

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das klinische Outcome nach
zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Stefan Georg Alexander Kohlmeyer
aus Wittlich

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 16. Dezember 2024

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis..... | I |
| Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| Abbildungsverzeichnis..... | VI |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |
| 1 Einleitung und Ziele | 1 |
| 2 Literaturdiskussion..... | 2 |
| 2.1 Ischämischer Schlaganfall..... | 2 |
| 2.1.1 Definition und Klassifikation | 2 |
| 2.1.2 Epidemiologie und Relevanz | 3 |
| 2.1.3 Ätiologie | 3 |
| 2.1.4 Risikofaktoren..... | 4 |
| 2.1.5 Pathophysiologie | 4 |
| 2.1.6 Symptomatik..... | 5 |
| 2.1.7 Diagnostik..... | 5 |
| 2.1.8 Therapie | 6 |
| 2.1.9 Komplikationen | 8 |
| 2.1.10 Prävention | 9 |
| 2.2 Statine..... | 9 |
| 2.2.1 Wirkmechanismus und Wirkungen | 10 |
| 2.2.2 Nebenwirkungen..... | 11 |
| 2.2.3 Alternativen | 12 |
| 2.2.4 Statine beim ischämischen Schlaganfall | 12 |
| 2.3 Klinisches Outcome | 14 |
| 2.3.1 Outcome nach mechanischer Thrombektomie..... | 15 |
| 2.3.2 Statin-Therapie und Outcome | 16 |
| 2.4 Forschungsbedarf | 17 |
| 3 Material und Methoden | 19 |
| 3.1 Studieninformation | 19 |
| 3.2 Datenerhebung | 19 |
| 3.2.1 Akutbehandlung | 19 |
| 3.2.2 Case Report Form | 20 |
| 3.2.3 Follow-up..... | 20 |
| 3.2.4 Verwendete Scores | 21 |
| 3.2.5 Bestimmung Neurofilament Light Chain im Serum (sNFL) | 23 |
| 3.3 Statistische Auswertung | 24 |

| | | |
|-------|--|-------|
| 4 | Ergebnisse..... | 27 |
| 4.1 | Studienkollektiv | 27 |
| 4.2 | Grundkohorte | 29 |
| 4.2.1 | Deskriptive Statistiken (Grundkohorte) | 29 |
| 4.2.2 | Vorhersage des funktionellen Outcomes (Grundkohorte) | 35 |
| 4.3 | PSM-Kohorte | 43 |
| 4.3.1 | Deskriptive Statistiken (PSM-Kohorte)..... | 43 |
| 4.3.2 | Vorhersage des funktionellen Outcomes (PSM-Kohorte)..... | 48 |
| 4.4 | Vasoprotektive Effekte | 56 |
| 4.4.1 | Therapiecharakteristika | 56 |
| 4.4.2 | Vaskuläre Komplikationen | 57 |
| 4.4.3 | Prozesszeiten..... | 57 |
| 4.5 | Neuroprotektive Effekte..... | 59 |
| 4.5.1 | Grundkohorte | 59 |
| 4.5.2 | PSM-Kohorte..... | 62 |
| 5 | Diskussion | 66 |
| 5.1 | Analyse der Studienpopulation..... | 67 |
| 5.2 | Vorherige Statin-Therapie und funktionelles Outcome..... | 71 |
| 5.3 | Vorherige Statin-Therapie und Vorhersage des funktionellen Outcomes..... | 74 |
| 5.4 | Vasoprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie..... | 79 |
| 5.5 | Neuroprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie | 82 |
| 5.6 | Kritische Betrachtung der Methoden | 84 |
| 5.7 | Ausblick..... | 85 |
| 6 | Zusammenfassung | 87 |
| | Literaturverzeichnis | VIII |
| | Anhang..... | XVII |
| | Danksagung | XVIII |
| | Tabellarischer Lebenslauf | XIX |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ACA | Arteria cerebri anterior |
| ACI | Arteria carotis interna |
| ACS | Akutes Koronarsyndrom |
| AHA | American Heart Association |
| aOR | adjustierte Odds Ratio |
| ApoA-1 | Apolipoprotein A1 |
| ASA | American Stroke Association |
| ASCVD | atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen |
| ASPECTS | Alberta Stroke Program Early CT Score |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AUC | Area Under the Curve |
| BA | Arteria basilaris |
| cCT | Kraniale Computertomographie |
| cMRT | Kraniale Magnetresonanztomographie |
| CoA | Coenzym A |
| CPSS | Cincinnati Prehospital Stroke Scale |
| CRF | Case Report Form, Erhebungsbogen |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CSE-Hemmer | Cholesterinsyntheseenzymhemmer |
| CT | Computertomographie |
| CT-A | Computertomographie-Angiographie |
| CT-P | Computertomographie-Perfusion |
| CYP | Cytochrom P |
| DALY | Disability-Adjusted Life Years |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DOAK | Direkte orale Antikoagulanzen |
| DSG | Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft |
| EAS | European Atherosclerosis Society |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| eNOS | endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESUS | Embolic Stroke of Undetermined Source |
| eTICI | expanded Treatment in Cerebral Infarction |
| EVT | Endovaskuläre Schlaganfalltherapie |

| | |
|------------|---|
| FAST | facial expression, arm weakness, speech difficulties, time is brain |
| GSR | Gutenberg Stroke Registry |
| GSS | Gutenberg Stroke Study |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HDL-C | High Density Lipoprotein Cholesterin |
| HMG | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl |
| i.v. | intravenös |
| ICB | Intrazerebrale Blutung |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IQR | Interquartilsspannweite |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LDL-C | Low Density Lipoprotein Cholesterin |
| ln | natürlicher Logarithmus |
| M1 | erstes Segment der Arteria cerebri media |
| M2 | zweites Segment der Arteria cerebri media |
| MCA | Arteria cerebri media |
| MCI | Mild Cognitive Impairment |
| mRS | Modified Rankin Scale |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mTICI | modified Treatment in Cerebral Infarction |
| NfL | Neurofilament Light Chain |
| NIHSS | National Institutes of Health Stroke Scale |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NT-proBNP | N-terminales Prohormon des Brain Natriuretic Peptide |
| OR | Odds Ratio |
| p | Signifikanzwert, Irrtumswahrscheinlichkeit |
| pc-ASPECTS | Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score |
| PCA | Arteria cerebri posterior |
| PCSK9 | Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 |
| PoC | Point-of-Care |
| PRO | Patient Reported Outcomes |
| PSCI | Poststroke Cognitive Impairment |
| PSM | Propensity Score Matching |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RGP | Resorufin- β -D-Galactopyranosid |

| | |
|-------|--|
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| RR | Risk Ratio |
| rt-PA | rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator (Alteplase) |
| SAB | Subarachnoidalblutung |
| SAP | Klinisches Informationssystem |
| SCORE | Systematic Coronary Risk Estimation |
| sICH | symptomatische intrakranielle Blutung |
| SiMoA | Single Molecule Array |
| sNfL | Neurofilament Light Chain im Serum |
| TAH | Thrombozytenaggregationshemmung |
| TIA | Transitorische Ischämische Attacke |
| TICI | Thrombolysis in Cerebral Infarction |
| TOAST | Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment |
| UM | Universitätsmedizin |
| UV | Unabhängige Variable |
| VA | Arteria vertebralis |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |
| WHO | World Health Organization |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Übersicht über Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmer..... | 27 |
| Abbildung 2: Funktionelles Outcome (mRS) nach 90 Tagen (Grundkohorte). | 34 |
| Abbildung 3: Vorhersagemodell hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (mRS \leq 2) nach 90 Tagen (Grundkohorte)..... | 36 |
| Abbildung 4: Subgruppenanalyse anhand der Ätiologie (Grundkohorte). | 39 |
| Abbildung 5: Subgruppenanalyse anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren (Grundkohorte). | 39 |
| Abbildung 6: Subgruppenanalyse anhand gängiger LDL-C-Zielwerte (Grundkohorte)..... | 40 |
| Abbildung 7: Subgruppenanalyse anhand des Therapieergebnisses (Grundkohorte)..... | 40 |
| Abbildung 8: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren. | 43 |
| Abbildung 9: Funktionelles Outcome (mRS) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte)..... | 48 |
| Abbildung 10: Vorhersagemodell hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (mRS \leq 2) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte)..... | 49 |
| Abbildung 11: Subgruppenanalyse anhand der Ätiologie (PSM-Kohorte)..... | 52 |
| Abbildung 12: Subgruppenanalyse anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren (PSM-Kohorte)..... | 53 |
| Abbildung 13: Subgruppenanalyse anhand gängiger LDL-C-Zielwerte (PSM-Kohorte). | 53 |
| Abbildung 14: Subgruppenanalyse anhand des Therapieergebnisses (PSM-Kohorte)..... | 54 |
| Abbildung 15: sNfL-Bestimmungen zu den verschiedenen Zeitpunkten (Grundkohorte). | 59 |
| Abbildung 16: sNfL-Verteilung (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (Grundkohorte)..... | 61 |
| Abbildung 17: sNfL-Verlauf (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (Grundkohorte). | 61 |
| Abbildung 18: sNfL-Bestimmungen zu den verschiedenen Zeitpunkten (PSM-Kohorte)..... | 62 |
| Abbildung 19: sNfL-Verteilung (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (PSM-Kohorte)..... | 64 |
| Abbildung 20: sNfL-Verlauf (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (PSM-Kohorte)..... | 64 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Deskriptive Statistiken (Grundkohorte). | 29 |
| Tabelle 2: | Logistisches Regressionsmodell hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (Grundkohorte)..... | 35 |
| Tabelle 3: | Interaktionsanalyse zwischen vorheriger Statin-Therapie und kardiovaskulären Risikofaktoren (Grundkohorte). | 37 |
| Tabelle 4: | Subgruppenanalyse des Effektes einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (Grundkohorte)..... | 38 |
| Tabelle 5: | Auszug aus den logistischen Regressionsmodellen hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen unter Berücksichtigung gängiger LDL-C-Zielwerte (Grundkohorte). | 41 |
| Tabelle 6: | Deskriptive Statistiken (PSM-Kohorte). | 44 |
| Tabelle 7: | Logistisches Regressionsmodell hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte). | 49 |
| Tabelle 8: | Interaktionsanalyse zwischen vorheriger Statin-Therapie und kardiovaskulären Risikofaktoren (PSM-Kohorte)..... | 50 |
| Tabelle 9: | Subgruppenanalyse des Effektes einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte). | 51 |
| Tabelle 10: | Auszug aus den logistischen Regressionsmodellen hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen unter Berücksichtigung gängiger LDL-Zielwerte (PSM-Kohorte). | 55 |
| Tabelle 11: | sNfL-Dynamik und Infarktvolume (Grundkohorte). | 60 |
| Tabelle 12: | sNfL-Dynamik und Infarktvolume (PSM-Kohorte). | 63 |

Anmerkung: Im Folgenden wird zur besseren Lesbarkeit ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich entsprechende Bezeichnungen gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1 Einleitung und Ziele

Der ischämische Schlaganfall stellt einen der bedeutendsten Gründe für Tod und bleibende Behinderung weltweit dar (1). Neben den beträchtlichen Auswirkungen für die betroffene Person und deren soziales Umfeld erweist sich dieses Krankheitsbild auch volkswirtschaftlich als enorme finanzielle Belastung, welches vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung noch weiter an Brisanz gewinnen wird (2).

Durch die Einführung zielgerichteter Therapiestrategien wie der mechanischen Thrombektomie konnten in den letzten Jahren große Erfolge hinsichtlich der schlaganfallassozierten Sterblichkeit und des klinischen Outcomes erzielt werden (3). Ganz besondere Beachtung erlangten auch präventive Maßnahmen zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Als dahingehend wirksame und auch sichere medikamentöse Therapieoption wird dabei seit einigen Jahren der Arzneistoffgruppe der Statine eine fundamentale Bedeutung zugeschrieben, so auch im Rahmen der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls (4). Neben ihrem Einfluss auf den Lipidstoffwechsel (insbesondere Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Serum) konnten auch zahlreiche weitere, so genannte pleiotrope Effekte als Ursache ihrer vielschichtigen protektiven Wirkungen identifiziert werden (5). Es wird zunehmend diskutiert, inwieweit eine vorherige Statin-Therapie möglicherweise nicht nur das kardiovaskuläre Risiko, sondern auch das individuelle klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall beeinflusst (6, 7). Insbesondere in der wachsenden Patientengruppe nach mechanischer Thrombektomie wurde diese Fragestellung bisher nur unzureichend untersucht.

Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Dissertation, inwieweit die Einnahme von Statinen bereits vor ischämischem Schlaganfall und Akuttherapie mittels mechanischer Thrombektomie das klinische Outcome nach 90 Tagen beeinflusst.

Hierzu soll insbesondere der Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome analysiert werden (primärer Endpunkt). Darüber hinaus sollen potenzielle, klinisch messbare vaso- und neuroprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie, unter anderem mittels Betrachtung vaskulärer Komplikationen sowie des neuronalen Biomarkers Neurofilament Light Chain im Serum (sNfL), untersucht werden (sekundäre Endpunkte).

Insgesamt soll die vorliegende Dissertation so einen Beitrag zur Klärung der Bedeutung einer vorherigen Statin-Therapie bei endovaskulär behandelten Schlaganfallpatienten leisten.

2 Literaturdiskussion

2.1 Ischämischer Schlaganfall

2.1.1 Definition und Klassifikation

Unter dem Begriff des Schlaganfalls werden unterschiedliche Krankheitsbilder subsummiert, welche sich pathophysiologisch und im klinischen Management teils deutlich unterscheiden. Abgegrenzt werden insbesondere der ischämische und der hämorrhagische Schlaganfall sowie im weiteren Sinne die transitorische ischämische Attacke (TIA).

Die World Health Organization (WHO) erarbeitete in den 1970er-Jahren eine Definition des Schlaganfalls. Demnach zeichne sich der Schlaganfall aus als sich rasch entwickelnde, fokale oder globale Hirnfunktionseinschränkung vaskulärer Genese, welche mehr als 24 Stunden andauere oder zum Tod führe (8). Eine aktualisierte und heute geläufigere Definition publizierten die American Heart Association (AHA) und die American Stroke Association (ASA) in Form eines Expertenkonsenses im Jahr 2013 (9). Hier findet sich neben der klinischen Symptomatik auch eine klare Abgrenzung von Begriffen wie dem des Infarkts, des ischämischen Schlaganfalls sowie verschiedenen Unterformen des hämorrhagischen Schlaganfalls. Der ischämische Schlaganfall stellt demnach eine längerdauernde Episode neurologischer Dysfunktion dar (über 24 Stunden bzw. bis zum Tod andauernd), basierend auf einer ischämischen Zellschädigung in einem bestimmten arteriellen Versorgungsgebiet (Infarzierung) (9). Demgegenüber steht der hämorrhagische Schlaganfall als sich rapide entwickelnde neurologische Dysfunktion infolge einer nicht-traumatischen Einblutung in das Hirnparenchym oder Ventrikelsystem (Intrazerebralblutung) bzw. in den Subarachnoidalraum (Subarachnoidalblutung) (9). Der Anteil ischämischer Schlaganfälle an allen Schlaganfällen ist mit etwa 85 % deutlich höher als der Anteil hämorrhagischer Schlaganfälle (15 %) (10).

Von den beiden vorgenannten Formen des Schlaganfalls ist die TIA abzugrenzen. Eine TIA ist eine plötzliche und zeitlich begrenzte neurologische Funktionsstörung aufgrund einer fokalen zerebralen Ischämie ohne radiologischen Nachweis einer Infarzierung (11). Die Symptomatik persistiert je nach Definition maximal 24 Stunden, meist kommt es jedoch bereits innerhalb der ersten 60 Minuten zu einer Rückbildung der Symptomatik (11, 12). Im Anschluss an eine TIA ist das Risiko eines Schlaganfalls stark erhöht. Innerhalb der folgenden 90 Tage erleiden 10-15 % der TIA-Patienten einen Schlaganfall, die Hälfte davon binnen der ersten 48 Stunden (12).

Die vorliegende Arbeit legt im Weiteren ihren Fokus auf den ischämischen Schlaganfall.

2.1.2 Epidemiologie und Relevanz

Der Schlaganfall ist in erheblichem Maße mit Morbidität und Mortalität verbunden. So erlitten allein im Jahr 2019 weltweit über 12 Millionen Menschen einen Schlaganfall und über 6 Millionen Menschen verstarben an dessen Folgen (1). Weit über 140 Millionen Disability-Adjusted Life Years (DALY) ließen sich auf dieses Krankheitsbild zurückführen (1). Damit stellt der Schlaganfall weiterhin die zweithäufigste Todesursache und die dritthäufigste Ursache bleibender Behinderung weltweit dar (1). Die damit einhergehenden volkswirtschaftlichen Kosten beliefen sich im Jahr 2017 weltweit schätzungsweise auf 891 Milliarden US-Dollar (1,12 % des globalen Bruttoinlandsprodukts), was auch die bedeutende sozioökonomische Relevanz dieses Krankheitsbildes unterstreicht (2). Hierzulande erleiden ca. 270.000 Menschen jährlich einen Schlaganfall, davon ca. 70.000 Menschen zum wiederholten Mal (13).

In den kommenden Jahren dürfte die Relevanz des Schlaganfalls sogar noch weiter steigen. So wird in Europa im Vergleich zu 2017 aufgrund insgesamt steigender Lebenserwartung sowie Verschiebungen in der Altersstruktur hin zu einer älteren Bevölkerung bis zum Jahr 2047 mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz um 3 % und einem Anstieg der Prävalenz um 27 % gerechnet (14).

2.1.3 Ätiologie

Dem ischämischen Schlaganfall können verschiedene Ursachen zugrunde liegen, welche entscheidenden Einfluss auf das weitere klinische Management und die Prognose des jeweiligen Patienten aufweisen. Vor diesem Hintergrund beschrieben Adams et al. im Jahr 1993 eine bis heute verwendete Einteilung möglicher Ätiologien, die TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (15). Fünf ätiologische Kategorien werden demnach unterschieden: Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Kardioembolie, andere Ursache und unklare Ursache. In einer deutschen Untersuchung zur Häufigkeitsverteilung wurde die unklare Genese als häufigste Ätiologie angegeben (35 %), gefolgt von Kardioembolie (27 %), Mikroangiopathie (23 %), Makroangiopathie (13 %) und andere Ursache (2 %) (16). Hart et al. untersuchten Schlaganfälle unklarer Genese genauer und schlugen in der Folge die Aufnahme einer weiteren, bis heute geläufigen Kategorie des embolisch anmutenden Schlaganfalls bislang unklarer Ursache (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) vor (17).

2.1.4 Risikofaktoren

Diverse Einflussgrößen begünstigen die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ischämischen Schlaganfalls. Hierbei kann differenziert werden zwischen Risikofaktoren modifizierbarer und nicht-modifizierbarer Art (18, 19). Nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind beispielsweise ein höheres Alter, das männliche Geschlecht und der individuelle genetische Hintergrund (18, 19). Im Fokus der Primär- und Sekundärprävention stehen jedoch insbesondere die modifizierbaren Risikofaktoren, welchen O'Donnell et al. über 90 % des Risikos der Entstehung eines Schlaganfalls zuschreiben (20). Zu diesen potenziell modifizierbaren Faktoren zählen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Dyslipidämie, sowie die damit oft assoziierten Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, physische Inaktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum (1, 18, 19, 20). Darüber hinaus werden auch Infektionserkrankungen, Entzündungsgeschehen im Körper, psychosoziale Belastungsfaktoren und Umwelteinflüsse wie eine hohe Feinstaubbelastung als relevante Risikofaktoren eines ischämischen Schlaganfalls diskutiert (21, 22, 23).

2.1.5 Pathophysiologie

Dem Krankheitsbild des ischämischen Schlaganfalls liegt eine akute arterielle, zerebrale Minderdurchblutung zugrunde, meist aufgrund thrombotischen oder embolischen Verschlusses einer zuführenden Arterie. Dies führt zu einer Minderversorgung von Neuronen im entsprechenden Versorgungsgebiet mit Sauerstoff und Glukose. Folge dieses Minderangebots auf zellulärer Ebene sind oxidativer Stress, ATP-Mangel sowie konsekutiv apoptotischer und nekrotischer Zelluntergang. Das Membranpotential kann nicht länger aufrechterhalten werden und es kommt zum Austritt des Zellinhalts in den Extrazellularraum. Dies wiederum induziert eine lokale Entzündungsreaktion, welche sich durch Leukozyteninvasion, Zytokinausschüttung und Aktivierung des Komplementsystems aufrechterhält und verstärkt. (24)

Am schwersten betroffen von der akuten Minderdurchblutung ist der Infarktkern, welcher bereits nach wenigen Minuten irreparabel geschädigt ist. Demgegenüber steht der den Infarktkern umgebende Bereich, die ischämische Penumbra. Hier kann aufgrund einer verbleibenden, marginalen Perfusion noch für Stunden bis wenige Tage Zellstoffwechsel betrieben werden. (25)

Eine frühzeitige Reperfusionstherapie nach dem Motto „Time is Brain“ kann daher insbesondere Neurone der Penumbra retten (26).

2.1.6 Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild des ischämischen Schlaganfalls hängt insbesondere von der betroffenen Hirnregion ab und kann sich sehr variabel zeigen.

Bei Verschlüssen im vorderen Stromgebiet, welche insbesondere das Groß- und Zwischenhirn betreffen, lassen sich als klassische Symptome oft Hemiparesen und Hemihypästhesien ausmachen (27). Diese treten typischerweise gekreuzt auf, d.h. die Funktionseinschränkung der Extremität liegt kontralateral zur betroffenen Hirnhälfte (27). Rathore et al. identifizierten in einer Untersuchung zur Häufigkeit verschiedener Symptome bei ischämischem Schlaganfall beispielsweise in 87,6 % der Fälle Paresen und in 49,0 % der Fälle sensorische Defizite (28). Für Verschlüsse im Bereich der Arteria cerebri anterior (ACA) ist hier eine beinbetonte, für Verschlüsse im Bereich der Arteria cerebri media (MCA) eine brachiofazial betonte Ausprägung der Symptome zu nennen (27). Häufig werden zudem Sprach- und Bewusstseinsstörungen beobachtet (27).

Verschlüsse im hinteren, vertebrobasilären Stromgebiet, welche insbesondere Hirnstamm, Klein- und Mittelhirn sowie den Versorgungsbereich der Arteria cerebri posterior (PCA) betreffen, präsentieren sich hingegen typischerweise mit Vigilanzminderung, vegetativen Störungen, Sehstörungen, Dysarthrie und Schwindel (29).

2.1.7 Diagnostik

Zentrale Säulen der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls stellen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die neuroradiologische Bildgebung dar.

Nach Möglichkeit sollte noch in der Auffindesituation eine zielgerichtete Anamneseerhebung erfolgen. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf den Symptombeginn (zur Spezifizierung möglicher Therapieoptionen), auf die Medikamentenanamnese (insbesondere Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung) sowie auf mögliche Kontraindikationen einer systemischen Thrombolysetherapie gelegt werden (30). Eine erste orientierende Untersuchung sollte noch prähospital, beispielsweise mithilfe des FAST-Konzeptes („facial expression, arm weakness, speech difficulties, time is brain“) erfolgen (30), welches basierend auf der Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) entwickelt wurde (31). Kleindorfer et al. konnten nachweisen, dass mithilfe der in diesem Akronym enthaltenen Symptome bereits etwa 90% aller Schlaganfälle und TIAs identifiziert werden können (32). Um mögliche Blutzuckerentgleisungen, insbesondere eine schnell behebbare Hypoglykämie, als Ursache der Symptomatik im Sinne eines stroke-mimic auszuschließen, sollte weiterhin noch in der Auffindesituation eine Point-of-Care-Testung (PoC) des Blutzuckers erfolgen (33, 34). Anschließend sollte unter

kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter schnellstmöglich die Aufnahme in einem Krankenhaus mit Stroke Unit angestrebt werden (33, 34).

Nach Ankunft im Krankenhaus sollte unverzüglich eine kraniale Bildgebung erfolgen, um eine intrakranielle Blutung als Ursache der Symptomatik und absolute Kontraindikation einer systemischen Thrombolysetherapie auszuschließen (30, 34). Der Zeitrahmen hierfür (door-to-imaging-Zeit) sollte nach Möglichkeit 20 Minuten nicht überschreiten (33). Typischerweise wird zunächst eine native, kraniale Computertomographie (cCT) angefertigt, anhand dessen die Differenzierung zwischen hämorrhagischem und ischämischem Schlaganfall sowie die Erkennung möglicher Infarktfrühzeichen (bspw. Infarktdemarkation, hyperdenses Media-Zeichen) erfolgen können. Zur genaueren Gefäßdarstellung und Indikationsstellung einer mechanischen Thrombektomie insbesondere beim Vorliegen von funktionell beeinträchtigenden neurologischen Symptomen sollte eine CT-angiographische Untersuchung (CT-Angiographie, CTA) angeschlossen werden (33, 34). Bei unklarem oder länger zurückliegendem Symptombeginn sollte zudem eine Perfusionsbildgebung (CT-Perfusion, CTP) erfolgen (34). Auf diese Weise kann es gelingen, noch zu rettendes Gewebe (ischämische Penumbra) zu identifizieren und damit Patienten auch außerhalb des gängigen Zeitfensters von 6 Stunden eine endovaskuläre Therapie zukommen zu lassen (35).

Eine alternative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) kann prinzipiell auch zur Verwendung kommen (36). Mögliche Infarktfrühzeichen sind hiermit sogar bereits früher und deutlicher detektierbar (36). Weiterhin wird der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Aufgrund der weiteren Verbreitung, kürzeren Untersuchungsdauer und einfacheren Logistik in der Notfallsituation wird die Bildgebung mittels CT in der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls vor dem Stichwort „time is brain“ jedoch bevorzugt (30).

Im Rahmen der Akutdiagnostik werden ferner verschiedene Scores erhoben, um den Ausprägungsgrad der klinischen Schlaganfallsymptomatik (NIHSS, mRS) und das Ausmaß des bereits untergegangenen Hirngewebes (ASPECTS) strukturiert zu erfassen. Auf diese wird an späterer Stelle dieser Arbeit eingegangen (vgl. Abschnitt 3.2.4).

2.1.8 Therapie

Der ischämische Schlaganfall ist ein absoluter Notfall und sollte nach Möglichkeit in spezialisierten Stroke Units behandelt werden (30, 34, 37). Dies sind explizit auf die Bedürfnisse von Schlaganfallpatienten zugeschnittene, neurologische Spezialstationen mit interdisziplinärem Behandlungsteam und hohen Qualitätsstandards. Im Vergleich zur Betreuung auf einer Normalstation zeigen auf einer Stroke Unit behandelte Patienten ein insgesamt höheres

Überleben sowie ein besseres funktionelles Outcome (37). Die individuelle Aufenthaltsdauer sollte dabei an den Bedarf des Patienten angepasst werden (30).

Lange Zeit wurde der ischämische Schlaganfall fast ausschließlich symptomatisch behandelt. 1995 konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz einer systemischen Thrombolyse mittels rekombinant hergestellten Gewebefibrinolyse (rt-PA, Alteplase) binnen der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn trotz erhöhter Inzidenz intrakranieller Blutungen das funktionelle Outcome verbessert und die Mortalität senkt (38). 2008 wurde ein entsprechender Nutzen auch in der Zeitspanne zwischen 3 und 4,5 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen (39), sodass heute das allgemeine Zeitfenster für eine leitliniengerechte intravenöse Thrombolyse mit 4,5 Stunden beziffert wird (30, 34). Der Benefit ist dabei unabhängig von Alter und Schlaganfallschwere und umso größer, je früher im Zeitfenster die Gabe erfolgt (40). Sofern in der Bildgebung ein Mismatch zwischen Infarktkern und Penumbra erkennbar ist, wird die Anwendung einer systemischen Thrombolyse auch bis 9 Stunden nach Symptombeginn empfohlen (41, 42). Bei der Anwendung von Alteplase im klinischen Alltag sollte gemäß der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die Dosierung mit 0,9 mg/kgKG (Maximaldosis 90 mg) gewählt und 10 % als Bolus, 90 % als kontinuierliche Infusion über 60 Minuten verabreicht werden (30). Möglicherweise findet als Alternative zu Alteplase in Zukunft auch Tenecteplase Anwendung, hier stehen jedoch noch eindeutige Studien zur Nichtunterlegenheit aus (43). In jedem Fall sind vor Verabreichung einer systemischen Thrombolyse absolute Kontraindikationen, insbesondere eine intrakranielle Blutung, auszuschließen.

Im Falle eines zerebralen Großgefäßverschlusses wird heute neben der systemischen Thrombolyse regelhaft eine interventionelle Rekanalisation im Sinne einer Stentretreiver-gestützten, mechanischen Thrombektomie durchgeführt. Dabei wird nach Punktion typischerweise der Arteria femoralis ein Kathetersystem ins Hirn vorgeschoben. Ein Mikrokatheter passiert die Verschlussstelle und lässt beim Rückzug den in dessen Innerem vorgeschobenen, selbstexpandierenden Stentretreiver in das Thrombusmaterial entfalten. Per Aspiration und Rückzug des Stentretreivers mitsamt des Thrombus kann so der Blutfluss wiederhergestellt werden. Den Durchbruch erlangte diese endovaskuläre Therapieform im Jahr 2015, als Berkhemer et al. in ihrer randomisierten, kontrollierten MR CLEAN-Studie die Überlegenheit der Kombinationstherapie von mechanischer Thrombektomie und systemischer Thrombolyse gegenüber alleiniger Thrombolyse nachweisen konnten (44). Weitere randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) (EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME) bestätigten den Nutzen noch im selben Jahr (45, 46, 47, 48), und auch in einer Metaanalyse ebendieser Studien (HERMES) zeigte sich das bessere funktionelle Outcome bei vergleichbarer Mortalität und Rate an Blutungskomplikationen (3). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien soll gemäß internationalen Leitlinien bei proximalen Großgefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet und Vorliegen eines relevanten neurologischen Defizits die mechanische Thrombektomie innerhalb 6 Stunden

nach Symptombeginn zum Einsatz kommen (30, 34). Weitere randomisierte, kontrollierte Studien (DEFUSE 3, DAWN) schlagen unter der Voraussetzung des Nachweises eines Mismatches in der Bildgebung sogar eine Ausweitung des Thrombektomiezeitfensters auf 16 bzw. 24 Stunden vor (49, 50). Die Patientenselektion für eine endovaskuläre Behandlung im erweiterten Zeitfenster zwischen 6 und 24 Stunden kann dabei gemäß Olthuis et al. bei Verschlüssen in der vorderen Zirkulation anhand des Nachweises eines kollateralen Blutflusses in der CT-Angiographie erfolgen (51). Neuere RCT-Studienergebnisse im erweiterten Zeitfenster bis 24 Stunden weisen darüber hinaus auch bei sehr stark ausgeprägten Schlaganfällen (ASPECTS 3-5) nach Durchführung einer mechanischen Thrombektomie ein besseres funktionelles Outcome nach (52, 53, 54). Neueste Untersuchungsergebnisse liefern darüber hinaus erste Hinweise, dass eine Behandlung mit dem Glykoprotein-VI-Antagonisten Glenzocimab, zusätzlich zur Therapie mittels intravenöser Thrombolyse mit oder ohne mechanischer Thrombektomie, vorteilhaft sein könnte in Hinblick auf die Mortalität und das Auftreten intrakranieller Blutungen (55).

Neben den vorgenannten, rekanalisierenden Therapieformen werden auf der Stroke Unit weitere für das Outcome und die Genesung relevante Schritte eingeleitet. Hierzu zählen beispielsweise neuroprotektive Maßnahmen wie das Management von Blutdruck und Blutzuckerspiegel, das Ansetzen einer medikamentösen Sekundärprophylaxe bestehend aus Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien und Statinen, sowie frührehabilitative Maßnahmen in Form von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie (30). Weiterhin wird dem Auftreten von Komplikationen wie der Aspirationspneumonie aktiv entgegengewirkt und eine Mobilisierung innerhalb der ersten 48 Stunden (out-of-bed-Aktivität) angestrebt (30).

2.1.9 Komplikationen

Untersuchungen zur Komplikationsrate nach ischämischem Schlaganfall weisen ein breit gestreutes Ergebnisspektrum auf. Je nach Art der eingeschlossenen Komplikationen variiert die Rate zwischen 24 % und 95 % (56). Nach Kumar et al. erscheinen hierbei kardiovaskuläre Komplikationen, Pneumonien sowie Depressionen von besonderer Relevanz (56).

Typische kardiovaskuläre Komplikationen wie ein Myokardinfarkt oder erneuter Schlaganfall treten oft in zeitlich engem Zusammenhang zum Indexevent auf, mit dem höchsten Risiko eines Versterbens infolge dieser Komplikationen im Verlauf der zweiten Woche (57). Auch Pneumonien, welche sich typischerweise in Folge einer Aspiration aufgrund einer Dysphagie entwickeln, verdreifachen das Risiko eines Versterbens bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit im unteren bis mittleren zweistelligen Bereich (58, 59). Depressionen in Folge eines

Schlaganfalls werden mit einer Frequenz von etwa 33 % angegeben, insbesondere unter jüngeren Patienten (60).

Weitere nennenswerte Komplikationen sind der Maligne Mediainfarkt sowie die hämorrhagische Transformation mit asymptomatischer oder symptomatischer sekundärer intrakranieller Einblutung. Ein Maligner Mediainfarkt mit konsekutiver intrakranieller Druckerhöhung tritt in bis zu 10 % aller Media-Infarkte auf und bedarf in vielen Fällen einer dekompressiven Hemikraniektomie (61). Symptomatische intrakranielle Blutungen nach mechanischer Thrombektomie konnten Balami et al. in 3,6 % - 9,3 % und Subarachnoidalblutungen in 0,6 % - 4,9 % der Fälle identifizieren (62). Der Einfluss einer Statin-Therapie auf das Blutungsrisiko wird dabei insbesondere nach intravenöser Thrombolyse kontrovers diskutiert. Nach mechanischer Thrombektomie ist die Studienlage zum aktuellen Zeitpunkt noch gering.

2.1.10 Prävention

Der Vermeidung eines erstmaligen oder erneuten Schlaganfalls kommt vor dem Hintergrund der ausgeprägten individuellen und gesamtgesellschaftlichen Belastung eine große Bedeutung zu.

In der Regel gehen dem ischämischen Schlaganfall kardiologische Erkrankungen wie Atherosklerose oder Vorhofflimmern voraus. Diese Vorerkrankungen sollten folglich konsequent behandelt werden (63). Modifizierbaren Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, ungesunder Ernährung oder Übergewicht sollte mittels Umstellung des Lebensstils entgegengewirkt werden (63). Im Rahmen der medikamentösen Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle gilt es zwischen zwei Patientengruppen zu unterscheiden. Bei Patienten ohne Vorhofflimmern soll nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung zur Rezidivprophylaxe frühestmöglich eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mit Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. bei ASS-Unverträglichkeit mit Clopidogrel initiiert werden (64). Bei Patienten mit Vorhofflimmern soll hingegen eine Antikoagulation mit Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAK) oder Cumarinderivaten erfolgen (64). Darüber hinaus wird eine lipidsenkende Therapie empfohlen, primär mittels des Einsatzes von Statinen (64).

2.2 Statine

Die Medikamentengruppe der Statine, auch bekannt unter dem Namen Cholesterinsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer), sind weit verbreitete Arzneimittel mit Einfluss auf den Lipidstoffwechsel.

Eine Forschungsgruppe um den japanischen Biochemiker Akira Endō konnte 1976 das erste Statin mit relevanter Wirkung auf den Serumcholesterinspiegel (ML-236B, Compactin oder auch Mevastatin) im Pilz *Penicillium citrinum*, welcher einer Probe Reis entstammte, nachweisen (65, 66). Eine erste klinische Studie unter 11 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie wies in der Folge auch am Menschen eine Reduktion des Serumcholesterins von im Durchschnitt 27 % nach (67). 1987 wurde in den USA das erste kommerziell hergestellte Statin, Lovastatin, zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen (68). In der Folge wurden zahlreiche weitere Wirkstoffe entwickelt und zugelassen, bis um die Jahrtausendwende der Wirkstoff Cerivastatin weltweit für Schlagzeilen und einen Vertrauensverlust in die Medikamentengruppe der Statine sorgte. Bei Einnahme dieses Präparats in Kombination mit dem Fibrat Gemfibrozil traten gehäuft Rhabdomyolysen, akutes Nierenversagen und Todesfälle auf, was vor dem Hintergrund des Umgangs der Hersteller mit diesen Erkenntnissen als „Lipobay-Skandal“ Eingang in die Medizingeschichte fand (69).

Heute finden deutlich verträglichere und auch vollsynthetisch hergestellte Wirkstoffe Verwendung, sodass der Einsatz von Statinen sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen als wirksam und sicher empfohlen werden kann (70). Nichtsdestotrotz bleibt der Einsatz von Statinen bis heute viel diskutiert und umstritten.

2.2.1 Wirkmechanismus und Wirkungen

Statine hemmen kompetitiv und reversibel die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), das Schlüsselenzym der endogenen Cholesterinbiosynthese in der Leber. Es wird langsamer und weniger HMG-CoA in Mevalonsäure umgewandelt, welches seinerseits Substrat für sich anschließende Biosyntheseschritte des Cholesterins ist. Grundlage dieser Inhibition ist die allen Statinen gemeinsame, endständige β -Hydroxycarbonsäure. Im Sinne einer molekularen Mimikry besteht auf diese Weise Ähnlichkeit zum Substrat HMG-CoA, sodass aktive Zentren der HMG-CoA-Reduktase vom Wirkstoff blockiert werden. (71) Durch das verringerte Angebot an Cholesterin im Blut werden kompensatorisch LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche überexprimiert, sodass LDL-Cholesterin verstärkt in die Zellen aufgenommen wird. Folge ist eine Reduktion des LDL-Cholesterins im Serum, eines zentralen pathophysiologischen Substrates der Atherosklerose (72). Der Statin-Effekt auf die Senkung des LDL-Cholesterins ist dabei dosisabhängig. Jede Verdopplung der Dosis senkt das LDL-Cholesterin um etwa 6 % (71). Des Weiteren bewirken Statine eine Hemmung der Synthese triglyceridreicher VLDL-Partikel, wodurch der Serum-Triglyceridspiegel gesenkt wird, bei gleichzeitiger Induktion der Synthese von ApoA-1 als Strukturprotein des HDLs, wodurch der

Serum-HDL-Spiegel angehoben wird (73, 74). Der zu großem Teil genetisch determinierte Serumspiegel an Lipoprotein(a) wird nur minimal beeinflusst (75).

Neben diesen Effekten auf den Lipidstoffwechsel werden zahlreiche weitere, so genannte pleiotrope Effekte diskutiert. Hierzu zählen Effekte wie eine Stabilisierung atherosklerotischer Plaques, eine Reduktion der Thrombozytenaktivierung sowie verschiedene antiinflammatorische und antioxidative Effekte (Einfluss auf Zytokinproduktion, Reduktion reaktiver Sauerstoffspezies, erhöhte NO-Bioverfügbarkeit) (5, 76, 77, 78). Über diese potenziell vaso- und neuroprotektiven Effekte können Statine möglicherweise auch unabhängig von der Serumcholesterinsenkung zur Minderung des kardiovaskulären Risikos und damit der Auftretenswahrscheinlichkeit assoziierter Erkrankungen wie des ischämischen Schlaganfalls beitragen (5). Weitestgehend unklar bleibt jedoch der den pleiotropen Effekten zuschreibbare Anteil an der Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse (5).

Über die zahlreichen vorgenannten Effekte nehmen Statine sowohl primär- als auch sekundärprophylaktisch vorteilhaften Einfluss auf das individuelle kardiovaskuläre Risiko. Im Rahmen einer Nachuntersuchung der vielzitierten West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) konnte nachgewiesen werden, dass eine fünfjährige Behandlung mit Pravastatin auch 10 Jahre danach noch das Risiko eines Versterbens an KHK oder Myokardinfarkt signifikant senkt (79). In Untersuchungen der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration konnte wiederum mehrfach gezeigt werden, dass eine Statin-Therapie, unabhängig vom Ausgangs-Lipidprofil, pro Millimol/Liter Reduktion des Serumcholesterins (1 mmol/l entspricht etwa 39 mg/dl) die 5-Jahres-Inzidenz schwerwiegender Koronarereignisse und Schlaganfälle um etwa 17-23 % und die Mortalität um etwa 10 % senkt (80, 81). Gemäß verschiedenen Metaanalysen profitieren dabei auch Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko hinsichtlich Mortalität und Auftretenswahrscheinlichkeit von Schlaganfällen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen von der Statin-Therapie (82, 83).

2.2.2 Nebenwirkungen

Statine werden vom Anwender in der Regel gut vertragen. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Statin-Therapie gehören die Statin-induzierte Myopathie (im Extremfall bis hin zur Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen), das Neuaufreten eines Diabetes mellitus Typ II sowie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (80, 84). Bei einer 5-jährigen Behandlung von 10000 Patienten lassen sich nach Collins et al. 5 Fälle an Myopathien, 50-100 Fälle neuauftretenden Diabetes mellitus Typ II sowie 5-10 hämorrhagische Schlaganfälle erwarten (84). Die allgemeine Rate an allen unerwünschten Wirkungen wird mit 1-2 % innerhalb 5 Jahren beziffert (84). Hierzu zählen Überempfindlichkeitsreaktionen,

Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwächegefühl und Muskelschmerzen. Teilweise ist eine Kausalität der Symptome jedoch nicht abschließend bewiesen und tritt in ähnlicher Häufigkeit auch bei Einnahme eines Placebo-Präparates auf (85). In Bezug auf Muskelschmerzen konnte in einer aktuellen, groß angelegten Metaanalyse gezeigt werden, dass unter Statin-Therapie zwar minimal häufiger Muskelschmerzen berichtet wurden (27,1 % vs. 26,6 %), diese Berichte zu über 90 % aber nicht auf das Statin zurückzuführen waren (86). Im Zuge einer Statin-Therapie kommt es ferner zu einer 0,5 % - 2,0 %-igen Erhöhung der Transaminasen, was sich in Bezug auf die Leberfunktion jedoch nicht klinisch auswirkt (70). Dem Großteil selbst der schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Statin-Therapie kann durch Absetzen oder Dosisreduktion vergleichsweise einfach entgegengewirkt werden (84). Der Benefit einer Statin-Therapie in Bezug auf die Reduktion des individuellen kardiovaskulären Risikos übertrifft somit gemäß Collins et al. im Gesamten deutlich die damit einhergehenden Risiken, insbesondere bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten (84). Nennenswert ist darüber hinaus, dass der metabolische Abbau vieler Statine CYP-abhängig erfolgt, was es insbesondere in Bezug auf Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Therapie mit anderen Arzneistoffen zu beachten gilt (71).

2.2.3 Alternativen

In den letzten Jahren wurden zahlreiche weitere Arzneimittelgruppen mit lipid- und insbesondere cholesterinsenkender Wirkung entwickelt und zugelassen. Trotzdem bleiben Statine weiterhin die erste Wahl in der medikamentösen Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls (64). Bei Unverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirkung (Hochrisikopatienten mit verbleibendem LDL-Cholesterinspiegel im Serum ≥ 70 mg/dl trotz maximal tolerierter Statindosis) kann eine Umstellung oder Kombination mit Ezetimib oder eine Kombination mit PCSK9-Inhibitoren erwogen werden (4, 34, 64, 70). In den zugrundeliegenden Studien konnte der LDL-Cholesterinspiegel im Serum und das Risiko kardiovaskulärer Folgeereignisse auf diese Weise ebenfalls signifikant reduziert werden (87, 88, 89). Nikotinsäurederivate und Fibrate sollen nach ischämischem Schlaganfall hingegen nicht regelhaft eingesetzt werden (64).

2.2.4 Statine beim ischämischen Schlaganfall

Patienten nach ischämischem Schlaganfall weisen ein erhöhtes Risiko für weitere atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) auf (64). Zur Senkung dieses Risikos wird gemäß internationalen Leitlinien unter anderem eine LDL-cholesterinsenkende Therapie empfohlen, primär mittels des Einsatzes von Statinen (64, 70, 90).

Die SPARCL-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) aus dem Jahr 2006 legte den Grundstein für eine Statin-Therapie in fester Dosierung („fire and forget“) nach ischämischem Schlaganfall oder TIA (91). In dieser Untersuchung wurde eine Statin-Therapie (Atorvastatin 80 mg) gegen Placebo an Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit mäßig erhöhtem Serum-LDL-Cholesterin-Spiegel (100-190 mg/dl) getestet. Nach 5 Jahren Beobachtungszeitraum hatten die mit einem Statin behandelten Patienten ein um 2,2 % geringeres, absolutes Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden sowie ein um 3,5 % geringeres, absolutes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (91).

Als alternatives Konzept wurde in der Folge zunehmend die Zielwertstrategie („treat to target“) untersucht, bei der die Statindosis so anzupassen sei, dass eine spezifische, prozentuale Senkung des Ausgangs-LDL-Cholesterinspiegels bzw. spezifische LDL-Cholesterin-Zielwerte erreicht werden. Die optimalen Zielwerte sind jedoch nach wie vor umstritten. Amarenco et al. untersuchten diese Fragestellung im Jahr 2020 in einem randomisiert-kontrollierten Studiendesign ohne Verblindung an Patienten nach atherosklerotisch bedingtem, ischämischem Schlaganfall oder TIA (Treat Stroke to Target Study) (92). Dabei konnten sie nachweisen, dass Patienten mit einem LDL-Cholesterin-Zielwert <70 mg/dl einem geringeren Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (definiert als ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, neue zu einer dringlichen Koronar- oder Karotisrevaskularisation führende Symptome, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen) unterlagen als Patienten mit einem Zielwert von 90 bis 110 mg/dl (92).

Auf Basis dieser Studien werden im klinischen Alltag bezüglich der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall unterschiedliche Strategien je nach zugrundeliegendem Profil des Patienten empfohlen. Sofern das Schlaganfallereignis nicht atherosklerotischen Ursprungs war und auch keine KHK vorliegt, soll nach Leitlinien der AHA/ASA, ESC/EAS und DGN/DSG eine Statin-Therapie in fester Dosierung (Atorvastatin 80 mg), nach ischämischen Schlaganfällen atherosklerotischer Genese hingegen eine zielwertorientierte Statin-Therapie mit dem Ziel einer LDL-Cholesterin-Senkung unter 70 mg/dl erfolgen (4, 64, 70).

In ihren Leitlinien schlagen die ESC und die EAS darüber hinaus weitere, risikoadaptierte LDL-Cholesterin-Zielwerte vor. Anhand des eigens für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung entwickelten SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) werden Risikogruppen gebildet und entsprechend die LDL-Cholesterin-Zielwerte <116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl, <55 mg/dl und <40 mg/dl formuliert (70). Darauf aufbauend werden auch im Kontext des ischämischen Schlaganfalls Anpassungen entsprechender Zielwerte diskutiert. Hier bedarf es dringend weiterer Untersuchungen hinsichtlich eines möglichen Benefits.

2.3 Klinisches Outcome

Lange Zeit stellte der ischämische Schlaganfall ein Krankheitsbild mit nur begrenzten Therapiemöglichkeiten und entsprechend oft tragischem Outcome dar. Mit der Einführung der systemischen Thrombolyse und der mechanischen Thrombektomie als potenziell rekanalisierende Therapieoptionen konnten die Überlebenschancen sowie das klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall deutlich verbessert werden. Nichtsdestotrotz stellt dieses Krankheitsbild auch heute noch eine der führenden Ursachen von Tod und bleibender Behinderung dar (1).

Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit dem Thema, ein möglichst präzises Vorhersagemodell für das langfristige Outcome, insbesondere bezüglich des erwartbaren Funktionsniveaus, zu erstellen. Drozdowska et al. identifizierten in einem systematischen Review als zentrale Prädiktoren des Outcomes nach ischämischem Schlaganfall hinsichtlich Mortalität und Behinderung insbesondere die folgenden: Alter, Schlaganfallschwere (z.B. anhand des NIHSS), Funktionslevel vor dem Schlaganfall (z.B. mittels des prämorbid mRS), Vorerkrankungen sowie die Ätiologie des Schlaganfalls (z.B. anhand der TOAST-Klassifikation) (93). Weitere häufig verwendete Variablen sind das Geschlecht, die Lokalisation des Gefäßverschlusses, Infarktfrühzeichen in der Bildgebung (z.B. mittels des ASPECTS), der Erhalt einer systemischen Thrombolyse, der Erfolg der Reperfusionstherapie (z.B. mittels des TIC1), Prozesszeiten sowie im Verlauf auftretende Komplikationen (94). Gemäß Kremers et al., welche eine ähnliche Untersuchung ausschließlich unter Patienten nach mechanischer Thrombektomie anstellten, sind das prämorbid Funktionsniveau und mögliche Vorerkrankungen, und damit vom eigentlichen Schlaganfall unabhängige Faktoren, von besonderer prognostischer Relevanz hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (94). Limitierend gilt es jedoch zu erwähnen, dass die in den Reviews untersuchten Modelle Outcome und Prädiktoren teilweise unterschiedlich definieren, und dass je nach Modell eine unterschiedliche Anzahl Prädiktoren verwendet wird.

Zunehmend werden auch Biomarker zur Vorhersage des klinischen Outcomes diskutiert. Erhöhte Konzentrationen an natriuretischen Peptiden (NT-proBNP) und Entzündungsmarkern (CRP, IL-6) stehen beispielsweise mit einem schlechteren Outcome nach ischämischem Schlaganfall in Verbindung (95). Neben solchen nicht-neuronalen Biomarkern erscheinen insbesondere neuronenspezifische Biomarker wie das Neurofilament als vielversprechende Prädiktoren des klinischen Outcomes. Das Neurofilament ist ein Intermediärfilament, dessen Expression nach jetzigem Wissensstand auf Neuronen begrenzt ist (96). Es setzt sich aus verschiedenen Untereinheiten, darunter auch die so genannte leichte Kette, zusammen (96). Bei Vorliegen eines neuroaxonalen Schadens, beispielsweise im Zuge neurodegenerativer Erkrankungen oder nach zerebralem Gefäßverschluss, wird die leichte Kette in den Liquor und

in weitaus geringerem Umfang auch ins Blut abgegeben (Neurofilament Light Chain im Serum, sNfL) (96, 97). Zur Konzentrationsbestimmung eignen sich äußerst präzise Analysemethoden wie das Single Molecule Array (SiMoA) (98, 99). sNfL korreliert dabei mit dem Infarktvolumen und im weiteren Verlauf mit quantitativen Maßzahlen sekundärer Neurodegeneration (100). Uphaus et al. gelang 2019 darüber hinaus auch der Nachweis, dass sich sNfL zur Prädiktion sowohl des Funktionsniveaus nach 90 Tagen als auch des kardiovaskulären Langzeitoutcomes nach ischämischem Schlaganfall eignet (101). Bei der Betrachtung von sNfL im Rahmen von Outcome-Vorhersagen oder der Einordnung neuroaxonalen Schadens ist jedoch auf dessen zeitliche Dynamik zu achten (102).

2.3.1 Outcome nach mechanischer Thrombektomie

Gemäß einer Metaanalyse der zur Zulassung der mechanischen Thrombektomie führenden randomisiert-kontrollierten Studien (HERMES-Studie) weisen 46,0 % der Patienten ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) 90 Tage nach Indexereignis und Behandlung auf, 15,3 % waren zu diesem Zeitpunkt verstorben (3).

Prospektive Kohortenstudien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Eine Auswertung der STRATIS Registry wies ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen in 56,6 % der Fälle, ein Versterben in 14,4 % der Fälle aus (103). Die TRACK Registry detektierte ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen in 47,9 % der Fälle, die Mortalität lag zu diesem Zeitpunkt bei 19,8 % (104). Im Rahmen einer Auswertung der German Stroke Registry (GSR), deren Daten zum Teil auch der vorliegenden Dissertation zugrunde liegen, zeigten sich nur in 36,9 % der Fälle ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen, die Sterblichkeit lag bei 28,8 % (105). Wollenweber et al. führen das im Vergleich schlechtere funktionelle Outcome und die höhere Mortalität auf verschiedene Faktoren der Patientenselektion zurück, welche Outcome und Mortalität möglicherweise auch ganz unabhängig von der Behandlung verschlechtern (höheres medianes Alter, häufiger vorbestehende Funktionseinschränkung, Symptombeginn häufiger unbekannt) (105).

Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2021, welche 19 randomisiert-kontrollierte Studien mit 3793 Probanden umfasste, untersuchte den Benefit einer intraarteriellen Rekanalisationstherapie, insbesondere mittels mechanischer Thrombektomie, im Vergleich zu einer Therapie ohne eine solche (106). Der Erhalt einer intrakraniellen Rekanalisationstherapie erhöhte die Aussicht auf ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) (Risk Ratio (RR) 1,50, 95%-KI 1,37-1,63, * $p < 0,001$) bei gleichzeitiger Reduktion der Mortalität (RR 0,85, 95%-KI 0,75-0,97, * $p = 0,01$) und vergleichbarem Risiko einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (sICH) (106).

Neben dem funktionellen Outcome ist in Hinblick auf die individuelle Lebensqualität nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie auch das kognitive Outcome von besonderer Relevanz. So beziffern Lo et al. die Prävalenz einer Demenz nach Schlaganfall oder TIA mit 3-26 %, diejenige einer milden, kognitiven Einschränkung (poststroke cognitive impairment, PSCI) mit 26-67 % (107). Gemäß der Übersichtsarbeit von De Rubeis et al. schnitten Patienten nach mechanischer Thrombektomie dabei in kognitiver Hinsicht besser ab als Patienten ohne eine solche Behandlung (108).

2.3.2 Statin-Therapie und Outcome

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluss einer Statin-Therapie hinsichtlich der Senkung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Im Vergleich dazu ist die Bedeutung dieser Medikamentengruppe in Hinblick auf das klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall nur spärlich erforscht.

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2015 zeigt sich eine Statin-Therapie vor ischämischem Schlaganfall mit höheren Odds eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen assoziiert (OR 1,50, 95%-KI 1,29-1,75, * $p < 0,001$) (109). In den zugrundeliegenden Originalstudien wird ein gutes funktionelles Outcome zumeist, jedoch nicht immer als mRS-Wert ≤ 2 definiert, was die Generalisierbarkeit des Ergebnisses einschränkt. Weiterhin beschreiben die Autoren eine signifikante Publikationsbias (* $p = 0,001$) insbesondere in Studien mit geringen Probandenzahlen (109).

Ein aktuelleres, systematisches Review aus dem Jahr 2021 legt den Fokus ausschließlich auf Patienten, welche im Rahmen der Akuttherapie eine systemische Thrombolyse erhielten (7). Eine vorherige Statin-Therapie zeigte unter diesen Patienten keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (OR 1,14, 95%-KI 0,86-1,52, $p = 0,37$). Die Odds einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (sICH) sowie die Odds intrakranieller Blutungen allgemein waren jedoch signifikant erhöht (OR 1,31, 95%-KI 1,07-1,59, * $p = 0,008$ bzw. OR 1,21, 95%-KI 1,03-1,43, * $p = 0,02$). Eine Publikationsbias identifizierten die Autoren nicht.

Escudero-Martínez et al. untersuchten in einer sehr umfangreichen Kohorte ($n = 93.849$), welchen Einfluss eine vorherige Statin-Therapie auf die initiale Schlaganfallschwere (primärer Endpunkt) und das funktionelle Outcome nach 90 Tagen (sekundärer Endpunkt) hat (110). Während eine solche Vorbehandlung signifikant mit einem niedrigeren NIHSS bei Aufnahme verbunden war, konnten die Autoren weder vor noch nach Propensity Score Matching (PSM) einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen identifizieren. Der

Anteil an Patienten in dieser Studie, welche im Rahmen der Akuttherapie eine endovaskuläre Behandlung erfuhren, war mit 11,7 % jedoch gering.

Lee et al. untersuchten ausschließlich Schlaganfallpatienten nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie (EVT) hinsichtlich des Einflusses einer vorherigen Statin-Therapie (111). 385 Patienten nach EVT wurden in dieser südkoreanischen Studie ausgewertet, davon erhielten 74 Patienten bereits im Voraus eine Statin-Therapie. Als primärer Endpunkt wurde eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b), als sekundärer Endpunkt unter anderem ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen festgelegt. In den univariaten Analysen fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes. Statin-vorbehandelte Patienten, welche insgesamt älter und häufiger vorerkrankt waren, wiesen jedoch in den multivariablen Analysen neben höheren Odds einer erfolgreichen Rekanalisation (aOR 5,31, 95%-KI 1,67-16,86, *p=0,01) höhere Odds hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (aOR 2,03, 95%-KI 1,06-3,91, *p=0,03) auf. Möglicherweise könne eine vorherige Statin-Therapie also als Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes dienen (111). Liu et al. analysierten in Form einer prospektiven Kohortenstudie 334 Patienten nach ischämischem Schlaganfall und EVT, davon erhielten 50 Patienten im Vorfeld eine Statin-Therapie (112). Ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen wurde in dieser chinesischen Untersuchung als primärer Endpunkt festgelegt, als sekundäre Endpunkte unter anderem eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b), das Auftreten einer intrazerebralen Blutung sowie Versterben innerhalb 90 Tagen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Statin-vorbehandelter und Statin-naiver Gruppe konnten Liu et al. bei keinem der genannten Endpunkte verzeichnen, insbesondere zeichneten sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen ab (aOR 0,853, 95%-KI 0,449-1,620, p=0,626).

2.4 Forschungsbedarf

Die meisten bisher publizierten Studien bezüglich des Einflusses einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome nach ischämischem Schlaganfall legen nach wie vor ihren Fokus auf Patienten nach intravenöser Thrombolyse. Deutlich weniger wissenschaftliche Aufmerksamkeit erfährt die analoge Fragestellung rein unter Patienten nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie, insbesondere nach mechanischer Thrombektomie. Neben den zuvor beschriebenen Studien von Lee et al. (111) und Liu et al. (112) finden sich hierzu zum jetzigen Zeitpunkt keine wissenschaftlichen Publikationen, insbesondere nicht in einer westlichen bzw. deutschen Kohorte. Weiterhin wird bei sehr vielen Studien hinsichtlich des Einflusses einer vorherigen Statin-Therapie das funktionelle Outcome als sekundärer und nicht als primärer Endpunkt festgelegt.

Insgesamt besteht also ein dringender Bedarf nach Studien, welche den Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen als primären Endpunkt in der Patientengruppe nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie untersuchen. An diesem Punkt soll die vorliegende Dissertation ansetzen und die obige Fragestellung als primären Endpunkt beleuchten. Die Untersuchung möglicher vasoprotektiver und neuroprotektiver Effekte einer vorherigen Statin-Therapie wird in dieser Dissertation als sekundärer Endpunkt betrachtet.

3 Material und Methoden

3.1 Studieninformation

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer nicht-interventionellen, prospektiven Kohortenstudie im Rahmen der Gutenberg Stroke Study (GSS) (DRKSID: DRKS00017253) sowie der German Stroke Registry (GSR) (URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique Identifier: NCT03356392). Die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Mainz erteilte ihre Zustimmung zum geplanten Studienvorhaben der GSS (Bearbeitungsnummer: 2018-13335). Die Ethik-Kommission bei der Ludwig-Maximilians-Universität München gab ein positives Votum zum geplanten Studienvorhaben der GSR ab (Bearbeitungsnummer: 689-15).

Zwischen Mai 2018 und Oktober 2021 wurden insgesamt 581 Probanden in die vorliegende Studie eingeschlossen, welche in diesem Zeitraum einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten und als Teil der Akuttherapie in der Universitätsmedizin (UM) Mainz eine mechanische Thrombektomie erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit primär hämorrhagischem Schlaganfall sowie ausschließlicher intravenöser Lysetherapie ohne mechanische Rekanalisation. Alle eingeschlossenen Probanden bzw. deren gesetzliche Vertreter willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Verwendung ihrer anonymisierten Patientendaten für wissenschaftliche Zwecke ein.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Akutbehandlung

Die Vorstellung der Patienten erfolgte rettungsdienstlich, entweder primär in der UM Mainz oder nach Verlegung aus einem externen, nicht zur mechanischen Rekanalisation qualifizierten Klinikum. Die weitere Diagnostik und Therapie erfolgte leitliniengerecht in der UM Mainz (30). Nach einer initialen cCT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgte je nach bisher vergangener Zeit sowie individuellen Faktoren entweder eine intravenöse Thrombolyse und daran anschließend eine mechanische Thrombektomie oder eine ausschließliche endovaskuläre Behandlung. Nach der Intervention erfolgte die Aufnahme auf die Stroke Unit bzw. eine der Intensivstationen der UM Mainz. Eine erneute kraniale Bildgebung erfolgte routinemäßig 24 Stunden nach der Intervention, in der Regel mittels cCT. Bis zur Entlassung erfolgten je nach individuellem Bedarf physiotherapeutische, ergotherapeutische, logopädische und ggf. neuropsychiatrische Behandlungen. Nach Entlassung erfolgte die Weiterbehandlung meist in

einer neurologischen Rehabilitationsklinik. Bei Patienten mit nur gering verbliebenen klinischen Symptomen war eine Entlassung in das häusliche Umfeld möglich.

3.2.2 Case Report Form

Nach Studieneinschluss des jeweiligen Probanden erfolgte die Datenerfassung anhand eines einheitlichen Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF). Aus dem klinischen Informationssystem (SAP) der UM Mainz und den physischen Akten des jeweiligen Probanden wurden zunächst Basisdaten wie Alter und Geschlecht sowie Prozesszeiten entnommen. Ferner wurden die Medikation vor Aufnahme, individuelle Vorerkrankungen sowie, sofern vorhanden, das Lipidprofil bei Aufnahme erhoben. Das funktionelle Niveau vor dem Schlaganfall wurde auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) eingeordnet. Der Schweregrad des Schlaganfalls wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme mittels der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ermittelt. 24 Stunden nach der endovaskulären Therapie sowie bei Entlassung des Patienten erfolgten erneut Einordnungen des klinischen Schweregrades der Schlaganfallsymptome auf der mRS sowie NIHSS. Aus den neuroradiologischen Befundberichten wurden die Lokalisation des jeweiligen Großgefäßverschlusses und der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) entnommen. Relevante Informationen über die durchgeführte mechanische Thrombektomie, wie beispielsweise die Anzahl an Thrombuspassagen und der Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (TICI) nach Intervention, entstammten den neuroradiologischen Thrombektomieberichten. Weiterhin wurden im Verlauf des Krankenhausaufenthalts aufgetretene vaskuläre Komplikationen (erneuter Schlaganfall, Maligner Mediainfarkt, Subarachnoidalblutung, Intrazerebralblutung, Akutes Koronarsyndrom) bis zum Zeitpunkt der Entlassung erfasst.

3.2.3 Follow-up

90 Tage nach der erfolgten mechanischen Thrombektomie aufgrund eines zerebralen Großgefäßverschlusses wurden die Probanden bzw. deren gesetzliche Betreuer telefonisch kontaktiert und nach einem einheitlichen und standardisierten Case Report Form befragt. Als Parameter funktionellen Outcomes diente erneut der jeweilige mRS-Punktwert. Darüber hinaus wurde erfragt, ob im weiteren Verlauf Komplikationen auftraten, insbesondere ein erneuter Schlaganfall, eine intrakranielle Blutung oder ein Akutes Koronarsyndrom.

3.2.4 Verwendete Scores

Im Zuge der Datenerhebung wurden mehrere, in der Neurologie geläufige Scores und Klassifizierungssysteme herangezogen (mRS, NIHSS, ASPECTS, TICI), welche im Folgenden genauer dargelegt werden sollen.

3.2.4.1 Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Das im Rahmen von Studien am weitesten etablierte Instrument zur Einordnung funktionellen Outcomes nach Schlaganfall ist die modifizierte Rankin Skala (mRS) (113). Erstmals beschrieben wurde sie von Rankin et al. im Jahr 1957 (114). Die von van Swieten et al. 1988 publizierte Modifikation stellt die bis heute allgemein gebräuchliche Form dar (115). Mittlerweile wird sie neben dem Schlaganfall auch bei einer Vielzahl weiterer neurologischer Erkrankungen angewandt.

Die modifizierte Rankin Skala ist ordinalskaliert und kann folgende Ausprägungen annehmen (modifiziert nach van Swieten et al. (115)):

- 0 *Keine Symptome.*
- 1 *Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz milder Symptome alle Alltagsaktivitäten verrichten.*
- 2 *Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.*
- 3 *Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.*
- 4 *Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.*
- 5 *Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.*
- 6 *Versterben infolge des Schlaganfalls.*

Im Zuge der statistischen Auswertung der für diese Dissertation zugrundeliegenden Daten erfolgte eine Dichotomisierung der ordinalen Skala in die Kategorien gutes (mRS 0-2) bzw. schlechtes (mRS 3-6) funktionelles Outcome. Eine solche Kategorisierung erfolgt regelhaft in Studien zum funktionellen Outcome nach Schlaganfall. Von einem exzellenten funktionellen Outcome wird in der Regel gesprochen, wenn der mRS-Punktwert eine Ausprägung von 0 bis 1 aufweist (116).

3.2.4.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist ein vielfach validiertes und weit verbreitetes Messinstrument zur standardisierten Einschätzung des klinischen Schweregrades eines Schlaganfalls. Im klinischen Alltag dient sie insbesondere der Früherkennung, der Beurteilung von Schweregrad und Verlauf sowie der Indikationsstellung einer Thrombolysetherapie. Auch weist sie eine sehr gute prognostische Qualität in Hinblick auf das Outcome nach ischämischem Schlaganfall auf (117). Durch eine Summation einzelner Werte in 11 Symptombereichen können Werte zwischen 0 und 42 erreicht werden, wobei ein höherer Wert einem klinisch stärker ausgeprägten Schlaganfall entspricht (118, 119).

3.2.4.3 Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) wird zur Beschreibung des Ausmaßes früher Ischämiezeichen in der cCT-Bildgebung verwendet. Die ursprüngliche Version wurde im Jahr 2000 von Barber et al. für MCA-Verschlüsse etabliert (120). Das topographische Territorium der MCA wird hierbei in 10 Areale unterteilt. Bei erkennbaren Infarktfrühzeichen wird für jedes betroffene Areal ein Punkt von der Ausgangspunktzahl 10 abgezogen, sodass Punktwerte zwischen 0 und 10 erreicht werden können. Ein niedrigerer Punktwert entspricht folglich einer stärkeren Ausdehnung des Schlaganfalls.

Seit 2008 findet auch eine für Verschlüsse im hinteren Stromgebiet modifizierte Version Verwendung (Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score, pc-ASPECTS) (121). Analog zum ASPECTS werden je nach affektierter Region Punkte vom maximalen Punktwert 10 abgezogen, wobei jede Affektion des Pons oder des Mittelhirns sogar mit einem Abzug von zwei Punkten bewertet wird.

3.2.4.4 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)

Der Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score ist ein in der interventionellen Neuroradiologie regelhaft genutztes Scoringssystem zur Beschreibung der postinterventionellen Revascularisation. Gemäß der Erstbeschreibung durch Higashida et al. im Jahr 2003 (122) können folgende Ausprägungen angenommen werden (hier gekürzt):

| | |
|----------------|--|
| <i>TICI 0</i> | <i>Keine Perfusion.</i> |
| <i>TICI 1</i> | <i>Minimale Perfusion.</i> |
| <i>TICI 2a</i> | <i>Partielle Perfusion (<2/3).</i> |
| <i>TICI 2b</i> | <i>Komplette, aber verlangsamte Perfusion.</i> |
| <i>TICI 3</i> | <i>Komplette Perfusion.</i> |

Verschiedene Modifikationen wurden im Laufe der Zeit vorgeschlagen. So schlugen Zaidat et al. beispielsweise die Änderung zum modified Treatment in Cerebral Infarction (mTICI) vor (123). Diese beinhaltet eine Definition der Ausprägung TICI 2a als *Partielle Perfusion (<50 %)* (mTICI 2a) und von TICI 2b als *Partielle Perfusion (>50 %)* (mTICI 2b). Hierdurch ist keine dynamische Betrachtung des Blutflusses mehr notwendig. Almekhlafi et al. wiederum schlugen die Aufnahme einer weiteren Kategorie *TICI 2c (annähernd komplette Perfusion, aber gedrosselte Flussgeschwindigkeit oder kleinere distale Emboli)* vor, da die Definition von TICI 2c/3 als erfolgreiche Rekanalisation ein exzellentes funktionelles Outcome nach 90 Tagen (mRS 0-1) besser vorhersage als eine entsprechende Definition von TICI 2b/3 (124). Eine weitere Modifikation zum expanded Treatment in Cerebral Infarction (eTICI) Score erfolgte durch Liebeskind et al. (125).

In der vorliegenden Dissertation wurden die TICI-Scores 2b und 3 als erfolgreiche Rekanalisation angesehen.

3.2.5 Bestimmung Neurofilament Light Chain im Serum (sNfL)

Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes wurde einem Teil der Probanden (vgl. Abbildung 15) am Aufnahmetag (Tag 0), sowie an den Tagen 1, 3 und 5 postinterventionell Blut zur Bestimmung der Konzentration des Neurofilament Light Chain im Serum (sNfL) entnommen. Zudem wurde bei einem Teil der Probanden manuell das Infarktvolumen bestimmt. Grundlage hierfür bildete das regulär angefertigte Kontroll-cCT 24 Stunden nach der Intervention.

Die praktische Durchführung (siehe unten) erfolgte im Rahmen anderer Promotionsvorhaben an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der UM Mainz (126, 127), die weitere Bearbeitung der Blutproben durch das Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der UM Mainz. In der vorliegenden Arbeit wurde auf die in diesem Zuge erhobenen Daten zurückgegriffen, um mögliche neuroprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie zu untersuchen. Bei der venösen Blutentnahme wurden übliche Serum-Monovetten verwendet. Die Gewinnung der Blutproben erfolgte jeweils bei Aufnahme (Tag 0) sowie nach 24, 72 und 120 Stunden (Tag 1, 3 und 5). Bei Zimmertemperatur wurden die Proben anschließend zentrifugiert (10 Minuten, 2000 g) und das Blutserum in Eppendorf-Gefäße überführt. Diese wurden eindeutig identifizierbar beschriftet und bis zur weiteren Analyse bei -80 °C verwahrt.

Die Bestimmung der sNfL-Konzentrationen erfolgte per Single Molecule Array (SiMoA). Mittels SiMoA können im Gegensatz zum herkömmlichen ELISA-Verfahren auch kleinste Konzentrationen bis in den femtomolaren Bereich nachgewiesen werden (98, 99). Im Forschungslabor kamen hierzu der Analyse-Automat „SiMoA® HD-1“ sowie das „SiMoA® NF-Light Advantage Kit“ (beides Hersteller Quanterix®) zum Einsatz.

Auf molekularer Ebene spielt sich dabei nach Rissin et al. folgendes ab (99): Im Serum vorhandene Zielproteine (hier sNfL) werden in einem ersten Schritt kovalent an Biotin gebunden. Im Anschluss erfolgt eine Markierung mittels Streptavidin- β -Galaktosidase. Nach Auswaschen wird Resorufin- β -D-Galactopyranosid (RGP) hinzugefügt. Bei Bestrahlung im Mikrowellenbereich zerfällt das RGP nun ausschließlich im Fall einer vorherigen Bindung an das Zielprotein. Dabei wird ein Fluoreszenzsignal emittiert, welches vom Analysator detektiert wird. Dieses Signal ist proportional zur enthaltenen Menge an Zielprotein, sodass zusammen mit dem Volumen der Probe die Konzentration des Zielproteins bestimmt werden kann. (99)

Die statistische Auswertung erfolgte an den auf diese Weise gewonnenen Daten. Zur Erhöhung der Stichprobengröße wurden die verschiedenen Entnahmezeitpunkte zusätzlich zu den Kategorien „early“ bzw. „late“ zusammengefasst. Sofern Daten von allen vier Blutentnahmezeitpunkten vorlagen, wurde der Wert von Tag 0 als early-Wert angesehen, derjenige von Tag 5 als late-Wert. Falls jedoch Daten von Tag 0 oder 5 fehlten, wurden stattdessen die Daten von Tag 1 bzw. 3 verwendet. Folglich setzen sich die early-Werte aus Tag 0 (oder sekundär Tag 1) und die late-Werte aus Tag 5 (oder sekundär Tag 3) zusammen.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistics® (Version 27), das Propensity Score Matching mittels SAS® (Version 9.4). Die zugehörigen Abbildungen wurden mithilfe der Programme GraphPad Prism® (Version 9.4.0), Microsoft Excel® (Version 2210) und LucidCharts® (Webversion) erstellt.

Es erfolgten zunächst deskriptiv statistische Auswertungen. Bei kontinuierlichen Variablen erfolgte ein Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnow und Shapiro-Wilk. Im Falle einer Normalverteilung wurde als Lagemaß das arithmetische Mittel, als Streuungsparameter die Standardabweichung herangezogen. Bei nicht-normalverteilten, metrischen Variablen und bei ordinalskalierten Variablen wurden Median und Interquartilbereich (IQR) bestimmt. Für kategoriale Variablen wurden absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile aufgeführt.

Die Studienpopulation wurde in eine Gruppe mit Statin-Einnahme zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und in eine Gruppe ohne Statin-Einnahme zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eingeteilt. Anschließend wurden Gruppenunterschiede zwischen Probanden mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie auf statistische Signifikanz geprüft. Dies erfolgte je nach zugrundeliegendem Skalenniveau. Bei nominal verteilten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, bei Fallzahlen unter 20 der exakte Test nach Fisher. Bei ordinal verteilten Daten sowie metrisch verteilten Daten ohne Normalverteilung fand der Mann-Whitney-U-Test Verwendung. Bei normalverteilten, metrischen Daten wurde der Student-t-Test angewandt.

Zur Erstellung eines Vorhersagemodells eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen wurde ein multivariablen, logistisches Regressionsmodell berechnet, welches die zu untersuchende Variable der vorherigen Statin-Therapie enthielt. Die anderen unabhängigen Variablen des Regressionsmodells wurden nach klinischer Relevanz sowie auf univariater Ebene statistischer Signifikanz ausgewählt.

Um eine mögliche Moderation aufzudecken, erfolgten Interaktionsanalysen zwischen einer vorherigen Statin-Therapie und den untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren.

Zur Detektion möglicher Effekte einer vorherigen Statin-Therapie in unterschiedlichen Patientengruppen schloss sich eine Subgruppenanalyse an. Hierbei wurde das logistische Regressionsmodell jeweils in Subgruppen mit bzw. ohne Vorliegen der kardiovaskulären Risikofaktoren, in Subgruppen je nach Ätiologie und Charakteristika der Akuttherapie sowie in Subgruppen anhand gängiger LDL-Cholesterin-Zielwerte berechnet und der jeweilige Statin-Effekt betrachtet. In weiteren logistischen Regressionsmodellen wurden als jeweils zusätzliche unabhängige Variable gängige LDL-Zielwerte berücksichtigt (<116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl, <55 mg/dl, <40 mg/dl).

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde in den Analysen als statistisch signifikant erachtet, eine Korrektur für multiples Testen erfolgte nicht.

Zur Minimierung möglicher, bereits vor initialem Schlaganfallereignis und Studieneinschluss bestehender Gruppenunterschiede zwischen Probanden mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie erfolgte die Durchführung eines Propensity Score Matchings (PSM). Die praktische Durchführung des PSM erfolgte durch einen Biostatistiker. Als zugrundeliegende Einstellungen wurden hierbei festgelegt: One-to-One-Matching, Greedy Matching, kein Replacement, Caliper 20 %. Die Zielvariable stellte der Erhalt einer vorherigen Statin-Therapie dar. Prädiktoren waren das Geschlecht, das Alter, der prämorbid mRS-Punktwert sowie sämtliche erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, KHK, Herzinsuffizienz, vorheriger Schlaganfall).

Propensity Score Matching dient allgemein der Minimierung vorbestehender Gruppenunterschiede in nicht-randomisierten Studien (128). Der für jeden Probanden errechnete Propensity Score entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass dieser vor Studieneinschluss das interessierende Treatment, im Fall dieser Dissertation eine Statin-Medikation, erhielt. Anhand der individuellen Propensity Scores werden bei der Methode des One-to-One-Matchings jeweils diejenigen zwei Probanden aus beiden Gruppen gematcht, die den ähnlichsten Propensity Score aufweisen – beim Greedy Matching nach dem First-Come-First-Serve-Prinzip. Die bestimmbare Match-Toleranz bzw. das Caliper bestimmen, wie sehr die Propensity Scores voneinander abweichen dürfen, um noch als Match akzeptiert zu werden.

Auf diese Weise kann der Einfluss bekannter, möglicherweise konfundierender Variablen vermindert werden. Unbekannte Confounder können das Ergebnis jedoch weiterhin verzerren.

In der entstandenen PSM-Kohorte erfolgten erneut sämtliche zuvor beschriebenen statistischen Analysen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Die folgende Abbildung 1 liefert eine Übersicht über Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmer.

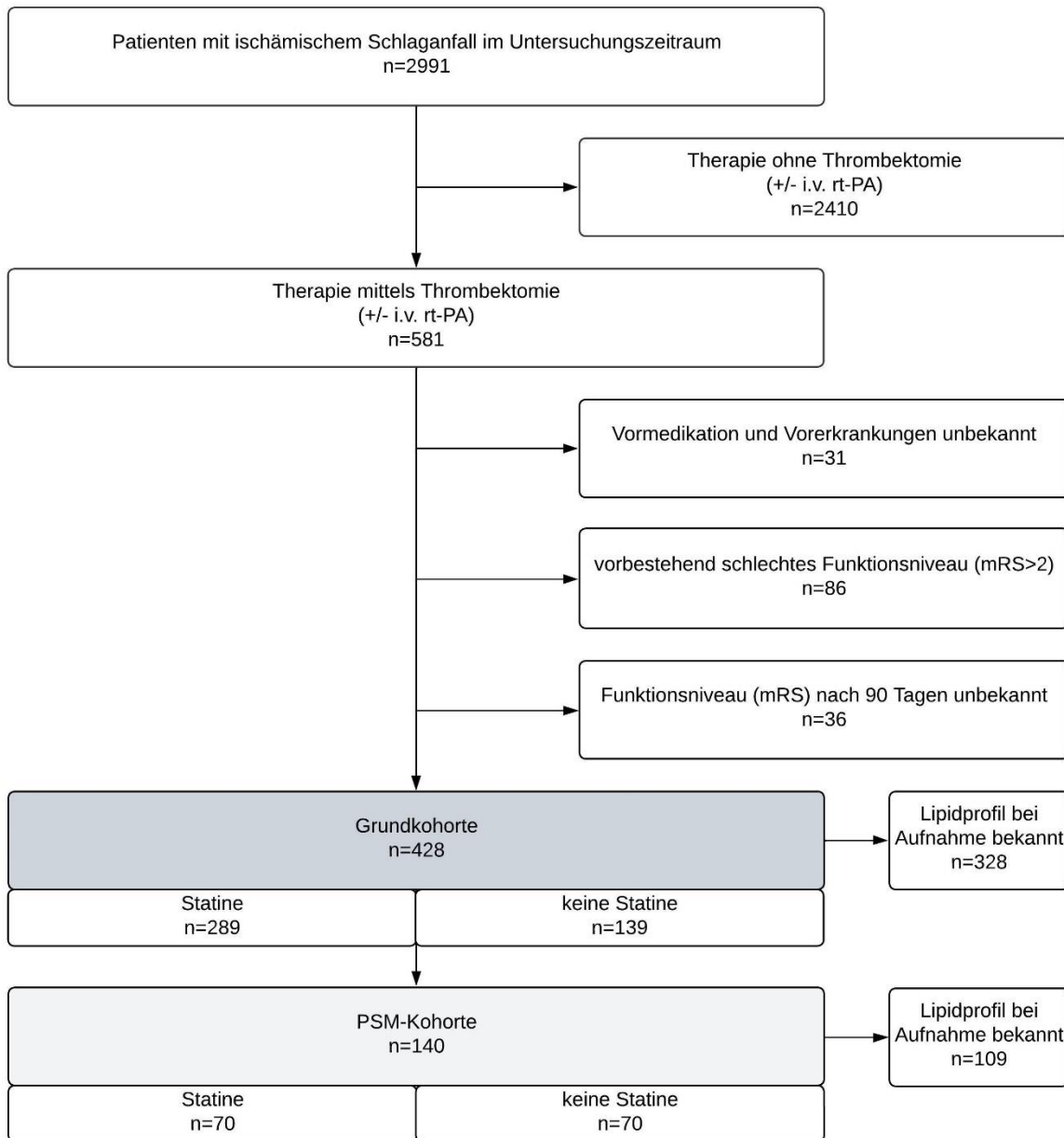


Abbildung 1: Übersicht über Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmer.

Im Zeitraum der Datenerhebung (erster Studieneinschluss: 30.05.2018, letzter Studieneinschluss: 03.10.2021, letztes Follow Up: 31.12.2021) wurden 2991 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall in der UM Mainz behandelt. 581 Patienten mit Großgefäßverschluss erhielten als Teil der Akuttherapie eine mechanische Thrombektomie und willigten in die vorliegende Studie ein. Bei 31 dieser Patienten lagen keine Informationen über die Vormedikation oder Vorerkrankungen vor. 86 weitere Patienten wiesen bereits vor dem Schlaganfall ein schlechtes funktionelles Niveau vor. Weitere 36 Patienten konnten nicht bis Tag 90 verfolgt werden. Zur Datenauswertung wurden somit 428 Patienten mit anfangs gutem funktionellem Niveau herangezogen, bei denen Informationen über Vormedikation und Vorerkrankungen sowie über das funktionelle Niveau an Tag 90 bekannt waren (Grundkohorte). 139 Patienten dieser Grundkohorte nahmen vor dem Schlaganfall Statine ein, die anderen 289 Patienten erhielten keine solche Medikation. Bei insgesamt 328 der 428 Patienten erfolgte darüber hinaus bei Aufnahme eine Bestimmung des Lipidprofils.

Nach Propensity Score Matching (PSM-Kohorte) blieben 140 Patienten über, davon jeweils 70 mit bzw. ohne vorherige Statin-Therapie. Informationen über das Lipidprofil lagen bei 109 Patienten vor.

4.2 Grundkohorte

4.2.1 Deskriptive Statistiken (Grundkohorte)

Die folgende Tabelle 1 zeigt epidemiologische und klinische Charakteristika der Studienpopulation dieser Dissertation in der Grundkohorte sowie nach Unterteilung in die Gruppen ohne bzw. mit vorheriger Statin-Therapie.

Tabelle 1: Deskriptive Statistiken (Grundkohorte). Sofern nicht anders angegeben, Angabe in der Form „Prozentsatz (absolute Zahlen)“ oder „Median (IQR)“. Falls $p < 0,05$, Markierung mittels „*“ und Fettschrift.

| | Grundkohorte (n=428) | Statine nein (n=289) | Statine ja (n=139) | p-Wert |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Demographische Daten | | | | |
| Geschlecht, weiblich | 52,3% (224/428) | 52,9% (136/289) | 51,1% (71/139) | 0,718 |
| Alter (428/428) | 76 (64-82) | 75 (62-82) | 78 (69-82) | *0,018 |
| Vormedikation Statine | 32,5% (139/428) | | | |
| Funktionelles Niveau vor dem Schlaganfall | | | | |
| mRS (428/428) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,445 |
| exzellentes funktionelles Niveau (mRS 0-1) | 87,4% (374/428) | 88,6% (256/289) | 84,9% (118/139) | 0,282 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Arterielle Hypertonie | 79,4% (340/428) | 72,3% (209/289) | 94,2% (131/139) | *<0,001 |
| Diabetes mellitus | 25,2% (108/428) | 19,4% (56/289) | 37,4% (52/139) | *<0,001 |
| Dyslipidämie | 47,7% (204/428) | 27,7% (80/289) | 89,2% (124/139) | *<0,001 |
| Vorhofflimmern | 40,0% (171/428) | 36,7% (106/289) | 46,8% (65/139) | *0,046 |
| Herzinsuffizienz | 10,5% (45/428) | 7,3% (21/289) | 17,3% (24/139) | *0,002 |
| KHK | 18,0% (77/428) | 8,0% (23/289) | 38,8% (54/139) | *<0,001 |
| vorheriger Schlaganfall | 17,8% (76/428) | 10,4% (30/289) | 33,1% (46/139) | *<0,001 |
| Medikation (bei Aufnahme) | | | | |
| TAH | 33,9% (145/428) | 17,3% (50/289) | 68,3% (95/139) | *<0,001 |
| Antikoagulation | 24,3% (104/428) | 20,4% (59/289) | 32,4% (45/139) | *0,007 |
| Lipidprofil (bei Aufnahme) | | | | |
| Triglyceride [mg/dl] (328/428) | 107 (77-149) | 109 (79-143) | 102 (72-160) | 0,608 |
| Gesamt-Cholesterin [mg/dl] (328/428) | 181 (144-215) | 197 (169-227) | 147 (127-179) | *<0,001 |

Ergebnisse

| | Grundkohorte (n=428) | Statine nein (n=289) | Statine ja (n=139) | p-Wert |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| HDL-Cholesterin [mg/dl] (328/428) | 46 (38-55) | 48 (39-58) | 41 (33-52) | *0,002 |
| LDL-Cholesterin [mg/dl] (328/428) | 107 (78-138) | 123 (95-148) | 80 (65-100) | *<0,001 |
| LDL-HDL-Quotient (328/428) | 2,4 (1,7-3,1) | 2,7 (1,9-3,4) | 1,9 (1,4-2,5) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <116 mg/dl | 57,3% (188/328) | 44,5% (97/218) | 82,7% (91/110) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <100 mg/dl | 43,9% (144/328) | 28,0% (61/218) | 75,5% (83/110) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <70 mg/dl | 17,1% (56/328) | 8,7% (19/218) | 33,6% (37/110) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <55 mg/dl | 5,8% (19/328) | 3,2% (7/218) | 10,9% (12/110) | *0,005 |
| LDL-Cholesterin <40 mg/dl | 0,6% (2/328) | 0,5% (1/218) | 0,9% (1/110) | 1,000 |
| Schlaganfallschwere (bei Aufnahme) | | | | |
| NIHSS (420/428) | 13 (9-17) | 13 (9-17) | 14 (8-16) | 0,663 |
| ASPECTS (417/428) | 10 (8-10) | 10 (9-10) | 10 (8-10) | 0,496 |
| Ätiologie | | | | |
| Makroangiopathie | 22,2% (95/427) | 22,9% (66/288) | 20,9% (29/139) | 0,633 |
| Kardioembolie | 48,0% (205/427) | 46,2% (133/288) | 51,8% (72/139) | 0,276 |
| andere | 6,8% (29/427) | 7,6% (22/288) | 5,0% (7/139) | 0,316 |
| unbekannt | 23,0% (98/427) | 23,3% (67/288) | 22,3% (31/139) | 0,825 |
| Lokalisation | | | | |
| ACA | 2,8% (12/428) | 2,8% (8/289) | 2,9% (4/139) | 1,000 |
| M1 | 50,7% (217/428) | 52,6% (152/289) | 46,8% (65/139) | 0,258 |
| M2 | 30,1% (129/428) | 28,4% (82/289) | 33,8% (47/139) | 0,251 |
| PCA | 3,0% (13/428) | 3,1% (9/289) | 2,9% (4/139) | 1,000 |
| ACI | 22,7% (97/428) | 22,5% (65/289) | 23,0% (32/139) | 0,902 |
| VA | 0,9% (4/428) | 1,4% (4/289) | 0,0% (0/139) | 0,309 |
| BA | 8,6% (37/428) | 9,7% (28/289) | 6,5% (9/139) | 0,268 |
| links | 46,3% (198/428) | 46,4% (134/289) | 46,0% (64/139) | 0,950 |
| rechts | 44,6% (191/428) | 44,6% (129/289) | 44,6% (62/139) | 0,995 |
| Therapie | | | | |
| i.v.-Thrombolyse | 49,5% (212/428) | 51,6% (149/289) | 45,3% (63/139) | 0,227 |

Ergebnisse

| | Grundkohorte (n=428) | Statine nein (n=289) | Statine ja (n=139) | p-Wert |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Anzahl an Thrombuspassagen (423/428) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 0,835 |
| TICI (nach Thrombektomie) (427/428) | 2b (2b-3) | 3 (2b-3) | 2b (2b-3) | 0,902 |
| erfolgreiche Rekanalisation (TICI ≥ 2b) | 83,6% (357/427) | 82,3% (237/288) | 86,3% (120/139) | 0,291 |
| First-Pass-Rekanalisation (TICI ≥ 2b) | 43,4% (183/422) | 43,5% (124/285) | 43,1% (59/137) | 0,931 |
| 24h-follow-up | | | | |
| mRS (426/428) | 4 (3-5) | 4 (3-5) | 4 (3-5) | 0,436 |
| exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) | 12,9% (55/426) | 14,6% (42/288) | 9,4% (13/138) | 0,137 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 15,0% (64/426) | 15,6% (45/288) | 13,8% (19/138) | 0,616 |
| verstorben (mRS 6) | 0,7% (3/426) | 0,7% (2/288) | 0,7% (1/138) | 1,000 |
| NIHSS (414/428) | 9 (5-15) | 9 (4-15) | 10 (5-15) | 0,913 |
| Entlassung | | | | |
| Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage] (427/428) | 9 (6-13) | 9 (6-14) | 10 (6-13) | 0,602 |
| NIHSS (353/428) | 3 (1-9) | 3 (1-8) | 4 (1-10) | 0,189 |
| mRS (426/428) | 3 (1-5) | 3 (1-5) | 4 (2-5) | 0,273 |
| exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) | 27,5% (117/426) | 29,2% (84/288) | 23,9% (33/138) | 0,256 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 40,4% (172/426) | 42,0% (121/288) | 37,0% (51/138) | 0,319 |
| verstorben (mRS 6) | 16,4% (70/426) | 15,6% (45/288) | 18,1% (25/138) | 0,516 |
| Vaskuläre Komplikationen | | | | |
| | 25,7% (110/428) | 24,2% (70/289) | 28,8% (40/139) | 0,313 |
| erneuter Schlaganfall | 6,1% (26/428) | 5,5% (16/289) | 7,2% (10/139) | 0,501 |
| intrakranielle Blutung | 18,7% (80/428) | 18,3% (53/289) | 19,4% (27/139) | 0,787 |
| SAB | 7,0% (30/428) | 8,0% (23/289) | 5,0% (7/139) | 0,267 |
| ICB | 14,7% (63/428) | 13,5% (39/289) | 17,3% (24/139) | 0,302 |
| Akutes Koronarsyndrom | 1,4% (6/428) | 1,0% (3/289) | 2,2% (3/139) | 0,395 |

Ergebnisse

| | Grundkohorte (n=428) | Statine nein (n=289) | Statine ja (n=139) | p-Wert |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Maligner Mediainfarkt | 2,1% (9/428) | 1,7% (5/289) | 2,9% (4/139) | 0,480 |
| 90d-follow-up | | | | |
| mRS (428/428) | 3 (1-5) | 3 (1-5) | 4 (1-6) | *0,033 |
| exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) | 32,7% (140/428) | 35,3% (102/289) | 27,3% (38/139) | 0,100 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 41,6% (178/428) | 44,6% (129/289) | 35,3% (49/139) | 0,065 |
| verstorben (mRS 6) | 24,3% (104/428) | 21,1% (61/289) | 30,9% (43/139) | *0,026 |
| Komplikation erneuter Schlaganfall | 5,5% (19/347) | 5,9% (14/239) | 4,6% (5/108) | 0,642 |
| Komplikation intrakranielle Blutung | 0,3% (1/347) | 0,4% (1/239) | 0,0% (0/108) | 1,000 |
| Komplikation ACS | 0,9% (3/347) | 1,3% (3/239) | 0,0% (0/108) | 0,555 |
| Prozesszeiten [min] | | | | |
| Symptombeginn bis Ankunft in EVT-Zentrum (280/428) | 120 (60-208) | 123 (60-218) | 109 (56-194) | 0,275 |
| Zuletzt unauffällig bis Ankunft in EVT-Zentrum (140/428) | 610 (292-855) | 610 (343-855) | 593 (263-838) | 0,789 |
| Symptombeginn bis i.v.-rt-PA (188/428) | 101 (80-141) | 100 (77-148) | 105 (85-131) | 0,553 |
| Zuletzt unauffällig bis i.v.-rt-PA (33/428) | 250 (180-597) | 246 (184-561) | 260 (119-649) | 0,813 |
| Ankunft in EVT-Zentrum bis i.v.-rt-PA ("door to needle") (125/428) | 26 (19-39) | 25 (18-39) | 26 (18-42) | 0,877 |
| Ankunft in EVT-Zentrum bis Leistenpunktion (424/428) | 59 (30-89) | 58 (29-90) | 60 (35-88) | 0,884 |
| Leistenpunktion bis erste Thrombuspassage (378/428) | 25 (18-35) | 25 (18-35) | 25 (18-36) | 0,912 |
| Leistenpunktion bis Rekanalisation (377/428) | 49 (32-78) | 50 (34-79) | 46 (30-74) | 0,332 |

Von den insgesamt 428 untersuchten Patienten waren 52,3 % weiblich und 47,7 % männlich. Das mediane Alter lag bei 76 Jahren (IQR 64-82). Die am häufigsten vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie (79,4 %), Dyslipidämie (47,7 %) und Vorhofflimmern (40,0 %). Als weitere Risikofaktoren ließen sich Diabetes mellitus in 25,2 %, KHK in 18,0 %, mindestens ein weiterer vorheriger Schlaganfall in 17,8 % und eine Herzinsuffizienz in 10,5 % der Fälle ausmachen. 32,5 % der Patienten erhielten bereits vor dem untersuchten Schlaganfall eine Statin-Therapie, 33,9 % eine Thrombozytenaggregationshemmung und 24,3 % waren antikoaguliert. Die Ätiologie des Schlaganfalls wurde durch Kardioembolie (48,0 %) und Makroangiopathie (22,2 %) dominiert. Andere Ursachen lagen in 6,8 % der Fälle vor und in 23,0 % der Fälle blieb die Ursache unbekannt. Der mediane prämorbid mRS vor Aufnahme lag bei 0 (IQR 0-1). Der klinische Schweregrad der Schlaganfallsymptome lag gemessen auf der NIHSS bei einem medianen Wert von 13 Punkten (IQR 9-17). Der mediane ASPECTS betrug 10 (IQR 8-10). Die Lokalisation des Großgefäßverschlusses befand sich am häufigsten im M1-Segment der Arteria cerebri media (50,7 %), gefolgt von Verschlüssen im M2-Segment (30,1 %). Eine intravenöse Thrombolyse vor der mechanischen Rekanalisation erhielten 49,5 % der Patienten. Das mediane Zeitfenster zwischen Krankenhausaufnahme und eingeleiteter, intravenöser Lysetherapie (door to needle) betrug hierbei 26 Minuten (IQR 19-39). Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b) konnte insgesamt bei 83,6 % der Fälle erzielt werden, bei 43,4 % bereits nach der ersten Thrombuspassage (First-Pass-Rekanalisation). Zwischen Leistenpunktion und Rekanalisation vergingen im Median 49 Minuten (IQR 32-78). Nach 90 Tagen betrug der mediane mRS 3 (IQR 1-5). Ein exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) konnte dabei in 32,7 %, ein gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) in 41,6 % der Fälle erreicht werden. Verstorben waren zu diesem Zeitpunkt 24,3 % der Patienten.

Patienten mit vorbestehender Statin-Therapie waren im Vergleich zu Patienten ohne Statin-Vortherapie signifikant älter (medianes Alter 78 vs. 75 Jahre, $*p=0,018$) und wiesen signifikant häufiger kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, KHK, vorheriger Schlaganfall) auf. Ebenso nahmen Statin-Patienten signifikant häufiger Thrombozytenaggregationshemmer ein (68,3 % vs. 17,3 %, $*p<0,001$) und waren häufiger antikoaguliert (32,4 % vs. 20,4 %, $*p=0,007$). Das prämorbid funktionelle Niveau, quantifiziert anhand des mRS-Wertes vor initialem Schlaganfall, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Ebenso lagen keine signifikanten Unterschiede in der Schwere des Schlaganfalls, gemessen anhand der NIHSS und des ASPECTS, vor.

Statin-Patienten erhielten tendenziell seltener eine intravenöse Thrombolyse (45,3 % vs. 51,8 %, $p=0,227$). Nach erfolgter Intervention betrug der mediane TICI in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie 2b (IQR 2b-3), in der Gruppe ohne eine solche 3 (IQR 2b-3) ($p=0,902$). Eine

erfolgreiche Rekanalisation (TICI $\geq 2b$) konnte dabei hingegen tendenziell häufiger bei Statin-Vortherapie erzielt werden (86,3 % vs. 82,3 %, $p=0,291$).

Bei Entlassung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich des funktionellen Outcomes (medianer mRS 4 mit vs. medianer mRS 3 ohne vorherige Statin-Therapie, $p=0,273$). An Tag 90 hingegen wies die Gruppe mit Statin-Vortherapie ein signifikant schlechteres funktionelles Outcome auf (medianer mRS 4 mit vs. medianer mRS 3 ohne vorherige Statin-Therapie, $*p=0,033$). Ein gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) konnte in der Statin-Gruppe in 35,3 %, in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie in 44,6 % der Fälle erzielt werden ($p=0,065$). Patienten mit vorheriger Statin-Therapie waren an Tag 90 häufiger verstorben (30,9 % vs. 21,2 %, $*p=0,026$). Die folgende Abbildung 2 zeigt die Verteilung der einzelnen mRS-Werte an Tag 90 in den beiden untersuchten Gruppen auf.

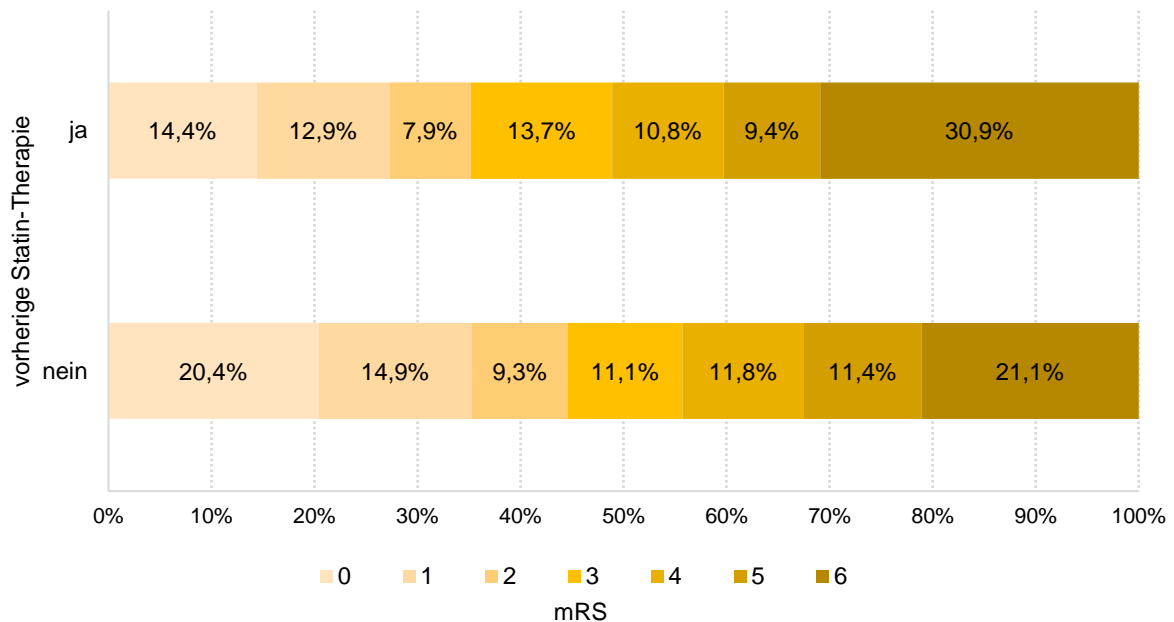


Abbildung 2: Funktionelles Outcome (mRS) nach 90 Tagen (Grundkohorte).

Studienteilnehmer mit vorheriger Statin-Therapie wiesen signifikant niedrigere Werte an Gesamt-Cholesterin (147 vs. 197 mg/dl, $*p<0,001$) und LDL-Cholesterin (80 vs. 123 mg/dl, $*p<0,001$) auf, sowie ein ebenso signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin (41 vs. 48 mg/dl, $*p=0,002$). Der LDL-HDL-Quotient berechnete sich damit ebenso signifikant niedriger (1,9 vs. 2,7, $*p<0,001$). In Hinblick auf die zurzeit gängigen, risikoprofilabhängigen LDL-Zielwerte <116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl, <55 mg/dl ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede, nicht jedoch hinsichtlich des Zielwertes <40 mg/dl. Der Triglycerid-Spiegel wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (102 vs. 109 mg/dl, $p=0,608$).

4.2.2 Vorhersage des funktionellen Outcomes (Grundkohorte)

4.2.2.1 Logistisches Regressionsmodell (Grundkohorte)

Das Zielkriterium bezüglich einer Aussage über das funktionelle Outcome 90 Tage nach dem Indexereignis war ein mRS-Wert ≤ 2 . Dies wurde als gutes funktionelles Outcome definiert.

Miteinbezogen in die Berechnung eines multivariablen, binär-logistischen Regressionsmodells wurden neben klinisch relevanten Variablen auch solche, die auf univariater Ebene signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit vorheriger Statin-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Statin-Vortherapie zeigten (* $p < 0,05$). Als unabhängige Variablen wurden demnach Geschlecht, Alter, vorherige Statin-Therapie, NIHSS bei Aufnahme, sämtliche erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren, ASPECTS, applizierte i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation (TICI $\geq 2b$) berücksichtigt.

In die Modellberechnung sind 95,6 % der Fälle (409/428) eingegangen, bei denen über alle unabhängigen Variablen hinweg der Datensatz vollständig vorlag.

Tabelle 2 zeigt die adjustierten Odds Ratios der einzelnen Variablen für ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤ 2) 90 Tage nach dem Indexereignis inkl. zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte im logistischen Regressionsmodell. Abbildung 3 visualisiert die Ergebnisse.

Tabelle 2: Logistisches Regressionsmodell hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (Grundkohorte). Aufgeführt sind die unabhängigen Variablen, die jeweils zugehörige adjustierte Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall sowie die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit.

| UV | aOR | 95%-KI | p-Wert |
|---------------------------|-------|----------------|-------------------|
| Geschlecht (männlich) | 1,449 | 0,864 – 2,431 | 0,160 |
| Alter | 0,950 | 0,926 – 0,974 | *<0,001 |
| vorherige Statin-Therapie | 0,888 | 0,431 – 1,830 | 0,747 |
| NIHSS | 0,867 | 0,825 – 0,911 | *<0,001 |
| Arterielle Hypertonie | 0,482 | 0,245 – 0,947 | *0,034 |
| Diabetes mellitus | 0,386 | 0,210 – 0,708 | *0,002 |
| Dyslipidämie | 1,447 | 0,767 – 2,732 | 0,254 |
| Vorhofflimmern | 1,457 | 0,815 – 2,604 | 0,204 |
| Herzinsuffizienz | 0,726 | 0,312 – 1,689 | 0,457 |
| KHK | 1,040 | 0,508 – 2,130 | 0,915 |
| vorheriger Schlaganfall | 0,386 | 0,188 – 0,791 | *0,009 |
| ASPECTS | 1,635 | 1,271 – 2,105 | *<0,001 |
| i.v.-Thrombolyse | 2,958 | 1,689 – 5,180 | *<0,001 |
| TICI $\geq 2b$ | 4,671 | 2,147 – 10,164 | *<0,001 |
| Konstante | 0,533 | | 0,654 |

Ergebnisse

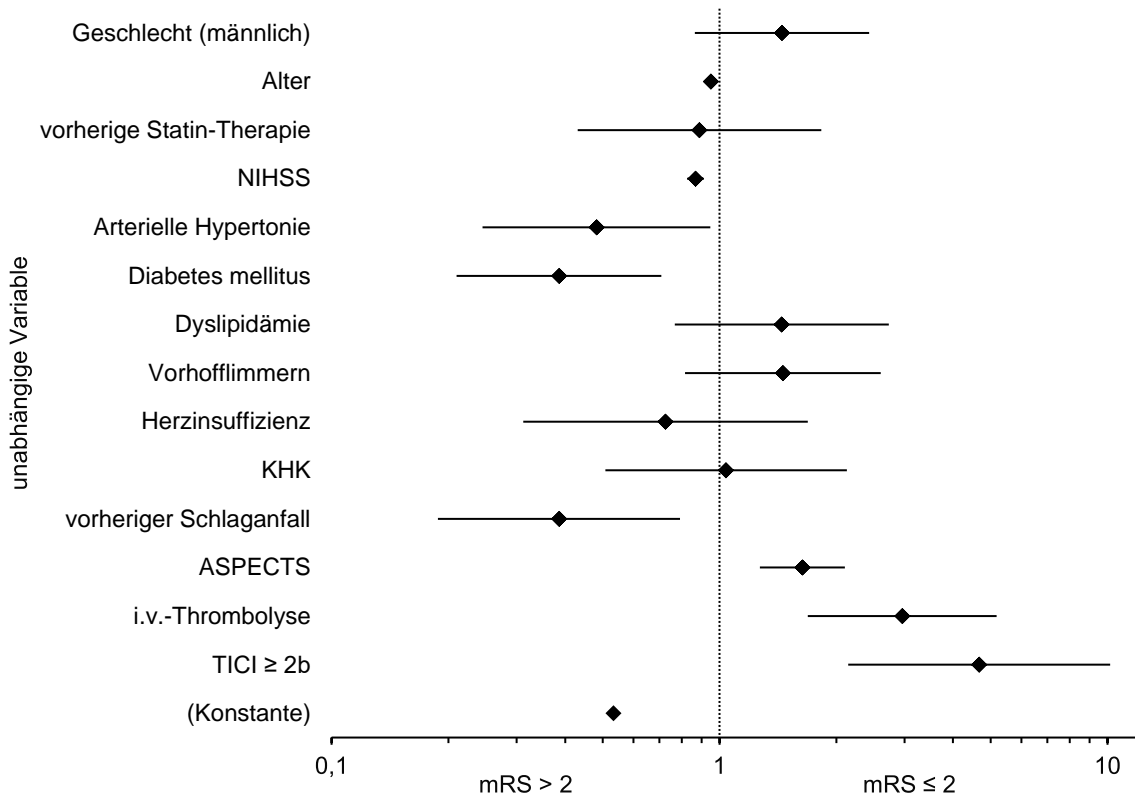


Abbildung 3: Vorhersagemodell hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (Grundkohorte). Dargestellt ist die aOR (Rhombus) mit zugehörigem 95%-KI (Balken) der jeweiligen unabhängigen Variable. Informationen über den mRS nach 90 Tagen vorhanden bei n=428 Probanden.

Das berechnete Vorhersagemodell stellte sich als signifikant dar (Nagelkerke Pseudo-R-Quadrat = 0,454, Chi-Quadrat (14) = 168,501, *p<0,001).

Als signifikante Prädiktoren bezüglich eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (mRS ≤ 2) zeigten sich im berechneten Regressionsmodell die Variablen Alter, NIHSS, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vorheriger Schlaganfall, ASPECTS, i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation. Auch unter Verwendung von Vorwärts- bzw. Rückwärtsselektion als Ein- bzw. Ausschlussmethodik ins logistische Regressionsmodell zeigten sich diese Variablen als unabhängige, signifikante Prädiktoren.

Eine vorherige Statin-Therapie zeigte mit einer adjustierten Odds Ratio von 0,888 (95%-KI 0,431-1,830) und einem p-Wert von 0,747 keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.

4.2.2.2 Interaktionsanalyse (Grundkohorte)

Es stellte sich die Frage, ob die Vorhersagekraft einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen durch eine Interaktion mit den untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst wird. Letztere traten in der zugrundeliegenden Studienpopulation signifikant häufiger in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe auf.

Tabelle 3 zeigt die adjustierten Odds Ratios für ein gutes funktionelles Outcome ($mRS \leq 2$) 90 Tage nach dem Indexereignis inkl. zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte für mögliche Interaktionen zwischen dem jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktor und einer vorherigen Statin-Therapie.

Es ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen vorheriger Statin-Therapie und den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren im logistischen Regressionsmodell.

Tabelle 3: Interaktionsanalyse zwischen vorheriger Statin-Therapie und kardiovaskulären Risikofaktoren (Grundkohorte). Aufgeführt ist die adjustierte Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit für den jeweils zugrundeliegenden Interaktionsterm im logistischen Regressionsmodell.

| Interaktion | | aOR | 95%-KI | p-Wert | |
|------------------|-------------------------|------|--------|----------------|-------|
| Statine (ja) * | Arterielle Hypertonie | ja | 2,286 | 0,299 – 17,486 | 0,426 |
| | | nein | 0,437 | 0,057 – 3,345 | |
| | Diabetes mellitus | ja | 2,132 | 0,636 – 7,144 | 0,220 |
| | | nein | 0,469 | 0,140 – 1,572 | |
| | Dyslipidämie | ja | 0,678 | 0,133 – 3,455 | 0,640 |
| | | nein | 1,475 | 0,289 – 7,513 | |
| | Vorhofflimmern | ja | 0,464 | 0,150 – 1,441 | 0,184 |
| | | nein | 2,153 | 0,694 – 6,679 | |
| | Herzinsuffizienz | ja | 0,302 | 0,049 – 1,860 | 0,197 |
| | | nein | 3,309 | 0,538 – 20,370 | |
| | KHK | ja | 0,757 | 0,185 – 3,105 | 0,700 |
| | | nein | 1,320 | 0,322 – 5,411 | |
| | vorheriger Schlaganfall | ja | 0,478 | 0,115 – 1,997 | 0,312 |
| | | nein | 2,090 | 0,501 – 8,723 | |
| Statine (nein) * | Arterielle Hypertonie | ja | 0,437 | 0,057 – 3,345 | 0,426 |
| | | nein | 2,286 | 0,299 – 17,486 | |
| | Diabetes mellitus | ja | 0,469 | 0,140 – 1,572 | 0,220 |
| | | nein | 2,132 | 0,636 – 7,144 | |
| | Dyslipidämie | ja | 1,475 | 0,289 – 7,513 | 0,640 |
| | | nein | 0,678 | 0,133 – 3,455 | |
| | Vorhofflimmern | ja | 2,153 | 0,694 – 6,679 | 0,184 |
| | | nein | 0,464 | 0,150 – 1,441 | |
| | Herzinsuffizienz | ja | 3,309 | 0,538 – 20,370 | 0,197 |
| | | nein | 0,302 | 0,049 – 1,860 | |
| | KHK | ja | 1,320 | 0,322 – 5,411 | 0,700 |
| | | nein | 0,757 | 0,185 – 3,105 | |
| | vorheriger Schlaganfall | ja | 2,090 | 0,501 – 8,723 | 0,312 |
| | | nein | 0,478 | 0,115 – 1,997 | |

4.2.2.3 Subgruppenanalyse (Grundkohorte)

Um die Vorhersage eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen durch eine vorherige Statin-Therapie zu spezifizieren, erfolgte eine Subgruppenanalyse anhand der dem zerebralen Großgefäßverschluss zugrundeliegenden Ätiologie, vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, gängiger LDL-Cholesterin-Zielwerte sowie des Therapieergebnisses. Zugrunde liegt jeweils das logistische Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1.

Tabelle 4 zeigt die adjustierte Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ in der jeweils untersuchten Subgruppe. Die Abbildung 4-7 visualisieren die Ergebnisse.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse des Effektes einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen (Grundkohorte). Zugrunde liegt das logistische Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1. Aufgeführt ist jeweils die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit.

| Subgruppe | | vorherige Statin-Therapie | aOR (Statine) | 95%-KI | p-Wert |
|--|------|---------------------------|---------------|----------------|---------------|
| Ätiologie | | | | | |
| Makro-angiopathie | nein | 110/332 (33,1%) | 0,737 | 0,321 – 1,692 | 0,472 |
| | ja | 29/95 (30,5%) | 1,669 | 0,298 – 9,341 | 0,560 |
| Kardioembolie | nein | 67/222 (30,2%) | 0,896 | 0,344 – 2,336 | 0,822 |
| | ja | 72/205 (35,1%) | 1,033 | 0,289 – 3,696 | 0,960 |
| Andere | nein | 132/398 (33,2%) | 1,113 | 0,528 – 2,343 | 0,779 |
| | ja | 7/29 (24,1%) | / | / | / |
| Unbekannt | nein | 108/329 (32,8%) | 0,811 | 0,327 – 2,011 | 0,651 |
| | ja | 31/98 (31,6%) | 0,704 | 0,141 – 3,512 | 0,669 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | | |
| Arterielle Hypertonie | nein | 8/88 (9,1%) | 0,014 | 0,001 – 0,493 | *0,019 |
| | ja | 131/340 (38,5%) | 1,472 | 0,656 – 3,304 | 0,348 |
| Diabetes mellitus | nein | 87/320 (27,2%) | 0,550 | 0,221 – 1,372 | 0,200 |
| | ja | 52/108 (48,1%) | 1,845 | 0,480 – 7,090 | 0,372 |
| Dyslipidämie | nein | 15/224 (6,7%) | 0,709 | 0,163 – 3,086 | 0,647 |
| | ja | 124/204 (60,8%) | 1,597 | 0,586 – 4,356 | 0,360 |
| Vorhofflimmern | nein | 74/257 (28,8%) | 0,836 | 0,333 – 2,099 | 0,703 |
| | ja | 65/171 (38,0%) | 1,018 | 0,265 – 3,911 | 0,979 |
| Herzinsuffizienz | nein | 115/383 (30,0%) | 1,012 | 0,470 – 2,178 | 0,976 |
| | ja | 24/45 (53,3%) | 0,157 | 0,005 – 4,956 | 0,293 |
| KHK | nein | 85/351 (24,2%) | 0,854 | 0,388 – 1,883 | 0,696 |
| | ja | 54/77 (70,1%) | 1,889 | 0,115 – 30,996 | 0,656 |
| vorheriger Schlaganfall | nein | 93/352 (26,4%) | 0,797 | 0,343 – 1,853 | 0,598 |
| | ja | 46/76 (60,5%) | 0,888 | 0,148 – 5,347 | 0,897 |
| Zielwerte LDL-Cholesterin [mg/dl] | | | | | |
| <116 | nein | 19/140 (13,6%) | 0,200 | 0,038 – 1,059 | 0,058 |
| | ja | 91/188 (48,4%) | 3,126 | 0,898 – 10,879 | 0,073 |
| <100 | nein | 27/184 (14,7%) | 0,544 | 0,156 – 1,896 | 0,339 |
| | ja | 83/144 (57,6%) | 2,666 | 0,596 – 11,925 | 0,199 |
| <70 | nein | 73/272 (26,8%) | 1,100 | 0,453 – 2,671 | 0,833 |
| | ja | 37/56 (66,1%) | / | / | / |
| <55 | nein | 98/309 (31,7%) | 0,956 | 0,422 – 2,167 | 0,915 |
| | ja | 12/19 (63,2%) | / | / | / |

Ergebnisse

| | | | | | |
|--|------|-----------------|-------|---------------|-------|
| <40 | nein | 109/326 (33,4%) | 1,057 | 0,470 – 2,376 | 0,893 |
| | ja | 1/2 (50,0%) | | / | |
| Therapieergebnis | | | | | |
| erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b) | nein | 19/70 (27,1%) | 0,893 | 0,112 – 7,108 | 0,915 |
| | ja | 120/357 (33,6%) | 0,861 | 0,395 – 1,875 | 0,706 |
| First-Pass-Rekanalisation | nein | 78/239 (32,6%) | 0,705 | 0,249 – 1,994 | 0,510 |
| | ja | 59/183 (32,2%) | 1,247 | 0,395 – 3,931 | 0,707 |

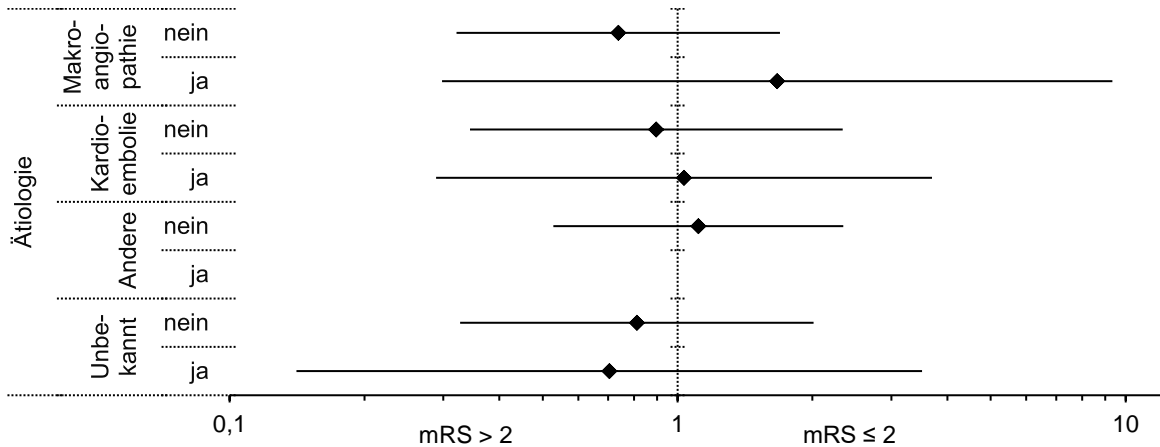


Abbildung 4: Subgruppenanalyse anhand der Ätiologie (Grundkohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1.

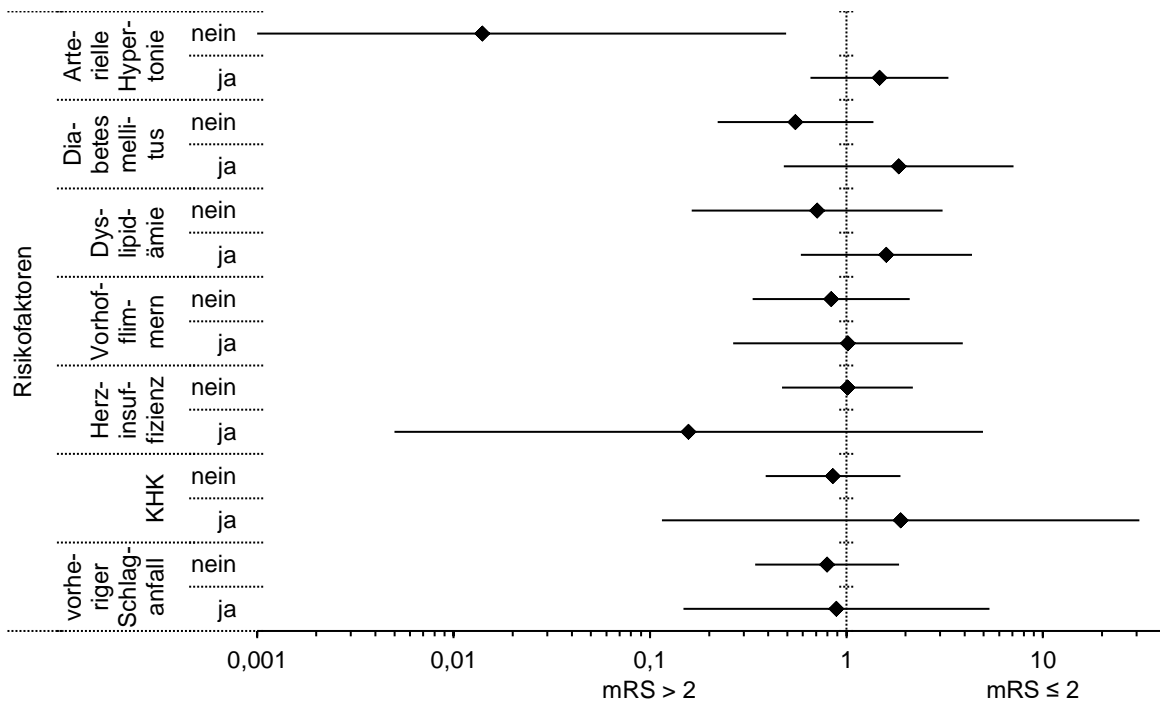


Abbildung 5: Subgruppenanalyse anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren (Grundkohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1.

Ergebnisse

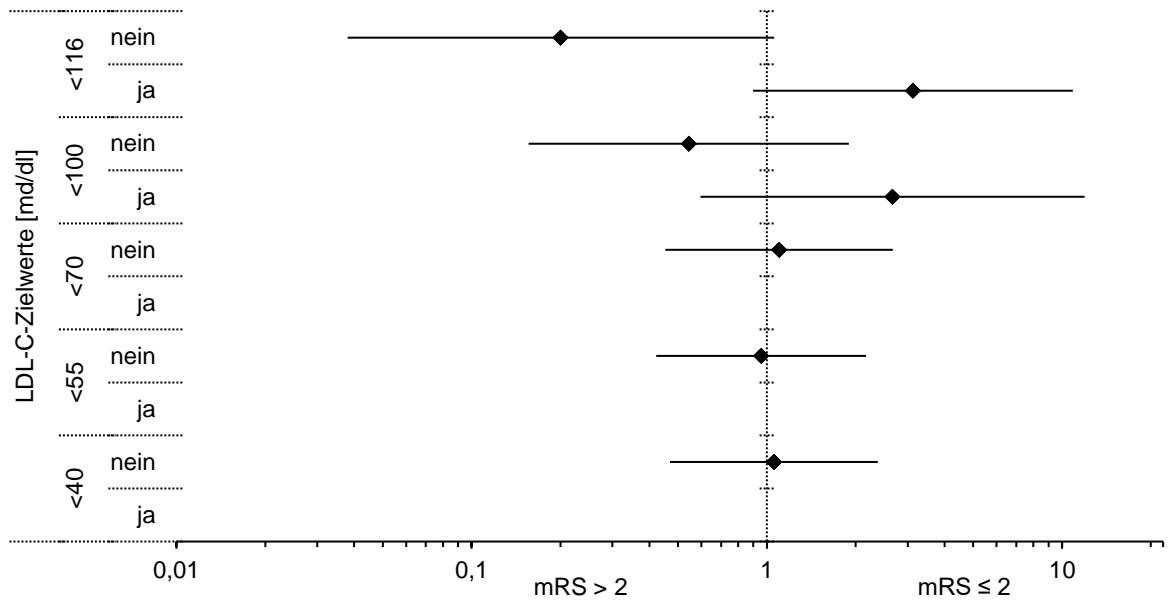


Abbildung 6: Subgruppenanalyse anhand gängiger LDL-C-Zielwerte (Grundkohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1.

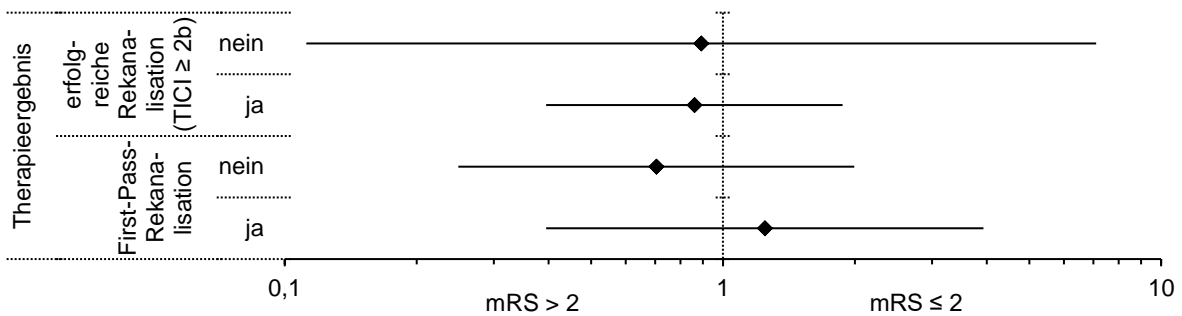


Abbildung 7: Subgruppenanalyse anhand des Therapieergebnisses (Grundkohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.2.2.1.

Bei Patienten ohne arterielle Hypertonie zeigte sich eine vorherige Statin-Therapie als signifikanter, negativer Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (aOR 0,014, 95%-KI 0,000-0,493, *p=0,019).

In allen anderen untersuchten Subgruppen zeigte eine Vorbehandlung mit Statinen keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen. In den Subgruppen LDL-Cholesterin <70 mg/dl, <55 mg/dl und <40 mg/dl sowie Ätiologie „Andere“ konnten mangels ausreichender Fallzahl keine plausiblen Werte berechnet werden.

4.2.2.4 Logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung von LDL-C-Zielwerten (Grundkohorte)

Das Zielkriterium bezüglich einer Aussage über das funktionelle Outcome stellte weiterhin ein mRS-Wert ≤ 2 an Tag 90 nach dem Indexereignis dar. In die Modellberechnung gingen nur solche Patienten ein, deren Lipidprofil am Aufnahmetag bestimmt wurde (73,8 % der Fälle, 316/428). Nachträglich bestimmte Lipidprofile wurden für diese Analyse nicht akzeptiert.

Die unabhängigen Variablen entsprachen denen der logistischen Regressionsanalyse aus Abschnitt 4.2.2.1 (Geschlecht, Alter, vorherige Statin-Therapie, NIHSS bei Aufnahme, sämtliche erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren, ASPECTS, applizierte i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation (TICI ≥ 2 b)). Zusätzlich fand jeweils ein nominal codierter LDL-Cholesterin-Zielwert (<116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl, <55 mg/dl oder <40 mg/dl) Berücksichtigung.

Tabelle 5 zeigt die adjustierten Odds Ratios, 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte der unabhängigen Variablen „vorherige Statin-Therapie“ und „LDL-Cholesterin-Zielwert“ im multivariablen, binär-logistischen Regressionsmodell. Zur besseren Übersicht sind die Werte der übrigen unabhängigen Variablen nicht aufgeführt.

Tabelle 5: Auszug aus den logistischen Regressionsmodellen hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen unter Berücksichtigung gängiger LDL-C-Zielwerte (Grundkohorte). Aufgeführt sind die adjustierte Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit der unabhängigen Variablen „vorherige Statin-Therapie“ und jeweiliger „LDL-C-Zielwert“. Zur besseren Übersicht sind die Werte der anderen unabhängigen Variablen (vgl. Abschnitt 4.2.2.1) in der Tabelle nicht aufgeführt.

| UV | aOR | 95%-KI | p-Wert |
|----------------------------|-------|---------------|--------|
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,112 | 0,476 – 2,599 | 0,806 |
| LDL-Cholesterin <116 mg/dl | 0,964 | 0,515 – 1,806 | 0,910 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,123 | 0,477 – 2,644 | 0,790 |
| LDL-Cholesterin <100 mg/dl | 0,945 | 0,499 – 1,791 | 0,862 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,323 | 0,571 – 3,065 | 0,514 |
| LDL-Cholesterin <70 mg/dl | 0,443 | 0,188 – 1,043 | 0,063 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,110 | 0,496 – 2,482 | 0,800 |
| LDL-Cholesterin <55 mg/dl | 0,783 | 0,196 – 3,134 | 0,729 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,057 | 0,470 – 2,376 | 0,893 |
| LDL-Cholesterin <40 mg/dl | | / | |

Die fünf Gesamtmodelle mit jeweils inkludiertem LDL-C-Zielwert stellten sich allesamt als signifikant dar.

Analog zum Regressionsmodell ohne LDL-C-Zielwerte (vgl. Abschnitt 4.2.2.1) ergaben sich ebenso in den Modellen mit jeweiligem LDL-C-Zielwert die folgenden unabhängigen Variablen

als signifikante Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (* $p < 0,05$): Alter, NIHSS, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vorheriger Schlaganfall, ASPECTS, i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation.

Keiner der LDL-C-Zielwerte <116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl und <55 mg/dl berechnete sich hingegen im jeweiligen Modell als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen, ebenso jeweils nicht eine vorherige Statin-Therapie. Ohne statistische Signifikanz blieben darüber hinaus die Regressionskoeffizienten der übrigen unabhängigen Variablen Geschlecht, Dyslipidämie, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz.

Im Modell mit dem zusätzlichen LDL-C-Zielwert <40 mg/dl konnten mangels ausreichender Fallzahl keine plausiblen Werte für diese Variable berechnet werden.

4.3 PSM-Kohorte

Um mögliche, bereits vor dem relevanten Schlaganfallereignis bestehende Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie zu minimieren, erfolgte ein Propensity Score Matching mit der Zielvariable der Statin-Einnahme vor dem Indexevent. Prädiktoren einer vorherigen Statin-Einnahme, für die kontrolliert werden sollte, waren das Geschlecht, das Alter, das prämorbid funktionelle Niveau (gemessen auf der mRS) sowie die erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren.

4.3.1 Deskriptive Statistiken (PSM-Kohorte)

Nach Propensity Score Matching reduzierte sich das Studienkollektiv auf 140 Patienten, davon jeweils 70 mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie.

Das mediane Alter in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie betrug 75 Jahre (IQR 61-81), in der Statin-vorbehandelten Gruppe 78 Jahre (IQR 65-82). Damit unterschied es sich zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant ($p=0,343$). In Hinblick auf die erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Antikoagulation lagen nach PSM keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr vor ($p > 0,05$). Das prämorbid funktionelle Niveau lag in beiden Gruppen bei einem identischen medianen mRS-Wert von 0 (IQR 0-1) ($p=0,790$).

Insgesamt konnten durch das PSM homogenere Gruppenzusammenstellungen für weitere Analysen erreicht werden. Die folgende Abbildung 8 visualisiert dies für die kardiovaskulären Risikofaktoren grafisch.

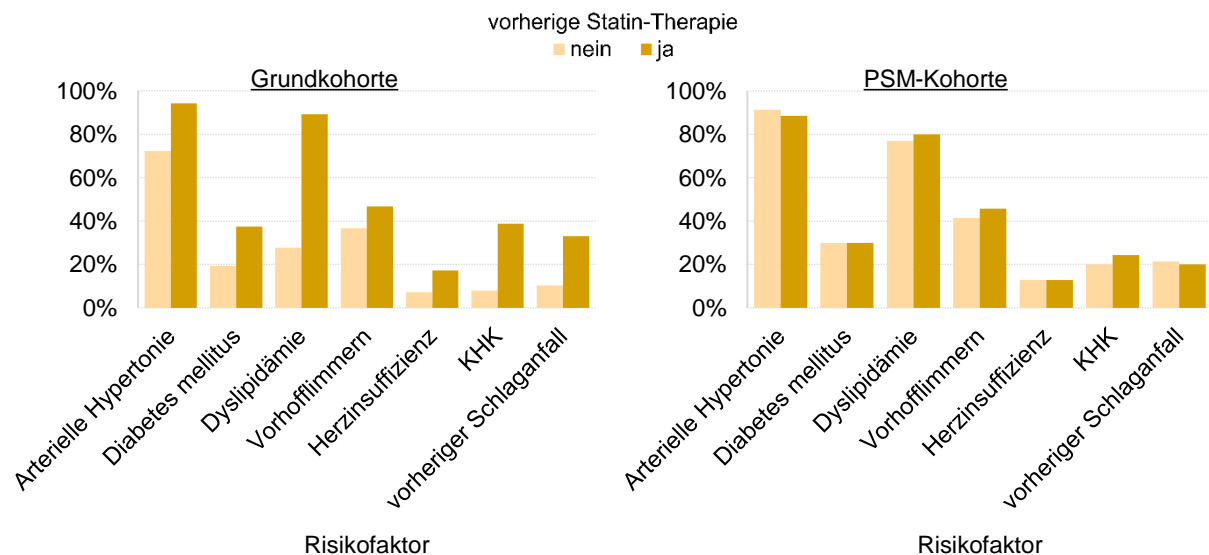


Abbildung 8: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren. Relative Häufigkeiten der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren in der Grundkohorte (links) und nach Propensity Score Matching (rechts).

Der mediane mRS-Wert nach 90 Tagen betrug in beiden Gruppen 3 ($p=0,205$). Ein exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) konnte dabei in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie

in 32,9 %, in der Gruppe ohne Statin-Vortherapie in 37,1 % der Fälle beobachtet werden ($p=0,595$). Ein gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) zeigte sich in beiden Gruppen bei jeweils 45,7 % der Fälle ($p=1,000$). Die Todesrate an Tag 90 lag in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe signifikant höher (34,3 % vs. 17,1 %, $*p=0,020$).

Die folgende Tabelle 6 zeigt analog zur Tabelle 1 die epidemiologischen und klinischen Charakteristika nach erfolgtem PSM.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken (PSM-Kohorte). Sofern nicht anders angegeben, Angabe in der Form „Prozentsatz (absolute Zahlen)“ oder „Median (IQR)“. Falls $p < 0,05$, Markierung mittels „*“ und Fettschrift.

| | PSM-Kohorte (n=140) | Statine nein (n=70) | Statine ja (n=70) | p-Wert |
|--|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Demographische Daten | | | | |
| Geschlecht, weiblich | 50,0% (70/140) | 52,9% (37/70) | 47,1% (33/70) | 0,499 |
| Alter (140/140) | 76 (64-82) | 75 (61-81) | 78 (65-82) | 0,343 |
| Vormedikation Statine | 50,0% (70/140) | | | |
| Funktionelles Niveau vor dem Schlaganfall | | | | |
| mRS (140/140) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,790 |
| exzellentes funktionelles Niveau (mRS 0-1) | 87,1% (122/140) | 85,7% (60/70) | 88,6% (62/70) | 0,614 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Arterielle Hypertonie | 90,0% (126/140) | 91,4% (64/70) | 88,6% (62/70) | 0,573 |
| Diabetes mellitus | 30,0% (42/140) | 30,0% (21/70) | 30,0% (21/70) | 1,000 |
| Dyslipidämie | 78,6% (110/140) | 77,1% (54/70) | 80,0% (56/70) | 0,680 |
| Vorhofflimmern | 43,6% (61/140) | 41,4% (29/70) | 45,7% (32/70) | 0,609 |
| Herzinsuffizienz | 12,9% (18/140) | 12,9% (9/70) | 12,9% (9/70) | 1,000 |
| KHK | 22,1% (31/140) | 20,0% (14/70) | 24,3% (17/70) | 0,541 |
| vorheriger Schlaganfall | 20,7% (29/140) | 21,4% (15/70) | 20,0% (14/70) | 0,835 |
| Medikation (bei Aufnahme) | | | | |
| TAH | 43,6% (61/140) | 25,7% (18/70) | 61,4% (43/70) | *<0,001 |
| Antikoagulation | 30,0% (42/140) | 24,3% (17/70) | 35,7% (25/70) | 0,140 |
| Lipidprofil (bei Aufnahme) | | | | |
| Triglyceride [mg/dl] (109/140) | 110 (78-146) | 124 (95-155) | 95 (67-143) | *0,017 |
| Gesamt-Cholesterin [mg/dl] (109/140) | 171 (138-214) | 212 (161-249) | 149 (123-185) | *<0,001 |

Ergebnisse

| | PSM-Kohorte (n=140) | Statine nein (n=70) | Statine ja (n=70) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|
| HDL-Cholesterin [mg/dl] (109/140) | 44 (35-53) | 45 (38-53) | 42 (33-53) | 0,298 |
| LDL-Cholesterin [mg/dl] (109/140) | 101 (73-139) | 136 (96-163) | 82 (66-103) | *<0,001 |
| LDL-HDL-Quotient (109/140) | 2,4 (1,7-3,1) | 3,0 (2,1-3,6) | 2,0 (1,4-2,7) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <116 mg/dl | 58,7% (64/109) | 38,9% (21/54) | 78,2% (43/55) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <100 mg/dl | 48,6% (53/109) | 25,9% (14/54) | 70,9% (39/55) | *<0,001 |
| LDL-Cholesterin <70 mg/dl | 22,9% (25/109) | 11,1% (6/54) | 34,5% (19/55) | *0,004 |
| LDL-Cholesterin <55 mg/dl | 6,4% (7/109) | 3,7% (2/54) | 9,1% (5/55) | 0,438 |
| LDL-Cholesterin <40 mg/dl | 0,9% (1/109) | 0,0% (0/54) | 1,8% (1/55) | 1,000 |
| Schlaganfallschwere (bei Aufnahme) | | | | |
| NIHSS (139/140) | 14 (8-17) | 15 (10-18) | 14 (6-16) | 0,240 |
| ASPECTS (138/140) | 10 (9-10) | 10 (9-10) | 10 (8-10) | 0,138 |
| Ätiologie | | | | |
| Makroangiopathie | 24,5% (34/139) | 27,5% (19/69) | 21,4% (15/70) | 0,402 |
| Kardioembolie | 46,0% (64/139) | 44,9% (31/69) | 47,1% (33/70) | 0,793 |
| andere | 5,0% (7/139) | 4,3% (3/69) | 5,7% (4/70) | 1,000 |
| unbekannt | 24,5% (34/139) | 23,2% (16/69) | 25,7% (18/70) | 0,729 |
| Lokalisation | | | | |
| ACA | 3,6% (5/140) | 2,9% (2/70) | 4,3% (3/70) | 1,000 |
| M1 | 51,4% (72/140) | 52,9% (37/70) | 50,0% (35/70) | 0,735 |
| M2 | 30,0% (42/140) | 24,3% (17/70) | 35,7% (25/70) | 0,140 |
| PCA | 2,9% (4/140) | 5,7% (4/70) | 0,0% (0/70) | 0,120 |
| ACI | 23,6% (33/140) | 20,0% (14/70) | 27,1% (19/70) | 0,426 |
| VA | 0,0% (0/140) | 0,0% (0/70) | 0,0% (0/70) | |
| BA | 7,9% (11/140) | 10,0% (7/70) | 5,7% (4/70) | 0,532 |
| links | 48,6% (68/140) | 52,9% (37/70) | 44,3% (31/70) | 0,310 |
| rechts | 42,9% (60/140) | 40,0% (28/70) | 45,7% (32/70) | 0,495 |
| Therapie | | | | |
| i.v.-Thrombolyse | 50,7% (71/140) | 54,3% (38/70) | 47,1% (33/70) | 0,398 |

Ergebnisse

| | PSM-Kohorte (n=140) | Statine nein (n=70) | Statine ja (n=70) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------|
| Anzahl an Thrombuspassagen (138/140) | 1 (1-2) | 1 (1-2) | 1 (1-3) | 0,304 |
| TICI (nach Thrombektomie) (140/140) | 2b (2b-3) | 3 (2b-3) | 2b (2b-3) | 0,350 |
| erfolgreiche Rekanalisation (TICI ≥ 2b) | 83,6% (117/140) | 84,3% (59/70) | 82,9% (58/70) | 0,820 |
| First-Pass-Rekanalisation (TICI ≥ 2b) | 43,5% (60/138) | 52,9% (37/70) | 33,8% (23/68) | *0,024 |
| 24h-follow-up | | | | |
| mRS (139/140) | 4 (3-5) | 4 (3-5) | 4 (3-5) | 0,982 |
| exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) | 13,7% (19/139) | 15,9% (11/69) | 11,4% (8/70) | 0,439 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 18,0% (25/139) | 17,4% (12/69) | 18,6% (13/70) | 0,856 |
| verstorben (mRS 6) | 0,0% (0/139) | 0,0% (0/69) | 0,0% (0/70) | |
| NIHSS (137/140) | 9 (4-15) | 9 (5-15) | 8 (3-16) | 0,711 |
| Entlassung | | | | |
| Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage] (140/140) | 10 (6-14) | 9 (6-15) | 10 (5-13) | 0,335 |
| NIHSS (116/140) | 3 (1-9) | 3 (1-10) | 2 (1-8) | 0,749 |
| mRS (139/140) | 3 (1-5) | 3 (1-5) | 3 (1-5) | 0,748 |
| exzellentes funktionelles Outcome (mRS 0-1) | 30,9% (43/139) | 29,0% (20/69) | 32,9% (23/70) | 0,621 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 43,9% (61/139) | 43,5% (30/69) | 44,3% (31/70) | 0,924 |
| verstorben (mRS 6) | 15,8% (22/139) | 11,6% (8/69) | 20,0% (14/70) | 0,175 |
| Vaskuläre Komplikationen | | | | |
| | 22,1% (31/140) | 17,1% (12/70) | 27,1% (19/70) | 0,154 |
| erneuter Schlaganfall | 3,6% (5/140) | 1,4% (1/70) | 5,7% (4/70) | 0,366 |
| intrakranielle Blutung | 17,1% (24/140) | 14,3% (10/70) | 20,0% (14/70) | 0,370 |
| SAB | 7,9% (11/140) | 10,0% (7/70) | 5,7% (4/70) | 0,532 |
| ICB | 12,9% (18/140) | 7,1% (5/70) | 18,6% (13/70) | *0,043 |
| Akutes Koronarsyndrom | 0,7% (1/140) | 0,0% (0/70) | 1,4% (1/70) | 1,000 |

Ergebnisse

| | PSM-Kohorte (n=140) | Statine nein (n=70) | Statine ja (n=70) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------|
| Maligner Mediainfarkt | 2,1% (3/140) | 1,4% (1/70) | 2,9% (2/70) | 1,000 |
| 90d-follow-up | | | | |
| mRS (140/140) | 3 (1-6) | 3 (1-5) | 3 (1-6) | 0,205 |
| exzellentes funktionel- les Outcome (mRS 0-1) | 35,0% (49/140) | 37,1% (26/70) | 32,9% (23/70) | 0,595 |
| gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) | 45,7% (64/140) | 45,7% (32/70) | 45,7% (32/70) | 1,000 |
| verstorben (mRS 6) | 25,7% (36/140) | 17,1% (12/70) | 34,3% (24/70) | *0,020 |
| Komplikation erneuter Schlaganfall | 7,7% (9/117) | 8,1% (5/62) | 7,3% (4/55) | 1,000 |
| Komplikation intrakranielle Blutung | 0,0% (0/117) | 0,0% (1/62) | 0,0% (0/55) | |
| Komplikation ACS | 1,7% (2/117) | 3,2% (2/62) | 0,0% (0/55) | 0,497 |
| Prozesszeiten [min] | | | | |
| Symptombeginn bis Ankunft in EVT-Zentrum (89/140) | 85 (55-188) | 85 (55-204) | 80 (50-162) | 0,557 |
| Zuletzt unauffällig bis Ankunft in EVT-Zentrum (48/140) | 605 (271-796) | 590 (410-884) | 622 (265-754) | 0,565 |
| Symptombeginn bis i.v.-rt-PA (58/140) | 105 (89-153) | 110 (86-165) | 105 (90-138) | 0,706 |
| Zuletzt unauffällig bis i.v.-rt-PA (11/140) | 295 (140-810) | 454 (166-796) | 295 (82-810) | 0,788 |
| Ankunft in EVT- Zentrum bis i.v.-rt-PA ("door to needle") (47/140) | 30 (22-42) | 30 (25-42) | 29 (22-47) | 0,590 |
| Ankunft in EVT- Zentrum bis Leistenpunktion (138/140) | 60 (37-90) | 60 (37-90) | 62 (34-91) | 0,937 |
| Leistenpunktion bis erste Thrombuspassage (122/140) | 25 (17-33) | 26 (18-32) | 24 (15-34) | 0,617 |
| Leistenpunktion bis Rekanalisation (125/140) | 53 (33-76) | 53 (31-75) | 54 (34-78) | 0,650 |

Die folgende Abbildung 9 zeigt analog zu Abbildung 2 die Verteilung der einzelnen mRS-Werte an Tag 90 in der PSM-Kohorte auf.

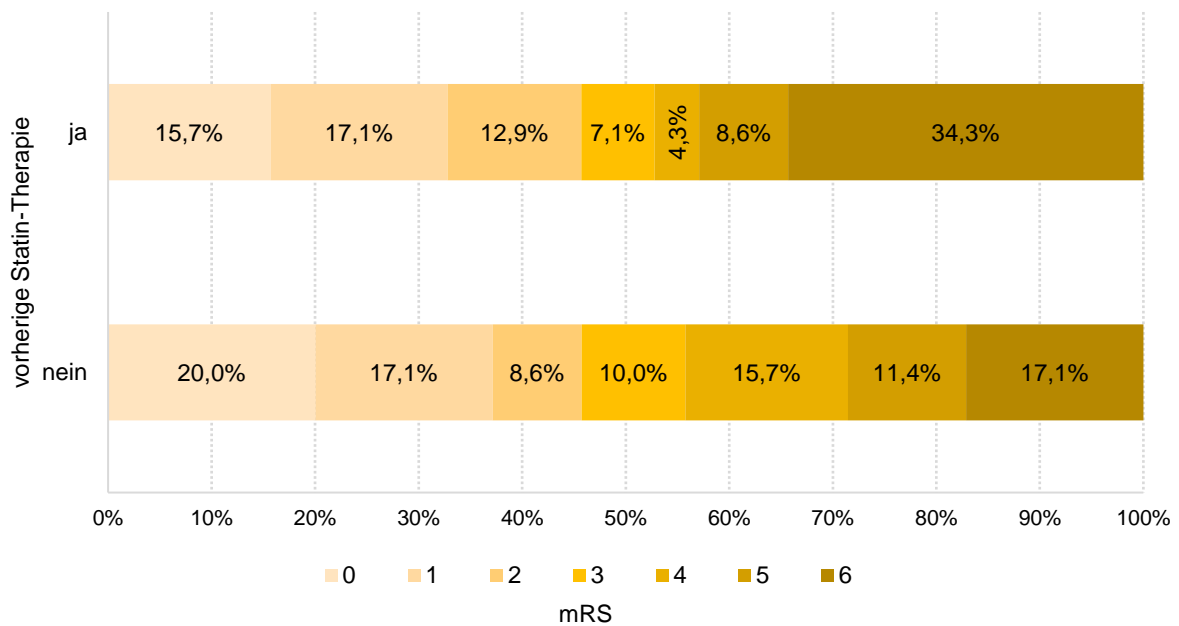


Abbildung 9: Funktionelles Outcome (mRS) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte).

4.3.2 Vorhersage des funktionellen Outcomes (PSM-Kohorte)

4.3.2.1 Logistisches Regressionsmodell (PSM-Kohorte)

Das Zielkriterium bezüglich einer Aussage über das funktionelle Outcome 90 Tage nach dem Indexereignis war weiterhin ein mRS-Wert ≤ 2 . In die Berechnung sind 97,9 % der Fälle (137/140) eingegangen, bei denen über alle unabhängigen Variablen hinweg ein vollständiger Datensatz vorlag.

Die unabhängigen Variablen des logistischen Regressionsmodells wurden analog zu denen aus Abschnitt 4.2.2.1 gewählt (Geschlecht, Alter, vorherige Statin-Therapie, NIHSS bei Aufnahme, sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, ASPECTS, applizierte i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation (TICI $\geq 2b$)).

Tabelle 7 zeigt die adjustierten Odds Ratios der einzelnen Variablen für ein gutes funktionelles Outcome (mRS ≤ 2) 90 Tage nach dem Indexereignis inkl. zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte im binär-logistischen Regressionsmodell nach PSM. Abbildung 10 visualisiert die Ergebnisse.

Ergebnisse

Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte). Aufgeführt sind die unabhängigen Variablen, die jeweils zugehörige adjustierte Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall sowie die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit.

| UV | aOR | 95%-KI | p-Wert |
|---------------------------|-------|----------------|---------------|
| Geschlecht (männlich) | 1,250 | 0,484 – 3,228 | 0,645 |
| Alter | 0,956 | 0,914 – 1,001 | 0,055 |
| vorherige Statin-Therapie | 1,220 | 0,505 – 2,946 | 0,659 |
| NIHSS | 0,872 | 0,803 – 0,947 | *0,001 |
| Arterielle Hypertonie | 0,521 | 0,111 – 2,440 | 0,408 |
| Diabetes mellitus | 0,524 | 0,191 – 1,436 | 0,209 |
| Dyslipidämie | 0,610 | 0,194 – 1,919 | 0,398 |
| Vorhofflimmern | 0,840 | 0,310 – 2,278 | 0,732 |
| Herzinsuffizienz | 0,974 | 0,268 – 3,532 | 0,968 |
| KHK | 0,565 | 0,190 – 1,680 | 0,304 |
| vorheriger Schlaganfall | 0,272 | 0,078 – 0,955 | *0,042 |
| ASPECTS | 1,882 | 1,171 – 3,024 | *0,009 |
| i.v.-Thrombolyse | 1,796 | 0,697 – 4,629 | 0,225 |
| TICI ≥ 2b | 5,161 | 1,302 – 20,461 | *0,020 |
| Konstante | 0,282 | | 0,636 |

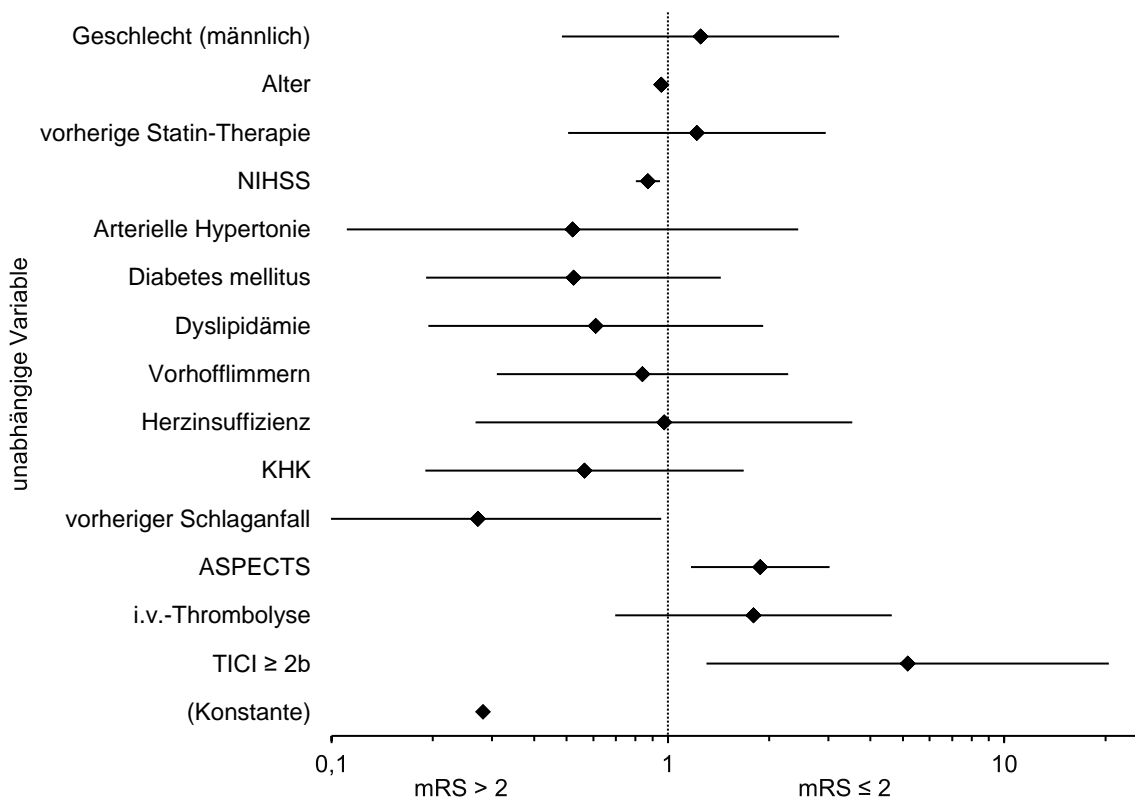


Abbildung 10: Vorhersagemodell hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte). Dargestellt ist die jeweilige aOR (Rhombus) mit zugehörigem 95%-KI (Balken). Unteres Ende des 95%-KI der unabhängigen Variable „vorheriger Schlaganfall“ (0,078) zur besseren Übersicht aller anderen Werte abgeschnitten. Informationen über den mRS nach 90 Tagen vorhanden bei n=140 Probanden.

Das vorliegende Gesamtmodell erwies sich als signifikant (Nagelkerke Pseudo-R-Quadrat = 0,447, Chi-Quadrat (14) = 55,914, *p<0,001).

Als signifikante Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen zeigten sich nach PSM nur noch die unabhängigen Variablen NIHSS, vorheriger Schlaganfall, ASPECTS und erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b). Das Alter, die kardiovaskulären Risikofaktoren Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, sowie der Erhalt einer systemischen Thrombolyse zeigten im Gegensatz zur Grundkohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Prädiktion mehr. Eine vorherige Statin-Therapie zeigte mit einer adjustierten Odds Ratio von 1,220 (95%-KI 0,505-2,946) und einem p-Wert von 0,659 weiterhin keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich der Prädiktion eines guten, funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.

4.3.2.2 Interaktionsanalyse (PSM-Kohorte)

Nach PSM bestanden die in der Grundkohorte beschriebenen Gruppenunterschiede bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren nicht weiter bzw. nur noch in geringerer Ausprägung. Trotzdem könnte der Vorhersagecharakter einer vorherigen Statin-Therapie prinzipiell durch eine relevante Interaktion mit den kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst sein.

Tabelle 8 zeigt die adjustierten Odds Ratios für ein gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) 90 Tage nach dem Indexereignis inkl. zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte für mögliche Interaktionen zwischen dem jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktor und einer Statin-Vortherapie.

Auch nach PSM ergab sich kein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen vorheriger Statin-Therapie und den erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren im logistischen Regressionsmodell.

Tabelle 8: Interaktionsanalyse zwischen vorheriger Statin-Therapie und kardiovaskulären Risikofaktoren (PSM-Kohorte). Aufgeführt ist die adjustierte Odds Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit für den jeweils zugrundeliegenden Interaktionsterm im logistischen Regressionsmodell.

| Interaktion | | aOR | 95%-KI | p-Wert | |
|----------------|-------------------------|------|--------|-----------------|-------|
| Statine (ja) * | Arterielle Hypertonie | ja | 12,980 | 0,417 – 403,829 | 0,114 |
| | | nein | 0,077 | 0,002 – 2,397 | |
| | Diabetes mellitus | ja | 3,337 | 0,484 – 22,998 | 0,221 |
| | | nein | 0,300 | 0,043 – 2,066 | |
| | Dyslipidämie | ja | 7,320 | 0,619 – 86,569 | 0,114 |
| | | nein | 0,137 | 0,012 – 1,616 | |
| | Vorhofflimmern | ja | 0,280 | 0,044 – 1,781 | 0,178 |
| | | nein | 3,566 | 0,562 – 22,637 | |
| | Herzinsuffizienz | ja | 3,119 | 0,229 – 42,416 | 0,393 |
| | | nein | 0,321 | 0,024 – 4,360 | |
| | KHK | ja | 0,262 | 0,030 – 2,289 | 0,226 |
| | | nein | 3,823 | 0,437 – 33,455 | |
| | vorheriger Schlaganfall | ja | 2,047 | 0,201 – 20,801 | 0,545 |
| | | nein | 0,488 | 0,048 – 4,964 | |

| | | | | | |
|---------------------|-------------------------|------|--------|-----------------|-------|
| Statine (nein) * | Arterielle Hypertonie | ja | 0,077 | 0,002 – 2,397 | 0,114 |
| | | nein | 12,980 | 0,417 – 403,829 | |
| | Diabetes mellitus | ja | 0,300 | 0,043 – 2,066 | 0,221 |
| | | nein | 3,337 | 0,484 – 22,998 | |
| | Dyslipidämie | ja | 0,137 | 0,012 – 1,616 | 0,114 |
| | | nein | 7,320 | 0,619 – 86,569 | |
| | Vorhofflimmern | ja | 3,566 | 0,562 – 22,637 | 0,178 |
| | | nein | 0,280 | 0,044 – 1,781 | |
| | Herzinsuffizienz | ja | 0,321 | 0,024 – 4,360 | 0,393 |
| | | nein | 3,119 | 0,229 – 42,416 | |
| | KHK | ja | 3,823 | 0,437 – 33,455 | 0,226 |
| | | nein | 0,262 | 0,030 – 2,289 | |
| | vorheriger Schlaganfall | ja | 0,488 | 0,048 – 4,964 | 0,545 |
| | | nein | 2,047 | 0,201 – 20,801 | |

4.3.2.3 Subgruppenanalyse (PSM-Kohorte)

Um die Vorhersage eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen durch eine vorherige Statin-Therapie auch nach PSM zu spezifizieren, erfolgte eine Subgruppenanalyse anhand der dem zerebralen Großgefäßverschluss zugrundeliegenden Ätiologie, vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, gängiger LDL-C-Zielwerte sowie des Therapieergebnisses. Zu grunde liegt das logistische Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1.

Tabelle 9 zeigt die adjustierten Odds Ratios, 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ in der jeweils untersuchten Subgruppe nach PSM. Die Abbildung 11-14 visualisieren die Ergebnisse.

Tabelle 9: Subgruppenanalyse des Effektes einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes (mRS ≤ 2) nach 90 Tagen (PSM-Kohorte). Zugrunde liegt das logistische Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1. Aufgeführt ist jeweils die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit.

| Subgruppe | | vorherige Statin-Therapie | aOR (Statine) | 95%-KI | p-Wert |
|---------------------------------------|------|---------------------------|---------------|-------------------|--------|
| Ätiologie | | | | | |
| Makro-angiopathie | nein | 55/105 (52,4%) | 0,914 | 0,306 – 2,726 | 0,871 |
| | ja | 15/34 (44,1%) | 53,333 | 0,182 – 15634,849 | 0,170 |
| Kardioembolie | nein | 37/75 (49,3%) | 1,525 | 0,455 – 5,109 | 0,494 |
| | ja | 33/64 (51,6%) | 2,127 | 0,198 – 22,816 | 0,533 |
| Andere | nein | 66/132 (50,0%) | 1,620 | 0,633 – 4,147 | 0,315 |
| | ja | 4/7 (57,1%) | | / | |
| Unbekannt | nein | 52/105 (49,5%) | 1,056 | 0,332 – 3,362 | 0,926 |
| | ja | 18/34 (52,9%) | | / | |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | | |
| Arterielle Hypertonie | nein | 8/14 (57,1%) | | / | |
| | ja | 62/126 (49,2%) | 1,611 | 0,590 – 4,396 | 0,352 |
| Diabetes mellitus | nein | 49/98 (50,0%) | 0,676 | 0,216 – 2,113 | 0,501 |
| | ja | 21/42 (50,0%) | 3,662 | 0,339 – 39,513 | 0,285 |

Ergebnisse

| | | | | | |
|--|------|----------------|--------|-----------------|---------------|
| Dyslipidämie | nein | 14/30 (46,7%) | 0,132 | 0,001 – 22,026 | 0,438 |
| | ja | 56/110 (50,9%) | 2,580 | 0,802 – 8,304 | 0,112 |
| Vorhofflimmern | nein | 38/79 (48,1%) | 1,664 | 0,503 – 5,505 | 0,404 |
| | ja | 32/61 (52,5%) | 1,189 | 0,103 – 13,744 | 0,890 |
| Herzinsuffizienz | nein | 61/122 (50,0%) | 1,020 | 0,394 – 2,640 | 0,967 |
| | ja | 9/18 (50,0%) | / | | |
| KHK | nein | 53/109 (48,6%) | 1,534 | 0,573 – 4,109 | 0,395 |
| | ja | 17/31 (54,8%) | 1,638 | 0,026 – 103,046 | 0,815 |
| vorheriger Schlaganfall | nein | 56/111 (50,5%) | 1,103 | 0,402 – 3,027 | 0,850 |
| | ja | 14/29 (48,3%) | / | | |
| Zielwerte LDL-Cholesterin [mg/dl] | | | | | |
| <116 | nein | 12/45 (26,7%) | / | | |
| | ja | 43/64 (67,2%) | 7,817 | 1,127 – 54,205 | *0,037 |
| <100 | nein | 16/56 (28,6%) | 0,068 | 0,003 – 1,451 | 0,085 |
| | ja | 39/53 (73,6%) | 11,401 | 0,617 – 210,753 | 0,102 |
| <70 | nein | 36/84 (42,9%) | 3,056 | 0,857 – 10,901 | 0,085 |
| | ja | 19/25 (76,0%) | / | | |
| <55 | nein | 50/102 (49,0%) | 1,865 | 0,641 – 5,422 | 0,253 |
| | ja | 5/7 (71,4%) | / | | |
| <40 | nein | 54/108 (50,0%) | 2,061 | 0,725 – 5,857 | 0,175 |
| | ja | 1/1 (100,0%) | / | | |
| Therapieergebnis | | | | | |
| erfolgreiche Rekanalisation (TICI \geq 2b) | nein | 12/23 (52,2%) | / | | |
| | ja | 58/117 (49,6%) | 1,081 | 0,420 – 2,780 | 0,872 |
| First-Pass-Rekanalisation | nein | 45/78 (57,7%) | 1,806 | 0,459 – 7,102 | 0,397 |
| | ja | 23/60 (38,3%) | 1,086 | 0,200 – 5,910 | 0,924 |

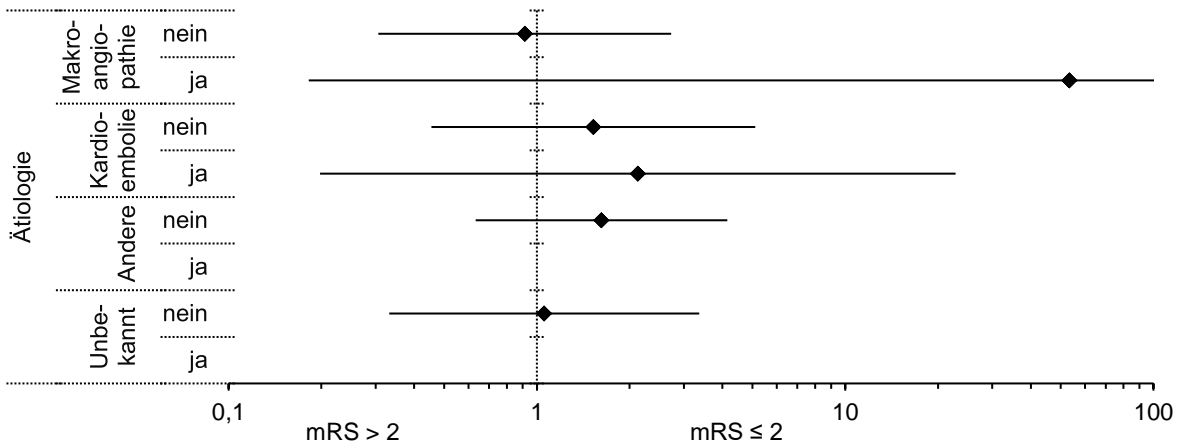


Abbildung 11: Subgruppenanalyse anhand der Ätiologie (PSM-Kohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1. Oberes Ende des 95%-KI in in der Subgruppe „Makroangiopathie ja“ (15634,849) zur besseren Übersicht aller anderen Werte abgeschnitten.

Ergebnisse

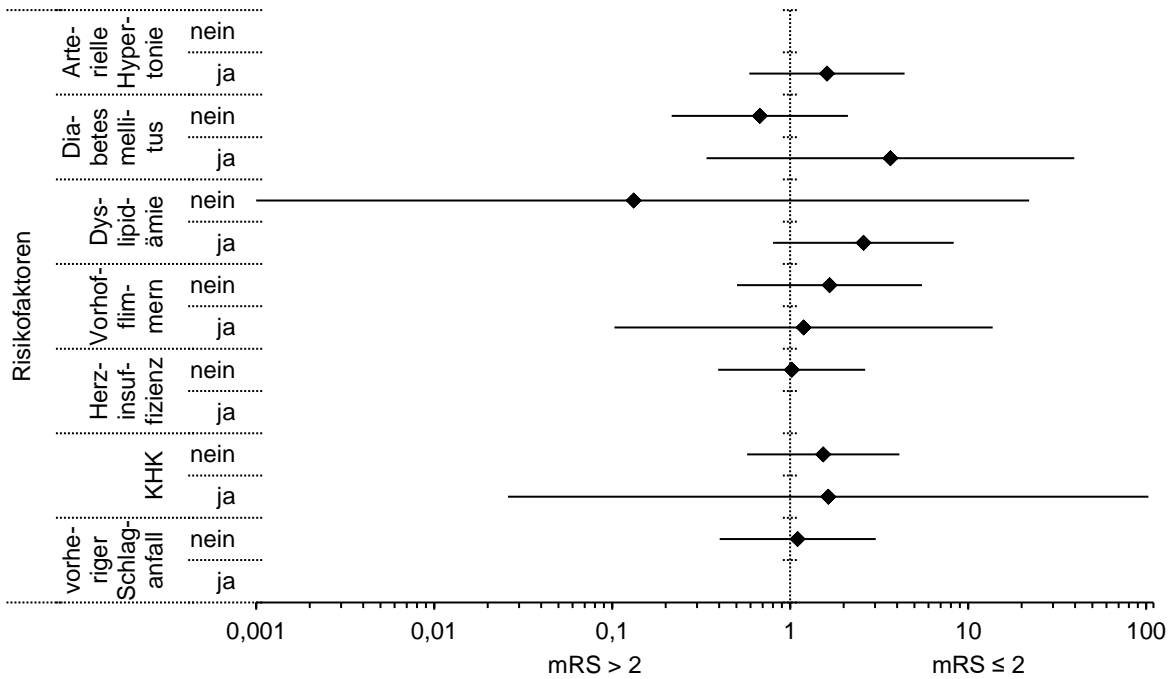


Abbildung 12: Subgruppenanalyse anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren (PSM-Kohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1.

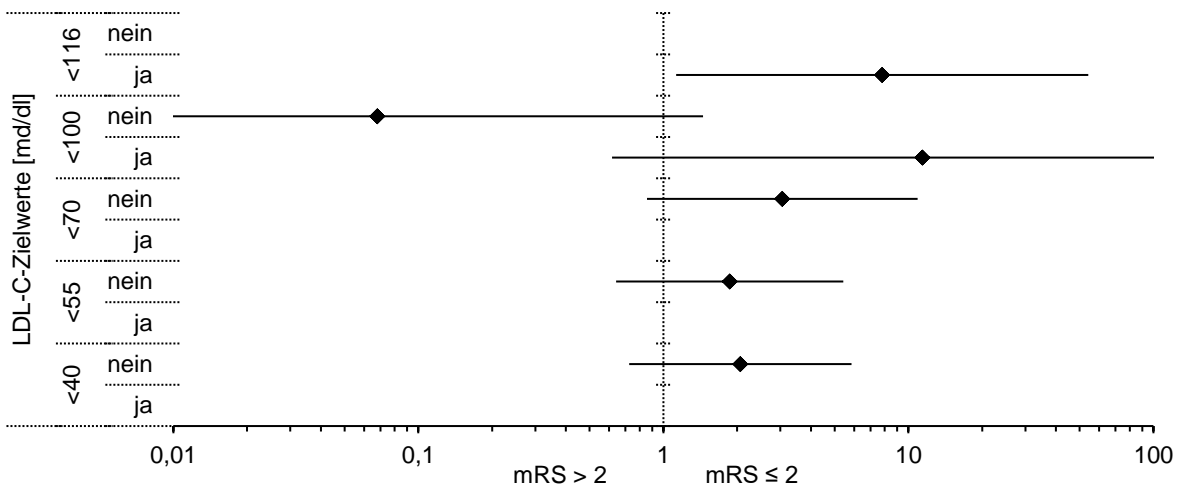


Abbildung 13: Subgruppenanalyse anhand gängiger LDL-C-Zielwerte (PSM-Kohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1. Unteres Ende des 95%-KI in der Subgruppe „LDL-Zielwert <100 nein“ (0,003) sowie oberes Ende des 95%-KI in der Subgruppe „LDL-Zielwert <100 ja“ (210,753) zur besseren Übersicht aller anderen Werte abgeschnitten.

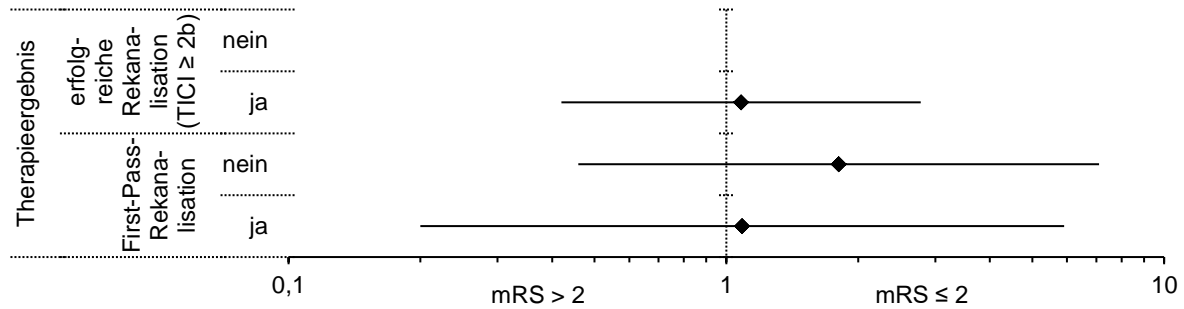


Abbildung 14: Subgruppenanalyse anhand des Therapieergebnisses (PSM-Kohorte). Dargestellt ist die subgruppenspezifische adjustierte Odds Ratio (Rhombus) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Balken) der unabhängigen Variable „vorherige Statin-Therapie“ im logistischen Regressionsmodell aus Abschnitt 4.3.2.1.

Nach PSM zeigte sich in der Subgruppe mit einem LDL-Cholesterin <116 mg/dl eine vorherige Statin-Therapie als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (aOR 7,817, 95%-KI 1,127-54,205, $p^*=0,037$).

In allen anderen untersuchten Subgruppen zeigte eine Vorbehandlung mit Statinen keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen. In den in Tabelle 9 mit „ / “ markierten Subgruppen konnten mangels ausreichender Fallzahl keine plausiblen Werte ermittelt werden. Hierzu zählt auch die Subgruppe ohne Arterielle Hypertonie, in welcher sich in der Grundkohorte noch eine statistische Signifikanz zeigte.

4.3.2.4 Logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung von LDL-C-Zielwerten

Das Zielkriterium bezüglich einer Aussage über das funktionelle Outcome stellte ein mRS-Wert ≤ 2 an Tag 90 nach dem Indexereignis dar. In die Modellberechnung gingen nur solche Patienten sein, deren Lipidprofil am Aufnahmetag bestimmt wurde (nach PSM 77,9 % der Fälle, 109/140). Nachträglich bestimmte Lipidprofile wurden für diese Analyse nicht akzeptiert. Die unabhängigen Variablen entsprachen denen der logistischen Regressionsanalyse aus Abschnitt 4.3.2.1 (Geschlecht, Alter, vorherige Statin-Therapie, NIHSS bei Aufnahme, sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, ASPECTS, applizierte i.v.-Thrombolyse und erfolgreiche Rekanalisation (TICI $\geq 2b$)). Zusätzlich fand jeweils ein nominal codierter LDL-Cholesterin-Zielwert (<116 mg/dl, <100 mg/dl, <70 mg/dl, <55 mg/dl oder <40 mg/dl) Berücksichtigung. Tabelle 10 zeigt die adjustierten Odds Ratios, 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte der unabhängigen Variablen „vorherige Statin-Therapie“ und „LDL-Cholesterin-Zielwert“ im multivariablen, binär-logistischen Regressionsmodell. Zur besseren Übersicht sind die Werte der anderen unabhängigen Variablen ausgelassen.

Tabelle 10: Auszug aus den logistischen Regressionsmodellen hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes ($mRS \leq 2$) nach 90 Tagen unter Berücksichtigung gängiger LDL-Zielwerte (PSM-Kohorte). Aufgeführt sind die adjustierte Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall und Irrtumswahrscheinlichkeit der unabhängigen Variablen „vorherige Statin-Therapie“ und jeweiliger „LDL-C-Zielwert“. Zur besseren Übersicht sind die Werte der anderen unabhängigen Variablen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1) in der Tabelle nicht aufgeführt.

| UV | aOR | 95%-KI | p-Wert |
|----------------------------|-------|----------------|---------------|
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,783 | 0,550 – 5,782 | 0,335 |
| LDL-Cholesterin <116 mg/dl | 1,423 | 0,431 – 4,696 | 0,563 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 1,660 | 0,499 – 5,520 | 0,408 |
| LDL-Cholesterin <100 mg/dl | 1,572 | 0,497 – 4,974 | 0,442 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 3,606 | 1,063 – 12,235 | *0,040 |
| LDL-Cholesterin <70 mg/dl | 0,190 | 0,047 – 0,764 | *0,019 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 2,160 | 0,747 – 6,242 | 0,155 |
| LDL-Cholesterin <55 mg/dl | 0,663 | 0,075 – 5,879 | 0,712 |
| (andere) | | | |
| vorherige Statin-Therapie | 2,061 | 0,725 – 5,857 | 0,175 |
| LDL-Cholesterin <40 mg/dl | | / | |

Die fünf Gesamtmodelle mit jeweils inkludiertem LDL-C-Zielwert stellten sich auch nach PSM allesamt als signifikant dar.

Analog zum Regressionsmodell ohne LDL-C-Zielwerte (vgl. Abschnitt 4.3.2.1) ergaben sich ebenso in den Modellen mit jeweiligem LDL-C-Zielwert die folgenden unabhängigen Variablen als signifikante Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen ($*p < 0,05$): NIHSS, vorheriger Schlaganfall, ASPECTS und erfolgreiche Rekanalisation.

Darüber hinaus errechnete sich nach PSM im Modell inklusive LDL-C-Zielwert <70 mg/dl eine vorherige Statin-Therapie als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes 90 Tage nach Indexevent (aOR 3,606, 95%-KI 1,063-12,235, $*p=0,040$), ein LDL-Cholesterin bei Aufnahme <70 mg/dl als signifikanter Prädiktor eines schlechten Outcomes (aOR 0,190, 95%-KI 0,047-0,764, $*p=0,019$).

Die LDL-C-Zielwerte <116 mg/dl, <100 mg/dl und <55 mg/dl zeigten im jeweiligen Modell keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen, ebenso jeweils nicht eine vorherige Statin-Therapie. Ohne statistische Signifikanz blieben darüber hinaus in allen fünf Modellen die Regressionskoeffizienten der übrigen unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und i.v.-Thrombolyse.

Im Modell mit dem zusätzlichen LDL-C-Zielwert <40 mg/dl konnten analog zur Untersuchung in der Grundkohorte mangels ausreichender Fallzahl keine plausiblen Werte für diese Variable berechnet werden.

4.4 Vasoprotektive Effekte

Statine sind neben ihrem Einfluss auf die Blutlipidspiegel für weitere, so genannte pleiotrope Effekte bekannt. Hierzu zählen unter anderem antiinflammatorische, antioxidative sowie plaquestabilisierende Effekte (5). Vor diesem Hintergrund stellte sich auch in dieser Studie die Frage nach klinisch messbaren, vasoprotektiven Effekten einer vorherigen Statin-Therapie. Hierzu werden im Folgenden verschiedene Charakteristika der Intervention, vaskuläre Komplikationen sowie Prozesszeiten weiter beleuchtet.

4.4.1 Therapiecharakteristika

4.4.1.1 Grundkohorte

Das mediane Rekanalisationsergebnis in der Grundkohorte lag in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie bei TICI 2b (IQR 2b-3), in der Gruppe ohne Statin-Vortherapie bei TICI 3 (IQR 2b-3) ($p=0,902$). Unter vorheriger Statin-Therapie konnte tendenziell häufiger eine erfolgreiche Rekanalisation ($TICI \geq 2b$) erzielt werden (86,3 % vs. 82,3 %, $p=0,291$). Die Quote an First-Pass-Rekanalisation war dabei fast gleich (43,1 % vs. 43,5 %, $p=0,931$). Die mediane Anzahl an Thrombuspassagen war in beiden Gruppen mit 1 (IQR 1-2) identisch ($p=0,835$). Zwischen Leistenpunktion und Rekanalisation vergingen in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie durchschnittlich 50 Minuten (IQR 33-79), in der Gruppe mit Statin-Vortherapie 46 Minuten (IQR 30-71) ($p=0,332$). Die Zeitspanne zwischen Leistenpunktion und erster Thrombuspassage war dabei in beiden Gruppen mit im Median 25 Minuten (IQR 18-36 bzw. IQR 18-35) fast identisch ($p=0,912$).

4.4.1.2 PSM-Kohorte

Nach PSM war der Anteil erfolgreicher Rekanalisationen ($TICI \geq 2b$) tendenziell höher in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie (84,3 % vs. 82,9 %, $p=0,820$). Dabei zeigten sich in dieser Gruppe nun auch First-Pass-Rekanalisationen signifikant häufiger (52,9 % vs. 33,8 %, $*p=0,024$).

Alle weiteren zuvor in der Grundkohorte beschriebenen Therapiecharakteristika haben sich nach PSM nicht nennenswert verändert.

4.4.2 Vaskuläre Komplikationen

4.4.2.1 Grundkohorte

Insgesamt traten bei Patienten mit vorheriger Statin-Therapie tendenziell häufiger vaskuläre Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes auf (28,8 % vs. 24,2 %, $p=0,313$). Zu intrakraniellen Blutungen jeglicher Art und Schwere kam es in 18,3 % der Fälle Statin-naiver und 19,4 % der Fälle Statin-vorbehandelter Patienten ($p=0,787$). Auffällig war auch, dass unter vorheriger Statin-Therapie im Laufe der Akutbehandlung tendenziell häufiger intrazerebrale Blutungen auftraten (17,3 % vs. 13,5 %, $p=0,302$), wohingegen Subarachnoidalblutungen tendenziell seltener festzustellen waren (5,0 % vs. 8,0 %, $p=0,267$). In beiden Fällen zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls (7,2 % mit vs. 5,5 % ohne vorherige Statin-Therapie, $p=0,501$), eines Akuten Koronarsyndroms (2,2 % mit vs. 1,0 % ohne vorherige Statin-Therapie, $p=0,395$) sowie eines Malignen Mediainfarktes (2,9 % mit vs. 1,7 % ohne vorherige Statin-Therapie, $p=0,480$) im Laufe der Akutbehandlung gefunden werden.

Auch 90 Tage nach dem Indexevent zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in Hinblick auf vaskuläre Komplikationen wie das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls (4,6 % vs. 5,9 %, $p=0,642$), einer intrakraniellen Blutung (0,0 % vs. 0,4 %, $p=1,000$) sowie eines Akuten Koronarsyndroms (0,0 % vs. 1,3 %, $p=0,555$).

4.4.2.2 PSM-Kohorte

Nach PSM zeigten sich im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes auch weiterhin tendenziell häufiger vaskuläre Komplikationen in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie (27,1 % vs. 17,1 %, $p=0,154$). Zudem verstärkte sich der Trend zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe hinsichtlich intrakranieller Blutungen jeder Art und Schwere (20,0 % vs. 14,3 %, $p=0,370$). Insbesondere zeigten sich nun in dieser Gruppe signifikant häufiger intrazerebrale Blutungen (18,6 % vs. 7,1 %, $*p=0,043$). Subarachnoidalblutungen traten hingegen auch weiterhin tendenziell seltener unter vorheriger Statin-Therapie auf (5,7 % vs. 10,0 %, $p=0,532$). Die Auftretenswahrscheinlichkeit der weiteren zuvor beschriebenen vaskulären Komplikationen veränderte sich nach PSM nicht nennenswert im Vergleich zur Grundkohorte.

4.4.3 Prozesszeiten

4.4.3.1 Grundkohorte

Bei Betrachtung in der Grundkohorte vergingen im Median 120 Minuten zwischen Symptombeginn und Ankunft in der UM Mainz. In der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie lag diese

Zeit bei 123 Minuten, in derjenigen mit vorheriger Statin-Therapie bei 109 Minuten ($p=0,275$). Zwischen Symptombeginn und intravenöser Thrombolyse vergingen im Median 100 Minuten in der Statin-naiven Gruppe und 105 Minuten in der Statin-vorbehandelten Gruppe ($p=0,553$). Die door-to-needle-Zeit betrug im Median 25 Minuten in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie und 26 Minuten unter Statin-Vorthherapie ($p=0,877$). Zwischen Ankunft in der UM Mainz und Leistenpunktion vergingen 58 Minuten in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie respektive 60 Minuten in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie ($p=0,884$). Nach Leistenpunktion erfolgte in beiden Gruppen im Median nach 25 Minuten die erste Thrombuspassage ($p=0,912$). Die Rekanalisation erfolgte in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie im Median 50 Minuten nach Leistenpunktion, in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie nach 46 Minuten ($p=0,332$).

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der Prozesszeiten im Rahmen der Schlaganfall-Akutversorgung ergaben sich nicht.

4.4.3.2 PSM-Kohorte

Auch nach PSM ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Prozesszeiten im Rahmen der Schlaganfall-Akutversorgung.

Die mediane Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Ankunft in der UM Mainz betrug nach PSM 85 Minuten in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie gegenüber 80 Minuten in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie ($p=0,557$). Zwischen Symptombeginn und intravenöser Thrombolysetherapie vergingen in ersterer Gruppe im Median 110 Minuten versus 105 Minuten in zweiterer Gruppe ($p=0,706$). Die door-to-needle-Zeit betrug 30 Minuten in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie und 29 Minuten in der Gruppe mit einer solchen ($p=0,590$). Zwischen Ankunft und Leistenpunktion wiederum vergingen 60 respektive 62 Minuten ($p=0,937$). Die erste Thrombuspassage erfolgte in der Statin-naiven Gruppe 26 Minuten nach Leistenpunktion, in der Statin-vorbehandelten Gruppe nach 24 Minuten ($p=0,617$). Zwischen Leistenpunktion und Rekanalisation vergingen in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie 53 Minuten, in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie 54 Minuten ($p=0,650$).

4.5 Neuroprotektive Effekte

Pleiotrope Effekte von Statinen zeigen sich möglicherweise auch in einer Protektion neuronalen Gewebes. So erhöhen Statine beispielsweise den zerebralen Blutfluss, was möglicherweise das Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen verhindern bzw. deren Fortschreiten verlangsamen kann (129).

Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage nach klinisch messbaren, neuroprotektiven Effekten einer vorherigen Statin-Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurde hierzu im Folgenden der Zusammenhang zwischen einer vorherigen Statin-Therapie und dem sNfL-Spiegel, einem Maß für axonalen Schaden und Untergang neuronalen Gewebes (130), sowie dem Infarktvolumen 24 Stunden postinterventionell weiter beleuchtet.

4.5.1 Grundkohorte

Die folgende Abbildung 15 gibt einen Überblick über die Zahl vorhandener sNfL-Serumproben in der Grundkohorte.

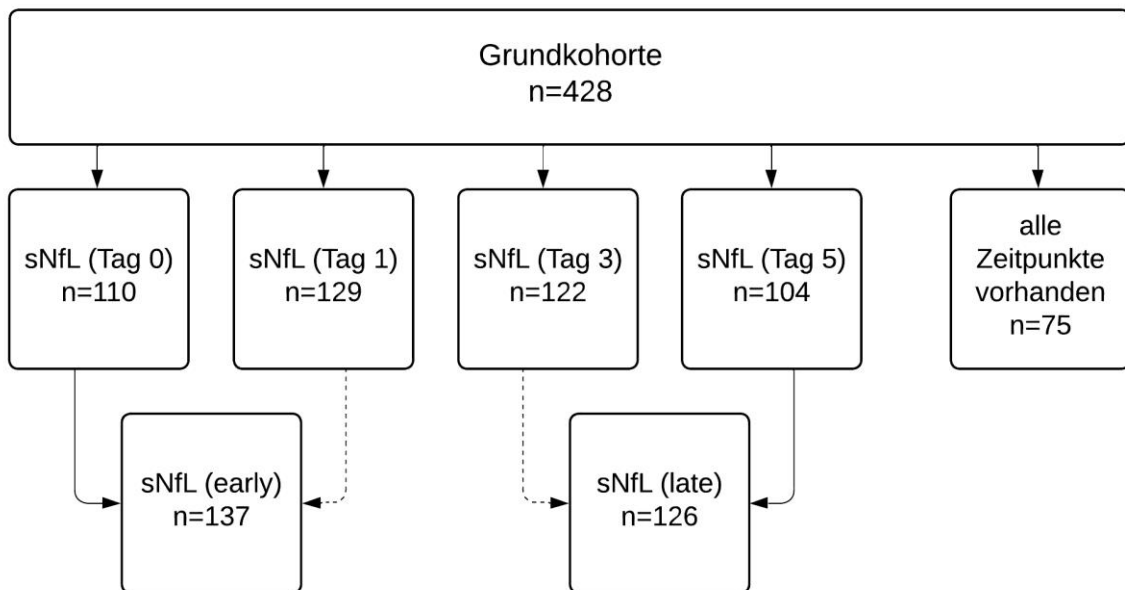


Abbildung 15: sNfL-Bestimmungen zu den verschiedenen Zeitpunkten (Grundkohorte).

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die sNfL-Messwerte in logarithmierter Form sowie das Infarktvolumen 24 Stunden postinterventionell in der Grundkohorte.

Tabelle 11: sNfL-Dynamik und Infarktvolumen (Grundkohorte). Angabe in der Form „Median (IQR)“.

| | Grundkohorte (n=428) | Statine nein (n=289) | Statine ja (n=139) | p-Wert |
|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Neurofilament Light Chain (NfL) (logarithmiert) | | | | |
| ln (sNfL Tag 0) (110/428) | 3,61 (3,02-4,21) | 3,38 (2,82-4,21) | 3,86 (3,45-4,24) | 0,055 |
| ln (sNfL Tag 1) (129/428) | 4,18 (3,69-4,64) | 4,25 (3,67-4,84) | 4,16 (3,69-4,54) | 0,421 |
| ln (sNfL Tag 3) (122/428) | 4,99 (4,14-5,50) | 5,13 (4,13-5,62) | 4,97 (4,30-5,21) | 0,301 |
| ln (sNfL Tag 5) (104/428) | 5,40 (4,63-6,16) | 5,58 (4,70-6,19) | 5,30 (4,47-5,85) | 0,388 |
| ln (sNfL early) (Tag 0 oder 1) (137/428) | 3,70 (3,10-4,24) | 3,54 (2,84-4,29) | 3,85 (3,53-4,21) | 0,082 |
| ln (sNfL late) (Tag 5 oder 3) (126/428) | 5,24 (4,55-6,07) | 5,36 (4,58-6,17) | 5,16 (4,45-5,70) | 0,452 |
| sNfL-Veränderung (Quotient late/early) [] (122/428) | 4,58 (2,27-9,45) | 4,93 (2,20-10,26) | 4,10 (2,27-6,99) | 0,407 |
| Infarktvolumen [cm³] | | | | |
| Infarktvolumen (24h postinterventionell) (143/428) | 10,93 (1,36-37,98) | 10,74 (1,41-35,90) | 11,09 (0,66-46,45) | 0,951 |

Die sNfL-Werte stiegen von Tag 0 (Baseline-Entnahme bei Aufnahme) bis Tag 5 postinterventionell sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in den beiden untersuchten Gruppen an. Bei Aufnahme lagen die sNfL-Spiegel in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe tendenziell noch oberhalb, ab Tag 1 durchgehend jedoch tendenziell unterhalb derer ohne Statin-Vortherapie. Vom early- bis zum late-Zeitpunkt vervielfachten sich im Schnitt die sNfL-Werte in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie, wohingegen sich die Werte in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie vervierfachten (jeweils gerundet).

Das Infarktvolumen 24 Stunden postinterventionell betrug in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie 10,74 cm³, in der Gruppe mit einer solchen 11,09 cm³ (p=0,951).

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne bzw. mit vorheriger Statin-Therapie konnten sowohl bezüglich der sNfL-Messwerte als auch bezüglich des Infarktvolumens nicht identifiziert werden (p > 0,05).

Ergebnisse

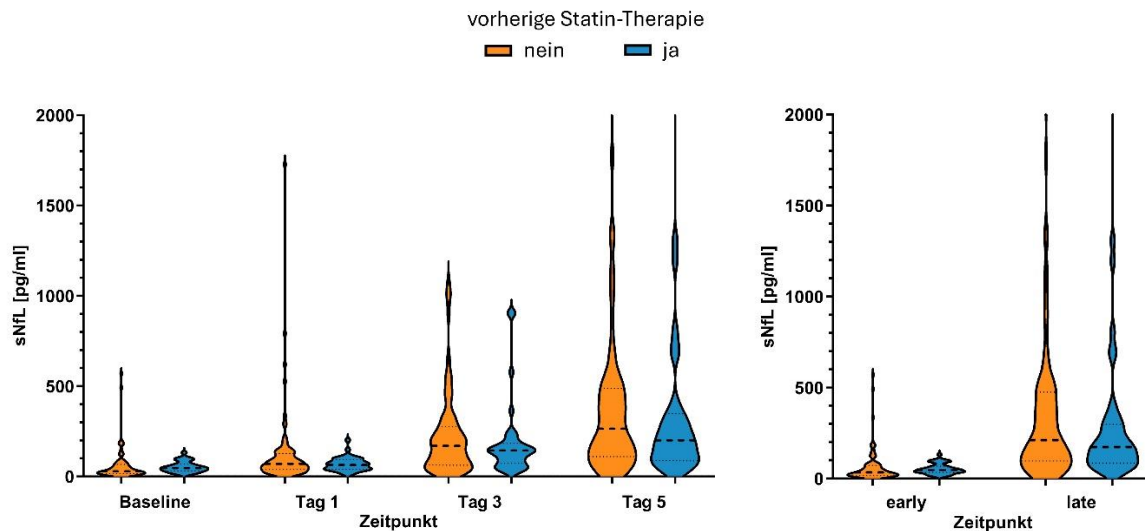


Abbildung 16: sNfL-Verteilung (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (Grundkohorte). Im jeweiligen Violin Plot dargestellt sind Median (fette, gestrichelte Linie) und IQR (dünne, gepunktete Linien) sowie der Anteil an sNfL-Messwerten in diesem Wertebereich (optische Betrachtung, Breite der farbigen Fläche).

Die obige Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Verteilung der sNfL-Spiegel im Verlauf der Zeit. Deutlich wird insbesondere, dass sich der mediane sNfL-Spiegel mit fortlaufender Zeit immer stärker zwischen den Gruppen unterscheidet. Weiterhin lässt sich ein linkssteiler-rechtsschiefer Charakter der Messwertverteilungen erkennen.

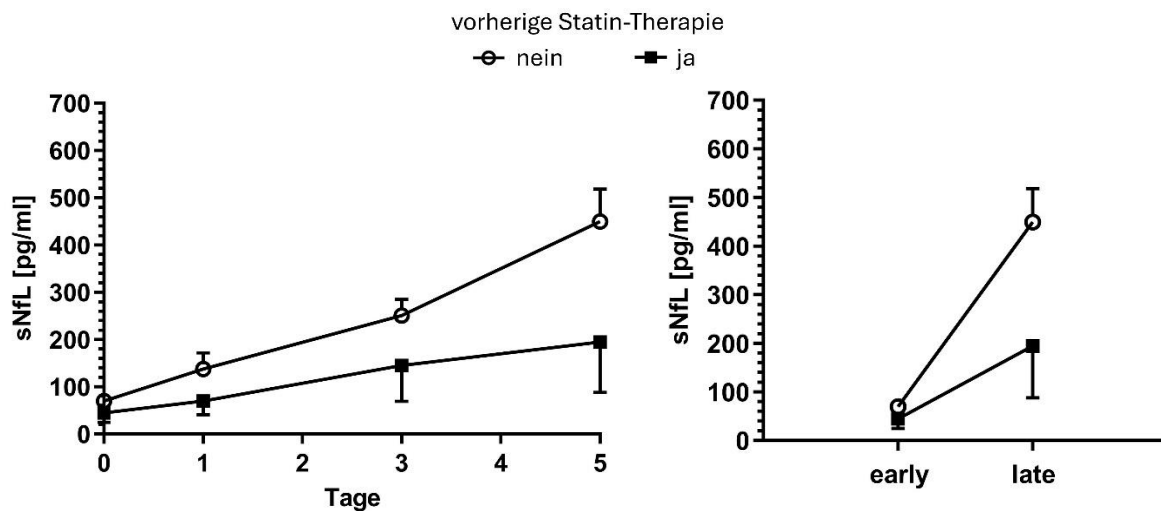


Abbildung 17: sNfL-Verlauf (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (Grundkohorte). Dargestellt sind der Median (Kreis/Quadrat) mit IQR (senkrechte Striche). Zur besseren Übersicht sind im höher verlaufenden Graphen nur die 75. Perzentile, im tiefer verlaufenden Graphen nur die 25. Perzentile dargestellt. Einbezogen wurden nur Patienten, bei denen über alle Abnahmezeitpunkte hinweg Informationen über den sNfL-Spiegel vorlagen (n=75, davon n=53 ohne und n=22 mit vorheriger Statin-Therapie).

Abbildung 17 visualisiert den Verlauf der medianen sNfL-Werte innerhalb der ersten Tage nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie nur für diejenigen Patienten, bei denen über alle vier Abnahmezeitpunkte hinweg sNfL-Daten vorlagen (n=75, davon n=53 ohne und n=22 mit vorheriger Statin-Therapie). Nicht berücksichtigt wurden hierbei solche Probanden, bei denen die sNfL-Bestimmung gar nicht bzw. nur an einzelnen Tagen erfolgte. Auffällig ist hierbei insbesondere, dass die sNfL-Spiegel in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe nun durchgehend unterhalb derer in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie lagen. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch auch weiterhin zu keinem der Zeitpunkte ($p > 0,05$).

4.5.2 PSM-Kohorte

Die folgende Abbildung 18 gibt einen Überblick über die Zahl vorhandener sNfL-Serumproben nach PSM.

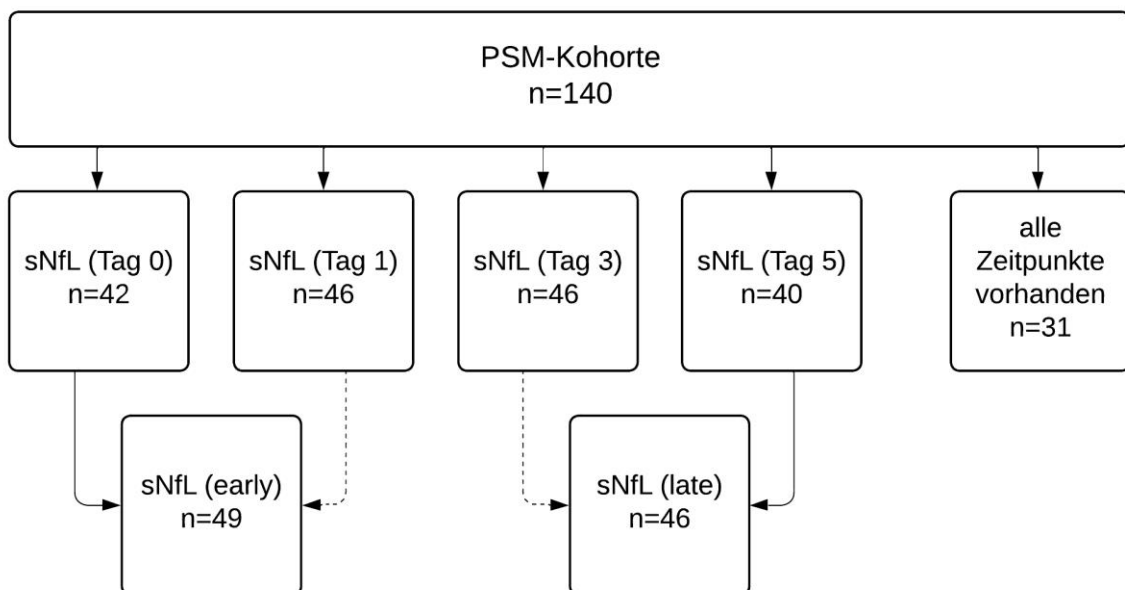


Abbildung 18: sNfL-Bestimmungen zu den verschiedenen Zeitpunkten (PSM-Kohorte).

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die sNfL-Messwerte in logarithmierter Form sowie das Infarktvolume 24 Stunden postinterventionell nach PSM.

Tabelle 12: sNfL-Dynamik und Infarktvolumen (PSM-Kohorte). Angabe in der Form „Median (IQR)“.

| | PSM-Kohorte (n=140) | Statine nein (n=70) | Statine ja (n=70) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------|
| Neurofilament Light Chain (NfL) (logarithmiert) | | | | |
| ln (sNfL Tag 0) (42/140) | 3,68 (3,14-4,04) | 3,38 (2,69-4,11) | 3,75 (3,35-4,07) | 0,333 |
| ln (sNfL Tag 1) (46/140) | 4,16 (3,66-4,65) | 4,27 (3,97-4,93) | 4,09 (3,64-4,35) | 0,093 |
| ln (sNfL Tag 3) (46/140) | 5,02 (3,96-5,41) | 5,23 (3,94-5,73) | 4,96 (3,95-5,10) | 0,187 |
| ln (sNfL Tag 5) (40/140) | 5,27 (4,43-6,19) | 5,71 (4,56-6,26) | 5,07 (4,40-5,68) | 0,341 |
| ln (sNfL early) (Tag 0 oder 1) (49/140) | 3,70 (3,19-4,14) | 3,45 (2,71-4,21) | 3,72 (3,40-4,13) | 0,389 |
| ln (sNfL late) (Tag 5 oder 3) (46/140) | 5,21 (4,41-5,97) | 5,65 (4,59-6,24) | 4,98 (4,40-5,56) | 0,135 |
| sNfL-Veränderung (Quotient late/early) [] (44/140) | 5,30 (2,28-10,65) | 7,51 (2,77-13,21) | 4,08 (2,07-6,89) | 0,098 |
| Infarktvolumen [cm³] | | | | |
| Infarktvolumen (24h postinterventionell) (53/140) | 12,62 (0,00-38,78) | 12,20 (0,00-23,35) | 17,71 (0,00-61,70) | 0,397 |

Nach PSM ergaben sich weiterhin die bereits zuvor in der Grundkohorte beschriebenen Tendenzen. Analog zu den Berechnungen in der Grundkohorte stiegen auch nach PSM die sNfL-Werte von Tag 0 (Baseline-Entnahme bei Aufnahme) bis Tag 5 postinterventionell sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in den beiden untersuchten Gruppen an. Bei Aufnahme lagen die sNfL-Spiegel in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe tendenziell noch oberhalb, ab Tag 1 durchgehend tendenziell unterhalb derer ohne vorherige Statin-Therapie. Der Quotient late/early zeigte jedoch einen größeren Unterschied, weiterhin mit einer Vervierfachung der sNfL-Werte in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie (gerundet) gegenüber einer Steigerung um den Faktor 7,51 in der Gruppe ohne eine solche.

Das Infarktvolumen 24 Stunden postinterventionell berechnete sich nach PSM mit 17,71 cm³ in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie gegenüber 12,20 cm³ in der Gruppe ohne eine solche (p=0,397).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne bzw. mit vorheriger Statin-Therapie ergaben sich hinsichtlich der sNfL-Spiegel und des Infarktvolumens jedoch auch nach PSM nicht (p > 0,05).

Ergebnisse

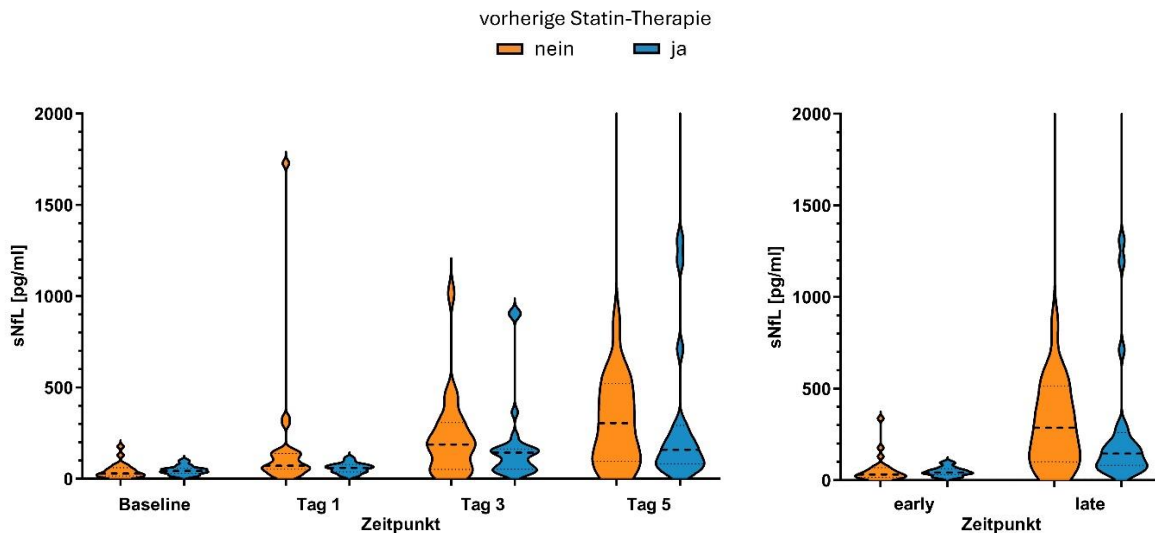


Abbildung 19: sNfL-Verteilung (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (PSM-Kohorte). Im jeweiligen Violin Plot dargestellt sind Median (fette, gestrichelte Linie) und IQR (dünne, gepunktete Linien) sowie der Anteil an sNfL-Messwerten in diesem Wertebereich (optische Betrachtung, Breite der farbigen Fläche).

Die obige Abbildung 19 gibt einen Überblick über die Verteilung der sNfL-Spiegel im Verlauf der Zeit nach PSM. Erkennbar ist der zuvor auch schon in der Grundkohorte beschriebene Trend, dass sich der mediane sNfL-Spiegel mit fortlaufender Zeit immer stärker zwischen den Gruppen unterscheidet. Weiterhin lässt sich auch nach PSM ein linkssteiler-rechtsschiefer Charakter der Messwertverteilungen erkennen.

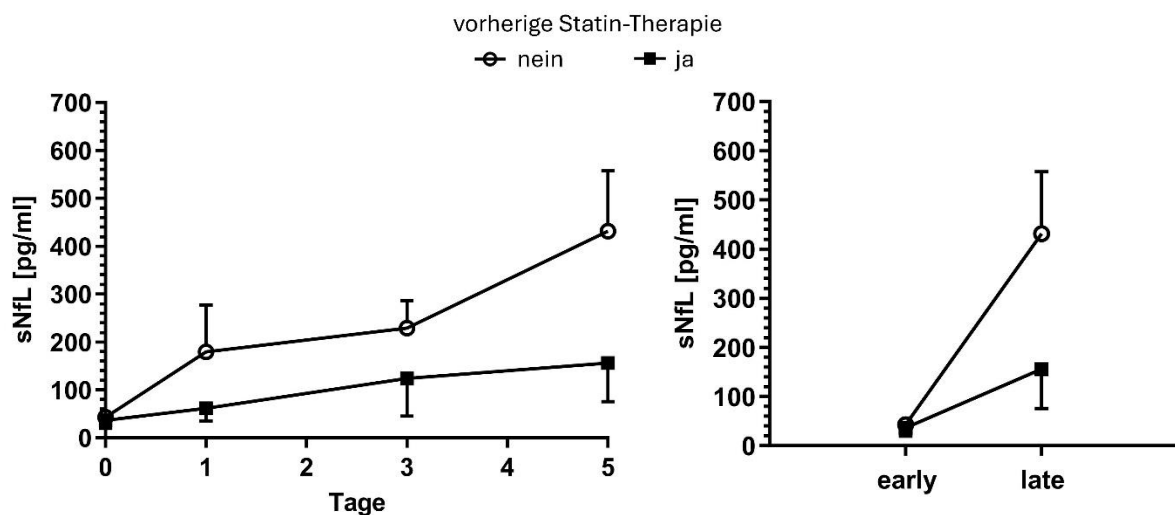


Abbildung 20: sNfL-Verlauf (Baseline bis Tag 5 bzw. early vs. late) (PSM-Kohorte). Dargestellt sind der Median (Kreis/Quadrat) mit IQR (senkrechte Striche). Zur besseren Übersicht sind im höher verlaufenden Graphen nur die 75. Perzentile, im tiefer verlaufenden Graphen nur die 25. Perzentile dargestellt. Einbezogen wurden nur Patienten, bei denen über alle Abnahmezeitpunkte hinweg Informationen über den sNfL-Spiegel vorlagen ($n=31$, davon $n=17$ ohne und $n=14$ mit vorheriger Statin-Therapie).

Abbildung 20 visualisiert den Verlauf der medianen sNfL-Werte nach PSM innerhalb der ersten Tage nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie nur für diejenigen Patienten, bei denen über alle vier Abnahmezeitpunkte hinweg sNfL-Daten vorlagen (nach PSM $n=31$, davon $n=17$ ohne und $n=14$ mit vorheriger Statin-Therapie). Nicht berücksichtigt wurden hierbei solche Probanden, bei denen die sNfL-Bestimmung gar nicht bzw. nur an einzelnen Tagen erfolgte. Auffällig ist auch hier, dass die sNfL-Spiegel in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe durchgehend unterhalb derer in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie lagen. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich auch nach PSM zu keinem der Zeitpunkte ($p > 0,05$).

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses einer vorherigen Statin-Therapie auf das klinische Outcome nach zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie. Hierzu wurde der Statin-Einfluss in Hinblick auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen als primärer Endpunkt, potenzielle vaso- und neuroprotektive Effekte als sekundäre Endpunkte festgelegt. Auf diese Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen.

Folgende zentrale Forschungsergebnisse dieser Arbeit sollen, nach grundlegender Analyse der Studienpopulation, im Verlauf nähere Beachtung finden:

In Hinblick auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen lässt sich in den univariaten Analysen in der Grundkohorte ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie erkennen. Nach PSM liegen dahingehend keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr vor. Die Mortalität innerhalb der ersten 90 Tage nach Indexevent zeigt sich sowohl in der Grund- als auch PSM-Kohorte signifikant höher in der Statin-vorbehandelten Gruppe. Eine vorherige Statin-Therapie erscheint weder vor noch nach PSM als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes. Der Statin-Effekt erscheint dabei auch nicht moderiert durch kardiovaskuläre Risikofaktoren. In einer Subgruppe ohne arterielle Hypertonie berechnet sich bezüglich der Vorhersage eines guten funktionellen Outcomes vor PSM eine statistische Signifikanz zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie. Nach PSM erscheint in einer Subgruppe mit LDL-C <116 mg/dl eine vorherige Statin-Therapie als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen. Unter Hinzunahme des LDL-C-Zielwertes <70 mg/dl ins logistische Regressionsmodell erscheint dieser Zielwert nach PSM mit signifikant niedrigeren Odds, eine vorherige Statin-Therapie mit signifikant höheren Odds eines guten funktionellen Outcomes assoziiert.

In Hinblick auf potenzielle vasoprotektive Effekte (Charakteristika der Therapie, Prozesszeiten, vaskuläre Komplikationen) lassen sich vor PSM keine signifikanten Gruppenunterschiede ausmachen. Nach PSM zeichnen sich signifikant weniger First-Pass-Rekanalisationen und signifikant häufiger intrazerebrale Blutungen in der Statin-vorbehandelten Gruppe ab.

In Hinblick auf potenzielle neuroprotektive Effekte ergeben sich keinerlei statistische Signifikanzen. Es lässt sich jedoch ein Trend niedrigerer sNfL-Spiegel in der Statin-vorbehandelten Gruppe erkennen.

5.1 Analyse der Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden 428 Patienten zur Auswertung hinsichtlich möglicher Effekte einer vorherigen Statin-Therapie auf das klinische Outcome nach zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie eingeschlossen. Der Anteil Statin-vorbehandelter Patienten betrug hierbei 32,5 %. Statin-vorbehandelte Patienten waren mit im Median 78 Jahren statistisch signifikant älter als solche ohne eine entsprechende Vormedikation (75 Jahre). Weiterhin wiesen Sie jeweils statistisch signifikant häufiger sämtliche näher untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, KHK, vorheriger Schlaganfall) auf. Letzteres könnte dadurch erklärt werden, dass die leitliniengerechte Indikation zur Statin-Therapie entsprechende Vorerkrankungen bei den jeweiligen Patienten voraussetzt und Statin-Patienten somit a priori ein höheres Morbiditätsniveau aufweisen.

Nach PSM mit Adjustierung unter anderem für Alter und Risikofaktoren bestanden die oben beschriebenen Gruppenunterschiede nicht weiter (vgl. Abbildung 8). Das entstandene, homogenere Patientenkollektiv kann damit Gruppenunterschiede und Einflüsse einer vorherigen Statin-Therapie potenziell genauer untersuchen, jedoch mit geringerer Fallzahl und damit auch geringerer statistischer Power.

Escudero-Martínez et al. (110) untersuchten 2023 anhand von Daten aus den Jahren 2011 bis 2017 (SITS-Registry), wie sich eine vorherige Statin-Therapie auf die initiale Schlaganfallschwere und das Outcome nach 90 Tagen auswirkt. 25,2 % der Patienten, und damit prozentual leicht weniger Patienten als in der vorliegenden Untersuchung, erhielten bereits vor dem Schlaganfallereignis eine Statin-Therapie. Das mediane Alter lag mit 71 Jahren in der Statin-naiven Gruppe und 74 Jahren in der Statin-vorbehandelten Gruppe jedoch auch leicht unterhalb des jeweiligen medianen Alters in der vorliegenden Arbeit. Das vorliegend ältere Studienkollektiv könnte als Ursache des jeweiligen Großgefäßverschlusses a priori ein potenziell ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil aufgewiesen haben, was mit entsprechend mehr Statin-Verordnungen einhergegangen sein könnte. Hinsichtlich der Verteilung der Risikofaktoren zwischen den Gruppen mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie ergibt sich ein vergleichbares Bild: In beiden Studien waren Statin-Patienten signifikant häufiger kardiovaskulär vorerkrankt als Statin-naive Patienten.

Escudero-Martínez et al. verwendeten ebenfalls PSM zur Minimierung initialer Gruppenunterschiede. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wiesen dabei die zwei Gruppen aber weiterhin, wenn auch nun in geringerer Ausprägung, statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und vorherige TIA auf. Ergänzend zu erwähnen ist, dass bei Escudero-Martínez et al. der Fokus nicht allein auf Patienten nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie liegt. Lediglich 11,7 % der

Patienten erhielten eine EVT im Rahmen der Schlaganfall-Akutbehandlung, wohingegen sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf mittels EVT behandelten Patienten fokussierte.

Lee et al. (111) untersuchten 2021 in einer südkoreanischen Patientenkohorte den Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das Reperfusionsergebnis als primären und u.a. auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen als sekundären Endpunkt. Dabei fokussierten sie sich, analog zur vorliegenden Dissertation, ausschließlich auf solche Patienten, welche eine EVT erhalten haben. Der Anteil Statin-vorbehandelter Patienten lag bei Lee et al. bei rund 19,2 % und damit prozentual unterhalb des Anteils in der vorliegenden Studie (32,5 %), was neben einem tendenziell geringeren Alter eingeschlossener Probanden möglicherweise auch mit einer unterschiedlichen Versorgungssituation in Deutschland gegenüber Südkorea zusammenhängen könnte. Darüber hinaus könnte auch hier die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren einen Beitrag zur Erklärung dieses Unterschiedes leisten. So beschreiben Lee et al. in der südkoreanischen Kohorte deutlich niedrigere Raten an Dyslipidämie als potenziell zugrundeliegende Indikation einer Statin-Therapie (11,9% in der Statin-naiven und 35,1% in der Statin-vorbehandelten Gruppe gegenüber 27,7% bzw. 89,2% in der vorliegenden Studie). Statin-Patienten waren auch bei Lee et al. im Vergleich zur Statin-naiven Gruppe statistisch signifikant älter und häufiger kardiovaskulär vorerkrankt. Nach PSM konnten diese Gruppenunterschiede größtenteils nicht mehr nachgewiesen werden.

In einer chinesischen, prospektiven Kohortenstudie von Liu et al. (112), welche sich ebenfalls ausschließlich auf Patienten nach ischämischen Schlaganfall und EVT fokussiert, lag der Anteil Statin-vorbehandelter Patienten bei rund 15,0 % und damit nochmals niedriger als bei Lee et al.. Auch hier könnte dieser Unterschied auf ein tendenziell geringeres Alter der Studienpopulation sowie Unterschiede in der Versorgungssituation zurückzuführen sein. Auch in dieser Studie wiesen Statin-Patienten signifikant häufiger kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf (Vorhofflimmern, KHK, vorheriger Schlaganfall). PSM zur Minimierung dieser Gruppenunterschiede erfolgte bei Liu et al. jedoch nicht.

Die demographischen Daten der vorliegenden Arbeit erscheinen somit ähnlich zu vergleichbaren Studien, mit potenziell geringer ausgeprägten Gruppenunterschieden nach PSM.

Analog zu Lee et al. (111) erfolgte vorliegend ein a priori Ausschluss multimorbider Patienten mit einem vorbestehenden mRS-Wert > 2 . Hierdurch wurde das initiale funktionelle Niveau vor dem zum Studieneinschluss führenden Schlaganfall auf vergleichsweise unbeeinträchtigte Patienten festgelegt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des initialen Funktionsniveaus zwischen den Gruppen mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie, und dies sowohl in der Grund- als auch in der PSM-Kohorte. Manche Studien, so auch bei Escudero-Martínez et al. (110) und Liu et al. (112), beschränken die Patientenklientel insbesondere bei Betrachtung des funktionellen Outcomes als sekundären Endpunkt oft nicht

entsprechend, was dazu führen könnte, dass das Outcome auf der 7-stufigen modifizierten Rankin-Skala sehr stark bis maßgeblich vom initialen Funktionsniveau bestimmt werden könnte. Des Weiteren kann der Nicht-Ausschluss von Patienten mit vorbestehender Funktionseinschränkung im Verlauf mit methodischen Schwierigkeiten einhergehen. So beschreiben Hahn et al. in einer sehr aktuellen Untersuchung, dass Patienten mit vorbestehendem mRS-Wert von 3-5 signifikant häufiger nicht suffizient nachverfolgt werden können im Vergleich zu Patienten mit initialem mRS-Wert von 0-2 (131).

In Hinblick auf die Auswertung des primären Endpunktes der vorliegenden Dissertation auch in dichotomisierter Form ($mRS \leq 2$ vs. $mRS > 2$) bietet sich eine Fokussierung auf Patienten mit initial gutem funktionellen Niveau ganz besonders an. Bereits zuvor stärker beeinträchtigte Patienten werden nach Schlaganfall höchstwahrscheinlich nicht weniger beeinträchtigt sein und damit unabhängig von vorheriger Statin-Therapie, Charakteristika des Schlaganfalls oder der erhaltenen Therapie ein schlechtes funktionelles Outcome aufweisen. Die vorliegende Studie liefert damit wertvolle Daten für ebensolche Patienten, welche auch nach ischämischem Schlaganfall noch die Aussicht auf ein gutes funktionelles Outcome haben könnten.

Bei Betrachtung des Lipidprofils zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten sich in der vorliegenden Studie erwartungsgemäße Ergebnisse. Die mit Statinen vorbehandelte Gruppe zeigte signifikant niedrigere Spiegel an Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie eine tendenziell, jedoch nicht signifikant niedrigere Triglycerid-Konzentration. Nach PSM zeigten sich signifikant niedrigere Konzentrationen an Triglyceriden, Gesamt- und LDL-Cholesterin bei ausgeglichenem HDL-Cholesterin. Insbesondere nach PSM entspricht dies den allgemein anerkannten Wirkungen der Arzneistoffgruppe der Statine auf den Lipidhaushalt (73, 74). Dies könnte als Surrogat dessen gedeutet werden, dass die Medikation neben der Dokumentation als solche in der Statin-Gruppe auch wirklich eingenommen wurde.

Lee et al. sowie Liu et al. führen in ihren Untersuchungen ebenso LDL-Cholesterin-Werte auf. Bei Lee et al. handelte es sich im Gegensatz zur vorliegenden Studie um Nüchternwerte erhoben am Folgetag des Indexevents, welche sich, zumindest vor PSM, erwartungsgemäß zwischen den Gruppen mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie signifikant unterscheiden (111). Bei Liu et al. sind keine Informationen über den Abnahmezeitpunkt ersichtlich, signifikante Unterschiede werden jedoch interessanterweise nicht beschrieben (112).

Hervorzuheben in der vorliegenden Studie ist neben der alleinigen Betrachtung des LDL-Cholesterins auch die Untersuchung hinsichtlich HDL-Cholesterin und Triglyceriden, wenngleich die Abnahme nicht im Nüchternzustand erfolgte. Eine Nüchternabnahme scheint jedoch in vielen Fällen auch nicht zu klinisch signifikanten Unterschieden im Lipidprofil zu führen (70).

Hinsichtlich der Charakteristika des zum Studieneinschluss führenden Schlaganfalls (NIHSS bei Aufnahme, ASPECTS, Ätiologie, Lokalisation des verschlossenen Gefäßes) unterschieden sich die Gruppen mit bzw. ohne vorherige Statin-Therapie in der vorliegenden Studie statistisch nicht signifikant, weder vor noch nach PSM.

Der initiale NIHSS belief sich auf im Median 13 in der Statin-naiven und 14 in der Statin-vorbehandelten Gruppe ($p=0,663$), vergleichsweise bei Lee et al. auf 14 respektive 15 ($p=0,26$) (111). Während diese Ergebnisse weitestgehend vergleichbar erscheinen, beziffern Escudero-Martínez et al. den initialen NIHSS in ihrer Untersuchung mit 10 in beiden Gruppen ($p=0,682$) und damit deutlich niedriger (110). Dies könnte darauf fußen, dass sie sich im Gegensatz zu beiden vorgenannten Untersuchungen nicht ausschließlich auf die besonders schwer ausgeprägten, mittels EVT behandelten Schlaganfälle fokussiert haben. Liu et al. wiederum beziffern den initialen NIHSS mit 16 in beiden Gruppen ($p=0,842$) und damit vergleichsweise höher (112).

In Hinblick auf die Ätiologie präsentiert die vorliegende Studie weitestgehend vergleichbare Ergebnisse zu Lee et al. mit größtenteils makroangiopathischer, gefolgt von kardioembolischer Genese (111). Dies entspricht nicht der einst von Kolominsky-Rabas et al. beschriebenen Ätiologie-Verteilung nach TOAST in einer deutschen Kohorte (16), was auch hier möglicherweise auf die Selektion besonders schwerer, mittels EVT behandelter Schlaganfälle in einer initial ansonsten funktionell wenig beeinträchtigten Kohorte zurückgeführt werden könnte.

Als Lokalisation des verschlossenen Gefäßes konnten in der vorliegenden Studie in rund 50% der Fälle das M1-Segment, in rund 30 % das M2-Segment der MCA und in rund 23 % die ACI ausgemacht werden. Dies deckt sich weitestgehend mit den Ergebnissen der großen, zur Zulassung der mechanischen Thrombektomie als Therapieform führenden RCTs (3).

Ein Vergleich der vorliegenden Studie mit den Studien von Escudero-Martínez et al, Lee et al. und Liu et al. hinsichtlich Verschlusslokalisation und ASPECTS ist leider nicht möglich, da diese Informationen in den entsprechenden Studien nicht aufgeführt sind.

Therapeutisch erfolgte in der vorliegenden Studienpopulation neben der obligaten mechanischen Thrombektomie in insgesamt 49,5 % der Fälle eine intravenöse Thrombolysetherapie, nach PSM in 50,7 % der Fälle. Dabei war der Anteil in der Statin-vorbehandelten Gruppe jeweils tendenziell leicht geringer als in der Gruppe ohne eine solche Therapie. Eine mögliche Erklärung für diesen Sachverhalt könnte sein, dass Statin-Patienten, zumindest vor PSM, als Kontraindikation für eine intravenöse Lysetherapie signifikant häufiger antikoaguliert waren. Auch trotz fehlender statistischer Signifikanz des Gruppenunterschieds hinsichtlich des Erhalts einer intravenösen Thrombolysetherapie gilt es zu beachten, dass dieser Umstand Einfluss auf das funktionelle Outcome in den beiden Gruppen haben könnte.

Lee et al. beschreiben in ihrer Untersuchung in insgesamt 49,4 % der Fälle und damit in einer vergleichbaren Größenordnung den zusätzlichen Einsatz einer intravenösen Thrombolyse (111). Bei Liu et al. erhielten nur 38,4 % in der Statin-naiven und lediglich 26,0 % der Statin-vorbehandelten Patienten eine intravenöse Thrombolyse neben der obligaten EVT (112). Diese im Vergleich niedrigere Rate könnte vergleichsweise höheren Prozesszeiten im Rahmen der Schlaganfall-Akutversorgung geschuldet sein. So vergingen bei Liu et al. zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion in beiden Gruppen gleichermaßen mehr als 300 Minuten, wohingegen in der vorliegenden Untersuchung Zeiten von im Median unter 90 Minuten erreicht werden konnten. Möglicherweise war ein größerer Anteil von Patienten bei Liu et al. damit außerhalb des Thrombolyse-Zeitfensters.

Auf den Vergleich weiterer Therapiecharakteristika sowie im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes aufgetretener Komplikationen wird im Abschnitt 5.4 näher eingegangen.

5.2 Vorherige Statin-Therapie und funktionelles Outcome

Im Rahmen vorheriger Studien wurde der Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome bereits zahlreich und kontrovers untersucht, wobei die Ergebnisse gemäß eines Reviews von Hong et al., unter der Prämisse einer signifikanten Publikationsbias, weitestgehend auf einen positiven Effekt einer vorherigen Statin-Therapie hindeuten (109). Die diesem Review zugrundeliegenden Studien beziehen sich jedoch fast ausschließlich auf Patienten nach intravenöser Thrombolyse-therapie. Ein entsprechender Effekt nach mechanischer Thrombektomie wurde bisher nicht ausreichend untersucht. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an.

Das funktionelle Outcome, gemessen anhand des Zahlenwertes auf der mRS, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben - 24 Stunden nach Indexevent, bei Klinikentlassung sowie 90 Tage nach Indexevent. In der Grund- sowie PSM-Kohorte konnten sowohl nach 24 Stunden als auch bei Entlassung aus der Klinik kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne Statin-Vortherapie hinsichtlich des funktionellen Niveaus festgestellt werden.

90 Tage nach dem Indexevent hingegen betrug in der Grundkohorte der mediane mRS-Wert in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie 4, in der Gruppe ohne eine solche 3 (* $p=0,033$). Auch waren Patienten mit vorheriger Statin-Therapie signifikant häufiger im Verlauf der 90 Tage verstorben (30,9 % vs. 21,1 %, * $p=0,026$). Ein gutes funktionelles Niveau (mRS 0-2) wiesen 35,3 % der Patienten mit vorheriger Statin-Therapie auf, Patienten ohne eine solche in 44,6 % der Fälle und damit tendenziell häufiger ($p=0,065$). Patienten, welche bereits vor dem zum Studieneinschluss führenden Schlaganfallereignis Statine einnahmen, scheinen in der

Grundkohorte also ein schlechteres funktionelles Outcome nach 90 Tagen aufzuweisen als solche ohne eine entsprechende Vorbehandlung. Dies könnte zumindest zum Teil durch die zuvor beschriebenen, initialen Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter und Vorerkrankungen erklärt werden.

Nach PSM, welches die Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter und Vorerkrankungen deutlich verringerte (vgl. Abbildung 8), betrug der mediane mRS-Wert nach 90 Tagen in beiden Gruppen 3 und unterschied sich damit nicht mehr signifikant ($p=0,205$). Ein gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) konnte in beiden Gruppen gleichermaßen in 45,7 % der Fälle verzeichnet werden ($p=1,000$). Statin-vorbehandelte Patienten waren jedoch auch nach PSM innerhalb von 90 Tagen nach dem Indexevent signifikant häufiger verstorben (34,3 % vs. 17,1 %, $*p=0,020$).

Dieser erstaunliche Sachverhalt könnte möglicherweise mit der unterschiedlichen Quote an First-Pass-Rekanalisationen zusammenhängen. So gelang, nach PSM, in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe die Flusswiederherstellung nach erster Passage nur in 33,8 % der Fälle gegenüber 52,9 % der Fälle in der Gruppe ohne eine solche Behandlung ($*p=0,024$). Zahlreiche Studien weisen auf einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen First-Pass-Rekanalisation und Outcome bzw. Mortalität nach mechanischer Thrombektomie hin (132, 133, 134, 135). Fraglich ist, warum nach PSM und damit einhergehender Reduktion potenziell konfundierender Einflüsse von Alter und Risikofaktoren in der Statin-Gruppe signifikant weniger Rekanalisationen beim ersten Versuch gelangen. Möglicherweise spielen hier weitere, nicht näher untersuchte Risikofaktoren wie z.B. eine ausgeprägtere Arteriosklerose, auch als mögliche Indikation für die Statin-Einnahme zum Zeitpunkt des Indexevents, eine entscheidende Rolle. Den Hartog et al. identifizieren darüber hinaus eine signifikante Assoziation zwischen Hyperlipidämie und First-Pass-Rekanalisation, ohne jedoch eine Erklärung hierfür nennen zu können (132). Zaidat et al. wiederum weisen keine Assoziation zwischen den in ihrer Studie untersuchten Risikofaktoren und einer First-Pass-Rekanalisation nach (135). Weitere Studien sollten die Zusammenhänge zwischen einer vorherigen Statin-Therapie und First-Pass-Rekanalisation näher beleuchten, insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass Lee et al. eine signifikant höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen in der Statin-vorbehandelten Gruppe beschreiben (111).

Hinsichtlich der sich signifikant unterscheidenden Mortalität nach 90 Tagen gilt es zu erwähnen, dass in der vorliegenden Untersuchung nicht zwischen verschiedenen Todesursachen differenziert wurde und Statin-Patienten aufgrund ihres höheren kardiovaskulären Risikoprofils selbst nach PSM ein a priori höheres Risiko eines Versterbens aufgewiesen haben könnten.

Escudero-Martínez et al. beschreiben in ihrer sehr umfangreichen Kohorte vor und nach PSM teilweise vergleichbare Tendenzen (110). Vor PSM zeigte sich ein signifikanter

Gruppenunterschied zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (53,4 % vs. 56,3 %, * $p < 0,001$) sowie hinsichtlich des Versterbens innerhalb dieses Zeitraumes (13,3 % vs. 11,6 %, * $p < 0,001$). Nach PSM konnten dahingehend keine signifikanten Unterschiede mehr nachgewiesen werden. Auffällig ist weiterhin, dass Escudero-Martínez et al. damit tendenziell höhere Raten guten funktionellen Outcomes sowie eine tendenziell niedrigere Mortalität als in der vorliegenden Untersuchung beschreiben. Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, präsentierten sich deren Patienten jedoch auch mit einem medianen NIHSS von 10 mit einer initial geringer ausgeprägten Schlaganfall-schwere. Ein niedrigerer Wert auf der NIHSS stellte sich in der vorliegenden Arbeit wiederum als signifikanter Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes heraus (vgl. Abschnitt 4.2.2.1 und 4.3.2.1), was den Unterschied zwischen beiden Studien erklären könnte.

Lee et al. beschreiben, in Ihrer dieser Dissertation teilweise vergleichbaren Studie, ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen in 43,2 % der Statin-vorbehandelten Patienten und 40,2 % der Statin-naiven Gruppe ($p = 0,630$), nach PSM in 43,2 % respektive 39,2 % ($p = 0,740$) (111). Diese Zahlen erscheinen damit weitestgehend vergleichbar zur vorliegenden Untersuchung, auch wenn die Tendenz hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes bei Lee et al. durchgehend zugunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe ausfällt. Nähere Informationen über den Anteil verstorbener Patienten nach 90 Tagen finden sich bei Lee et al. leider nicht.

Liu et al. weisen in ihrer chinesischen Kohorte ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen in der Statin-vorbehandelten Gruppe in 32,0 % der Fälle, in der Gruppe ohne Statin-Vortherapie in 35,6 % der Fälle ($p = 0,626$) und damit einen statistisch nicht signifikanten Trend zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie nach (112). Ohne PSM könnte hier jedoch die unterschiedliche Rate kardiovaskulärer Risikofaktoren einen bedeutenden Einfluss auswirken. Die 90-Tage-Mortalität beziffern Liu et al. mit 8,0 % in der Statin-vorbehandelten Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe ohne vorherige Statin-Therapie mit 24,3% (* $p = 0,015$) und damit konträr zu den Daten der vorliegenden Arbeit. Als Limitation geben Liu et al. jedoch selbst die vergleichsweise geringe Fallzahl von 50 in der Statin-Gruppe und die damit verbundene Fehleranfälligkeit an (112).

Patienten mit vorheriger Statin-Therapie zeigten in der vorliegenden Arbeit in der Grundkohorte ein statistisch signifikant schlechteres funktionelles Outcome 90 Tage nach Indexevent, sowie eine statistisch signifikant höhere Mortalität.

Nach Minimierung initialer Gruppenunterschiede mittels PSM war die signifikant höhere Mortalität weiterhin nachweisbar. Das funktionelle Outcome unterschied sich jedoch nicht mehr signifikant zwischen Statin-vorbehandelter und Statin-naiver Gruppe.

Die vorliegende Arbeit liefert damit erstmalig Daten zum Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome und die Mortalität explizit nach mechanischer

Thrombektomie in Folge eines zerebralen Großgefäßverschlusses in einer deutschen bzw. westlichen Kohorte. Es werden weitere prospektive Studien mit größerer Fallzahl benötigt, um die explorativen Ergebnisse dieser monozentrischen Studie zu bestätigen.

5.3 Vorherige Statin-Therapie und Vorhersage des funktionellen Outcomes

Ein weiteres Augenmerk dieser Arbeit liegt auf der explorativen Untersuchung, inwieweit der Erhalt einer vorherigen Statin-Therapie ein gutes funktionelles Outcomes 90 Tage nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie vorhersagen könnte.

In der logistischen, multivariablen Regressionsanalyse in der Grundkohorte schien eine vorherige Statin-Therapie mit einer aOR von 0,888 (95%-KI 0,431-1,830, $p=0,747$) tendenziell sogar mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert, bei jedoch fehlender statistischer Signifikanz. Als statistisch signifikante Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen präsentierten sich vorliegend hingegen ein hoher ASPECTS-Score, der Erhalt einer intravenösen Thrombolyse und eine erfolgreiche Rekanalisation, während sich ein höheres Alter, ein höherer NIHSS sowie das Vorhandensein von Arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und eines vorherigen Schlaganfalls als statistisch signifikante Prädiktoren eines eher schlechten funktionellen Outcomes herausstellten. Keine statistisch signifikante, unabhängige Vorhersagekraft ergab sich neben der vorherigen Statin-Therapie für das Geschlecht sowie das Vorhandensein von Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und KHK.

Escudero-Martínez et al. beschreiben in ihren multivariablen Analysen einen vergleichbaren Trend hinsichtlich der Vorhersagerichtung einer vorherigen Statin-Therapie auf ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen (aOR 0,97, 95%-KI 0,82-1,13, p nicht beziffert) (110). Bei Liu et al. findet sich ein umgekehrter Trend bei jedoch ebenso fehlender statistischer Signifikanz (112). In der multivariablen Analyse weist eine vorherige Statin-Therapie demnach tendenziell in Richtung eines guten funktionellen Outcomes (aOR 1,079, 95%-KI 0,506-2,298, $p=0,844$). Lee et al. konnten in ihrer multivariablen Analyse eine vorherige Statin-Therapie hingegen als signifikanten Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen identifizieren (aOR 2,03, 95%-KI 1,06-3,91, $*p=0,03$), insbesondere in moderater Dosierung (z.B. Atorvastatin 10/20 mg), nicht jedoch unter Hochdosis-Statin-Therapie (z.B. Atorvastatin 40/80 mg) (111). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte keine nähere Aufschlüsselung der Statin-Medikation. Somit bleibt es offen, ob die im Vergleich zu Lee et al. divergierenden Ergebnisse möglicherweise in der Verwendung unterschiedlicher Arzneistoffe und Dosierungen einen Erklärungsansatz finden könnten.

Es gilt zu erwähnen, dass sich in allen aufgeführten Studien die Modelladjustierung unterscheidet aufgrund unterschiedlicher Integration unabhängiger Variablen. Möglicherweise ergäben sich bei übereinstimmender Modellanpassung auch in den unterschiedlichen Kohorten vergleichbare Vorsagewerte einer vorherigen Statin-Therapie. Gleichzeitig erscheint dem Autor dieser Dissertation insbesondere auch die Integration von Therapiecharakteristika (Erhalt einer systemischen Thrombolyse sowie das Rekanalisationsergebnis) in das Vorhersagemodell als klinisch äußerst relevante und nicht zu vernachlässigende Faktoren hinsichtlich der Vorhersage eines guten funktionellen Outcomes. Kent et al. beschreiben beispielsweise in ihrem intern wie extern validierten Vorhersagemodell den Erhalt einer intravenösen Thrombolysetherapie als einen der wichtigsten Prädiktoren des funktionellen Outcomes (136). Darüber hinaus erscheinen gemäß einem systematischen Review von Kremers et al. bei endovaskulär behandelten Schlaganfall-Patienten die individuellen Vorerkrankungen und Risikofaktoren von zentraler Relevanz bezüglich der Outcome-Vorhersage (94).

Nach PSM und logistischer Regressionsanalyse analog zum Modell in der Grundkohorte ergaben sich als statistisch signifikante Prädiktoren hinsichtlich eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen nur noch das Vorhandensein eines vorherigen Schlaganfalls, der initiale NIHSS-Score, der ASPECTS sowie das Rekanalisationsergebnis. Eine vorherige Statin-Therapie zeigte mit einer aOR von 1,220 (95%-KI 0,505-2,946, $p=0,659$) weiterhin keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes, die Tendenz hat sich gegenüber der Berechnung in der Grundkohorte jedoch zugunsten einer vorherigen Statin-Therapie und damit auch im Trend übereinstimmend mit Liu et al., Lee et al. und Escudero-Martínez et al. nach PSM verändert (110, 111, 112). Erklärbar könnte diese Trendumkehr auch hier durch die Minimierung vorbestehender Gruppenunterschiede hinsichtlich diverser kardiovaskulärer Risikofaktoren durch das PSM sein (vgl. Abbildung 8).

Pharmakologisch greifen Statine potent in den Lipidstoffwechsel ein und entfalten über pleiotrope Wirkungen zahlreiche weitere Effekte (vgl. Abschnitt 2.2.1) (5, 76, 77, 78). Ein Zusammenhang mit den näher untersuchten und in den logistischen Regressionsmodellen enthaltenen kardiovaskulären Risikofaktoren erscheint daher denkbar. Dies könnte den Vorhersagecharakter einer vorherigen Statin-Therapie auf das funktionelle Outcome 90 Tage nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie sowohl in der Grund- als auch PSM-Kohorte beeinflussen. Aus diesem Grund stellte sich die Frage einer möglichen Modération des Statin-Effektes im logistischen Regressionsmodell durch die kardiovaskulären Risikofaktoren. Hinweise auf das Vorhandensein einer relevanten Interaktion zwischen einer vorherigen Statin-Therapie und den untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich in den Interaktionsanalysen in Grund- und PSM-Kohorte jedoch nicht. Zum aktuellen Zeitpunkt

finden sich keine anderen Studien mit vergleichbarer Fragestellung und Patientenpopulation, welche diese potenzielle Interaktion näher beleuchten.

In der Subgruppenanalyse stach hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes 90 Tage nach Indexevent durch eine vorherige Statin-Therapie in der Grundkohorte die Patientengruppe ohne vorbestehende arterielle Hypertonie hervor. In dieser Subgruppe zeigte sich eine vorherige Statin-Therapie interessanterweise mit signifikant niedrigeren Odds eines guten funktionellen Outcomes verbunden (aOR 0,014, 95%-KI 0,001-0,493, * $p=0,019$). Nach PSM konnten in der entsprechenden Subgruppe mangels ausreichender Fallzahl keine plausiblen Ergebnisse zum Vergleich berechnet werden. Studien, welche eine vorherige Statin-Therapie in Patientengruppen explizit ohne arterielle Hypertonie untersuchen, lassen sich aktuell keine ausmachen. Die Ursache dieses Sachverhalts bleibt folglich fraglich. Zu beachten gilt es aber, dass in westlichen high-income Staaten wie Deutschland trotz der guten medizinischen Versorgung schätzungsweise 27 % aller Menschen mit arterieller Hypertonie bisher nicht entsprechend diagnostiziert wurden (137), sodass auch ein nicht unerheblicher Anteil eigentlicher Hypertonie-Patienten in der Subgruppe ohne eine solche Diagnose enthalten sein könnte.

Nach PSM ergab sich in der Subgruppe von Patienten mit einem LDL-Cholesterin <116 mg/dl für eine vorherige Statin-Therapie eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Prädiktion eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (aOR 7,817, 95%-KI 1,127-54,205, * $p=0,037$). Ein LDL-Cholesterin <116 mg/dl gilt gemäß aktuellen Leitlinien der ESC und EAS als empfohlener Zielwert in Niedrigrisikopatienten (70). Niedrigrisikopatienten sind demnach solche, welche anhand des SCORE ein unter einprozentiges Risiko einer fatalen kardiovaskulären Erkrankung innerhalb der nächsten 10 Jahre aufweisen. Anhand der Daten der vorliegenden Dissertation lässt sich möglicherweise postulieren, dass eine vorherige Statin-Therapie in solchen Niedrigrisikopatienten ein gutes funktionelles Outcome nach zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie vorhersagen könnte. Einschränkend gilt es an dieser Stelle jedoch zu erwähnen, dass vorliegend keine Erhebung und Differenzierung anderer vorbestehender, lipidstoffwechselbeeinflussender Medikation erfolgte. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass eine LDL-C-Konzentration <116 mg/dl in der Statin-naiven Gruppe alleinig, in der Statin-vorbehandelten Gruppe auch zusätzlich durch Präparate wie bspw. Ezetimib hervorgerufen und der Statin-Effekt somit verfälscht sein könnte. Darüber hinaus spricht das sehr breite 95%-Konfidenzintervall vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Stichprobengröße von 64 Patienten, davon 43 mit und 21 ohne vorherige Statin-Therapie, für eine ausgeprägte Streuung der Daten und damit eingeschränkte Präzision der Schätzung. Das vorliegende Unterergebnis dieser Dissertation muss damit als maximal hypothesengenerierend verstanden werden. Weitere Studien sollten sich anschließen, die potenzielle Effekte einer vorherigen

Statin-Therapie in Patienten mit einer LDL-C-Konzentration <116 mg/dl als primäre Fragestellung untersuchen.

Es stellt sich die Frage, warum kein vergleichbarer Effekt in den Subgruppen mit strengeren LDL-C-Zielwerten erkennbar war. Bei Betrachtung ausschließlich von Patienten mit LDL-Cholesterin <100 mg/dl könnten insbesondere die Statin-vorbehandelten Patienten auch nach PSM über die erhobenen Risikofaktoren hinaus deutlich stärker vorerkrankt sein, was einen möglichen Statin-Effekt überlagert haben könnte. Der LDL-Zielwert <100 mg/dl gilt im Kontext des ischämischen Schlaganfalls ohnehin mittlerweile größtenteils als überholt, Leitlinien empfehlen insbesondere zur Sekundärprävention nunmehr eine Einstellung auf LDL-C-Spiegel unter 70 mg/dl (64, 70). In Hinblick auf die Zielwerte <70 mg/dl, <55 mg/dl und <40 mg/dl lagen nach PSM und damit einhergehendem Ausschluss zahlreicher Patienten aus der Auswertung keine ausreichenden Fallzahlen mehr für eine plausible Berechnung vor.

Unter Hinzunahme des verbreiteten LDL-C-Zielwertes <70 mg/dl als zusätzliche, unabhängige Variable in das logistische Regressionsmodell berechnete sich nach PSM ein LDL-C-Wert bei Aufnahme <70 mg/dl statistisch signifikant als Prädiktor eines eher schlechten (aOR 0,190, 95%-KI 0,047-0,764, $*p=0,019$), eine vorherige Statin-Therapie gleichzeitig statistisch signifikant als Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (aOR 3,606, 95%-KI 1,063-12,235, $*p=0,040$).

Ein LDL-Cholesterin <70 mg/dl gilt insbesondere in der Sekundärprävention nach ischämischen Schlaganfall als empfohlener Zielwert für Hochrisikopatienten (64, 70). Die potenzielle Vorhersage eines schlechten funktionellen Outcomes erscheint vor diesem Hintergrund erstaunlich. Erklärbar könnte dies dadurch sein, dass zumindest die Statin-Patienten mit einem solch niedrigen LDL-Cholesterin von Grund auf eben dieser Gruppe mit hohem Risikoprofil angehören und sich ein LDL-C <70 mg/dl darauf aufbauend als Prädiktor eines schlechten funktionellen Outcomes manifestiert.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich darüber hinaus in Einklang bringen mit den Aussagen von Kim et al., welche in Hinblick auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt aus erneutem Schlaganfall, Myokardinfarkt und Versterben einen U-förmigen Zusammenhang des LDL-C-Spiegels beschreiben, mit erhöhtem Risiko bei niedrigen (<100 mg/dl) und hohen (>130 mg/dl) LDL-C-Werten (138). Interessanterweise traf dies aber nur auf Patienten ohne, nicht jedoch auf solche mit vorheriger Statin-Therapie zu. Das Studienteam um Kim et al. deutete dies dahingehend, dass eine vorherige Statin-Therapie den negativen Einfluss eines niedrigen LDL-C-Spiegels, in der Literatur teilweise als Lipid- oder Cholesterin-Paradoxon bezeichnet, ausgleichen könnte (138). Passend dazu kommen Pikija et al. in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2019 zu dem Ergebnis, dass bei mittels EVT behandelten, ischämischen

Schlaganfällen makroangiopathischer Genese in der vorderen Zirkulation eine LDL-C-Konzentration >77 mg/dl unabhängig mit einem guten funktionellen Outcome assoziiert ist (139).

Die Unterergebnisse der vorliegenden Studie scheinen folglich die Aussagen der vorgenannten Untersuchungen zu stützen. Ein LDL-Cholesterin bei Aufnahme <70 mg/dl könnte potenziell als unabhängiger Prädiktor eines schlechten funktionellen Outcomes erscheinen, eine damit möglicherweise in Zusammenhang stehende, vorherige Statin-Therapie unabhängig ein gutes funktionelles Outcome vorhersagen. Vor vorschneller Interpretation bedarf dies aber einer confirmatorischen oder widerlegenden Untersuchung.

Allen in der vorliegenden Dissertation betrachteten, logistischen Regressionsmodellen ist gemein, dass sie entgegen gängigen Empfehlungen mehr als eine unabhängige Variable pro zehn Probanden in der kleineren Gruppe in das Regressionsmodell integrieren. Dies kann zu einer relevanten Überanpassung des logistischen Regressionsmodells mit entsprechendem Verlust der Aussagekraft führen (140). Alle anhand der vorliegenden Modelle getroffenen Aussagen sind also mit Bedacht zu interpretieren und maximal hypothesengenerierend zu werten. Gleichzeitig erscheint dieses Vorgehen in der medizinisch-wissenschaftlichen Praxis aufgrund der Fülle potenziell relevanter Einflussfaktoren oft unumgänglich.

Mittels Vorwärts- oder Rückwärtsselektion beim Ein- bzw. Ausschluss in Frage kommender unabhängiger Variablen könnte man in zukünftigen Studien die Anzahl unabhängiger Variablen im logistischen Regressionsmodell reduzieren, jedoch unter der Prämisse des Nicht-Ein-schlusses bzw. Ausschlusses der interessierenden Variable einer vorherigen Statin-Therapie. Ebenso sollte insbesondere in hypothesentestenden Studien eine Einschätzung der Güte entsprechender Modelle mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) und Area Under the Curve (AUC) sowie eine Bestätigung der internen Validität mittels Bootstrapping erfolgen.

In Zusammenschau der Vorhersagemodelle der vorliegenden Studie lässt sich resümieren, dass eine vorherige Statin-Therapie bei Betrachtung der allgemeinen Studienpopulation ein gutes funktionelles Outcome nicht ausreichend vorherzusagen scheint. Neben solchen auch in der vorliegenden Arbeit als signifikant berechneten Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen wie Alter, NIHSS, Risikofaktoren, etc. erscheint der Einfluss einer vorherigen Statin-Einnahme nicht maßgebend genug.

Insbesondere in der Subgruppe von Patienten ohne arterielle Hypertonie sowie unter kardi-ovaskulären Niedrigrisikopatienten mit LDL-Cholesterin <116 mg/dl sollte der Effekt einer vorherigen Statin-Therapie in weiterführenden Studien explizit als primäre Fragestellung in größerer Kohorte untersucht werden.

5.4 Vasoprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie

Statine tragen über die Senkung des LDL-Cholesterins als zentralen pathophysiologischen Substrates der Atherosklerose maßgeblich zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei (72). Darüber hinaus entfalten sie zahlreiche pleiotrope Effekte wie Stabilisierung atherosklerotischer Plaques, Reduktion der Thrombozytenaktivierung sowie verschiedene antiinflammatorische und antioxidative Effekte (5, 76, 77, 78).

Aufgrund solcher pharmakologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge einer vorherigen Statin-Therapie erscheint es im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls denkbar, dass Statin-Patienten schneller und besser rekanalisiert werden oder im Verlauf weniger Komplikationen zeigen könnten. Zur Beleuchtung potenziell vasoprotektiver Effekte einer Vorbehandlung mit Statinen nach mechanischer Thrombektomie wurden in der vorliegenden Arbeit diverse Therapiecharakteristika, mit der Therapie assoziierte Prozesszeiten sowie vaskuläre Komplikationen als sekundäre Endpunkte untersucht.

Hinsichtlich der Anzahl an Thrombuspassagen, dem TICI-Score nach Thrombektomie, der daran abgeleiteten Quote erfolgreicher Rekanalisationen sowie der Quote an First-Pass-Rekanalisationen ergaben sich in der Grundkohorte maximal leichte Tendenzen, insgesamt jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede. Statin-vorbehandelte Patienten konnten bei Untersuchung in der Grundkohorte vergleichbar häufig erfolgreich rekanalisiert werden wie Statin-naive Patienten (86,3 % vs. 82,3 % $p=0,291$) bei ebenso vergleichbarer Quote an Rekanalisationen bereits nach der ersten Thrombuspassage (43,1 % vs. 43,5 %, $p=0,931$). Die Quoten erfolgreicher Rekanalisationen erscheinen damit vergleichbar zur Studie von Campell et al. als einer der großen, zur Zulassung der mechanischen Thrombektomie führenden RCTs (45).

Nach PSM zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe. So gelangen in dieser lediglich in 33,8 % der Fälle First-Pass-Rekanalisationen gegenüber 52,9 % in der Statin-naiven Gruppe ($*p=0,024$). Wie bereits an anderer Stelle thematisiert (vgl. Abschnitt 5.2), ist die Studienlage zu möglichen Ursachen dieses Sachverhaltes nicht eindeutig. So weisen Den Hartog et al. beispielsweise auf eine signifikante Assoziation zwischen Hyperlipidämie und First-Pass-Rekanalisation hin, ohne eine Erklärung hierfür anführen zu können, wohingegen Zaidat et al. keine entsprechenden Zusammenhänge ausmachen können (132, 135). Möglicherweise könnten die Statin-Patienten der vorliegenden Studie, auch trotz Minimierung von Gruppenunterschieden durch das PSM, einen ausgeprägt schlechteren Gefäßstatus als die Vergleichsgruppe aufgewiesen haben, der mehrere Thrombuspassagen zur Flusswiederherstellung notwendig machte. Dieser Aspekt sollte in weiterführenden Studien näher untersucht werden, beispielsweise unter Berücksichtigung entsprechender angiographischer Korrelate.

Lee et al. beziffern in ihrer teils vergleichbaren Studie den Anteil erfolgreicher Rekanalisationen vor PSM mit 78,8 % in der Statin-naiven gegenüber 94,6 % in der Statin-vorbehandelten Gruppe (*p=0,002), respektive nach PSM mit 78,4 % gegenüber 94,6 % (*p=0,01) (111). In den multivariaten Analysen erschien eine vorherige Statin-Therapie darüber hinaus als signifikanter Prädiktor einer erfolgreichen Rekanalisation (aOR 5,31, 95%-KI 1,67-16,86, *p=0,01). Der Anteil an First-Pass-Rekanalisationen ist in der südkoreanischen Kohorte nicht ersichtlich. Diese Zahlen deuten hinsichtlich des Rekanalisationserfolges auf einen positiven Effekt einer vorherigen Statin-Therapie hin. Die Ergebnisse dieser Dissertation (kein signifikanter Effekt) stehen dazu zumindest nicht in diametralem Widerspruch und decken sich mit den Ergebnissen von Liu et al., welche ebenfalls keinen Unterschied in der Rate erfolgreicher Rekanalisationen zwischen der Statin-naiven und der Statin-vorbehandelten Gruppe aufzeigen (112). Einschränkung gilt es an dieser Stelle zu erwähnen, dass sowohl in der vorliegenden Studie als auch bei Liu et al. das Rekanalisationsergebnis als sekundärer und nicht wie bei Lee et al. als primärer Endpunkt untersucht wurde.

Darüber hinaus zeigen Lee et al., dass in weiterführenden Subgruppenanalysen der statistisch signifikante Unterschied im Rekanalisationserfolg zwischen Statin-naiver und Statin-vorbehandelter Gruppe lediglich für Schlaganfälle makroangiopathischer, nicht jedoch kardioembolischer Genese nachweisbar war. Als möglichen Grund hierfür sind plaquestabilisierende und potenziell der Atherosklerose entgegenwirkende Effekte einer Statin-Therapie zu nennen, welche insbesondere im Rahmen der Makroangiopathie von Vorteil sein könnten (111). Diese Beobachtung darf gemäß Lee et al. jedoch nicht dahingehend verstanden werden, dass sich ein potenzieller Benefit einer vorherigen Statin-Therapie lediglich auf diese Subgruppe beschränkt (111). Antioxidative, antithrombotische und fibrinolytische, pleiotrope Effekte einer Statin-Therapie erscheinen auch im Rahmen kardioembolisch bedingter Schlaganfälle von Vorteil (111, 141, 142).

Vor dem pharmakologischen und pathophysiologischen Hintergrund einer Statin-Therapie erscheinen in einer Statin-vorbehandelten Gruppe vergleichsweise schnellere Prozesszeiten im Rahmen der EVT denkbar. Hierauf ergab sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch kein Hinweis. In beiden Gruppen lag die mediane door-to-needle-Zeit jeweils bei ca. 30 Minuten, die mediane door-to-groin-Zeit bei ca. 60 Minuten und damit innerhalb der gängig angestrebten Zeitfenster (30, 34). Nach Leistenpunktion dauerte es im Median 25 Minuten bis zur ersten Thrombuspassage und 53 Minuten bis zur Rekanalisation. Ein in der Grundkohorte noch erkennbarer Trend zugunsten einer vorherigen Statin-Therapie konnte nach PSM nicht mehr ausgemacht werden.

Im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls kann es durch Minderperfusion zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutiver hämorrhagischer Transformation kommen (143). In Hinblick auf solche Blutungskomplikationen nach ischämischem Schlaganfall lassen sich zahlreiche, teils sehr heterogene Studienergebnisse finden, zumeist jedoch nach intravenöser Thrombolyse, seltener explizit nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie. Eine mechanische Thrombektomie könnte durch Manipulation an der Gefäßwand zu einer nachfolgend erhöhten Rate intrakranieller Blutungen führen, eine vorherige Statin-Therapie über diverse pathophysiologische Zusammenhänge jedoch auch gefäßstabilisierend wirken (112, 144).

In Bezug auf vaskuläre Komplikationen (erneuter Schlaganfall, intrakranielle Blutungen, Akutes Koronarsyndrom, Maligner Mediainfarkt) konnten in der Grundkohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit bzw. ohne vorheriger Statin-Therapie festgestellt werden. Nach PSM zeigten sich Intrazerebralblutungen in der mit Statinen vorbehandelten Gruppe mit 18,6 % gegenüber 7,1 % in der Statin-naiven Gruppe signifikant häufiger (* $p=0,043$). Bei Betrachtung jeglicher intrakraniellen Blutung unabhängig von Art und Schwere zeigte sich lediglich eine Tendenz zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe (20,0 % vs. 14,3 %, $p=0,370$). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass Patienten mit vorheriger Statin-Therapie stärker arteriosklerotisch veränderte Gefäße aufweisen und diese durch die mit der mechanischen Thrombektomie einhergehende Manipulation an der Gefäßwand tendenziell häufiger traumatischen Schaden nehmen könnten (144). Unter Patienten nach intravenöser Thrombolyse wird darüber hinaus teilweise ein erhöhtes Risiko von Blutungskomplikationen unter vorheriger Statin-Therapie beschrieben, was auf pleiotrope, antithrombotische und fibrinolytische Effekte der Statin-Therapie zurückgeführt werden könnte (145, 146). Diese potenzielle Risikoerhöhung könnte auch nach mechanischer Thrombektomie von Relevanz und im Ausmaß ggf. stärker ausgeprägt sein als potenziell vasoprotektive, pleiotrope Effekte.

Insgesamt erscheint die Quote an Hirnblutungen in der vorliegenden Arbeit recht hoch. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass vorliegend keine Differenzierung zwischen asymptomatischen und symptomatischen intrakraniellen Blutungen (sICH) nach ischämischem Schlaganfall erfolgte. Diese Differenzierung bietet sich in weiteren Studien aufgrund der klinischen Relevanz ausdrücklich an.

Liu et al. nennen ähnlich hohe Quoten an intrakraniellen Blutungen jeglicher Art und Schwere (20,0 % der Patienten mit vs. 19,4 % ohne vorherige Statin-Therapie, $p=0,917$) bei einer Quote an sICH von 12,0 % vs. 12,3 % ($p=0,949$) (112). Escudero-Martínez et al. beziffern die Rate an sICH je nach verwendeter Definition im niedrigen bis hohen einstelligen Prozentbereich. Initial signifikante Unterschiede zuungunsten der Statin-Gruppe waren dort nach PSM nicht mehr nachweisbar (110).

In Hinblick auf potenziell vasoprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie nach zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie lässt sich anhand der Daten der vorliegenden Arbeit und vergleichbaren Studien zusammenfassen, dass sich Trends sowohl zugunsten als auch zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie abzeichnen. Ein klarer Benefit ist nicht erkennbar, gleichzeitig jedoch auch kein einschlägiger Grund, der gegen eine vorherige Statin-Therapie spräche.

Potenziell könnte eine vorherige Statin-Therapie mit einer niedrigeren Rate an First-Pass-Rekanalisationen und häufigerem Auftreten intrazerebraler Blutungen einhergehen. Es sollten sich weitere Studien anschließen, welche diese Hypothesen und zugrundeliegende Zusammenhänge untersuchen und bestätigen bzw. widerlegen.

5.5 Neuroprotektive Effekte einer vorherigen Statin-Therapie

Bei einem Teil der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen vorheriger Forschungsvorhaben die Konzentration von Neurofilament Light Chain im Serum (sNfL) sowie das Infarktvolumen 24 Stunden postinterventionell bestimmt (126, 127). Als explorative bzw. möglicherweise hypothesengenerierende Nebenbetrachtung wurde anhand dieser Daten untersucht, inwieweit eine vorherige Statin-Therapie Einfluss auf sNfL-Spiegel und das Infarktvolumen nach mechanischer Thrombektomie nimmt.

Malhotra et al. kommen in einer Meta-Analyse von 9 Studien und 1186 inkludierten Patienten zu dem Ergebnis, dass eine vorherige Statin-Therapie mit einem geringeren Infarktvolumen assoziiert ist, insbesondere unter Schlaganfällen makroangiopathischer Genese (147). Das Studienteam führt dies darauf zurück, dass Statin-Patienten über Arteriogenese-fördernde Prozesse und eNOS-vermittelte Vasodilatation einen besseren Kollateralisierungsstatus zu haben scheinen (147, 148, 149).

In der Grundkohorte ließen sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Infarktvolumens nach 24 Stunden erkennen (11,09 cm³ in der Statin-vorbehandelten gegenüber 10,74 cm³ in der Statin-naiven Gruppe, $p=0,951$). Nach PSM zeichnete sich ein Trend zuungunsten der Statin-Gruppe ab, dieser blieb aber ebenso ohne statistische Signifikanz (17,71 cm³ vs. 12,20 cm³, $p=0,397$). Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich das Ergebnis der Meta-Analyse von Malhotra et al. folglich nicht bestätigen. Es gilt jedoch zu beachten, dass das Infarktvolumen vorliegend unabhängig von der Genese des Schlaganfalls und in einer deutlich kleineren Kohorte untersucht wurde. Darüber hinaus beschränkt sich die vorliegende Studie auf Patienten nach mechanischer Thrombektomie. Insbesondere in dieser Patientengruppe ist die Datenlage noch sehr spärlich, sodass die

Unterergebnisse dieser Dissertation mit potenziellem Trend zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie Anstoß für weitere Untersuchungen geben sollten.

Als vielversprechender Biomarker neuroaxonalen Schadens wurde in den letzten Jahren unter anderem Neurofilament Light Chain ausgemacht, welcher nach ischämischem Schlaganfall verstärkt in Liquor und Serum freigesetzt wird (96, 130, 150). Uphaus et al. beschreiben darüber hinaus den Wert von sNfL als Prädiktor des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen (101). In Hinblick auf die Dynamik des neuronalen Biomarkers sNfL ergab sich in der vorliegenden Untersuchung, dass die sNfL-Spiegel in der Statin-Gruppe zum Baseline-Zeitpunkt tendenziell noch leicht über, ab Tag 1 jedoch tendenziell unterhalb derer in der Statin-naiven Gruppe lagen. Diese Tendenz zeigte sich vergleichbar sowohl in der Grund- als auch PSM-Kohorte (vgl. Tabelle 11 und Tabelle 12). Bei Betrachtung des prozentualen bzw. faktoriellen Anstiegs der sNfL-Konzentration vom early- hin zum late-Zeitpunkt ergab sich in der Grundkohorte eine Vervierfachung in der Statin-vorbehandelten Gruppe gegenüber einer Verfünffachung in der Statin-naiven Gruppe respektive in der PSM-Kohorte eine Vervierfachung in der Statin-vorbehandelten Gruppe gegenüber einer Ver-7,5-fachung in der Statin-naiven Gruppe (jeweils gerundet). Bei Beschränkung auf ebensolche Patienten, bei welchen über alle untersuchten Zeitpunkte hinweg sNfL-Messwerte erhoben werden konnten, zeigte sich darüber hinaus interessanterweise, dass die Statin-Gruppe durchweg tendenziell niedrigere sNfL-Konzentrationen aufwies (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 20).

Der beobachtbare Trend hin zu niedrigeren sNfL-Konzentrationen und damit potenziell geringerem neuronaxonalen Schaden könnte auf zahlreichen pleiotropen Effekten einer vorherigen Statin-Therapie beruhen. So scheint die Einnahme von Statinen sowohl cholesterinabhängig als auch -unabhängig neuroprotektive Signalkaskaden zu aktivieren (z.B. über die Protein-kinase B), oxidativen Schaden und Neuroinflammation zu reduzieren und zu einer besseren Kollateralisierung beizutragen (147, 148, 149, 151). Wenn auch kontrovers diskutiert, werden beispielsweise in der akuten Phase der Multiplen Sklerose auf solchen pleiotropen Effekten beruhende, positive Effekte einer Statin-Therapie beschrieben (152). Der neuronale Biomarker NfL wiederum kann gemäß Uphaus et al. bei diesem Krankheitsbild eine rückfallfreie Progression vorhersagen (153). Auch im Falle einer zerebralen Ischämie erscheint bei vorheriger Statin-Therapie ein geringer ausgeprägter neuroaxonaler Schaden und konsekutiv geringere Freisetzung von NfL in Liquor und Serum denkbar. Darüber hinaus scheinen gemäß Khalil et al. die sNfL-Spiegel ab einem Alter von 60 Jahren unabhängig von einer offensichtlichen, zugrundeliegenden Pathologie kontinuierlich anzusteigen (154). Vor diesem Hintergrund könnte nach PSM und damit einhergehender Minimierung von Altersunterschieden eine vorherige Statin-Therapie potenziell den vorliegenden Trend hin zu niedrigeren sNfL-Spiegeln hervorgerufen oder zumindest begünstigt haben. Bei fehlender statistischer Signifikanz können

entsprechende Beobachtungen in der vorliegenden Studie jedoch mit nicht zu vernachlässigender Wahrscheinlichkeit auch nur zufällig zustande gekommen sein.

Zu beachten gilt es, dass die sNfL-Konzentrationen vorliegend nur bis 5 Tage nach dem Indexevent bestimmt wurden. Nach ischämischem Schlaganfall scheint sNfL jedoch erst nach 1-3 Wochen einen Peak zu erreichen (100, 102). Für diesen längeren Zeitraum lässt sich folglich nur mutmaßen, dass die sNfL-Level in der Gruppe mit vorheriger Statin-Therapie ebenso weiterhin auf niedrigerem Niveau liegen könnten.

Insgesamt scheint sich anhand der vorliegenden sNfL-Daten ein Trend zugunsten einer vorherigen Statin-Therapie abzuzeichnen. Bei relativ kleinen Fallzahlen in der vorliegenden Nebenbetrachtung ist die Irrtumswahrscheinlichkeit jedoch hoch. Nichtsdestotrotz lässt sich anhand der Ergebnisse die Hypothese formulieren, dass eine vorherige Statin-Therapie bei Untersuchung in einer umfangreicheren Kohorte und längerem Betrachtungszeitraum mit signifikant niedrigeren Spiegeln an sNfL als vielversprechenden Biomarker neuroaxonalen Schadens einhergehen könnte. Entsprechende Studien in größeren Kohorten sollten sich dringend anschließen.

5.6 Kritische Betrachtung der Methoden

Neben den bereits in den vorherigen Unterkapiteln genannten Limitationen sollten die Ergebnisse dieser Studie kritisch unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden interpretiert werden.

Die vorliegende Arbeit hat nur Patienten nach mechanischer Thrombektomie untersucht. Im zugrundeliegenden Studienzeitraum wurden in der UM Mainz 2991 Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall behandelt. Davon wurden lediglich 581 Patienten mittels mechanischer Thrombektomie therapiert. Dies entspricht einer Quote von ca. 19,4 %, was die Übertragbarkeit der Aussagen ausschließlich auf solche Patienten nach mechanischer Thrombektomie beschränkt. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Quote jedoch sogar vergleichsweise hoch. Dies könnte daran liegen, dass die UM Mainz als überregionales Schlaganfallzentrum zahlreiche für eine mechanische Thrombektomie in Frage kommende Patienten auch sekundär aus anderen Kliniken zugewiesen bekommt.

Von den 581 Patienten nach mechanischer Thrombektomie wurden 153 aufgrund fehlender Information über Vormedikation oder Vorerkrankungen, vorbestehend schlechtem Funktionsniveau oder mangelnder Nachverfolgbarkeit in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dies entspricht nochmals einer Ausschlussquote von rund 26,3 %. Durch die Selektion von Patienten mit vorbestehendem mRS-Wert ≤ 2 sind die Ergebnisse dieser Studie auch nicht

uneingeschränkt auf die Gesamtheit mechanisch thrombektomierter Patienten zurückführbar. Umso aussagekräftiger sind sie jedoch für ebensolche Patienten, welche vor dem Indexevent ein gutes funktionelles Niveau und damit auch noch eine realistische Chance auf ein gutes funktionelles Outcome aufweisen.

Des Weiteren fand bei der Betrachtung der vorherigen Statin-Therapie die jeweilige Dosierung und bisherige Therapiedauer keine Beachtung. Mögliche Statin-Effekte, auch solche pleiotroper Art, könnten damit uneinheitlich ausgefallen sein und die Ergebnisse der Statin-Gruppe minimal verändern.

Eine weitere Limitation erwächst aus der Datenerhebung beim Follow-Up. Die Probanden wurden 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis telefonisch kontaktiert und befragt. Hier kann es durch möglicherweise subjektive Aussagen der Probanden bei fehlender unmittelbarer Untersuchungsmöglichkeit zu geringen Verzerrungen bei der Erhebung des mRS-Scores gekommen sein.

Im Rahmen der Datenauswertung fand auch die Methode des PSM Anwendung. Hierdurch kam es zu einer deutlichen Reduktion der Fallzahl, was mit einer niedrigeren statistischen Power einhergeht. Trotzdem bot sich dessen Anwendung im vorliegenden Fall an, um zumindest für bekannte, potenzielle Confounder (insb. die vorbestehenden Risikofaktoren) zu adjustieren. Unbekannte Störgrößen konnten durch das PSM nicht kontrolliert werden. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2024 weist jedoch auch darauf hin, dass nichtrandomisierte Studien mit Anwendung von PSM trotzdem oft zu vergleichbaren Ergebnissen kommen wie RCTs (155).

5.7 Ausblick

In Kohorten nach ischämischem Schlaganfall und intravenöser Thrombolyse wurde der Einfluss einer vorherigen Statin-Therapie auf das klinische Outcome bereits zahlreich untersucht. Insgesamt scheint sich ein positiver Effekt abzuzeichnen bei jedoch auch methodisch bedingt sehr heterogener Studienlage. Weniger Studien befassen sich bisher mit entsprechenden Fragestellungen unter Patienten nach mechanischer Thrombektomie als einer der zukunftsreichsten Therapie-Neuerungen der letzten Jahre. In dieser Patientengruppe sind zahlreiche weitere Untersuchungen hinsichtlich möglicher Einflüsse einer vorherigen Statin-Therapie zu fordern und auch zu erwarten. Hierfür bieten sich analog zur vorliegenden Dissertation prospektive Kohortenstudien an, im besten Fall unter Verwendung von PSM. Bei bereits vorerkrankten Patienten würde ein Verzicht auf eine indikationsgerechte Statin-Therapie im Rahmen einer RCT ethische Bedenken aufwerfen. Unter Patienten ohne entsprechende Vorerkrankungen erscheint eine RCT aufgrund der Unvorhersehbarkeit und Akuität des Krankheitsbildes

hinsichtlich zeitlichen und logistischen Aufwands zwar durchaus erschwert, wäre im Verlauf aber wünschenswert.

In Hinblick auf das klinische Outcome wird zumeist auf das funktionelle Outcome, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS), abgestellt. In Zukunft würde sich anbieten, solche Endpunkte mit Patient Reported Outcomes (PRO) zu kombinieren. Insbesondere bei den im Rahmen des Follow-Ups oft durchgeführten telefonischen Interviews könnte eine entsprechende Erhebung ohne überbordenden Aufwand wertvolle Mehrinformationen liefern.

6 Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall stellt nach wie vor ein mit hoher Morbidität und Mortalität verbundenes Krankheitsbild dar (1, 2). Als sichere und Outcome-verbessernde Therapieform wurde dabei in den letzten Jahren die mechanische Thrombektomie etabliert (3). Die Medikamentengruppe der Statine erlangt zunehmend Bedeutung in Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls (4).

Die vorliegende Dissertation konnte erstmalig in einer deutschen bzw. westlichen Kohorte in vergleichsweise umfangreicher Fallzahl mögliche Einflüsse einer vorherigen Statin-Therapie auf das klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie in einem prospektiven Studiendesign sowie unter Anwendung von PSM untersuchen.

In den univariaten Analysen ergab sich hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen vor PSM ein signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe. Nach PSM konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Statin-vorbehandelter und Statin-naiver Gruppe hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen mehr ausgemacht werden. Unter vorheriger Statin-Therapie konnte jedoch sowohl vor als auch nach PSM eine signifikant höhere Mortalität nach 90 Tagen beobachtet werden. Dies könnte zwar mit einem ungünstigeren kardiovaskulären Risikoprofil unter Statin-Patienten zusammenhängen, sollte jedoch als explorativ gewertet werden und Anlass für unabhängige, konfirmatorische oder widerlegende Studien darstellen.

Als signifikanter, unabhängiger Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen konnte eine vorherige Statin-Therapie vorliegend nicht nachgewiesen werden. Interaktionen mit kardiovaskulären Risikofaktoren scheinen dabei im gewählten Regressionsmodell keine Rolle gespielt zu haben. Insgesamt erscheint die Vorhersagekraft einer vorherigen Statin-Therapie hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen neben Faktoren wie der Schlaganfallsschwere oder dem Rekanalisationserfolg nicht maßgebend genug.

In der Subgruppe von Patienten ohne arterielle Hypertonie zeichnete sich eine vorherige Statin-Therapie als potenzieller negativer, in der Subgruppe von kardiovaskulären Niedrigrisikopatienten mit initialem LCL-Cholesterin <116 mg/dl als potenzieller positiver Prädiktor eines guten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen ab. Bei Berücksichtigung gängiger LDL-C-Zielwerte im Regressionsmodell ergaben sich nach PSM zudem Hinweise darauf, dass ein LDL-Cholesterin bei Aufnahme <70 mg/dl potenziell ein schlechtes, eine vorherige Statin-Therapie zugleich potenziell ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen vorhersagen könnte.

Die vorgenannten Sachverhalte sollten jedoch maximal hypothesengenerierend verstanden werden und bedürfen einer unabhängigen Bestätigung durch weitere Studien.

In Hinblick auf potenzielle vasoprotektive und neuroprotektive Effekte ließen sich Trends sowohl zugunsten als auch zuungunsten einer vorherigen Statin-Therapie erkennen, welche sich jedoch nicht maßgeblich im funktionellen Outcome widerzuspiegeln scheinen. Ein nach PSM signifikanter Unterschied in der Quote an First-Pass-Rekanalisationen zuungunsten der Statin-vorbehandelten Gruppe sowie ein signifikant häufigeres Auftreten intrazerebraler Blutungen in ebendieser Gruppe sollte in weiteren Studien nähere Beachtung finden. Das Infarktvolumen und die sNfL-Spiegel unterschieden sich indes nicht signifikant zwischen den Gruppen. Eine vorherige Statin-Therapie scheint jedoch tendenziell mit niedrigeren sNfL-Spiegeln einherzugehen. Bei in dieser Nebenbetrachtung vorliegend kleiner Fallzahl sollte letzterer Aspekt in weiteren Studien Berücksichtigung in Form eines primären Endpunktes finden.

Eine vorherige Statin-Therapie scheint zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt keinen ausgeprägt positiven Einfluss auf das klinische Outcome nach ischämischem Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie zu zeigen, der eine vorherige Einnahme unabhängig aktueller Empfehlungen rechtfertigen würde. Gleichzeitig zeichnen sich zum jetzigen Zeitpunkt aber auch keine ausgeprägt negativen Effekte ab, die eine indikationsgerechte Statin-Therapie verhindern sollten.

Es besteht großer Bedarf nach weitergehenden Untersuchungen hinsichtlich der Bedeutung einer bereits im Vorfeld initiierten Statin-Therapie im Rahmen des mittels mechanischer Thrombektomie behandelten ischämischen Schlaganfalls.

Bei bisher in Anzahl sehr geringer und teils heterogener Studienlage steuert die vorliegende Arbeit der aktuellen Forschung insbesondere für westliche Populationen wertvolle Daten hinsichtlich eines potenziellen Statin-Effektes nach zerebralem Großgefäßverschluss und mechanischer Thrombektomie bei.

Literaturverzeichnis

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
2. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, Ishida M, Martins S, Johnson WD, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health.* 2022;7(1):e74-e85.
3. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31.
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467.
5. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.
6. Dong S, Guo J, Fang J, Hong Y, Cui S, He L. Low-dose statin pretreatment reduces stroke severity and improves functional outcomes. *J Neurol.* 2019;266(12):2970-8.
7. Guo Y, Guo X, Zhao K, Bao Q, Yang J, Yang M. Statin Use and Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:734927.
8. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
10. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin.* 2008;26(4):871-95, vii.
11. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1713-6.
12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276-93.
13. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Frequency and care of stroke in Germany. *Aktuelle Neurologie.* 2010;37(07):333-40.
14. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* 2020;51(8):2418-27.
15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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.

16. 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.
17. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-38.
18. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-95.
19. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. 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.
20. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
21. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. Air Pollution and Stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):2-11.
22. Lightbody CE, Clegg A, Patel K, Lucas JC, Storey H, Hackett ML, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Psychosocial Risk Factors for Stroke. *Semin Neurol*. 2017;37(3):294-306.
23. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(10):2518-32.
24. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20).
25. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):391-7.
26. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*. 2011;6(1):11.
27. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, Hrsg. *Neurologie*. 14. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer. 2015: 179-240. ISBN 978-3-662-46891-3.
28. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002;33(11):2718-21.
29. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014;5:30.
30. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zitiert am 12.02.2023).
31. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999;33(4):373-8.
32. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? *Stroke*. 2007;38(10):2864-8.
33. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *Bmj*. 2020;368:l6983.
34. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 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.

35. Wannamaker R, Buck B, Butcher K. Multimodal CT in Acute Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(9):63.
36. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet.* 2018;392(10154):1247-56.
37. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):Cd000197.
38. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
39. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
40. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. 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.
41. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. 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.
42. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, Sarraj A, Barreto AD, Köhrmann M, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology.* 2020;94(12):e1241-e8.
43. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-Ixii.
44. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
45. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-18.
46. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.
47. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-306.
48. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-95.
49. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-18.
50. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
51. Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, Hinsenveld WH, Nieboer D, Ceulemans A, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10385):1371-80.

52. Huo X, Ma G, Tong X, Zhang X, Pan Y, Nguyen TN, et al. Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1272-83.
53. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, Ortega-Gutierrez S, Kasner SE, Hussain MS, et al. Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1259-71.
54. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1303-13.
55. Mazighi M, Köhrmann M, Lemmens R, Lyrer PA, Molina CA, Richard S, et al. Safety and efficacy of platelet glycoprotein VI inhibition in acute ischaemic stroke (ACTIMIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):157-67.
56. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):105-18.
57. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38(8):2295-302.
58. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke.* 1998;29(2):447-53.
59. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology.* 2003;60(4):620-5.
60. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36(6):1330-40.
61. Pallesen LP, Barlinn K, Puetz V. Role of Decompressive Craniectomy in Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2018;9:1119.
62. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J Stroke.* 2018;13(4):348-61.
63. Mader FM, Schwenke R, et al.: Schlaganfall, S3-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (Hrsg.). Online: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379> (zitiert am 27.04.2023).
64. Hamann GF, Sander D, Röther J, Grau A et al. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zitiert am 04.04.2023).
65. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-93.
66. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo).* 1976;29(12):1346-8.
67. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1980;35(3):259-66.
68. Vagelos PR. Are prescription drug prices high? *Science.* 1991;252(5009):1080-4.
69. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(5):205-7.
70. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
71. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016: 424-426. ISBN 978-3-13-142862-2.

72. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
73. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-53.
74. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):799-807.
75. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129(6):635-42.
76. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Iii39-43.
77. Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, Fujimoto T, Otsuka K, Niwa M, et al. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2).
78. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10 Suppl 1:10-7.
79. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1477-86.
80. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
81. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
82. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
83. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):Cd004816.
84. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
85. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):464-74.
86. Reith C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Spata E, Davies K, et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832-45.
87. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
88. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.

89. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
90. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e143.
91. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59.
92. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9.
93. Drozdowska BA, Singh S, Quinn TJ. Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:274.
94. Kremers F, Venema E, Duvekot M, Yo L, Bokkers R, Lycklama À Nijeholt G, et al. Outcome Prediction Models for Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: Systematic Review and External Validation. *Stroke*. 2022;53(3):825-36.
95. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, Nacu A, Hellwig S, Fluri F, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2021;52(2):543-51.
96. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577-89.
97. Alagaratnam J, von Widekind S, De Francesco D, Underwood J, Edison P, Winston A, et al. Correlation between CSF and blood neurofilament light chain protein: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Neurol Open*. 2021;3(1):e000143.
98. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):1655-61.
99. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010;28(6):595-9.
100. Tiedt S, Duering M, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91(14):e1338-e47.
101. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, Steffen F, Muthuraman M, Wasser K, et al. NFL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(11):3077-84.
102. Sanchez JD, Martirosian RA, Mun KT, Chong DS, Llorente IL, Uphaus T, et al. Temporal Patterning of Neurofilament Light as a Blood-Based Biomarker for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;13:841898.
103. Mueller-Kronast NH, Zaidat OO, Froehler MT, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke*. 2017;48(10):2760-8.
104. Zaidat OO, Castonguay AC, Nogueira RG, Haussen DC, English JD, Satti SR, et al. TREVO stent-retriever mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to large vessel occlusion registry. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(6):516-24.
105. Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, et al. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke*. 2019;50(9):2500-6.

106. Roaldsen MB, Jusufovic M, Berge E, Lindekleiv H. Endovascular thrombectomy and intra-arterial interventions for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):Cd007574.
107. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology*. 2019;93(24):e2257-e71.
108. De Rubeis G, Ghozy S, Fabiano S, Pampana E, Lanzino G, Saba L, et al. The Effect of Mechanical Thrombectomy on the Incidence of Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review of Inhomogeneous Literature. *Cerebrovasc Dis*. 2023:1-9.
109. Hong KS, Lee JS. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke*. 2015;17(3):282-301.
110. Escudero-Martínez I, Matusевичius M, Pavia-Nunes A, Sevcik P, Nevsimalova M, Rand VM, et al. Association of statin pre-treatment with baseline stroke severity and outcome in patients with acute ischemic stroke and received reperfusion treatment: An observational study. *Int J Stroke*. 2022:17474930221095965.
111. Lee SH, Jang MU, Kim Y, Park SY, Kim C, Kim YJ, et al. Impact of Prior Statin Use on Reperfusion Rate and Stroke Outcomes in Patients Receiving Endovascular Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(21).
112. Liu Q, He S, Lin Y, Tan S, Zhou J, Yang J. Prior statin use in acute ischemic stroke patients with mechanical thrombectomy: A prospective cohort study in China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;234:107988.
113. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;4(3):200-5.
114. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
115. 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.
116. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol*. 2008;255(6):867-74.
117. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-31.
118. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017;48(2):513-9.
119. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25(11):2220-6.
120. 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.
121. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2008;39(9):2485-90.
122. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37.
123. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.

124. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A, et al. Not all "successful" angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TIC1 scoring system. *Interv Neuroradiol.* 2014;20(1):21-7.
125. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(5):433-8.
126. Köpplreiter M. Bedeutung neuroaxonaler Biomarker zur Vorhersage des funktionellen und kognitiven Outcomes nach ischämischem Schlaganfall [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2023.
127. Lucas A. Bedeutung neuroaxonaler Marker in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 2023.
128. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
129. Aaron SE, Tomoto T, Zhang R, Thyfault JP, Vidoni ED, Montgomery RN, et al. Statin contribution to middle cerebral artery blood flow velocity in older adults at risk for dementia. *Eur J Appl Physiol.* 2022;122(11):2417-26.
130. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(8):870-81.
131. Hahn M, Gröschel S, Othman A, Brockstedt L, Civelek A, Brockmann MA, et al. Real world data in mechanical thrombectomy: who are we losing to follow-up? *J Neurointerv Surg.* 2024;16(5):471-7.
132. den Hartog SJ, Zaidat O, Roozenbeek B, van Es A, Bruggeman AAE, Emmer BJ, et al. Effect of First-Pass Reperfusion on Outcome After Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019988.
133. Flottmann F, Brekenfeld C, Broocks G, Leischner H, McDonough R, Faizy TD, et al. Good Clinical Outcome Decreases With Number of Retrieval Attempts in Stroke Thrombectomy: Beyond the First-Pass Effect. *Stroke.* 2021;52(2):482-90.
134. Nikoubashman O, Dekeyser S, Riabikin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, et al. True First-Pass Effect. *Stroke.* 2019;50(8):2140-6.
135. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, et al. First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke.* 2018;49(3):660-6.
136. Kent DM, Ruthazer R, Decker C, Jones PG, Saver JL, Bluhmki E, et al. Development and validation of a simplified Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument. *Neurology.* 2015;85(11):942-9.
137. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet.* 2021;398(10304):957-80.
138. Kim JT, Lee JS, Kim BJ, Kang J, Lee KJ, Park JM, et al. Admission LDL-cholesterol, statin pretreatment and early outcomes in acute ischemic stroke. *J Clin Lipidol.* 2023;17(5):612-21.
139. Pikija S, Sztrija LK, Killer-Oberpfalzer M, Weymayr F, Hecker C, Ramesmayer C, et al. Contribution of Serum Lipid Profiles to Outcome After Endovascular Thrombectomy for Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol.* 2019;56(6):4582-8.
140. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
141. Choi KH, Seo WK, Park MS, Kim JT, Chung JW, Bang OY, et al. Effect of Statin Therapy on Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013941.

142. Eun MY, Jung JM, Choi KH, Seo WK. Statin Effects in Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:589684.
143. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012;79(13 Suppl 1):S52-7.
144. Alawieh A, Vargas J, Fargen KM, Langley EF, Starke RM, De Leacy R, et al. Impact of Procedure Time on Outcomes of Thrombectomy for Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):879-90.
145. Asahi M, Huang Z, Thomas S, Yoshimura S, Sumii T, Mori T, et al. Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(6):722-9.
146. Essig M, Nguyen G, Prié D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res.* 1998;83(7):683-90.
147. Malhotra K, Safouris A, Goyal N, Arthur A, Liebeskind DS, Katsanos AH, et al. Association of statin pretreatment with collateral circulation and final infarct volume in acute ischemic stroke patients: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019;282:75-9.
148. Ovbiagele B, Saver JL, Starkman S, Kim D, Ali LK, Jahan R, et al. Statin enhancement of collateralization in acute stroke. *Neurology.* 2007;68(24):2129-31.
149. Shook SJ, Gupta R, Vora NA, Tievsky AL, Katzan I, Krieger DW. Statin use is independently associated with smaller infarct volume in nonlacunar MCA territory stroke. *J Neuroimaging.* 2006;16(4):341-6.
150. Pekny M, Wilhelmsson U, Stokowska A, Tatlisumak T, Jood K, Pekna M. Neurofilament Light Chain (NfL) in Blood-A Biomarker Predicting Unfavourable Outcome in the Acute Phase and Improvement in the Late Phase after Stroke. *Cells.* 2021;10(6).
151. van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PG, Eisel UL. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2009;88(1):64-75.
152. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GE. The potential therapeutic effect of statins in multiple sclerosis: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology.* 2023;31(4):1671-82.
153. Uphaus T, Steffen F, Muthuraman M, Ripfel N, Fleischer V, Groppa S, et al. NfL predicts relapse-free progression in a longitudinal multiple sclerosis cohort study. *EBioMedicine.* 2021;72:103590.
154. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun.* 2020;11(1):812.
155. Toews I, Anglemeyer A, Nyirenda JL, Alsaid D, Balduzzi S, Grummich K, et al. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials: a meta-epidemiological study. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;1(1):Mr000034.
156. Gröschel S, Kohlmeyer SG, Hahn M, Gröschel K, Uphaus T. Einfluss einer Statin-Vormedikation auf das funktionelle Outcome nach mechanischer Thrombektomie bei ischämischem Schlaganfall mit Großgefäßverschluss. 96. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; 8.-11. Nov 2023; Berlin. Poster-ID P205. URL: <https://www.dgnvirtualmeeting.org/dgn/dgn2023/de-DE/presentation/634385> (zitiert am 18.06.2024).

Anhang

Vorläufige Ergebnisse dieser Dissertation wurden im Rahmen des 96. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Form einer wissenschaftlichen Poster-Online-Präsentation am 10. November 2023 um 18:30 Uhr vorgestellt (156). Diese Ergebnisse sind mittlerweile überholt und werden daher hier nicht weiter aufgeführt. Das entsprechende Poster ist im Intranet des DGN-Kongressportals 2023 unter folgendem Link abrufbar: <https://www.dgnvirtualmeeting.org/dgn/dgn2023/de-DE/presentation/634385> [zuletzt abgerufen am 18.06.2024].

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf