

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Analgesedierung oder Intubationsnarkose zur endovaskulären Therapie des
akuten ischämischen Schlaganfalls – Vergleich von Durchführbarkeit, peripro-
zeduraler Sicherheit sowie klinischem und radiologischem Outcome**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2013

vorgelegt von:

Tobias Fretwurst
geb. am 05.05.1987
in Hamburg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. R. Biffar

1. Gutachter: PD Dr. S. Langner (Greifswald)

2. Gutachter: Prof. Dr. Ch. Stroszczyński (Regensburg)

Ort, Raum: Greifswald, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Tag der Disputation: 28. August 2013

Meinen Eltern
und
Meinen anderen 2/3

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Endovaskuläre Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls.....	1
2	Material und Methoden	7
2.1	Patientenkollektiv	7
2.2	Präinterventionelle CT-Diagnostik.....	8
2.3	Intervention.....	13
2.4	Postinterventionelle Diagnostik und Verlauf	16
2.5	Datenauswertung	17
2.5.1	Epidemiologie	17
2.5.2	Initiale Diagnostik.....	17
2.5.3	Intervention.....	17
2.5.4	Postinterventioneller Verlauf	18
2.5.5	Datenerhebung und - analyse.....	19
2.6	Statistische Auswertung.....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Demografie.....	20
3.2	Zeitintervalle	20
3.3	Therapieform	21
3.4	Analgosedierung	22
3.5	Interventionsdauer	22
3.6	Rekanalisation	23
3.7	Verschluss	23
3.8	Blutungskomplikationen.....	24
3.9	Infarkt volumina.....	24
3.10	NIHSS	25
3.11	Aufenthaltsdauer Stroke-Unit (SU)/Intensivstation (ITS)	25
3.12	Postinterventionelle Komplikationen	26
4	Diskussion	28
5	Fazit.....	32
6	Zusammenfassung.....	33
7	Literatur.....	34
	Anhang	I

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AIF	Arterial input function
Carotis-T	Bifurkation der A. carotis
CBF	Zerebraler Blutfluss
CBV	Zerebrales Blutvolumen
CCT	Kraniale Computertomografie
CRC	Phenox Clot Retriever Cage
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
CTP	CT-Perfusion
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FDA	Food and Drug Administration
HT	Hämorrhagische Transformation
HWK	Halswirbelkörper
iaT	Intraarterielle Thrombolyse
ICM	Intensive Care Management
ITN	Intubationsnarkose
ITS	Intensivstation
ivT	Intravenöse Thrombolyse
KIS	Krankenhausinformationssystem
KG	Körpergewicht
LA	Lokalanästhesie
MIP	Maximum-Intensitäts-Projektion
MRA	Magnetresonanzangiografie
MTT	Mittlere Transitzeit
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PACS	Picture Archiving and Communication System
pCR	Phenox Clot Retriever
PCT	Procalcitonin
PROACT	Prourokinase for Acute Ischemic Stroke
RIS	Radiologie-Informationssystem
ROI	Region-of-Interest
rt-PA	Recombinant tissue-type plasminogen activator
SU	Stroke-Unit
TDC	Time density curves
TICI	Thrombolysis in cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis In myocardial Infarction
TTP	Time to Peak
VOF	Venous output function

1 Einleitung

1.1 Endovaskuläre Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Krebsleiden die dritthäufigste Todesursache in westlichen Industrieländern und einer der Hauptgründe für eine permanente Behinderung im Erwachsenenalter. Ätiologisch kann zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Schlaganfall differenziert werden, wobei der Letztere für ca. 80 % der Fälle verantwortlich ist. Ein hämorrhagischer Schlaganfall ist in der Regel durch eine intrazerebrale Blutung und in seltenen Fällen durch eine Subarachnoidalblutung bedingt [1][2].

Zwei Drittel der ischämischen Schlaganfälle betreffen den sog. „vorderen Kreislauf“, somit das Stromgebiet der Arteria carotis interna (ACI) und hier vor allem die Arteria cerebri media (ACM). Dieser (in der Regel) akute Verschluss ist meist thrombembolischer Genese auf dem Boden einer kardialen und seltener einer arterio-arteriellen Emboliequelle. Eine seltenere Ursache ist der Gefäßverschluss auf dem Boden einer Dissektion. Ein Verschluss der ACM kann isoliert oder in Kombination mit einem sog. „Carotis-T-Verschluss“ auftreten, also einer Okklusion der distalen ACI im Bereich ihrer Aufzweigung in die ACM und Arteria cerebri anterior (ACA), oder sogar auf dem Boden eines Verschlusses im Bereich der extrakraniellen ACI. Demgegenüber sind Verschlüsse im sog. „hinteren Kreislauf“, also dem vertebrobasilären Stromgebiet, abzugrenzen, die häufiger durch einen thrombotischen Verschluss auf dem Boden einer vorbestehenden Stenose entstehen.

Durch den akuten Gefäßverschluss kommt es zu einer Minderperfusion der nachgeschalteten Gefäßterritorien. Mit Hilfe der zerebralen Autoregulation versucht das Gehirn, die Versorgung der minderperfundierten Areale über die Rekrutierung von leptomeningealen Kollateralen aufrecht zu erhalten. Entscheidend für die Funktionsfähigkeit der zerebralen Autoregulation ist die Funktionsfähigkeit der Endothelzellen. Kommt es in den minderperfundierten Arealen zu einem Unterschreiten des kritischen Schwellenwerts für den zerebralen Blutfluss (CBF) von $< 10 \text{ ml}/100 \text{ g Hirngewebe}/\text{min}$ und für das zerebrale Blutvolumen (CBV) von $< 2 \text{ ml}/100 \text{ g Hirngewebe}$ [3], resultiert hieraus ein Absterben der Endothelzellen und damit konsekutiv ein Zusammenbruch der Autoregulation. Da Neurone und Endothelzellen die gleiche Sauerstofftoleranz haben, entwickelt sich in diesen minderperfundierten Abschnitten ein Areal von irreversibel geschädigtem Hirngewebe, der sog. Infarktkern („core“). Nach

dem Kern-Penumbra-Prinzip [4][5] ist der Kern von Hirngewebe umgeben, in dem aufgrund der Minderperfusion die Neurone funktionslos, aber noch vital sind und bei Reperfusion eine Restitutio ad integrum erfahren. Diese Zone bezeichnet man als Penumbra. Schwellenwert für die Penumbra ist ein CBF < 20 ml/100 g Hirngewebe/min [3]. Die klinische Schwere des Schlaganfalls hängt dabei von der Thrombuslast, der Lokalisation des Verschlusses sowie der individuellen Gefäßarchitektur des Patienten ab. Letztere ist entscheidend für den Grad der Kollateralenbildung und damit für die Versorgung der minderperfundierten Areale aus nicht-betroffenen Gefäßterritorien. Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Schwere des Schlaganfalls beeinflusst, ist, inwieweit die nicht-kollateralisierten Perforatoren für die Stammganglien und die Capsula interna bei einem Verschluss im vorderen Stromgebiet bzw. für den Pons bei einem vertebrobasilären Verschluss betroffen sind. Unbehandelt kommt es zu einer progredienten Ausdehnung des Infarktkerns, bis schließlich die gesamte Penumbra infarziert ist. Daher gehen unbehandelte Gefäßverschlüsse mit einer hohen Mortalität einher. Sie reicht von 35 % bei Verschlüssen der ACM [6], über 53 % bei einem Verschluss im Bereich des Karotis-T [7] bis hin zu 92 % bei vertebrobasilären Okklusionen [8].

Die native kraniale Computertomografie (CCT) ist in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf einen Schlaganfall das bildgebende Verfahren der ersten Wahl. Es dient zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung sowie weiterer sog. „stroke mimics“, wie z.B. eines intrakraniellen Tumors, eines Abszesses, extrazerebraler Hämatomer sowie zum Nachweis von sog. Infarktfrühzeichen [9]. Hierbei handelt es sich um Veränderungen, die durch ein zytotoxisches Ödem im Infarktareal bedingt sind. Zur Erfassung der zerebralen Perfusionssituation erfolgt die Durchführung einer dynamischen kontrastverstärkten Computertomographie (CT), der sog. CT-Perfusion (CTP). Die abschließende Beurteilung der Gefäße erfolgt durch eine CT-Angiografie (CTA) [10][11].

Das zentrale Therapieziel bei einem akut ischämischen Schlaganfall ist daher die zeitnahe Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes [12–16], um das Wachstum des Infarktkernes zu Ungunsten der Penumbra zu verhindern [12][17].

Seit 1996 ist hierfür die Gabe von rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) die einzige zugelassene medikamentöse Therapie. Die Zulassung beruht auf den Daten der NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke)-

Studien von 1992 [18] und 1995. In der ersten Arbeit konnte in einer Dosisfindungsstudie gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem akut ischämischen Schlaganfall die intravenöse (iv)-Gabe von rt-PA zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik bei 30 % der Patienten nach 2 h und bei 46 % der Patienten nach 24 h führte. Blutungskomplikationen traten erst ab einer Dosis > 0,95 mg rt-PA/kg Körpergewicht (KG) auf. Bei der zweiten NINDS-Studie handelte es sich um die erste randomisierte und placebokontrollierte Studie, die die Wirksamkeit von rt-PA beim akut ischämischen Schlaganfall innerhalb von 3 h nach Symptombeginn nachwies [19]. Die Studie betrachtete sowohl das frühe (24 h nach Therapieende eine Verbesserung von 4 Punkten im NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) oder vollständige Rückbildung der Symptome) als auch das späte (3 Monate nach Therapie) neurologische Ergebnis. Während sich das frühe neurologische Ergebnis zwischen der Therapie- und der Placebogruppe statistisch nicht signifikant unterschied (47 % rt-PA vs. 39 % Placebo, $p = 0.21$), hatten Patienten im rt-PA-Studienarm eine 30–50 % höhere Wahrscheinlichkeit, 3 Monate nach Therapie kein oder nur ein minimales neurologisches Defizit aufzuweisen. Beide Studiengruppen hatten eine vergleichbare Mortalität, obwohl in der rt-PA-Gruppe symptomatische Blutungen deutlich häufiger auftraten (6,4 % vs. 0,6 %). Die Datenlage für die intravenöse Thrombolyse (ivT) innerhalb der ersten 3 h nach Symptombeginn beträgt Evidence Level Ia; damit gilt das Verfahren heute als therapeutischer Standard [20]. In der 2008 veröffentlichten ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) III-Studie konnte gezeigt werden, dass die ivT auch im erweiterten Zeitfenster von 3–4,5 h nach Symptombeginn sicher und wirksam ist [21]. Diese Ergebnisse wurden im weiteren Verlauf in klinischen Studien [22], sowie in Metaanalysen [23] bestätigt.

Es gibt jedoch auch Kontraindikationen gegen eine ivT. Eine entscheidende Kontraindikation ist das Überschreiten des Zeitfensters von 4,5 h oder ein unsicherer Ereigniszeitpunkt. Weitere relevante Kontraindikationen sind das Vorhandensein von Infarktfrühzeichen in mehr als 1/3 des Mediastromgebiets [21], ein Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma innerhalb der letzten 3 Monate sowie chirurgische Eingriffe oder Punktionen innerhalb der letzten 30 Tage. Ein weiteres therapeutisches Dilemma stellen Patienten dar, bei denen es unter der systemischen Thrombolyse zu keiner Rekanalisation des Gefäßverschlusses gekommen ist. In diesen genannten Fällen bieten sich lokal rekanalisierende Verfahren als Therapiealternativen an.

Die lokale intraarterielle Thrombolyse (iaT) wurde 1982 erstmals von Zeumer et al. beschrieben [24]. Bei der iaT wird das Thrombolytikum über einen Mikrokatheter selektiv in den Thrombus bzw. das verschlossene Gefäß injiziert. Die PROACT (Prourokinase for Acute Ischemic Stroke) II-Studie konnte in einem randomisierten Patientenkollektiv die Überlegenheit der iaT mit Heparin-gabe gegenüber der reinen diagnostischen Angiografie mit Darstellung des Gefäßverschlusses und anschließender alleiniger Heparin-gabe [25] zeigen. Im weiteren Verlauf konnte die Überlegenheit der iaT gegenüber der ivT vor allem für proximale Verschlüsse, also ab Beginn der ACI im Bereich der Bifurkation bis in die proximale ACM, gezeigt werden. Bei einer Thrombuslänge von < 4 mm kommt es in solchen Fällen unter ivT in 63 % der Fälle zu einer Rekanalisation. Demgegenüber sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Rekanalisation auf < 1 % bei einer Thrombuslänge von > 8 mm [26]. Eine mögliche Ursache hierfür kann sein, dass das Verhältnis von Thrombusvolumen zu seiner Oberfläche sich ungünstig verschiebt, so dass das systemisch zirkulierende rt-PA eine zu geringe Angriffsfläche findet, um den Thrombus effektiv aufzulösen. Eine klinische Vergleichsstudie zwischen zwei Behandlungszentren hinsichtlich ivT innerhalb von 3 h nach Symptombeginn und iaT innerhalb von 6 h [27] hat bei vergleichbaren Patientenkollektiven eine Überlegenheit der iaT bei einem Verschluss der ACM gezeigt. Obwohl eine randomisierte klinische Vergleichsstudie zum jetzigen Zeitpunkt fehlt, ist die iaT ein akzeptiertes Therapieverfahren zur Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls aufgrund eines Verschlusses eines großen Gefäßes im vorderen Kreislauf. Für Verschlusslokalisationen im hinteren Kreislauf, die eine Mortalität bei fehlender Rekanalisation von > 95 % aufweisen [28], gibt es ebenfalls keine randomisierten klinischen Studien. Es besteht jedoch Konsens darüber, dass diese Patienten primär endovaskulär behandelt werden sollten [29]. Dies insbesondere auch unter dem Aspekt, dass eine vertebrobasiläre Okklusion in ca. 1/3 der Fälle auf dem Boden einer vorbestehenden Stenose entsteht, die, um eine dauerhafte Rekanalisation zu erreichen, ebenfalls einer endovaskulären Therapie bedarf.

Für Patienten mit einer Kontraindikation für eine iaT (s. oben) besteht seit einiger Zeit die Möglichkeit einer sog. mechanischen Rekanalisation. Hierbei kann prinzipiell zwischen drei Therapieansätzen unterschieden werden:

- Bei der Thrombusaspiration wird der Thrombus über einen Aspirationskatheter abgesaugt [30].

-
- Bei der Thrombusfragmentation wird der Thrombus durch mechanische Manipulation, z.B. mit dem Mikrodraht, fragmentiert, so dass sich das Verhältnis von Thrombuslänge zu Volumen und damit zur Oberfläche zu Gunsten der Oberfläche verschiebt und so die Thrombusfragmente, sowohl durch die endogene Fibrinolyse, als auch durch rt-PA besser aufgelöst werden können.
 - Als drittes Verfahren steht die Thrombusextraktion zur Verfügung. Hierbei wird der Thrombus ganz oder in Fragmenten aus dem Gefäß gezogen [31].

Hinsichtlich ihres Ansatzpunktes am Thrombus kann auch zwischen proximalen und distalen Systemen differenziert werden. Letztere erfordern zunächst eine Passage des Thrombus mittels Mikrodraht und -katheter. Anschließend wird das verwendete System distal des Verschlusses entfaltet und der Thrombus wird durch Retraktion des Systems von distal nach proximal aus dem Gefäß entfernt, wie z.B. bei dem sog. MERCI-Device® und phenox CRC/pCR® [31–33]. Proximale Systeme entfernen den Thrombus von proximal nach distal aus dem Gefäß, wie z.B. das Penumbra-System [34] und erfordern keine initiale Thrombuspassage. Hiervon abzugrenzen sind sog. „on spot“-Systeme, die im Thrombus direkt ansetzen. Hierzu zählen z.B. das BONnet-System® (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland). Das Penumbra- und MERCI-System sind von der FDA zur Schlaganfallbehandlung in den USA zugelassen, phenox CRC/pCT und BONnet für Europa.

Prinzipiell kann eine solche Intervention entweder in Intubationsnarkose (ITN) oder unter bedarfsweiser Analgosedierung sowie lokaler Anästhesie (LA) im Bereich des arteriellen Zugangs durchgeführt werden [35–39]. Aufgrund des, meist schweren, neurologischen Defizites sind Patienten, die einer lokalen Therapie zugeführt werden, in der Regel unruhig und unkooperativ. Vorteil der Intervention in ITN ist, dass unkontrollierte Patientenbewegungen, die mit einer Verlängerung der Intervention sowie dem Auftreten periprozeduraler Komplikationen einhergehen können [38][39], vermieden werden. Demgegenüber geht eine Intervention in LA ohne eine mögliche Zeitverzögerung für die Einleitung der Narkose einher, und der Patient kann zu jedem Zeitpunkt periinterventionell neurologisch beurteilt werden. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass für ein gutes funktionelles Outcome und eine niedrige Mortalität die Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes entscheidend ist [25]. Obwohl dies vom Gelingen der Intervention abhängt, bleibt die Frage des adäquaten Patientenmana-

gements während der Intervention ungeklärt und variiert zwischen den verschiedenen neurointerventionellen Zentren [35–37].

Im interdisziplinären Konsens zwischen Neurologie/Stroke Unit und Neuroradiologie wurde für die Universitätsmedizin Greifswald schon frühzeitig ein interventionelles Vorgehen in LA festgelegt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einem prospektiven, kontinuierlichen, nicht-randomisierten Patientenkollektiv retrospektiv die Durchführbarkeit und periprozedurale Sicherheit sowie das frühe Outcome lokal rekanalisierender Verfahren bei einem akut ischämischen Schlaganfall unter LA, im Vergleich zu einem Vorgehen in ITN, zu evaluieren.

2 Material und Methoden

Vor Durchführung der Studie lag für das Studienprotokoll ein positives Ethikvotum der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald vor (Reg.-Nr.: BB 100/10).

2.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Datenauswertung wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Juli 2005 und Juli 2010 aufgrund eines akut ischämischen Schlaganfalls interventionell im Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden.

Für Patienten mit einem Verschluss im vorderen Kreislauf waren Einschlusskriterien:

- Moderates bis schweres neurologisches Defizit,
- Abschluss der Diagnostik und Beginn der Intervention innerhalb von 6 h nach Symptombeginn,
- in initialer nativer CCT kein Nachweis einer Blutung,
- Infarktfrühzeichen in weniger als 1/3 des Medialstromgebiets [21].

Patienten mit einer Verschlusslokalisation im hinteren Stromgebiet wurden in die Studie eingeschlossen, solange sich in der initialen CT-Bildgebung kein Infarkt im vertebrobasilären Stromgebiet demarkierte, unabhängig vom Ereigniszeitpunkt. Eine komatöse Bewusstseinslage war kein Ausschlusskriterium. Ausschlusskriterien für Patienten mit einem Verschluss im vorderen Stromgebiet waren ein Zeitfenster zwischen Symptom- und Interventionsbeginn von > 6 h sowie ein unklarer Ereigniszeitpunkt bzw. ein sog. „wake up stroke“. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 detailliert dargestellt.

Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium
Allgemein	Vorderer Kreislauf	Hinterer Kreislauf	Allgemein
> 18. Lebensjahr	Abschluss Diagnostik und Beginn Intervention innerhalb von 6 h	Keine Infarktdemarkierung	> 82. Lebensjahr
> 5 Punkte im NIHSS	Infarktfrühzeichen < 1/3 des Medialstromgebietes		Allgemeine Kontraindikationen gegen eine intraarterielle Thrombolyse (Juli 2005 – Dezember 2006)
Keine intrakranielle Blutung			

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv

2.2 Präinterventionelle CT-Diagnostik

Entsprechend den Leitlinien der Stroke Unit unseres Hauses erhielten alle Patienten mit dem klinischen Verdacht auf einen akuten Schlaganfall initial eine native CCT. Zeigte diese keine Blutung, und betrug die Infarktfrühzeichen (s. Abb. 1; [9]) weniger als ein Drittel des Medialstromgebiets, so erfolgte die Durchführung einer CTA der extra- und intrakranielle Gefäße und einer CTP.

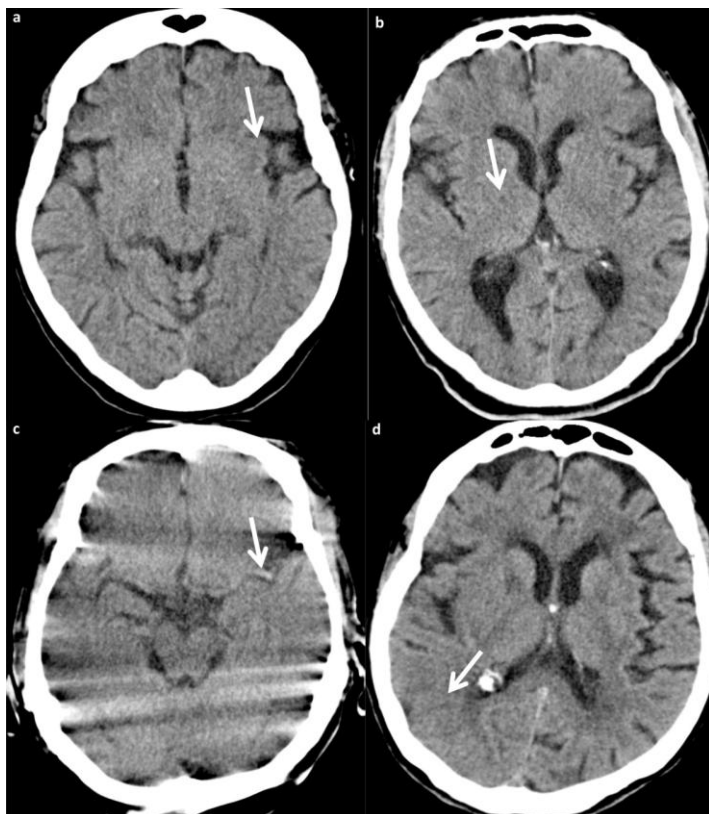


Abbildung 1: Infarktfrühzeichen (mod. nach [9])

-
- a) Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung im Bereich des Inselkortex auf der linken Seite (weißer Pfeil); 80-jährige Patientin mit Media-Infarkt auf der linken Seite
 - b) Fehlende Abgrenzbarkeit der Stammganglien (weißer Pfeil) auf der rechten Seite. 79-jähriger Patient mit M1-Verschluss rechts
 - c) Hyperdense ACM links (weißer Pfeil). 67-jähriger Patient mit Carotis-T-Verschluss links, der sich bis in das M2-Segment der ACM links fortsetzt
 - d) Verstrichenes Hirnfurchenrelief rechts parietal (weißer Pfeil). 77-jährige Patientin mit M1-Verschluss rechts

Die CTA umfasste die kraniozervikalen Gefäße von Höhe Halswirbelkörper (HWK) 2 bis zum Vertex. Hierfür wurden 40 ml eines jodhaltigen, nicht-ionischen Kontrastmittels (Imeron® 300; Iomeprol, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) über eine periphere Vene mittels eines Hochdruckinjektors (MedRad Medical Systems, Vollbach, Deutschland) mit einer Flussrate von 4 ml/s injiziert. Die Untersuchung wurde mit Hilfe eines semi-automatischen Bolustracking auf Höhe von HWK 6 nach Erreichen eines Schwellenwerts in der Arteria carotis communis von 150 HE durchgeführt. Die Beurteilung der CTA erfolgte sowohl anhand der axialen Einzelschichten als auch mit Hilfe dünner bzw. dicker MIP-Projektion mit einer Schichtdicke von 2 bzw. 10 mm und einem Schichtabstand von 1 bzw. 5 mm (s. Abb. 2). Die CTA erfolgte aus zwei Gründen vor Durchführung der CTP:

- Zum einen können durch den Nachweis eines Gefäßverschlusses die Schichten für die CTP gezielt in die entsprechenden Gefäßterritorien eingelegt werden.
- Zum anderen wird durch diese Reihenfolge eine venöse Überlagerung in der CTA durch bereits appliziertes Kontrastmittel vermieden und die Bildqualität dadurch verbessert.

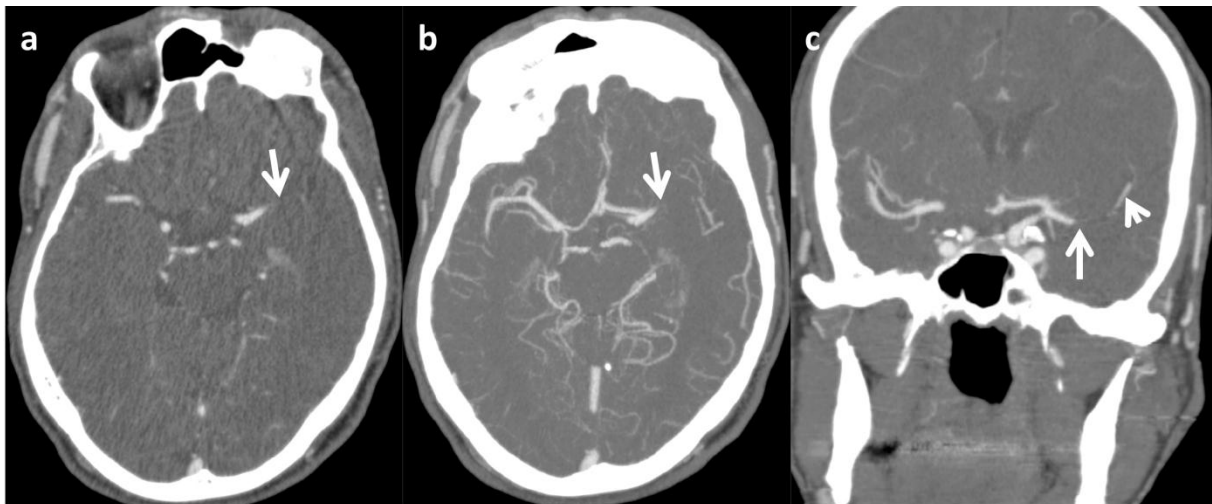


Abbildung 2: CTA eines 75-jährigen Patienten mit linksseitigem Verschluss im M1-Segment.

- a) In der axialen Einzelschicht mit 1 mm Schichtdicke lässt sich der Verschluss (weißer Pfeil) als Zipfel-förmig konfigurierter Kontrastmitteldefekt abgrenzen
- b) In der axialen MIP-Rekonstruktion mit 20 mm Schichtdicke lässt sich der Verschluss (weißer Pfeil) deutlich besser abgrenzen
- c) Ebenso in der koronaren Rekonstruktion (linker weißer Pfeil). Eine geringe leptomeningeale Kollateralenbildung ist zudem abgrenzbar (rechte Pfeilspitze)

Bei der CTP handelt es sich um ein funktionelles bildgebendes Verfahren, das durch wiederholte Aufnahme während der schnellen Injektion eines schmalen Kontrastmittelbolus die Beurteilung der zerebralen Perfusionssituation erlaubt. Durch diese – in einem kurzen Abstand und gleichmäßig wiederholte – Aufnahmen an einer konstanten Schichtposition, dem sog. „*cine mode*“ oder „*cine scanning*“ [40], wird das An- und Abfluten des Kontrastmittelbolus dynamisch dargestellt (s. Abb. 3). Nach Kontrastmittelgabe kommt es zu einem kurzzeitigen Dichteanstieg des Hirnparenchyms, der proportional zur Menge des Kontrastmittels an der jeweiligen Stelle ist. Dieser Signalanstieg und -abfall über die Untersuchungszeit kann in sog. Zeit-Dichte-Kurven (time density curves, TDC) dargestellt werden. TDC lassen sich für Arterien, Hirngewebe und Venen berechnen. Zur Beurteilung der Dynamik des arteriellen Einstromes des Kontrastmittels wird eine arterielle Eingabefunktion (arterial input function, AIF) definiert. Hierfür wird üblicherweise die ACA benutzt, wobei es im klinischen Alltag nicht relevant ist, ob das Gefäß der betroffenen oder der gesunden Seite verwendet wird. Die Kontrastmitteldynamik im Hirnparenchym wird indirekt über eine venöse Ausgabefunktion (venous output function, VOF) definiert. Grundvoraussetzung hierfür ist die Annahme, dass der Kontrastmittelbolus während seiner Passage durch das Hirnparenchym und die Gefäße nicht verdünnt wird und es zu keinem Extravasat des

Kontrastmittels kommt („Prinzip der Erhaltung des Bolusvolumens“) [40]. Als Referenzgefäß dient üblicherweise der Sinus sagittalis superior oder der Sinus transversus. Mit Hilfe verschiedener mathematischer Modelle können dann die zerebralen Perfusionsparameter [41] berechnet werden. Üblicherweise sind dies die mittlere Transitzeit (mean transit time, MTT), das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV) und der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurde mit Hilfe des Gradienten- bzw. „maximum slope“-Modells berechnet. Methodenbedingt lässt sich hiermit nicht die MTT berechnen, sondern die „Time to peak“ (TTP). Dieser Parameter beschreibt die Zeit vom Beginn der Kontrastmittelinjektion bis zur maximalen Mehranreicherung. Auch wenn es sich hierbei um mathematisch verschiedene Parameter handelt, sind sie in ihrer Aussagekraft vergleichbar [41].

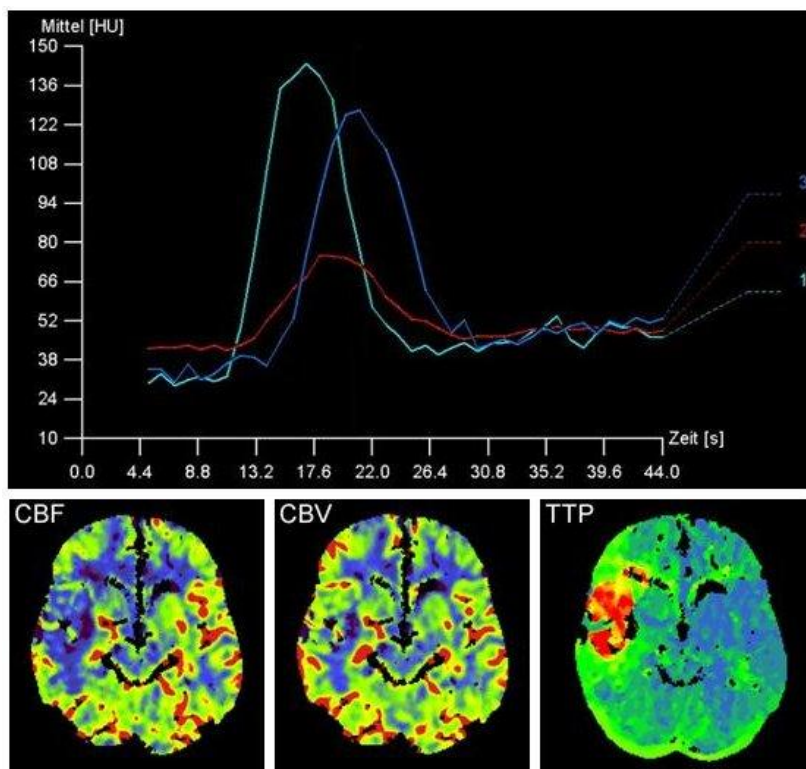


Abbildung 3: TDC und Parameterkarten von CBF, CBV und TTP

oben: Darstellung der TDC für die AIF (1), das Hirnparenchym (2) und die VOF (3)
unten: Farbkodierte Parameterkarten der Perfusionsparameter CBF (ml/100 g/min), CBV (ml/100 g) und TTP (in [s])

Die erzeugten Daten werden dann orts aufgelöst in farbkodierten Parameterkarten dargestellt (s. Abb. 3), die einen visuellen Vergleich von gesunder und kranker Hemi-

sphäre ermöglichen. Zusätzlich erlaubt die CTP die Quantifizierung der Perfusionsparameter. Diese absoluten Werte sind für graue und weiße Substanz unterschiedlich (s. Tab. 2).

Perfusionsparameter	weiße Substanz	graue Substanz
CBV	2 ml/100 g	4 ml/100 g
CBF	20–30 ml/100 g/min	60 ml/100 g/min
MTT	4,8 s	4,0 s

Tabelle 2: Perfusionsparameter für graue und weiße Substanz

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete CT-Gerät erlaubt die Akquisition von zwei Schichten mit einer Schichtdicke von 10 mm für die CTP. Entsprechend des in der CTA nachgewiesenen Verschlusses erfolgt bei einer Verschlusslokalisation im Mediastromgebiet die Einlage der Schichten für die CTP auf Höhe der Stammganglien, da hier das gesamte Mediastromgebiet sowie das Stromgebiet der ACM und ACA erfasst werden (s. Abb. 4).

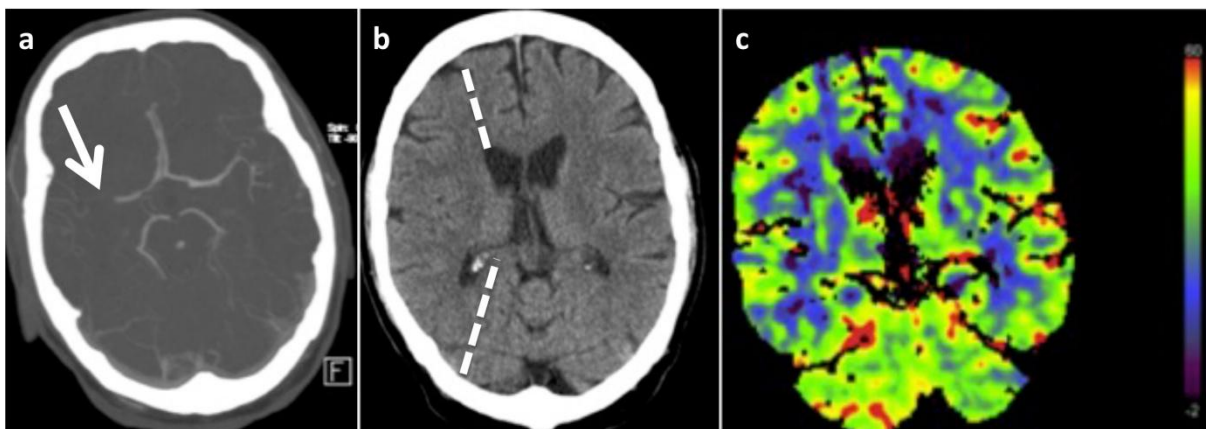


Abbildung 4: 78-jähriger Patient mit Media-Verschluss rechts

- 10mm MIP-Rekonstruktion der CTA demonstriert den Verschluss im M1-Segment rechts (weißer Pfeil)
- Native CCT des gleichen Patienten auf Höhe der Basalganglien mit der Schicht, auf der die CTP eingelegt wird. Die gestrichelten Linien demarkieren die Grenze zwischen dem Stromgebiet der ACM und ACA bzw. der ACM und Arteria cerebri posterior
- Farbkodierte CBV-Parameterkarte auf der Höhe der Schicht in b). Es zeigt sich im Seitenvergleich ein erniedrigter CBV im gesamten Mediastromgebiet rechts mit Mitbeteiligung der Stammganglien

Bei einem Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet erfolgt die Einlage der Schichten für die CTP so, dass unter Aussparung der Linse Hirnstamm, Pons und Kleinhirnhemisphären erfasst werden.

Die erzeugten Parameterkarten wurden nach dem Mismatch-Konzept, d.h. dem flächenmäßigen Unterschied zwischen der Perfusionsstörung im CBV und CBF [42], interdisziplinär durch einen interventionellen Neuroradiologen und einen erfahrenen Stroke-Neurologen auf das Vorhandensein eines Mismatch > 20 % visuell ausgewertet.

2.3 Intervention

Die Indikation zur intraarteriellen Therapie des Gefäßverschlusses wurde interdisziplinär im Konsens zwischen dem behandelnden Neurologen der Stroke Unit und dem interventionellen Neuroradiologen gestellt.

Alle Interventionen erfolgten an einer biplanaren Angiografie-Einheit (Integris IV, Philips Healthcare, Niederlande). Bei allen Patienten wurde ein rechts-inguinaler Zugang über eine 6F-Schleuse gewählt. Bei Verschlüssen im vorderen Stromgebiet wurde der Führungskatheter in der ipsilateralen ACI unterhalb der Schädelbasis platziert. Für die Sondierung der ACI wurde ein Führungskatheter in VER-Konfiguration gewählt, dessen distales Ende in einem Winkel von 135° gebogen war (Envoy® MPD Guiding Catheter, Cordis GmbH, Langenfeld, Deutschland). Bei Verschlüssen der Arteria basilaris erfolgte die Sondierung der jeweiligen, aus der CTA bekannten, dominanten Vertebralarterie bzw., bei bereits in der Arteria vertebralis beginnenden Verschlüssen, die der betroffenen Vertebralarterie. Hierfür wurde ein Führungskatheter mit gerader Spitze bevorzugt (Envoy® straight Guiding Catheter, Cordis GmbH, Langenfeld, Deutschland). Der Katheter wurde im distalen V2-Segment unmittelbar vor der proximalen Atlasschleife platziert. Anschließend erfolgte in allen Fällen in coaxialer Technik die superselektive Sondierung des verschlossenen Gefäßes mit dem Mikrodraht und -katheter. Üblicherweise wurden hierfür ein Rebar-18-Katheter verwendet (Rebar™-18 Micro Catheter, ev3™ Europe, Paris, Frankreich) sowie ein Silverspeed-14-Mikrokatheter (SilverSpeed™-14 Hydrophilic Guidewire, ev3™ Europe, Paris, Frankreich). Obwohl die verwendeten Führungs- und Mikrokatheter und -drähte standardisiert waren, oblag die Auswahl des verwendeten Materials jeweils dem interventionellen Neuroradiologen und konnte im Einzelfall abweichen.

Die lokale Thrombolyse erfolgte mittels rt-PA (Actilyse®, Boehringer, Deutschland). Der Mikrokatheter wurde hierfür entweder im Thrombus oder unmittelbar proximal davon platziert. Im initialen Therapieregime wurde das Thrombolytikum mittels Injektomat mit einer konstanten Injektionsrate von 1 ml/min (entsprechend 1 mg/min) bis zur vollständigen Rekanalisation bzw. bis zu einer maximalen Dosis von 0,9 mg/kg KG appliziert. Die korrekte Lage des Mikrokatheters bzw. das Ausmaß der Rekanalisation wurde alle 10 min angiografisch über den Führungskatheter überprüft (s. Abb. 5) und der Mikrokatheter ggf. neu positioniert. Eine mögliche mechanische Manipulation am bzw. im Thrombus mit dem Führungsdraht zur Thrombusfragmentation und Vergrößerung der Oberfläche war eine jeweilige situationsabhängige Entscheidung des interventionellen Neuroradiologen.

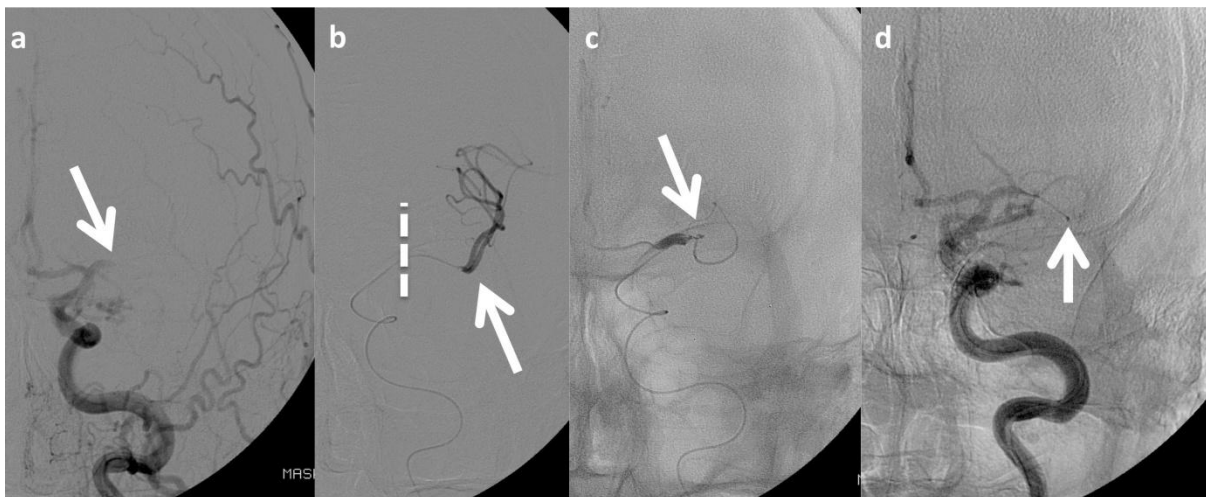


Abbildung 5: 73-jähriger Patient mit Media-Verschluss links. Ausschnittvergrößerungen der Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

- a) Übersichtsangiografie der ACI links über den Führungskatheter mit dem Gefäßverschluss (weißer Pfeil) im M1-Segment
- b) Nach transluminaler Draht- und Katheterpassage des Verschlusses. Darstellung des Gefäßes über den Mikrokatheter (weißer Pfeil). Gestrichelte weiße Linie = Beginn des Verschlusses
- c) Lyse-Position des Mikrokatheters (weißer Pfeil). Lokale iaT mit 1 mg rt-PA/min
- d) Repositionierung des Mikrokatheters nach 50 mg Actilyse® in den temporalen Mediaast (weißer Pfeil) bei persistierendem Verschluss

Während der Studie wurde das medikamentöse Behandlungsregime mit der Verfügbarkeit mechanischer Rekanalisationssysteme ab Januar 2007 modifiziert. Kam es unter der rein medikamentösen Thrombolyse nach 20 mg rt-PA zu keiner Reduktion der Thrombuslast, so erfolgte eine Eskalation der Therapie und der Wechsel auf ein

mechanisches Rekanalisationsverfahren. Ebenso war ein mechanischer Rekanalisationsversuch bei persistierender signifikanter Thrombuslast nach vollständiger iaT möglich.

Patienten mit einer Kontraindikation für eine medikamentöse Thrombolyse wurden ab Januar 2007 im Studienzeitraum primär mittels mechanischer Thrombektomie behandelt.

Die mechanische Rekanalisation erfolgt seit Januar 2007 bzw. April 2008 mit dem Phenox Clotretriever PCR und CRC, seit Januar 2010 mit dem BONnet-System (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland, s. Abb. 6) oder seit Juli 2009 mit dem Penumbra-System (Penumbra Europe, Berlin, Deutschland). Auch hierfür oblag die Auswahl des Thrombektomiesystems dem interventionellen Neuroradiologen. Das Ausmaß der Rekanalisation wurde nach jedem Rekanalisationsversuch überprüft. Bei Verwendung des Penumbra-Systems wurde der Aspirationskatheter unmittelbar proximal des Thrombus platziert und die Thrombusaspiration unter Verwendung der „Road map“-Technik durchgeführt. Rekanalisationsergebnis und die korrekte Katheterlage wurden angiografisch alle 5 min überprüft.

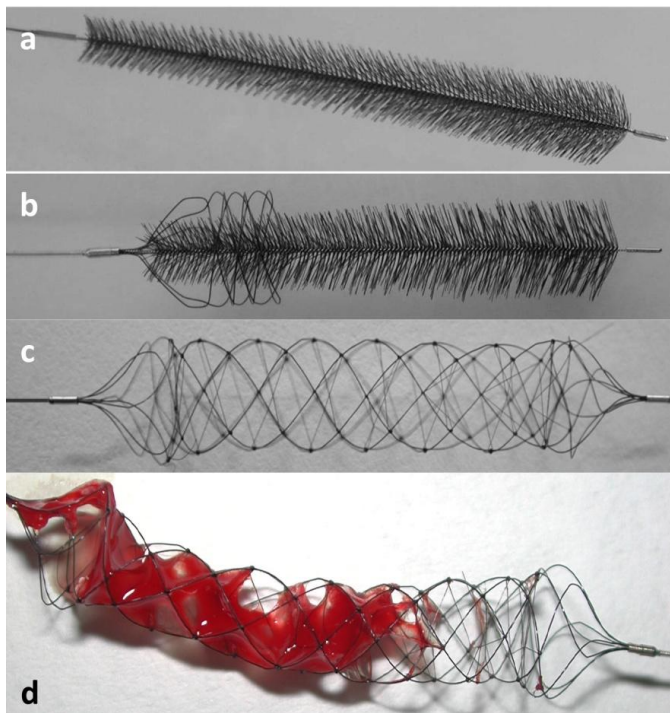


Abbildung 6: Devices für die mechanische Rekanalisation (Abbildungen a-c mit freundlicher Genehmigung der Fa. Phenox).

a) Phenox Clot Retriever (PCR)

-
- b) Phenox Clot Retriever mit Cage, 2. Generation (CRC)
 - c) BONnet-System
 - d) BONnet nach mechanischer Rekanalisation eines Media-Verschluss. Der Thrombus ist im Device gefangen

Periinterventionell erfolgt die Überwachung der Patienten mittels EKG, Pulsoxymetrie sowie nicht-invasiver Blutdruckmessung. Primär bereits intubierte Patienten wurden in Intubationsnarkose behandelt. Alle nicht-intubierten Patienten erhielten Sauerstoff mit 2 l/min über eine Nasensonde, und die Intervention erfolgte in Anwesenheit eines Neurologen mit intensivmedizinischer Erfahrung sowie eines Anästhesisten. Der Kopf wurde – ebenso wie bei intubierten Patienten – mit Lagerungshilfen fixiert. Bei mangelnder Compliance erfolgte die bedarfsweise Analgosedierung mit Midazolam (Dormicum, Roche Pharma AG, Schweiz) oder Diazepam (Valium®, Roche Pharma AG, Schweiz) und Dipydolor (Piritramid®, Janssen-Cilag, Belgien). Hierfür wurden sowohl Dipydolor als auch das Benzodiazepin intravenös titriert. Initial erfolgte die Gabe eines 3 mg-Bolus des Benzodiazepins. Anschließend die Analgosedierung unter Monitoring der klinischen Vigilanz bis zum erkennbaren Sistieren der psychomotorischen Unruhe und Müdigkeit bei erhaltener prompter Reaktion auf Ansprache: In 1 mg-Schritten die Gabe von Piritramid und in 2 mg-Schritten für das Benzodiazepin. Nach Entfernung der arteriellen Schleuse erfolgte der Verschluss des Zugangs mittels Druckverband, Druckverband mit Hämostasepflaster oder perkutanem Nahtsystem (Perclose ProGlide®, Abbott GmbH, Wiesbaden). In Einzelfällen wurde die arterielle Schleuse auf Wunsch des behandelnden Neurologen in situ belassen und mittels Naht und Pflasterverband fixiert.

2.4 Postinterventionelle Diagnostik und Verlauf

Postinterventionell erfolgte bei nicht-intubierten Patienten die Verlegung auf die Stroke Unit für mindesten 24 h. Intubierte Patienten wurden postinterventionell auf die Intensivstation verlegt und ein zeitnaher Aufwach- und Extubationsversuch durchgeführt. Nach erfolgreicher Extubation erfolgte die Verlegung auf die Stroke Unit.

24 h nach der Intervention sowie nach 5 Tagen erfolgte die Durchführung einer Kontroll-CCT. Eine solche wurde auch dann angefertigt, wenn es im Verlauf zu einer Verschlechterung des neurologischen Status um > 2 Punkte auf dem NIHSS kam [43].

2.5 Datenauswertung

2.5.1 Epidemiologie

Die Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht sowie Zeitintervall zwischen Beginn der Symptome und Beginn der Diagnostik evaluiert.

2.5.2 Initiale Diagnostik

Die initiale CCT wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von Infarktfrühzeichen [21] evaluiert. Hinsichtlich des Vorliegens eines Gefäßverschlusses wurde die initiale CTA evaluiert. Zusätzlich diente bei allen Patienten als Surrogatparameter für die Schwere des Schlaganfalls die Größe des Infarktkerns in der CBV (zerebrales Blutvolumen)-Parameterkarte (Schwellenwert < 13 ml/100 ml) [44–46] sowie die maximale Größe der Perfusionsstörung in der TTP (time to peak)-Parameterkarte (Schwellenwert > 150 % im Vergleich zur Gegenseite) in der CTP [47]. Hierfür wurde in den Schichten der CTP um das entsprechende Areal eine manuelle Region-of-Interest (ROI) eingelegt.

2.5.3 Intervention

Die hinsichtlich der Intervention für jeden Patienten dokumentierten Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Parameter	Beschreibung
Door-to-recanalization time	Zeitintervall Beginn Diagnostik bis zum letzten Angiogramm; in [min]
Interventionsdauer	Zeitintervall zwischen arterieller Punktion und letztem Angiogramm; in [min]
Narkoseart	Primäre Intubationsnarkose (ITN) Bedarfsweise Analgosedierung (LA) Konversion von ITN zu LA
Bei Vorgehen in LA	Bedarf an Dipidolor; in [mg] Bedarf an Dormicum; in [mg]
Verschluss des Zuganges	s. Abschnitt 2.3

Tabelle 3: Definition der Interventionsparameter

Das Ausmaß der Rekanalisation wurde im Abschlussangiogramm entsprechend der TIC1 (Thrombolysis in cerebral Infarction) -Kriterien (s. Tab. 4) beurteilt [48]. Eine Rekanalisation TIC1 2b/3 wurde als gutes Rekanalisationsergebnis gewertet.

TICI Grad	Ausmaß der Perfusion
Grad 0	Keine Perfusion
Grad 1	Penetration mit minimaler Perfusion
Grad 2	Partielle Perfusion
Grad 2a	Partielle Perfusion mit partieller Füllung (2/3) des gesamten vaskulär-versorgten Gebiets
Grad 2b	Partielle Perfusion mit kompletter Füllung des zu erwartenden vaskulär-versorgten Gebiets, mit langsamerer Füllung als normal
Grad 3	Vollständige Perfusion

Tabelle 4: TICI-Kriterien - Beurteilung der Reperfusion nach endovaskulärer Rekanalisation (mod. nach [48])

Die erfassten intraprozeduralen Komplikationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Parameter
Dissektion des Zugangsgefäßes, unabhängig von der hämodynamischen Relevanz
Dissektion des verschlossenen Gefäßes
Perforation des verschlossenen Gefäßes
Embolie in ein vorher nicht betroffenes Gefäßterritorium
Auftreten einer intrakraniellen Blutung

Tabelle 5: Erfasste intraprozedurale Komplikationen

2.5.4 Postinterventioneller Verlauf

Die Kontroll-CCT an Tag 1 und 5 nach Intervention wurde hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen evaluiert. Diese wurden entsprechend der ECASS-II-Kriterien [49] graduiert (s. Tab. 6).

Grad	Blutungsart
ECASS-Grad 0	Keine Blutung
ECASS-Grad 1/2	Hämorrhagische Transformation (HT)
HT Typ I	Entlang der Infarktgrenzen treten kleine Petechien auf
HT Typ II	Konfluierende Petechien innerhalb des Infarktgebietes ohne Verdrängungseffekt
ECASS-Grad 3/4	Parenchymale Blutung
PH Typ I	Blutgerinnsel < als 30 % des Infarktgebietes mit nur leichtem Verdrängungseffekt
PH Typ II	Dichtes Blutgerinnsel (> 30 % des Infarktgebietes) mit signifikantem Verdrängungseffekt

Tabelle 6: Blutungskriterien nach ECASS (mod. nach [49])

2.5.5 Datenerhebung und -analyse

Die Datenerhebung bezüglich des postinterventionellen Verlaufs erfolgte retrospektiv über das elektronische Dokumentationssystem der Stroke Unit sowie die elektronische Patientenakte der Universitätsmedizin Greifswald.

2.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die eingeschlossenen Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Bei Patienten in Gruppe I erfolgte die Intervention in Lokalanästhesie im Zugangsbereich und bedarfsweiser unter Analgosedierung (LA).
- Gruppe II umfasste die Patienten, bei denen während der Intervention eine Intubation erfolgen musste.
- Gruppe III waren die Patienten, die primär intubiert zur Diagnostik und Intervention kamen.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, sowie χ^2 -Test unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS Vers. 16. Alle quantitativen Parameter werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Ein p-Wert < 0.05 galt als signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Demografie

Zwischen Juli 2005 und 2010 wurden 131 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon gehörten 112 Patienten der Gruppe I an, 3 Patienten der Gruppe II und in Gruppe III befanden sich 16 Patienten. Da es sich bei der vorliegenden Studie nicht primär um eine „intention to treat“-Analyse handelte, sondern Outcome und Risiko-profil evaluiert werden sollten, wurden für die statistische Analyse die Gruppen II und III zu einer zusammen gefasst.

Aus technischen Gründen wurde die Intervention bei 7 Patienten abgebrochen, da aufgrund ausgeprägter Gefäßelongation der Mikrokatheter weder im betroffenen Gefäß noch im Thrombus selbst platziert werden konnte. Alle Patienten gehörten der Gruppe I an und wurden aus der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen, so dass für die finale Auswertung 124 Patienten zur Verfügung standen. Gruppe I umfasste 105 Patienten, Gruppe II und III 10 bzw. 9 Patienten.

In Gruppe II/III fand sich statistisch signifikant häufiger Männer, ansonsten bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die demografischen Daten sind in Tabelle 17 im Anhang dargestellt.

Von diesen Patienten wurden 86 (69 %) innerhalb des 3-h-Fensters behandelt, 35 (28 %) zwischen 3–6 h nach Symptombeginn. Bei 3 Patienten (2 %) kam es zu einer Protokollverletzung, da sie außerhalb des 6-h-Zeitfensters behandelt wurden. Dies erfolgt in einem Fall aufgrund des jungen Alters des Patienten (25 Jahre) und in zwei Fällen aufgrund der anamnestisch angegebenen präklinischen Gesamtsituation sowie der fehlenden Infarktfrühzeichen in der nativen CCT.

Bei 94 Patienten (75,81 %) lag der Verschluss im vorderen Stromgebiet und in 30 Fällen (24,19 %) im vertebrobasilären Stromgebiet (s. Tab. 17 im Anhang).

3.2 Zeitintervalle

Zwischen Symptombeginn und Interventionsbeginn lagen im Mittel $192,85 \pm 73,75$ min und vom Beginn der Diagnostik bis zum Beginn der Intervention im Mittel $69,39 \pm 40,3$ min.

3.3 Therapieform

Von den 124 Patienten erhielten 92 Patienten (74,19 %) eine primäre Lyse und 32 eine primäre mechanische Rekanalisation. Für eine rein medikamentöse Thrombolyse wurden im Mittel $68,24 \pm 17,42$ mg rt-PA benötigt sowie für eine mechanische Rekanalisation mit dem PCR-, CRC- oder BONnet-System im Schnitt $2,8 \pm 1,1$ Thrombuspassagen.

Von den eingeschlossenen Patienten wurden:

- 60 (48,4 %) mittels alleiniger iaT behandelt,
- 27 (21,8 %) mittels alleiniger mechanischer Rekanalisation und
- 37 (29,8 %) mit einer Kombinationstherapie.

Davon erhielten 19 Patienten (51,35 %) zunächst eine medikamentöse Lyse bis zur Maximaldosis von 0,9 mg/kg KG, danach eine mechanische Thrombektomie. Bei 13 Patienten (35,14 %) trat die Eskalation vor Ende der Lyse ein. 5 Patienten (13,51 %) erhielten zuerst eine mechanische Rekanalisation und dann erst eine Lyse.

Für die Thrombektomie nach maximaler Lyse wurden eingesetzt:

- 14-mal (73,68 %) das Phenox CRC Device,
- 4-mal (21,05 %) das Penumbra System und
- 1-mal (5,26 %) das Phenox PCR Device.

Bei der Eskalationstherapie wurden eingesetzt:

- 7-mal (53,85 %) das Penumbrasystem,
- 5-mal (38,46 %) das Phenox CRC Device und
- 1-mal (7,69 %) das BONnet-System.

Die Verteilung der einzelnen Verfahren zwischen beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (s. Tab. 7).

Therapieform	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III
Nur medikamentös (N)	60	56	4
Nur mechanisch (N)	27	24	3
PCR/CRC	16	13	3
BONnet	2	2	0
Penumbra	9	9	0
Kombinationstherapie (N)	37	26	11
PCR/CRC	23	15	8
BONnet	8	7	1
Penumbra	6	4	2
Therapieabbruch	7	7	0

Tabelle 7: Übersicht über die verschiedenen Therapieformen in den einzelnen Patientengruppen

3.4 Analgosedierung

Aufgrund mangelnder Compliance wurde – lediglich in Gruppe I – bei 10 (9,5 %) Patienten eine Sedierung notwendig, wobei diese in 7 Fällen (6,66 %) als Analgosedierung mit einer Kombination aus Piritramid und Midazolam bzw. Diazepam erfolgte, in 3 Fällen (2,89 %) als reine Sedierung. In Gruppe II und III wurde kein Patient sediert (s. Tab. 8).

	Gruppe I	Gruppe II
Sedierung (N)	10 (9,5 %)	0
Diazepam	4 (40 %)	
Midazolam	6 (60 %)	
Menge; in [mg]	7,7 ± 4,95	
Range; in [mg]	2–15	
Analgesie (Piritramid)	7 (6,66 %)	
Mittelwert; in [mg]	3	
Reine Sedierung	3 (2,89 %)	

Tabelle 8: Häufigkeit und Menge der Analgosedierung

3.5 Interventionsdauer

Die durchschnittliche Länge der Intervention lag bei 104,86 ± 44,5 min. Die mittlere Interventionsdauer betrug für Gruppe I 99,5 ± 38 min, Gruppe II 160 ± 85,3 min und

für Gruppe III $129 \pm 60,9$ min, wobei der Unterschied zwischen Gruppe I und Gruppe II/III ($133,9 \pm 63,5$ min) signifikant war ($p = 0.01$). Ersichtlich aus Tabelle 9.

	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
Interventionsdauer (min)	$104,9 \pm 44,5$	$99,5 \pm 38,0$	$133,9 \pm 63,5$	0.01
		Gruppe II	Gruppe III	
		$160 \pm 85,3$	$129 \pm 60,9$	

Tabelle 9: Interventionsdauer (in [min])

3.6 Rekanalisation

Eine gute Rekanalisation (TICI 2b/3) wurde insgesamt in 73 (58,87 %) Fällen erreicht. In Gruppe I bei 62 (59,05 %) Patienten, in Gruppe II bei 3 (100 %) und in Gruppe III bei 8 (50 %) Patienten. In Gruppe I blieb bei 43 Patienten und in Gruppe II/III bei 8 Patienten eine gute Rekanalisation (TICI 0/1/2a) aus.

Zwischen Gruppe I und Gruppe II/III bestand hinsichtlich der Rekanalisation kein signifikanter Unterschied ($p = 0.925$). Die Rekanalisationsgrade nach TICI sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Rekanalisationsgrad (N)	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
TICI 0/1/2a	51	43	8	0.925
TICI 2b/3	73	62	11	
		Gruppe II	Gruppe III	
TICI 0/1/2a		0	8	
TICI 2b/3		3	8	

Tabelle 10: Rekanalisationsgrad nach TICI

3.7 Verschluss

Bei 85 Patienten (68,55 %) wurde die Schleuse nach der Intervention in situ belassen und am Folgetag entfernt. 17 Patienten (13,71 %) erhielten zum Verschluss ein Nahtsystem und 12 (9,68 %) einen Druckverband. Bei 5 Patienten (4,03 %) wurde der Zugang mit Nahtsystem und Hämostasepflaster, ebenfalls bei 5 Patienten (4,03 %) mit Hämostasepflaster und Druckverband verschlossen. Die Häufigkeiten des Verschlusses des Interventionszugangs sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Verschluss des Zugangs (N)	Ergebnis
Schleuse in situ belassen	85 (68,55 %)
Nahtsystem	17 (13,71 %)
Druckverband	12 (9,68 %)
Nahtsystem und Hämostasepflaster	5 (4,03 %)
Hämostasepflaster + Druckverband	5 (4,03 %)

Tabelle 11: Verschlussarten und -häufigkeiten

3.8 Blutungskomplikationen

Die Kontroll-CCT am Tag nach der Intervention zeigte eine hämorrhagische Transformation in 11 Fällen (10,48 %) in Gruppe I, in keinem Fall in Gruppe II bzw. in vier Fällen (25 %) in Gruppe III. Eine parenchymatöse Blutung fand sich in 17 Fällen (16,19 %) in Gruppe I, in einem Fall (33,33 %) in Gruppe II und in drei Fällen (18,75 %) in Gruppe III. Der Unterschied hinsichtlich der Blutungskomplikationen zwischen Gruppe I und II/III war statistisch nicht signifikant ($p = 0.172$). Die Blutungskomplikationen sind in Tabelle 12 illustriert.

Blutungskomplikationen (N)	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
Keine Blutung	86	77	11	0.172
Blutung	6	28	8	
Hämorrhagische Transformation	15	11	4	
Parenchymale Blutung	21	17	4	
		Gruppe II	Gruppe III	
Keine Blutung		2	9	
Blutung		1	7	
Hämorrhagische Transformation		0	4	
Parenchymale Blutung		1	3	

Tabelle 12: Blutungskomplikationen nach ECASS

3.9 Infarktvolumina

Hinsichtlich der initialen Infarktgrößen bezogen auf die Fläche in der CBV und der TTP waren zwischen Gruppe I und II/III keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.552$; $p = 0.43$) nachweisbar. Allerdings war in Gruppe I sowohl das finale Infarktvolumen ($64,3 \pm 43,1$ ml vs $92,6 \pm 63,1$ ml; $p = 0.024$) als auch das Verhältnis Infarktvolumen/TTP ($0,32 \pm 0,89$ vs $0,48 \pm 0,54$; $p = 0.013$) signifikant niedriger (s. Tab. 13).

	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
Infarktgröße (cm²)				
Fläche CBV	145,3 ± 72,4	139,8 ± 66,9	142,8 ± 78,3	0.552
Fläche TTP	194,5 ± 98,6	197,3 ± 102,7	190,9 ± 97,2	0.43
Finale Infarktvolumen (cm³)	79,5 ± 51,2	64,3 ± 43,1	92,6 ± 63,1	0.024
Verhältnis TTP vs Infarkt	0,34 ± 0,59	0,32 ± 0,89	0,48 ± 0,54	0.013

Tabelle 13: Infarktgröße, Finale Infarktvolumina und Verhältnis TTP vs Infarkt

3.10 NIHSS

Der durchschnittliche präoperative NIHSS der Patienten in Gruppe I lag bei $14,1 \pm 5,3$, bei Verlegung von der Stroke-Unit (SU) bei $7,76 \pm 5,17$. Im Vergleich dazu lag der mittlere präoperative NIHSS der Gruppe II/III bei 14, bei Verlegung bei $9,37 \pm 5,34$. Der präoperative NIHSS konnte in Gruppe III bei Aufnahme durch die Intubation nicht ermittelt werden (s. Tab. 14).

NIHSS	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
Aufnahme ¹	14,1 ± 5,3 5 - 24; 14	14,1 ± 5,3 5 - 24; 14,5	14 ± 4,6 13 - 19; 13	0.976
24h p.i.	11,43 ± 6,01	11,38 ± 6,27	11,68 ± 4,45	0.776
Verlegung SU	8,01 ± 5,21	7,76 ± 5,17	9,37 ± 5,34	0.21

Tabelle 14: NIHSS bei Aufnahme, 24 h p.i. und bei Verlegung von SU

3.11 Aufenthaltsdauer Stroke-Unit (SU)/Intensivstation (ITS)

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit/ITS betrug insgesamt $6,7 \pm 3,8$ Tage. Für Patienten der Gruppe I $6,5 \pm 3,7$ Tage, für Patienten der Gruppe II/III $9,6 \pm 4,1$ Tage, wobei dieser Unterschied signifikant war ($p = 0.01$). Siehe Tabelle 15.

Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ITS betrug für Patienten der Gruppe II $1,2 \pm 0,8$ Tage, für Patienten der Gruppe III $1,3 \pm 0,6$ Tage.

¹ Gilt für Gruppe II, in Gruppe III aufgrund Intubation initialer NIHSS nicht möglich

	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert
Aufenthaltsdauer Stroke Unit/ITS (in Tagen)	6,7 ± 3,8	6,5 ± 3,7	9,6 ± 4,1	0.01

Tabelle 15: Aufenthaltsdauer Stroke Unit/ITS

3.12 Postinterventionelle Komplikationen

In Gruppe II/III kam es in einem Fall zu einer nicht-hämodynamisch relevanten Dissektion der Arteria carotis interna (ACI), in Gruppe I traten keine periprozeduralen Komplikationen auf.

Als Komplikation im Bereich des arteriellen Zugangs kam es in Gruppe I in 6 Fällen (5,71 %) zu der Ausbildung eines Pseudoaneurysmas. In 4 Fällen war die Schleuse hierbei initial in situ belassen worden, in je einem Fall war der Zugang mit einem Druckverband bzw. einem Nahtsystem verschlossen worden. In 4 Fällen konnte das Pseudoaneurysma konservativ mittels Druckverband behandelt werden, in je einem Fall erfolgten die ultraschallgestützte Injektion von Fibrinkleber bzw. die operative Revision. Pseudoaneurysmen wurden in Gruppe II nicht beobachtet. Zu einem Pseudoaneurysma (33,33 %) kam es in Gruppe III, dieses wurde konservativ mit ultraschallgestützter Kompression und anschließendem Kompressionsverband für 24 h behandelt, die Zugangschleuse wurde zuvor in situ belassen.

Im Bereich des inguinalen Zugangs kam es in Gruppe I bei 6 Patienten (5,71 %) zur Ausbildung eines Leistenhämatoms, in keinem Fall war dieses klinisch relevant. In Gruppe II und III wurde kein bzw. ein Leistenhämatom (33,33 %) beobachtet.

Die häufigste Komplikation während des Aufenthalts auf der Stroke Unit war in Gruppe I ein Harnwegsinfekt (n = 24 versus n = 2 in Gruppe II/III; p = 0.308). Insgesamt ergab sich in 19 Fällen der klinische Anhalt für eine Pneumonie, wobei in Gruppe I 15 Fälle (14,29 %) erfasst worden (vs n = 4 Gruppe II/III). Bei 7 Patienten (6,67 %) bestand aufgrund der Infiltratlokalisierung im Röntgenbild der Verdacht auf eine Aspirationspneumonie. Der Unterschied in der Häufigkeit beider Gruppen war ebenfalls nicht signifikant (p = 0.527). Ein Infektfokus unklarer Ursache fand sich in 3 Fällen (2,86 %) in Gruppe I und in keinem Fall in Gruppe II/III (p = 0.462). In 17 Fällen (16,19 %) war aufgrund der Infektionssituation in Gruppe I (vs n = 3 Gruppe II/III; p = 0.970) eine Antibiotikatherapie notwendig.

Bezüglich des Auftretens von Komplikationen während des Aufenthalts im Krankenhaus unterschieden sich beide Gruppen demnach nicht signifikant (s. Tab. 16).

Komplikationen (N)	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III
Reinfarkt	0	0	0
Gefäßverletzung ACI	1	0	1
Pseudoaneurysma	7	6	1
Pneumonie	19	15	4
Myokardinfarkt	0	0	0
Verstorben	9	7	2
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Leistenhämatom	6	0	1
HWI	24	0	2
Fieber	7	0	3
Infekt unklaren Fokus	3	0	0
Antibiose	17	2	1

Tabelle 16: Auswertung postinterventioneller Komplikationen

4 Diskussion

Das adäquate Patientenmanagement für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie ist nicht einheitlich definiert und unterscheidet sich zwischen verschiedenen neurointerventionellen Zentren [35–37, 50]. Hinzu kommt, dass in den aktuellen Schlaganfallstudien [25, 34, 51, 52] diesbezüglich auch keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die interventionelle Schlaganfalltherapie – sowohl die iaT als auch mechanische Verfahren oder eine Kombinationstherapie – unter lokaler Anästhesie und bedarfsweiser Analgosedierung mit niedrigem Risikoprofil möglich ist. Hinsichtlich der Verweildauer auf der Stroke Unit und dem finalen Infarktvolume als Surrogatparameter für das klinische Outcome [44–46] ist sie der Intervention in ITN überlegen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden durch die Arbeit von Jumaa et al. gestützt [36]. In einer retrospektiven Studie von 126 Patienten mit Verschluss der ACM im M1-Segment konnten sie ebenfalls eine Überlegenheit der Therapie unter Analgosedierung bezüglich des klinischen Outcome zeigen. Ebenso fanden Sugg et al. in einer retrospektiven Analyse ihrer Patienten aus der MERCI-Studie eine Überlegenheit der Intervention in LA gegenüber der in ITN. Wir fanden vergleichbare Ergebnisse auch in der Subgruppe von Patienten mit einem Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet. Von 105 Patienten der Gruppe I lag der Verschluss in 18 Fällen (versus 12 Fälle in Gruppe II/III) im vertebrobasilären Stromgebiet. Aufgrund der Hirnstammsymptomatik sind diese Patienten häufig von Schluck- und Atemstörungen betroffen, die eine Intubation notwendig machen können. In 3 Fällen musste in Gruppe II periinterventionell die Konversion zur ITN erfolgen. In diesen Fällen lag der Verschluss jedoch im M1-Segment der ACM. In Analogie zu Jumaa et al. [36] fanden sich in der vorliegenden Studie sowohl bei Verschlüssen im vorderen als auch im hinteren Kreislauf signifikant kürzere Aufenthaltsdauern auf der Stroke Unit für die nicht-intubierten Patienten im Vergleich zu den intubierten ($6,46 \pm 3,65$ Tage vs $9,58 \pm 4,05$ Tage; $p = 0.01$). Dieser Unterschied kann auch durch einen Selektionsbias bedingt sein, so dass Gruppe I nur Patienten mit einem weniger schweren Schlaganfall enthält. Schließlich wurde in dieser Gruppe – i.d.R. durch den einweisenden Notarzt – nicht die Indikation zur Intubation gestellt. Jedoch war der mittlere NIHSS bei Aufnahme zwischen Gruppe I und II vergleichbar ($14,11 \pm 5,35$ vs $14 \pm 4,58$). In

Gruppe III war der NIHSS bei Aufnahme nicht zu bestimmen. Jedoch bestand für die Veränderungen in der CTP als Surrogatparameter für die Schwere des Schlaganfalls zwischen Gruppe I und Gruppe II/III kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 13). In Übereinstimmung hierzu konnten Davis et al. in einer retrospektiven, für die Schwere des Schlaganfalles korrigierten, Studienpopulation ebenfalls zeigen, dass für die Intervention intubierte Patienten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Outcome haben [53]. In zwei weiteren aktuellen Studien konnte die Korrelation zwischen Intubationsnarkose und schlechtem klinischen Outcome bestätigt werden [54][55]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich die Penumbra in Abhängigkeit von der Zeit bei fehlender Reperfusion zugunsten des Infarktkerns zurückbildet und hieraus ein schlechteres Outcome resultiert [36]. Dieser Effekt wird dadurch noch verstärkt, dass es im Rahmen der Narkoseeinleitung zu unkontrollierten Blutdruckschwankungen mit konsekutiver Veränderung der zerebralen Perfusionsituation kommen kann [36, 53, 56, 57]. Ebenso kann das Überstrecken des Kopfes zu einer Alteration der kraniozervikalen Gefäße und der Perfusion führen, vor allem bei vorgeschalteter Stenose [53]. Darüber hinaus kommt es durch den Zeitbedarf für die Narkoseeinleitung zu einer Verzögerung von Interventionsbeginn und konsekutiv damit auch dem Zeitpunkt der Rekanalisation [35][57].

Demgegenüber postulieren Brekenfeld et al., dass der Zeitverlust durch die Narkoseeinleitung durch bessere Rekanalisationsraten bei kürzerer Interventionsdauer und geringerer Komplikationsrate ausgeglichen wird [58]. Das Risiko von periprozeduralen Komplikationen durch unkontrollierte Bewegungen bei unkooperativen Patienten wird von verschiedenen Autoren als ein entscheidender Nachteil der Intervention in LA angesehen [37][58]. Dies konnten wir in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Die Intervention musste in keinem Fall aufgrund von Bewegungsunruhe abgebrochen werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Jumaa et al. [36] traten auch in unserem Patientenkollektiv periprozedurale Komplikationen häufiger in der Gruppe der intubierten Patienten auf. Kraniozervikale Gefäße sind sehr sensitiv für Scherbewegungen [35]. Daher können bei nicht-intubierten Patienten periprozedural neu aufgetretene Schmerzbeschwerden als Warnsignal dienen und zu einer Modifikation des interventionellen Vorgehens führen, um so eine Perforation oder Dissektion zu vermeiden [36][57].

Die in der Literatur veröffentlichten Rekanalisationsraten (TIMI 2/3) aus der PROACT II-Studie [25], der MERCI-Studie sowie den Studien zum Penumbra-System und dem Phenox clot retriever reichen von 53 % bis 92,4 % [30, 33, 34, 51] so dass die Rekanalisationsraten in der vorliegenden Studie sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch die einzelnen Subgruppen vergleichbar sind. Die Mortalitäts- und periprozedurale Komplikationsrate liegt mit 8,57 % bzw. 7,61 % im unteren Bereich der bisher veröffentlichten Studien [30, 33, 34, 51], insbesondere auch für die intubierten Patienten. Für diese Patientengruppe wird in der Literatur eine Mortalitätsrate von bis zu 60 % beschrieben [59][60].

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf. Die Hauptlimitation ist die inhomogene Verteilung zwischen den einzelnen Patientengruppen sowie zwischen den Verschlusslokalisationen. Es war die individuelle Entscheidung des zuweisenden Notarztes, ob eine Intubation zur Sicherung der Vitalparameter als notwendig erachtet worden war oder nicht. Ziel dieser Studie jedoch war es, die Durchführbarkeit der endovaskulären Schlaganfalltherapie an einem Patientenkollektiv zu evaluieren, wie es im klinischen Alltag zu finden ist. Während des Studienzeitraumes sollte die Intervention primär unter bedarfsweiser Analgosedierung durchgeführt werden. Dies war das interdisziplinär, zwischen Stroke Unit und interventioneller Neuroradiologie, vereinbarte Vorgehen. Dennoch bestand auch hier die Möglichkeit der individuellen Entscheidung des interventionell tätigen Neuroradiologen, einer bestimmten Anästhesieform für den Eingriff den Vorzug zu geben.

Die in der Studie verwendeten interventionellen Verfahren spiegeln die im Studienzeitraum verfügbaren Techniken wieder. Es ist zu diskutieren, ob mit den jetzt verfügbaren Stent-Retriever-Systemen [61][62] höhere Rekanalisationsraten erreichbar sind und ob in diesem Patientenkollektiv das gleiche anästhesiologische Vorgehen möglich ist.

Weiterhin wurde während des Studienzeitraumes keine Bridging-Therapie [63][64] durchgeführt. Durch die ivT vor Beginn der endovaskulären Therapie kann die Zeit zur Narkoseeinleitung bereits für die Schlaganfallbehandlung benutzt werden, jedoch ist das Risiko für Blutungskomplikationen während bzw. durch die Intubation erhöht [53]. Abschließend wurden eine Vielzahl von Faktoren, die ebenfalls das klinische Outcome beeinflussen können, nicht berücksichtigt (z. B. Begleiterkrankungen und -

medikation sowie individuelles Ausmaß der leptomeningealen Kollateralenbildung in den betroffenen Gefäßabschnitten [65]).

5 Fazit

Die endovaskuläre Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls ist unter lokaler Anästhesie im Zugangsbereich mit bedarfsweiser Analgosedierung mit einem niedrigen Risikoprofil und ohne verminderte Rekanalisationsrate im Vergleich zur ITN möglich. Zudem scheint dieses Vorgehen zu einem geringeren Infarktvolumen und besserem klinischen und radiologischem Outcome zu führen. Darüber hinaus kann eine Verzögerung durch Intubation mit den möglichen Komplikationen vermieden werden und die Patienten bleiben über die Gesamtlänge der Intervention neurologisch beurteilbar.

6 Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist nach Herz- und Krebsleiden die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern und einer der Hauptgründe für eine permanente Behinderung [1][2]. Ein entscheidender Faktor in der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ist die Rekanalisation des Gefäßverschlusses. Endovaskuläre Therapieverfahren, sowohl medikamentöse als auch mechanische, spielen eine immer bedeutendere Rolle. Es gibt keinen Konsens darüber, ob für solche Intervention eine Intubationsnarkose (ITN) notwendig ist oder eine lokale Anästhesie (LA) im Zugangsbereich erfolgen sollte. Ziel der Studie war es, die Durchführbarkeit der lokalen Schlaganfalltherapie unter lokaler Anästhesie zu evaluieren.

Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden 131 Patienten mit einem akut ischämischen Schlaganfall eingeschlossen. Die endovaskuläre Therapie erfolgte als lokale intraarterielle Thrombolyse, als primäre mechanische Rekanalisation oder als Kombinationstherapie. Die systematische Auswertung erfolgte retrospektiv hinsichtlich Rekanalisationsrate, primärem anästhesiologischem Vorgehen, Konversion von lokaler Anästhesie zu Intubationsnarkose, neurologischem Outcome sowie postinterventionellen Komplikationen.

Von den 124 Patienten (mittleres Alter $68,8 \pm 14,6$) waren 65 weiblich (52,4 %) und 59 (47,6 %) männlich. Der Verschluss lag bei 94 Patienten (75,8 %) im vorderen, bei 30 Patienten (24,4 %) im hinteren Stromgebiet. 105 Patienten (84,7 %) wurden in lokaler Anästhesie, 16 Patienten (12,9 %) primär in ITN behandelt. In 3 Fällen (2,4 %) erfolgte eine Konversion von LA in ITN. Eine primäre Lyse bzw. mechanische Rekanalisation erfolgte bei 60 (48,4 %) bzw. 27 (21,8 %) Patienten, in 37 Fällen (29,8 %) erfolgte eine Kombination beider Verfahren. Zwischen der LA- und ITN-Gruppe bestand weder hinsichtlich Rekanalisationsrate noch peri- oder postinterventionellen Komplikationen ein statistisch signifikanter Unterschied. Das finale Infarktvolumen war bei Behandlung in Lokalanästhesie signifikant kleiner ($p = 0.024$).

Lokal rekanalisierende Verfahren in der Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls sind unter lokaler Anästhesie und bedarfsweiser Analgosedierung mit niedrigem Risikoprofil möglich und scheinen zu einem geringeren Infarktvolumen und besserem klinischen und radiologischem Outcome zu führen.

7 Literatur

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121(7): e46–e215
2. Centers for Disease and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults--United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(7): 120–125
3. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ et al. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. *Neurocrit Care* 2005; 2(3): 352–66
4. Baron J. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(4): 193–201
5. Muir KW, Buchan AM, von Kummer R et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5(9):755–768
6. Bendszus M, Urbach H, Ries F et al. Outcome after local intra-arterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiology* 1998; 40(1): 54–8
7. Jansen O, von Kummer R, Forsting M et al. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(10): 1977–86
8. Brückmann H, Ferbert A, del Zoppo GJ et al. Acute vertebral-basilar thrombosis. Angiologic-clinical comparison and therapeutic implications. *Acta Radiol Suppl* 1986; 369: 38–42
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025
10. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW et al. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198(1): 52–62

-
11. Shang T, Yavagal DR et al. Application of acute stroke imaging: selecting patients for revascularization therapy. *Neurology* 2012; 79(13 Suppl 1): S86–94
 12. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19(10): 1216–1222
 13. Ueda T, Sakaki S, Kumon Y et al. Multivariable analysis of predictive factors related to outcome at 6 months after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(11): 2360–2365
 14. Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33(7): 1828–1833
 15. Arnold M, Nedeltchev K, Remonda L et al. Recanalisation of middle cerebral artery occlusion after intra-arterial thrombolysis: different recanalisation grading systems and clinical functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76(10): 1373–1376
 16. Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Fiebich JB et al. Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35(1): 109–114
 17. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke* 2002; 33(6): 1557–1565
 18. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23(5): 632–40
 19. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333(24): 1581–7

-
20. Veltkamp R et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Auflage 5, September 2012. Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. AWMF-Registernummer 030/46
 21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317–1329
 22. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008; 39(12): 3316–22
 23. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375(9727): 1695–703
 24. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL et al. Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107(19): 728–31
 25. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282(21): 2003–2011
 26. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42(6): 1775–7
 27. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D et al. Comparison of intra-arterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008; 39(2): 379–383
 28. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006; 37(3): 922–8
 29. Schulte-Altedorneburg G, Hamann GF, Mull M et al. Outcome of acute vertebrobasilar occlusions treated with intra-arterial fibrinolysis in 180 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(10): 2042–7

-
30. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–2768
 31. Smith WS, Sung G, Starkman S et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36(7): 1432–1438
 32. Liebig T, Reinartz J, Hannes R et al. Comparative in vitro study of five mechanical embolectomy systems: effectiveness of clot removal and risk of distal embolization. *Neuroradiology* 2008; 50(1): 43–52
 33. Henkes H, Reinartz J, Lowens S et al. A device for fast mechanical clot retrieval from intracranial arteries (Phenox clot retriever). *Neurocrit Care* 2006; 5(2): 134–140
 34. Bose A, Henkes H, Alfke K et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7): 1409–1413
 35. Sugg RM, Jackson AS, Holloway W et al. Is mechanical embolectomy performed in nonanesthetized patients effective? *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1533–1535
 36. Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G et al. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke* 2010; 41: 1180–1184
 37. McDonagh DL, Olson DM, Kalia JS et al. Anesthesia and Sedation Practices Among Neurointerventionalists during Acute Ischemic Stroke Endovascular Therapy. *Front Neurol* 2010; 1: 118
 38. Lee CZ, Litt L, Hashimoto T et al. Physiologic monitoring and anesthesia considerations in acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: S13–19
 39. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V et al. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth* 2007; 99: 75–85

-
40. König M. Brain perfusion CT in acute stroke: current status. *Eur J Radiol.* 2003; 45 Suppl 1: S11–22
 41. Leiva-Salinas C, Wintermark M et al. The future of stroke imaging: what we need and how to get to it. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl): S152–3
 42. Wechsler LR. Imaging evaluation of acute ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42(1 Suppl): S12–5
 43. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864–70
 44. Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 722–727
 45. Lev MH, Segal AZ, Farkas J et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32: 2021–2028
 46. Parsons MW, Pepper EM, Chan V et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 2005; 58: 672–679
 47. Kamalian S, Konstas AA, Maas MB et al. CT Perfusion Mean Transit Time Maps Optimally Distinguish Benign Oligemia from True “At-Risk” Ischemic Penumbra, but Thresholds Vary by Postprocessing Technique. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 545–549
 48. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: e109–137
 49. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251
 50. Brekenfeld C, Gralla J, Zubler C et al. [Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke.]. *Rofo* 2012; 184(6): 503–12

-
51. Smith WS, Sung G, Saver J et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–1212
 52. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127–2135
 53. Davis MJ, Menon BK, Baghirzada LB et al. Anesthetic management and outcome in patients during endovascular therapy for acute stroke. *Anesthesiology* 2012; 116: 396–405
 54. Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke* 2010; 41: 1175–1179
 55. Nichols C, Carrozzella J, Yeatts S et al. Is periprocedural sedation during acute stroke therapy associated with poorer functional outcomes? *J Neurointerv Surg* 2010; 2: 67–70
 56. Hallevi H, Barreto AD, Liebeskind DS et al. Identifying patients at high risk for poor outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 1780–1785
 57. Molina CA, Selim MH. General or local anesthesia during endovascular procedures: sailing quiet in the darkness or fast under a daylight storm. *Stroke* 2010; 41: 2720–2721
 58. Brekenfeld C, Mattle HP, Schroth G. General is better than local anesthesia during endovascular procedures. *Stroke* 2010; 41: 2716–2717
 59. Foerch C, Kessler KR, Steckel DA et al. Survival and quality of life outcome after mechanical ventilation in elderly stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 988–993
 60. Mayer SA, Copeland D, Bernardini GL et al. Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke. *Stroke* 2000; 31: 2346–2353
 61. Castaño C, Dorado L, Guerrero C et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010; 41(8): 1836–40

-
62. Roth C, Junk D, Papanagiotou P et al. A Comparison of 2 Stroke Devices: The New Aperio Clot-Removal Device and the Solitaire AB/FR. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 Feb 2 [Epub ahead of print]
63. Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 2007; 38(1): 80–4
64. Tomsick TA, Khatri P, Jovin T et al. Equipoise among recanalization strategies. *Neurology* 2010; 74(13): 1069–7
65. Angermaier A, Langner S, Kirsch M et al. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 177–184

Anhang

Demografie	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert	Gruppe II	Gruppe III
N (%)	124	105 (85)	19 (15)		3	16
Geschlecht (w/m)	65/59	59/46	6/13	0.048	0/3	6/10
	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert		
Alter*	68,7 ± 14,6 17-97; 72	69,7 ± 14,1 17 - 97; 73	63,3 ± 16,3 25 - 81; 67	0.11	62 ± 16,8 49 - 81; 56	63,5 ± 16,8 25 - 81; 68,5
Frauen	70,6 ± 14,2	71,3 ± 13,6	63,2 ± 18,7	0.18		73,5 ± 8,4 63 - 88; 72,5
Männer	66,7 ± 14,9	67,7 ± 14,6	63,3 ± 15,2	0.55	62 ± 16,8 49 - 81; 56	60,3 ± 19,4 25 - 81; 67
	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II/III	p-Wert		
Verschlusslokalisation (N;%)						
Vorderer Kreislauf	94 (76)	87 (83)	7 (37)	0.22	2 (67)	5 (31)
ACI	1 (1)	0	1 (5)			1 (6)
Carotis-T	15 (12)	13 (12)	2 (10)			2 (13)
M1	55 (44)	52 (50)	3 (16)		1 (33)	2 (13)
M1/M2	23 (19)	22 (21)	1 (5)		1 (33)	
Hinterer Kreislauf	30 (24)	18 (17)	12 (63)	<0.001	1 (33)	11 (69)
Basilaris-Kopf	9 (7)	8 (8)	1 (5)			1 (6)
Basilaris	21 (17)	10 (10)	11 (58)		1 (33)	10 (62)
Arteria vertebralis	0	0	0			
NIHSS (Aufnahme) ²	14,1 ± 5,3 5 - 24; 14	14,1 ± 5,3 5 - 24; 14,5	14 ± 4,6 13 - 19; 13	0.98		
Infarktgröße (cm ²) ³						
Fläche CBV	145,3 ± 72,4	139,8 ± 66,9	142,8 ± 78,3	0.56	144,4 ± 76,5	141,1 ± 80,2
Fläche TTP	194,5 ± 98,6	197,3 ± 102,7	190,9 ± 97,2	0.43	191,6 ± 93,3	190,2 ± 98,4

Tabelle 17: Demografische Daten des Patientenkollektivs

² Gilt für Gruppe II, in Gruppe III aufgrund Intubation initialer NIHSS nicht möglich

³ Mittelwert ± Standardabweichung; zusätzlich für Alter und NIHSS Spannweite und Median

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Infarktfrühzeichen (mod. nach [9])	8
Abbildung 2: CTA eines 75-jährigen Patienten mit linksseitigem Verschluss im M1-Segment.	10
Abbildung 3: TDC und Parameterkarten von CBF, CBV und TTP	11
Abbildung 4: 78-jähriger Patient mit Mediaverschluss rechts	12
Abbildung 5: 73-jähriger Patient mit Mediaverschluss links.	
Ausschnittsvergrößerungen der DSA	14
Abbildung 6: Devices für die mechanische Rekanalisation (Abbildungen a-c mit freundlicher Genehmigung der Fa. Phenox).Phenox Clot Retriever (PCR)	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv	8
Tabelle 2: Perfusionsparameter für graue und weiße Substanz	12
Tabelle 3: Definition der Interventionsparameter	17
Tabelle 4: TIC1-Kriterien - Beurteilung der Reperfusion nach endovaskulärer Rekanalisation (mod. nach [48])	18
Tabelle 5: Erfasste intraprozedurale Komplikationen	18
Tabelle 6: Blutungskriterien nach ECASS (mod. nach [49])	19
Tabelle 7: Übersicht über die verschiedenen Therapieformen in den einzelnen Patientengruppen	22
Tabelle 8: Häufigkeit und Menge der Analgosedierung	22
Tabelle 9: Interventionsdauer (in [min])	23
Tabelle 10: Rekanalisationsgrad nach TIC1	23
Tabelle 11: Verschlussarten und -häufigkeiten.....	24
Tabelle 12: Blutungskomplikationen nach ECASS	24
Tabelle 13: Infarktgröße, Finale Infarktvolumina und Verhältnis TTP vs Infarkt.....	25
Tabelle 14: NIHSS bei Aufnahme, 24 h p.i. und bei Verlegung von SU	25
Tabelle 15: Aufenthaltsdauer Stroke-Unit (SU)/Intensivstation (ITS).....	26
Tabelle 16: Auswertung postinterventioneller Komplikationen.....	27
Tabelle 17: Demografische Daten des Patientenkollektivs	I

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Tobias Fretwurst

Danksagung

Ich möchte all jenen danken, die mich bei der Vollendung meiner Promotion unterstützt haben:

Herrn PD. Dr. Langner danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Betreuung. Seine fundierten Fachkenntnisse und Anregungen, sowie seine stete Hilfsbereitschaft haben mir außerordentlich geholfen. Herr OA Langner hat mir darüber hinaus die menschliche Seite des wissenschaftlichen Arbeitens aufgezeigt.

Herrn OA Dr. Khaw danke ich ebenfalls für seine Unterstützung. Bei neurologischen Fragestellungen half er mir jedes Mal unverzüglich und mit ausgesprochen profunden Kenntnissen und Weitsichtigkeit weiter. Zudem danke ich ihm für die Möglichkeit der Datenerhebung auf der Stroke Unit und für das kritische Redigieren der Dissertation und des Manuskripts.

Herrn OA Dr. Kirsch danke ich für die Durchsicht des Manuskripts und für die Verbesserungsvorschläge.

Herrn Anselm Angermaier danke ich für die Unterstützung bei den Abbildungen, der statistischen Analyse und der Datenerhebung auf der Stroke Unit, selbst während seines Nachtdienstes.

Herrn Prof. Dr. Norbert Hosten danke ich für das Vertrauen und die Möglichkeit diese Dissertation an seinem Institut anfertigen zu dürfen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Bruder. Ihr wisst schon wofür.

Meinen Großeltern danke ich dafür, dass sie mich ein Stück des (Lebens-)Weges - und leider dennoch viel zu kurz - begleitet haben.