Ebenso ist eine Kombination der beiden Verfahren zur sicheren Thrombusentfernung durch einen Stent-Retriever unter kontinuierlicher Aspiration möglich. [48]

Abb. 4: Thrombus im Stent-Retriever



Quelle: Mechanische Thrombektomie bei akuten Schlaganfällen – Aktueller Stand und Ausblick [24]

Zusätzlich zur Verursachung von Mikroembolien durch Thrombusfragmente lassen sich anhand des Ablaufs der mechanischen Thrombektomie weitere Komplikationen erkennen. [45, 48] So kann es durch den Katheter einerseits zu Mikroverletzungen des Endothels kommen, aufgrund derer sich erneut Thromben bilden können. [48] Andererseits muss das Risiko einer Gefäßperforation durch den Katheter mit einer nachfolgenden symptomatischen intrakraniellen Blutung berücksichtigt werden. Denn aufgrund des besonderen anatomischen Aufbaus der intrakraniellen Arterien mit sehr dünnen Gefäßwänden besteht eine höhere Verletzungsanfälligkeit als beispielsweise bei einer Koronarintervention. [7, 24, 45, 48] Symptomatische intrakranielle Blutungen können allerdings nicht nur traumatisch, sondern auch als Reperfusionsschaden entstehen. [24, 45] Ebenso kann es als Folge der mechanischen Thrombektomie zu einer Subarachnoidalblutung oder einer Arteriendissektion kommen. [45, 48]. Scheitert die femorale Punktion zum Beispiel aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen, kann eine radiale Punktion sowie eine brachiale oder eine direkte Carotispunktion in Erwägung gezogen werden. Allerdings bergen die beiden zuletzt genannten Punktionsstellen eine erhebliche Blutungsgefahr und können postinterventionell nur schlecht komprimiert werden. [21, 27, 50–52]

Zusätzlich treten im Rahmen der Intervention bei einigen der behandelten Patienten Vasospasmen auf, die allerdings meist nur geringgradig ausgeprägt sind. Um das Risiko dennoch zu senken, kommt eine medikamentöse Vasospasmenprophylaxe infrage, sowie eine Akuttherapie mit Vasodilatoren. [45, 48] Zudem können sich im Rahmen der Intervention kontrastmittelbedingte Komplikationen zeigen. [45] Auch unerwünschte Nebenwirkungen an der Punktionsstelle kommen vor. [45] Insgesamt treten jedoch nur bei circa 15 % der behandelten Patienten Komplikationen auf. [45] Viele dieser Komplikationen erreichen zudem keine klinische Relevanz. Somit stehen die möglichen Komplikationen im deutlichen Kontrast zur hohen Effektivität der mechanischen Thrombektomie im vorderen Stromgebiet. In der Gesamtschau wird die mechanische Thrombektomie daher als ein sehr sicheres Verfahren mit hohem klinischem Nutzen bewertet. [31, 37, 45]

1.2.4.2 Erfolgsraten

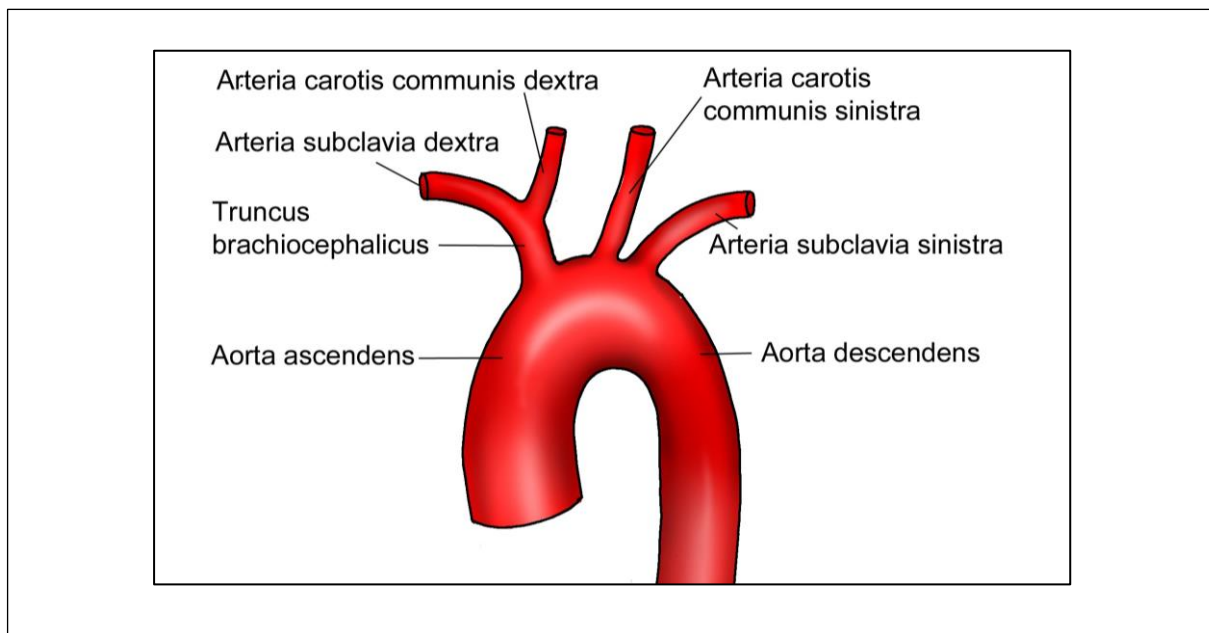
Um die 16 % der mechanischen Thrombektomien werden beendet, ohne dass eine vollständige Rekanalisation des Gefäßes von TICI 2b/3 gelingt. Etwa 20 % dieser frustranen Interventionen werden abgebrochen, da das okkludierte Gefäß nicht erreicht werden konnte. In den verbleibenden 80 % der gescheiterten Thrombektomien blieb hingegen der Rekanalisationsprozess selbst unerfolgreich. [51] Dabei zeigen Zentren mit häufigen Interventionen (> 200/Jahr) höhere Erfolgsraten. [45] Zudem dokumentieren viele Untersuchungen, dass eine längere Interventionszeit prädiktiv für ein schlechteres Rekanalisationsergebnis und ein ungünstigeres klinisches Langzeitergebnis der Patienten ist. Gleiches gilt auch für eine höhere Zeitspanne bis zum Interventionsbeginn. [19, 21, 36, 53, 54] Eine Interventionszeit > 25-30 Minuten ist darüber hinaus mit einer erhöhten Rate an neurologischen Komplikationen und einer gesteigerten Mortalitätsrate assoziiert. [21, 28, 54] Aus diesem Grund fordert die deutsche Leitlinie, dass ein Zentrum mindestens 75 % der Thrombektomien erfolgreich (TICI 2b/3) beenden sollte. Darüber hinaus sollte die Zeit zwischen dem Eintreffen des Patienten in der Klinik und der Punktion entsprechend der Leitlinie nur maximal 90 Minuten betragen. Ebenso sollte die Zeit von der Punktion bis zur Rekanalisation 30 Minuten nicht überschreiten. [31]

1.3. Seitendifferenzierte Unterschiede

1.3.1 Seitendifferenzierte anatomische Unterschiede

Da die Gefäßabgänge am menschlichen Aortenbogen nicht symmetrisch sind, ist der Interventionist in der Katheterführung gezwungen, auf seitenspezifische Unterschiede einzugehen. Bereits in der Normvariante des menschlichen Aortenbogens gibt es rechtsseitig durch den Abgang der rechten Arteria carotis communis vom Truncus brachiocephalicus eine zusätzliche Bifurkation als Katheterhindernis. Auf der anderen Seite ist der Abgangswinkel der Arteria carotis communis sinistra direkt vom Aortenbogen linksseitig sehr spitz. [1] Ist dieser Winkel linksseitig kleiner als 60° , gestaltet sich das Kathetermanöver besonders schwierig. [54] Auch rechtsseitig beeinträchtigt ein Abgangswinkel der Arteria carotis communis dextra vom Truncus brachiocephalicus, der kleiner als 100° ist, die Katheternavigation. [54]

Abb. 5: Normvariante des Aortenbogens

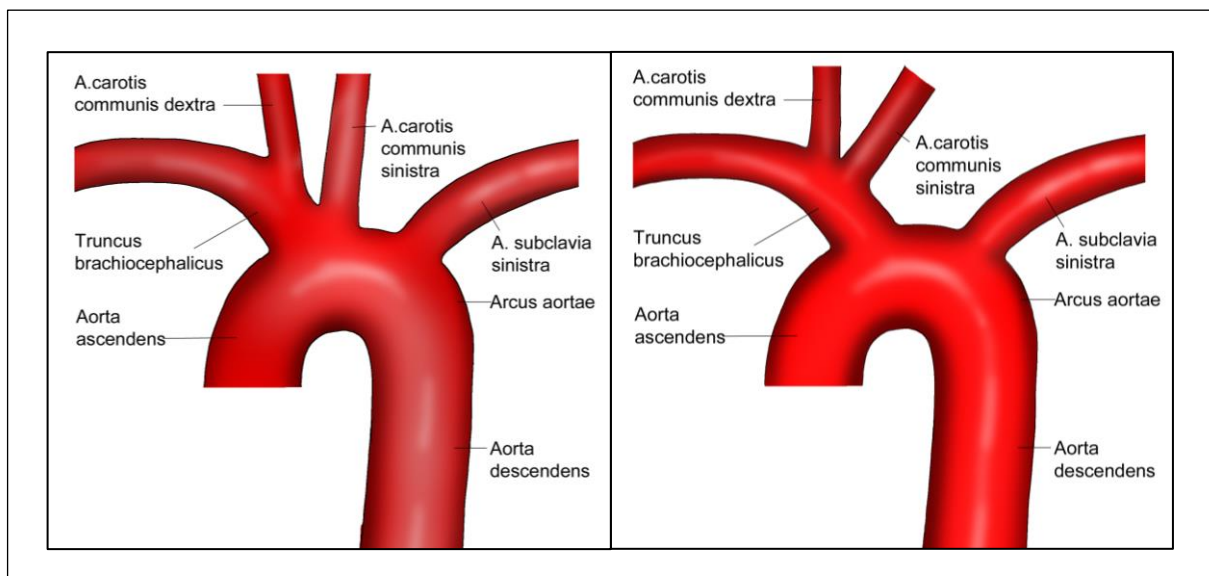


Grafik: Sophie Goetze; Grafische Gestaltung Dr. rer. nat. Claudia Meinicke

Neben individuellen Abgangswinkeln treten zudem weitere Normvarianten der Gefäßabgänge am Aortenbogen auf. So präsentiert sich bei bis zu 10 – 15 % der Menschen ein gemeinsamer Ursprung der linken Arteria carotis communis und des Truncus brachiocephalicus. Bei weiteren bis zu 10 % der Menschen entspringt die linke Arteria carotis communis sogar circa 1 – 2,5 cm hinter dem Abgang des Truncus brachiocephalicus aus demselben. [7, 55] Beide Normvarianten werden häufig ohne genaue Differenzierung als boviner Aortenbogen benannt. Diese Bezeichnung ist an den beidseitig gemeinsamen Abgang der Arteriae subclaviae und der Arteriae carotides communes aus dem Aortenbogen bei Rindern angelehnt. [55] Dabei gibt es Hinweise darauf, dass die Normvariante des bovinen Aortenbogens häufiger bei Menschen mit dunklem Haut-Phänotyp auftritt. [55] So zeigte sich ein gemeinsamer Ursprung der linken Arteria carotis communis bei bis zu 25 % der Menschen mit dunklem Hautphänotyp und bei circa 8 % der Menschen mit weißem Hautphänotyp. Ebenso lässt sich bei bis zu 10 % der Menschen mit dunklem Hautphänotyp ein Abgang der linken Arteria carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus finden, während es bei Menschen mit weißem Hautphänotyp nur in circa 5 % vorkommt. [55]

Rechtsseitige Normvarianten im Ursprung der Arteria carotis communis kommen im Gegensatz zu den linksseitigen nur äußerst selten vor. So entspringt die rechte Arteria carotis communis in Ausnahmefällen separat am Aortenbogen oder bildet einen gemeinsamen Ursprung mit der linken Arteria carotis communis. [7]

Abb. 6: Varianten des bovinen Aortenbogens



Grafik: Sophie Goetze; Grafische Gestaltung: Dr. rer. nat. Claudia Meinicke

1.3.2 Seitendifferenzierte prozedurale Unterschiede

Die Interventionsdauer kann unter anderem durch schwierige anatomische Verhältnisse, die ein zeitaufwendiges Kathetermanöver verlangen, negativ beeinflusst werden. [21, 54, 56] So gilt ein schwieriger Gefäßzugang ebenso sehr als schlechter Prädiktor für das Langzeitergebnis des Patienten wie etwa ein Infarkt mit einem höheren Schweregrad gemessen am NIHSS (siehe 2.4.2). [21]

Unter anderem können sehr spitze Gefäßabgangswinkel die Interventionszeit der mechanischen Thrombektomie oder des interventionellen Carotisstentings verlängern. [54] Besonders relevant wird dies bei der Normvariante des bovinen Aortenbogens. Durch den abweichenden Ursprung der linksseitigen Arteria carotis communis entsteht ein besonders spitzer Abgangswinkel des Gefäßes. Dies stellt eine besondere Herausforderung für die Katheterführung des Interventionisten dar. So kann die Normvariante des bovinen Aortenbogens die Zeit der Katheternavigation bis zum Gefäßverschluss deutlich verlängern und teilweise sogar verdoppeln. [21, 27, 54] Ergänzend endet beim Vorliegen eines bovinen Aortenbogens auch das interventionelle Carotisstenting signifikant gehäuft frustriert oder es treten verstärkt Komplikationen auf. [57] Diese können unter anderem durch das kompliziertere, zeitaufwendigere Kathetermanöver erklärt werden, das verstärkt Mikroembolien hervorruft, die in der Folge zu zerebralen Ischämien als Komplikation führen. [57]

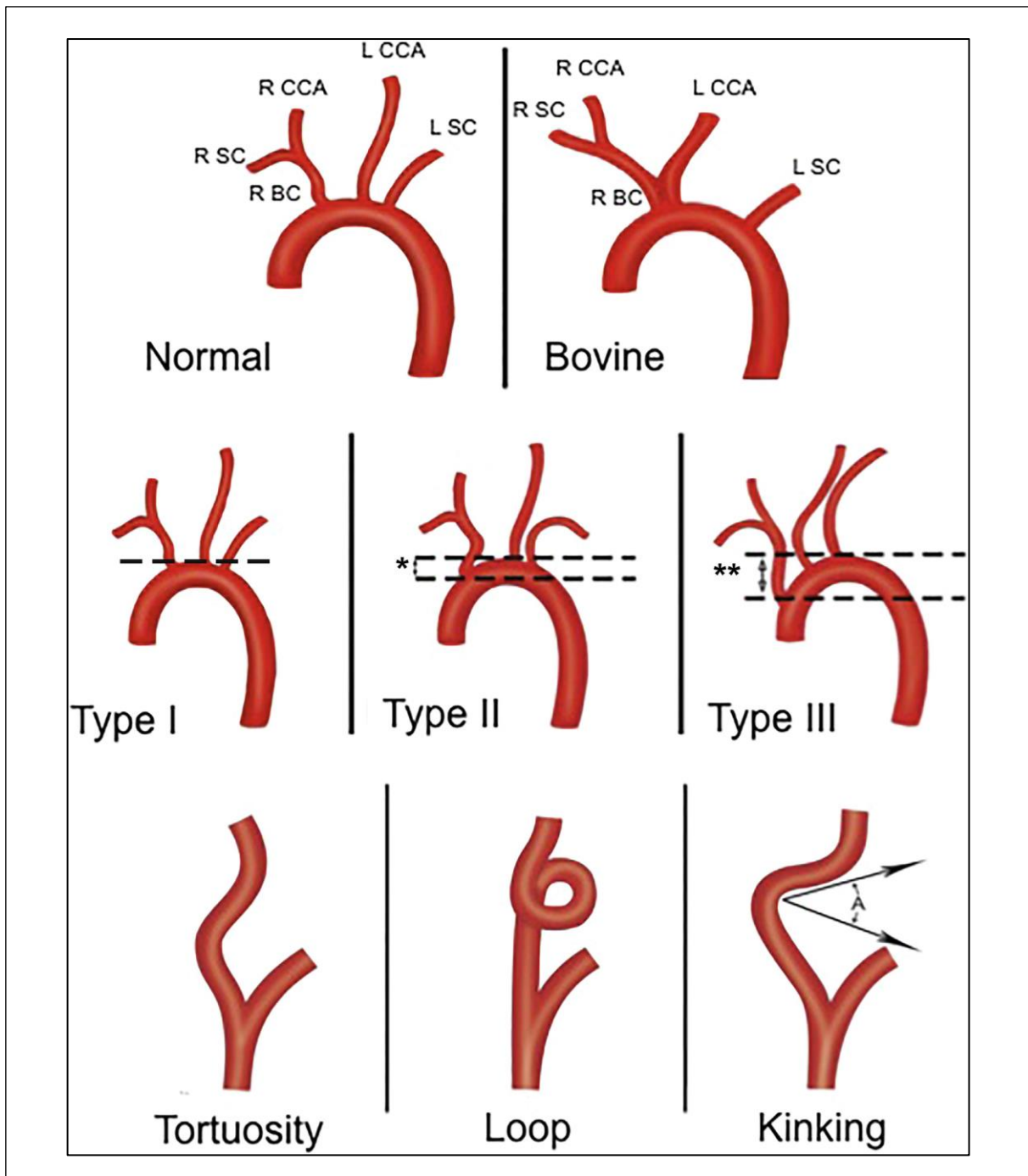
Zusätzlich gibt es einige anatomische Faktoren, die eine Intervention erschweren und sowohl einseitig als auch beidseitig vorliegen können. So zeigte ein Abgangswinkel der Arteria carotis interna aus der Arteria carotis communis größer als 60° beim interventionellen Carotisstenting durch den erschwerten Gefäßzugang eine deutlich höhere Komplikationsrate. [58] Auch ein überdurchschnittlich großer Winkel $> 100^\circ$ zwischen der Arteria carotis interna und der Arteria cerebri media führte signifikant seltener zu einer erfolgreichen Gefäßrekanalisation im Rahmen der mechanischen Thrombektomie. [59] Ebenso kann ein Typ-3-Aortenbogen zur Verlängerung der Interventionszeit beitragen (dargestellt in Abb. 7). Dieser zeichnet sich durch einen besonders großen Abstand vom Ursprung der Gefäße am Aortenbogen zum Beginn der absteigenden Aorta aus. [27, 56, 58]

Neben seitenspezifischen anatomischen Normvarianten können allerdings auch allgemeine Gefäßpathologien den Gefäßzugang sowohl bei der mechanischen Thrombektomie als auch beim interventionellen Carotisstenting erschweren. Diese Gefäßpathologien sind unter

anderem mit Vorerkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und einem Lebensalter über 75 – 80 Jahren assoziiert. Betroffene zeigen meist zahlreiche Gefäßelongationen, vermehrte Gefäßwindungen, Schleifenbildungen der Gefäße (Kinking) sowie Gefäßstenosen. Auch diese können die Interventionszeit durch eine erschwerte Katheterführung entweder stark verlängern oder sogar zum Abbruch der Intervention führen. [21, 51, 54, 56, 58, 60–62]

Liegen sowohl angeborene als auch erworbene Risikofaktoren für eine erschwerte Katheternavigation gleichzeitig vor, sind Komplikationen und eine verlängerte Interventionszeit umso wahrscheinlicher. [58]

Abb. 7: Boviner Aortenbogen, Aortenbogen Typ I – III, verschiedene Gefäßwindungen



Originalbeschriftung: Graphic depictions of pertinent arch features with normal and bovine variant. Aortic arch types I, II, and III are shown in the second row, with classification based on the distance of the innominate artery origin from the top of the aortic arch. If the distance between the innominate origin and the top of the aortic arch is 1 width or 2 widths of the common carotid artery, the arch is type II (asterisk) or type III (double asterisk), respectively. The third row depicts internal carotid artery tortuosity, coiling (or looping), and kinking. CCA, common carotid artery; L, left; R, right; SC, subclavian; BC, brachiocephalic.

Tortuosity: Gefäßwindung; Loop: Schleifenbildung; Kinking: Knickbildung

Quelle: Unfavorable Vascular Anatomy Is Associated with Increased Revascularization Time and Worse Outcome in Anterior Circulation Thrombectomy [27]

1.4 Fragestellung und Bedeutung

Bei circa 25 % der Patienten ist mit einer angeborenen Aortenbogenanomalie zu rechnen, die sehr häufig mit einer verlängerten Interventionszeit sowie mit neurologischen Komplikationen während der Intervention assoziiert ist. [57] Da die Aortenbogenanomalien allerdings vor allem linksseitig auftreten, ergibt sich daraus die Fragestellung, ob linksseitige Interventionen generell mehr Zeit in Anspruch nehmen als rechtsseitige oder ob diese gegebenenfalls sogar häufiger frustan enden.

Einige vorausgegangene Untersuchungen zu dieser Fragestellung konnten tatsächlich bereits eine signifikant längere Interventionszeit bei linksseitigen Thrombektomien und linksseitigen Carotisdilatationen zeigen. In diesen Untersuchungen führten linksseitige Interventionen zudem tatsächlich vermehrt zu Komplikationen und Abbrüchen. [21, 58] Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen, darunter auch eine Metaanalyse, die eine linksseitig verlängerte Interventionszeit widerlegen. Auch linksseitig gesteigerte Abbruchraten und vermehrte Komplikationen konnten in diesen Untersuchungen nicht gefunden werden. [27, 35, 51, 63]

Als Grund für die allgemeine Verlängerung der Interventionszeit bei der linksseitigen mechanischen Thrombektomie oder dem interventionellen Carotisstenting wurden in den genannten Studien vor allem die linksseitig gehäuft auftretenden Aortenbogenanomalien postuliert. [21] Daher empfahlen einige Autoren eine standardmäßige Angiographie des Aortenbogens und der Arteriae carotides communes im Vorfeld der mechanischen Thrombektomie. [7, 21, 64] Denn mit der Kenntnis von der Aortenbogenkonfiguration des Patienten könnten beispielsweise die Auswahl der Katheter modifiziert, erfahrenere Ärzte hinzugezogen oder ein anderer Gefäßzugang in Erwägung gezogen werden. [7, 21, 27, 64, 65] So könnten die Interventionszeit verkürzt, risikoreiche Gefäßmanipulationen vermieden und die Erfolgsrate gesteigert werden. [21, 64]

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es daher, die zurzeit noch rare Datenlage zu folgenden Fragestellungen zu erweitern:

- Nimmt eine linksseitige mechanische Thrombektomie signifikant mehr Zeit in Anspruch als eine rechtsseitige?
- Ist die linksseitige mechanische Thrombektomie mit vermehrten Abbrüchen gegenüber der rechtsseitigen assoziiert?

2 Methoden

2.1 Lokale Datenbank

In einer bizenrischen Datenbank wurden alle Patienten erfasst, die seit Beginn des Jahres 2005 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin sowie im Campus Mitte der Charité Berlin eine rekanalisierende Therapie zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls erhalten haben. Entsprechend ihrer klinischen Präsentation wurden die Patienten entweder mit einer intravenösen Lysetherapie, einer intraarteriellen Lysetherapie oder einer mechanischen Thrombektomie behandelt. Gegebenenfalls wurde die Therapie auch um das Stenting der Arteria carotis interna ergänzt. Zudem wurden die genannten Therapieoptionen entsprechend der patientenspezifischen Indikationen und Kontraindikationen kombiniert. Zusätzlich wurden soziodemographische Daten der Patienten dokumentiert, ebenso wie die Behandlungsintervalle, welche für die oben genannte Fragestellung von besonderer Bedeutung sind. Darüber hinaus wurden für die Schlaganfalldiagnostik und -therapie relevante Daten festgehalten. Dazu gehören die eingesetzten bildgebenden Verfahren, ebenso wie die radiologischen Befunde und der mRS sowie der NIHSS als Scoring-Systeme zur Einschätzung der Symptomausprägung zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf. Außerdem wurden spezifische Komplikationen der Schlaganfalltherapie wie eine allergische Reaktion, eine intrazerebrale Blutung, eine Pneumonie oder ein Harnwegsinfekt sowie ergänzend die Infarktgenese und kardiovaskuläre Risikofaktoren dokumentiert. Zudem wurden allgemeine Patientendaten wie die initialen Vitalparameter, die Vormedikation und ausgewählte Laborparameter erfasst ebenso wie, falls stattgefunden, der Exitus letalis innerhalb von bis zu sieben Tagen nach dem Ereignis.

Im Vorfeld dieser Dissertationsschrift war die beschriebene und kontinuierlich fortgeführte Datenbank bereits die Grundlage anderer Publikationen. [66, 67]

2.2 Datenerhebung

Die primäre Datenerhebung erfolgte während des klinischen Aufenthalts des Patienten zunächst durch den behandelnden Rettungsstellenarzt und die hinzugezogenen Neuroradiologen sowie im Verlauf der weiteren Behandlung durch die Ärzte auf der Stroke-Unit und der peripheren neurologischen Station. Nach dem Abschluss des klinischen Patientenfalls wurden retrospektiv alle benötigten Daten aus den klinischen Dokumenten wie dem Rettungsstellenprotokoll, den Radiologiebefunden und dem validierten Arztbrief herausgearbeitet. Anschließend wurden sie in die Datenbank eingepflegt. Diese Aufgabe übernahmen zum Teil Assistenzärzte der Neurologie sowie Studierende der Humanmedizin. Allen Mitarbeitenden stand dabei dauerhaft ein Facharzt der Neurologie als Ansprechpartner zur Seite. Außerdem wurden alle Daten in regelmäßigen Abständen auf ihre Plausibilität überprüft und fehlende Angaben anhand der papiergebundenen Patientenakten vervollständigt.

2.3 Studienpopulation

In die Auswertung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden. Der Zeitraum für diese Analyse wurde dabei vom 01.01.2015 bis zum 30.09.2018 festgelegt. Der Beginn des Zeitrahmens am 01.01.2015 orientierte sich dabei an der Änderung der deutschen Leitlinie zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. Denn im Jahr 2015 wurde die mechanische Thrombektomie erstmals als evidenzbasierte Erstlinientherapie in die Leitlinie aufgenommen. [31] Der Endpunkt dieser retrospektiven Analyse wurde mit dem Eintrag des zuletzt am 30.09.2018 aufgenommenen Patienten in die Datenbank markiert. Im genannten Zeitraum wurden in den beiden Kliniken insgesamt 862 Patienten aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit einer Thrombolyse und / oder Thrombektomie behandelt. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden, wie in Kapitel 3.1 vorgestellt, insgesamt 224 Patienten in diese retrospektive Datenanalyse aufgenommen. Dabei erhielten einige der eingeschlossenen Patienten ausschließlich eine mechanische Thrombektomie als rekanalisierende Therapie, während andere zusätzlich mit einer intravenösen Thrombolysetherapie oder einer intraarteriellen Lysetherapie behandelt wurden. Einigen wenigen Patienten wurde im Rahmen der Intervention auch ein Stent in die Arteria carotis interna eingesetzt.

Als Ausschlusskriterium wurden weder das Alter der Patienten noch bestimmte Vorerkrankungen festgelegt. Auch der Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und dem Beginn der rekanalisierenden Therapie stellte kein Ausschlusskriterium dar. Daher wurden alle im genannten Zeitraum behandelten Patienten, die eine mechanische Thrombektomie im vorderen Strombahngebiet erhielten, in die Auswertung eingeschlossen.

2.4 Ergebnisparameter

Entsprechend der unterschiedlichen Fragestellungen dieser Dissertationsschrift wurde die beschriebene Studienpopulation unterteilt. Um die seitendifferenzierte Interventionszeit zu vergleichen, wurden nur die Patienten betrachtet, deren Thrombektomie zu einer erfolgreichen Rekanalisation (TICI 2b/3) geführt hat. Denn nur in dieser Patientengruppe konnte das Ende der Thrombektomie dokumentiert und damit die Interventionsdauer errechnet werden. Diese Zeitdifferenz zwischen der Leistenpunktion und der erfolgreichen Rekanalisation (groin-puncture-to-recanalization-time) war der zentrale Parameter der Auswertung. Um herauszuarbeiten, ob die mechanische Thrombektomie auf einer Seite häufiger frustan endete, wurden hingegen alle Patienten mit und ohne erfolgreicher Intervention verglichen.

2.4.1 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Skala

Mit der Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Skala kann der Erfolg der Rekanalisation anhand einer Kontrollangiographie klassifiziert werden. [68] Die Skala reicht von 0 – 3. Dabei gilt, je höher der Wert ist, desto besser ist die Durchblutung des betroffenen Gewebes wiederhergestellt. Allgemein sowie in dieser Dissertationsschrift werden die Grade 0 – 1 als frustrane Rekanalisation definiert, während die Grade 2b und 3 als erfolgreiche Rekanalisation gelten. [19, 69]

Tab. 1: Bedeutung der TICI-Skala

TICI 0	Keine Rekanalisation
TICI 1	Gefäß offen, aber <u>keine</u> Perfusion
TICI 2	Partielle Rekanalisation
2a	Bis zu $\frac{2}{3}$ des Gefäßterritoriums kommen zur Darstellung
2b	Das ganze Gefäßterritorium kommt zur Darstellung, jedoch verzögert
TICI 3	Komplette Rekanalisation

2.4.2 National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS)

Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) wurde zur standardisierten Erhebung des neurologischen Defizits beim Schlaganfall entwickelt. Sie ermöglicht die validierte Untersuchung von Patienten besonders im Rahmen von multizentrischen Studien. Außerdem kann der erhobene Punktwert als Orientierungshilfe zur Therapieentscheidung genutzt werden. Zur Erhebung wird der Patient auf 13 neurologisch relevante Funktionen untersucht, wobei maximal 42 Punkte vergeben werden können. Je höher der Punktwert ausfällt, desto schwerer ist der Patient betroffen. [70] In der vorliegenden Dissertation wird der NIHSS genutzt, um die Symptomschwere der untersuchten Gruppen vor dem Therapiebeginn zu vergleichen.

2.5 Ethikvotum

Entsprechend des § 25 (1) des Berliner Landeskrankenhausgesetzes ist es Ärzten gestattet, Patientendaten, welche im Rahmen der Krankenhausbehandlung erhoben wurden, für wissenschaftliche Forschungsvorhaben zu nutzen. [71] Zudem wurde die retrospektive Datenerhebung mit dem Ethikvotum EA4/019/08 durch die Ethikkommission der Charité genehmigt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung konzentrierte sich zum einen auf den Vergleich der seitendifferenzierten Interventionszeit. Zum anderen sollte die Frage geklärt werden, ob die mechanische Rekanalisation einseitig vermehrt frustran (TICI 0/1) oder erfolgreich (TICI 2b/3) beendet wurde.

Sowohl die Datenerfassung als auch die statistische Auswertung erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25 für Microsoft.

Zunächst wurde eine univariante Analyse zum Vergleich der beiden Patientengruppen mit links- und rechtsseitiger mechanischer Thrombektomie durchgeführt. Dabei wurde die Verteilung der demographischen Parameter, die Verteilung der Risikofaktoren für einen Schlaganfall (Vorerkrankungen und Blutwerte) und die Symptomausprägung (mittels NIHSS) verglichen. Ebenso wurde das Auftreten von Komplikationen in Form einer symptomatischen intrakraniellen Blutung nach ECASS III, eines Harnwegsinfekts und einer Pneumonie im links- und rechtsseitigen Vergleich ausgewertet. [30]

Aufgrund der unsymmetrischen Verteilung wurde die statistische Signifikanz für die kontinuierlichen Variablen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test berechnet. Zudem wurden der Median und die obere und untere Quartilengrenze (ob. – unt. Quart.-Gr.) in einer explorativen Datenanalyse bestimmt. Die Auswertung der dichotomen Variablen erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Die statistische Signifikanz zur Verteilung der Erfolgsgrade (anhand der TICI-Skala) und das Hauptergebnis zur Interventionszeit bei der rechtsseitigen und linksseitigen mechanischen Thrombektomie wurde ebenfalls mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt. Hingegen wurde die statistische Signifikanz für die erfolgreichen und frustranen Rekanalisationen im Seitenvergleich aufgrund der geringen Populationsgröße durch den Fisher-Exakt-Test berechnet.

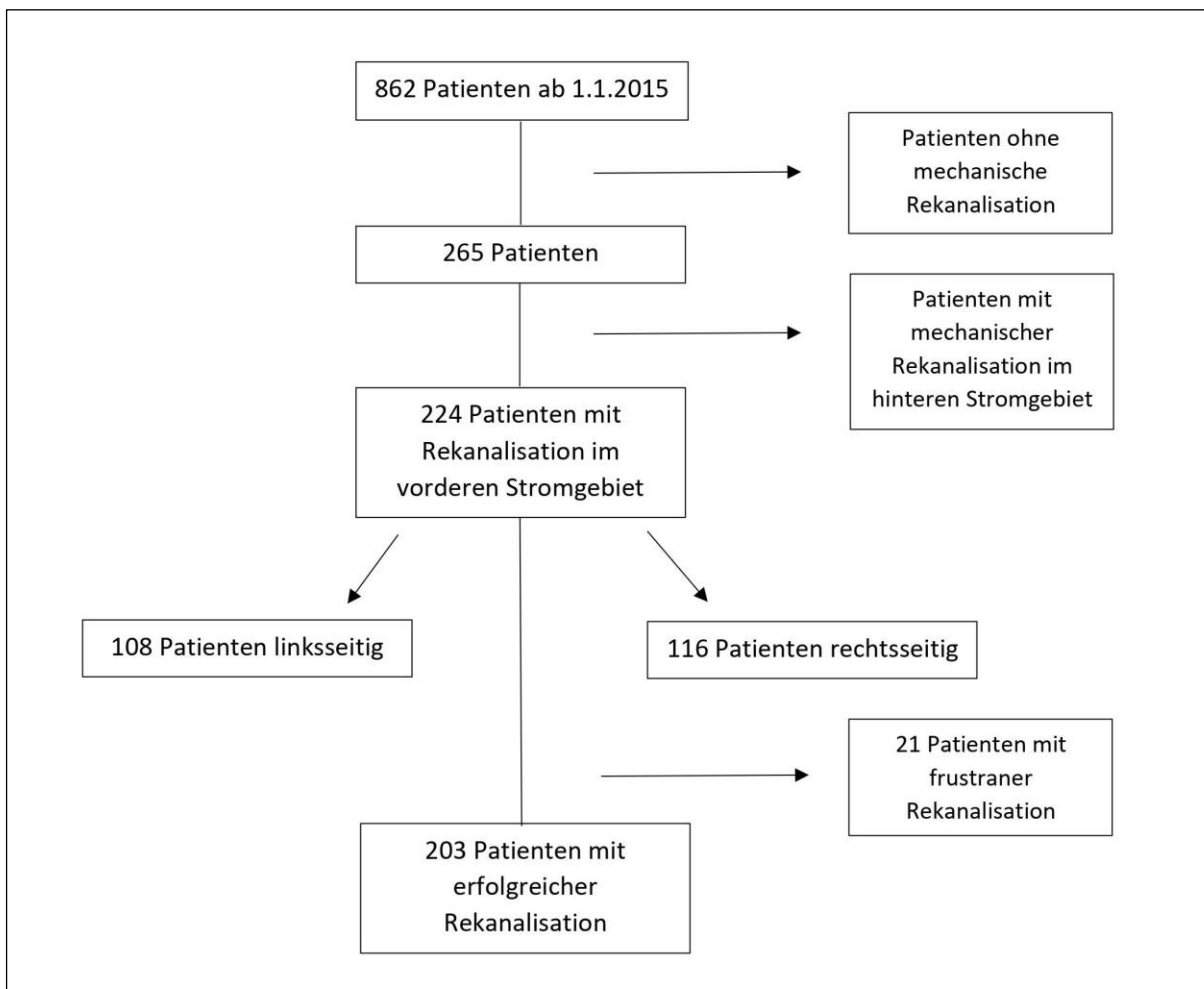
Der p-Wert wurde als asymptotische Signifikanz ermittelt und das Signifikanzniveau für alle Berechnungen bei 0,05 definiert. Aufgrund des größtenteils explorativen Charakters der Datenanalyse wurde auf eine Bonferoni-Korrektur verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Die bereits beschriebene lokale Datenbank umfasste im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 30.09.2018 insgesamt 862 Patienten, welche in den genannten Zentren aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit einer Thrombolyse und / oder einer Thrombektomie behandelt wurden. Davon erhielten 265 Patienten eine mechanische Rekanalisation. Bei 224 Patienten erfolgte diese im vorderen Stromgebiet. Diese 224 Patienten bildeten die Studienpopulation dieser Analyse. Innerhalb der Studienpopulation fanden 108 Rekanalisationen linksseitig und 116 rechtsseitig statt. Bei 21 der 224 Patienten endete die Rekanalisation frustan (TICI 0-1).

Abb. 8: Auswahl der Studienpopulation



3.2 Seitendifferenzierte Charakteristika

Um einen möglichen Selektionsbias zu demaskieren, wurde die Studienpopulation nach rechts- und linksseitiger Intervention aufgeteilt und auf signifikante Unterschiede nach den unter 2.4 genannten Charakteristika verglichen. Dabei wurden alle 224 Patienten, die als Studienpopulation definiert wurden, in die Analyse eingeschlossen. Dies geschah unabhängig von der Erfolgsrate der mechanischen Rekanalisation, um einem Attrition-Bias vorzubeugen.

3.2.1 Demographische Parameter

Weder im Alter noch im Geschlecht zeigte die Studienpopulation, unterteilt nach links- und rechtsseitiger Intervention, einen signifikanten Unterschied. Gleiches galt für die Verteilung der Patienten, die sich vor dem ischämischen Schlaganfall noch selbstständig zu Hause versorgt hatten (Tab. 2).

Tab. 2: Univarianter Vergleich der demographischen Parameter der Studienpopulation

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Alter (Jahre), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 222	75,0 [67,0 – 82,8]	75,0 [67,0 – 83,0]	0,117
Geschlecht (weibl.), [%] N = 224	54,3 %	51,9 %	0,713
Vorher. Versorgung (unabh. zu Hause), [%] N = 214	72,2 %	77,4 %	0,413

3.2.2 Vitalparameter und Laborwerte

Sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz sowie die aufgeführten Laborwerte wurden direkt nach der Aufnahme des Patienten bestimmt. Wie in Tabelle 3 dargestellt wird, ließ sich für keinen dieser Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen herausarbeiten.

Tab. 3: Univarianter Vergleich der Vitalparameter und Laborwerte der Studienpopulation

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
RR syst. (mmHg), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 203	145,0 [130,0 – 167,8]	149,0 [131,0 – 162,0]	0,551
RR diast. (mmHg), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 203	81,5 [71,8 – 94,0]	80,0 [70,0 – 95,5]	0,499
Herzfrequenz (pro min), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 201	81,0 [69,5 – 89,3]	82,0 [68,0 – 96,0]	0,445
KREA (mg/dl), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 222	1,01 [0,83 – 1,28]	1,06 [0,80 – 1,35]	0,905
LDL (mg/dl), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 187	102,0 [74,0 – 129,8]	103,0 [72,0 – 128,0]	0,834
Glucose (mg/dl), Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 211	129,0 [111,0 – 158,0]	131,5 [116,5 – 158,3]	0,353

3.2.3 Vorerkrankungen

Auch für einige ausgewählte Vorerkrankungen, die das Schlaganfallrisiko erhöhen können, zeigten sich, wie in Tabelle 4 dargestellt wird, keine signifikanten Unterschiede in der Studienpopulation, aufgeteilt nach links- und rechtsseitiger Intervention.

Tab. 4: Univarianter Vergleich der Vorerkrankungen der Studienpopulation

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Hypertonie [%] N = 221	78,1 %	80,4 %	0,673
Diabetes [%] N = 222	16,5 %	24,3 %	0,150
Vorhofflimmern [%] N = 222	57,4 %	55,1 %	0,735
Myokradinfarkt, Koronarstent [%] N = 220	15,9 %	15,0 %	0,841
Herzschrittmacher [%] N = 219	7,1 %	7,5 %	0,894
Herzinsuffizienz [%] N = 220	13,3 %	20,6 %	0,149
Hypercholesterinämie [%] N = 210	57,9 %	49,5 %	0,221

3.2.4 Symptomschweregrad und Komplikationen

Die Zeit zwischen dem Eintreffen im Krankenhaus bis zur Bildgebung (Admission-to-imaging-time) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den rechtsseitigen und linksseitigen Interventionen. Ebenso ergab die Verteilung der seitenspezifischen Komplikationen kein signifikantes Ergebnis. Auch unter den Patienten, die innerhalb der ersten sieben Tage nach dem ischämischen Schlaganfall verstorben sind, konnte kein seitendifferenzierter signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. Einzig Patienten mit linksseitigem Infarkt imponierten, gemessen am NIHSS von 17 linksseitig im Vergleich zu einem Median von 15 rechtsseitig, signifikant schwerer betroffen (Tab. 5).

Tab. 5: Univarianter Vergleich der Symptomausprägung und der Komplikationen der Studienpopulation

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig	Linksseitig	p-Wert
Admission-to-imaging-time (min), Median [ob. - unt. Quart.-Gr.] N = 197	17,0 [13,0 – 25,8]	17,0 [12,0 – 23,0]	0,592
NIHSS, Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 220	15,0 [11,0 – 18,0]	17,0 [14,0 – 20,0]	0,001
Sympt. intrakr. Blutung (nach ECASS 3), [%] N = 222	13,2 %	7,4 %	0,160
Pneumonie, [%] N = 219	25 %	35,5 %	0,090
Harnwegsinfekt, [%] N = 218	8,9 %	8,5 %	0,909
Verstorben in 7 Tagen, [%] N = 217	9,6 %	15,9 %	0,166
Femoraler Zugangsweg, [%] N = 224	100 %	100 %	1,0

3.3 Seitendifferenzierte ergänzende Therapien

Von den 224 Patienten der Studienpopulation erhielten 164 Patienten neben der mechanischen Thrombektomie eine ergänzende Therapie. Der Großteil von ihnen wurde zusätzlich mit einer intravenösen Thrombolysebehandlung behandelt [N = 157 (70,0 %)]. Zudem fanden bei einigen Patienten additionally die intraarterielle Lysetherapie und das Stenting der Arteria carotis interna eine Anwendung. Tabelle 6 stellt die Verteilung der unterschiedlichen Therapiearten und ihrer Kombinationen dar. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung für die rechtsseitige und linksseitige Intervention ($p = 0,626$). Auch die Seitenverteilung der Patienten, die zusätzlich eine intravenöse Thrombolysebehandlung erhielten, zeigte im Vergleich zu den isoliert interventionell behandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,839$).

Tab. 6: Seitendifferenzierte Verteilung der Therapiearten

Therapieart N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Nur mech. Rekanalisation, % [N] N = 60	25,0 % [29]	28,7 % [31]	
i.v. + i.a. + mech. Rekanalisation, % [N] N = 4	0,9 % [1]	2,8 % [3]	
i.a. + mech. Rekanalisation, % [N] N = 7	4,3 % [5]	1,9 % [2]	
i.v. + mech. Rekanalisation, % [N] N = 151	69,0 % [80]	65,7 % [71]	
i.v. + mech. Rekanalisation + Stenting, % [N] N = 2	0,9 % [1]	0,9 % [1]	
			0,626*

*Gruppenvergleich

Ergebnisse

Tab. 7: Seitendifferenzierte Verteilung der Behandlungen mit und ohne i.v. Lyse

Therapieart N = 224		Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Mit i.v. Lyse, % [N]	N = 157	70,7 % [82]	69,4 % [75]	
Ohne i.v. Lyse, % [N]	N = 67	29,3 % [34]	30,6 % [33]	
				0,839*

*Gruppenvergleich

3.4 Verteilung der Erfolgsstufen

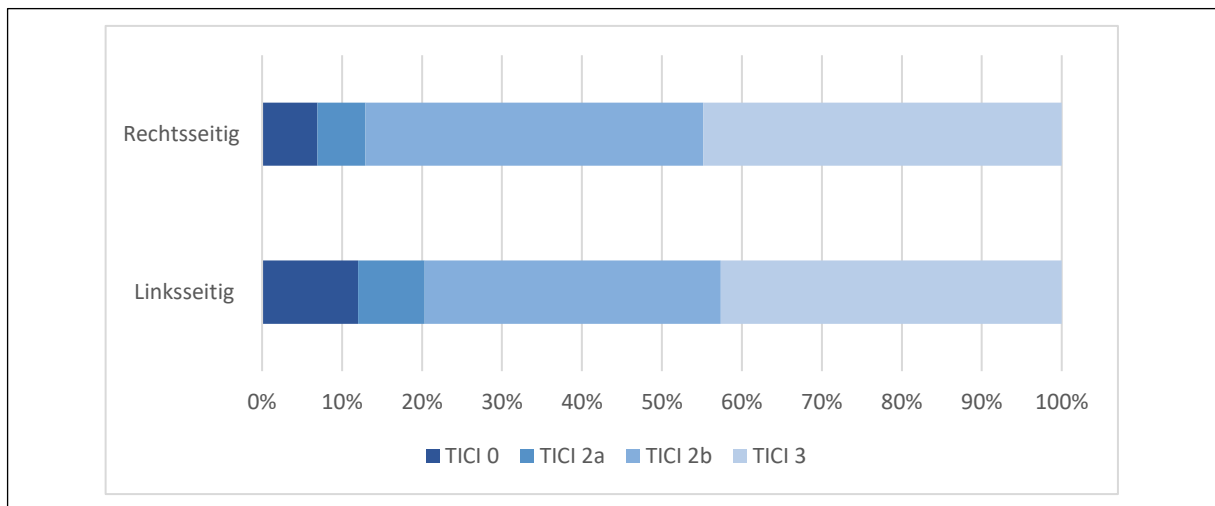
Der Vergleich in der Verteilung der TICI-Stufen zwischen rechts- und linksseitigen Thrombektomien zeigte mit einem p-Wert von 0,487 keinen signifikanten Unterschied (Tab. 8). Eine zweite Analyse ergab, dass es weder links mit 80 % noch rechts mit 87 % eine signifikant höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen (TICI 2b/3) gab ($p = 0,152$). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der frustranen Interventionen zwischen den rechts- und linksseitigen Thrombektomien ($p = 0,252$) (Tab. 9).

Tab. 8: Vergleich der TICI-Stufen innerhalb der Studienpopulation

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
TICI 0 (%) [N] N = 224	6,9 % [8]	12,0 % [13]	-
TICI 2a (%) [N] N = 224	6,0 % [7]	8,3 % [9]	-
TICI 2b (%) [N] N = 224	42,2 % [49]	37,0 % [40]	-
TICI 3 (%) [N] N = 224	44,8 % [52]	42,6 % [46]	-
			0,487*

*Gruppenvergleich

Abb. 9.: Balkendiagramm zur Verteilung der TICI-Stufen



Ergebnisse

Tab. 9: Verteilung der erfolgreichen und frustranen Rekanalisationen

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Frustrane Rekanalisationen (TICI 0/1), (%), [N] N = 21	6,9 % [8]	12,0 % [13]	0,252*
Erfolgreiche Rekanalisationen (TICI 2b/3), (%), [N] N = 187	87,1 % [101]	79,6 % [86]	0,152*

* Exakter Test nach Fisher

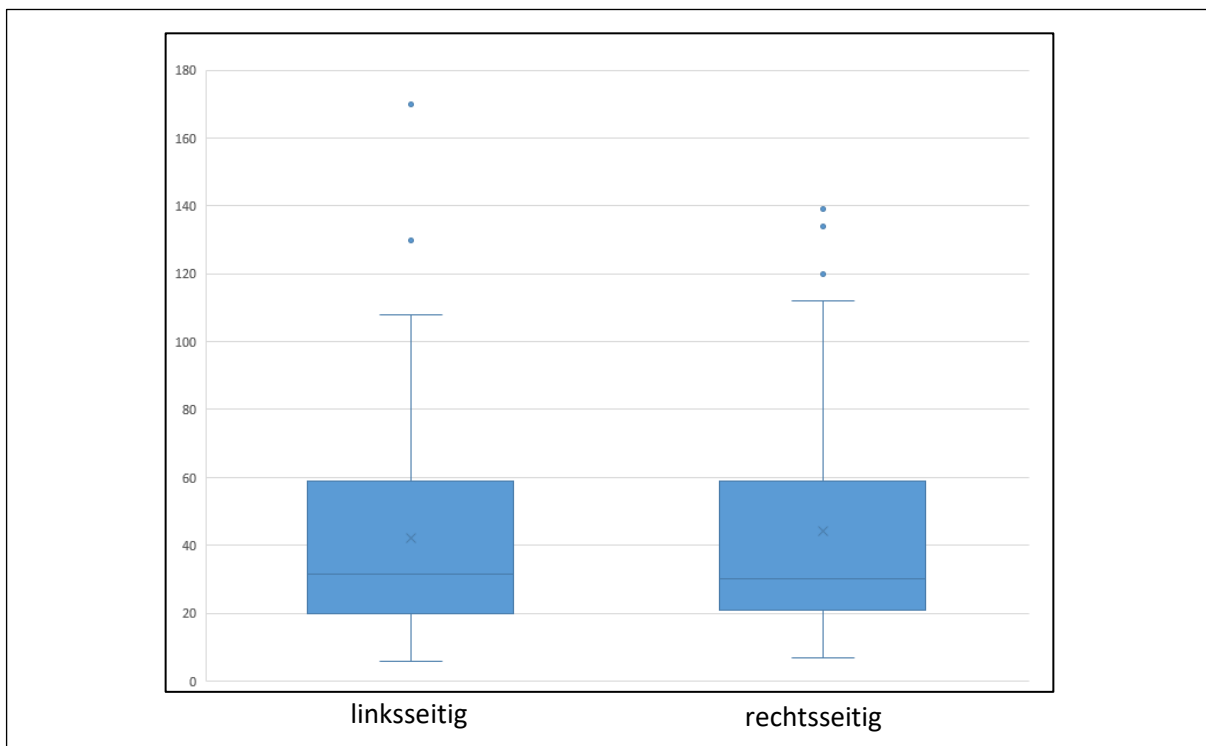
3.5 Zeitdifferenzen

Wie in Kapitel 2.4 erläutert, wurde die Interventionszeit jeweils vom Beginn der mechanischen Thrombektomie mit der Leistenpunktion bis zur tatsächlichen Gefäßrekanalisation gemessen. In der seitenspezifischen Auswertung dieser Zeitdauer zeigte sich linksseitig im Median eine Interventionszeit von 30 Minuten und rechtsseitig im Median eine Interventionszeit von 28 Minuten. Mit einem p-Wert von 0,842 ergab sich somit für die Fragestellung, ob eine Intervention einseitig mehr Zeit in Anspruch nimmt, für die zugrundeliegende Studienpopulation kein signifikanter Unterschied (Tab. 10).

Tab. 10: Hauptergebnis zur Interventionsdauer

Eigenschaft N = 224	Rechtsseitig N = 116	Linksseitig N = 108	p-Wert
Leistenpunktion-Rekanalisation-Zeit (min) Median [ob. – unt. Quart.-Gr.] N = 186	28,0 [20,0 – 50,0]	30,0 [18,0 – 53,5]	0,842

Abb. 10: Boxplot zur Verteilung der seitendifferenzierten Interventionszeit



4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die im Rahmen einer klinischen Beobachtungsstudie durchgeführte retrospektive Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Interventionsdauer zwischen der rechts- und linksseitigen mechanischen Thrombektomie (im Median rechtsseitig 28 min und linksseitig 30 min). Zudem konnten keine signifikanten Unterschiede in der seitendifferenzierten Verteilung der erfolgreichen und frustrierten mechanischen Thrombektomien herausgearbeitet werden. Einzig der NIHSS-Wert, der beim ersten Arztkontakt in der Rettungsstelle für jeden Patienten bestimmt wurde, stellte sich linksseitig signifikant höher dar.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Neben den vorgestellten Ergebnissen dieser Studie zeigten sich in zwei weiteren vorausgegangenen Untersuchungen keine seitenspezifischen Unterschiede in der Interventionsdauer der mechanischen Thrombektomie. [27, 63] Auch im Erfolg der mechanischen Thrombektomie konnte in drei vorherigen Studien kein seitenspezifischer Unterschied gefunden werden. [27, 51, 63] Dabei entstammten ein Teil der Daten unter anderem den fünf 2015 veröffentlichten Studien, die erstmalig den Effekt der Thrombektomie bewiesen haben. [37–41] Die Daten aus diesen Studien wurden von Almekhlafi et al. zu seitendifferenzierten Untersuchungen in einer Metaanalyse zusammengefasst. [63] In die Resultate dieser vorausgegangenen Untersuchungen fügen sich die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift gut ein.

Einzig Ribo et al. berichteten über eine linksseitig signifikant verlängerte Interventionsdauer der mechanischen Thrombektomie und erklärten diese mit dem Auftreten des bovinen Aortenbogens. Allerdings untersuchte die Studie nicht, wie viele ihrer eingeschlossenen Patienten tatsächlich einen bovinen Aortenbogen aufwiesen, sodass auch ein anderer Grund für die Zeitdifferenz verantwortlich sein könnte. [21]

Ergänzend zeigte das systematische Review von Naggara et al., dass im Rahmen des linksseitigen interventionellen Carotisstentings die Rate an Komplikationen deutlich erhöht war. Dies wurde von den Autoren auf den komplizierteren Zugangsweg zurückgeführt. [58]

Um einen möglichen Selektionsbias im Bezug auf die Seite herauszuarbeiten, wurden die Patientengruppen der rechts- und linksseitigen Thrombektomie im Vorfeld der Analyse der Hauptergebnisse in verschiedenen Bereichen verglichen. Dabei stellte sich weder in der Betrachtung der demographischen Parameter noch in den Vitalwerten oder in den Laborparametern ein signifikanter Unterschied dar. Auch in dem durchgeführten Vergleich zur seitendifferenzierten Betrachtung der ergänzenden Therapien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den linksseitigen und rechtsseitigen Interventionen herausgearbeitet werden. Gleiches gilt für die Vorerkrankungen. Dabei wurden insbesondere Vorerkrankungen betrachtet, die mit einem Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose einhergehen oder als Folge dieser entstehen können. Durch diese Betrachtung ergibt sich ein gutes Bild über die Gefäßgesundheit der Patienten. Auch im seitenspezifischen Vergleich der Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse für eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen, die als Stärke der Studie zu bewerten ist. Einzig der NIHSS präsentierte sich in der Studienpopulation linksseitig mit einem signifikant höheren Punktwert. Dieses bereits zuvor beschriebene Phänomen ist darauf zurückzuführen, dass auf der NIHSS-Skala für Symptome, die typischerweise bei linksseitigen Ischämien auftreten, wie zum Beispiel eine Aphasie, bis zu 7 Punkte vergeben werden können. Auf der anderen Seite können für typisch rechtsseitige Symptome, wie zum Beispiel einen Neglect, nur maximal 2 Punkte vergeben werden. [63, 72] Zudem sind die Symptome einer rechtsseitigen Schädigung häufig weniger offensichtlich als die linksseitigen und werden dadurch in einer Akutsituation eher übersehen. [73, 74] Daher präsentiert sich der NIHSS-Wert linksseitig in der Regel höher als rechtsseitig. [75] Bei gleichem Punktwert ist das Infarktgebiet rechtsseitig hingegen signifikant größer als linksseitig. [76] In manchen Untersuchungen imponierte das Infarktgebiet bei gleichem Punktwert im Median sogar doppelt so groß. [72] Zudem lässt sich vermerken, dass die betrachteten Zentren der Charité in Berlin-Mitte und Berlin-Steglitz mit einer rechtsseitigen Erfolgsrate von 87,1 % und einer linksseitigen von 79,6 % sowohl seitenspezifisch wie auch insgesamt die von der Leitlinie geforderte Erfolgsrate der mechanischen Thrombektomie von 75 % erreicht haben. [31] Dies spricht wiederum für die Erfahrung und die Routine der behandelnden Interventionalisten. So kann in der Betrachtung der Studienergebnisse

davon ausgegangen werden, dass es nicht die mangelnde Kompetenz der Interventionalisten war, die einen frustranen Abbruch der mechanischen Thrombektomie forciert hat. Dies unterstützt ebenfalls die Aussagekraft dieses Studienergebnisses.

4.3 Limitationen

Eine bizenrische Analyse hat stets den Nachteil eines Selektionsbias der Krankenhausauswahl, die zu einem Großteil mit dem Wohnort assoziiert ist. Dieser wiederum hängt unter anderem mit dem sozioökonomischen Status der Patienten zusammen. Allerdings stellt der sozioökonomische Faktor selbst ein Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls dar. [6] Bezogen auf die beiden Krankenhausstandorte kann davon ausgegangen werden, dass der sozioökonomische Status der Berliner, die in Mitte leben, im Durchschnitt etwas geringer ausfällt als jener der Bewohner des Bezirks Steglitz-Zehlendorf. [77] Auf diese Weise wurde der Selektionsbias durch die unterschiedlichen Einzugsgebiete geringfügig vermindert. Jedoch wäre der Selektionsbias in einer multizentrischen Studie noch geringer ausgefallen. Zudem hängt vor allem die Zeitdauer der Intervention maßgeblich von der Expertise und der Routine des beteiligten medizinischen Personals ab, sodass die durchgeführte Analyse in anderen Zentren möglicherweise zu einem anderen Ergebnis geführt hätte.

Zusätzlich müssen die Schwächen einer retrospektiven Analyse berücksichtigt werden. Wie in Kapitel 3.1 vorgestellt wurde, verliefen die Rekanalisationen bei 21 Patienten frustran und bei 203 Patienten erfolgreich. Dennoch konnten in die endgültige Auswertung der Zeitdifferenzen nur 186 Patienten eingeschlossen werden, da für 17 erfolgreich rekanalisierte Patienten die vollständigen Zeitangaben zum Beginn und zum Ende der mechanischen Thrombektomie fehlen. Diese wurden weder im Interventionsprotokoll noch in anderen Dokumenten festgehalten und sind somit nachträglich nicht mehr ermittelbar. Gleiches galt bei einzelnen Patienten auch für andere Parameter.

Darüber hinaus könnte die geringe Fallzahl von 224 Patienten ausschlaggebend für ein Ergebnis unterhalb des Signifikanzniveaus sein. So konnte die Studie EVA-3S mit 262 Patienten zu den anatomischen Komplikationsfaktoren bei der interventionellen Carotisdilatation mit Stent-

einlage linksseitig ebenfalls keine signifikant erhöhte Komplikationsrate darstellen. Das mitveröffentlichte systematische Review, in das die Ergebnisse der EVA-3S eingeschlossen wurden, konnte hingegen die linksseitig erhöhte Komplikationsrate durch die deutlich größere Fallzahl herausarbeiten. [58] Andererseits wurde weder in der Hermes-Metaanalyse mit über 1700 Patienten noch in der Studie von Heider et al. mit mehr als 500 Patienten ein seitenspezifischer Unterschied in der Interventionszeit gefunden. Gleiches galt für das Auftreten von Komplikationen. [51, 63]

Auffällig zeigte sich in dieser Arbeit eine seitenspezifische Tendenz der frustran beendeten Rekanalisation mit 6,9 % (N = 8) rechtsseitig und 12 % (N = 13) linksseitig. Mit einem p-Wert von 0,252 ist dieses Ergebnis allerdings nicht signifikant. Dies könnte einerseits durch die geringe Fallzahl bedingt sein. Andererseits konnte die Analyse von Heider et al. ebenfalls keine seitenspezifisch höhere Rate an gescheiterten Rekanalisationen herausarbeiten. Dabei stellte sich deren Fallzahl mit insgesamt 596 eingeschlossenen Patienten, von denen bei hundert Patienten der Rekanalisationsversuch frustran verlief, deutlich größer dar.

Ähnlich wie in der Untersuchung von Ribo et al. wurde auch in dieser Dissertationsschrift keine retrospektive post-hoc Subgruppenanalyse durchgeführt, um zu ermitteln, wie hoch die Rate der Patienten mit einem bovinen Aortenbogenabgang unter den Patienten mit einem linksseitigen ischämischen Schlaganfall war. [21] Denn als Nachteil einer retrospektiven Datenanalyse besteht nun lediglich noch in einigen Fällen die Möglichkeit, auf angiografische Bilder des Aortenbogens der jeweiligen Patienten zuzugreifen. Zudem erscheint die Studienpopulation für eine Subgruppenanalyse insbesondere der Patienten mit einem gescheiterten Rekanalisationsversuch zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Da sich die Interventionsdauer linksseitig im Median allerdings nicht signifikant verlängert zeigte, könnte davon ausgegangen werden, dass in der Studienpopulation nur sehr wenige Patienten mit einem bovinen Aortenbogen zu finden sind. Alternativ scheint die anatomische Normvariante des bovinen Aortenbogens bei den Betroffenen anders als in der Untersuchung von Kaymaz et al. nicht zu einer erheblich verlängerten Interventionszeit beigetragen zu haben. [54] Auch das Auftreten weiterer seitenspezifischer anatomischer Komplikationen wie zum Beispiel der besonders spitze Bifukationswinkel der Arteria carotis communis sinistra beim Abgang vom Arcus aortae wurden in der Studienpopulation angiografisch nicht ermittelt.

4.4 Ausblick

Diese Studie dient dem Zweck, eine mögliche seitenspezifisch verlängerte Interventionszeit der mechanischen Thrombektomie herauszuarbeiten. Jedoch zeigten sich in der Studienpopulation keine signifikanten seitenspezifischen Unterschiede in der Interventionszeit oder in der Anzahl erfolgreicher und frustraner Rekanalisationen. Allerdings konnten frühere Untersuchungen beim Vorliegen der anatomischen Normvariante des bovinen Aortenbogens (siehe 1.3) linksseitig eine deutliche Verlängerung der Interventionszeit zeigen. Aufgrund der noch uneindeutigen Ergebnislage sollten zukünftige Studien daher erneut die Frage aufgreifen, ob seitendifferenzierte Unterschiede in der Interventionszeit und der Erfolgsrate der mechanischen Thrombektomie bestehen. Nachfolgend sollte zusätzlich noch genauer untersucht werden, inwiefern sich seitenspezifische anatomische Normvarianten auf die Interventionsdauer auswirken. Dabei sollte darauf geachtet werden, ob die Studienpopulation repräsentativ für die Normalbevölkerung ist, in der diese Normvariante des Aortenbogens bei bis zu 25 % der Menschen vorkommen kann (siehe 1.3.1), wobei sie bei Menschen mit dunklem Haupthäutyp verstärkt auftritt. In Anlehnung an Ribo et al. könnte in zukünftigen Studien zudem der Vorteil eines Scoringsystems zur Einschätzung des Gefäßstatus eines Patienten inklusive angeborener und erworbener Gefäßanomalien im Vorfeld einer Intervention untersucht werden. Dieser müsste anhand der klinischen Präsentation des Patienten und der Vorerkrankungen näherungsweise einen Rückschluss auf dessen Gefäßstatus zulassen. [21] Schließlich sollte das Scoring-Ergebnis dabei helfen, Patienten zu identifizieren, bei denen eine Angiographie des Aortenbogens im Vorfeld der mechanischen Thrombektomie sinnvoll wäre. Denn im Vorfeld der Intervention eine Vorstellung vom Gefäßstatus des Patienten zu haben, könnte so zur Auswahl eines anderen oder kleineren Katheters beitragen. Ebenso könnte es die Entscheidung begünstigen, einen erfahreneren Interventionalisten dazu zu bitten oder anstelle des femoralen Zugangs alternativ einen brachialen oder radialen zu wählen. [7, 21, 27, 50, 64, 65] Denn es konnte nachgewiesen werden, dass der Angiographiebefund des Aortenbogens im Vorfeld eines interventionellen Carotisstentings in 38 % der Fälle zu einer Änderung des Interventionsablaufs geführt hat. [64]

Auf diese Weise könnte in Zukunft ein Zeitverlust während der Intervention verringert und dadurch das klinische Langzeitergebnis des Betroffenen verbessert werden.

Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
2. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010;37:333–40. doi:10.1055/s-0030-1248611.
3. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg A, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Durai Pandian J, Panozo Rivero A, Perez Padilla R, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope III CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, Rodriguez De León F, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJL. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380:2095–128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
5. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brughra TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Tai-Ann Cheng A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M,

- Courville de Vaccaro K, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delosantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, H Duber, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson, SS Lim, Limb, Lin JK, Lipnick M, Lipschultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope III CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez De León F, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahrzad S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Silberberg D, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJC, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SRM, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AKM, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2197–223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
6. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI. 2015:43–50.
 7. Casserly IP, Sacher R, Yadav JS. Manual of peripheral vascular intervention. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 8. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP, Clarke WR. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Neurology*. 1995;45:1975–9.
 9. Adams Jr. Harold P, Bendixen Birgitte H, Kappelle L Jaap, Biller Jose, Love Betsy B, Gordon David Lee, Marsh III Eugene and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. TOAST.: Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35–41.

10. Robert Koch-Institut. 20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt?: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut. 2009.
11. Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:704–11. doi:10.3238/arztebl.2016.0704.
12. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105:467–73. doi:10.3238/arztebl.2008.0467.
13. Weber R, Eyding J, Kitzrow M, Bartig D, Weimar C, Hacke W, Krogias C. Distribution and evolution of acute interventional ischemic stroke treatment in Germany from 2010 to 2016. *Neurol. Res. Pract.* 2019. doi:10.1186/s42466-019-0010-8.
14. Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke.* 2011;42:2126–30. doi:10.1161/STROKEAHA.110.599712.
15. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Bnurs NB, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ for the CompetenceNet Stroke. 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. doi:10.1161/01.STR.0000217450.21310.90.
16. Weih M, Prass K, Ruscher K, Trendelenburg G, Dirnagl U, Riepe MW, Meisel A. Ischämietoleranz: Modell für die Forschung, Hoffnung für die Klinik? *Nervenarzt.* 2001;72:255–60.
17. Nagel S. Schlaganfall bei akutem Verschluss der A. basilaris : Diagnostik und Therapie. [Stroke due to acute occlusion of the basilar artery : Diagnosis and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017;112:679–86. doi:10.1007/s00063-017-0347-0.
18. Ribo M, Molina CA, Cobo E, Cerdà N, Tomasello A, Quesada H, Angeles De Miquel M, Millan M, Castaño C, Urrea X, Sanroman L, Dávalos A, Jovin T. Association Between Time to Reperfusion and Outcome Is Primarily Driven by the Time From Imaging to Reperfusion. *Stroke.* 2016;47:999–1004. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011721.
19. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, Dippel DWJ, Majoie CB, van Zwam WH, Jovin TG, Levy EI, Mitchell PJ, Berkhemer OA, Davis SM, Derraz I, Donnan GA, Demchuk AM, van Oostenbrugge RJ, Kelly M, Roos YB, Jahan R, van der Lugt A, Sprengers M, Velasco S, Lycklama à Nijeholt GJ, Ben Hassen W, Burns P, Brown S, Chabert E, Krings T, Choe H, Weimar C, Campbell BCV, Ford GA, Ribo M, White P, Cloud GC, San Roman L, Davalos A, Naggara O, Hill MD, Bracard S. Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2019;76:405–11. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4510.
20. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke.* 2007;38:967–73. doi:10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
21. Ribo M, Flores A, Rubiera M, Pagola J, Mendonca N, Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Meler P, Alvarez-Sabin J, Molina CA. Difficult catheter access to the occluded vessel during endovascular treatment of acute ischemic stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg.* 2013;5 Suppl 1:i70-3. doi:10.1136/neurintsurg-2012-010438.
22. Albers Gregory W, Lansberg Maarten G, Kemp Stephanie, Tsai Jenny P, Lavori Phil, Christensen Soren, Mlynash Michael, Kim Sun, Hamilton Scott, Yeatts Sharon D, Palesch Yuko, Bammer Roland, Broderick Joe, Marks Michael P. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke.* 2017;12:896–905. doi:10.1177/1747493017701147.
23. Hakim A. The Cerebral Ischemic Penumbra. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 1987;14:557–9.

24. Kurre W, Bätzner H, Henkes H. Mechanische Thrombektomie bei akuten Schlaganfällen - Aktueller Stand und Ausblick. [Mechanical thrombectomy for the treatment of acute stroke--an update]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80:530-45, quiz 546-7. doi:10.1055/s-0032-1313156.
25. Jankowitz B, Aghaebrahim A, Zirra A, Spataru O, Zaidi S, Jumaa M, Ruiz-Ares G, Horowitz M, Jovin TG. Manual aspiration thrombectomy: adjunctive endovascular recanalization technique in acute stroke interventions. *Stroke.* 2012;43:1408–11. doi:10.1161/STROKEAHA.111.646117.
26. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, 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 A, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos BWEM, Hill MD. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. In: p. 1279–1288. doi:10.1001/jama.2016.13647.
27. Snelling BM, Sur S, Shah SS, Chen S, Menaker SA, McCarthy DJ, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM. Unfavorable Vascular Anatomy Is Associated with Increased Revascularization Time and Worse Outcome in Anterior Circulation Thrombectomy. *World Neurosurg.* 2018;120:e976-e983. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.207.
28. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, Labreuche J, Meseguer E, Yeatts SD, Siddiqui AH, Broderick J, Molina CA, Qureshi AI, Amarenco P. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation.* 2013;127:1980–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000311.
29. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–7.
30. 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. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
31. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie - Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.:1–26.
32. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke.* 2010;41:2840–8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.586206.
33. 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, Fiebich JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379:611–22. doi:10.1056/NEJMoa1804355.
34. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke.* 2014;9:627–32. doi:10.1111/ijs.12295.
35. Seker F, Pfaff J, Neuberger U, Schieber S, Nagel S, Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Comparison of Superior and Inferior Division Occlusions Treated with Endovascular Thrombectomy. *Clin Neuroradiol* 2019. doi:10.1007/s00062-019-00767-3.
36. Berlis A, Morhard D, Weber W. Flächendeckende Versorgung des akuten Schlaganfalls im Jahr 2016 und 2017 durch Neuro-Radiologen mittels mechanischer Thrombektomie in Deutschland anhand des DeGIR/DGNR-Registers. [On the Basis of the DeGIR/DGNR Register Nationwide Care

- for Acute Ischemic Stroke Patients in 2016 and 2017 Using Mechanical Thrombectomy by Radiologists and Neuroradiologists]. *Rofo*. 2019;191:613–7. doi:10.1055/a-0857-6694.
37. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a 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 PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587.
 38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlathshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–30. doi:10.1056/NEJMoa1414905.
 39. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–95. doi:10.1056/NEJMoa1415061.
 40. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–18. doi:10.1056/NEJMoa1414792.
 41. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernández-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–306. doi:10.1056/NEJMoa1503780.
 42. 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. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–18. doi:10.1056/NEJMoa1713973.
 43. 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. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.

44. Gory B, Riva R, Labeyrie PE, Turjman F. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: Indications, results and management in 2015. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97:141–9. doi:10.1016/j.diii.2015.07.011.
45. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017;17:252–65. doi:10.1136/practneurol-2017-001685.
46. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. *Stroke*. 2015;46:909–14. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007935.
47. Fiehler J, Gerloff C. Mechanical Thrombectomy in Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:830–6. doi:10.3238/arztebl.2015.0830.
48. Kurre W, Bänzner H, Henkes H. Mechanische Thrombektomie : Akutkomplikationen und Spätfolgen. [Mechanical thrombectomy: Acute complications and delayed sequelae]. *Radiologe*. 2016;56:32–41. doi:10.1007/s00117-015-0050-1.
49. Chueh J-Y, Kühn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ. Reduction in distal emboli with proximal flow control during mechanical thrombectomy: a quantitative in vitro study. *Stroke*. 2013;44:1396–401. doi:10.1161/STROKEAHA.111.670463.
50. Sur S, Snelling B, Khandelwal P, Caplan JM, Peterson EC, Starke RM, Yavagal DR. Transradial approach for mechanical thrombectomy in anterior circulation large-vessel occlusion. *Neurosurg Focus*. 2017;42:E13. doi:10.3171/2017.1.FOCUS16525.
51. Heider DM, Simgen A, Wagenpfeil G, Dietrich P, Yilmaz U, Mühl-Benninghaus R, Roumia S, Faßbender K, Reith W, Kettner M. Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2020. doi:10.1007/s10072-020-04244-5.
52. Roche A, Griffin E, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J, Boyle K, Williams D, Moynihan B, Power S. Direct carotid puncture for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2019;11:647–52. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014586.
53. Hopf-Jensen S, Marques J, Lehrke S, Preiß M, Müller-Hülsbeck S. Influence of vessel morphology and variations on technical and clinical success in mechanical thrombectomy: -In vivo and in vitro analyses. *J Neuroradiol*. 2019;46:319–26. doi:10.1016/j.neurad.2019.05.007.
54. Kaymaz ZO, Nikoubashman O, Brockmann MA, Wiesmann M, Brockmann C. Influence of carotid tortuosity on internal carotid artery access time in the treatment of acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol*. 2017;23:583–8. doi:10.1177/1591019917729364.
55. Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, Lindell EP, Cox VS. Bovine Aortic Arch Variant in Humans. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27:1541–2.
56. Madhwal S, Rajagopal V, Bhatt DL, Bajzer CT, Whitlow P, Kapadia SR. Predictors of Difficult Carotid Stenting as Determined by Aortic Arch Angiography. *Journal of Invasive Cardiology*. 2008;20:200–4.
57. Faggioli GL, Ferri M, Freyrie A, Gargiulo M, Fratesi F, Rossi C, Manzoli L, Stella A. Aortic arch anomalies are associated with increased risk of neurological events in carotid stent procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:436–41. doi:10.1016/j.ejvs.2006.11.026.
58. Naggara O, Touzé E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder JF, Mas JL. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke*. 2011;42:380–8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.588772.
59. Schwaiger BJ, Gersing AS, Zimmer C, Prothmann S. The Curved MCA: Influence of Vessel Anatomy on Recanalization Results of Mechanical Thrombectomy after Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:971–6. doi:10.3174/ajnr.A4222.

60. Lam RC, Lin SC, DeRubertis B, Hyneczek R, Kent KC, Faries PL. The impact of increasing age on anatomic factors affecting carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2007;45:875–80. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.059.
61. Lin SC, Trocciola SM, Rhee J, Dayal R, Chaer R, Morrissey NJ, Mureebe L, McKinsey JF, Kent KC, Faries PL. Analysis of anatomic factors and age in patients undergoing carotid angioplasty and stenting. *Ann Vasc Surg.* 2005;19:798–804. doi:10.1007/s10016-005-8045-4.
62. Goda T, Oyama N, Kitano T, Iwamoto T, Yamashita S, Takai H, Matsubara S, Uno M, Yagita Y. Factors Associated with Unsuccessful Recanalization in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2019;9:107–13. doi:10.1159/000503001.
63. Almekhlafi MA, Hill MD, Roos YM, Campbell BCV, Muir KW, Demchuk AM, Bracard S, Gomis M, Guillemin F, Jovin TG, Menon BK, Mitchell P, White P, van der Lugt A, Saver J, Brown S, Goyal M. Stroke Laterality Did Not Modify Outcomes in the HERMES Meta-Analysis of Individual Patient Data of 7 Trials. *Stroke.* 2019;50:2118–24. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023102.
64. Timaran CH, Rosero EB, Valentine RJ, Modrall JG, S Smith, GP Clagett. Accuracy and utility of three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography in planning carotid stenting. *J Vasc Surg.* 2007;46:257-63; discussion 263-4. doi:10.1016/j.jvs.2007.03.051.
65. Shaw JA, Gravereaux EC, Eisenhauer AC. Carotid stenting in the bovine arch. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60:566–9. doi:10.1002/ccd.10690.
66. Tütüncü S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, Rocco A, Endres M, Nolte CH. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:3217–9. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002859.
67. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2014;45:2900–5. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006448.
68. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:e109-37. doi:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
69. Flottmann F, Broocks G, Faizy TD, McDonough R, Watermann L, Deb-Chatterji M, Thomalla G, Herzberg M, Nolte CH, Fiehler J, Leischner H, Brekenfeld C. Factors Associated with Failure of Reperfusion in Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke : A Multicenter Analysis. *Clin Neuroradiol* 2020. doi:10.1007/s00062-020-00880-8.
70. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T. Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen: Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie.* 1999;67:81–8. doi:10.1055/s-2007-993985.
71. Landeskrankenhausgesetz (LKG). http://gesetze.berlin.de/jportal/portal/t/1k08/page/bsbe-prod.psmi/action/portlets.jw.MainAction?p1=v&eventSubmit_doNavigate=searchInSubtree-TOC&showdoccase=1&doc.hl=0&doc.id=jlr-KHGBE2011pP25&doc.part=S&toc.pos-key=#focuspoint.
72. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, Marler JR, Grotta JC. Does the National Institutes of Health Stroke Scale Favor Left Hemisphere Strokes?. *Stroke.* 1999;30:2355–9. doi:10.1161/01.STR.30.11.2355.
73. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Berger K, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *The Lancet.* 2005;366:392–3. doi:10.1016/S0140-6736(05)67024-9.
74. Audebert HJ, Singer OC, Gotzler B, Vatankhah B, Boy S, Fiehler J, Lansberg MG, Albers GW, Kastrup A, Rovira A, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Heuschmann P. Postthrombolysis

Literaturverzeichnis

- hemorrhage risk is affected by stroke assessment bias between hemispheres. *Neurology*. 2011;76:629–36. doi:10.1212/WNL.0b013e31820ce505.
75. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor Analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in Patients With Large Strokes. *Arch Neurolgy*. 2004;61:1677–80. doi:10.1001/archneur.61.11.1677.
76. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, Schlaug G. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33:954–8. doi:10.1161/01.STR.0000013069.24300.1D.
77. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg, editor. *Regionaler Sozialbericht Berlin und Brandenburg 2017; 2018*.

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Goetze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prozedurale Unterschiede der mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit links versus rechtsseitigem ischämischen Schlaganfall [Differences between right- and left-sided mechanical thrombectomy in acute anterior circulation ischemic stroke] 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/innen 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/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) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung und Widmung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Christian Nolte für die freundliche Überlassung des Themas und die außerordentlich gute Betreuung bei der Entwicklung dieser Arbeit. Er hat mir die ersten Schritte des wissenschaftlichen Arbeitens geduldig beigebracht und war als Ansprechpartner für meine vielen Fragen jederzeit für mich erreichbar. Dies habe ich als sehr hilfreich und bestärkend für den Abschluss dieser Dissertationsschrift empfunden.

Ebenfalls möchte ich Dr. med. Regina Freiin von Rennenberg für die erstklassige Unterstützung bei der Datenerhebung als Grundlage für diese Arbeit danken. Geduldig beantwortete sie jede meiner Fragen, während ich das Krankheitsbild des ischämischen Schlaganfalls Stück für Stück besser kennenlernte.

Widmen möchte ich diese Doktorarbeit meiner Großmutter Karin Goetze. Als ehemalige Arzthelferin hat sie schon früh mein medizinisches Interesse geweckt und bestärkt.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinen Eltern Christine Stolberg-Goetze und Uwe Goetze, die mir schon in der Grundschulzeit immer wieder bei den Hausaufgaben geholfen haben und damit schon früh die Grundlage dafür legten, dass ich mit einem guten Abitur ohne große Umwege an der Charité zum Studium der Humanmedizin zugelassen wurde. Ebenfalls danke ich ihnen dafür, dass sie mir in den vergangenen Jahren das Studium der Humanmedizin in meiner Heimatstadt ermöglicht haben.

Zusätzlich möchte ich meiner Schwester Franziska Goetze und meinem Freund Julian Mertens für die immer wiederkehrende Erinnerung danken, andere Projekte kurz ruhen zu lassen, um die Doktorarbeit fertigzustellen und die kleinen Hilfestellungen im Alltag bei Formulierungs- oder Gestaltungsfragen dieser Arbeit.

Und zuletzt gebührt mein Dank Dr. rer. nat. Claudia Meinicke, die mit ihrem zeichnerischen Talent die Grafiken für diese Arbeit angefertigt hat.