

DISSERTATION

Einfluss einer vorbestehenden Behandlung mit
Thrombozytenaggregationshemmern auf den Behandlungserfolg einer
mechanischen Thrombektomie beim akuten Schlaganfall

Influence of pre-existing treatment with antiplatelet therapy on the
outcome of mechanical thrombectomy for acute stroke

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Charlotte Bienefeld

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Christian Nolte

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6	
Tabellenverzeichnis	8	
Abbildungsverzeichnis	10	
Abstrakt (deutsch)	12	
Abstract (english)	14	
1. Einleitung	16	
1.1	Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls	16
1.2	Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalls	17
1.2.1	Risikofaktoren und Präventionsstrategien	18
1.2.2	Pathophysiologie	18
1.2.3	Stenose der extrakraniellen A. carotis interna	19
1.3	Symptomatik und Diagnostik des Schlaganfalls	21
1.3.1	Bildgebende Verfahren	22
1.4	Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	23
1.4.1	Reperfundierende Therapie	24
1.4.1.1	Intravenöse Thrombolyse mit rtPA	25
1.4.1.2	Mechanische Thrombektomie	26
1.4.1.2.1	Entwicklung der mechanischen Thrombektomie	29
1.5	Antithrombotische Therapie	30
1.5.1	Substanzvertreter	31
1.6	Herleitung der Aufgabenstellung	32
1.6.1	Ziele und zu überprüfende Hypothesen der Studie	34
2. Material und Methodik	35	
2.1	Datenherkunft und Patient*innenkollektiv	35
2.2	Untersuchte Sicherheits- und Outcomeparameter	37

2.2.1	Intrakranielle Blutungen	37
2.2.2.	Prozedurales Outcome	37
2.2.2.1	Modified Treatment in Cerebral Ischemia (mTICI) Score	38
2.2.2.2	Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage	39
2.2.3	Modifizierte Rankin Skala (mRS)	40
2.2.4	National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	42
2.3	Einteilung der untersuchten Gruppen und Analyseschritte	43
2.3.1	Hauptanalyse: Einfluss einer antithrombotischen Vorbehandlung auf das Outcome nach mechanischer Thrombektomie im Gesamtkollektiv	44
2.3.2	Interaktionsanalyse: Antithrombotische Vorbehandlung und intravenöse Thrombolyse	44
2.3.3	Subgruppenanalysen	45
2.3.3.1	Patient*innen mit alleiniger mechanischer Thrombektomie	45
2.3.3.2	Interaktionsanalysen: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI	45
2.3.3.3	Vergleich ASS und Clopidogrel	46
2.4	Statistische Datenanalyse	47
2.4.1	Univariate Analyse	47
2.4.2	Multivariable Analyse	48
3.	Ergebnisse	49
3.1	Untersuchtes Patient*innenkollektiv	49
3.1.1	Demografische Daten	50
3.1.2	Klinische Daten	52
3.1.3	Radiologische Daten	54
3.1.4	Prozedurale Daten	55
3.1.4.1	Zeitintervalle	57
3.2	Outcome: Hauptanalyse im Gesamtkollektiv	58
3.2.1	Intrakranielle Blutungen	60
3.2.2	Grad der Behinderung (mRS)	62

3.2.3	Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	65
3.2.4	Ausmaß der Rekanalisierung (mTICI)	66
3.2.5	Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage	68
3.3	Outcome: Interaktion antithrombotische Vorbehandlung und intravenöse Thrombolyse	69
3.3.1	Intrakranielle Blutungen während der Behandlung	69
3.3.2	Weitere untersuchte Endpunkte	71
3.4	Outcome: Patient*innen mit alleiniger mechanischer Thrombektomie	72
3.4.1	Intrakranielle Blutungen	73
3.4.2	Grad der Behinderung (mRS)	75
3.4.3	Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	77
3.4.4	Ausmaß der Rekanalisierung (mTICI)	79
3.4.5	Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage	80
3.5	Outcome Interaktion: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI	81
3.5.1	Antithrombotische Vorbehandlung und Stenose der extrakraniellen A. carotis interna	82
3.5.1.1	Grad der Behinderung (mRS)	83
3.5.1.2	Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	84
3.5.2	Antithrombotische Vorbehandlung und interventionelle Therapie der extrakraniellen A. carotis interna	84
3.5.2.1	Grad der Behinderung (mRS)	85
3.5.2.2	Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	85
3.6	Outcome: Vergleich ASS und Clopidogrel	86
3.6.1	Intrakranielle Blutungen	86
3.6.2	Grad der Behinderung (mRS)	87
3.6.3	Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	88
3.6.4	Reperfusionsergebnis	88

4. Diskussion	90
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	90
4.2 Hauptanalyse und Interaktionsanalyse (antithrombotische Vorbehandlung und IVT) im Gesamtkollektiv	92
4.2.1 Intrakranielle Blutungen	92
4.2.2 Grad der Behinderung (mRS)	94
4.2.3 Schlaganfallschweregrad (NIHSS)	96
4.2.4 Reperfusionsergebnis	96
4.3 Subgruppenanalyse: Alleinige mechanische Thrombektomie	98
4.4 Interaktionsanalyse: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI	100
4.5 Vergleich ASS und Clopidogrel	102
4.6 Annahme der Hypothesen und Einschränkungen der Arbeit	103
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	106
Literaturverzeichnis	108
Eidesstattliche Versicherung	125
Lebenslauf	126
Danksagung	128
Bescheinigung statistische Beratung	129

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
ACM (MCA)	Arteria cerebri media (engl. <i>middle cerebral artery</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
APT	<i>Antiplatelet therapy</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score</i>
ASS (ASA)	Acetylsalicylsäure (engl. <i>acetylsalicylic acid</i>)
CAS	Stenting der Arteria carotis interna (engl. <i>Carotid artery stenting</i>)
(c)CT	(craniale) Computertomographie
CEA	Carotisendarterektomie (engl. <i>Carotid endarterectomy</i>)
(c)MRT	(craniale) Magnetresonanztomographie
CSC	<i>Comprehensive Stroke Center</i>
CTA	CT-Angiographie (Computertomographische Angiographie)
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie (engl. <i>dual antiplatelet therapy</i>)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>diffusion weighted imaging</i>)
FAST	<i>Face-Arm-Speech-Test</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FPE	<i>First Pass Effect</i>
GSR-ET	Deutsches Schlaganfallregister-Endovaskuläre Therapie (engl. <i>German Stroke Registry-Endovascular Treatment</i>)
(s)ICH	(Symptomatische) Intrakranielle Blutung (engl. <i>(symptomatic) intracranial hemorrhage</i>)
IQR	Interquartilabstand (engl. <i>Interquartile Range</i>)
IVT	Intravenöse Thrombolyse
KI (CI)	Konfidenzintervall (engl. <i>confidence interval</i>)

Min.	Minuten
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modifizierte Rankin Skala (engl. <i>modified Rankin scale</i>)
MT	Mechanische Thrombektomie
mTICI	<i>modified treatment in cerebral ischemia</i>
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Chancenverhältnis, Quotenverhältnis (engl. <i>Odds Ratio</i>)
p	Wahrscheinlichkeit, Signifikanzwert (lat. <i>probabilitas</i>)
PCT	Perfusions-CT (Perfusions-Computertomographie)
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PWI	Perfusionsgewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>perfusion weighted imaging</i>)
rtPA	Rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator (engl. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>)
SAPT	singuläre thrombozytenaggregationshemmende Therapie (engl. <i>single antiplatelet therapy</i>)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer/ Thrombozytenaggregationshemmung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	mTICI-Klassifikation	39
Tabelle 2	Modifizierte Rankin Skala	41
Tabelle 3	National Institutes of Health Stroke Scale	42
Tabelle 4	Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation	51
Tabelle 5	Vorerkrankungen und klinische Daten	53
Tabelle 6	Radiologische Daten	54
Tabelle 7	Interventionsbezogene Daten	56
Tabelle 8	Interventionsbezogene Zeitintervalle	57
Tabelle 9	Prozedurales und funktionelles Outcome	59
Tabelle 10	NIHSS (Median) zu verschiedenen Zeitpunkten	59
Tabelle 11	Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT	60
Tabelle 12	Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen 24 Stunden nach MT	61
Tabelle 13	Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 24 Stunden	64
Tabelle 14	Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 90 Tagen	64
Tabelle 15	Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS 24 Stunden nach MT	65
Tabelle 16	Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS bei Entlassung	66
Tabelle 17	Univariate und multivariable Analyse: mTICI $\geq 2b$ nach MT	67
Tabelle 18	Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT bei Patient*innen mit/ohne IVT	70
Tabelle 19	Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT (Patient*innen mit alleiniger MT)	74
Tabelle 20	Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen 24 Stunden nach MT (Patient*innen mit alleiniger MT)	74
Tabelle 21	Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 24 Stunden (Patient*innen mit alleiniger MT)	76
Tabelle 22	Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 90 Tagen (Patient*innen mit alleiniger MT)	77

Tabelle 23	Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS 24 Stunden nach MT (Patient*innen mit alleiniger MT)	78
Tabelle 24	Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS bei Entlassung (Patient*innen mit alleiniger MT)	78
Tabelle 25	Univariate und multivariable Analyse: mTICI $\geq 2b$ (Patient*innen mit alleiniger MT)	79
Tabelle 26	Univariate und multivariable Analyse: Passageanzahl bei MT = 1 (Patient*innen mit alleiniger MT)	80
Tabelle 27	Univariate und multivariable Interaktionsanalyse: mRS ≤ 2 nach 24 Stunden	83
Tabelle 28	Univariate und multivariable Interaktionsanalyse: mRS ≤ 2 nach 90 Tagen	84
Tabelle 29	Univariate und multivariable Analyse: mTICI $\geq 2b$ (Patient*innen mit SAPT)	89
Tabelle 30	Univariate und multivariable Analyse: Passageanzahl bei MT = 1 (Patient*innen mit SAPT)	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Stent Retriever mit extrahiertem Blutgerinnsel (Thrombus)	27
Abbildung 2	Exemplarischer Interventionsablauf bei einer Patientin mit plötzlicher Hemiparese links infolge eines ischämischen Schlaganfalls mit Großgefäßverschluss	28
Abbildung 3	Am deutschen Schlaganfallregister beteiligte Kliniken	36
Abbildung 4	Übersicht über die durchgeführten Analysen und das jeweils beteiligte Patient*innenkollektiv	37
Abbildung 5	Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit 0, 1 oder 2 TAH im Gesamtkollektiv, n (%)	50
Abbildung 6	Anzahl TAH nach Geschlecht (in absoluten Zahlen)	51
Abbildung 7	Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH	58
Abbildung 8	Häufigkeit von mTICI $\geq 2b$ vor und nach mechanischer Thrombektomie bei Patient*innen mit 0,1 bzw. 2 TAH	59
Abbildung 9	Häufigkeit mRS ≤ 2 bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH nach 24 Stunden und nach 90 Tagen	62
Abbildung 10	mRS-Anteile (0-6) nach 90 Tagen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH (zusammen jeweils 100%)	63
Abbildung 11	Verteilung des dichotomisierten mTICI Scores $\geq 2b$ bzw. $< 2b$ (zusammen jeweils 100%) nach MT bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH	67
Abbildung 12	Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit 0, 1 oder 2 TAH bei Patient*innen mit alleiniger MT, n (%)	72
Abbildung 13	Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH (Patient*innen mit alleiniger MT)	73
Abbildung 14	Häufigkeit mRS ≤ 2 bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH nach 24 Stunden und 90 Tage nach Schlaganfall	75
Abbildung 15	Zusammensetzung des an den Interaktionsanalysen beteiligten Patient*innenkollektivs	82
Abbildung 16	Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit ASS bzw. Clopidogrel bei Patient*innen mit SAPT	86

Abbildung 17	Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit ASS- bzw. Clopidogrel-Prämedikation	87
Abbildung 18	Häufigkeit mRS ≤ 2 bei Patient*innen mit ASS- bzw. Clopidogrel-Prämedikation	88

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Der Schlaganfall zählt weltweit zu den Haupttodesursachen und stellt in Deutschland die häufigste Ursache für bleibende Behinderung im Erwachsenenalter dar. Als therapeutischer Goldstandard hat sich bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und intrakraniellem Großgefäßverschluss die mechanische Thrombektomie (MT) durchgesetzt. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss einer vorbestehenden antithrombotischen Therapie auf den Behandlungserfolg einer MT bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall zu untersuchen.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von mechanisch thrombektomierten Patient*innen, deren Daten zwischen 2015 und 2019 vom Deutschen Schlaganfallregister erhoben wurden. Um mögliche vorteilhafte Effekte bzw. Risiken einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) nach MT zu untersuchen, wurden Patient*innen mit und ohne vorbestehender antithrombotischer Prämedikation in fünf Endpunkten miteinander verglichen. Univariate und multivariable Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen einer vorbestehenden Therapie mit TAH und ebendiesen Endpunkten herauszuarbeiten.

Ergebnisse: In die Studie konnten 4679 Patient*innen eingeschlossen werden. Patient*innen mit vorbestehender TAH (n = 1748) waren häufiger männlich, vorerkrankt (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Dyslipidämie) und älter als Patient*innen ohne TAH (n = 2931). Die Rate an intrakraniellen Blutungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Während die Schlaganfallschwere und das funktionelle Outcome bei Patient*innen ohne vorbestehende Therapie mit TAH in der univariaten Analyse signifikant besser war, konnte dieser Unterschied nach Adjustierung für eben diese Faktoren nicht gezeigt werden. Auch unterschieden sich das funktionelle und prozedurale Outcome sowie die Schlaganfallschwere bei Patient*innen mit einfacher bzw. doppelter TAH nicht signifikant voneinander. Darüber hinaus hatten die Faktoren intravenöse Thrombolyse, hochgradige Stenose der extrakraniellen A. carotis interna sowie interventionelle Behandlung derselben (Stenting der A. carotis interna) keinen signifikanten Einfluss auf die Assoziation zwischen einer antithrombotischen Therapie und den untersuchten Endpunkten. Bis auf die Schlaganfallschwere bei Entlassung, die

bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patient*innen signifikant höher war, unterschieden sich die Endpunkte von mit unterschiedlichen TAH behandelten Patient*innen nicht (Acetylsalicylsäure (ASS) vs. Clopidogrel).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist eine MT bei vorbestehender TAH sicher, jedoch nicht mit einem besseren oder schlechteren Outcome assoziiert. Dies trifft auch für Patient*innen ohne zusätzliche Thrombolyse zu. Die Therapieentscheidung für oder gegen eine MT sollte nicht davon beeinflusst werden, ob eine TAH vorbestehend ist.

Abstract (english)

Background: Stroke is one of the leading causes of death worldwide and the most common cause of permanent disability in adults in Germany. Mechanical thrombectomy (MT) has been established as the therapeutic gold standard for acute ischemic stroke patients with intracranial large-vessel occlusion. The aim of this research was to investigate the influence of pre-existing antiplatelet therapy on the treatment outcome of MT in ischemic stroke patients.

Methods: The data collected by the German Stroke Registry between 2015 and 2019 of mechanically thrombectomized patients was retrospectively analysed.

To investigate possible beneficial effects or risks of antiplatelet therapy (APT) after MT, patients with and without pre-existing antiplatelet premedication were compared on five endpoints. Univariate and multivariable regression analyses were used to identify associations between pre-existing APT and these endpoints.

Results: 4679 patients were included in this study. Patients with pre-existing APT (n = 1748) were more often male, prediseased (arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, dyslipidemia) and older than patients without APT (n = 2931). The rate of symptomatic intracranial hemorrhage did not differ significantly between the groups. Stroke severity and functional outcome were significantly better in patients without pre-existing APT in univariate analysis. However, after adjusting for confounders this difference was not significant. Additionally, the functional and procedural outcome and the stroke severity of patients with single or dual APT did not differ significantly. Furthermore, the factors intravenous thrombolysis, high-grade stenosis of the extracranial internal carotid artery, and interventional treatment of the same (Carotid artery stenting) had no significant influence on the association between antiplatelet therapy and the endpoints studied. Except for stroke severity at discharge, which was significantly worse in patients pretreated with clopidogrel, the other outcome measures did not differ between patients according to type of pretreatment (acetylsalicylic acid (ASA) vs. clopidogrel).

Conclusion: In conclusion, MT is safe in patients pretreated with APT but not associated with a better or worse outcome. This is also true for patients without additional

thrombolysis. The therapeutic decision for or against MT should not be influenced by the presence of APT.

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung, die meist mit einem fokalen neurologischen Defizit einhergeht (1). Er kann durch einen okkludierenden Thrombus in einer das Gehirn versorgenden Arterie hervorgerufen werden oder die Folge einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung sein (2). Grundlage für einen Schlaganfall ist also entweder eine zerebrale Durchblutungsstörung, die zu einer Ischämie führt oder eine Blutung ins Hirnparenchym bzw. in den Subarachnoidalraum (3). Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) entfallen 80-85 % aller Schlaganfälle auf zerebrale Ischämien, 10-15 % auf intrazerebrale Blutungen und 5 % auf Subarachnoidalblutungen (3). In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Daten von Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall untersucht und diese im Folgenden als „Schlaganfallpatient*innen“ bezeichnet.

Jährlich erleiden ungefähr 262.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall. Ein Großteil davon (196.000) entfällt auf Primäreignisse (einen sog. „first-ever stroke“). Weitere 66.000 Patient*innen erleiden einen wiederkehrenden Schlaganfall (4). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt sich eine altersspezifisch höhere Schlaganfallinzidenz bei Männern. Die durchschnittlich höhere Lebenserwartung von Frauen sowie die mit fortgeschrittenem Alter stark zunehmende Inzidenz von Schlaganfällen führt jedoch zu einer in absoluten Zahlen höheren Rate an Schlaganfällen beim weiblichen Geschlecht (5, 6). Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen und das individuelle Lebenszeitrisko für einen Schlaganfall werden in den kommenden Jahren vermutlich weiter zunehmen. Zu erklären ist dies mit einer zunehmend alternden Gesellschaft und einer damit einhergehenden Akkumulation schlaganfallbegünstigender Risikofaktoren in den westlichen, industrialisierten Ländern (7, 8). In Deutschland folgt der Schlaganfall mit 63.000 Todesfällen pro Jahr an dritter Stelle der führenden Todesursachen nach kardiovaskulären sowie Krebserkrankungen und gilt als die häufigste Ursache für erworbene Behinderung im Erwachsenenalter (4).

Die damit verbundenen, enormen Versorgungskosten für das deutsche Gesundheitssystem wurden nach Hochrechnungen des Erlanger Schlaganfallregisters für den Zeitraum 2006 bis 2025 auf über 108 Milliarden Euro geschätzt (7).

1.2 Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalls

Die verschiedenen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls können mit Hilfe der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (9) eingeteilt werden. Diese basiert im Wesentlichen auf der Ätiologie und differenziert fünf Subtypen (3, 9)

1. Makroangiopathie (Atherosklerose der großen Gefäße)
2. Kardiale Embolie
3. Mikroangiopathie (lakunärer Schlaganfall)
4. Schlaganfall einer anderen bekannten Ursache (nicht 1-3)
5. Schlaganfall einer unbekanntem Ursache (kryptogener Schlaganfall) oder einer konkurrierenden Genese (z.B. mit Hinweisen für Ätiologie 1 und 2) oder unvollständiger Abklärung.

Kolominsky-Rabas et al. führten im Jahr 2001 eine epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeitsverteilung der ätiologischen Subtypen durch. Während sich die Genese des ischämischen Schlaganfalls bei über einem Drittel der Patient*innen nicht bestimmen ließ, da entweder keine eindeutige Ursache gefunden wurde oder weil mehrere mögliche Ursachen vorlagen, wurden kardiale Embolien (27 %) und Mikroangiopathien (23 %) als häufigste Ursachen identifiziert (10). Auch Alter und Geschlecht der Patient*innen liefern Hinweise darauf, welche Ursache des Schlaganfalls wahrscheinlich ist. So sind ältere Patient*innen (> 70 Jahre) häufiger von kardioembolischen und Männer mittleren Alters (45-70 Jahre) häufiger von makroangiopathischen Schlaganfällen betroffen (11).

1.2.1 Risikofaktoren und Präventionsstrategien

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die das Risiko für einen Schlaganfall nachweislich erhöhen (12). Diese können ähnlich wie bei kardiovaskulären Erkrankungen in modifizierbar und nicht modifizierbar unterteilt werden (13, 14). Als wesentliche nicht modifizierbare Risikofaktoren zählen ein fortgeschrittenes Lebensalter, das männliche Geschlecht sowie eine genetische Prädisposition (13, 15). Dass der Schlaganfall vornehmlich eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, zeigt sich insbesondere daran, dass sich das relative Risiko für einen ischämischen Insult nach Erreichen des 55. Lebensjahres mit jeder weiteren Lebensdekade verdoppelt (13).

Davon abzugrenzen sind die durch Lebensstilmodifikation beeinflussbaren Risikofaktoren. Die „INTERSTROKE Studie“ (16) aus dem Jahr 2010 konnte im Kontext einer international angelegten Fall-Kontroll-Studie insgesamt zehn wesentliche Faktoren identifizieren, die die Entstehung von gut 90 % aller Schlaganfälle erklären können. Als signifikante Einflussgrößen auf die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls erwiesen sich: Arterielle Hypertonie, positive Raucheranamnese, Diabetes mellitus, abdominelle Adipositas, körperliche Inaktivität, kardiale Vorerkrankungen, psychosozialer Stress/Depressionen, Hyperlipidämie, hoher Alkoholkonsum und eine unausgewogene Ernährungsweise (14-16).

Das Wissen über den ursächlichen Zusammenhang von bestimmten Risikofaktoren und der Auftretenswahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall hebt die Bedeutung von Vorsorgestrategien hervor. Primärpräventive Strategien zielen dabei auf das Verhindern eines ersten Schlaganfalls ab. Mittels Sekundärprävention wird versucht ein erneutes Ereignis, d. h. ein Schlaganfallrezidiv, zu verhindern (13). Solch eine Vorsorge kann medikamentös, insbesondere mittels Thrombozytenaggregationshemmern, Statinen, Antihypertensiva und oralen Antikoagulantien sowie nicht-medikamentös durch Maßnahmen der Lebensstilmodifikation erfolgen (8, 15, 17).

1.2.2 Pathophysiologie

Die Manifestation der Atherosklerose an extra- und intrakraniellen Gefäßen spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls. Plaquetartige Veränderungen der Gefäßwand können über eine Stenosierung mit Lumeneinengung hämodynamisch relevant werden, indem sie zu einer Reduktion des Perfusionsdrucks

führen. Darüber hinaus kann die Ruptur dieser Plaques zur arteriellen Thrombose bzw. Embolisation mit akuter Infarzierung des vom betroffenen Gefäß abhängigen Gewebes führen. Gemeinsame Endstrecke der geschilderten Prozesse ist eine lokale Hypoperfusion. Die Toleranz des Gehirns gegenüber dem damit einhergehendem Sauerstoff- und Glukosemangel ist jedoch gering und auf ein kurzes Zeitfenster beschränkt (13). Schon nach wenigen Minuten kommt es zur Depolarisation der neuronalen Zellmembran, da Ionengradienten aufgrund des Energiemangels nicht aufrechterhalten werden können (18). Als Konsequenz, die letztendlich auch zum neuronalen Zelltod führt, kommt es zur sogenannten Exzitotoxizität. Dabei werden Calcium-vermittelt Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt und Ionenkanäle aktiviert, wodurch es zum Einstrom von Calcium, Natrium und Chlorid in die nachgeschaltete postsynaptische Zelle kommt. Die intrazelluläre Elektrolytüberladung führt schließlich zur Apoptose der Zelle sowie über einen osmotischen Gradienten zur Zellschwellung mit konsekutiver Hirnödembildung (19). Zwischen Infarktkern, in welchem aufgrund einer unter der Infarktschwelle liegenden Durchblutungssituation die eben beschriebenen zellzerstörenden Prozesse ablaufen und gesundem Gewebe liegt die Penumbra (20). Die Zellfunktion dieses ebenfalls minderperfundierte, jedoch strukturell noch intakten Gewebes ist beeinträchtigt, kann jedoch durch eine zügig eingeleitete, revaskularisierende Therapie vor einer Infarzierung bewahrt und so ein ausgedehnterer Gewebeschaden verhindert werden (13, 19).

1.2.3 Stenose der extrakraniellen A. carotis interna

Rund 8 % aller ischämischen Schlaganfälle entstehen auf dem Boden einer extrakraniellen Carotisstenose (21). Stenosen und Verschlüsse zusammen betrachtet sind sogar für gut 11,5-15 % aller zerebralen Ischämien verantwortlich (22, 23). Da Patient*innen mit symptomatischer Carotisstenose im Rahmen der vorliegenden Arbeit in zwei Subgruppenanalysen (vgl. Kapitel 3.5) separat betrachtet wurden, wird diese im Folgenden kurz erläutert.

Die A. carotis interna (ACI) entspringt in der Karotisbifurkation gemeinsam mit der A. carotis externa aus der A. carotis communis. Aufgrund von strömungsmechanischen Faktoren ist die Karotisbifurkation ein bevorzugter Manifestationsort für atherosklerotische Plaques im Verlauf der ACI (13). Durch den Canalis caroticus

gelangt die ACI schließlich ins Schädelinnere und wird ab dort als intrakraniell bezeichnet. Über ihre Endäste, die A. cerebri media und die A. cerebri anterior versorgt sie Hirnabschnitte der vorderen und mittleren Schädelgrube (24).

Der Stenosegrad atherosklerotischer Gefäßverengungen wird mittels der NASCET – Klassifikation (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) als Lumeneinengung in Prozent angegeben (25). Eine Stenose, die > 70 % des Gefäßlumens einnimmt, gilt als hochgradig und kann zu einem hämodynamisch bedingtem ischämischen Infarkt führen. Häufig führen Stenosen der extrakraniellen ACI auch durch Thromb- bzw. Plaqueembolien zur akuten Okklusion einer zerebralen Arterie mit konsekutiver Ischämie und Gewebsinfarzierung (22). Bei einer Stenose bzw. einem Verschluss der extrakraniellen A. carotis interna und einem gleichzeitigem proximalen, intrakraniellen, ipsilateralen Großgefäßverschluss liegt eine sogenannte Tandemläsion vor (26). Therapeutisch stehen für die „invasive Sekundärprävention“ interventionelle (Stenting der A. carotis interna; engl. *Carotid artery stenting*, CAS) sowie operative Methoden (Carotisendarterektomie; engl. *Carotid endarterectomy*, CEA) zur Verfügung (13, 22). Hinsichtlich der Rate an eingriffsassoziierten Komplikationen (CAS vs. CEA) herrscht kein Konsens zwischen den zu diesem Thema durchgeführten Studien (27, 28, 29, 30). Die Autor*innen der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose weisen darauf hin, dass die Wahl des entsprechenden Therapieverfahren individuell und interdisziplinär getroffen werden sollte (22). Die Stentimplantation, d. h. die Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA), mit simultaner Freisetzung eines Stents an die Stelle der Gefäßverengung, hat sich gegenüber der alleinigen PTA, insbesondere aufgrund einer signifikant geringeren Restenoserate nach einem Monat sowie einem überlegenen funktionellen Outcome nach drei Monaten, als Standard der interventionellen Therapie durchgesetzt (31, 32).

Die Notwendigkeit einer sekundärpräventiven Einnahme von TAH nach erfolgter Intervention bzw. Operation bei symptomatischer Carotisstenose ist unumstritten. Eine duale Plättchenhemmung mit ASS (100 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) sollte bereits präinterventionell begonnen und für insgesamt 4 Wochen nach CAS fortgesetzt werden (22, 33-35), um das Risiko für eine akute Stent-Thrombose zu reduzieren (36). Bei fehlenden Kontraindikationen wird anschließend eine lebenslange, singuläre,

antithrombotische Therapie mit ASS (100 mg/Tag) oder bei Unverträglichkeit mit Clopidogel (75 mg/Tag) empfohlen (22).

1.3 Symptomatik und Diagnostik des Schlaganfalls

Jedes akut auftretende neurologische Defizit sollte in erster Linie an einen Schlaganfall denken lassen. Die Symptomatik kann sich mannigfaltig präsentieren und ist weniger von der Ursache als von der Läsionslokalisierung abhängig (2, 37). Zu den häufigen Symptomen des Schlaganfalls zählen Sprachstörungen, die einseitige Schwäche einer Körperhälfte, Taubheit, das Sehen von Doppelbildern sowie der nicht-orthostatische Schwindel (2, 38). Etwa 20-25 % aller vermeintlichen Schlaganfälle lassen sich auf andere Ursachen zurückführen und müssen diagnostisch abgegrenzt werden (2). Solche sogenannten „*stroke mimics*“ können etwa durch eine Hypoglykämie, Konversions- bzw. somatoforme Störungen, eine Migräneattacke oder einen epileptischen Anfall hervorgerufen werden (39, 40).

Eine erste orientierende Einschätzung über ein potenziell schlaganfallbedingtes neurologisches Defizit kann der Face-Arm-Speech-Test (FAST) geben. Das Akronym steht stellvertretend für drei häufige Warnsymptome eines Schlaganfalls: Gesichtsschwäche (face), Armschwäche (arms) und Sprachschwierigkeiten (speech) sowie die Relevanz der schnellen Absetzung eines Notrufs (time). Die Warnsymptome können auch von medizinisch ungeschulten Personen erkannt und einem Schlaganfall als mögliche Ursache zugeordnet werden (2, 41). Die weitere diagnostische Abklärung sollte ohne größere Verzögerung erfolgen, um eine Ausweitung des Infarktes in den Bereich der Penumbra zu verhindern (3, 42).

1.3.1 Bildgebende Verfahren

Als neurologischer Notfall erfordert der Schlaganfall eine unmittelbare diagnostische Abklärung und Akutbehandlung (43). Sichere klinische Zeichen, um zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall unterscheiden zu können, gibt es nicht (3). Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen wird bei allen Patient*innen mit schlaganfalltypischer Symptomatik eine Bildgebung mittels cranialer Computertomographie (cCT) oder cranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) empfohlen (38, 43). Ziel der zerebralen Bildgebung in der Akutdiagnostik ist vor allem der Ausschluss bzw. der Nachweis einer intrakraniellen Blutung (43).

Die Magnetresonanztomographie bietet durch ein breites Spektrum an Sequenzen (multiparametrische MRT) einen guten Überblick über Art und Ausmaß des ischämischen Schadens sowie des Gefäßstatus (3). Wesentliche Bestandteile des sog. „Schlaganfall-MRTs“ sind ein diffusionsgewichtetes (engl. *diffusion weighted imaging*, DWI) und ein perfusionsgewichtetes MRT (engl. *perfusion weighted imaging*, PWI), eine MR-Angiographie (MRA), eine blutungssensitive Sequenz (meist T2*-gewichtete Gradientenechosequenz) sowie eine FLAIR-Aufnahme (engl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*) (44). Mittels einer diffusionsgewichteten MRT lassen sich akute ischämische Infarkte mit einer Sensitivität von etwa 90 % (45) detektieren. Dieser hochsensitive, frühe Nachweis auch kleiner ischämischer Läsionen stellt einen wesentlichen Vorteil gegenüber der cranialen Computertomographie dar (2, 46, 47). Auch bei Patient*innen, bei denen andere neurologische Ursachen für die Schlaganfallsymptomatik differenzialdiagnostisch infrage kommen (*stroke mimics*) empfiehlt sich die Durchführung einer MRT, da diese mittels DWI sensitiver für frühe ischämische Veränderungen ist (3, 48). Unter Verwendung blutungssensitiver MRT-Sequenzen (insbesondere ein T2-gewichtetes Suszeptibilitäts-MRT mit Gradientenecho) ist die craniale MRT im Hinblick auf die Detektion frischer intrakranieller Blutungen mindestens so sensitiv, wie die cCT (2, 49, 50). cMRT und cCT werden daher als vergleichbar gute Verfahren für den Nachweis einer akuten intrakraniellen Blutung angesehen (1, 47, 51). Dennoch hat sich die native Computertomographie des Schädels als initialer diagnostischer Standard durchgesetzt, da sie weit verbreitet, schnell verfügbar und verglichen mit der MRT günstiger ist (47). Anders als akute, intrakranielle Blutungen, die sich mit der cCT hochsensitiv nachweisen lassen (1, 2), demarkieren sich ischämische Infarktfrühzeichen

allerdings erst etwa zwei Stunden nach Symptombeginn (3). Ein standardisiertes Beurteilungsschema für die native craniale CT ist der Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score (ASPECTS) (52). Über die Einschätzung der räumlichen Ausdehnung von Infarktfrühzeichen bei Patient*innen mit Mediainfarkt kann auf das Risiko für die Entwicklung eines ausgeprägten Infarktes und damit eine schlechte Prognose geschlossen werden. Der ASPECT-Score kann einen Wert von null bis zehn annehmen. Null entspricht dabei einer Ischämie im gesamten Stromgebiet der A. cerebri media und ist mit einem hohen Risiko für eine schlechte Prognose assoziiert. Ein Punktwert von zehn wird bei einem unauffälligen Befund vergeben (3, 52-55).

Weitere CT-basierte bildgebende Verfahren sind die Perfusions-CT (PCT) sowie die CT-Angiographie (CTA). Bei der PCT kann über die Messung der Intensität bzw. Veränderung der Röntgendichte des Hirnparenchyms indirekt auf die Durchblutungssituation geschlossen werden (43, 56). Die CTA ist hingegen eine Methode zur vaskulären Bildgebung, mittels derer man den intra- und extrakraniellen Verlauf der hirnversorgenden Arterien bzw. gegebenenfalls vorhandene Gefäßprozesse darstellen kann (3, 57).

1.4 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft sollten alle Patient*innen mit akutem Schlaganfall auf einer *Stroke Unit* behandelt werden (58). Dabei handelt es sich um zertifizierte Schlaganfallstationen, die auf die Versorgung von Patient*innen in der Frühphase nach Schlaganfall spezialisiert sind. Das Konzept basiert im Wesentlichen auf einer integrativen Versorgung durch ein multidisziplinäres Team sowie der engmaschigen klinischen und labormedizinischen Überwachung der Patient*innen (58). Die Auftretenswahrscheinlichkeit für ein frühes Rezidiv bzw. von Sekundärkomplikationen kann durch die Behandlung auf einer *Stroke Unit* reduziert und so auch die infarktassoziierte Letalität gesenkt werden (3, 59, 60). Mit Einführung der mechanischen Thrombektomie (MT) etablierte sich zunehmend die Bezeichnung *Comprehensive Stroke Center* (CSC). Krankenhäuser, die zusätzlich zu einer *Stroke Unit* über die akuttherapeutische Option der MT verfügen, sind berechtigt, diese Bezeichnung zu tragen (58).

1.4.1 Reperfundierende Therapie

Der physiologische Blutfluss in der grauen Substanz des Gehirns beträgt etwa 80 ml pro 100 g Hirngewebe und Minute (61). Eine lokale Durchblutungssituation, die pro Minute weniger als 15 ml pro 100 g Hirngewebe beträgt, führt zur akuten Infarzierung des betroffenen Areals mit konsekutiver Gewebsnekrose (61). Der zerebrale Blutfluss im Bereich der Penumbra liegt über der Infarkt- jedoch unter der Ischämieschwelle (> 15 und < 25 ml/100 g/Minute). Die resultierende ischämische Stoffwechsellaage führt zu einer zunächst reversiblen Beeinträchtigung des Funktionsstoffwechsels. Bei Persistenz der Minderperfusion kann auch der Strukturstoffwechsel, der für die zelluläre Integrität maßgeblich ist, nicht länger aufrechterhalten werden und es kommt zu irreparablen Schäden (13).

Umso mehr wird deutlich, dass die zügige Einleitung einer reperfundierenden Therapie oberste Priorität hat, um eine Ausweitung des Infarktkernes in den Bereich der Penumbra zu verhindern (62) und die Prognose zu verbessern (63). Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch im weit verbreiteten und international anerkannten Credo „Time is brain“ wider (64). Die erfolgreiche Gefäßrekanalisation ist stark mit einem verbesserten funktionellem Outcome sowie einer reduzierten Mortalitätsrate assoziiert (63, 65).

Zurzeit existieren hauptsächlich zwei kausale Therapieansätze für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Die intravenöse Thrombolyse (IVT) und die kathetergestützte mechanische Thrombektomie.

1.4.1.1 Intravenöse Thrombolyse mit rtPA

Seitdem die Effektivität der IVT hinsichtlich einer Verbesserung des funktionellen Outcomes Mitte der 1990er Jahre nachgewiesen werden konnte (62), ist sie ein fester Bestandteil im Versorgungskonzept der etwa zeitgleich etablierten *Stroke Units* (58).

Ziel des Verfahrens ist die Auflösung des gefäßverlegenden Fibrinthrombus mittels des Fibrinolytikums rekombinanter Gewebep lasminogenaktivator (*engl. recombinant tissue plasminogen activator, rtPA*). Die Applikation erfolgt intravenös und körp ergewichtsadaptiert mit 0,9 mg pro kg Körpergewicht und einer maximalen Dosis von 90 mg. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollte zunächst ein Bolus mit 10 % der Gesamtdosis und schließlich die restliche Menge als Infusion über die Dauer von einer Stunde verabreicht werden. Die Indikation zur IVT besteht unabhängig von einer oberen Altersbeschränkung bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn bei Patient*innen mit behindernden Schlaganfallsymptomen (58, 66).

Sie kann jedoch auch bis zu 9 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden, wenn sich in der Bildgebung ein „Diffusions-Perfusions-Mismatch“ zwischen Infarktkern und Penumbra darstellt (58). Dadurch würde sich also potenziell durch eine IVT rettbares Gewebe identifizieren lassen (67). Der Nutzen einer reperfundierenden Therapie mit rtPA ist für diese Patient*innen auch nach einer Latenz von bis zu 9 Stunden größer als das damit einhergehende erhöhte Risiko einer intrakraniellen Blutung (68).

Zu beachten ist, dass die Therapie unabhängig von der Dauer des empfohlenen Thrombolysezeitfensters so früh wie möglich eingeleitet werden sollte (58), da der therapeutische Effekt umso höher ist, je früher mit der IVT begonnen wird (69-72).

Die IVT erhöht aufgrund ihrer fibrinolytischen Wirkung das Risiko für eine intrakranielle Blutung signifikant (71). Zu den wesentlichen Voraussetzungen für ihre Durchführung gehören daher der obligate Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels cCT oder cMRT (43, 73). Bei antikoagulierten Patient*innen mit einem INR > 1,7, Patient*innen, die in den letzten drei Monaten operiert wurden bzw. die therapieresistente Blutdruckwerte > 185/110 mmHg aufweisen, sollte eine IVT nur unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da das Risiko für eine intrakranielle Blutung zusätzlich gesteigert wird (58).

Zahlreiche relative und absolute Kontraindikationen stellen neben dem engen therapeutischen Zeitfenster von 4,5 Stunden, der geringen Effektivität bei hoher

Thrombuslast (Thrombus > 8 mm) (73-75) sowie einer Verschlusslokalisation in den proximalen Anteilen der hirnversorgenden Arterien wesentliche Limitationen der systemischen Thrombolysen dar (62, 76, 77). Die Rekanalisationsrate bei Verschlüssen der A. carotis, der proximalen A. cerebri media und der A. basilaris beträgt nur etwa 30 - 40 % (63, 78-80).

1.4.1.2 Mechanische Thrombektomie

Die mechanische Thrombektomie (auch: mechanische Rekanalisation bzw. endovaskuläre Therapie) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem mittels eines endovaskulären Katheters der gefäßokkludierende Thrombus entfernt und der Blutfluss so wieder hergestellt wird (62). Nach Empfehlung der DGN soll eine endovaskuläre Therapie bei proximalen Gefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation (A. carotis interna, A. cerebri media, A. cerebri anterior) ohne obere Altersbeschränkung durchgeführt werden. Das empfohlene Zeitfenster beträgt dabei sechs Stunden von Symptombeginn bis Interventionsbeginn (Zeitpunkt der Leistenpunktion) (58). Auf Grund neuer Studien, die vielversprechende Behandlungsergebnisse auch im verlängerten Zeitfenster nachweisen konnten, ist anzunehmen, dass diese aktuellen Empfehlungen jedoch in naher Zukunft überarbeitet werden (81, 82). Ausschlaggebend ist insbesondere, jene Patient*innen, die von einer MT im verlängerten Zeitfenster profitieren können zu identifizieren (58). Hinweise darauf kann die Perfusionsbildgebung geben. Zeigt sich ein großes Verhältnis aus ischämischem zu infarziertem Gewebe und somit potenziell rettbares Risikogewebe (Penumbra), kann die Durchführung einer MT bei ausgewählten Patient*innen bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn erwogen werden (58, 83, 84).

Da die Indikation zur MT insbesondere bei proximalen Verschlüssen größerer Gefäße, welche sich mittels Mikrokatheter erreichen lassen, gestellt wird (55), sollte bei allen Patient*innen, die potenziell für eine MT in Frage kommen, eine nicht invasive Gefäßdarstellung mittels CT- oder MR-Angiographie durchgeführt werden (58). Die Empfehlung zur Durchführung einer MT gilt auch für Infarkte des vertebrobasilären Stromgebietes (A. basilaris, Aa. vertebrales), da die Prognose bei dort lokalisierten Verschlüssen im Allgemeinen sehr schlecht ist (85) und das funktionelle Outcome (86, 87) sowie die Rekanalisationsrate (58) durch eine endovaskuläre Therapie verbessert werden kann.

Bei fehlenden Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie mit rtPA soll diese nach Möglichkeit der MT vorausgehen (88). Auch Patient*innen, die primär in eine Einrichtung ohne Möglichkeit zur endovaskulären Therapie aufgenommen wurden, sollen unter bereits laufender Thrombolyse in ein entsprechendes Zentrum verlegt werden (89). Damit soll das therapiefreie Intervall auf ein Minimum reduziert und die Zeit bis zur definitiven Therapie überbrückt werden (engl. *bridging*) (58).

Die MT erfolgt heutzutage überwiegend mit selbstexpandierenden Stent-Retrievern (siehe Abbildung 1). Dabei handelt es sich um Thrombektomiesysteme der neuen Generation, die verglichen mit älteren Devices zu einer schnelleren und komplikationsärmeren Gefäßreperfusion mit hoher Rekanalisierungsrate führen (90-92).

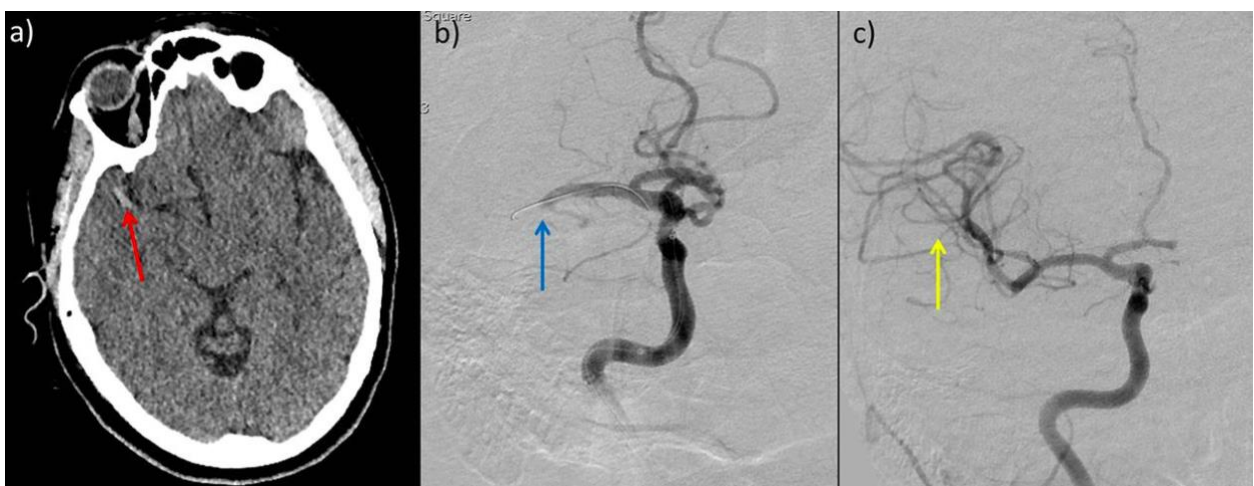
Abbildung 1: Stent Retriever mit extrahiertem Blutgerinnsel (Thrombus) (90)



Eine Genehmigung des Verlags „Circulation: Cardiovascular Interventions“ für die einmalige Verwendung der Abbildung 1 („Stent retriever with extracted thrombus“) wurde am 5.9.2023 eingeholt.

Der Stent-Retriever wird nach Punktion der A. femoralis in der Leistenregion in einem Mikrokatheter über einen Führungsdraht bis in das okkludierte hirnversorgende Gefäß vorgeschoben (78, 93). Die Spitze des Mikrokatheters wird dabei hinter dem Thrombus positioniert (siehe Abbildung 2b). Durch Zurückziehen des Katheters wird der Stent-Retriever innerhalb des Thrombus freigesetzt (90). Das thrombogene Material verfängt sich in den Maschen des Drahtgeflechtes und kann anschließend durch Rückzug des Stents aus dem Gefäß geborgen werden (55, 63). Das Resultat ist eine prompte Reperfusion, die sich angiographisch z. B. mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) darstellen lässt (siehe Abbildung 2c).

Abbildung 2: Exemplarischer Interventionsablauf bei einer Patientin mit plötzlicher Hemiparese links infolge eines ischämischen Schlaganfalls mit Großgefäßverschluss (78)



Eine gesonderte Genehmigung des Verlags „Practical Neurology“ zur Verwendung der Abbildung 2 war nach Angaben desselbigen mit Hinweis auf die „creative common license“ nicht erforderlich.

- a) cCT nativ: Hyperdense Struktur (sogenanntes hyperdenses Arterienzeichen) in der rechten A. cerebri media (roter Pfeil) (78)
- b) DSA-Aufnahme vor MT: Okkludierte A. cerebri media mit sichtbarem Kontrastmittelabbruch (blauer Pfeil), nachgeschaltetes Stromgebiet ohne Perfusion, Katheterspitze auf Höhe des Gefäßverschlusses sichtbar (78)
- c) DSA-Aufnahme nach MT: Revaskularisierte A. cerebri media inklusive ihrer Äste (gelber Pfeil) (78)

1.4.1.2.1 Entwicklung der mechanischen Thrombektomie

Bis sich die auf Stent-Retrievern basierende Therapie durchsetzen konnte, wurden multiple andere Devices zur mechanischen Rekanalisation erprobt. Im Jahr 2013 wurden drei randomisierte Studien im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht (94-96), die keine Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus MT und IVT gegenüber der alleinigen IVT nachweisen konnten. Die Verwendung älterer Thrombektomiesysteme mit geringerer Rekanalisierungsrate, ein oft später Behandlungsbeginn nach > 6 Stunden, die Behandlung auch distaler (für die MT schwer zugänglicher) Gefäßverschlüsse sowie weitere Aspekte können als mögliche Erklärungen für die negativen Ergebnisse dieser Studien angesehen werden (58, 63). Erst die Veröffentlichung der niederländischen MR CLEAN-Studie (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) (97) im Jahr 2015 bewirkte ein definitives Umdenken. Berkhemer et al. konnten darin die Überlegenheit der MT bzw. der Kombination aus MT und IVT gegenüber einer alleinigen IVT oder einer anderen nicht invasiven Therapie bei Patient*innen mit proximalen Großgefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation erstmals nachweisen (55). Zeitgleich laufende, vergleichbare Studien (ESCAPE (53), SWIFT PRIME (79), EXTEND IA (98) und REVASCAT (99)) wurden nach Durchführung von Interimsanalysen aufgrund von eindeutigen Ergebnissen, die die Überlegenheit der endovaskulären Therapie nachweisen konnten, auf Empfehlung der jeweiligen *Data-Safety-Monitoring Boards* vorzeitig abgebrochen (63). Die Thrombektomie erfolgte bei Patient*innen aller fünf Studien maximal sechs Stunden nach Symptombeginn, bei 85 % in Kombination mit einer IVT und bei der überwiegenden Mehrheit (> 90 %) mittels Stent-Retrievern (meist Solitaire™). Das untersuchte Patient*innenkollekt hatte überwiegend schwere Schlaganfälle mit einem mittleren Wert auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) von 17 und Gefäßverschlüsse der A. carotis interna bzw. der proximalen A. cerebri media (55, 63, 88). Goyal et al. (100) führten, basierend auf den Daten dieser insgesamt fünf randomisiert kontrollierten Studien, eine Metaanalyse durch (HERMES collaboration). Ziel war es, über die gemeinsame Auswertung der erhobenen Daten die therapeutische Effektivität und Sicherheit der endovaskulären Revaskularisation strukturiert zu analysieren. Insgesamt wurden die Daten von 1287 Patient*innen, die zufällig einem Interventions- (MT, n = 634) oder einem Kontrollarm (IVT bzw. andere Standardtherapie, n = 653) zugeteilt worden waren, untersucht. Als wesentliches Ergebnis der Datenauswertung zeigte sich ein

signifikant höherer Anteil an Patient*innen mit einem guten funktionellen Outcome (modifizierte Rankin Skala (mRS) ≤ 2) nach 90 Tagen bei thrombektomierten Patient*innen im Vergleich zu Patient*innen des Kontrollarms (Odds Ratio (OR) 2,49 [95 %-KI 1,76-3,53]). Durch Subgruppenanalysen ließen sich diese vorteilhaften Effekte der MT auch bei > 80 -Jährigen sowie bei verzögert behandelten Patient*innen (Randomisierung nach > 300 Minuten) nachweisen. Signifikante Unterschiede der Letalitätsrate nach 90 Tagen sowie im Auftreten von intrakraniellen Blutungen zwischen Patient*innen mit und ohne MT zeigten sich hingegen nach Auswertung der Daten nicht.

Die Effektivität und Sicherheit der mechanischen Thrombektomie konnte, basierend auf den Ergebnissen dieser fünf randomisierten klinischen Studien bei Patient*innen mit schwerem Schlaganfall und Großgefäßverschluss der vorderen Zirkulation, eindeutig nachgewiesen werden. Infolgedessen wurde das Verfahren in internationalen Leitlinien (100-102) als therapeutischer Standard implementiert (63, 77, 104).

1.5 Antithrombotische Therapie

Thrombozytenaggregationshemmer (auch: Thrombozytenfunktionshemmer oder Plättchenhemmer) stellen eine tragende Säule in der Sekundärprävention und Behandlung atherosklerotisch bedingter Erkrankungen, wie der koronaren Herzerkrankung, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie zerebrovaskulärer Erkrankungen dar (105-107). Auch beim ischämischen Schlaganfall wird die sekundärpräventive Einnahme einer antithrombotischen Therapie von den Herausgeber*innen der S3-Leitlinie „Schlaganfall“ in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien empfohlen, sofern keine Indikation für eine orale Antikoagulation besteht (83, 101, 108, 109). In zahlreichen Studien konnten Vorteile einer Plättchenhemmung für Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und anderen Gefäßerkrankungen (109) eindeutig nachgewiesen werden. ASS reduziert das Risiko für ein sekundäres ischämisches Ereignis nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Schlaganfall um bis zu 13 % (111). Da das Rezidivrisiko insbesondere in den ersten Tagen nach TIA bzw. Schlaganfall erhöht ist (112) und sich die sekundärpräventiven Effekte einer antithrombotischen Therapie insbesondere schon bei frühzeitiger Einleitung positiv auswirken können (113, 114), wird ein zügiger Therapiebeginn angestrebt. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für

Neurologie soll eine Therapie mit ASS innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Schlaganfallereignis mit 100-300 mg eingeleitet und anschließend mit 100 mg täglich fortgesetzt werden. Bei Vorliegen einer Kontraindikation für ASS ist alternativ eine Therapie mit Clopidogrel (initial 300 mg, dann 75 mg täglich) bzw. Ticagrelor (initial 180 mg, dann 2 x 90 mg täglich) möglich (58).

Eine langfristige duale antithrombozytäre Therapie (engl. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) zur Sekundärprävention wird bei Zustand nach ischämischem Schlaganfall jedoch nicht empfohlen (108). Anders als bei der singulären thrombozytenaggregationshemmenden Therapie (engl. *single antiplatelet therapy*, SAPT) überwiegt der nachteilige Effekt eines damit assoziierten erhöhten Blutungsrisikos gegenüber dem Vorteil der Rezidivprävention (115). Eine Ausnahme bilden Patient*innen mit leichtem Schlaganfall bzw. transitorischer ischämischer Attacke mit hohem Rezidivierungsrisiko. Sie können von einer DAPT (mit ASS und Clopidogrel bzw. Ticagrelor) profitieren, wenn diese auf 21 (Clopidogrel) bzw. 30 Tage (Ticagrelor) befristet ist (84, 108, 116). Die POINT-Studie (117) aus dem Jahr 2018 konnte zeigen, dass sich die Vor- und Nachteile einer kurzfristigen dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie hinsichtlich des zeitlichen Auftretens gegensätzlich verhalten. Während der Nutzen der Rezidivprävention insbesondere unmittelbar nach dem Schlaganfall zum Tragen kam, nahm die Rate an schwerwiegenden Blutungen mit der Zeit zu (117).

1.5.1 Substanzvertreter

Im Folgenden wird kurz auf die wesentlichen zur Rezidivprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls eingesetzten thrombozytenaggregationshemmenden Wirkstoffe eingegangen.

Acetylsalicylsäure (Handelsname: Aspirin) führt über eine irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase-1 zu einer verminderten Thromboxan-A₂-Synthese, was wiederum für die Thrombozytenaggregation benötigt wird (118, 119). Durch eine reduzierte Plättchenaktivierung wird die primäre Blutstillung beeinträchtigt und die Blutungszeit verlängert (120).

Die andere große Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer wird durch die P2Y₁₂-Inhibitoren (auch: ADP-Rezeptorblocker) gebildet, zu denen u. a. Clopidogrel und

Ticagrelor gehören. Sie entfalten ihre Wirkung über eine irreversible Inhibition des Thrombozytenrezeptors P2Y₁₂, wodurch Adenosindiphosphat (ADP) nicht mehr binden kann und die ADP-abhängige Aktivierung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche verhindert wird. Als Konsequenz kann eine Quervernetzung zwischen den Thrombozyten über Fibrinogen nicht mehr erfolgen (119, 121).

In Deutschland wird für die sekundärpräventive Monotherapie in der Regel ASS und nur in Ausnahmefällen, etwa bei Vorliegen einer Allergie bzw. Unverträglichkeit, Clopidogrel verordnet. Im Wesentlichen ist dies auf die deutlich höheren Kosten von Clopidogrel zurückzuführen (108). Die duale Plättchenhemmung erfolgt in der Regel mit ASS und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten (122). Über unterschiedliche Wirkmechanismen beider TAH-Gruppen erfolgt eine komplementäre Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die sich daraus ergebenden potenziellen Vorteile einer dualen Plättchenhemmung müssen gegen das erhöhte Blutungsrisiko abgewogen werden (119).

1.6 Herleitung der Aufgabenstellung

Der Schlaganfall zählt weltweit zu den Haupttodesursachen und stellt in industrialisierten Ländern die häufigste Ursache für erworbene Behinderung dar (1, 4, 123). Eine der prognostisch wichtigsten Determinanten für ein gutes funktionelles Outcome nach Schlaganfall, ist die rechtzeitige, erfolgreiche Revaskularisation des okkludierten Gefäßes (65, 124-126). Die mechanische Thrombektomie allein bzw. in Kombination mit einer intravenösen Thrombolyse hat sich als Standard für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls bei einem Großgefäßverschluss der vorderen Zirkulation durchgesetzt (58, 100, 101). Die Effektivität und Sicherheit der MT konnte durch randomisierte Studien hinreichend belegt werden (53, 79, 97, 99, 127). Dennoch erreicht ein Großteil der thrombektomierten Patient*innen trotz schneller, erfolgreicher Revaskularisation im Langzeitverlauf keine funktionelle Unabhängigkeit. So konnte in zwei Metaanalysen (100, 128) zwar die eindeutige Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber der Standardtherapie bzw. IVT bestätigt werden, jedoch erreichten im Langzeitverlauf jeweils nur knapp die Hälfte aller thrombektomierten Patient*innen des Interventionsarmes einen Wert von 0-2 auf der modifizierten Rankin Skala (engl. *modified Rankin scale*, mRS).

Bekannte Ursachen für ein unzufriedenstellendes funktionelles Ergebnis trotz erfolgreicher Rekanalisation sind ein großer Infarktkern, eine unzureichende Kollateralisierung des vom thrombosierten Gefäßes abhängigen Gefäßterritoriums sowie eine bereits vor Schlaganfall bestehende Behinderung (124). Ein weiterer Einflussfaktor kann jedoch auch die unvollständige mikrovaskuläre Reperfusion nach endovaskulärer Therapie sein. Mikrozirkulationsstörungen distal der eigentlichen Gefäßokklusion können die kapilläre Hämodynamik im ischämischen Areal beeinträchtigen. Trotz vollständiger Rekanalisation des okkludierten Gefäßes kann es so zu einer unzureichenden Gewebsreperfusion kommen, die sich negativ auf das klinisch-funktionelle Outcome auswirken kann (129-133). Die dafür verantwortlichen Mikrothromben können sich als Fragmente des „Hauptthrombus“ ablösen und sich stromabwärts in distalen Arterienästen bzw. im Kapillarbett festsetzen (133-136). Aber auch interventionsbedingte Verletzungen des Gefäßendothels, die im Rahmen endovaskulärer Verfahren auftreten, fördern möglicherweise die periprozedurale Bildung von Mikrothromben (137-139). Hinzu kommt das Risiko einer frühen thrombotischen Reokklusion nach erfolgreicher Revaskularisation, die ebenfalls durch iatrogene Gefäßwandverletzungen begünstigt werden kann (140, 141).

In diesem Zusammenhang kann die frühe Verabreichung von TAH eine wichtige Rolle spielen, um die Bildung neuer Blutgerinnsel und somit eine Reokklusion mit potenzieller Verschlechterung des klinischen Outcomes nach initialer Besserung zu verhindern (126, 142). Darüber hinaus können Thrombozytenaggregationshemmer die mikrovaskuläre Reperfusion möglicherweise wiederherstellen und sich vorteilhaft auf das funktionelle Outcome auswirken (143, 144). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin die Fibringerinnselstruktur und die Dichte der Thromben beeinflussen, so dass diese mittels MT bzw. intravenöser Thrombolyse leichter entfernt werden können und das Rekanalisationsergebnis verbessert wird (145-148). Zu beachten ist jedoch, dass die gerinnungshemmenden Eigenschaften von TAH auch das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen erhöhen können (171, 176). Die Risiko-Nutzen-Abwägung einer antithrombotischen Prämedikation bei Patient*innen, die mittels MT behandelt werden, ist noch nicht abschließend geklärt. Obwohl bereits in diversen Studien untersucht, konnte noch kein einheitlicher Konsens gefunden werden.

1.6.1 Ziele und zu überprüfende Hypothesen der Studie

Somit war das übergeordnete Ziel dieser Studie zu untersuchen, ob eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren TAH mit dem Verlauf der Behandlung assoziiert ist. Konkret, ob die Vorbehandlung mit einem oder mehreren TAH mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine der MT nachfolgenden intrakraniellen Blutung, dem Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, der Schlaganfallschwere bzw. dem prozeduralen Ergebnis assoziiert ist. Auch sollte überprüft werden, ob sich Interaktionen zwischen einer intravenösen Thrombolyse und einer TAH-Prämedikation mit Auswirkung auf die untersuchten Outcomeparameter nachweisen lassen.

Ergänzend wurden Subgruppenanalysen bei Patient*innen mit alleiniger Thrombektomie (ohne ergänzende IVT), Patient*innen mit einer > 70%igen Stenose der extrakraniellen A. carotis interna bzw. mit einer endovaskulären Behandlung derselben durchgeführt. Bei den zuletzt genannten Subgruppen sollte untersucht werden, ob signifikante Interaktionen mit einer antithrombotischen Vorbehandlung bestehen. Abschließend wurden die beiden Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel, bezogen auf die untersuchten Ergebnisparameter, miteinander verglichen.

Durch eine retrospektive Datenanalyse wurden die folgenden Hypothesen überprüft:

1. Die vorbestehende antithrombotische Medikation ist nicht assoziiert mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen während der MT bzw. 24 Stunden nach MT.
2. Die vorbestehende antithrombotische Medikation ist nicht assoziiert mit dem funktionellen Ergebnis nach 24 Stunden bzw. nach 90 Tagen.
3. Die vorbestehende antithrombotische Medikation ist nicht assoziiert mit der Schlaganfallschwere nach 24 Stunden und bei Entlassung.
4. Die vorbestehende antithrombotische Medikation ist nicht assoziiert mit dem prozeduralen Ergebnis.
5. Die Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin und Clopidogrel unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Punkte 1-4.

2. Material und Methodik

2.1 Datenherkunft und Patient*innenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von Schlaganfallpatient*innen des „German Stroke Registry-Endovascular Treatment“ (GSR-ET) untersucht, die prospektiv im Rahmen der Routineversorgung an insgesamt 25 Zentren in den Jahren 2015 bis 2019 erhoben wurden. Das GSR ist ein Zusammenschluss deutscher Kliniken (siehe Abbildung 3), die das gemeinsame Ziel der Qualitätssicherung endovaskulärer Therapien bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall haben (151). Erhoben werden i. d. R. demographische und klinische Basisdaten, bildgebende sowie behandlungsassoziierte Parameter und Informationen über die Nachsorge bis zu 90 Tage nach Schlaganfall.

Eine Genehmigung zur Datenerhebung durch das GSR erfolgte durch die leitende Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Verwendung der in der klinischen Routineversorgung erhobenen Daten erfolgte im Rahmen des Berliner Krankenhausgesetzes, welches die Verwendung dieser Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke erlaubt. Für die Datenerhebung zur Nachsorge drei Monate nach Schlaganfall („Drei-Monats-follow-up“) lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor (EA4/109/15), die im Rahmen der B_PROUD-Studie (Berlin prehospital or usual delivery of acute stroke care) (152) eingeholt wurde.

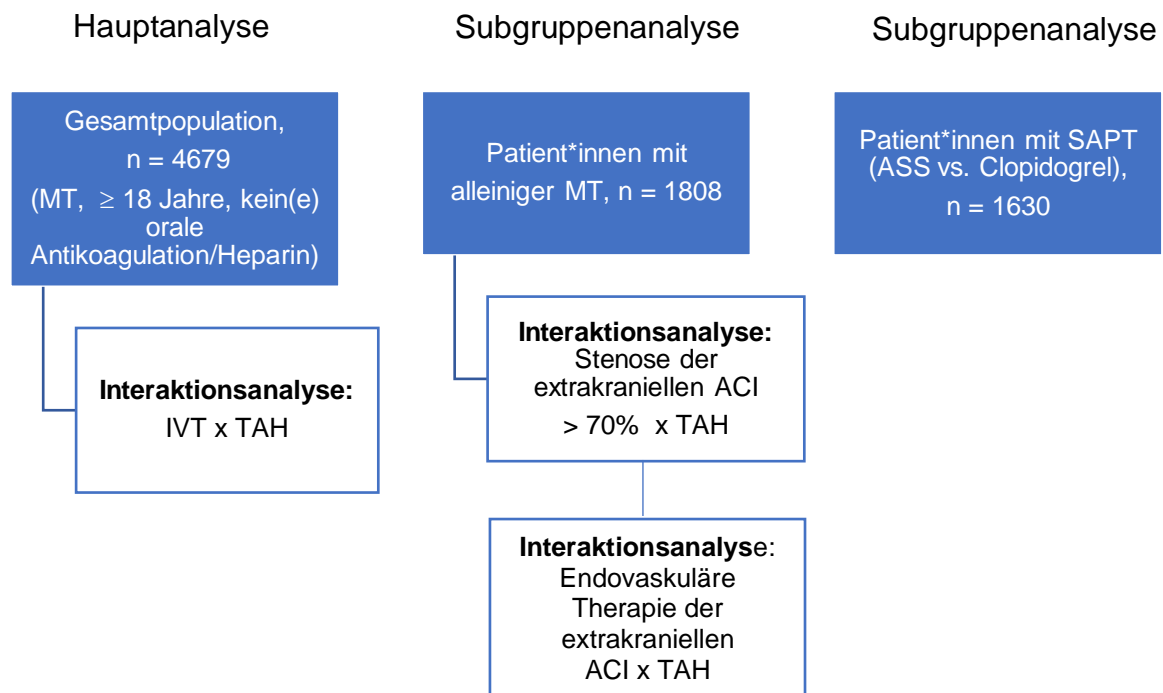
Abbildung 3: Am deutschen Schlaganfallregister beteiligte Kliniken (153)

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Klinikum Altenburger Land GmbH
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Universitätsklinikum Bonn
Klinikum Bremen-Mitte
Krankenhaus Buchholz
Klinikum Dortmund
Universitätsklinikum Frankfurt
Georg-August-Universität Göttingen
Bezirkskrankenhaus Günzburg
Asklepios Klinik Hamburg Altona
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinikum Hanau
Klinikum Nordstadt
Krankenhaus Köln-Merheim
Klinikum Lüneburg
Universitätsklinik Mainz
Mühlenkreiskliniken I Johannes Wesling Klinikum Minden
Ludwig-Maximilians-Universität Klinikum
Klinikum rechts der Isar
Universitätsklinikum Münster
Sana Klinikum Offenbach
Klinikum Osnabrück
Universitätsmedizin Rostock
Universitätsklinikum Tübingen

*Nennung der beteiligten Kliniken in alphabetischer Reihenfolge der jeweiligen Städte
(entsprechend den online veröffentlichten Angaben des GSR-ET)*

In die statistischen Analysen dieser Promotionsarbeit wurden Patient*innen eingeschlossen, die endovaskulär mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, die mindestens 18 Jahre alt waren und die keine vorbestehende Medikation mit oralen Antikoagulantien oder Heparin hatten. Die Datenauswertung dieser multizentrischen Kohorte erfolgte retrospektiv. Für einige Analysen wurden nur die Daten jener Patient*innen berücksichtigt, die eine alleinige MT (keine ergänzende IVT) oder die eine singuläre antithrombotische Therapie erhalten hatten (siehe Abbildung 4). Das genauere Vorgehen hinsichtlich der einzelnen Analyseschritte wird unter Punkt 2.3 erläutert.

Abbildung 4: Übersicht über die durchgeführten Analysen und das jeweils beteiligte Patient*innenkollektiv



MT steht für *mechanische Thrombektomie*; *SAPT*, *single antiplatelet therapy*; *IVT*, *intravenöse Thrombolyse*; *TAH*, *Thrombozytenaggregationshemmer*; *ACI*, *A. carotis interna*; *ASS*, *Acetylsalicylsäure*.

2.2 Untersuchte Sicherheits- und Outcomeparameter

2.2.1 Intrakranielle Blutungen

Das Auftreten intrakranieller Blutungen wurde für die Zeitpunkte während der MT und 24 Stunden nach MT untersucht und die Auftretenshäufigkeit zwischen Patient*innen mit und ohne vorbestehende antithrombotische Therapie verglichen.

2.2.2 Prozedurales Outcome

Das Rekanalisationsergebnis wurde mittels des „modified treatment in cerebral ischemia“ (mTICI) Scores sowie der Häufigkeit einer erfolgreichen Reperfusion bei der ersten Passage mit dem Thrombektomie-Katheter beurteilt.

2.2.2.1 Modified Treatment in Cerebral Ischemia (mTICI) Score

Eine erfolgreiche Rekanalisation durch Thrombektomie bzw. intravenöse Thrombolyse beeinflusst maßgeblich die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome (65). Um das technische Ergebnis einer erfolgten endovaskulären Therapie standardisiert beurteilen zu können, hat sich als radiologisches Korrelat der „modified treatment in cerebral ischemia“ (mTICI) Score durchgesetzt (154). Er ist eine Weiterentwicklung des 2003 etablierten Scoringsystems „thrombolysis in cerebral infarction“ (TICI) (155) und unterscheidet entsprechend der Reperfusion des vormals aufgrund einer Gefäßokklusion minderdurchbluteten Gewebes Grad 0 (keine Perfusion) bis Grad 3 (komplette Reperfusion) (siehe Tabelle 1).

Eine Wiedereröffnung des Gefäßes, die zu einer Reperfusion von $\geq 50\%$ (mTICI $\geq 2b$) des initial ischämischen Areals führt, wird als technisch erfolgreiche Revaskularisation gewertet (154). In Analogie dazu wurde in der vorliegenden Dissertation ein mTICI Score von 2b oder größer als „gutes“ und ein mTICI Score kleiner 2b als „schlechtes“ prozedurales Ergebnis betrachtet.

- mTICI Score nach mechanischer Thrombektomie
 - „gut“: $\geq 2b$ (2b-3) vs.
 - „schlecht“: $< 2b$ (0-2a)

Tabelle 1: mTICI-Klassifikation (154)

Grad	Angiographische Beschreibung
0	Keine Perfusion (<i>no perfusion</i>)
1	Antegrade Reperfusion über die initiale Okklusion, jedoch nur geringe oder langsame Perfusion der Äste distal des Gefäßverschlusses (<i>Antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion</i>)
2a	Antegrade Reperfusion < 50 % des ischämischen Areals distal der Okklusion (z. B. ein großer Ast der ACM und sein Versorgungsgebiet) (<i>Antegrade reperfusion of less than half of the occluded target artery previously ischemic territory (eg, in one major division of the MCA and its territory)</i>)
2b	Antegrade Reperfusion von mind. 50 % des zuvor ischämischen Areals distal der Okklusion (z. B. zwei große Äste der ACM und ihre Versorgungsgebiete) (<i>Antegrade reperfusion of more than half of the previously occluded target artery ischemic territory (eg, in two major divisions of the MCA and their territories)</i>)
3	Vollständige antegrade Reperfusion des zuvor ischämischen Areals, kein residuell sichtbarer Verschluss aller distalen Gefäßäste im Zielterritorium (<i>Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches</i>)

Angaben ins Deutsche übersetzt, englische Definition in Klammern. ACM steht für Arteria cerebri media; MCA, middle cerebral artery.

2.2.2.2 Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage

Die komplette (mTICI 3) bzw. erfolgreiche Reperfusion (mTICI \geq 2b) beim ersten Passageversuch im Rahmen der mechanischen Thrombektomie ist, verglichen mit multiplen Passagen, mit einem besseren klinischen Outcome nach 90 Tagen sowie einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert (156-158).

Aufgrund der prognostisch wichtigen Bedeutung des *First Pass Effect* (FPE) wurde die erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage als prozeduraler Outcomeparameter in die Analyse aufgenommen und dichotom (eine vs. multiple Passagen) untersucht.

- Passageanzahl bei mechanischer Thrombektomie
 - erfolgreiche Rekanalisation beim ersten Versuch (= 1) vs.
 - multiple Passagen (> 1)

2.2.3 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Um das funktionelle Ergebnis von Schlaganfallpatient*innen nach MT im zeitlichen Verlauf beurteilen zu können, hat sich die „modifizierte Rankin Skala“ (engl. *modified Rankin scale*, mRS) (159) durchgesetzt (siehe Tabelle 2). Sie ist eine Weiterentwicklung der ursprünglich von Rankin et al. begründeten Rankin-Skala (160). Der Behinderungsgrad wird dabei über die Alltagseinschränkung bzw. die Pflegebedürftigkeit definiert und kann von vollständiger Symptombefreiheit bis zum Tod reichen. Eine nur leichte Behinderung bzw. ein „gutes“ funktionelles Outcome mit geringer Alltagseinschränkung besteht definitionsgemäß bis zu einem Punktwert ≤ 2 . Von einem Schlaganfall mit schwerer Behinderung spricht man bei einem mRS-Score ≥ 4 (161). Die Analyse der mRS erfolgte für verschiedene Zeitpunkte und dichotom. In Anlehnung an große, randomisierte Studien (100) zur mechanischen Thrombektomie bei ischämischem Großgefäßverschluss wurde ein gutes klinisches Outcome als mRS ≤ 2 und ein schlechtes als mRS > 2 definiert.

- mRS: nach 24 Stunden, 90 Tage nach Schlaganfall
 - „gutes“ Outcome: mRS 0-2 (≤ 2) vs.
 - „schlechtes“ Outcome: mRS 3-6 (> 2)

Tabelle 2: Modifizierte Rankin Skala (162)

Schweregrad	Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall
0	Keine Symptome <i>(No symptoms)</i>
1	Keine wesentliche Behinderung trotz Symptomen; in der Lage, alle üblichen Aufgaben und Tätigkeiten auszuführen <i>(No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities)</i>
2	Leichte Behinderung; nicht in der Lage, alle bisherigen Tätigkeiten auszuführen, aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen <i>(Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance)</i>
3	Mäßige Behinderung; benötigt etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen <i>(Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance)</i>
4	Mittelschwere Behinderung; nicht in der Lage, ohne Hilfe zu gehen und nicht in der Lage, die eigenen körperlichen Bedürfnisse ohne Hilfe zu erfüllen <i>(Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance)</i>
5	Schwere Behinderung. Ständig pflegebedürftig, bettlägerig, inkontinent <i>(Severe disability, requires constant nursing care, bedridden, incontinent)</i>
6	Tod <i>(Dead)</i>

Angaben ins Deutsche übersetzt, englische Definition in Klammern.

2.2.4 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Zur Beurteilung der Schlaganfallschwere wurde die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) für zwei Zeitpunkte nach Schlaganfallereignis untersucht.

- NIHSS: 24 Stunden nach Schlaganfall, bei Entlassung

Die NIHSS (163) ist ein aus elf Kategorien bestehendes Instrument, mittels dem standardisiert der klinisch-neurologische Schweregrad gemessen werden kann. Die NIHSS hilft, die Prognose eines Schlaganfalls abzuschätzen (3, 164). Für jeden untersuchten neurologischen Funktionsbereich werden Punkte vergeben (je nach item). Die Gesamtzahl des Punktwertes der NIHSS kann zwischen 0 (keine Einschränkung der geprüften Fähigkeiten) bis 42 (hochgradige Einschränkung) liegen (siehe Tabelle 3). Vorteilhaft sind die schnelle Durchführbarkeit sowie bei guter Schulung des durchführenden medizinischen Personals die hohe Reproduzierbarkeit des Scores (164).

Tabelle 3: National Institutes of Health Stroke Scale (163, 165)

	Funktion	Punktwert
1 a	Bewusstseinslage	0-3
1 b	Orientierung	0-2
1 c	Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes	0-2
2	Blickwendung	0-2
3	Gesichtsfeld	0-3
4	Fazialisparese (Mimik)	0-3
5 a	Motorik des linken Arms	0-4
5 b	Motorik des rechten Arms	0-4
6 a	Motorik des linken Beins	0-4
6 b	Motorik des rechten Beins	0-4
7	Extremitätenataxie	0-2
8	Sensibilität	0-2
9	Sprache	0-3
10	Dysarthrie	0-2
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	0-2

Es ergaben sich insgesamt fünf Outcomeparameter, welche als abhängige Variablen in den durchgeführten Regressionen Berücksichtigung fanden:

- Auftreten einer intrakraniellen Blutung (ICH)
- gutes Rekanalisationsergebnis (mTICI \geq 2b)
- erfolgreiche Rekanalisation nach der ersten Passage
- gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2)
- Schlaganfallschwere (NIHSS)

Primäre Endpunkte der durchgeführten Analyse waren das Auftreten einer intrakraniellen Blutung während der Behandlung und 24 Stunden nach MT.

Sekundäre Endpunkte waren ein gutes Rekanalisationsergebnis nach Thrombektomie, das Erreichen einer erfolgreichen Reperfusion bei der ersten Passage mit dem Thrombektomiekatheter, ein gutes funktionelles Outcome nach 24 Stunden und 90 Tage nach Schlaganfall sowie die mediane Schlaganfallschwere 24 Stunden nach Schlaganfall und bei Entlassung.

Potenziell vorteilhafte Effekte bzw. mögliche Risiken einer vorbestehenden antithrombotischen Therapie bei thrombektomierten Schlaganfallpatient*innen konnten so untersucht und verglichen werden.

2.3 Einteilung der untersuchten Gruppen und Analyseschritte

Zur Bearbeitung der oben genannten Ziele bzw. zur Überprüfung der aufgestellten Hypothesen (vgl. Kapitel 1.6.1) wurde die Gesamtpopulation entsprechend einer bereits etablierten Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in vier Gruppen unterteilt. Eine Vorbehandlung wurde als regelmäßige Einnahme von ASS und/oder Clopidogrel bereits vor dem Schlaganfallereignis definiert. In den nachfolgend dargestellten Analysen wurden Patient*innen, die vor ihrer Hospitalisation entweder null, einen, zwei bzw. mindestens einen TAH einnahmen, hinsichtlich ihrer Basiseigenschaften, Behandlungsdaten sowie der oben beschriebenen Ergebnisparameter miteinander verglichen.

2.3.1 Hauptanalyse: Einfluss einer antithrombotischen Vorbehandlung auf das Outcome nach mechanischer Thrombektomie im Gesamtkollektiv

Der Einfluss einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie auf die oben beschriebenen Endpunkte wurde untersucht und zwischen den folgenden Gruppen miteinander verglichen:

- 0 TAH vs. 1 TAH (ASS oder Clopidogrel)
- 1 TAH vs. 2 TAH (ASS und Clopidogrel)
- 0 TAH vs. 2 TAH
- 0 TAH vs. 1 oder 2 TAH (≥ 1 TAH)

Die so definierte Gruppenzugehörigkeit diente in den jeweils durchgeführten Regressionsanalysen als unabhängige Variable.

2.3.2 Interaktionsanalyse: Antithrombotische Vorbehandlung und intravenöse Thrombolyse

In einem Extraschritt wurde untersucht, ob der Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden antithrombotischen Medikation und den Outcomeparametern von einer zusätzlich erfolgten Behandlung mit IVT modifiziert wurde. Hierzu wurde ein zusätzlicher interaktiver Term gebildet (z. B.: *Behandlung mit intravenöser Thrombolyse (IVT ja/nein) x (0 TAH vs. 1 TAH)*) und zu der jeweiligen Regressionsanalyse hinzugefügt. Bei Signifikanz des interaktiven Terms wurden zur weiteren Exploration des Modifikationseffekts eine separate Regression für die jeweiligen Level der Stratifikationsvariablen (Behandlung mit IVT „ja“ und Behandlung mit IVT „nein“) durchgeführt.

2.3.3 Subgruppenanalysen

In einigen Analysen wurden nur die Daten jener Patient*innen berücksichtigt, die keine zusätzliche intravenöse Thrombolyse bzw. die eine singuläre antithrombotische Therapie erhalten hatten.

2.3.3.1 Patient*innen mit alleiniger mechanischer Thrombektomie

Im Hinblick auf eine spätere Interpretation der Daten bezüglich eines möglichen Nutzens einer frühen, prä- oder periinterventionell zu beginnenden Behandlung mit TAH sind detaillierte Ergebnisse in der Gruppe von Patient*innen ohne Bridging-Thrombolyse von besonderem Interesse. In einer weiteren Analyse wurde daher das Outcome jener Patient*innen, die eine alleinige Thrombektomie (ohne vorausgegangene IVT) erhalten hatten, untersucht und zwischen den oben beschriebenen Gruppen (vgl. Kapitel 2.3.1) verglichen.

2.3.3.2 Interaktionsanalysen: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI

Für die Subgruppe jener Patient*innen mit alleiniger MT wurde außerdem analysiert, ob das Vorhandensein einer Stenose der extrakraniellen A. carotis interna (> 70 %) bzw. einer endovaskulären Behandlung derselben den Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden TAH-Therapie und dem funktionellen Outcome bzw. der Schlaganfallschwere modifiziert.

Dafür wurde jeweils ein interaktiver Term gebildet, der sich bei Patient*innen mit bzw. ohne extrakranielle ACI-Stenose (> 70 %) aus den Variablen „ACI-Stenose“ (ja/nein) sowie den jeweils miteinander verglichenen TAH-Gruppen zusammensetzte (z. B. *Stenose der ACI > 70 % (ja/nein) x 0 vs. 1 TAH*). Unter Ausschluss jener Patient*innen mit fehlenden Werten für eine ACI-Stenose erfolgte eine Regressionsanalyse des dichotomisierten mRS-Wertes sowie der NIHSS unter Berücksichtigung des interaktiven Terms.

Das Prozedere der Interaktionsanalyse für jene Patient*innen mit bzw. ohne endovaskuläre Therapie der extrakraniellen A. carotis interna entspricht weitgehend dem soeben Beschriebenen. Auch hier wurde ausgehend von einem interaktiven Term eine Regressionsanalyse für die dichotomisierte mRS (≤ 2 vs. > 2) sowie die NIHSS durchgeführt. Der interaktive Term enthielt jeweils die miteinander zu vergleichende Anzahl an TAH sowie die Variable „endovaskuläre Therapie der extrakraniellen ACI“ (ja/nein).

2.3.3.3 Vergleich ASS und Clopidogrel

Bei Patient*innen mit singulärer antithrombotischer Vorbehandlung wurden die in Kapitel 2.2 genannten Outcomeparameter zwischen jenen, die ASS und jenen, die Clopidogrel erhalten hatten, verglichen.

2.4 Statistische Datenanalyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 27.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Basisdaten und prozeduralen Charakteristiken der Grundgesamtheit wurden für die einzelnen Untersuchungsgruppen jeweils mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie bei metrischen Variablen mittels des Medians inklusive Interquartile Range (IQR) dargestellt. Patient*innen mit fehlenden Werten für die untersuchten Variablen wurden von den Berechnungen ausgeschlossen und die relativen Häufigkeiten der deskriptiven Daten entsprechend als „gültige Prozente“ angegeben. Ein univariater Vergleich der Mediane auf Lageunterschiede erfolgte bei Nicht-Normalverteilung der metrischen Variablen mittels Mann-Whitney-U- bzw. Kruskal-Wallis-Test. Ein Vergleich der Anteilswerte kategorialer Variablen zwischen den untersuchten Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurden, für die vier untersuchten und miteinander verglichenen Gruppen, zwei p-Werte ermittelt. P-Wert 1 (p1) vergleicht die Werte der Gruppen mit 0 TAH (Gruppe A), 1 TAH (Gruppe B) bzw. 2 TAH (Gruppe C), d. h. 0 vs. 1 vs. 2 TAH). P-Wert 2 (p2) vergleicht die Werte der Gruppen mit 0 TAH (Gruppe A) und mindestens 1 TAH (Gruppe B + C), d. h. 0 vs. ≥ 1 TAH. Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests $p < 0,05$ ($< 5\%$) festgelegt und entsprechende Ergebnisse durch Fettdruck in den Tabellen markiert. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung nicht.

2.4.1 Univariate Analyse

In einer zunächst univariaten Analyse wurde der Einfluss einer Vorbehandlung mit TAH bei Schlaganfallpatient*innen nach mechanischer Thrombektomie auf die oben genannten Outcomeparameter untersucht. Zur quantitativen Beschreibung dieser Einflussnahme wurden die Chancenverhältnisse (Odds Ratio, OR) inklusive des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI) berechnet. Für kategoriale Variablen erfolgte dies, wie auch die Berechnung des p-Wertes mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Der p-Wert metrischer Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und teilweise mittels einfacher linearer Regression bestimmt.

2.4.2 Multivariable Analyse

Eine sich anschließende multivariable Analyse wurde durchgeführt, um den Effekt einer vorbestehenden, medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung auf die untersuchten Endpunkte mit potenziell einflussnehmenden Faktoren zu adjustieren. Diese wurden in Anlehnung an die Metaanalyse von Goyal et al. (Hermes Collaboration) (100) vorab ausgewählt und durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche nachweislich das Risiko für einen Schlaganfall erhöhen können (12, 166, 167) ergänzt.

Es erfolgte eine Adjustierung mit folgenden Kovariaten, welche als unabhängige Variablen in den multivariablen binär-logistischen bzw. linearen Regressionsmodellen Berücksichtigung fanden:

- Alter, Geschlecht
- NIHSS bei Aufnahme, mRS vor Aufnahme
- kardiovaskuläre Risikofaktoren: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Dyslipidämie, Nikotinabusus
- intravenöse Thrombolyse
- Zeitintervall von „Last Seen Well“ (= letzter Zeitpunkt, zu dem der*die Patient*in beschwerdefrei gesehen wurde) bis Rekanalisation
- ASPECTS bei Aufnahme

In Analysen von Patient*innen, die eine duale Plättchenhemmung einnahmen bzw. in manchen Subgruppenanalysen, wurde aufgrund der geringen Fallzahl eine Adjustierung für weniger Kovariaten vorgenommen. Dies wurde unter den entsprechenden Ergebnistabellen kenntlich gemacht.

Auch für die adjustierten Analysen wurden die jeweiligen Effektstärken als Odds Ratio bzw. Regressionskoeffizient B inklusive des 95 %-Konfidenzintervalls angegeben. Für den Gruppenvergleich wurde in den Analysen stets die Gruppe mit „0 TAH“ bzw. beim Vergleich „1 TAH“ vs. „2 TAH“ die Gruppe mit „1 TAH“ als Referenzkategorie verwendet. Für den Vergleich von ASS und Clopidogrel wurde ASS als Referenz gesetzt.

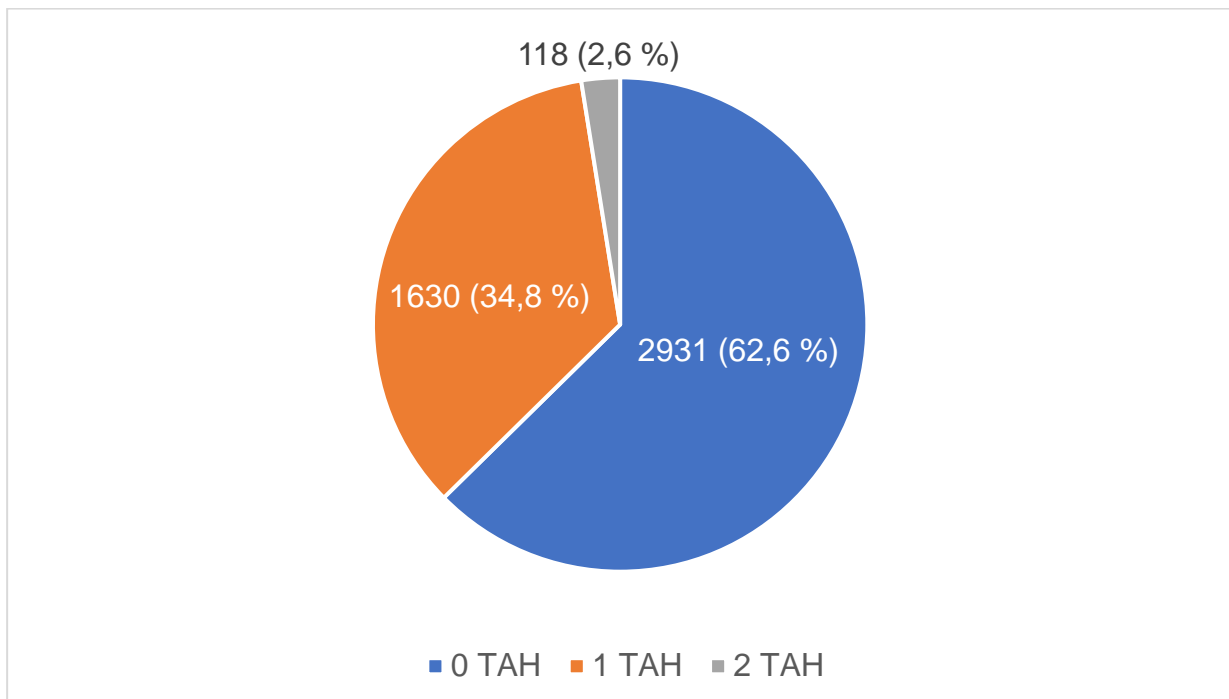
3. Ergebnisse

Im Folgenden sind zunächst die Basiseigenschaften (demografische, klinische und radiologische Daten), prozeduralen Charakteristiken (Daten zur Intervention sowie Zeitintervalle) und Outcomehäufigkeiten des untersuchten Patient*innenkollektivs dargestellt und im Anschluss (ab Kapitel 3.2.1) die Ergebnisse der durchgeführten Regressionen.

3.1 Untersuchtes Patient*innenkollektiv

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, wurden die Daten jener Patient*innen, die mittels MT behandelt wurden, die mindestens 18 Jahre alt waren und die keine vorbestehende Medikation mit oralen Antikoagulanzen oder Heparin hatten in die Analysen dieser Arbeit eingeschlossen. Dies traf auf 4679 von 6635 Patient*innen zu, deren Daten innerhalb des Beobachtungszeitraums von vier Jahren (2015-2019) vom GSR erhoben wurden. Entsprechend einer vorbestehenden antithrombotischen Therapie wurde das Patient*innenkollektiv in vier Gruppen unterteilt: 0 TAH, 1 TAH, 2 TAH bzw. 1 oder 2 TAH. Wie Abbildung 5 zeigt, nahm über ein Drittel (37,4 %) aller Patient*innen vor dem Schlaganfallereignis mindestens einen (≥ 1) Thrombozytenaggregationshemmer ein. Bei 118 Patient*innen (2,6 %) bestand eine duale und bei gut 60 % keine antithrombozytäre Therapie.

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit 0, 1 oder 2 TAH im Gesamtkollektiv, n (%)



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer.

In den Tabellen 4-8 sind die deskriptiven Daten aller Patient*innen (alle Fälle) sowie für die Untergruppen (0, 1, 2 bzw. ≥ 1 TAH) aufgeführt.

3.1.1 Demografische Daten

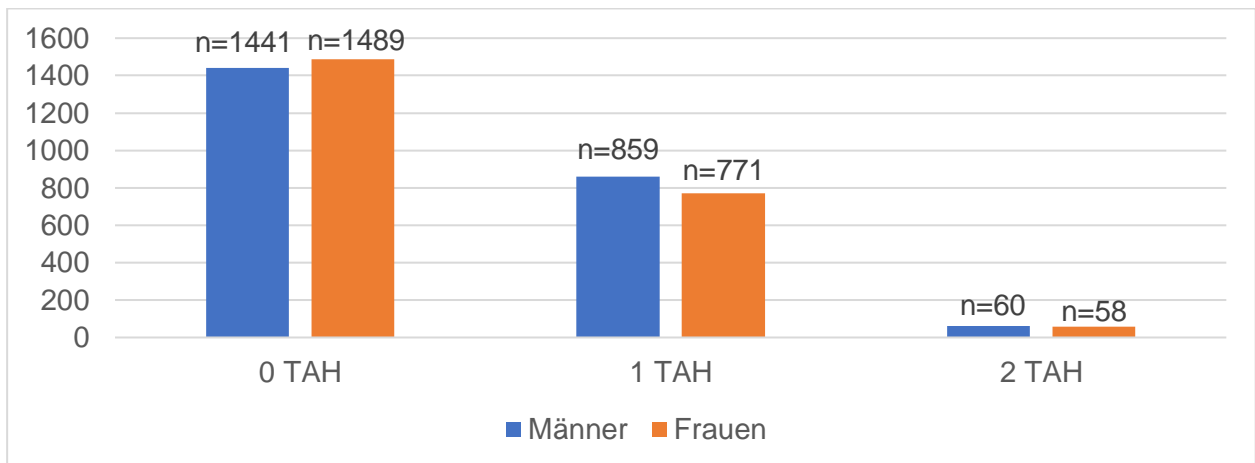
Das mediane Alter aller Patient*innen lag bei 75 Jahren (IQR 63-82), wobei der*die jüngste Patient*in 19 und der*die älteste Patient*in 100 Jahre alt war. Wie Tabelle 4 zu entnehmen, waren Patient*innen mit vorbestehender TAH-Therapie signifikant älter als Patient*innen ohne TAH-Vortherapie. Die Geschlechterverteilung war im Gesamtkollektiv sowie in den einzelnen Gruppen nicht statistisch unterschiedlich (siehe Tabelle 4 und Abbildung 6). Einzig der Frauenanteil in der Gruppe ohne TAH (50,8%) war signifikant höher als in der Gruppe mit ≥ 1 TAH (47,4%, $p=0,025$).

Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation

	Alle Fälle (n = 4679)	0 TAH (n = 2931) <u>Gruppe A</u>	1 TAH (n = 1630) <u>Gruppe B</u>	2 TAH (n = 118) <u>Gruppe C</u>	≥ 1 TAH (n = 1748) <u>Gruppe B+C</u>	p1 Vergleich <u>Gruppe A</u> <u>vs. B vs C</u>	p2 Vergleich <u>Gruppe A</u> <u>vs. B+C</u>
Alter, Jahre; Median (IQR)	75 (63-82)	72 (60-80)	77(69-84)	74 (66-81)	77 (69-83)	0,001 ^{*1}	0,001 ^{*2}
Frauen, n/ gültige Fälle (gültige %)	2318/4678 (49,6 %)	1489/2930 (50,8 %)	771/ 1630 (47,3 %)	58/118 (49,2 %)	829/1748 (47,4 %)	0,074 ^{*3}	0,025 ^{*3}

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; IQR, interquartile range. p-Wert (**p1** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. 1 TAH (Gruppe B) vs. 2 TAH (Gruppe C), **p2** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. ≥ 1 TAH (Gruppe B+C)) abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson (^{*3}), Mann-Whitney-U- (^{*2}) bzw. Kruskal-Wallis-Test (^{*1}).

Abbildung 6: Anzahl TAH nach Geschlecht (in absoluten Zahlen)



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer.

3.1.2 Klinische Daten

Hinsichtlich der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass die arterielle Hypertonie sowohl im Gesamtkollektiv (75,1 %) als auch in den untersuchten Untergruppen jeweils die häufigste Komorbidität war. Patient*innen mit vorbestehender TAH hatten statistisch signifikant mehr Vorerkrankungen bzw. vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Dyslipidämie) als jene ohne vorbestehende TAH (siehe Tabelle 5). Der Anteil aktiver Raucher*innen (Nikotinabusus) war in der Gruppe mit 1 TAH (15,3 %) vergleichsweise am geringsten und bei Patient*innen mit 2 TAH (24,2 %) am höchsten. Die beobachteten Unterschiede zum Nikotinkonsum erwiesen sich sowohl für die Gruppen 0 TAH vs. ≥ 1 TAH als auch für 0 vs. 1 vs. 2 TAH als statistisch signifikant (siehe Tabelle 5).

Patient*innen ohne vorbestehende antithrombotische Therapie (76,8 %) hatten vor Aufnahme signifikant häufiger keine Behinderung (mRS 0) als Patient*innen mit mindestens 1 TAH (1 TAH = 63,2 %, 2 TAH = 50,9 %, ≥ 1 TAH = 62,4 %; $p_1, p_2 < 0,001$). Mit 17,6 % hatten signifikant mehr Patient*innen der Gruppe mit 2 TAH eine mindestens mittelschwere Behinderung (mRS ≥ 3) als Patient*innen der anderen untersuchten Gruppen (0 TAH = 8,7 % bzw. 1 TAH = 12,3 %).

Hingegen unterschieden sich Patient*innen mit und ohne vorbestehende antithrombotische Therapie bei Aufnahme ins Krankenhaus nicht signifikant in der Schwere ihres Schlaganfalls. Der mediane NIHSS-Wert betrug bei Aufnahme, im Gesamtkollektiv, 14 (IQR 9-19). Tabelle 5 ist außerdem zu entnehmen, dass ein Transfer vom primären Schlaganfallzentrum zur definitiven Versorgung in eine andere Klinik in 39 % aller Fälle erfolgte. Diesbezüglich gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen.

Tabelle 5: Vorerkrankungen und klinische Daten

	Alle Fälle (n = 4679)	0 TAH (n = 2931) <u>Gruppe A</u>	1 TAH (n = 1630) <u>Gruppe B</u>	2 TAH (n=118) <u>Gruppe C</u>	≥ 1 TAH (n = 1748) <u>Gruppe B+C</u>	p1 Vergleich <u>Gruppe A vs. B vs C</u>	p2 Vergleich <u>h Gruppe A vs. B+C</u>
Krankengeschichte, n/gültige Fälle (gültige %)							
Arterielle Hypertonie	3485/4639 (75,1 %)	1965/2903 (67,7 %)	1418/1618 (87,6 %)	102/118 (86,4%)	1520/1736 (87,6%)	<0,001 * ³	<0,001 * ³
Diabetes mellitus	949/4633 (20,5 %)	470/2901 (16,2 %)	434/1614 (26,9 %)	45/118 (38,1%)	479/1732 (27,7 %)	<0,001 * ³	<0,001 * ³
Vorhofflimmern	1336/4629 (28,9 %)	782/2902 (26,9 %)	518/1610 (32,2 %)	36/117 (30,8%)	554/ 1727 (32,1%)	0,001 * ³	<0,001 * ³
Dyslipidämie	1742/4626 (37,7%)	846/2896 (29,2%)	816/1612 (50,6%)	80/118 (67,8%)	896/1730 (51,8%)	<0,001 * ³	<0,001 * ³
Nikotinabusus	722/3806 (19%)	504/2439 (20,7%)	195/1272 (15,3%)	23/95 (24,2%)	218/1367 (15,9%)	<0,001 * ³	<0,001 * ³
mRS vor Aufnahme, n/gültige Fälle (gültige %)							
0	3251/4550 (71,5%)	2201/2876 (76,8%)	992/1569 (63,2%)	58/114 (50,9%)	1050/1683 (62,4%)	<0,001 * ³	<0,001 * ³
1	503/4550 (11,1%)	257/2876 (9,0%)	226/1569 (14,4%)	20/114 (17,5%)	246/1683 (14,6%)		
2	335/4550 (7,4%)	161/2876 (5,5%)	158/1569 (10,1%)	16/114 (14,0%)	174/1683 (10,3%)		
≥ 3	461/4550 (10,0%)	248/2876 (8,7%)	193/1569 (12,3%)	20/114 (17,6%)	213/1683 (12,7%)		
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR), n	14 (9-19), n = 4614	14 (9-18), n = 2892	14 (9-19), n = 1605	16 (10-20), n = 117	15 (9-19), n= 1722	0,364 * ¹	0,311 * ²
Transfer vom primären Schlaganfallzentrum n/alle Fälle (%)	1825/4679 (39%)	1155/2931 (39,4%)	623/ 1630 (38,2%)	47/118 (39,8%)	670/ 1748 (38,3%)	0,610 * ³	0,487 * ³

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mRS, modifizierte Rankin Skala; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range. p-Wert (**p1** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. 1 TAH (Gruppe B) vs. 2 TAH (Gruppe C), **p2** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. ≥ 1 TAH (Gruppe B+C)) abgeleitet aus Chi²-Test nach Pearson (*³), Mann-Whitney- (*²) bzw. Kruskal-Wallis-Test (*¹).

3.1.3 Radiologische Daten

Der ASPECTS lag im Gesamtkollektiv sowie bei allen TAH-Gruppen im Median bei 9 (IQR 7-10). Weder für den ASPECTS noch für den mTICI Score zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (siehe Tabelle 6).

Bei insgesamt 786 Patient*innen (17,5 %) konnte auf der ipsilateral zum intrakraniellen Gefäßverschluss liegenden Seite eine Stenose der extrakraniellen A. carotis interna nachgewiesen werden, die mindestens 70 % des Gefäßlumens einnahm. Verhältnismäßig am häufigsten, jedoch nicht signifikant, war die ACI-Stenose bei Patient*innen der Gruppe mit 2 TAH (19,8 %).

Tabelle 6: Radiologische Daten

	Alle Fälle (n = 4679)	0 TAH (n = 2931) <u>Gruppe A</u>	1 TAH (n = 1630) <u>Gruppe B</u>	2 TAH (n = 118) <u>Gruppe C</u>	≥ 1 TAH (n = 1748) <u>Gruppe B+C</u>	p1 Vergleich <u>Gruppe A vs. B vs C</u>	p2 Vergleich <u>Gruppe A vs. B+C</u>
ASPECTS, Median (IQR), n	9 (7-10), n = 3764	9 (7-10), n = 2395	9 (7-10), n = 1290	9 (7-10), n = 79	9 (7-10), n = 1369	0,131* ¹	0,263* ²
mTICI zum Zeitpunkt des ersten Gehirnscans, n/gültige Fälle (gültige %)							
0	3928/4235 (92,8 %)	2449/2631 (93,1 %)	1383/1500 (92,2 %)	96/104 (92,3 %)	1479/1604 (92,2 %)	0,336* ³	0,323* ³
1	175/4235 (4,1 %)	102/2631 (3,9 %)	66/1500 (4,4 %)	7/104 (6,7 %)	73/1604 (4,6 %)		
2a	54/4235 (1,3 %)	35/2631 (1,3 %)	19/1500 (1,3 %)	-	19/1604 (1,2 %)		
2b	39/4235 (0,9 %)	19/2631 (0,7 %)	20/1500 (1,3 %)	-	20/1604 (1,2 %)		
3	39/4235 (0,9 %)	26/2631 (1,0 %)	12/1500 (0,8 %)	1/104 (1,0 %)	13/1604 (0,8 %)		
Extrakranielle Stenose der ACI (> 70 %) ipsilateral zur intrakraniellen Gefäßokklusion, n/gültige Fälle (gültige %)	786/4504 (17,5 %)	513/2832 (18,1 %)	251/1561 (16,1 %)	22/111 (19,8 %)	273/1572 (16,3 %)	0,189* ³	0,127* ³

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; IQR, interquartile range; mTICI, modified treatment in cerebral ischemia; ACI, Arteria carotis interna. p-Wert (**p1** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. 1 TAH (Gruppe B) vs. 2 TAH (Gruppe C), **p2** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. ≥ 1 TAH (Gruppe B+C)) abgeleitet aus Ch²-Test nach Pearson (*³), Mann-Whitney- (*²) bzw. Kruskal-Wallis-Test (*¹).

3.1.4 Prozedurale Daten

In Tabelle 7 sind die Häufigkeiten für die aufgrund eines Verschlusses interventionell behandelten Gefäße dargestellt. Das im Gesamtkollektiv mit 50,5 % am häufigsten von einer Okklusion betroffene Gefäß war die A. cerebri media (M1, proximal (31,1 %), M1, distal (19,4 %)). Die Verteilung der Verschlusslokalisation zwischen den untersuchten Subgruppen unterschied sich in den meisten Fällen nicht signifikant. Eine Ausnahme bildete das distale M1 Segment der A. cerebri media. Dieses war bei Patient*innen ohne TAH-Vortherapie signifikant häufiger betroffen als bei Patient*innen mit 1 oder 2 TAH bzw. ≥ 1 TAH. Die A. basilaris hingegen war bei Patient*innen mit dualer Plättchenhemmung signifikant häufiger betroffen als bei Patient*innen ohne bzw. mit einem TAH in der Prämedikation.

Insgesamt 2855 (61,2 %) Patient*innen wurden zusätzlich zur MT intravenös mittels Thrombolyse behandelt. Nur 36 Patient*innen (30,5 %) der Gruppe mit 2 TAH erhielten eine solche Bridging-Therapie. Damit wurden sie signifikant seltener mit IVT behandelt als Patient*innen mit 0 TAH (62,1 %) bzw. 1 TAH (62 %, $p_1 < 0,001$). Hinsichtlich der Behandlung einer Stenose der extrakraniellen A. carotis interna mittels PTA oder Stent zeigte sich, dass Patient*innen der Gruppe mit 2 TAH bzw. 0 TAH signifikant häufiger interventionell behandelt wurden als Patient*innen mit 1 bzw. ≥ 1 TAH (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Interventionsbezogene Daten

	Alle Fälle (n = 4679)	0 TAH (n = 2931) <u>Gruppe A</u>	1 TAH (n = 1630) <u>Gruppe B</u>	2 TAH (n = 118) <u>Gruppe C</u>	≥ 1 TAH (n = 1748) <u>Gruppe B+C</u>	p1 Vergleich <u>Gruppe A vs B vs C</u>	p2 Vergleich <u>Gruppe A vs B+C</u>
Behandeltes okkludiertes Gefäß, n/gültige Fälle (gültige %)							
A.cerebri media (M1, proximal)	1474/4587 (31,1 %)	942/2878 (32,7 %)	502/1594 (31,5 %)	30/115 (26,1 %)	532/1709 (31,1 %)	0,259 ^{*3}	0,261 ^{*3}
A.cerebri media (M1, distal)	892/4587 (19,4 %)	593/2878 (20,6 %)	279/1594 (17,5 %)	20/115 (17,4 %)	299/1709 (17,5 %)	0,037 ^{*3}	0,010 ^{*3}
A.carotis interna, intrakraniell (Carotis T)	721/4587 (15,7 %)	460/2878 (16 %)	246/1594 (15,4 %)	15/115 (13 %)	261/1709 (15,3 %)	0,647 ^{*3}	0,522 ^{*3}
A.carotis interna, intrakraniell (ohne Carotis T)	248/4587 (5,4 %)	160/2878 (5,6 %)	79/1594 (5 %)	9/115 (7,8 %)	88/1709 (5,1 %)	0,353 ^{*3}	0,553 ^{*3}
A.cerebri posterior	132/4587 (2,9 %)	77/2878 (2,7 %)	53/1594 (3,3 %)	2/115 (1,7 %)	55/1709 (3,2 %)	0,351 ^{*3}	0,288 ^{*3}
A.cerebri anterior	132/4587 (2,9 %)	81/2878 (2,8 %)	47/1594 (2,9 %)	4/115 (3,5 %)	51/1709 (3 %)	0,897 ^{*3}	0,740 ^{*3}
A.basilaris	452/4587 (9,9 %)	274/2878 (9,5 %)	159/1594 (10 %)	19/115 (16,5 %)	178/1709 (10,4 %)	0,046 ^{*3}	0,325 ^{*3}
i.v. Thrombolyse, n/gültige Fälle (gültige %)	2855/4663 (61,2 %)	1811/2918 (62,1 %)	1008/1627 (62 %)	36/118 (30,5 %)	1044/1745 (59,8 %)	<0,001 ^{*3}	0,130 ^{*3}
Behandlung Stenose der extrakraniellen A. carotis interna mit PTA oder Stent, n/alle Fälle (%)	609/4679 (13 %)	414/2931 (14,1 %)	177/1630 (10,9 %)	18/118 (15,3 %)	195/1748 (11,2 %)	0,006 ^{*3}	0,002 ^{*3}

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; i.v., intravenös; PTA, perkutane transluminale Angioplastie. p-Wert (**p1** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. 1 TAH (Gruppe B) vs. 2 TAH (Gruppe C), **p2** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. ≥ 1 TAH (Gruppe B+C)) abgeleitet aus Chi²-Test nach Pearson (*3).

3.1.4.1 Zeitintervalle

Erfasst wurden die Zeiten von Beginn der Schlaganfallsymptomatik bzw. bei Nicht-Vorhandensein von „last seen well“ (dem Zeitpunkt, zu dem der*die Patient*in zuletzt symptomfrei gesehen wurde) bis zur Rekanalisation sowie die Zeitspannen von Aufnahme bis Leistenpunktion und von Beginn der Leistenpunktion bis zur Rekanalisation. Im Gesamtkollektiv vergingen im Median 245 Minuten (IQR 185–330) ab „Symptombeginn“ bzw. 551 Minuten (IQR 355-857) ab „last seen well“ bis zum Zeitpunkt, an dem ein Fluss im Gefäß wiederhergestellt werden konnte. Für keine der dokumentierten Zeiten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Interventionsbezogene Zeitintervalle

	Alle Fälle (n=4679)	0 TAH (n=2931) <u>Gruppe A</u>	1 TAH (n=1630) <u>Gruppe B</u>	2 TAH (n=118) <u>Gruppe C</u>	≥ 1 TAH (n=1748) <u>Gruppe B+C</u>	p 1 Vergleich <u>Gruppe A</u> vs <u>B vs C</u>	p 2 Vergleich <u>Gruppe A vs. B+C</u>
Mediane Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisation, Min. (IQR), n (%)	245 (185-330), n = 2388	250 (186-335), n = 1513	240 (187-322), n = 821	224 (149-349), n = 54	240 (185-323), n = 875	0,292 ^{*1}	0,231 ^{*2}
Mediane Zeit von „last seen well“ bis Rekanalisation, Min. (IQR), n (%)	551 (355-857), n = 1211	550 (375-855), n = 773	573 (342-877), n = 410	545 (364-823), n = 28	568 (344-871), n = 438	0,715 ^{*1}	0,421 ^{*2}
Mediane Zeit von Aufnahme bis Leistenpunktion, Min. (IQR), n (%)	68 (45-98), n = 4447	67 (44-97), n = 2809	70 (45-100), n = 1532	72 (47-99), n = 106	70 (45-100), n = 1638	0,395 ^{*1}	0,202 ^{*2}
Mediane Zeit von Leistenpunktion bis Rekanalisation, Min. (IQR), n (%)	41 (26-65), n = 3910	41 (26-65), n = 2488	41 (25-65), n = 1331	41 (30-70), n = 91	41 (25-65), n = 1422	0,575 ^{*1}	0,750 ^{*2}

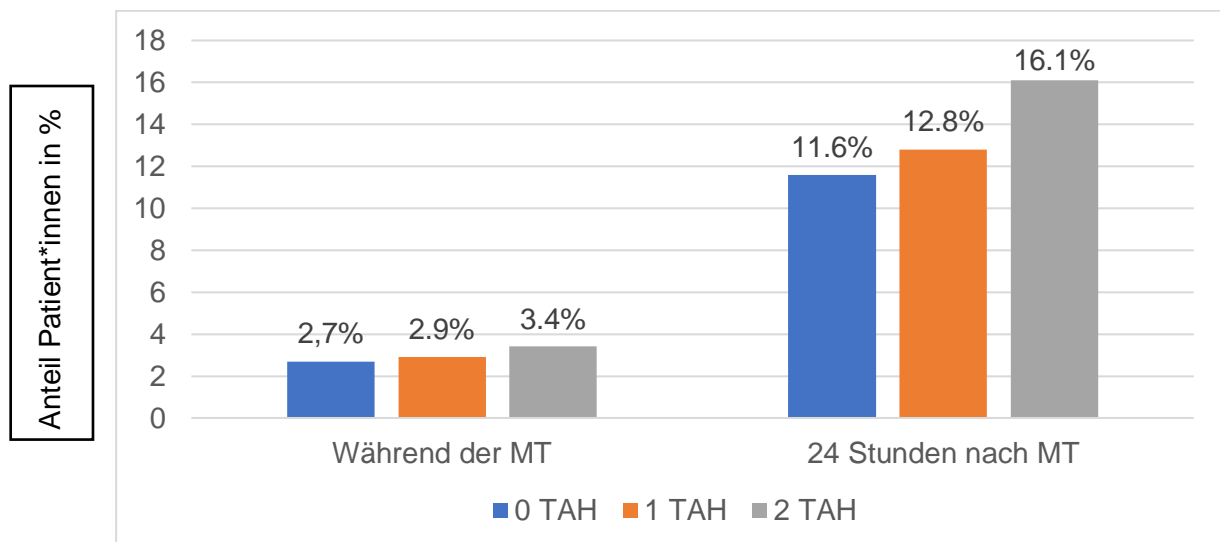
TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; IQR, interquartile range. p-Wert (**p1** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. 1 TAH (Gruppe B) vs. 2 TAH (Gruppe C), **p2** beschreibt den Vergleich: 0 TAH (Gruppe A) vs. ≥ 1 TAH (Gruppe B+C)) abgeleitet aus Mann-Whitney- (^{*2}) bzw. Kruskal-Wallis-Test (^{*1}).

3.2 Outcome: Hauptanalyse im Gesamtkollektiv

Im Folgenden sind zunächst die Häufigkeiten der untersuchten Outcomeparameter im Gesamtkollektiv und ab Kapitel 3.2.1 die Ergebnisse der durchgeführten Regressionen dargestellt. Im Text wird, wenn nicht anders erwähnt, auf den adjustierten p-Wert Bezug genommen. In den Ergebnistabellen sind jedoch stets die p-Werte der unadjustierten und adjustierten Regressionsanalysen aufgeführt.

Abbildung 7 bildet die Häufigkeitsverteilung des Auftretens von intrakraniellen Blutungen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH während der MT und 24 Stunden nach der MT ab.

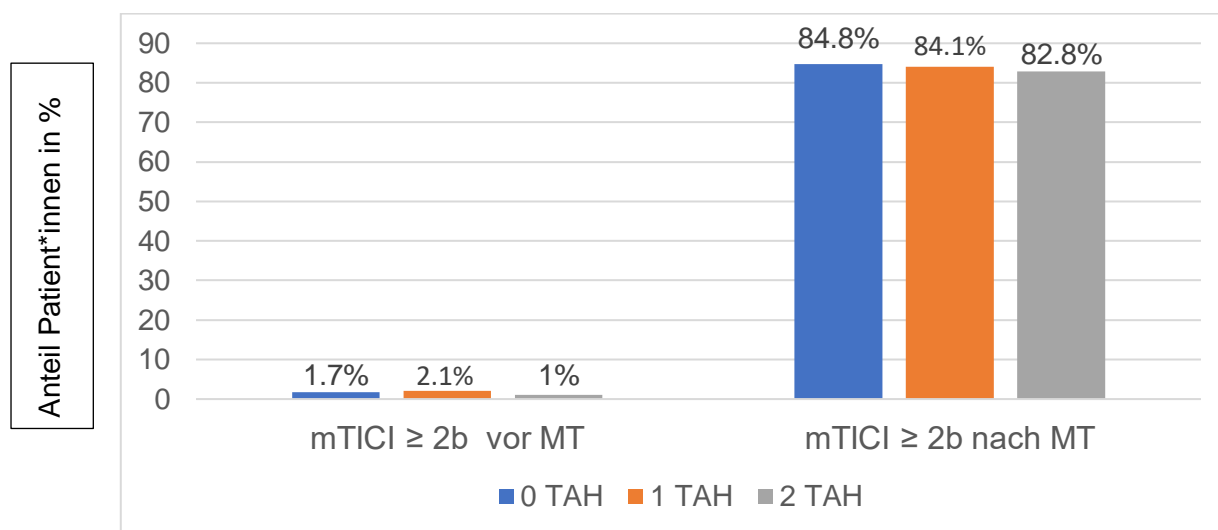
Abbildung 7: Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; MT, mechanische Thrombektomie.

Abbildung 8 zeigt die jeweiligen relativen Häufigkeiten einer erfolgreichen Reperfusion (mTICI \geq 2b) vor (vgl. Kapitel 3.1.3, Tabelle 6) und nach MT für die Gruppen mit 0, 1 und 2 TAH.

Abbildung 8: Häufigkeit von mTICI \geq 2b vor und nach mechanischer Thrombektomie bei Patient*innen mit 0,1 bzw. 2 TAH



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mTICI, modified treatment in cerebral ischemia.

Tabelle 9 und 10 geben einen Überblick über die Auftretenshäufigkeit eines guten prozeduralen bzw. funktionellen Ergebnisses sowie die Schlaganfallsschwere (NIHSS) nach erfolgter MT.

Tabelle 9: Prozedurales und funktionelles Outcome

	n/alle Fälle (gütige %)
mTICI Score nach MT \geq 2b	3882/ 4594 (84,5 %)
Anzahl der Passagen bei MT = 1	1776/ 4432 (40,1 %)
mRS nach 24 Stunden \leq 2	793/ 4231 (18,7 %)
mRS nach 90 Tagen \leq 2	1623/4027 (40,3 %)

mTICI steht für modified treatment in cerebral ischemia; MT, mechanische Thrombektomie; mRS, modifizierte Rankin Skala.

Tabelle 10: NIHSS (Median) zu verschiedenen Zeitpunkten

	Median (IQR)
NIHSS nach 24 Stunden (n = 4150)	10 (4-18)
NIHSS bei Entlassung (n = 3981)	5 (2-13)

NIHSS steht für National Institutes of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range.

3.2.1 Intrakranielle Blutungen

Bei Patient*innen mit DAPT (2 TAH) trat eine intrakranielle Blutung prozentual am häufigsten auf (siehe Tabelle 11, 12 und vgl. Abbildung 7). Diese Häufigkeitsverteilung war jedoch weder für den Zeitpunkt „während der MT“ (0 vs. 2 TAH, p 0,530 und 1 vs. 2 TAH, p 0,585) noch „24 Stunden nach MT“ (0 vs. 2 TAH, p 0,501 und 1 vs. 2 TAH, p 0,699) statistisch signifikant.

Tabelle 11: Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse* ¹		Multivariable Analyse* ²	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (78/2931 = 2,7 %) vs. 1 (47/1630 = 2,9 %)	1,086 (0,752-1,568)	0,660	1,070 (0,585-1,958)	0,826
0 (78/2931 = 2,7 %) vs. 2 (4/118 = 3,4 %) ** ²	1,283 (0,462-3,567)	0,631	1,600 (0,370-6,923)	0,530
1 (47/1630 = 2,9 %) vs. 2 (4/118 = 3,4 %) ** ²	1,182 (0,418-3,338)	0,752	1,516 (0,341-6,733)	0,585
0 (78/2931 = 2,7 %) vs. 1-2 (51/1748 = 2,9 %)	1,099 (0,768-1,572)	0,604	1,098 (0,605-1,994)	0,758

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert, abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

Tabelle 12: Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen 24 Stunden nach MT

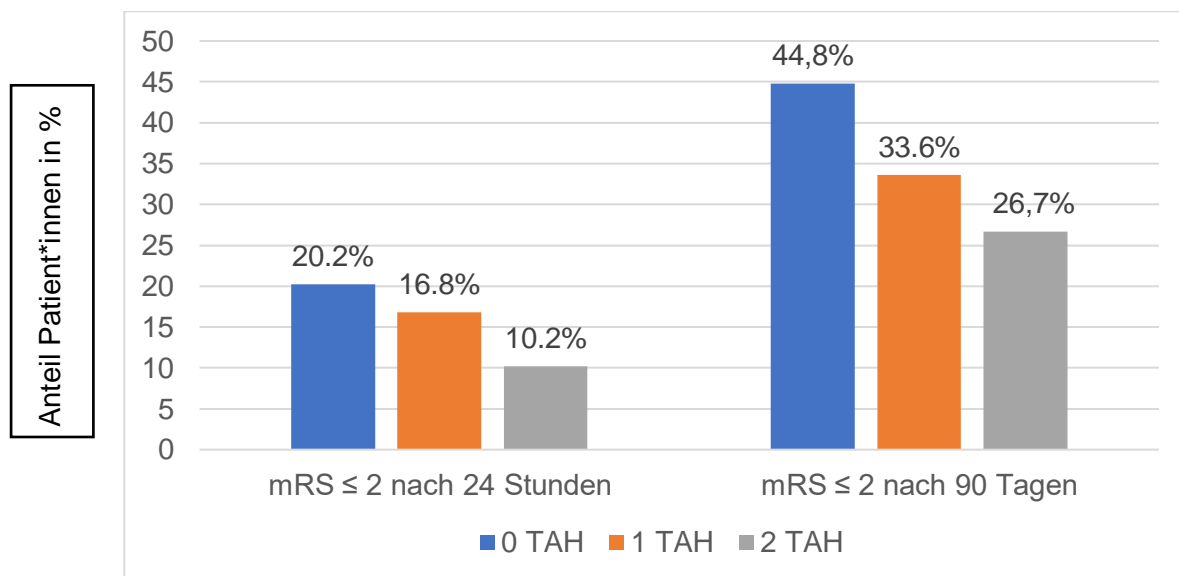
TAH (n/alle Fälle= %)	Univariate Analyse* ¹		Multivariable Analyse* ²	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (340/2931 = 11,6 %) vs. 1 (209/1630 = 12, 8%)	1,121 (0,932-1,347)	0,224	1,137 (0,869-1,486)	0,350
0 (340/2931 = 11,6 %) vs. 2 (19/118 = 16,1 %) ** ²	1,463 (0,884-2,420)	0,137	1,311 (0,596-2,880)	0,501
1 (209/1630 = 12,8 %) vs. 2 (19/118 = 16,1 %) ** ²	1,305 (0,782-2,177)	0,307	1,168 (0,532-2,564)	0,699
0 (340/2931= 11,6 %) vs. 1-2 (228/1748 = 13 %)	1,143 (0,955-1,368)	0,144	1,142 (0,876-1,487)	0,326

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

3.2.2 Grad der Behinderung (mRS)

Die modifizierte Rankin Skala als Surrogatparameter für das funktionelle Outcome wies bei Patient*innen mit 0 TAH zu den dokumentierten Zeitpunkten am häufigsten und bei Patient*innen mit 2 TAH am seltensten ein „gutes“ Ergebnis von ≤ 2 auf. 90 Tage nach Schlaganfall war der Anteil an Patient*innen mit einem mRS ≤ 2 in allen Gruppen ungefähr doppelt so hoch wie zum ersten Erhebungszeitpunkt nach 24 Stunden (siehe Abbildung 9).

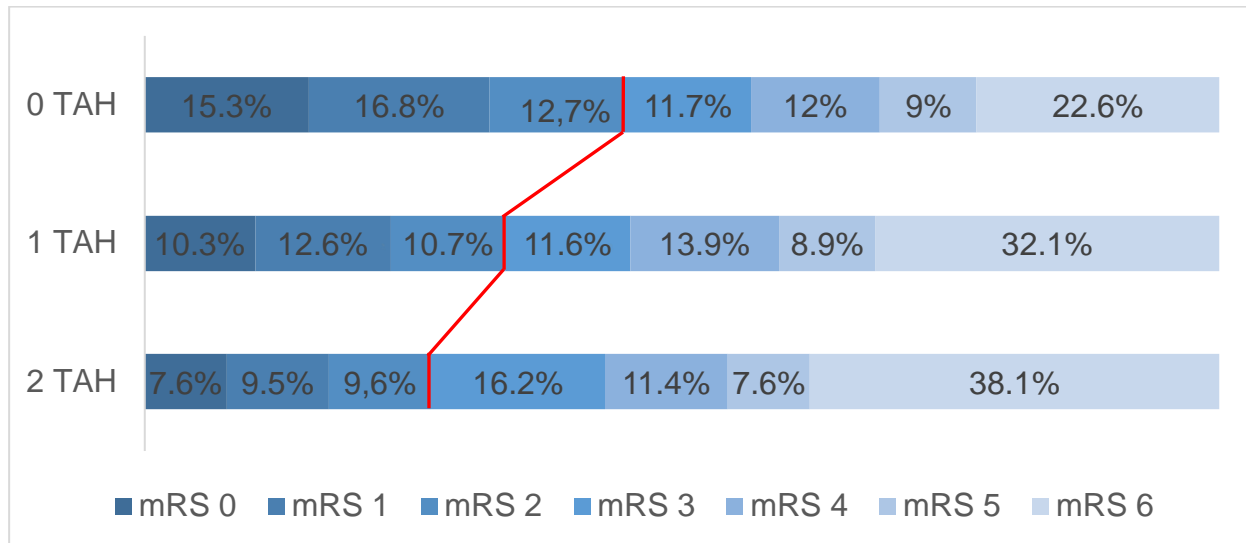
Abbildung 9: Häufigkeit mRS ≤ 2 bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH nach 24 Stunden und nach 90 Tagen



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mRS, modifizierte Rankin Skala.

Wie Abbildung 10 verdeutlicht, hatten Patient*innen ohne vorbestehende antithrombotische Therapie (0 TAH) nach 90 Tagen am häufigsten ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS ≤ 2). Darüber hinaus hatten sie mit 15,3 % doppelt so häufig ein exzellentes funktionelles Ergebnis (mRS 0) wie Patient*innen mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung.

Abbildung 10: mRS-Anteile (0-6) nach 90 Tagen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH (zusammen jeweils 100 %)



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mRS, modifizierte Rankin Skala. Rote Linie markiert Cut-off für gutes ($mRS \leq 2$) vs. schlechtes ($mRS > 2$) funktionelles Outcome.

Im unadjustierten Modell zeigten sich für die Erhebungszeitpunkte der mRS signifikante Unterschiede zwischen den miteinander verglichenen Gruppen: 0 vs. 1 TAH, 0 vs. 2 TAH und 0 vs. 1-2 TAH hinsichtlich des Auftretens eines sehr guten klinisch-funktionellen Ergebnisses (siehe Tabellen 13, 14). So war die Chance auf ein sehr gutes klinisches Ergebnis 90 Tage nach Schlaganfall bei 1 TAH um das 0,624-Fache [95 %-KI 0,545-0,715], bei 2 TAH um das 0,449-Fache [95 %-KI 0,289-0,697] und für beide Gruppen zusammen (≥ 1 TAH) um das 0,611-Fache [95 %-KI 0,535-0,698] hochsignifikant geringer ($p < 0,001$) als bei Patient*innen ohne TAH-Vortherapie. Dieser Effekt konnte in der adjustierten Analyse ebenfalls (OR: 0 vs. 1 = 0,932, 0 vs. 2 = 0,859 und 0 vs. 1-2 = 0,927), jedoch nicht mehr statistisch signifikant, nachgewiesen werden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 24 Stunden

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse* ¹		Multivariable Analyse* ²	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (537/2664 = 20,2 %) vs. 1 (245/1459 = 16,8 %)	0,799 (0,677-0,944)	0,008	0,970 (0,738-1,274)	0,824
0 (537/2664 = 20,2 %) vs. 2 (11/108 = 10,2 %) ** ²	0,449 (0,239-0,844)	0,011	0,543 (0,213-1,387)	0,202
1 (245/1459 = 16,8 %) vs. 2 (11/108 = 10,2 %) ** ²	0,562 (0,297-1,064)	0,073	0,544 (0,213-1,389)	0,203
0 (537/2664 = 20,2 %) vs. 1-2 (256/1567 = 16,3 %)	0,773 (0,656-0,911)	0,002	0,951 (0,727-1,245)	0,716

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

Tabelle 14: Univariate und multivariable Analyse: mRS ≤ 2 nach 90 Tagen

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse* ¹		Multivariable Analyse* ²	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (1113/2487 = 44,8 %) vs. 1 (482/1435 = 33,6 %)	0,624 (0,545-0,715)	< 0,001	0,932 (0,735-1,181)	0,558
0 (1113/2487 = 44,8 %) vs. 2 (28/105 = 26,7 %) ** ²	0,449 (0,289-0,697)	< 0,001	0,859 (0,422-1,751)	0,676
1 (482/1435 = 33,6 %) vs. 2 (28/105 = 26,7 %) ** ²	0,719 (0,460-1,123)	0,146	0,944 (0,458-1,947)	0,876
0 (1113/2487 = 44,8 %) vs. 1-2 (510/1540 = 33,1 %)	0,611 (0,535-0,698)	< 0,001	0,927 (0,734-1,170)	0,522

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2) i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

3.2.3 Schlaganfallschweregrad (NIHSS)

Die höchste mediane Schlaganfallschwere mit dem weitesten Interquartilabstand wurde bei Patient*innen mit DAPT erhoben (nach 24 Stunden: 11, IQR 6-22, bei Entlassung: 7, IQR 3-14,5). Patient*innen ohne vorbestehende TAH-Therapie hatten, gemessen auf der NIHSS, die geringste neurologische Symptomatik (nach 24 Stunden: 9, IQR 4-18, bei Entlassung: 5, IQR 1-13).

Gemäß der univariaten Analyse unterschied sich der medianen NIHSS-Wert 24 Stunden nach Schlaganfall sowie bei Entlassung signifikant zwischen Patient*innen mit 0 TAH gegenüber 1 TAH bzw. 1-2 TAH sowie zwischen den Gruppen mit 0 vs. 2 TAH. Nach Einschluss, der in Kapitel 2.4.2 genannten Variablen in ein adjustiertes Regressionsmodell war eine Assoziation zwischen vorbestehender antithrombotischer Therapie und Schlaganfallschwere 24 Stunden nach MT (siehe Tabelle 15), bzw. bei Entlassung (siehe Tabelle 16) jedoch kaum noch vorhanden und statistisch nicht signifikant.

Tabelle 15: Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS 24 Stunden nach MT

	Univariate Analyse* ¹	Multivariable Analyse* ²	
TAH n, Median (IQR)	p-Wert	Regressionskoeffizient B (95 %-KI)	p-Wert
0 (n = 2617, 9 (4-18)) vs. 1 (n = 1430, 11 (5-19))	< 0,001	0,285 (- 0,542-1,112)	0,499
0 (n = 2617, 9 (4-18)) vs. 2 (n = 103, 11 (6-22)) ** ²	0,022	-0,494 (- 3,022-2,035)	0,702
1 (n = 1430, 11 (5-19)) vs. 2 (n = 103, 11 (6-22)) ** ²	0,255	-0,915 (- 3,521-1,690)	0,491
0 (n = 2617, 9 (4-18)) vs. 1-2 (n = 1533, 11 (5-19))	< 0,001	0,282 (- 0,535-1,099)	0,499

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; IQR, interquartile range; KI, Konfidenzintervall. *¹ p-Wert abgeleitet aus Mann-Whitney-U-Test. *² Regressionskoeffizient B, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multipler linearer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

Tabelle 16: Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS bei Entlassung

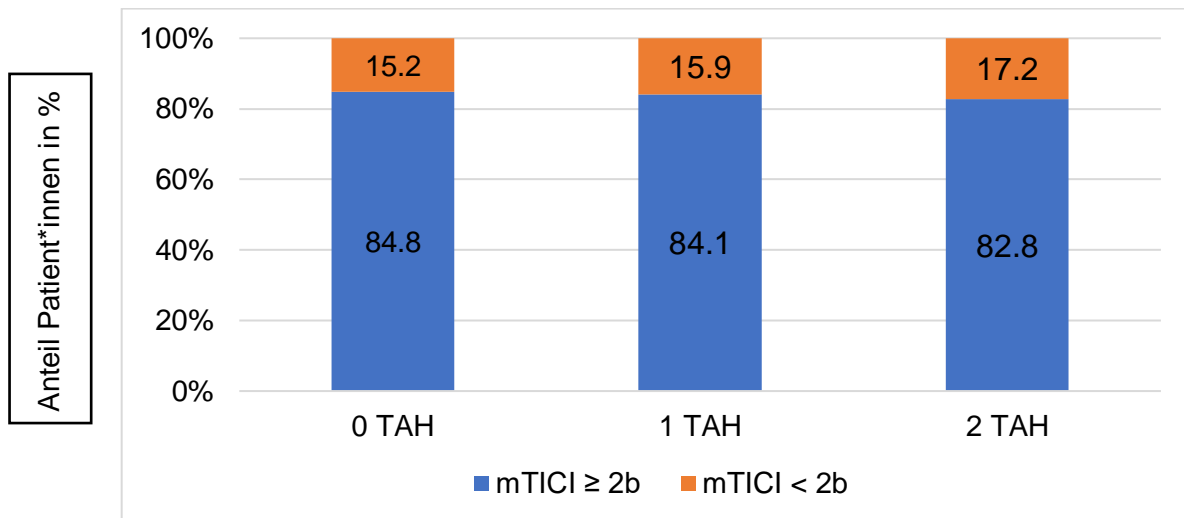
TAH n, Median (IQR)	Univariate Analyse* ¹	Multivariable Analyse* ²	
	p-Wert	Regressionskoeffizient B (95 %-KI)	p-Wert
0 (n = 2539, 5 (1-13)) vs. 1 (n = 1341, 6 (2-14))	0,001	0,009 (- 0,836-0,854)	0,984
0 (n = 2539, 5 (1-13)) vs. 2 (n = 101, 7 (3-14,5)) ** ²	0,010	0,015 (- 2,574-2,604)	0,991
1 (n = 1341, 6 (2-14)) vs. 2 (n = 101, 7 (3-14,5)) ** ²	0,124	-0,274 (- 3,198-2,651)	0,854
0 (n = 2539, 5 (1-13)) vs. 1-2 (n = 1442, 6 (2-14))	0,001	0,006 (- 0,826-0,838)	0,989

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; IQR, interquartile range; KI, Konfidenzintervall. *¹ p-Wert abgeleitet aus Mann-Whitney-U-Test. *² Regressionskoeffizient B, 95 %- KI und p-Wert abgeleitet aus multipler linearer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **² Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

3.2.4 Ausmaß der Rekanalisierung (mTICI)

Abbildung 11 verdeutlicht, dass mindestens 82 % der Patient*innen aller TAH-Gruppen eine erfolgreiche Reperfusion (mTICI \geq 2b) nach MT erreichten. Zwar erzielten mit 84,8 % die meisten Patient*innen der Gruppe mit 0 TAH dieses Ergebnis, jedoch war der Unterschied weder zu den Gruppen mit 1 TAH (84,1 %) bzw. 2 TAH (82,8 %) noch für die anderen Gruppen untereinander signifikant (siehe Tabelle 17).

Abbildung 11: Verteilung des dichotomisierten mTICI Scores $\geq 2b$ bzw. $< 2b$ (zusammen jeweils 100%) nach MT bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mTICI, modified treatment in cerebral ischemia.

Tabelle 17: Univariate und multivariable Analyse: mTICI $\geq 2b$ nach MT

TAH (n/alle Fälle= %)	Univariate Analyse ^{*1}		Multivariable Analyse ^{*2}	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (2438/2876 = 84,8 %) vs. 1 (1348/1602 = 84,1 %)	0,953 (0,806-1,128)	0,579	0,992 (0,691-1,423)	0,965
0 (2438/2876 = 84,8 %) vs. 2 (96/116 = 82,8 %) ^{**2}	0,862 (0,527-1,411)	0,555	0,939 (0,330-2,674)	0,906
1 (1348/1602 = 84,1 %) vs. 2 (96/116 = 82,8 %) ^{**2}	0,904 (0,549-1,491)	0,694	0,901 (0,310-2,614)	0,847
0 (2438/2876 = 84,8 %) vs. 1-2 (1444/1718 = 84,1 %)	0,947 (0,803-1,116)	0,515	0,958 (0,673-1,364)	0,813

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio. ^{*1} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson, ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

3.2.5 Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage

Unabhängig von einer vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung mit 0, 1 oder 2 TAH konnte bei über 40 % der Patient*innen aller Gruppen eine erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage erreicht werden. Die Chance, eine erfolgreiche Rekanalisation zu erzielen, war für Patient*innen der Gruppen mit 2 TAH (41,6 %, OR 0,809 [95 %-KI 0,448-1,462], p 0,483) und 1 TAH (45,3 %, OR 1,050 [95 %-KI 0,867-1,272], p 0,616) gegenüber jenen Patient*innen ohne TAH-Therapie (43,2 %) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Statistisch signifikante Unterschiede konnten auch in keinem der anderen Gruppenvergleiche (1 vs. 2 bzw. 0 vs. 1-2 TAH) festgestellt werden.

3.3 Outcome: Interaktion antithrombotische Vorbehandlung und intravenöse Thrombolyse

In einem separaten Schritt wurde für das gesamte Untersuchungskollektiv (d. h. Patient*innen mit IVT (n = 2855) und ohne zusätzliche IVT (n = 1808)) untersucht, ob die Interaktion aus einer vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung und einer Behandlung mit IVT einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat (vgl. Kapitel 2.3.2).

3.3.1 Intrakranielle Blutungen während der Behandlung

Für intrakranielle Blutungen während der Behandlung bei Patient*innen mit 0 TAH vs. 1 TAH bzw. 0 TAH vs. 1-2 TAH war der interaktive Term signifikant (p 0,027 bzw. p 0,039). Ein Einfluss des Faktors „intravenöse Thrombolyse“ auf die Assoziation zwischen dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung während der Behandlung und einer antithrombotischen Vorbehandlung sowie ein Gruppenunterschied zwischen zusätzlich thrombolysierten und allein thrombektomierten Patient*innen konnte daher angenommen werden. Die Ergebnisse der anschließend getrennt für die Gruppen (mit/ohne IVT) durchgeführten Regression sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT bei Patient*innen mit/ohne IVT

	Univariate Analyse ^{*1}	Multivariable Analyse ^{*2}	
	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
TAH (n/alle Fälle = %)			
<u>ohne</u> IVT 0 (35/1107 = 3,2 %) 1 (15/619 = 2,4 %)	0,380	0,386 (0,105-1,418)	0,151
<u>mit</u> IVT 0 (43/1811 = 2,4 %) 1 (32/1008 = 3,2 %)	0,206	1,569 (0,761-3,237)	0,223
<u>ohne</u> IVT 0 (35/1107 = 3,2 %) 1-2 (18/701 = 2,6 %)	0,466	0,510 (0,158-1,645)	0,260
<u>mit</u> IVT 0 (43/1811 = 2,4 %) 1-2 (33/1044 = 3,2 %)	0,209	1,510 (0,732-3,116)	0,265

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; IVT, intravenöse Thrombolyse. ^{*1} p-Wert abgeleitet aus binär logistischer Regression. ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.

Patient*innen, die thrombektomiert, jedoch nicht lysiert wurden und regelmäßig 1 bzw. ≥ 1 TAH einnahmen, hatten seltener eine intrakranielle Blutung während der Behandlung (1 TAH = 2,4 % bzw. ≥ 1 TAH = 2,6 %) als Patient*innen ohne antithrombotische Prämedikation (3,2 %). Für Patient*innen mit zusätzlicher IVT ergaben sich inverse Ergebnisse. Hier traten intrakranielle Blutungen während der Behandlung häufiger bei Patient*innen mit 1 bzw. ≥ 1 TAH (je 3,2 %) auf als bei Patient*innen ohne TAH-Vorthherapie (2,4 %). Jedoch zeigte sich für keine der untersuchten Konstellationen (mit/ohne IVT) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 0 vs. 1 bzw. ≥ 1 TAH (vgl. Tabelle 18).

3.3.2 Weitere untersuchte Endpunkte

Auch für intrakranielle Blutungsereignisse nach 24 Stunden bzw. für die weiterhin untersuchten klinischen (mRS, NIHSS) sowie prozeduralen (mTICI, Passageanzahl bei MT) Ergebnisparameter ergab sich kein Anhalt für eine durch IVT signifikant beeinflusste Assoziation mit einer TAH-Vorbehandlung. Signifikante Unterschiede zwischen den rein mechanisch katheterisierten und den zusätzlich lysierten Patient*innen konnten daher nicht angenommen werden, so dass auf eine separate Regression für die Gruppe mit Kombinationstherapie (MT + IVT) verzichtet wurde.

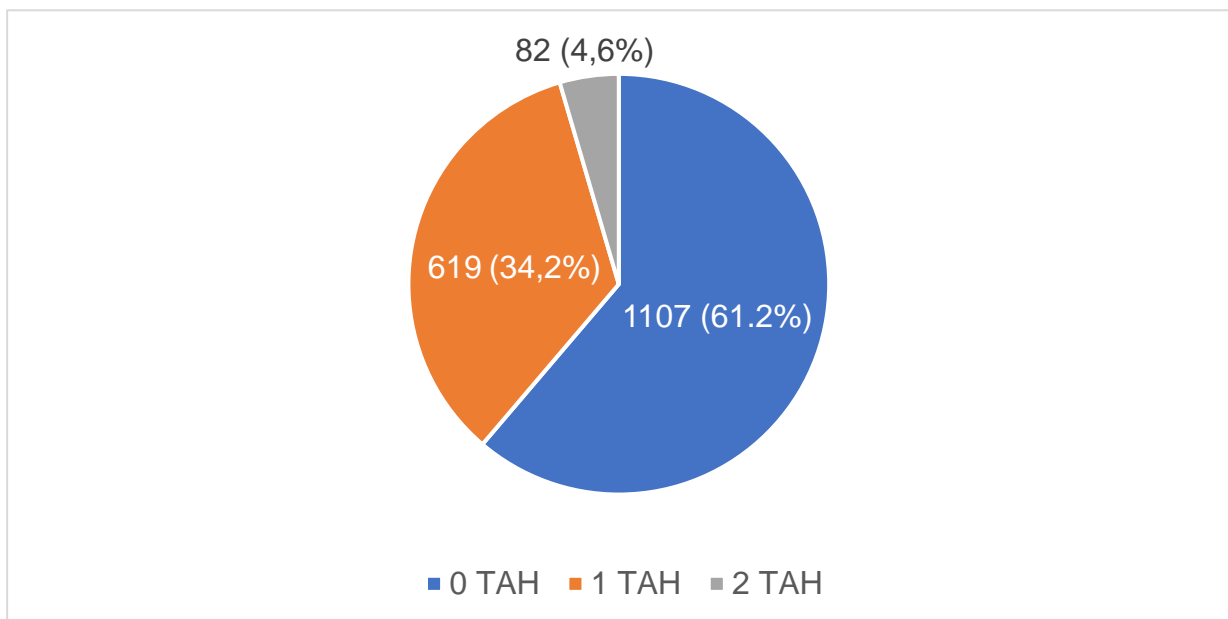
Für die Subgruppe mit alleiniger MT erfolgte hingegen, motiviert durch die primär klinische Fragestellung des möglichen Nutzens einer frühen prä- oder periinterventionell zu beginnenden Behandlung mit TAH (vgl. Kapitel 2.3.3.1), eine gesonderte Regression, welche im Folgenden dargelegt wird.

3.4 Outcome: Patient*innen mit alleiniger mechanischer Thrombektomie

Um den Effekt einer vorbestehenden antithrombotischen Therapie auf das Outcome, ohne den stark blutverdünnenden Effekt einer systemischen Thrombolyse zu untersuchen, wurden Patient*innen, die mechanisch thrombektomiert, jedoch nicht systemisch lysiert wurden, separat betrachtet.

Insgesamt 1808 Patient*innen erhielten im Rahmen ihrer Akuttherapie eine mechanische Thrombektomie ohne begleitende systemische Thrombolyse. Wie Abbildung 12 zu entnehmen ist, unterschied sich die Häufigkeitsverteilung dieser Patient*innen hinsichtlich ihrer TAH-Vortherapie nur unwesentlich gegenüber dem Gesamtkollektiv (vgl. Kapitel 3.1, Abbildung 5). Mit 4,6 % war der Anteil an Patient*innen mit dualer Plättchenhemmung geringfügig höher als im Gesamtkollektiv (2,6 %).

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit 0, 1 oder 2 TAH bei Patient*innen mit alleiniger MT, n (%)



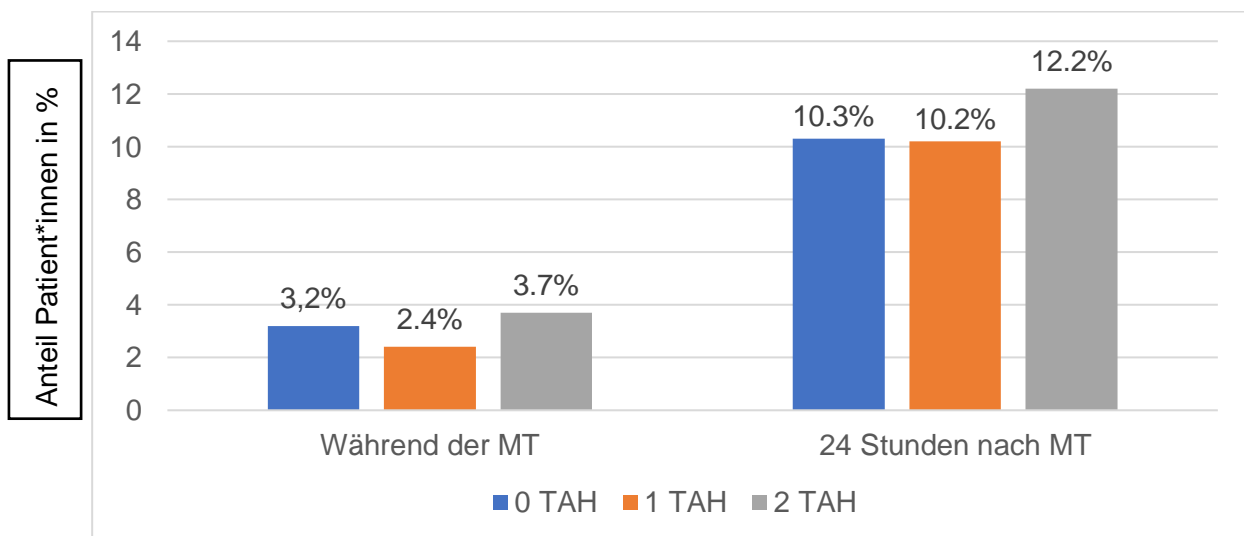
TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer.

3.4.1 Intrakranielle Blutungen

Wie auch im Gesamtkollektiv wurden die meisten intrakraniellen Blutungen bei allen „TAH-Gruppen“ 24 Stunden nach MT festgestellt. Patient*innen mit DAPT hatten verglichen mit Patient*innen ohne bzw. mit 1 TAH prozentual die meisten intrakraniellen Blutungen während (3,7 %) und 24 Stunden nach MT (12,2 %) (siehe Abbildung 13). Wie Tabelle 19 und 20 zu entnehmen ist, bestand jedoch zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl eingenommener Thrombozytenaggregationshemmer und der Rate an intrakraniellen Blutungen.

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse der Analysen für die Gruppen 0 vs. 1 TAH sowie 0 vs. 1-2 TAH kursiv hinterlegt, da diese auch im Kapitel 3.3.1 (Tabelle 18) im Rahmen der Interaktionsanalyse besprochen wurden. Im Hinblick auf eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit wurden sie jedoch auch in diesem Kapitel aufgeführt.

Abbildung 13: Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH (Patient*innen mit alleiniger MT)



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; MT, mechanische Thrombektomie.

Tabelle 19: Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen während der MT (Patient*innen mit alleiniger MT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse *1		Multivariable Analyse*2	
	OR (95 %- KI)	p-Wert	OR (95 %- KI)	p-Wert
0 (35/1107= 3,2 %) vs. 1 (15/619= 2,4 %)	0,761 (0,412- 1,404)	0,380	0,386 (0,105 - 1,418)	0,151
0 (35/1107= 3,2 %) vs. 2 (3/82= 3,7 %) **2	1,163 (0,350- 3,866)	0,805	1,189 (0,356 - 3,974)	0,778
1 (15/619= 2,4 %) vs. 2 (3/82= 3,7 %) **2	1,529 (0,433- 5,399)	0,506	1,406 (0,394 - 5,024)	0,600
0 (35/1107= 3,2 %) vs. 1 - 2 (18/701=2,6 %)	0,807 (0,454- 1,437)	0,466	0,510 (0,158 - 1,645)	0,260

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *1 OR, 95 %- KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *2 OR, 95 %- KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS-Score bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (Vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **2 Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS-Score bei Aufnahme.

Tabelle 20: Univariate und multivariable Analyse: Intrakranielle Blutungen 24 Stunden nach MT (Patient*innen mit alleiniger MT)

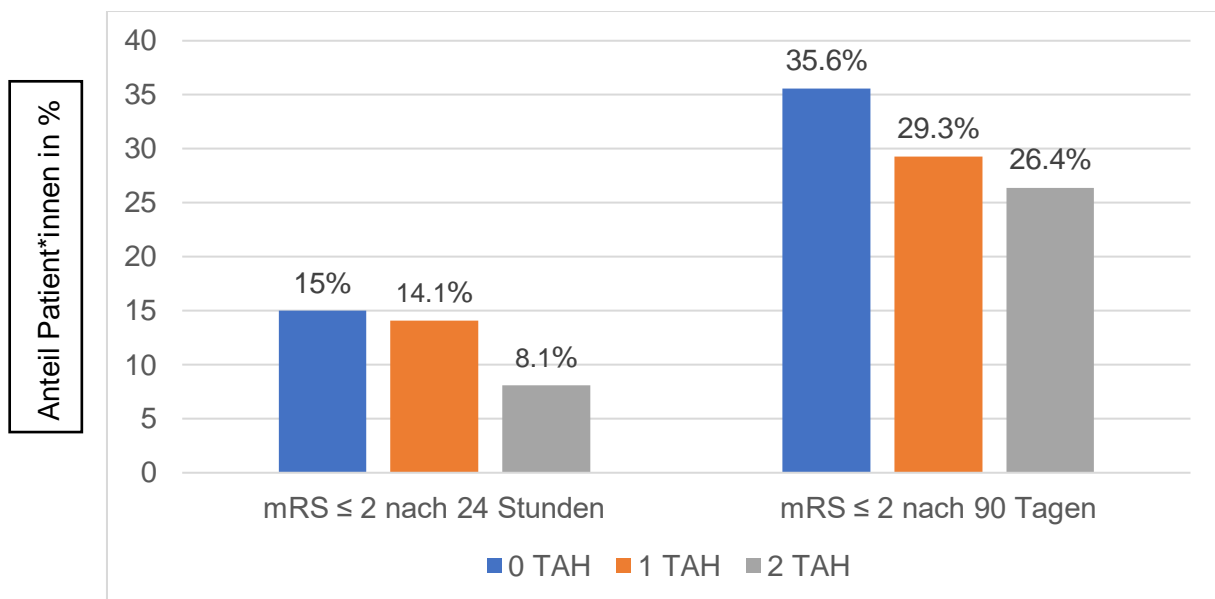
TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse *1		Multivariable Analyse*2	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (114/1107 = 10,3 %) vs. 1 (63/619 = 10,2 %)	0,987 (0,713-1,366)	0,937	1,394 (0,846-2,297)	0,193
0 (114/1107 = 10,3 %) vs. 2 (10/82 = 12,2 %) **2	1,210 (0,607-2,410)	0,588	1,183 (0,590-2,371)	0,637
1 (63/619 = 10,2 %) vs. 2 (10/82 = 12,2 %) **2	1,226 (0,602-2,495)	0,574	1,175 (0,574-2,408)	0,659
0 (114/1107 = 10,3 %) vs. 1-2 (73/701 = 10,4 %)	1,013 (0,742-1,381)	0,937	1,375 (0,844-2,239)	0,201

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. *1 OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *2 OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. **2 Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

3.4.2 Grad der Behinderung (mRS)

Abbildung 14 stellt die Häufigkeit eines guten funktionellen Outcomes von Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH nach 24 Stunden und nach 90 Tagen dar. Patient*innen mit 0 bzw. 1 TAH hatten nach 90 Tagen doppelt so häufig ein gutes funktionelles Outcome wie nach 24 Stunden. Patient*innen der DAPT-Gruppe sogar dreimal so häufig.

Abbildung 14: Häufigkeit mRS \leq 2 bei Patient*innen mit 0, 1 bzw. 2 TAH nach 24 Stunden und 90 Tage nach Schlaganfall



TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; mRS, modifizierte Rankin Skala.

Das Vorbestehen einer antithrombotischen Behandlung erwies sich 24 Stunden nach endovaskulärer Therapie weder in der univariaten noch in der multivariablen Analyse als signifikante Einflussgröße auf ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS \leq 2). Zwar zeigte sich für Patient*innen der DAPT-Gruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome als bei Patient*innen mit 0 TAH bzw. 1 TAH, da das Quotenverhältnis bei 0,598 [95 %-KI 0,243-1,470] bzw. 0,586 [95 %-KI 0,237-1,446] lag. Die Berechnungen erreichten jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau, so dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang vorlag (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Univariate und multivariable Analyse: mRS \leq 2 nach 24 Stunden
(Patient*innen mit alleiniger MT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse ^{*1}		Multivariable Analyse ^{*2}	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 1 (77/548 = 14,1 %)	0,929 (0,690-1,251)	0,629	1,052 (0,625-1,771)	0,847
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 2 (6/74 = 8,1 %) ^{**2}	0,502 (0,214-1,177)	0,106	0,598 (0,243-1,470)	0,262
1 (77/548 = 14,1 %) vs. 2 (6/74 = 8,1 %) ^{**2}	0,540 (0,226-1,287)	0,158	0,586 (0,237-1,446)	0,246
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 1-2 (83/622 = 13,3 %)	0,875 (0,655-1,169)	0,367	0,977 (0,588-1,622)	0,928

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

Wie in Tabelle 22 dargestellt, war die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen bei Patient*innen mit 1 TAH (29,3 %) bzw. 1-2 TAH (29 %) in der univariaten Analyse signifikant geringer (p 0,014 bzw. p 0,007) als bei Patient*innen ohne TAH-Therapie, entsprechend einem Chancenverhältnis von 0,751 [95 %-KI 0,598-0,945] bzw. 0,739 [95 %-KI 0,593-0,921]. Zeigte sich in der multivariablen Analyse zwar noch die gleiche Trendrichtung eines nachteiligen Effektes bei vorbestehender TAH-Therapie auf ein gutes funktionelles Outcome, so war dieser Effekt jedoch nicht mehr statistisch signifikant nachweisbar (0 TAH vs. 1 TAH: OR = 0,946, p 0,797 bzw. 0 TAH vs. 1-2 TAH: OR = 0,942, p 0,777).

Tabelle 22: Univariate und multivariable Analyse: mRS \leq 2 nach 90 Tagen (Patient*innen mit alleiniger MT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse ^{*1}		Multivariable Analyse ^{*2}	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 1 (158/539 = 29,3 %)	0,751 (0,598-0,945)	0,014	0,946 (0,619-1,446)	0,797
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 2 (19/72 = 26,4 %) ^{**2}	0,650 (0,378-1,116)	0,116	0,845 (0,460-1,551)	0,587
1 (158/539 = 29,3 %) vs. 2 (19/72 = 26,4 %) ^{**2}	0,864 (0,496-1,507)	0,607	0,882 (0,475-1,640)	0,692
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 1-2 (177/611 = 29 %)	0,739 (0,593-0,921)	0,007	0,942 (0,623-1,424)	0,777

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

3.4.3 Schlaganfallsschweregrad (NIHSS)

Die erhobenen NIHSS-Werte unterschieden sich zwischen Patient*innen der miteinander verglichenen TAH-Gruppen im Median nur marginal und nicht signifikant voneinander. Während der mediane NIHSS-Wert 24 Stunden nach MT in allen Gruppen (außer bei Patient*innen mit 2 TAH) bei 12 (IQR 5-20) lag (siehe Tabelle 23), wurde für Patient*innen aller Gruppen bei Entlassung nur noch eine mediane Schlaganfallsschwere von 7 festgestellt (siehe Tabelle 24).

Tabelle 23: Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS 24 Stunden nach MT
(Patient*innen mit alleiniger MT)

	Univariate Analyse ^{*1}	Multivariable Analyse ^{*2}	
TAH n, Median (IQR)	p-Wert	Regressionskoeffizient B (95 %-KI)	p-Wert
0 (n = 977, 12 (5-20)) vs. 1 (n = 542, 12 (5-20))	0,310	-0,339 (- 1,782-1,103)	0,644
0 (n = 977, 12 (5-20)) vs. 2 (n = 73, 13 (7-24,5)) ^{**2}	0,134	1,368 (- 0,814-3,551)	0,219
1 (n = 542, 12 (5-20)) vs. 2 (n = 73, 13 (7-24,5)) ^{**2}	0,313	1,121 (- 1,191-3,434)	0,341
0 (n = 977, 12 (5-20)) vs. 1-2 (n = 615, 12 (5-20))	0,177	- 0,313 (- 1,724-1,098)	0,663

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} p-Wert abgeleitet aus Mann-Whitney-U-Test. ^{*2} Regressionskoeffizient B, 95%-KI und p-Wert abgeleitet aus multipler linearer Regression; Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

Tabelle 24: Univariate und multiple lineare Regression: NIHSS bei Entlassung
(Patient*innen mit alleiniger MT)

	Univariate Analyse ^{*1}	Multivariable Analyse ^{*2}	
TAH n, Median (IQR)	p-Wert	Regressionskoeffizient B (95 %-KI)	p-Wert
0 (n = 941, 7 (2-15)) vs. 1 (n = 492, 7 (3-15))	0,246	0,042 (- 1,433-1,516)	0,956
0 (n = 941, 7 (2-15)) vs. 2 (n = 69, 7 (2,5-14)) ^{**2}	0,693	-0,961 (- 3,418-1,497)	0,443
1 (n = 492, 7 (3-15)) vs. 2 (n = 69, 7 (2,5-14)) ^{**2}	0,868	-0,525 (- 3,072-2,023)	0,686
0 (n = 941, 7 (2-15)) vs. 1-2 (n = 561,7 (3-15))	0,241	-0,041 (- 1,474-1,391)	0,955

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} p-Wert abgeleitet aus Mann-Whitney-U-Test. ^{*2} Regressionskoeffizient B, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multipler linearer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

3.4.4 Ausmaß der Rekanalisierung (mTICI)

Patient*innen aller Gruppen erreichten etwa gleich häufig das anvisierte Ziel einer erfolgreichen Reperfusion (mTICI \geq 2b). Am seltensten wurde dieses Ergebnis bei Patient*innen der DAPT-Gruppe erreicht (80,2 %). Verglichen mit Patient*innen ohne TAH-Therapie (82,1 %) entsprach dies jedoch nur einer knapp 11 % geringeren Chance (OR 0,893 [95%-KI 0,504-1,582], p 0,697) auf eine erfolgreiche Reperfusion (siehe Tabelle 25). Eine singuläre bzw. duale antithrombotische Prämedikation war somit auch bei Patient*innen mit alleiniger MT nicht mit einem überlegenem Reperfusionsergebnis assoziiert.

Tabelle 25: Univariate und multivariable Analyse: mTICI \geq 2b (Patient*innen mit alleiniger MT)

	Univariate Analyse ^{*1}		Multivariable Analyse ^{*2}	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
TAH (n/alle Fälle = %)				
0 (893/1088 = 82,1 %) vs. 1 (495/607 = 81,5 %)	0,965 (0,746- 1,248)	0,786	0,947 (0,509- 1,763)	0,865
0 (893/1088 = 82,1 %) vs. 2 (65/81 = 80,2 %) ^{**2}	0,877 (0,502- 1,566)	0,679	0,893 (0,504- 1,582)	0,697
1 (495/607 = 81,5 %) vs. 2 (65/81 = 80,2 %) ^{**2}	0,919 (0,513- 1,649)	0,777	0,931 (0,517- 1,679)	0,813
0 (893/1088 = 82,1 %) vs. 1-2 (560/688 = 81,4 %)	0,955 (0,746- 1,223)	0,717	0,869 (0,480- 1,576)	0,645

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

3.4.5 Erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage

Bei nicht lysierten Patient*innen der 0 TAH-Gruppe wurde mit 35,4 %, verglichen mit den anderen Gruppen, am seltensten eine erfolgreiche Reperfusion bei der ersten Passage erreicht. So war bei Patient*innen mit 1 TAH (41,5 %) bzw. mit 1-2 TAH (41,1 %) die Chance auf einen *First Pass Effect* um den Faktor 1,17 (OR 1,295 [95 %-KI 1,043-1,609]) bzw. 1,16 (OR 1,274 [95 %-KI 1,034-1,569]) signifikant höher als bei Patient*innen ohne vorbestehende TAH-Therapie. Wie Tabelle 26 zu entnehmen ist, zeigte sich nach Adjustierung in der multivariablen Regression jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl eingenommener TAH und einer erfolgreichen Reperfusion bei der ersten Passage.

Tabelle 26: Univariate und multivariable Analyse: Passageanzahl bei MT = 1 (Patient*innen mit alleiniger MT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse ^{*1}		Multivariable Analyse ^{*2}	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
0 (348/984 = 35,4 %) vs. 1 (219/528 = 41,5 %)	1,295 (1,043-1,609)	0,019	1,308 (0,932-1,836)	0,121
0 (348/984 = 35,4 %) vs. 2 (27/71 = 38,0 %) ^{**2}	1,121 (0,682-1,843)	0,651	1,134 (0,686-1,877)	0,623
1 (219/528 = 41,4 %) vs. 2 (27/71 = 38,0 %) ^{**2}	0,866 (0,520-1,441)	0,579	0,910 (0,543-1,524)	0,719
0 (348/984 = 35,4 %) vs. 1-2 (246/599 = 41,1 %)	1,274 (1,034-1,569)	0,023	1,239 (0,891-1,724)	0,203

TAH steht für Thrombozytenaggregationshemmer; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall. ^{*1} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. ^{*2} OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme.

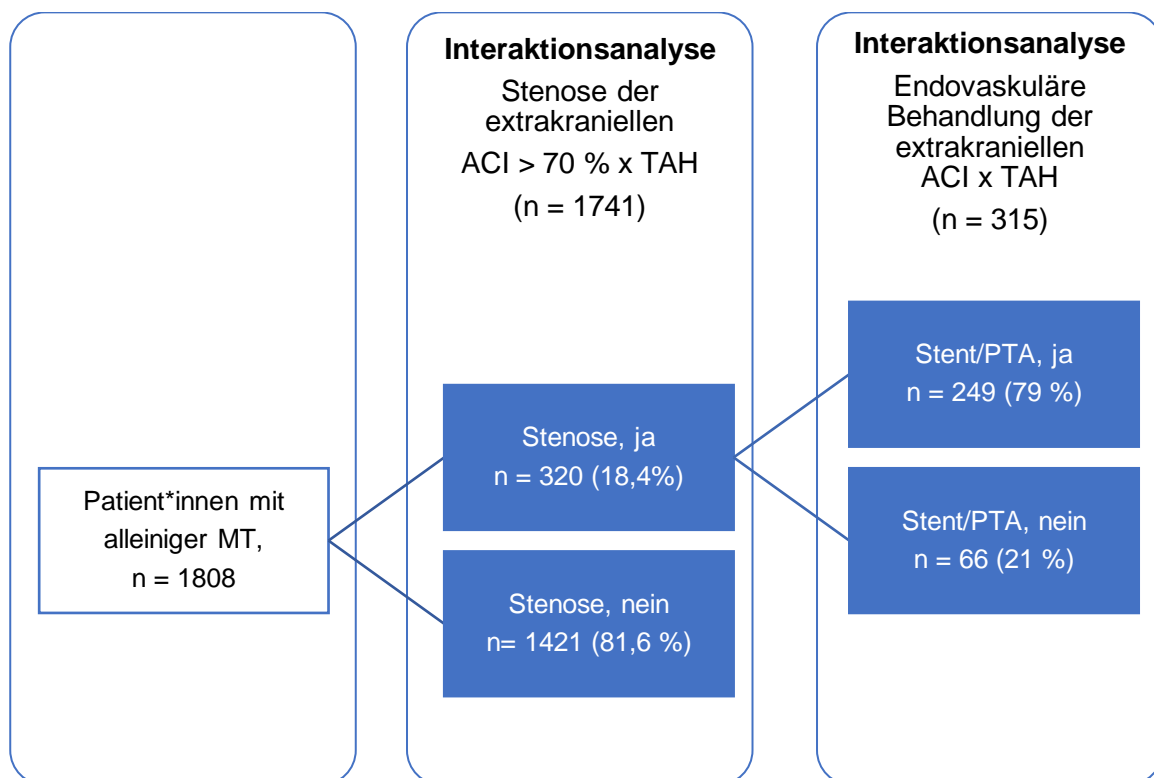
3.5 Outcome Interaktion: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI

Im Fokus der beiden im Folgenden dargestellten Interaktionsanalysen stand das funktionelle Outcome bzw. die Schlaganfallschwere bei:

- 1) Patient*innen mit/ohne > 70%iger Stenose der extrakraniellen A. carotis interna bzw.
- 2) Patient*innen mit/ohne endovaskulärer Behandlung (Stent/PTA) der extrakraniellen A. carotis interna.

Untersucht wurde, inwiefern diese Faktoren (ACI-Stenose bzw. endovaskuläre Behandlung mit PTA/Stent) einen Einfluss auf das Outcome von Patient*innen mit bzw. ohne medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung haben. Abbildung 15 stellt die Zusammensetzung der an den Interaktionsanalysen beteiligten Patient*innen dar.

Abbildung 15: Zusammensetzung des an den Interaktionsanalysen beteiligten Patient*innenkollektivs



Angabe der relativen Häufigkeiten als „gültige Prozente“. MT steht für mechanische Thrombektomie; ACI, A. carotis interna; TAH, Thrombozytenaggregationshemmer; PTA, perkutane transluminale Angioplastie.

3.5.1 Antithrombotische Vorbehandlung und Stenose der extrakraniellen A. carotis interna

Innerhalb des Kollektivs der thrombektomierten, jedoch nicht zusätzlich intravenös lysierten Patient*innen (n = 1808) wurde bei 320 Patient*innen (18,4 %) eine > 70%ige Stenose der extrakraniellen A. carotis interna ipsilateral zur intrakraniellen Gefäßokklusion festgestellt.

Wie im Folgenden dargestellt, hatte der jeweilige interaktive Term (vgl. Kapitel 2.3.3.2) in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das untersuchte funktionelle Outcome bzw. die Schlaganfallschwere. Da es folglich auch keinen Hinweis auf Unterschiede zwischen Patient*innen mit und ohne ACI-Stenose (bei unterschiedlicher Anzahl an TAH in der Prämedikation) gab, wurde auf eine separate Regression für diese Gruppen verzichtet.

3.5.1.1 Grad der Behinderung (mRS)

Patient*innen mit > 70%iger Stenose der ACI und fehlender antithrombotischer Prämedikation hatten zu den Erhebungszeitpunkten der mRS häufiger ein gutes Ergebnis als Patient*innen mit vorbestehender TAH-Therapie.

In der univariaten Analyse erwies sich der interaktive Term bei Patient*innen ohne TAH-Therapie (15 %) gegenüber 1 TAH (14,1 %, p 0,047) bzw. gegenüber 1-2 TAH (13,3 %, p 0,035) als signifikante Einflussgröße auf ein gutes funktionelles Outcome 24 Stunden nach Schlaganfall (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Univariate und multivariable Interaktionsanalyse: mRS ≤ 2 nach 24 Stunden

	Univariate Analyse ^{*1}	Multivariable Analyse ^{*2}
TAH (n/alle Fälle = %) x IVT	p-Wert (Inter)	p-Wert (Inter)
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 1 (77/548 = 14,1 %)	0,047	0,528
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 2 (6/74 = 8,1 %) ^{**2}	0,474	0,999
1 (77/548 = 14,1 %) vs. 2 (6/74 = 8,1 %) ^{**2}	0,983	0,999
0 (149/996 = 15,0 %) vs. 1-2 (83/622 = 13,3 %)	0,035	0,555

*p-Wert (Inter) steht für p-Wert des interaktiven Terms; TAH, Thrombozytenaggregationshemmer; IVT, intravenöse Thrombolyse. ^{*1} p-Wert (Inter) abgeleitet aus binär logistischer Regression. ^{*2} p-Wert (Inter) abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Anzahl TAH, Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Anzahl TAH, Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.*

Für ein gutes funktionelles Outcome 90 Tage nach Schlaganfall erwies sich der interaktive Term bei Patient*innen ohne TAH (35,6 %) gegenüber Patient*innen mit mindestens 1 TAH (29,0 %, p 0,013) bzw. 2 TAH (26,4 %, p 0,030) gemäß der univariaten Analyse als signifikant (siehe Tabelle 28).

In der multivariablen Analyse zeigte die Interaktion des Faktors „ACI-Stenose > 70 %“ und Prämedikation mit 1-2 TAH gegenüber 0 TAH mit einem p-Wert von 0,060 (mRS ≤ 2 nach 90 Tagen) jedoch lediglich noch eine Tendenz zur Signifikanz.

Tabelle 28: Univariate und multivariable Interaktionsanalyse: mRS ≤ 2 nach 90 Tagen

	Univariate Analyse ^{*1}	Multivariable Analyse ^{*2}
TAH (n/alle Fälle = %) x IVT	p-Wert (Inter)	p-Wert (Inter)
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 1 (158/539 = 29,3 %)	0,058	0,187
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 2 (19/72 = 26,4 %) ^{**2}	0,030	0,163
1 (158/539 = 29,3 %) vs. 2 (19/72 = 26,4 %) ^{**2}	0,100	0,227
0 (330/928 = 35,6 %) vs. 1-2 (177/611= 29,0 %)	0,013	0,060

*p-Wert (Inter) steht für p-Wert des interaktiven Terms; TAH, Thrombozytenaggregationshemmer; IVT, intravenöse Thrombolyse. ^{*1} p-Wert (Inter) abgeleitet aus binär logistischer Regression. ^{*2} p-Wert (Inter) abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Anzahl TAH, Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, Krankheitsvorgeschichte (vgl. Kapitel 2.4.2), i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS. ^{**2} Multivariable Analyse mit Gruppe „2 TAH“ angepasst an Anzahl TAH, Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, mRS vor dem Schlaganfall, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation, ASPECTS.*

3.5.1.2 Schlaganfallsschweregrad (NIHSS)

Die Interaktion zwischen einer > 70%igen extrakraniellen ACI-Stenose und einer antithrombotischen Therapie erwies sich in den multivariablen linearen Regressionen hinsichtlich des Endpunktes der Schlaganfallsschwere (NIHSS) als nicht signifikant. Demnach kann kein Effekt auf die Schlaganfallsschwere nach 24 Stunden bzw. bei Entlassung angenommen werden.

3.5.2 Antithrombotische Vorbehandlung und interventionelle Therapie der extrakraniellen A. carotis interna

Von den insgesamt 320 Patient*innen der untersuchten Subgruppe, bei denen eine hochgradige Stenose der extrakraniellen A. carotis interna festgestellt wurde, erfolgte bei 249 Patient*innen eine endovaskuläre Behandlung mittels PTA oder Stent (vgl. Kapitel 3.5, Abbildung 15). Aufgrund von statistisch nicht nachweisbarer Signifikanz des interaktiven Terms in der multivariablen Analyse für die untersuchten Outcomeparameter erfolgte keine getrennte Analyse für die jeweiligen Level der Stratifikationsvariablen (endovaskuläre Behandlung „ja“ bzw. „nein“).

3.5.2.1 Grad der Behinderung (mRS)

Die Interaktion erwies sich in der univariaten und multivariablen Regression für keine TAH-Gruppe als signifikante Einflussgröße auf ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 24 Stunden bzw. 90 Tage nach Schlaganfall. Relevante Unterschiede im Outcome zwischen Schlaganfallpatient*innen mit und ohne Intervention an der extrakraniellen ACI wurden durch die Analyse nicht nahegelegt.

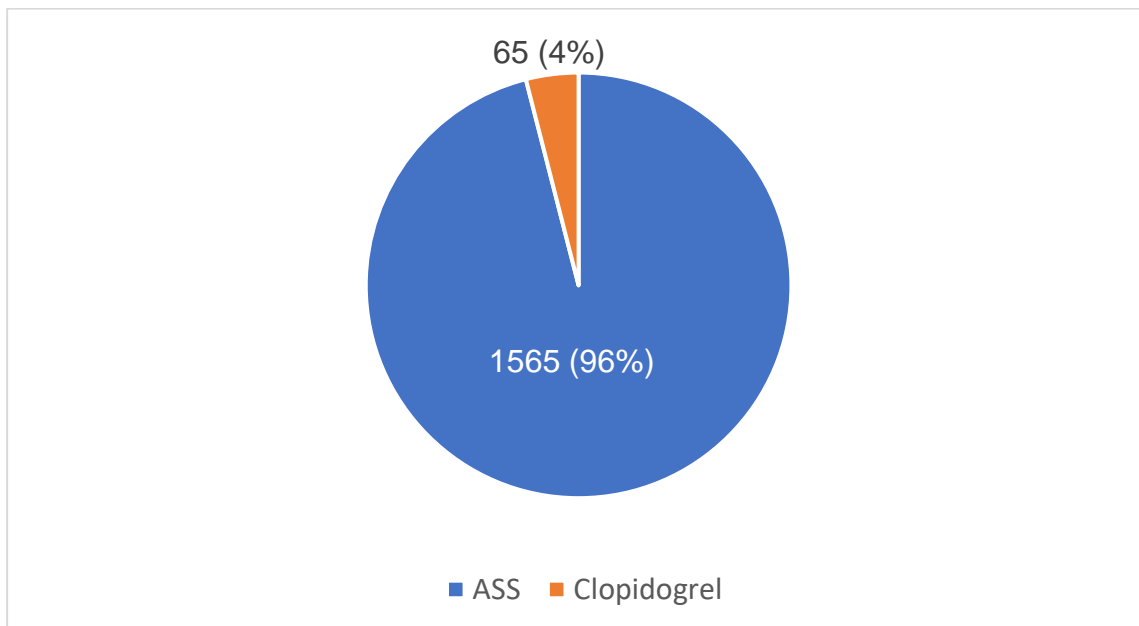
3.5.2.2 Schlaganfallschweregrad (NIHSS)

Ebenso konnte in der univariaten und multivariablen Interaktionsanalyse keine signifikante Einflussnahme der Interaktion aus Stent- bzw. PTA-Behandlung und antithrombotischer Prämedikation auf die Schlaganfallschwere nach 24 Stunden und bei Entlassung beobachtet werden.

3.6 Outcome: Vergleich ASS und Clopidogrel

Bei 1630 der insgesamt 4679 Patient*innen bestand bei Aufnahme ins Krankenhaus eine singuläre thrombozytenaggregationshemmende Therapie. Wie in Abbildung 16 dargestellt, entfiel ein Großteil (n = 1565, 96 %) auf ASS und nur ein vergleichsweise geringer Anteil auf Clopidogrel (n = 65, 4 %).

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung einer Prämedikation mit ASS bzw. Clopidogrel bei Patient*innen mit SAPT

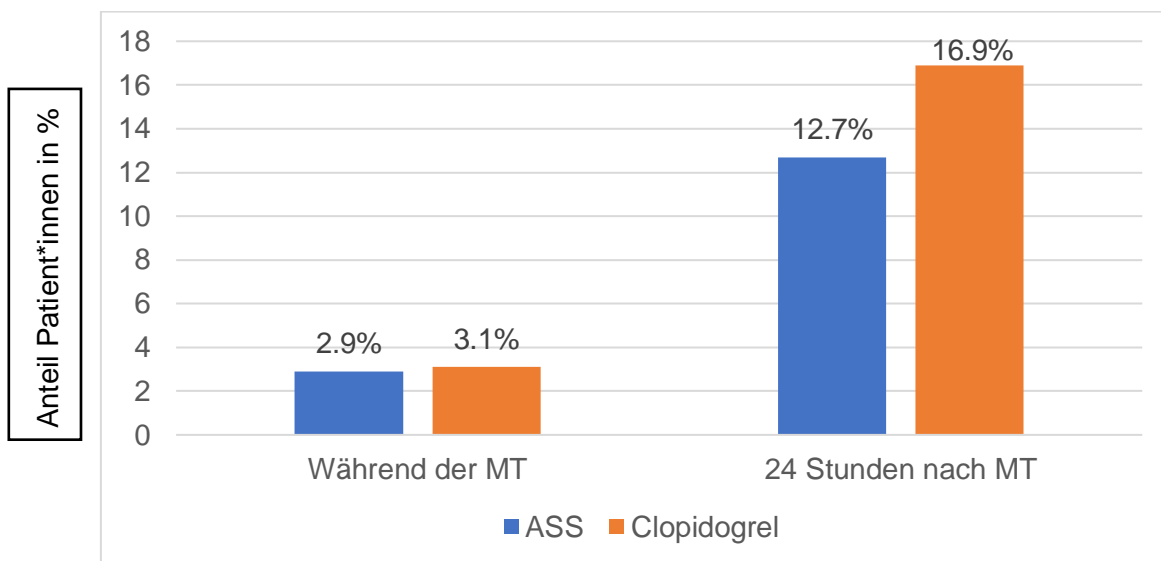


ASS steht für Acetylsalicylsäure.

3.6.1 Intrakranielle Blutungen

In Übereinstimmung mit der Häufigkeitsverteilung intrakranieller Blutungen im Gesamtkollektiv (vgl. Kapitel 3.2.1) traten, sowohl unter ASS als auch unter Clopidogrel, mehr intrakraniellen Blutungen 24 Stunden nach MT als während der MT auf (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17: Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Patient*innen mit ASS- bzw. Clopidogrel-Prämedikation



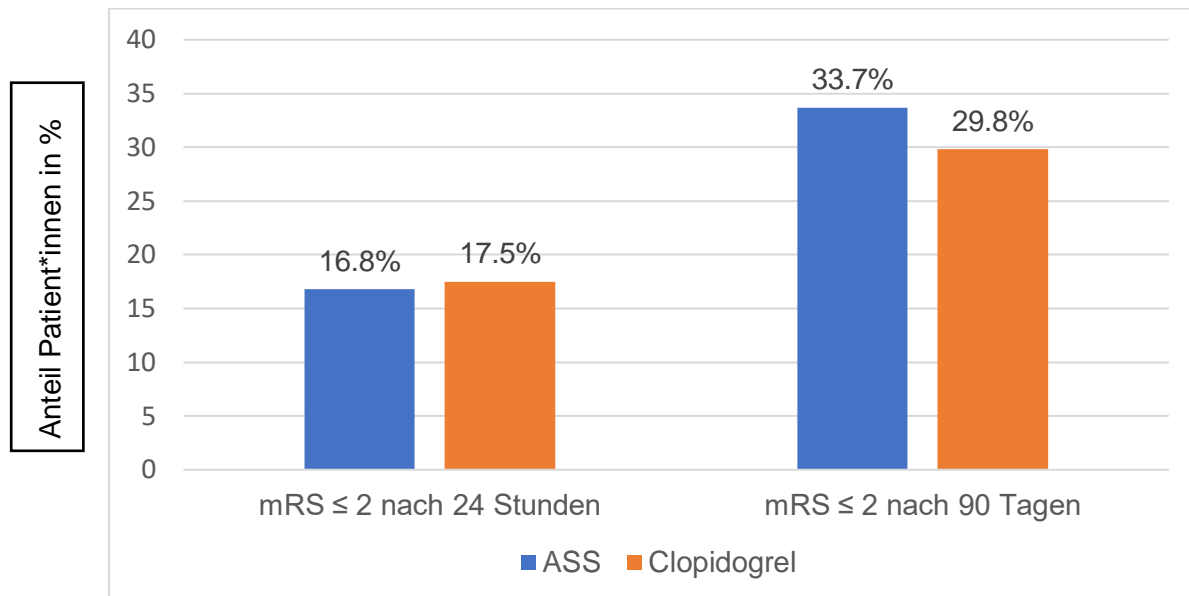
ASS steht für Acetylsalicylsäure.

Mit 16,9 % (11/65) vs. 12,7 % (198/1565), OR 1,235 [95 %-KI 0,566-2,696], p 0,597 war die Häufigkeit für eine intrakranielle Blutung bei den mit Clopidogrel vorbehandelten Patient*innen 24 Stunden nach Behandlung numerisch, jedoch statistisch nicht signifikant, höher als bei den mit ASS vorbehandelten Patient*innen. Zu beachten und in der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen sind die jeweils sehr niedrigen Fallzahlen der Clopidogrel-Gruppe.

3.6.2 Grad der Behinderung (mRS)

Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis ($mRS \leq 2$) war für beide Substanzgruppen ähnlich (siehe Abbildung 18), was sich in einem Quotenverhältnis von 1,516 [95 %-KI 0,695-3,303] nach 24 Stunden widerspiegelte. Mit 33,7 % (465/1378) gegenüber 29,8 % (17/57) war der Anteil jener, die einen $mRS \leq 2$ nach 90 Tagen erreichten, bei ASS-Patient*innen etwas höher. Jedoch hatte die eingesetzte Substanz (ASS oder Clopidogrel) zu keinem Erhebungszeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf ein gutes funktionelles Ergebnis.

Abbildung 18: Häufigkeit mRS ≤ 2 bei Patient*innen mit ASS- bzw. Clopidogrel-Prämedikation



ASS steht für Acetylsalicylsäure; mRS, modifizierte Rankin Skala.

3.6.3 Schlaganfallschweregrad (NIHSS)

Patient*innen der Clopidogrel-Gruppe (n = 53, Median 14, IQR 5-19) hatten 24 Stunden nach endovaskulärer Behandlung einen im Median höheren Schlaganfallschweregrad als Patient*innen der ASS-Gruppe (n = 1377, Median 11, IQR 4-19,5). Dieser Gruppenunterschied konnte in der multivariablen linearen Regression nicht als statistisch signifikant bestätigt werden (p 0,876). Patient*innen mit Clopidogrel-Vorbehandlung (n = 54) hatten bei Entlassung aus dem Krankenhaus jedoch einen um 3,1 Punkte [95 %-KI 0,032-6,168] signifikant höheren Wert auf der NIHSS als ASS-vortherapierte Patient*innen (n = 1287), p 0,048.

3.6.4 Reperfusionsergebnis

Für die Clopidogrel-Gruppe im Vergleich zu der ASS-Gruppe war die Chance auf eine erfolgreiche Reperfusion (88,5 % vs. 84 %) sowie Rekanalisation bei der ersten Passage (51,8 % vs. 45,1 %) jeweils numerisch etwas höher. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch weder in der univariaten noch in der multivariablen Analyse als statistisch signifikant (siehe Tabelle 29 und 30).

Tabelle 29: Univariate und multivariable Analyse: mTICI \geq 2b (Patient*innen mit SAPT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse * ¹		Multivariable Analyse * ²	
	OR (95 %-KI)	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
ASS (1294/1541 = 84 %) vs. Clopidogrel (54/61 = 88,5 %)	1,473 (0,662 - 3,274)	0,340	1,659 (0,393 - 6,995)	0,491

ASS steht für Acetylsalicylsäure; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation.

Tabelle 30: Univariate und multivariable Analyse: Passageanzahl bei MT = 1 (Patient*innen mit SAPT)

TAH (n/alle Fälle = %)	Univariate Analyse * ¹		Multivariable Analyse * ²	
	OR (95%-KI)	p-Wert	OR (95%-KI)	p-Wert
ASS (597/1325 = 45,1 %) vs. Clopidogrel (29/56 = 51,8 %)	1,310 (0,767- 2,237)	0,322	1,484 (0,833- 2,645)	0,181

ASS steht für Acetylsalicylsäure; KI, Konfidenzintervall. *¹ OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus χ^2 -Test nach Pearson. *² OR, 95 %-KI und p-Wert abgeleitet aus multivariabler binär logistischer Regression. Analyse angepasst an Alter, Geschlecht, NIHSS bei Aufnahme, i.v. Thrombolyse, Behandlungsverzögerung bis zur Rekanalisation.

4. Diskussion

Die kausale Therapie des ischämischen Schlaganfalls, im Sinne einer unverzüglichen Revaskularisation des verschlossenen Gefäßes, hat neben der Erhaltung lebenswichtiger Funktionen oberste Priorität im Behandlungsalgorithmus einer neurologischen Rettungsstelle und *Stroke Unit*. Bei Vorliegen der notwendigen Voraussetzungen sollte diese mittels MT erfolgen, wobei eine vorausgehende intravenöse Thrombolyse den Revaskularisationserfolg erhöhen kann (58).

Während der Nutzen einer sekundärpräventiven antithrombotischen Therapie nach einem Schlaganfallereignis bereits hinreichend belegt werden konnte (vgl. Kapitel 1.5), lag das Hauptaugenmerk dieser Arbeit nun auf den potenziellen Vorteilen und möglichen Risiken einer vorbestehenden Therapie mit TAH bei Schlaganfallpatient*innen, die mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden.

Anders als die intravenöse Thrombolyse erhöht die MT per se nicht das Risiko für eine intrakranielle Blutung (71, 100). Durch iatrogene Endothelschädigung und postinterventionelle Reokklusion können jedoch eingriffsassoziierte ischämische Komplikationen hervorgerufen werden (vgl. Kapitel 1.6). Insbesondere thrombektomierte Patient*innen könnten daher von einer antithrombotischen Vorbehandlung profitieren.

Bislang ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die möglichen Vorteile einer TAH-Vorbehandlung (u. a. eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche (mikrovaskuläre) Reperfusion (145-148, 171) oder ein gutes funktionelles Outcome (171)) mögliche Sicherheitsrisiken (höheres Risiko für eine ICH (171, 176) überwiegen.

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Gut ein Drittel aller Patient*innen des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs nahm zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses mindestens einen Thrombozytenaggregationshemmer ein. Dieses Ergebnis deckt sich mit der durchschnittlichen Häufigkeit einer antithrombotischen Vorbehandlung bei Patient*innen, die einen akuten Schlaganfall erleiden (168). Patient*innen mit zum Ereigniszeitpunkt bereits etablierter TAH-Therapie waren insgesamt älter, häufiger männlich, hatten durchschnittlich mehr kardiovaskuläre Vorerkrankungen und ein höheres Ausmaß an Behinderung als Patient*innen ohne thrombozytenaggregationshemmende Vortherapie.

Dieses im Allgemeinen für ein vorbelasteteres Patient*innenkollektiv sprechende Ergebnis zeigte sich auch in anderen themenverwandten Studien (144, 149, 169-171) und ist vermutlich mit medikamentösen primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zu erklären (107, 110, 172). Die Gruppen mit und ohne TAH-Vortherapie unterschieden sich hingegen nicht signifikant in der Schwere ihres Schlaganfalls, im ASPECT- bzw. mTICI-Score bei Aufnahme sowie in den interventionsbezogenen Zeitintervallen (vgl. Kapitel 3.1).

Die Ergebnisse der multivariablen Analysen zeigten, dass eine Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern weder Einfluss auf die Sicherheit der mechanischen Thrombektomie, noch auf das funktionelle bzw. prozedurale Outcome oder die Schlaganfallsschwere nach MT hatte. Dies traf sowohl auf Patient*innen des Gesamtkollektivs als auch auf Patient*innen, die nur mechanisch thrombektomiert wurden zu. Ebenso konnte für die untersuchten Interaktionen, zwischen vorbestehender antithrombotischer Therapie und intravenöser Thrombolyse bzw. hochgradiger ACI-Stenose und interventioneller Behandlung der ACI, keine signifikante Einflussnahme auf einen der untersuchten Outcomeparameter nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden keine Unterschiede zwischen ASS und Clopidogrel festgestellt. Einzig die Schlaganfallsschwere bei Entlassung war bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patient*innen signifikant ausgeprägter als unter ASS-Vortherapie (zu den Einschränkungen, siehe Kapitel 4.5).

4.2 Hauptanalyse und Interaktionsanalyse (antithrombotische Vorbehandlung und IVT) im Gesamtkollektiv

4.2.1 Intrakranielle Blutungen

Nach Auswertung der in dieser Arbeit untersuchten Daten war die Rate an intrakraniellen Blutungen nach MT, bei Vorbehandlung mit mindestens einem TAH in der Gesamtpopulation, nicht signifikant höher als bei Patient*innen ohne vorbestehende antithrombotische Medikation (vgl. Kapitel 3.2.1).

In der Interaktionsanalyse (IVT x TAH) war der interaktive Term für eine intrakranielle Blutung während der Behandlung bei Patient*innen mit 0 vs. 1 TAH bzw. 0 vs. 1-2 TAH signifikant. Daraufhin wurde eine separate Regression für Patient*innen mit IVT und ohne IVT durchgeführt (vgl. Kapitel 3.3.1). Eine intrakranielle Blutung trat bei Patient*innen ohne IVT und mit 1 TAH (2,4%) bzw. 1-2 TAH (2,6%) seltener auf als bei Patient*innen ohne IVT und ohne TAH (3,2%) (vgl. Kapitel 3.3.1, Tabelle 18). Dieser scheinbar protektive Effekt einer TAH-Vorbehandlung ist jedoch in Anbetracht der jeweils kleinen Fallzahl von Patient*innen mit einer intrakraniellen Blutung und dem Fehlen von statistischer Signifikanz am ehesten zufällig entstanden.

In Übereinstimmung mit den in dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen berichteten die meisten Studien (144, 149, 169, 170, 173, 174) kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Vorbehandlung mit TAH, nach endovaskulärer Behandlung. Broeg-Morvay et al. verglichen darüber hinaus das Outcome bzw. das Auftreten von Blutungskomplikationen zwischen TAH-naiven und TAH-vorbehandelten bzw. periprozedural antithrombotisch behandelten Patient*innen nach Bridging-Therapie. Auch in dieser Studie wurde kein gehäuftes Auftreten von Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit einer Thrombozytenaggregationshemmung beobachtet (175).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer japanischen, randomisiert kontrollierten Studie, in welcher eine vorbestehende Therapie mit TAH als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen nach endovaskulärer Therapie identifiziert wurde (176). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch zu beachten, dass teilweise zusätzlich zur MT eine intraarterielle Thrombolyse durchgeführt und

insbesondere Thrombektomiekatheter der älteren Generation verwendet wurden, welche häufiger zu hämorrhagischen Komplikationen führen können (177). Da intrakranielle Blutungen in der asiatischen Bevölkerung vergleichsweise häufiger auftreten (150), könnte dies auch ein Grund für die relativ hohe Rate an hämorrhagischen Ereignissen in dieser japanischen Studie sein (170). Jedoch zeigte sich auch in einer Post Hoc Subgruppenanalyse (171) der niederländischen MR CLEAN-Studie (97), dass eine vorbestehende Therapie mit TAH, bei endovaskulär behandelten Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen assoziiert war. In der gleichen Studie ließ sich jedoch auch nachweisen, dass Patient*innen mit TAH-Vortherapie, bei erfolgreicher Reperfusion (mTICI \geq 2b), mehr als doppelt so häufig ein gutes funktionelles Outcome erreichten wie Patient*innen ohne TAH-Vortherapie (vgl. Kapitel 4.2.4, Reperfusionsergebnis).

Nur teilweise differenzieren die zum Zeitpunkt der Literatursichtung publizierten Studien zwischen einer singulären und einer dualen antithrombotischen Therapie.

Bei den zumeist kleineren Beobachtungsstudien (Merlino et al. (170), n = 100, Broeg-Morvay et al. (175), n = 231, Sogiura et al. (176), n = 226) war eine Subgruppenanalyse aufgrund der oft geringen Fallzahl der DAPT-Gruppe nicht möglich oder sinnvoll.

Van de Graaf et al. (144) entschieden sich trotz einer vergleichsweise großen Studiengesamtpopulation (n = 3154), auf Grund der dennoch vergleichsweise geringen Fallzahl der DAPT-Patient*innen (n = 97) ebenfalls gegen eine solche Subgruppenanalyse.

Couture et al. (149) veröffentlichten im Jahr 2021 hingegen die Ergebnisse einer Studie des französischen Registers für endovaskuläre Therapie bei ischämischem Schlaganfall, in welcher der Einfluss einer TAH-Vortherapie auf das Outcome von mechanisch thrombektomierten Patient*innen untersucht wurde. Aufgrund einer relativ hohen Fallzahl von n = 2939 konnte auch eine separate Analyse von Patient*innen mit DAPT (n = 77) durchgeführt werden. Das Outcome dieser Subgruppe wurde jenen mit singulärer TAH-Therapie gegenübergestellt, wobei sich die Gruppen in keiner der untersuchten Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsergebnisse unterschieden und damit mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen. Auch Pandhi et al. (169) und Mulder et al. (171) kamen zu dem Schluss, dass sich die Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen (sICH) bei Patient*innen mit vorbestehender SAPT bzw. DAPT nicht wesentlich voneinander unterscheidet. Eine multizentrische chinesische Studie (174) konnte darüber

hinaus zeigen, dass eine duale antithrombotische Therapie gegenüber keiner mit einem besseren klinischen Ergebnis nach drei Monaten assoziiert war (vgl. Kapitel 4.2.2, modifizierte Rankin Skala), ohne dass sich dadurch das Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung erhöhte.

4.2.2 Grad der Behinderung (mRS)

In den meisten Metaanalysen, Reviews und Beobachtungsstudien, die den Einfluss einer vorbestehenden TAH-Therapie bei thrombektomierten Schlaganfallpatient*innen untersuchten, zeigte sich nach drei Monaten ein eher neutraler Effekt auf das funktionelle Ergebnis (126, 143, 144, 149, 169-171).

Auch in der vorliegenden Arbeit ließen sich im multivariablen Regressionsmodell für keinen der untersuchten Erhebungszeitpunkte der modifizierten Rankin Skala signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich des Behinderungsgrades nach Schlaganfall feststellen. Patient*innen ohne vorbestehende TAH-Therapie hatten zwar häufiger ein gutes funktionelles Outcome als Patient*innen mit SAPT oder DAPT, jedoch hatten sie auch seltener Vorerkrankungen bzw. eine Behinderung vor Aufnahme und waren durchschnittlich etwas jünger (vgl. Kapitel 3.1). Diese Tatsache könnte das signifikant bessere funktionelle Outcome bei TAH-naiven Patient*innen in der univariaten Analyse erklären, welches nach Adjustierung für eben diese vorbestehenden Faktoren nicht mehr vorhanden war.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in zwei weiteren Studien (170, 175). So war in einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie von Merlino et al. (170) das funktionelle Outcome in der unadjustierten Analyse bei TAH-naiven Patient*innen nach drei Monaten, trotz einer geringeren Rekanalisierungsrate, signifikant besser als bei Patient*innen mit vorbestehender TAH-Therapie. Nach Adjustierung für den Behinderungsgrad vor Schlaganfall, der bei TAH-vorbehandelten Patient*innen deutlich schlechter war, ließ sich dieses Ergebnis in der multivariablen Analyse nicht bestätigen. Entsprechende univariat ermittelte Ergebnisse bei Broeg-Morvay et al. (175) wurden nicht in einer multivariablen Analyse überprüft, so dass das überlegene klinische Outcome TAH-naiver Patient*innen mit Vorsicht interpretiert werden muss.

Hingegen war eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bei Huo et al. (174) gegenüber keiner vorbestehenden TAH-Therapie mit einem exzellenten klinischen Ergebnis nach drei Monaten assoziiert (OR 5,405 [95 %-KI 1,614-18,102], p 0,006). Nach Meinung der Autor*innen könnte die im Vergleich zu anderen Studien und im Vergleich zu TAH-naiven Patient*innen höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen von insgesamt 91,6 % das funktionelle Outcome positiv beeinflusst haben. Eine Assoziation zwischen vorbestehender TAH-Therapie und erfolgreicher Rekanalisation konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden.

Auch im Hinblick auf die Interpretation des funktionellen Outcomes gibt es Faktoren, die sich zwischen den Studien unterscheiden und die beachtet werden müssen.

So wurden in der vorliegenden Promotionsarbeit sowie in einigen anderen Studien (169, 170, 175) Patient*innen mit Verschluss der vorderen und der hinteren Zirkulation (vertebrobasiläres Stromgebiet) untersucht. Vertebrobasiläre Gefäßverschlüsse sind meist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert (85). Das funktionelle Outcome könnte daher, anders als in Studien die nur Patient*innen mit Großgefäßverschlüssen des anterioren Stromgebietes (144, 149, 171) berücksichtigten, allgemein etwas schlechter sein. Mit 9,9 % gegenüber 12,7-20 % war der Anteil von Patient*innen mit Verschluss der A. basilaris in der vorliegenden Arbeit geringer als in den anderen Studien (169, 170, 175). Grundsätzlich sind vertebrobasiläre Verschlüsse in den jeweiligen Studien jedoch deutlich seltener vertreten als Verschlüsse der vorderen Zirkulation, wodurch ein unter Umständen schlechteres Outcome dieser Patient*innen vermutlich nur einen unwesentlichen Einfluss auf das allgemeine funktionelle Outcome hat und eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien somit dennoch möglich ist. Darüber hinaus ist das GSR ein Register von *Real-world-Daten*. Die Einschlusskriterien für die Thrombektomie scheinen großzügiger als in vielen RCTs, was sich in einem Patient*innenkollektiv widerspiegelt, dass älter und schwerer vorerkrankt ist sowie einen höheren prämorbidem mRS-Wert hat. Diese Eigenschaften (höheres Alter, höherer prämorbidem mRS) könnten ein schlechteres funktionelles Outcome in unserer Population (gegenüber Patient*innen vieler anderer Studien) bedingen.

4.2.3 Schlaganfallschweregrad (NIHSS)

Hinsichtlich der mittels der NIHSS quantifizierten Schlaganfallschwere wurde in dieser Arbeit bei antithrombotisch vorbehandelten Patient*innen nach 24 Stunden und bei Entlassung ein ausgeprägterer Befund festgestellt als bei TAH-naiven Patient*innen. Ähnlich der multivariablen Analyse des funktionellen Outcomes konnten jedoch auch diese Ergebnisse nach Adjustierung nicht bestätigt werden. Dies legt den Verdacht einer wesentlichen Einflussnahme der Faktoren Alter und Vorerkrankungen auf das Ergebnis nahe (178). Die Schlaganfallschwere wurde in anderen Studien nur selten untersucht. Van de Graaf et al. (144) verglichen die NIHSS 24-48 Stunden nach endovaskulärer Therapie zwischen Patient*innen mit und ohne vorbestehende TAH und Mulder et al. untersuchten in der MR CLEAN-Post Hoc Analyse (171) die Schlaganfallschwere bei Entlassung. In beiden Fällen zeigte sich, ähnlich den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, keine Assoziation zwischen einer vorbestehenden TAH und der Schlaganfallschwere.

4.2.4 Reperfusionsergebnis

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss einer vorbestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern auf das Rekanalisationsergebnis oder den *First Pass Effect* nachgewiesen werden. So unterschied sich weder der Anteil an Patient*innen, die erfolgreich reperfundiert wurden, noch die Häufigkeit der erfolgreichen Passagen beim ersten Versuch zwischen Patient*innen mit und ohne Thrombozytenaggregationshemmung (vgl. Kapitel 3.2.4 und 3.2.5).

Ebenso wurde in den meisten themenverwandten Studien (126, 144, 149, 173, 174) keine Assoziation zwischen einer vorbestehenden Therapie mit TAH und der Rate an erfolgreichen Rekanalisationen festgestellt.

Hingegen zeigte sich in einer italienischen, monozentrischen Beobachtungsstudie (170) signifikant häufiger eine erfolgreiche Rekanalisation (91,2 % vs. 74,2 %, p 0,04) bei prähospitaler TAH-Therapie. In der multivariablen Analyse erwies sich die Vorbehandlung mit TAH als signifikanter Einflussfaktor, der die Chance auf eine erfolgreiche Rekanalisation erhöhte (OR 3,58 [95 %-KI 1,41-13,25], p 0,04). Zu beachten ist allerdings, dass in der multivariablen Analyse nur für die Variable „Schlaganfall

aufgrund von Atherosklerose einer großen Arterie“ (170) adjustiert wurde. In den meisten anderen Studien hingegen für Alter, Vorerkrankungen sowie weitere das Rekanalisationsergebnis potenziell beeinflussende Faktoren.

Auch Pandhi et al. (169) konnten eine signifikant höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen (mTICI \geq 2b) bei TAH-vorbehandelten gegenüber TAH-naiven Patient*innen feststellen (77 % vs. 61 %, p 0,013). Diese Beobachtung bestätigte sich auch in der multivariablen Analyse. Eine prähospitale TAH-Therapie war mit einer höheren Chance auf eine erfolgreiche Rekanalisation assoziiert (OR 2,18 [95 %-KI 1,01-4,73], p 0,048). Zusätzlich konnte in einer Interaktionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen einer TAH-Vortherapie und einer erfolgreichen Rekanalisation bei Patient*innen, die eine Bridging-Therapie erhalten hatten, festgestellt werden. Anders als bei Merlino et al. (170) konnte diese Assoziation aus prähospitaler antithrombotischer Behandlung und erfolgreicher Rekanalisation bei alleiniger MT nicht nachgewiesen werden, sodass die Autor*innen davon ausgehen, dass die erhöhte Rekanalisationsrate durch die zusätzliche IVT beeinflusst wird (169). Nicht auszuschließen, so Couture et al. (149), sind zusätzliche molekulare Wechselwirkungen zwischen rtPA und Aspirin (177), die die Rekanalisationsrate verbessern und so das Ergebnis bei Pandhi et al. erklären könnten. Entsprechende Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen. Die Interaktion des Faktors „intravenöse Thrombolyse“ und antithrombotische Therapie erwies sich nicht als signifikante Einflussgröße auf einen der untersuchten Ergebnisparameter (vgl. Kapitel 3.3).

In der Sekundäranalyse der MR CLEAN-Studie von Mulder et al. war die Rate an erfolgreichen Reperfusionen zwar in beiden Gruppen (TAH-Vortherapie ja und nein) gleich hoch (jeweils mTICI \geq 2b = 59 %), die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Outcome war bei thrombektomierten Patient*innen mit erfolgreicher Reperfusion und vorbestehender TAH-Therapie jedoch doppelt so hoch wie bei Patient*innen ohne TAH-Vortherapie (39 % vs. 18 %, p 0,025). Das im Vergleich bessere funktionelle Outcome bei Patient*innen mit antithrombotischer Vorbehandlung kann nach Meinung der Autor*innen auf eine möglicherweise damit im Zusammenhang stehende verbesserte Rekanalisation kleiner, distaler Gefäße zurückgeführt werden (171).

4.3 Subgruppenanalyse: Alleinige mechanische Thrombektomie

Nach Empfehlung der DGN (58) sollen Thrombozytenaggregationshemmer zur Rezidivprävention innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach Schlaganfallereignis verabreicht werden (vgl. Kapitel 1.5).

Über den genauen Zeitpunkt, wann die antithrombotische Therapie bei alleiniger MT verabreicht werden sollte, herrscht bislang kein Konsens. Eine möglichst frühzeitige Verabreichung von TAH könnte das Outcome betroffener Patient*innen verbessern, jedoch auch das Risiko für eine Blutungskomplikation erhöhen (179). Um sich diesen Überlegungen eines möglichen Nutzens einer frühen prä- oder periinterventionell zu beginnenden Behandlung anzunähern, bzw. aus den Daten des GSR zu approximieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Subgruppenanalyse von Patient*innen mit alleiniger MT durchgeführt. Dies erfolgte unter der Annahme, dass eine vorbestehende TAH-Therapie bei thrombektomierten Patient*innen, die nicht systemisch lysiert wurden, annähernd mit dem Effekt einer frühen d. h. periprozeduralen TAH-Gabe vergleichbar ist, da der Einfluss einer antithrombotischen Medikation auf die untersuchten Outcomeparameter unabhängig vom stark blutverdünnenden Effekt einer systemischen Thrombolyse beurteilt werden kann.

Für diese Subgruppe zeigte sich, dass die Einnahme von mindestens einem Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko für eine intrakranielle Blutung zu keinem der untersuchten Zeitpunkte erhöhte und auch alle weiteren Outcomeparameter nicht mit einer vorbestehenden TAH-Therapie assoziiert waren (vgl. Kapitel 3.4). Einzig der *First Pass Effect* wurde bei Patient*innen mit vorbestehender antithrombotischer Therapie (mit 1 bzw. mindestens 1 TAH) häufiger beobachtet als bei Patient*innen ohne antithrombotische Therapie. Dieser Unterschied war allerdings nur in der univariaten Analyse statistisch signifikant. Des Weiteren unterschied sich die Rate erfolgreicher Rekanalisationen nicht zwischen Patient*innen mit und ohne antithrombotische Vortherapie, so dass insgesamt ein neutraler Effekt durch eine solche Prämedikation auf die prozeduralen Ergebnisparameter festgestellt wurde.

Studien, die den Einfluss einer periprozeduralen Therapie mit TAH bei mechanischer Thrombektomie untersuchten, kamen zu heterogenen Ergebnissen. So zeigte ein systematisches Review, dass die periprozedurale antithrombotische Therapie während

der MT das Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung um 6 – 17 % erhöhen kann, der Effekt auf die funktionelle Unabhängigkeit jedoch insgesamt neutral ist (143). MR CLEAN-MED (180) ist eine erst kürzlich veröffentlichte, randomisiert kontrollierte Studie, in der der Effekt einer periprozeduralen intravenösen Applikation von Aspirin bzw. unfraktioniertem Heparin auf das funktionelle Outcome bei mechanisch thrombektomierten Patient*innen untersucht wurde. Sie musste auf Grund einer erhöhten Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen bei Patient*innen, die adjunktiv mit Aspirin bzw. Heparin behandelt wurden, vorzeitig abgebrochen werden. Vorteilhafte Effekte auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Zwei Metaanalysen aus den Jahren 2019 (126) und 2021 (173) kamen hingegen zu dem Schluss, dass eine periprozedurale TAH-Gabe, die unmittelbar auf die endovaskuläre Therapie folgt bzw. die ergänzend zur MT verabreicht wird, weder das Risiko für intrakranielle Blutungen signifikant erhöht noch mit einer verbesserten Rekanalisationsrate bzw. einem guten funktionellen Outcome assoziiert ist.

In einer Subgruppenanalyse bei Guo et al. zeigte sich jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit für funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten sowie für eine erfolgreiche Rekanalisation mit einer periprozeduralen, intravenösen Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Tirofiban assoziiert sein könnte (173). Weitere unlängst veröffentlichten Studien konnten ebenfalls vielversprechende Ergebnisse einer periprozeduralen TAH-Therapie nachweisen (181-183). Insbesondere bestätigte auch eine randomisiert kontrollierte Studie, dass die Kombination aus mechanischer Thrombektomie und intrazerebraler Tirofiban-Injektion mittels eines Mikrokatheters zu einer signifikant höheren Rate an erfolgreichen Revaskularisationen, einer geringer ausgeprägten Schlaganfallschwere nach sieben Tagen sowie einem besseren klinischen Outcome nach 90 Tagen führt als die alleinige Thrombektomie (184). Eine weitere Studie berichtete hingegen signifikant höhere Raten an tödlichen intrakraniellen Blutungen bei einem zugleich signifikant besseren funktionellen Outcome nach drei Monaten unter periprozeduraler Tirofiban-Therapie (185).

Wie bereits in Kapitel 3.4 beschrieben, erwies sich eine vorbestehende antithrombotische Therapie bei Patient*innen mit alleiniger MT in der vorliegenden Arbeit als sicher, hatte jedoch abweichend von einigen der unlängst veröffentlichten Studien keinen signifikanten Einfluss auf das prozedurale bzw. klinische Outcome. Zu beachten ist, dass bei der

überwiegenden Mehrheit der anderen Studien die periprozedurale Gabe von Glycoprotein-IIb-IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (auch: GP-IIb-IIIa-Inhibitoren) untersucht wurde. Obgleich diese Medikamentengruppe ebenfalls die Plättchenaktivierung hemmt und somit zu den Thrombozytenaggregationshemmern gezählt wird (186), unterscheidet sich ihr Wirkansatz von den in dieser Arbeit untersuchten Substanzen. Zudem erfolgte die periprozedurale Applikation der antithrombotischen Substanzen in den meisten anderen genannten Studien, abweichend von der oralen antithrombotischen Prämedikation mit ASS bzw. Clopidogrel, überwiegend intravenös bzw. teilweise intrazerebral über einen Mikrokatheter. Nicht zuletzt wurden die Tirofiban-Studien vor allem an der asiatischen Bevölkerung durchgeführt. Da sich die Ätiologie für den ischämischen Schlaganfall zwischen asiatischer und westlicher Bevölkerung teilweise stark unterscheidet, etwa durch eine vergleichsweise höhere Prävalenz für intrakranielle Atherosklerose in asiatischen Ländern, sind die Ergebnisse nicht unmittelbar auf Patient*innen westlicher Abstammung übertragbar (183, 187). Diese Unterschiede sowie der Umstand, dass Patient*innen der in dieser Arbeit untersuchten Subgruppe keine periprozedurale, sondern eine vorbestehende TAH-Therapie erhalten hatten, müssen hervorgehoben werden. Sie könnten die teilweise abweichenden Ergebnisse der anderen Studien erklären.

4.4 Interaktionsanalyse: Antithrombotische Vorbehandlung bei hochgradiger ACI-Stenose bzw. bei interventioneller Therapie der ACI

Einen Sonderfall in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls stellt der Verschluss bzw. die hochgradige Verengung der extrakraniellen A. carotis interna mit zusätzlichem ipsilateralen, intrakraniellen Großgefäßverschluss dar (143, 188, 189).

In der vorliegenden Arbeit hatten 18,4 % der ausschließlich mechanisch thrombektomierten Patient*innen eine > 70%ige Stenose der extrakraniellen A. carotis interna. Diese Daten decken sich mit der in der Literatur beschriebenen Prävalenz von Tandemläsionen bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall von 16-20 % (26).

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose wird empfohlen, dass ein Stenting der extrakraniellen ACI von einer dualen TAH-Therapie begleitet und anschließend als singuläre antithrombotische Therapie fortgesetzt werden sollte (22). Die Evidenz für diese Empfehlung ist jedoch in

Ermangelung randomisiert kontrollierter Studien unzureichend und basiert im Wesentlichen auf Erfahrungen aus der kardiologischen Koronarstentversorgung (22, 190).

In einem Review von van de Graaf et al. (143) wurde das Outcome von Patient*innen mit Tandemläsion, die mechanisch thrombektomiert, zum Teil zusätzlich an der extrakraniellen A. carotis interna gestentet und im Rahmen des CAS periprozedural antithrombotisch behandelt wurden, aus verschiedenen Studien gegenübergestellt. Die Schlaganfallschwere wurde nur in zwei der im Review untersuchten Studien erhoben, wobei nicht gesondert auf eine mögliche Assoziation mit einer antithrombotischen Behandlung eingegangen wurde (36, 188). Ein gutes klinisches Outcome im Sinne von funktioneller Unabhängigkeit ($mRS \leq 2$) wurde bei mindestens 29 % und maximal 70 % der Patient*innen mit Tandemläsion erreicht, wobei keine Studie relevante Effekte durch eine begleitende TAH auf das funktionelle Outcome berichtete (143).

Hingegen zeigte eine multizentrische, retrospektive Studie, dass Schlaganfallpatient*innen mit Tandemläsion, die periprozedural zum CAS und zur MT doppelt antithrombotisch behandelt wurden, ein überlegenes funktionelles Outcome hatten (26). Auch Barkat et al. kamen in ihrer 2017 veröffentlichten Metaanalyse zu dem Schluss, dass das Risiko für eine TIA bei Stentversorgung der extrakraniellen A. carotis interna signifikant niedriger war, wenn die Patient*innen periprozedural doppelt antithrombotisch behandelt wurden, ohne dass sich das Risiko für eine hämorrhagische Komplikationen dadurch erhöht hätte (191). In ähnlicher Weise könnten Schlaganfallpatient*innen mit hochgradiger extrakranieller ACI-Stenose, die sich aufgrund eines intrakraniellen Großgefäßverschlusses einer MT unterziehen, auch von einer bereits vorbestehenden Therapie mit TAH profitieren. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für die Interaktion aus einer vorbestehenden antithrombotischen Therapie und einer hochgradigen Stenose bzw. einer interventionellen Behandlung der extrakraniellen ACI jedoch kein signifikanter Einfluss auf das funktionelle Outcome bzw. die Schlaganfallschwere bei Patient*innen nach MT (vgl. Kapitel 3.5). Dabei muss betont werden, dass eine antithrombotische Langzeittherapie nicht mit der akuten Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern während des CAS (und ggf. der MT) gleichzusetzen ist. Die Ergebnisse der weiteren hier besprochenen Studien, in denen der

Effekt einer periprozedural zum CAS verabreichten TAH-Therapie untersucht wurde, sind somit nicht direkt mit den Ergebnissen dieser Arbeit zu vergleichen.

4.5 Vergleich ASS und Clopidogrel

CAPRIE (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) (192) stellte eine der ersten großen randomisierten Studien dar, in denen die Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin (325 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) in der Langzeitanwendung bei Patient*innen mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen miteinander verglichen wurden. Hinsichtlich der Risikoreduktion eines kardio- oder zerebrovaskulären Ereignisses erwies sich Clopidogrel gegenüber Aspirin als überlegen. Auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie intrakranielle und gastrointestinale Blutungen traten unter Aspirin häufiger auf als unter Clopidogrel.

Vorteilhafte Ergebnisse einer Therapie mit Clopidogrel gegenüber Aspirin zeigte auch ein systematisches Review aus dem Jahr 2019 von Paciaroni et al., in dem die Thrombozytenaggregationshemmer Aspirin bzw. Clopidogrel zur Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall verglichen wurden. Das Risiko für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und hämorrhagische Ereignisse (etwa intrakranielle oder gastrointestinale Blutungen) war in der Clopidogrel-Gruppe signifikant niedriger als in der ASS-Gruppe (193). Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Dosis von 325 mg ASS pro Tag, wie sie in den meisten der im Review verglichenen Studien verwendet wurde, höher ist, als es heute in Deutschland zur Sekundärprävention nach Schlaganfall empfohlen wird (vgl. Kapitel 1.5). Möglicherweise könnte die höhere Rate an Blutungsereignissen auch dadurch erklärt werden.

In Deutschland wird, wegen der „grundsätzlich positiven Evidenz für den Einsatz aller TAH“ (108) und uneinheitlicher Empfehlungen internationaler Leitlinien, die Wahl über die individuell am besten geeignete Substanz dem verschreibenden Arzt bzw. der verschreibenden Ärztin überlassen (108). In Übereinstimmung dazu konnte in der vorliegenden Arbeit weder für ASS noch für Clopidogrel ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung festgestellt werden.

Anders als in den bereits publizierten und im Review von Paciaroni et al. (193) berücksichtigten Studien wurden in dieser Arbeit auch klinische und prozedurale Ergebnisparameter zwischen den beiden Substanzvertretern verglichen. Trotz einer leicht höheren Rate, erfolgreicher Reperfusionen und *First Pass Effecte*, bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patient*innen erwies sich dieser Unterschied gegenüber der ASS-Gruppe nicht als statistisch signifikant. Auch hinsichtlich des funktionellen Ergebnisses nach 24 Stunden bzw. nach 90 Tagen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen ASS und Clopidogrel festgestellt werden. Die Schlaganfallschwere war bei mit ASS vorbehandelten Patient*innen nach 24 Stunden und bei Entlassung aus dem Krankenhaus etwas geringer als bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patient*innen. Dies war jedoch nur für den NIHSS-Wert zum Entlasszeitpunkt statistisch signifikant.

Unter Berücksichtigung des in dieser Arbeit verwendeten explorativen Studiendesigns, bei dem nicht für multiples Testen adjustiert wurde, und einem p-Wert, der mit 0,048 nur knapp unterhalb des Signifikanzniveaus lag, muss jedoch am ehesten von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden. Ob sich eine Vortherapie mit ASS, verglichen mit Clopidogrel, tatsächlich positiver auf die Schlaganfallschwere bei Entlassung auswirkt, müsste in größeren randomisierten Studien untersucht werden, insbesondere da die Fallzahl der Clopidogrel-Gruppe (n = 54) wesentlich kleiner war als die der ASS-Gruppe (n = 1287).

4.6 Annahme der Hypothesen und Einschränkungen der Arbeit

Die im Kapitel 1.6.1 dargelegten Hypothesen, dass eine vorbestehende antithrombotische Medikation bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall nicht mit dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen, dem funktionellen bzw. prozeduralen Outcome sowie der Schlaganfallschwere assoziiert ist, konnten unter Berücksichtigung der erhobenen Ergebnisse nicht verworfen werden. Der insgesamt neutrale Effekt einer antithrombotischen Vorbehandlung bei Schlaganfallpatient*innen, die sich einer mechanischen Thrombektomie unterziehen, wurde auch von Couture et al. (149) nach Auswertung der Daten des französischen Registers für endovaskuläre Behandlung bei ischämischem Schlaganfall festgestellt (vgl. Kapitel 4.2).

Die Hypothese, dass sich die Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel in den untersuchten Endpunkten nicht voneinander unterscheiden, konnte ebenfalls nicht verworfen werden. Eine Ausnahme bildete hierbei die Schlaganfallschwere bei

Entlassung. Ob diese bei ASS-vorbehandelten Patient*innen weniger ausgeprägt ist als unter Clopidogrel-Vortherapie müsste jedoch in einer größeren Kohorte überprüft werden.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 4679 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall, die von 25 Zentren über einen Zeitraum von vier Jahren erhoben wurden, analysiert. Eine wesentliche Stärke dieser Arbeit stellen somit das multizentrische Studiendesign sowie der umfangreiche Datensatz dar, der es erlaubte auch Subgruppenanalysen mit ausreichender Fallzahl durchzuführen. Zusätzlich ist das GSR ein Register von *Real-world-Daten*. Die Versorgungspraxis von Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall in Deutschland wird somit realistisch wiedergespiegelt.

Gleichzeitig ist der retrospektive Charakter dieser Studie zu betonen. Ausgewertet wurden ausschließlich vom GSR gesammelte und somit bereits vorliegende Daten. Trotz einer Datenbereinigung mit Plausibilitätsprüfung können Fehler bei der Datendokumentation bzw. -übertragung nicht ausgeschlossen werden. Diese könnten die statistischen Analysen beeinflusst haben. Zudem konnten fehlende Daten einzelner Patient*innen im Nachhinein nicht ermittelt werden, weshalb diese von den statistischen Analysen ausgeschlossen werden mussten.

Darüber hinaus wurden intrakranielle Blutungen ohne Differenzierung nach klinischer Ausprägung (symptomatisch oder asymptomatisch) im Datensatz des GSR dokumentiert. Während symptomatische intrakranielle Blutungen meist als Blutungsnachweis in der kraniellen Computertomographie mit klinischer Verschlechterung bzw. Zunahme des NIHSS-Wertes um mindestens 4 Punkte definiert werden, können intrakranielle Blutungen auch asymptomatisch verlaufen (194, 195), sich jedoch ebenfalls negativ auf das funktionelle Outcome auswirken (196, 197). Aufgrund der fehlenden Trennung erfolgte eine gemeinsame Auswertung beider Ereignisse, was als potenzieller methodischer Mangel hervorgehoben werden muss.

Hinzu kommt, dass die Therapietreue einer regelmäßigen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und damit die tatsächlichen Wirkspiegel bei Patient*innen mit dokumentierter TAH-Vortherapie nicht im Nachhinein überprüft werden konnten. Dieser Umstand könnte die erhobenen Ergebnisse beeinflusst haben und muss daher bei ihrer Interpretation berücksichtigt werden.

Die Datenauswertung erfolgte, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, mit Hilfe eines Statistikprogrammes, so dass eine objektive Analyse gewährleistet werden konnte. Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen und verbleibende Ungleichgewichte zwischen den untersuchten Gruppen zu reduzieren, wurden neben der Thrombozytenaggregationshemmung weitere Variablen, die sich potenziell auf die untersuchten Outcomeparameter auswirken können, in die Analysen einbezogen. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass die Ergebnisse trotz Adjustierung durch weitere, nicht berücksichtigte Faktoren beeinflusst wurden. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Größen der miteinander verglichenen Gruppen zu erwähnen, wodurch es zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein könnte. Dies bezieht sich sowohl auf die untersuchten TAH-Gruppen (0, 1, 2 bzw. 1-2 TAH) als auch auf den Substanzvergleich ASS vs. Clopidogrel. Um diesem Problem zu begegnen, wurde versucht, bei kleiner Gruppengröße über eine Reduktion der ins multivariable Regressionsmodell eingeschlossenen Kovariaten (vgl. Kapitel 2.4.2) die statistische Stabilität zu wahren.

Wie bereits erwähnt, sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht repräsentativ für alle Thrombozytenaggregationshemmer, da ausschließlich Patient*innen mit Aspirin- bzw. Clopidogrel-Vorbehandlung untersucht wurden. Für die in den meisten anderen Studien untersuchten GP-IIb-IIIa-Inhibitoren (z. B. Eptifibatid, Tirofiban) wird in den Leitlinien „Schlaganfall“ (108) und „Neue Thrombozytenaggregationshemmer“ (198) bislang keine Empfehlung ausgesprochen. Sollte sich das Potenzial einer periprozeduralen Therapie mit GP-IIb-IIIa-Inhibitoren, wie in einigen Studien beschrieben (vgl. Kapitel 4.3), in weiteren klinischen Studien bestätigen, könnten sie ein wichtiger Bestandteil in der klinischen Praxis werden.

Nicht zuletzt sind die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse einer vorbestehenden Therapie mit TAH der Subgruppe „alleinige MT“ nicht übertragbar bzw. gleichzusetzen mit Ergebnissen aus Studien, in denen die periprozedurale TAH-Gabe bei mechanischer Thrombektomie untersucht wurde. Viel mehr sind sie als ein Versuch zu verstehen, sich der Fragestellung nach der Wirkung einer periprozeduralen antithrombotischen Therapie in einer großen, für die klinische Versorgungspraxis in Deutschland relevanten Patient*innenkohorte anzunähern.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Frage, ob eine antithrombotische Prämedikation bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall vorteilhaft bzw. nachteilig mit dem Behandlungserfolg der MT assoziiert ist, konnte bislang nicht eindeutig beantwortet werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu leisten.

Nach multivariabler Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer intrakraniellen Blutung bzw. der klinischen und prozeduralen Ergebnisparameter zwischen Patient*innen mit und ohne antithrombotischer Therapie nach MT. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede einer dualen gegenüber einer singulären antithrombotischen Therapie.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine präinterventionelle Medikation mit TAH bei Patient*innen mit proximalem intrakraniellem Gefäßverschluss sowie geplanter MT sicher ist und das Outcome weder positiv noch negativ beeinflusst wird. Die Entscheidung zur Durchführung der prognostisch wichtigen MT sollte daher unabhängig vom Vorhandensein einer antithrombotischen Prämedikation erfolgen.

Unterstrichen wird diese Schlussfolgerung durch die Ergebnisse der Subgruppe „alleinige MT“, bei der eine vorbestehende Therapie mit Aspirin bzw. Clopidogrel ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hatte (vgl. Kapitel 3.4). Basierend auf diesen Ergebnissen kann jedoch keine eindeutige Aussage über die Sicherheit und Effektivität einer akuten periprozeduralen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie getroffen werden, da ihr Einfluss nicht direkt untersucht, sondern lediglich anhand der Ergebnisse dieser Subgruppe approximiert wurde.

Andere Studien, in denen die periprozedurale antithrombotische Therapie insbesondere mit GP-IIb-IIIa-Inhibitoren analysiert wurden, zeigten zum Teil vielversprechende Ergebnisse. Die periprozedurale Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers begleitend zur mechanischen Thrombektomie könnte demnach, wie beim Stenting der extrakraniellen A. carotis interna bzw. der perkutanen Koronarintervention im Rahmen der Behandlung des akuten Myokardinfarktes (171, 190, 199), von ergänzendem Wert für die behandelten Patient*innen sein.

Nichtsdestotrotz konnten Sicherheitsbedenken einer periprozeduralen intravenösen Therapie auch mit ASS insbesondere durch die MR CLEAN-MED-Studie (180) nicht aus dem Weg geräumt werden. Inwiefern die periprozedurale Applikationsweise, der Substanzvertreter (ASS, Clopidogrel bzw. GP-IIb-IIIa-Inhibitoren) bzw. die Dosis der verabreichten Substanz eine Rolle hinsichtlich möglicher vorteilhafter Effekte bzw. Sicherheitsrisiken spielen müsste in weiteren, randomisiert kontrollierten Studien untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54.
2. Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ*. 2015;350:h56.
3. Hennerici MG, Kern R, Fazekas F, Mattle H, Thomalla G. S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017 [Online] Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017_archiviert.pdf. Abgerufen am 21.01.2022.
4. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*. 2010;37(7):333-40.
5. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915-26.
6. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90.
7. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006;37(5):1179-83.
8. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
9. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
10. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
11. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.

13. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, editor. Neurologie. 14th ed. Berlin: Springer; 2016. p. 183- 240.
14. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.
15. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
16. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
17. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-18.
18. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci*. 1994;17(6):251-7.
19. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):391-7.
20. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36(4):557-65.
21. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Khatri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36-41.
22. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, San D, Storck M, Czerny M, Engelhard K, Fraedrich G, Fründ A, George S, Görtz H, Gross-Fengels W, Hanl J, Hörstgen A, Huppert P, Litz R, Lüdeking C, Mudra H, Navabi DG, Ploenes Ch, Rantner B, Rittig K, Schamberger R, Schnell O, Schulte S, Schwerdtfeger K, Steinbauer M, Stingele R, Zeller T. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. 2020 [Online] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf. Abgerufen am: 08.02.2022.
23. Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HJ, Davies JM, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI, Hopkins LN. Endovascular prevention and treatment of stroke related to extracranial carotid artery disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(1):35-48.
24. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5th ed. Stuttgart, Thieme; 2018.
25. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.

26. Da Ros V, Scaggiante J, Sallustio F, Lattanzi S, Bandettini M, Sgreccia A, Rolla-Bigliani C, Lefe E, Sanfilippo G, Diomedi M, Ruggiero M, Haznedari N, Giannoni M, Finocchi C, Floris R. Carotid Stenting and Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke and Tandem Occlusions: Antithrombotic Treatment and Functional Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):2088-93.
27. Brown MM, Rogers J, Bland JM. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9270):1729-37.
28. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, Lloyd AJ, London NJ, Bell PR. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28(2):326-34.
29. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke.* 2010;41(10):31-4.
30. Salem MM, Alturki AY, Fusco MR, Thomas AJ, Carter BS, Chen CC, Kasper EM. Carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy in the management of carotid artery stenosis: Lessons learned from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int.* 2018;9:85.
31. McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke.* 2005;36(2):281-6.
32. Li W, Chen Z, Dai Z, Liu R, Yin Q, Wang H, Hao Y, Han Y, Qiu Z, Xiong Y, Sun W, Zi W, Xu G, Liu X. Management of acute tandem occlusions: Stent-retriever thrombectomy with emergency stenting or angioplasty. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2578-86.
33. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(5):522-7.
34. Huibers A, Halliday A, Bulbulia R, Coppi G, de Borst GJ. Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):336-42.
35. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Esvs Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(1):3-81.
36. Stampfl S, Ringleb PA, Möhlenbruch M, Hametner C, Herweh C, Pham M, Bösel J, Haehnel S, Bendszus M, Rohde S. Emergency cervical internal carotid artery stenting in combination with intracranial thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(4):741-6.
37. Klingelhöfer J. Ischämische ZNS-Erkrankungen. In: Klingelhöfer J, Berthele A, editors. *Klinikleitfaden Neurologie.* 6th ed. München: Urban & Fischer; 2017. p. 240- 97.
38. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician.* 2015;91(8):528-36.

39. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):54-9.
40. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006;37(3):769-75.
41. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*. 2003;34(1):71-6.
42. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
43. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*. 2009;36(7):354-67.
44. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, Schellinger PD, Warach S, Østergaard L. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. 2005;36(2):388-97.
45. Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, Díaz V, Muñoz P, Cárcamo D, Olavarria V, Valenzuela M, Lavados P. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke*. 2013;44(4):1169-71.
46. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):755-68.
47. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-8.
48. Förster A, Griebe M, Wolf ME, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis?. *J Neurol*. 2012;259(7):1347-53.
49. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502-6.
50. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004;292(15):1823-30.
51. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.
52. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute

- stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
53. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi 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(11):1019-30.
 54. Psychogios MN, Schramm P, Frölich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, Kreuzsch AS, Jung K, Knauth M. Alberta Stroke Program Early CT Scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. *Stroke*. 2013;44(8):2188-93.
 55. Fiehler J, Gerloff C. Mechanical Thrombectomy in Stroke. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(49):830-6.
 56. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*. 2001;32(2):431-7.
 57. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
 58. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, Hametner C, Frank B, Berlis A, Fischer U, Laufs U, Mordasini P, Schellinger, PD, Schubert G, Sonnberger M, Sykora M, Urbach H, Wachter R, Wagner M, Weiller C, Harloff A, Langguth, P. S2e- Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 2021 [Online] Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischaemischer_Schlaganfall_2021.pdf. Abgerufen am: 15.03.2022.
 59. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):Cd000197.
 60. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):Cd000197.
 61. Jansen O, Tietke M. Gefäßkrankungen. In: Jansen O, Forsting M, Sartor K, editors. *Neuroradiologie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 133- 57.
 62. Knauer K, Huber R. Fibrinolysis and Beyond: Bridging the Gap between Local and Systemic Clot Removal. *Front Neurol*. 2011;2:7.
 63. Hacke W, Diener HC. [Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. What is the position after the latest study results?]. *Nervenarzt*. 2015;86(6):719-24.
 64. Gomez CR. Editorial: Time is brain! *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1993;3(1):1-2.
 65. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967-73.
 66. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(14):1451-62.
 67. Harrer JU. Clinical applicability and the perfusion–diffusion mismatch theory. Not yet a perfect match. *Neurology*. 2010;75(12):1034-5.

68. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Fatar M, Leys D, Molina C, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Barber PA, Butcher KS, De Silva DA, Bladin CF, Yassi N, Pfaff JAR, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Schwab S, Schellinger PD, Yan B, Mitchell PJ, Serena J, Toni D, Thijs V, Hacke W, Davis SM, Donnan GA. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
69. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9834):2364-72.
70. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitza G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352-63.
71. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
72. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallée PC, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Niclot P, Nifle C, Touboul PJ, Raphaeli G, Gohin C, Claeys ES, Amarenco P. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):802-9.
73. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):309-16.
74. Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR, Aceves M, Sit SP, Bose A, Hirsch JA, Lev MH, Yoo AJ. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013;44(12):3553-6.
75. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stिंगele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-7.
76. Albers GW, Olivot JM. Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet*. 2007;369(9558):249-50.
77. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, Froehler MT, Cognard C, Furlan AJ, Saver JL, Gralla J. Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2017;48(10):2912-8.
78. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017;17(4):252-65.
79. 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(24):2285-95.
80. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38(3):948-54.
 81. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
 82. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-718.
 83. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418.
 84. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. *JAMA.* 2021;325(11):1088-98.
 85. Baird TA, Muir KW, Bone I. Basilar artery occlusion. *Neurocrit Care.* 2004;1(3):319-29.
 86. Jovin TG, Li C, Wu L, Wu C, Chen J, Jiang C, Shi Z, Gao Z, Song C, Chen W, Peng Y, Yao C, Wei M, Li T, Wei L, Xiao G, Yang H, Ren M, Duan J, Liu X, Yang Q, Liu Y, Zhu Q, Shi W, Zhu Q, Li X, Guo Z, Yang Q, Hou C, Zhao W, Ma Q, Zhang Y, Jiao L, Zhang H, Liebeskind DS, Liang H, Jadhav AP, Wen C, Brown S, Zhu L, Ye H, Ribo M, Chang M, Song H, Chen J, Ji X. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1373-1384.
 87. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, Sun J, Han H, Yuan G, Wen C, Zhou P, Chen W, Zeng G, Li Y, Ma Z, Yu C, Su J, Zhou Z, Chen Z, Liao G, Sun Y, Ren Y, Zhang H, Chen J, Yue X, Xiao G, Wang L, Liu R, Liu W, Liu Y, Wang L, Zhang C, Liu T, Song J, Li R, Xu P, Yin Y, Wang G, Baxter B, Qureshi AI, Liu X, Hu W. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med.* 2022;387(15):1361-1372.
 88. Campbell BCV, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, Goyal M, Mitchell PJ, Saver JL, Diener HC, Davis SM. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):846-54.

89. Fiehler J, Thomalla G. [Imaging-based indications for interventional treatment of stroke]. *Nervenarzt*. 2015;86(10):1200-8.
90. Papanagiotou P, Ntaios G. Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):e005362.
91. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann MS, Reith W. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010;41(11):2559-67.
92. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
93. Hauk L. Mechanical thrombectomy for ischemic stroke. *Aorn J*. 2018;108(2):7-9.
94. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
95. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23.
96. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13.
97. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
98. Campbell BC, 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, Steinfurt 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(11):1009-18.
99. 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, Hernandez-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(24):2296-306.

100. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
101. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
102. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J. European stroke organisation (ESO)–European society for minimally invasive neurological therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic Stroke Endorsed by stroke alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.
103. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, Muir KW, Mazighi M, Schaller K, Schellinger PD. European recommendations on organisation of interventional care in acute stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11(6):701-16.
104. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, Bode FJ, Boeckh-Behrens T, Bohner G, Bormann A, Braun M, Dorn F, Eckert B, Flottmann F, Hamann GF, Henn KH, Herzberg M, Kastrup A, Kellert L, Kraemer C, Krause L, Lehm M, Liman J, Lowens S, Mpotsaris A, Papanagiotou P, Petersen M, Petzold GC, Pfeilschifter W, Psychogios MN, Reich A, von Rennenberg R, Röther J, Schäfer JH, Siebert E, Siedow A, Solymosi L, Thonke S, Wagner M, Wunderlich S, Zweynert S, Nolte CH, Gerloff C, Thomalla G, Dichgans M, Fiehler J. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke*. 2019;50(9):2500-6.
105. Gresele P. Coronary and peripheral artery atherosclerosis: what choice for antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19 Suppl 1:e72-e4.
106. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*. 2020; 8703627.
107. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, Sibbald M, So DY, Wong GC, Abunassar JG, Ackman ML, Bell AD, Cartier R, Douketis JD, Lawler PR, McMurtry MS, Udell JA, van Diepen S, Verma S, Mancini GBJ, Cairns JA, Tanguay JF. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018;34(3):214-33.
108. Mader FM, Schwenke R. S3 Leitlinie Schlaganfall. 2020 [Online] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011I_S3_Schlaganfall_2021-03.pdf. Abgerufen am: 27.03.2022.
109. Boulanger JM, Lindsay MP, Gubitz G, Smith EE, Stotts G, Foley N, Bhogal S, Boyle K, Braun L, Goddard T, Heran M, Kanya-Forster N, Lang E, Lavoie P, McClelland M, O'Kelly C, Pageau P, Pettersen J, Purvis H, Shamy M, Tampieri D, vanAdel B, Verbeek R, Blacquiére D, Casaubon L, Ferguson D, Hegedus Y, Jacquin GJ, Kelly M, Kamal N, Linkewich B, Lum C, Mann B, Milot G, Newcommon

- N, Poirier P, Simpkin W, Snieder E, Trivedi A, Whelan R, Eustace M, Smitko E, Butcher K. Canadian Stroke Best Practice Recommendations for Acute Stroke Management: Prehospital, Emergency Department, and Acute Inpatient Stroke Care, 6th Edition, Update 2018. *Int J Stroke*. 2018;13(9):949-84.
110. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
 111. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042):365-75.
 112. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370(9596):1432-42.
 113. Chen Z-M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9066):1641-9.
 114. Group ISTC. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
 115. Xie W, Zheng F, Zhong B, Song X. Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002259.
 116. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 2015;132(1):40-6.
 117. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-25.
 118. Hemler M, Lands W. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem*. 1976;251(18):5575-9.
 119. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):550-7.
 120. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017;177(5):674-83.
 121. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med*. 1996;101(2):199-209.
 122. Ivandic B, Frey N. [New approaches and indications for the analysis of platelet function in cardiology]. *Hamostaseologie*. 2011;31(2):73-6.
 123. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ*. 2020;368:l6983.
 124. Lin MP, Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Chang JJ. Factors affecting clinical outcome in large-vessel occlusive ischemic strokes. *International Journal of Stroke*. 2015;10(4):479-84.
 125. Saver JL, Goyal M, Van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du

- Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Fransen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279-89.
126. Guo Y, Lin Y, Tang Y, Tang Q, Wang X, Pan X, Zou J, Yang J. Safety and efficacy of early antiplatelet therapy in acute ischemic stroke patients receiving endovascular treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2019;66:45-50.
 127. 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, Steinfors 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(11):1009-18.
 128. McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, Snelling B, Luther EM, Chen SH, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM. Long-Term Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Stroke: A Meta-Analysis. *ScientificWorldJournal*. 2019;7403104.
 129. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, Lapergue B, Amarenco P, Ajzenberg N, Jandrot-Perrus M, Michel JB, Ho-Tin-Noe B, Mazighi M. Alteplase Reduces Downstream Microvascular Thrombosis and Improves the Benefit of Large Artery Recanalization in Stroke. *Stroke*. 2015;46(11):3241-8.
 130. Dalkara T, Arsava EM. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(12):2091-9.
 131. Arsava EM, Arat A, Topcuoglu MA, Peker A, Yemisci M, Dalkara T. Angiographic microcirculatory obstructions distal to occlusion signify poor outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Transl Stroke Res*. 2018;9(1):44-50.
 132. Yasaka M, O'Keefe GJ, Chambers BR, Davis SM, Infeld B, O'Malley H, Baird AE, Hirano T, Donnan GA. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group. *Neurology*. 1998;50(3):626-32.
 133. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Jr., Kottirsch G, Pinsky DJ. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1301-10.
 134. Heye N, Cervos-Navarro J. Microthromboemboli in acute infarcts: analysis of 40 autopsy cases. *Stroke*. 1996;27(3):431-4.
 135. Del Zoppo GJ, Copeland BR, Harker LA, Waltz TA, Zyffoff J, Hanson SR, Battenberg E. Experimental acute thrombotic stroke in baboons. *Stroke*. 1986;17(6):1254-65.
 136. Heye N, Paetzold C, Steinberg R, Cervos-Navarro J. The topography of microthrombi in ischemic brain infarct. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(5):450-4.
 137. Teng D, Pannell JS, Rennert RC, Li J, Li YS, Wong VW, Chien S, Khalessi AA.

- Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: in vitro live-cell platform with animal validation. *Stroke*. 2015;46(4):1099-106.
138. Wiyono SA, van Beusekom HM, Ligthart JM, van der Giessen WJ. Thrombotic complication during intracoronary imaging. *Neth Heart J*. 2012;20(5):229-31.
 139. Autar A, Taha A, van Duin R, Krabbendam-Peters I, Duncker DJ, Zijlstra F, van Beusekom HMM. Endovascular procedures cause transient endothelial injury but do not disrupt mature neointima in Drug Eluting Stents. *Sci Rep*. 2020;10(1):2173.
 140. Hidaka M, Yamaguchi S, Koyanagi Y, Arakawa S. Reocclusion of the treated vessel due to endothelial injury after mechanical thrombectomy in a patient with acute ischaemic stroke. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e228937.
 141. Kang DH, Kim YW, Hwang YH, Park SP, Kim YS, Baik SK. Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(5):350-5.
 142. Grotta JC, Welch K, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, Levine SR, Lyden PD. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32(3):661-8.
 143. van de Graaf RA, Chalos V, Del Zoppo GJ, Van der Lugt A, Dippel DW, Roozenbeek B. Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol*. 2018;9:238.
 144. van de Graaf RA, Zinkstok SM, Chalos V, Goldhoorn R-JB, Majoie CB, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Dippel DW, Roos YB, Lingsma HF, van Es AC, Roozenbeek B. Prior antiplatelet therapy in patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke: Results from the MR CLEAN Registry. *Int J Stroke*. 2021;16(4):476-85.
 145. Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, Dowd CF, Higashida RT, Halbach VV, Hetts SW. Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(1):243-5.
 146. Pikiija S, Magdic J, Lukic A, Schreiber C, Mutzenbach JS, McCoy MR, Sellner J. Antiplatelet usage impacts clot density in acute anterior circulation ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1382.
 147. Antovic A, Perneby C, Ekman GJ, Wallen HN, Hjemdahl P, Blombäck M, Shu He. Marked increase of fibrin gel permeability with very low dose ASA treatment. *Thromb Res*. 2005;116(6):509-17.
 148. Ajjan RA, Standeven KF, Khanbhai M, Phoenix F, Gersh KC, Weisel JW, Kearney MT, Ariëns RA, Grant PJ. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):712-7.
 149. Couture M, Finitzis S, Marnat G, Richard S, Bourcier R, Constant-Dits-Beaufils P, Dargazanli C, Arquizan C, Mazighi M, Blanc R, Eugène F, Vannier S, Spelle L, Denier C, Touzé E, Barbier C, Saleme S, Macian F, Rosso C, Clarençon F, Naggara O, Turc G, Ozkul-Wermester O, Papagiannaki C, Viguier A, Cognard C, Lebras A, Evain S, Wolff V, Pop R, Timsit S, Gentric JC, Bourdain F, Veunac L, Lapergue B, Consoli A, Gory B, Sibon I. Impact of Prior Antiplatelet Therapy on Outcomes After Endovascular Therapy for Acute Stroke: Endovascular Treatment in Ischemic Stroke Registry Results. *Stroke*. 2021;52(12):3864-72.
 150. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167-76.

151. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, Nolte CH, von Rennenberg R, Hattingen E, Petzold GC, Bode FJ, Pfeilschifter W, Schäfer JH, Wagner M, Röther J, Eckert B, Kraft P, Pham M, Boeckh-Behrens T, Wunderlich S, Bernkopf K, Reich A, Wiesmann M, Mpotsaris A, Psychogios M, Liman J, Maier I, Berrouschot J, Bormann A, Limmroth V, Spreer J, Petersen M, Krause L, Lowens S, Kraemer C, Zweynert S, Lange KS, Thonke S, Kastrup A, Papanagiotou P, Alber B, Braun M, Fiehler J, Gerloff C, Dichgans M, Thomalla G. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke*. 2019;14(4):372-80.
152. Harmel P, Ebinger M, Freitag E, Grittner U, Lorenz-Meyer I, Napierkowski I, Nolte CH, Siegerink B, Audebert HJ. Functional stroke outcomes after mobile stroke unit deployment - the revised protocol for the Berlin Prehospital Or Usual Delivery of acute stroke care (B_PROUD) part 2 study. *Neurol Res Pract*. 2019;1:18.
153. Tiedt S, Alegiani AC. German Stroke Registry o.J. [Online] Verfügbar unter: <https://www.german-stroke-registry.de/german-stroke-registry>. Abgerufen am: 22.02.2023.
154. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons BF, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
155. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-e37.
156. Bai X, Zhang X, Yang W, Zhang Y, Wang T, Xu R, Wang Y, Li L, Feng Y, Yang K, Wang X, Song H, Ma Q, Jiao L. Influence of first-pass effect on recanalization outcomes in the era of mechanical thrombectomy: a systemic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2021;63(5):795-807.
157. Jang KM, Choi HH, Nam TK, Byun JS. Clinical outcomes of first-pass effect after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;211:107030.
158. Drouard-de Rousiers E, Lucas L, Richard S, Consoli A, Mazighi M, Labreuche J, Kyheng M, Gory B, Dargazanli C, Arquizan C, Marnat G, Blanc R, Desal H, Bourcier R, Sibon I, Lapergue B. Impact of Reperfusion for Nonagenarians Treated by Mechanical Thrombectomy: Insights From the ETIS Registry. *Stroke*. 2019;50(11):3164-9.
159. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
160. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
161. Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Intern Med J*. 2015;45(8):798-805.
162. Eckstein H-H, Tsantilas P, Kohnl A, Haller B, Breitkreuz T, Zimmermann A, Kallmayer M. Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(43):729-36.

163. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
164. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Kiencke P. Training as a prerequisite for reliable use of NIH Stroke Scale. *Stroke*. 1998;29(6):1258-9.
165. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T. [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1999;67(2):81-93.
166. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
167. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290(8):1049-56.
168. Qureshi AI, Kirmani JF, Safdar A, Ahmed S, Sayed MA, Pande RU, Ferguson R, Hershey LA, Qazi KJ. High prevalence of previous antiplatelet drug use in patients with new or recurrent ischemic stroke: Buffalo metropolitan area and Erie County stroke study. *Pharmacotherapy*. 2006;26(4):493-8.
169. Pandhi A, Tsivgoulis G, Krishnan R, Ishfaq MF, Singh S, Hoit D, Arthur AS, Nickele C, Alexandrov A, Eljovich L, Goyal N. Antiplatelet pretreatment and outcomes following mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion strokes. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(9):828-33.
170. Merlino G, Sponza M, Gigli GL, Lorenzut S, Vit A, Gavrilovic V, Pellegrin A, Cargnelutti D, Valente M. Prior use of antiplatelet therapy and outcomes after endovascular therapy in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion: a single-center experience. *J Clin Med*. 2018;7(12):518.
171. Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, Van Den Berg LA, Lingsma HF, den Hertog HM, Staals J, Jenniskens SF, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CB, van der Lugt A, Dippel DW. Does prior antiplatelet treatment improve functional outcome after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke? *Int J Stroke*. 2017;12(4):368-76.
172. Ludt S, Angelow A, Baum E, Chenot J-F, Donner- Banzhoff N, Egidi G, Fessler J, Haasenritter J, Popert U. S3- Leitlinie: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. 2017 [Online] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024l_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09-abgelaufen.pdf. Abgerufen am: 27.05.2022.
173. Guo Y, Zhao K, Guo X, Yang M. Antiplatelet therapy and outcomes following endovascular therapy for acute ischemic stroke: A systemic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2021;90:332-44.
174. Huo X, Raynald R, Jing J, Wang A, Mo D, Gao F, Ma N, Wang Y, Wang Y, Miao Z. Safety and efficacy of oral antiplatelet for patients who had acute ischaemic stroke undergoing endovascular therapy. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;6(2):230-7.
175. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Slezak A, Liesirova K, Meisterernst J, Schroth G, Arnold M, Jung S, Mattle HP, Gralla J, Fischer U. Does Antiplatelet Therapy during

- Bridging Thrombolysis Increase Rates of Intracerebral Hemorrhage in Stroke Patients? *PLoS One*. 2017;12(1):e0170045.
176. Sugiura Y, Yamagami H, Sakai N, Yoshimura S. Predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular therapy in acute ischemic stroke with large vessel occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):766-71.
 177. Tenser MS, Amar AP, Mack WJ. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke using the MERCI retriever and penumbra aspiration systems. *World Neurosurg*. 2011;76(6):16-23.
 178. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Chorney LR, Cramer SC, Deruyter F, Eng JJ, Fisher B, Harvey RL, Lang CE, MacKay-Lyons M, Ottenbacher KJ, Pugh S, Reeves MJ, Richards LG, Stiers W, Zorowitz RD. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169.
 179. Garabedian HD, Gold HK, Leinbach RC, Svizzero TA, Finkelstein DM, Guerrero JL, Collen D. Bleeding time prolongation and bleeding during infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator in dogs: potentiation by aspirin and reversal with aprotinin. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1213-22.
 180. van der Steen W, van de Graaf RA, Chalos V, Lingsma HF, van Doormaal PJ, Coutinho JM, Emmer BJ, de Ridder I, van Zwam W, van der Worp HB, van der Schaaf I, Gons RAR, Yo LSF, Boiten J, van den Wijngaard I, Hofmeijer J, Martens J, Schonewille W, Vos JA, Tuladhar AM, de Laat KF, van Hasselt B, Remmers M, Vos D, Rozeman A, Elgersma O, Uyttenboogaart M, Bokkers RPH, van Tuijl J, Boukrab I, van den Berg R, Beenen LFM, Roosendaal SD, Postma AA, Krietemeijer M, Lycklama G, Meijer FJA, Hammer S, van der Hoorn A, Yoo AJ, Gerrits D, Truijman MTB, Zinkstok S, Koudstaal PJ, Manschot S, Kerkhoff H, Nieboer D, Berkhemer O, Wolff L, van der Sluijs PM, van Voorst H, Tolhuisen M, Roos YBWEM, Majoie CBLM, Staals J, van Oostenbrugge RJ, Jenniskens SFM, van Dijk LC, den Hertog HM, van Es ACGM, van der Lugt A, Dippel DWJ, Roozenbeek B. MR CLEAN-MED investigators. Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10329):1059-1069.
 181. Ma G, Sun X, Cheng H, Burgin WS, Luo W, Jia W, Liu Y, He W, Geng X, Zhu L, Chen X, Shi H, Xu H, Zhang L, Wang A, Mo D, Ma N, Gao F, Song L, Huo X, Deng Y, Liu L, Luo G, Jia B, Tong X, Liu L, Ren Z, Miao Z. Combined Approach to Eptifibatid and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Because of Large Vessel Occlusion: A Matched-Control Analysis. *Stroke*. 2022;53(5):1580-88.
 182. Tang L, Tang X, Yang Q. The Application of Tirofiban in the Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):121-31.
 183. Sun Y, Guo ZN, Yan X, Wang M, Zhang P, Qin H, Wang Y, Zhu H, Yang Y. Safety and efficacy of tirofiban combined with endovascular therapy compared with endovascular therapy alone in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Neuroradiology*. 2021;63(1):17-25.
 184. Zhang Y, Zhang QQ, Fu C, Wang L, Zhang GQ, Cao PW, Chen GF, Fu XM. Clinical efficacy of tirofiban combined with a Solitaire stent in treating acute ischemic stroke. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8396.

185. Zhang P, Guo Y, Shen J, Li H, Wang R, Wang Y, Yu X, Yao Q. Efficacy and safety of tirofiban therapy in patients receiving endovascular treatment after large vessel ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2020;80:112-20.
186. Schwarz M, Meade G, Stoll P, Ylanne J, Bassler N, Chen YC, Hagemeyer CE, Ahrens I, Moran N, Kenny D, Fitzgerald D, Bode C, Peter K. Conformation-specific blockade of the integrin GPIIb/IIIa: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets. *Circ Res.* 2006;99(1):25-33.
187. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, Arnold M, Bae HJ, Bando L, Barboza MA, Bolognese M, Bonardo P, Brouns R, Chuluun B, Chuluunbatar E, Cordonnier C, Dagvajantsan B, Debette S, Don A, Enzinger C, Ekizoglu E, Fandler-Höfler S, Fazekas F, Fromm A, Gattringer T, Hora TF, Jern C, Jood K, Kim YS, Kittner S, Kleinig T, Klijn CJM, Kőrv J, Kumar V, Lee KJ, Lee TH, Maaijwee NAM, Martinez-Majander N, Marto J, Mehndiratta MM, Mifsud V, Montanaro V, Pacio G, Patel VB, Phillips MC, Piechowski-Jozwiak B, Pikula A, Ruiz-Sandoval J, von Sarnowski B, Swartz RH, Tan KS, Tanne D, Tatlisumak T, Thijs V, Viana-Baptista M, Vibo R, Wu TY, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pezzini A, Putaala J, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults - A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology.* 2022;98(6):e573-e588.
188. Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HJ, Shallwani H, Gandhi S, Davies JM, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? *Neurosurg Focus.* 2017;42(4):E16.
189. Maurer CJ, Joachimski F, Berlis A. Two in One: Endovascular Treatment of Acute Tandem Occlusions in the Anterior Circulation. *Clin Neuroradiol.* 2015;25(4):397-402.
190. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017;39(2):119-77.
191. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(1):53-67.
192. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
193. Paciaroni M, Ince B, Hu B, Jeng JS, Kutluk K, Liu L, Lou M, Parfenov V, Wong KSL, Zamani B, Paek D, Min Han J, Del Aguila M, Girotra S. Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:1607181.
194. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998;352(9136):1245-51.

195. Kang DH, Hwang YH, Kim YS, Park J, Kwon O, Jung C. Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system: forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):283-7.
196. Jiang F, Zhao W, Wu C, Zhang Z, Li C, Che R, Chen J, Hu W, Song H, Duan J, Ji X. Asymptomatic intracerebral hemorrhage may worsen clinical outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1752-8.
197. Constant D, Beaufils P, Preterre C, De Gaalon S, Labreuche J, Mazighi M, Di Maria F, Sibon I, Marnat G, Gariel F, Blanc R, Gory B, Consoli A, Zhu F, Richard S, Fahed R, Desal H, Lapergue B, Guillon B, Bourcier R. Prognosis and risk factors associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of large vessel occlusion stroke: a prospective multicenter cohort study. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):229-37.
198. Egidi G, Wille H. S2e- Leitlinie: Neue Thrombozyten- Aggregationshemmer-Einsatz in der Hausarztpraxis. 2019 [Online] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-041I_S2e_Neue-Thrombozyten-Aggregationshemmer-TAH_2021-06-verlaengert.pdf. Abgerufen am: 30.05.2022.
199. Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, Abuzeid W, Fordyce CB, Greene J, Huynh T, Lambert L, Le May M, Lutchmedial S, Mehta SR, Natarajan M, Norris CM, Overgaard CB, Perry Arnesen M, Quraishi A, Tanguay JF, Traboulsi M, van Diepen S, Welsh R, Wood DA, Cantor WJ. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Can J Cardiol.* 2019;35(2):107-32.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Bienefeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer vorbestehenden Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern auf den Behandlungserfolg einer mechanischen Thrombektomie beim akuten Schlaganfall“ bzw. „Influence of pre-existing treatment with antiplatelet therapy on the outcome of mechanical thrombectomy for acute 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.

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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf: Charlotte Bienefeld

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Personen bedanken, die mir bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit unterstützend zur Seite standen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Nolte möchte ich mich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die Möglichkeit zur Erstellung der Dissertation sowie die umfassende Beratung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Ludwig Schlemm für die ausgezeichnete Betreuung des gesamten Promotionsprozesses. Die stets rasche, zuverlässige und ausführliche Beantwortung meiner Fragen sowie der konstruktive Austausch haben mir sehr geholfen, diese Arbeit fertig zu stellen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir stets eine sehr große Stütze ist und auf die ich mich immer verlassen kann.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Bienefeld, Charlotte
Emailadresse: charlotte.bienefeld@charite.de
Matrikelnummer: 221322
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Ludwig Schlemm
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Neurologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Charlotte Bienefeld innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 22.01.2021
- Termin 2: 19.08.2021
- Termin 3: 12.01.2022
- Termin 4: 16.02.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- deskriptive Darstellung der Daten
- Kodierung fehlender Werte überprüfen (Variablen mit Wert -9 als fehlenden Wert betrachten)
- Besprechung der logistischen Regression mit Interaktionsterm
- Koeffizienten zweier Regressionsmodelle mit unterschiedlichen (Anzahl) Variablen nicht direkt vergleichbar

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.06.2022

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

