

Aus dem Institut für Neuroradiologie
Direktor: Professor Dr. O. Jansen
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**UNTERSUCHUNGEN DER EFFIZIENZ VON SYSTEMEN ZUR
THROMBEKTOMIE AN MODELLEN FÜR DEN AKUTEN
ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALL**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

KATHARINA GAUGER

aus **Weinheim**

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Olav Jansen

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Günther Deuschl

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.09.2014

gez.: Herr Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungen	VII
1 Einleitung	1
1.1 Studienziel.....	2
2 Grundlagen	4
2.1 Der Schlaganfall.....	4
2.1.1 Definition und Epidemiologie.....	4
2.1.2 Ätiologie.....	5
2.1.3 Infarktkern und Penumbra.....	6
2.1.4 Pathophysiologie.....	7
2.1.5 Risikofaktoren.....	8
2.1.6 Versorgung des Gehirns durch die Arteria cerebri media.....	9
2.1.7 Klinik.....	11
2.2 Diagnostische Methoden beim akuten Schlaganfall.....	11
2.3 Therapien des Schlaganfalls	13
2.3.1 Derzeitiger Stand der Schlaganfalltherapie	13
2.3.2 Mechanische Thrombektomie	16
2.3.3 Die Stentretreiver-Technologie.....	17
3 Methoden	22
3.1 Das pulsatile Fluss-Modell.....	23
3.1.1 Bedarf einer transparenten Bifurkation.....	26
3.1.2 Herstellung der Bifurkation durch Kleben von Silikonschläuchen	26
3.1.3 Herstellung der Bifurkation aus Wachsdraht und Flüssigsilikon	27
3.2 Herstellung standardisierter Thromben.....	28
3.2.1 Einbringen des Thrombus in das in-vitro-Modell	31
3.3 Vergleichene kommerzielle Neurothrombektomie Systeme.....	31
3.4 Prototypen der Universität Kiel	33
3.5 Techniken zur Rekanalisation	34

3.6	Beurteilung der Testparameter	35
3.6.1	Rekanalisation	35
3.6.2	Zeit bis zur erfolgreichen Rekanalisation.....	36
3.6.3	Thrombusfragmente.....	36
3.6.4	Zugkraft	36
3.7	Statistik	36
4	Ergebnisse kommerzielle Stentretreiver.....	37
4.1	Rekanalisation.....	37
4.2	Thrombenfragmentierung	39
4.3	Kraftaufwand des Herausziehens.....	42
4.4	Thrombus-Stent Interaktion	42
4.5	Beobachtungen der Zellstegkonfiguration in verschiedenen Anatomien.....	43
4.5.1	Aperio™	43
4.5.2	Penumbra Separator 3D™	44
4.5.3	pRESET-PRE-4-20™	44
4.5.4	Revive SE™	45
4.5.5	Solitaire FR™	45
4.5.6	Trevo™	46
5	Ergebnisse der Prototypen.....	47
6	Diskussion	50
6.1	Ergebnisdiskussion	50
6.1.1	Diskussion eigener Ergebnisse der kommerziellen Stent- retriever	50
6.1.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse im Kontext mit bestehenden Studien	52
6.1.3	Diskussion eigener Ergebnisse der Prototypen.....	54
6.2	Kritische Aspekte.....	55
6.2.1	Embolien durch mechanische Thrombektomie der MCA.....	55
6.2.2	Begrenzungen des Experiments	55
6.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	56
6.3.1	Neue wissenschaftliche Erkenntnisse	56
6.3.2	Neue wissenschaftliche Fragestellungen	56
7	Zusammenfassung.....	59
8	Literaturverzeichnis	61

9 Anhang	73
Selbstständigkeitserklärung	79
Veröffentlichung	80
Danksagung	81
Lebenslauf	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Anatomie der intrakraniellen vorderen Zirkulation in anteroposteriorer Sicht.....	9
Abbildung 2-2: MR-Angiographie des Circulus Willisii, Time-of-Flight Sequenz, koronar.....	10
Abbildung 2-3: Die Stentretreiver- Technologie. Entfalten des Stentretreivers im Thrombus.....	17
Abbildung 2-4: Angiographie der vorderen Strombahn in anteroposteriorer Sicht	18
Abbildung 3-1: Modellaufbau	23
Abbildung 3-2: gebogene Anatomie.....	25
Abbildung 3-3: gerade Anatomie.....	25
Abbildung 3-4: Vulkanisationsvorgang. Silikon auf Wachsdraht	28
Abbildung 3-5: Silikonbifurkation nach Vulkanisation und Entfernen der Wachsdrahtmasse	28
Abbildung 3-6: Chandler Loop	30
Abbildung 3-7: Thrombus.....	30
Abbildung 3-8: Messen des Durchmessers von Thromben mit Hilfe des Tasta-Zirkels	30
Abbildung 3-9: Aperio™	32
Abbildung 3-10: Revive SE™	32
Abbildung 3-11: Solitaire FR™	32
Abbildung 3-12: Trevo™	32
Abbildung 3-13: Penumbra Separator 3D™	32
Abbildung 3-14: pRESET PRE-4-20™	33
Abbildung 3-15: Konische Struktur der Stentretreiver: „Konisch 1“	34
Abbildung 3-16: Konische Struktur der Stentretreiver mit Internestruktur: „Konisch 1 mit Dots“.....	34
Abbildung 4-1: Rekanalisationsraten in %	38
Abbildung 4-2: Thrombenfragmentierung	40
Abbildung 4-3: Häufigkeit des Auftretens von Mikrothromben.....	41
Abbildung 4-4: Aufzuwendende Zugkraft als Mittelwert	42
Abbildung 4-5: Aperio™ gebogen vs gerade	43
Abbildung 4-6: Penumbra Separator 3D™ gebogen vs gerade.....	44

<i>Abbildung 4-7: pRESET-PRE-4-20TM gebogen vs gerade.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 4-8: Revive SETM gebogen vs gerade.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 4-9: Solitaire FRTM gebogen vs gerade.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 4-10: TrevoTM gebogen vs gerade.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 5-1: Rekanalisationsraten gebogene Anatomie mit Prototypen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 5-2 Thrombusfragmentierung gebogene Anatomie mit Prototypen</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 5-3: Zugkraft für Stentretreiver inklusive Prototypen.....</i>	<i>49</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 2-1: Rekanalisationsraten von Rha und Saver 2007</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 4-1: Rekanalisationserfolg pro Versuchsanzahl mit absoluten Zahlen und prozentualem Gesamterfolg</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 4-2: Ergebnistabelle: Anzahl der Fragmentierung von messbaren Thrombusanteilen >1mm pro Versuchsanzahl mit absoluten Werten, maximale Fragmentgröße in mm</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4-3: Ergebnistabelle: Auftreten von Mikrothromben in absoluten Werten pro Versuchsanzahl</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 6-1: Übersicht der Stentretreiver über die Rangfolge nach einzelnen Kriterien</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 9-1: Verwendete Materialien für das pulsatile Fluss Modell</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 9-2: Modified Rankin Scale</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 9-3: Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 9-4: Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Punktesystem</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 9-5: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Punktesystem</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 9-6: Ergebnistabelle Zugkraft</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 9-7: Protokoll über alle Ergebnisse aus der geraden Anatomie</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 9-8: Protokoll über alle Ergebnisse aus der gebogenen Anatomie</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle 9-9: Berechnung von Signifikanzwerten der Zugkraft mittels der Scheffé-Prozedur</i>	<i>78</i>

Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CaCl	Calciumchlorid
CBF	Cerebraler Blutfluss
CBV	Cerebrales Blutvolumen
CCT	Kraniale Computertomographie
cmH ₂ O	Zentimeter-Wassersäule
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CTP	Perfusionsmessung mittels CT
DAC	<i>Distal Access Catheter</i>
<i>device</i>	Englisch für „Gerät“
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DWI	Diffusions-gewichtete MRT-Bildgebung engl. <i>diffusion weighted imaging</i>
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
ESPro	Erlanger Schlaganfall Projekt
et al.	<i>et alii/ et aliae/ et alia</i> . Lateinisch für „und andere“
FDA	<i>food and drug administration</i>
GP2b3a	Glykoprotein-2b/3a
IAT	Intraarterielle Thrombolyse
IVT	Intravenöse Thrombolyse
KG	Körpergewicht
lat.	lateinisch
M	media (von Arteria cerebri media)
MET	Mechanische Thrombektomie
mm	Millimeter
mm Hg	Millimeter-Quecksilbersäule
min	Minute
ml	Milliliter
MPa	Megapascal
mRS	<i>modified rankin scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mediane Kontrastmittel- Transitzeit (engl. <i>mean transit time</i>)

NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group</i>
Org	Organisation
p	P-Wert; Signifikanzwert engl. <i>p-value</i>
PROACT	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism</i>
rt-PA	Alteplase engl. <i>recombinant tissue-type plasminogen activator</i>
S.	Seite
t-PA	Gegewebespezifischer Plasminogenaktivator engl. <i>tissue-type plasminogen activator</i>
TICI	<i>Thrombolysis In Cerebral Infarction</i>
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
TiNi	Titanium-Nickel registrierte Marke
TM	engl. <i>trademark</i>
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TTP	Zeit bis zum Kontrastmittelmaximum engl. <i>time to peak</i>
vgl.	vergleiche
vs	versus
WHO	World Health Organization
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

Der akute ischämische Schlaganfall ist eine der führenden Ursachen für Behinderung und Tod in der westlichen Hemisphäre. In Deutschland erleiden aktuell jedes Jahr mehr als 250.000 Menschen einen Schlaganfall, aber auch weltweit nimmt die Relevanz dieser Erkrankung zu. Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland werden die Erkrankungsfälle um 2% pro Jahr weiter zunehmen (Kolominsky-Rabas 2004).

Wenn ein Hirngefäß, das durch ein Blutgerinnsel verstopft ist, nicht mehr durchblutet wird, kann das dahinter liegende Hirngewebe nicht mehr versorgt werden und es verliert seine Funktion. Erfolgt keine Rekanalisation, mündet der reversible Schaden in eine irreversible Infarzierung. Der Verschluss setzt oft plötzlich ein und zieht fast immer Symptome mit sich, sodass der Schlaganfall derzeit der Hauptgrund für Pflegebedürftigkeit im Erwachsenenalter ist.

Die systemische intravenöse Thrombolyse-therapie ist heutzutage in einem Zeitfenster bis zu viereinhalb Stunden nach Infarktereignis die einzige leitlinienkonforme Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012). Sie wirkt jedoch nur bei höchstens einem Drittel aller Patienten und steht wegen einer Vielzahl von Kontraindikationen nicht allen Patienten zur Verfügung (Saver 2004, Rha und Saver 2007, Saqqur et al. 2007, Bhatia et al. 2010). Da eine rasche und effektive Wiederherstellung der Durchblutung des Hirngewebes mit möglichst niedrigen Raten an intrakraniellen Blutungen den Schlüssel zur erfolgreichen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls darstellt, müssen andere Therapieoptionen wie die intraarterielle Thrombolyse-therapie oder die mechanische Thrombusentfernung in Betracht gezogen werden. Es ist bewiesen, dass eine schnelle und effektive Rekanalisation nicht nur mit einem besseren klinischen Ergebnis des Patienten korreliert sondern auch die Sterberate senkt (Furlan et al. 1999, Rha und Saver 2007, Bathia et al. 2010). Besonders bei großen proximalen Gefäßverschlüssen hat die intravenöse Thrombolyse-therapie kaum einen Nutzen (Riedel et al. 2011). Der Einsatz von kürzlich neu entwickelten mechanischen Geräten, den sogenannten Stentretreivern, führt, wie in einer Vielzahl von Studien belegt, zu einer schnellen Flusswiederherstellung, höheren Rekanalisationsraten und kann in einem erweiterten Zeitfenster angewendet werden. Somit ermöglicht die mechanische endovaskuläre Therapie durch Stentretreiver mehr Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall eine Therapiemöglichkeit.

Betrachtet man nach intravenöser Thrombolysetherapie die niedrigen Rekanalisationsraten (Rha und Saver 2007) und daraus folgend die schlechten klinischen Ergebnisse von Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen und großer Thrombuslast, steht es nahe, dass Stentretreiver bei diesem Verschlusstyp zur Therapie der 1.Wahl werden können. Dabei sollte beachtet werden, dass die Behandlung einer intrakraniellen Stenose mit hohen Komplikationsraten behaftet ist und die Therapieoption der mechanischen Thrombektomie durch Stentretreiver hohen personellen und materiellen Aufwand erfordert. Daher sollte die Therapie ausschließlich erfahrenen neurointerventionellen Zentren vorbehalten bleiben (Jansen und Brückmann 2011).

1.1 Studienziel

Vor dem Hintergrund der steigenden endovaskulären Interventionszahlen in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls sollen in-vitro Experimente durchgeführt werden, um zu beurteilen, wie effektiv verschiedene kommerzielle Stentretreiver Thromben aus anatomisch unterschiedlichen Modellen der intrakraniellen Zirkulation entfernen. Um die Behandlung des akuten Schlaganfalls durch Stentretreiver möglicherweise zu verbessern, sollen zusätzlich zwei Prototypen des Lehrstuhls für Anorganische Funktionsmaterialien der Universität Kiel verglichen werden. Ziel ist es, durch eine veränderte Stentstruktur eines Prototyps die Rekanalisation gegenüber den bereits kommerziell erhältlichen Stentretreivern möglicherweise zu verbessern. Die verschiedenen Stentretreiver werden hinsichtlich des Erfolgs der Thrombektomie, der Thrombenfragmentierung und dem damit verbundenen Auftreten distaler Embolien verglichen. Zusätzlich sollen der Kraftaufwand und das Verhalten des Stentretreivers unter verschiedenen anatomischen Gegebenheiten untersucht werden. Diese Fragestellungen wurden bisher in keiner Studie gemeinsam bearbeitet, stellen jedoch wichtige Parameter zur Forschung an neuen, möglicherweise effizienteren Stentretreivern dar.

Ein besonderes Augenmerk wird auf das Auftreten distaler Embolien gelegt, da bei mechanischer endovaskulärer Thrombektomie des M1 Astes in 5,7% aller Patienten Embolien in die Arteria cerebri anterior (ACA) beobachtet worden sind (Kurre et al. 2013 b).

Ein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung des schweren akuten ischämischen Schlaganfalls wäre in Zukunft, dass idealerweise zu jedem Patienten mit individueller Thrombenzusammensetzung und an den individuell konfiguriertem Gefäßverlauf angepasst, der hierzu

effektivste Stentretreiver gewählt werden könnte. Das in-vitro-Modell soll ein besseres Verständnis über die Interaktion des Thrombus mit dem Stentmaterial sowie der Stentstruktur erbringen und ist somit ein wichtiger Schritt auf dem Weg für die Entwicklung von noch effizienteren Stentretreivern.

2 Grundlagen

2.1.1 Der Schlaganfall

2.1.1.1 Definition und Epidemiologie

Als Schlaganfall wird ein akut einsetzendes fokal-neurologisches Defizit bezeichnet, das aufgrund einer kritischen Blutminderversorgung des Gehirns oder durch eine intrakranielle Blutung entsteht. Synonym werden die Begriffe ischämischer Hirninsult, und englisch *stroke* verwendet. Diesem akuten Krankheitsbild liegt eine Reduktion der Blut- und damit Sauerstoff- und Glukoseversorgung zu Grunde mit den Folgen von Funktionsverlust und schließlich dem Zelltod des Hirngewebes (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012).

In 80-85% aller akuten Schlaganfälle ist eine akute Mangel durchblutung, in 10-15% eine intrazerebrale Blutung Ursache (Ringelstein u. Nabavi 2007, Lloyd-Jones et al. 2010).

Der Schlaganfall stellt in Deutschland die häufigste neurologische Erkrankung, die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Einzelursache für lebenslange Behinderung dar, und gehört außerdem auch weltweit zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012, World Health Organization (WHO) 2013).

Nach den Daten des populationsbezogenen Erlanger Schlaganfallregisters erleiden in Deutschland jedes Jahr ungefähr 182 000 Menschen einen Schlaganfall (Kolominsky-Rabas 2004). Auch weltweit nimmt die Relevanz dieser Erkrankung zu. In Asien hat sich die Anzahl an ischämischen Hirninfarkten in den letzten 40 Jahren mehr als verdoppelt (Ärzte Zeitung, 2010). Weltweit erleiden 15 Millionen Menschen pro Jahr einen Schlaganfall wovon 5 Millionen Menschen pro Jahr sterben (WHO 2013).

Fast 85 Prozent aller Schlaganfälle treten jenseits des 60. Lebensjahres auf. Durch diese stark altersabhängige Inzidenz wird davon ausgegangen, dass auf Grund der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einer Zunahme der absoluten Erkrankungsfälle um 2% pro Jahr zu rechnen ist (Kolominsky-Rabas 2004). Laut dem Erlanger Schlaganfallregis-

ter liegt die Sterblichkeit nach Schlaganfall innerhalb der ersten 12 Monate nach Ereignis bei durchschnittlich 37,3 % (Kolominsky-Rabas et al. 2002).

Bereits heute ist der Schlaganfall die am häufigsten zu dauerhafter Invalidität und Pflegebedürftigkeit führende Erkrankung und stellt neben den erheblichen Belastungen und Leid für den Patienten auch eine hohe sozioökonomische Relevanz dar. Die entstehenden lebenslangen Gesamtausgaben pro Schlaganfall in Deutschland bemessen sich derzeit auf 43 129 Euro pro Person und werden das Gesundheitssystem bis 2025 durch die demographische Entwicklung noch stärker belasten (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

2.1.2 Ätiologie

Wie in Kapitel 2.1.1.1 erwähnt, stellt der ischämische Hirninfarkt mit etwa 80% aller Schlaganfälle die häufigste Form des Schlaganfalls dar, wobei das Sistieren der Blutversorgung verschiedene Ursachen haben kann. Nach folgenden Merkmalen lassen sich Schlaganfälle in verschiedene Klassifikationsmöglichkeiten unterteilen: Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, Schweregrad, Lokalisation, Morphologie und klinischen Syndromen. Eine ausführlichere Beschreibung ist im Anhang der Arbeit zu finden (vgl. Tabelle 9-3, S.74).

Eine rasche Einteilung in verschiedene ätiologische Kategorien ist wegen der differentialtherapeutischen Konsequenzen bereits in der Aufnahmesituation des Patienten notwendig. Als Standard für die ätiologische Einteilung hat sich die Klassifikation „Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) (Adams et al. 1993) durchgesetzt, mit welcher der ischämische Hirninfarkt in 5 ätiologische Kriterien eingeteilt wird. Anhand des „Erlanger Schlaganfall Projekts (ESPro)“ (Dietl et al. 2009) können Angaben zu prozentualen Verteilungen in Deutschland gemacht werden:

1. Kardioembolien (26%)
2. Mikroangiopathien (24%)
3. atherothrombotische Makroangiopathien (12%)
4. Infarkte unklarer Ursache (37%)
5. Infarkte anderer Ursache (2%)

Die Zuordnung basiert auf der klinischen Beurteilung, auf radiologischen Befunden sowie EKG, Sonographie und Laborergebnissen.

Die Diagnose eines kardioembolischen Hirninfarkts wird nur unter dem Nachweis einer relevanten kardialen Emboliequelle gestellt. Als Quelle besteht meist Vorhofflimmern in Kombination mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, einem mechanischem Klappenersatz, einem Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel oder einer dilatativen Kardiomyopathie. Kardioembolische Infarkte stellen die häufigste Ursache von ischämischen Hirninfarkten bei Menschen über 70 Jahren dar und weisen schwere, ungünstige Verläufe auf (Grau et al. 2001).

Hauptursachen mikroangiopathischer Stenosen sind oft anamnestisch ein langjähriger, meist schlecht eingestellter Bluthochdruck und/ oder ein Diabetes Mellitus, Adipositas oder Hypercholesterinämie. Als Folge entsteht eine fibrinoide Nekrose die vor allem Gefäße betrifft, welche Stammganglien, Hirnstamm oder die zentrale weiße Substanz der Groß- und Kleinhirnhemisphären versorgen. Im Langzeitverlauf ist sowohl die Morbidität als auch die Mortalität geringer ausgeprägt als bei anderen Schlaganfall Subtypen (Grau et al. 2001).

Im Gegensatz zu den Stenosen der kleinen Gefäße entstehen die Verschlüsse an großen hirnversorgenden Arterien durch artherosklerotische Plaque. Diese können rupturieren und eine lokale Thrombusbildung begünstigen. Dieser Subtyp betrifft am häufigsten Männer in mittlerem Alter zwischen 45-70 Jahren mit Nikotin- und/ oder Alkoholabusus (Grau et al. 2001, Petty et al. 1999).

Die Sparte der unklaren Ursache füllen Schlaganfälle, bei denen entweder keine oder mehrere gleichwertig konkurrierende Ursachen erhoben werden.

Seltene Ursachen für Schlaganfälle stellen nicht artherosklerotische Arteriopathien, hämatologische Erkrankungen und Gerinnungsstörungen oder Thrombosen zerebraler Venen oder duraler Sinus dar.

2.1.3 Infarktkern und Penumbra

Die Penumbra (lat.: Halbschatten) wird nach MRT-Kriterien als minderperfundiertes, akut vital bedrohtes Gewebe bezeichnet. Es weist noch keinen irreparablen Zellschaden auf und kann durch Reperfusion potentiell vor Infarzierung gerettet werden.

Astrup et al. definierten das Penumbra Konzept erstmalig 1981 als Gewebe, welches in Folge von Minderperfusion einen gestörten Funktionsstoffwechsel aufweist, jedoch noch über einen erhaltenen Strukturstoffwechsel verfügt (Astrup et al. 1981).

Der physiologische zerebrale Blutfluss (CBF) beträgt in der grauen Substanz 60ml/100g Hirngewebe/min, in der weißen Substanz 20ml/100g/min. Minderperfusionsen durch Schwankungen in der grauen Substanz können dank der Autoregulation der zerebralen Blutgefäße, noch toleriert werden und führen nicht zu klinischen Symptomen (Trenkler 2008).

Ab Perfusionswerten von unter 20ml/100g/min (Ischämieschwelle) tritt eine vorübergehende neurologische Funktionsstörung des Gewebes auf, wobei Zellstrukturen noch erhalten bleiben. Dieses gefährdete Gewebe, auch als *tissue at risk* oder Penumbra bezeichnet, hat die Fähigkeit zur Regeneration, wenn es frühzeitig reperfundiert wird.

Die ischämische Penumbra stellt ein dynamisches Gewebeareal dar, dessen Ausmaß durch die Stärke an regionaler CBF-Minderung, den Ort des Gefäßverschlusses, die Kollateralisierung angrenzender Gefäße und die zeitliche Dauer der Minderdurchblutung bestimmt wird.

Sinkt der CBF jedoch weiter unter den kritischen Wert von 10ml/100g/min (Infarktschwelle) für eine Dauer von mindestens zwei bis vier Minuten, stürzt der Zellstoffwechsel ein und das betroffene Hirngewebe geht zu Grunde. Diese Zone aus nekrotischem und daher irreversibel geschädigtem Hirnparenchym wird als Infarktkern bezeichnet (Powers et al. 1985).

Die moderne Schlaganfalltherapie zielt auf die Rettung der ischämischen Penumbra mit Erhalt der Zellstruktur und Wiederherstellung der Funktion ab. In der Akutdiagnostik eines Schlaganfalls ist es daher essentiell, die Penumbra vom Infarktkern zu differenzieren um eine Entscheidungsgrundlage für die anschließenden Therapiemöglichkeiten zu erhalten.

2.1.4 Pathophysiologie

Wenn die Hirndurchblutung, wie soeben im Kapitel 2.1.3 erläutert, unter ein kritisches Niveau von 10ml/100g/min fällt, entwickelt sich ein ischämisches Gebiet. Durch eine elektrische Dysbalance in der Zellmembran sowie eines Sauerstoffmangels kommt es zum Abbau von intrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP). Wegen des entstehenden Energiemangels kann das Zellmembranpotential nicht aufrecht erhalten werden, Natrium- und Kaliumpumpen versagen, die Zelle depolarisiert und Vorgänge wie Lipolyse und Proteolyse lassen ein

zytotoxisches Ödem entstehen. Die Zelle ist durch Apoptose untergegangen und geschwollen, was wiederum eine Volumenabnahme des Extrazellulärraumes bedingt. Ab dem Zeitpunkt des Zusammenbruchs der Bluthirnschranke werden Makromoleküle mit Wasser in den Extrazellulärraum geschwemmt und ein vasogenes Ödem bildet sich aus. Es resultiert eine Nekrose von Ganglien- und Gliazellen, welche durch Verflüssigung nach fünf Tagen als Kolliquationsnekrose umgebaut wird und schließlich als narbiger Defekt bestehen bleibt (Kucinski et al. 2005, Trenkler 2008).

2.1.5 Risikofaktoren

Der akute ischämische Schlaganfall zeigt sich als polyätiologische Erkrankung dessen Risikofaktoren für verschiedene Subtypen und klinische Ergebnisse stark variieren (Grau et al. 2001).

Studien beweisen den signifikanten Einfluss von mehreren Risikofaktoren für die Entstehung des Schlaganfalls (Grau et al. 2001, Petty et al. 1999). Größtenteils stimmen die Risikofaktoren des Schlaganfalls mit denen für kardiovaskuläre Erkrankungen überein (WHO 2013).

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gehören hohes Alter, das männliche Geschlecht und eine genetische Prädisposition zu kardio- und zerebrovaskulären Krankheiten. Die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls steigt mit höherem Alter; fast 85 Prozent aller Schlaganfälle treten jenseits des 60. Lebensjahres auf (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006).

Modifizierbare Risikofaktoren sind vor allem die Hypertension und der Diabetes Mellitus aber auch Nikotinabusus, Myokardinfarkt und Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, Adipositas und Ovulationshemmer sowie Erkrankungen mit erhöhter Koagulabilität. Dem Bluthochdruck wird die höchste Bedeutung zugeschrieben, denn je höher er ist, desto höher ist dabei das Schlaganfallrisiko (Lewington et al. 2002). Lawes et al. belegen eine logarithmische Korrelation des systolischen Blutdruckwertes und der Schlaganfallrate. Das relative Schlaganfallrisiko wird um ein Drittel bei 70-Jährigen und Älteren reduziert, wenn der systolische Blutdruck um 10 mmHg erniedrigt wird. Dies gilt bis zu einem Schwellenwert von 115/75 mmHg. Es ist davon auszugehen, dass bei stärkerer Blutdrucksenkung das Benefit größer wird (Lawes et al. 2004). Auch die Kombination mehrerer der hier genannten Risikofaktoren kann zu einer Risikopotenzierung führen.

2.1.6 Versorgung des Gehirns durch die Arteria cerebri media

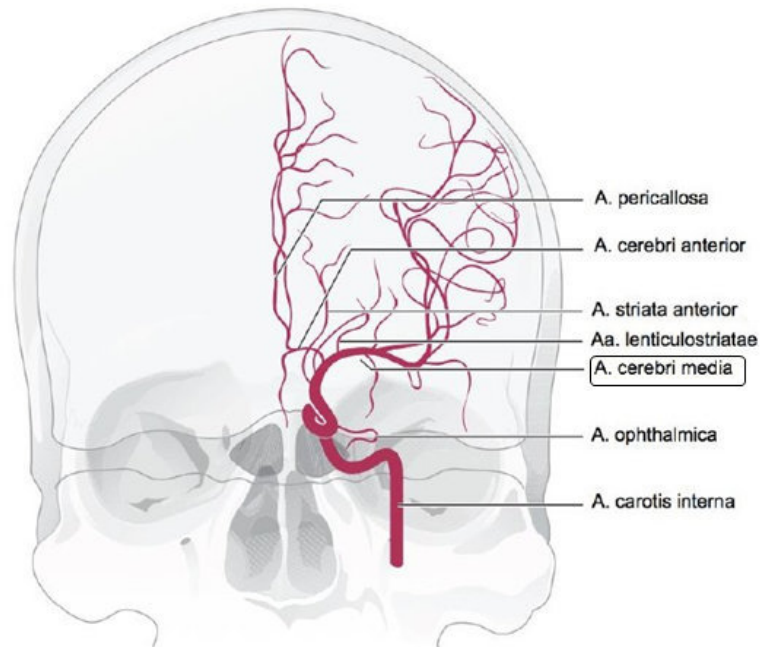


Abbildung 2-1: Anatomie der intrakraniellen vorderen Zirkulation in anteroposteriorer Sicht. Modifiziert nach Caplan LR: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 4th Edition. Saunders, Philadelphia 2009, Seite 31

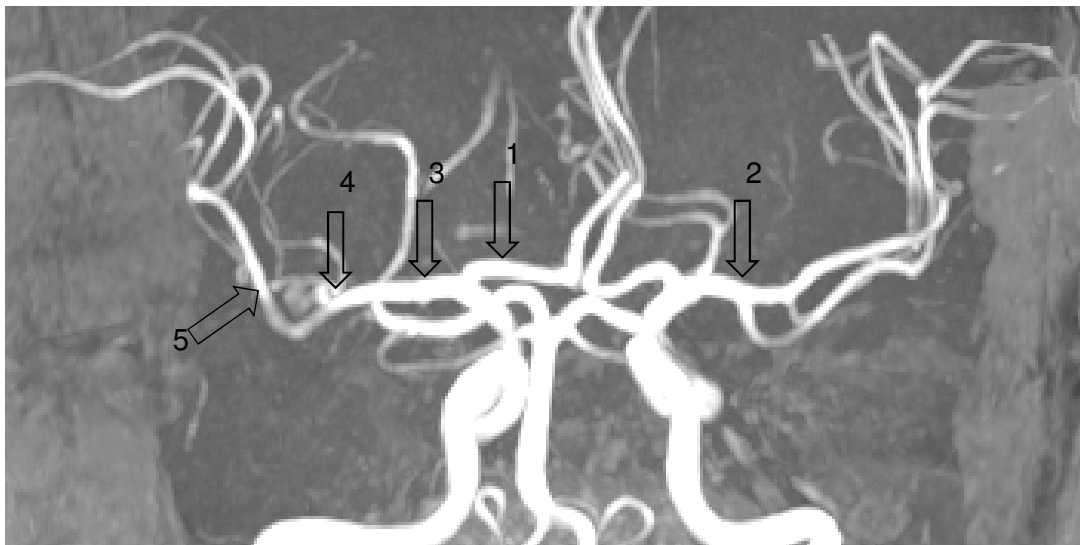
Wie in *Abbildung 2-1* erkennbar, stellt die Arteria cerebri media (ACM) die direkte Fortsetzung und den größeren Endast der Arteria carotis interna (ACI) dar. Sie versorgt Teile aller Hirnlappen, besonders den motorischen und sensorischen Kortex mitsamt den entsprechenden Funktionszentren. In ihrem Verlauf zur fissura lateralis gibt sie Äste an Thalamus, Capsula interna, Pallidum und Striatum ab. Sie versorgt die Inselrinde und teilt sich dort in zwei Äste auf, um mit dem Truncus superior den Frontal- und Parietallappen und mit dem Truncus inferior den Temporal- und Okzipitallappen zu erreichen.

In der angiographischen Einteilung wird die ACM in vier Media-Segmente untergliedert. Wegen der häufigen klinischen Beteiligung beim Schlaganfall sind vor allem M1 und M2 von Bedeutung („M“= Media):

M1: Pars sphenoidalis. Von der ACI Bifurkation bis zur Sylvischen Fissur, d.h. bis zum Austritt aus der Hirnsubstanz

M2: Pars insularis. Ab dem Austritt aus der Hirnsubstanz, also der Bifurkation in die beiden Trunci

In Abbildung 2-2 ist eine magnetresonanztomographische Time-of-Flight-Angiographie des Circulus Willisii in koronarer Ebene dargestellt. Man erkennt unter der Nummer 2 bzw. Nummer 3 den Mediahauptstamm (M1), der sich in der Mediabifurkation (Nummer 4) in die M2-Äste (Nummer 5) aufteilt.



1 rechte ACA, 2 linke ACM (M1), 3 rechte ACM (M1), 4 Mediabifurkation, 5 ACM (M2)

*Abbildung 2-2: MR-Angiographie des Circulus Willisii, Time-of-Flight Sequenz, koronar.
(Quelle: Neuroradiologie, UK-SH, Kiel)*

Der Hauptstammverschluss ist in 90% der Fälle Ursache eines schweren Hirninfarktes mit einem Wert von über 12 auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Jansen und Brückmann 2011). NIHSS wird als Punktsystem zur Beurteilung der Schwere eines akuten Schlaganfalls im Rahmen der neurologischen Befunderhebung verwendet. Es besteht eine Assoziation zwischen NIHSS Werten und der Anwesenheit sowie der Lokalisation eines Gefäßverschlusses. Bei NIHSS ≥ 10 ist der Gefäßverschluss höchstwahrscheinlich in der Angiographie sichtbar, bei NIHSS ≥ 12 liegt der Ort des Gefäßverschlusses wahrscheinlich zentral (Fischer et al. 2005).

2.1.7 Klinik

Leitsymptome des Schlaganfalls sind Lähmung und/ oder Taubheitsgefühl im Gesicht, in einem Arm, Bein oder einer ganzen Körperhälfte (Hemiparese und/oder Hemihypästhesie), Sprachstörung (Aphasie), Sprechstörung (Dysarthrie), Gesichtsfelddefekte, Neglect, Verwirrung, Bewusstseinsstrübung, Übelkeit, Erbrechen und/oder Orientierungsstörung.

Die häufigste Form des ischämischen Schlaganfalls in großen Gefäßen ist der Mediaverschluss (Jansen und Brückmann 2011). Die Ursache des Gefäßverschlusses ist bei zwei Drittel aller Patienten eine Embolie aus dem Herzen oder der Arteria carotis interna (Horowitz et al. 1997). Am häufigsten befindet sich der Verschlussort im proximalen Hauptstamm der ACM mit der Folge des Verschlusses der lenticulosträren Gefäße. Es resultieren lenticulosträre und kapsuläre Infarkte in der Tiefe sowie Infarkte an der Großhirnrinde. Letztere äußern sich kontralateral als schlaffe brachiofazial betonte senso-motorische Hemiparese sowie bei Verschluss auf der dominanten Hemisphäre als Aphasie. Auch kann es zu einem Neglect kommen. Der Verschluss setzt oft plötzlich ein und zieht fast immer Symptome mit sich. Die klinische Schwere des Schlaganfalls setzt sich aus den Trais Thrombuslast, Thrombuslokalisierung und der individuellen Gefäßarchitektur zusammen (Jansen und Brückmann 2011).

2.2 Diagnostische Methoden beim akuten Schlaganfall

Die kraniale Bildgebung stellt mit der klinisch-neurologischen Untersuchung den entscheidenden Anteil in der Diagnostik des Schlaganfalls dar. Zudem setzt die neuroradiologische Diagnostik die Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen. Grundlegend sollen durch die bildgebende Diagnostik beim akuten Schlaganfall die folgenden vier Kernfragen beantwortet werden:

1. Besteht eine intrakranielle Blutung?
2. Liegt ein akuter Gefäßverschluss vor der potentiell medikamentös oder mechanisch therapiert werden kann?
3. Ist bereits ein Infarktkern erkennbar?
4. Liegt *tissue at risk* (Penumbra) vor?

Die Nativ-CT (ohne Kontrastmittel) gilt derzeit als Standard Diagnostik, da sie im Gegensatz zur MRT schneller und häufiger verfügbar ist (DGN 2012). Oberstes Ziel ist die rasche Verfügbarkeit von diagnostischen Methoden, da beim Schlaganfall die Devise gilt: Time is brain (Saver 2006)! Aus dieser Tatsache sollte die Diagnostik die Einleitung einer Therapie nicht relevant verzögern (Adams et al. 2003). Der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung oder anderen strukturellen Gehirnveränderungen, die einen ischämischen Insult simulieren können, ist essentiell und kann durch das native CT meist schnell beantwortet werden (Adams et al. 2003).

Bereits in der hyperakuten Phase, ca. zwei bis sechs Stunden nach Infarktereignis, kann man in der CCT Infarktfrühzeichen erkennen, welchen sowohl differentialtherapeutische als auch prognostische Bedeutung zukommt (Marks et al. 1999, von Kummer et al. 2001). Zu diesen zählen die reduzierte Rinden-Mark-Differenzierung, Hypodensität im Parenchym sowie das Arterienhyperdensitätszeichen (*dense artery sign*). Die Hypodensität kommt durch das in Kapitel 2.1.4 beschriebene Ödem zustande; das *dense artery sign* beschreibt den direkten Nachweis eines Thrombus im Gefäß.

Da das Ausmaß der zerebralen Ischämie jedoch innerhalb des wichtigen therapeutischen Zeitfensters geklärt werden muss und potentiell zu rettende Penumbra in der Akutphase in der Nativ-CT nicht vom Infarktkern unterschieden werden kann, müssen weitere neuroradiologische diagnostische Methoden hinzugezogen werden (Muir et al. 2007).

Die CT-Perfusionsuntersuchung (CTP) liefert eine sehr präzise Identifizierung und Differenzierung von Infarktkern und Penumbra und weist somit eine Perfusionsstörung ohne zeitliche Verzögerung direkt nach dem Einsatz klinischer Symptomatik nach. Durch Messung des zeitlichen Verlaufs der Passage von Kontrastmittel im Hirngewebe bei kontinuierlichem CT-Datenerwerb entstehen Bilder, aus denen funktionelle Parameterbilder berechnet werden können. Auf diese Weise können Perfusionsunterschiede durch den zerebralen Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV), die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels (MTT) sowie die Zeit bis zum Kontrastmittel-Hochpunkt (TTP) dargestellt werden (Koenig et al. 2001). Nach Wintermark et al. tritt in der Akutphase im Infarktkern ein CBF-CBV Mismatch mit einem CBV-Schwellenwert von $\leq 2,5 \text{ ml}/100\text{g}$ auf, im Penumbra Areal hingegen ein CBF-CBV-Mismatch mit normalem CBV $> 2,5 \text{ ml}/100\text{g}$ (Wintermark et al. 2002).

Mit Hilfe der CT-Angiographie (CTA) als nicht-invasives Verfahren kann der extra- und intrakranielle Verlauf von hirnversorgenden Arterien mit Kontrastmittel dargestellt werden.

Durch dieses Verfahren können der Verschlussort, die Verschlusslänge, eventuell vorhandene Kollateralkreisläufe und ggf. Aneurysmen nachgewiesen werden (Knauth et al. 1997). Gerade in dem für die intraarterielle Lysetherapie (siehe Kapitel 2.3.1, S.13) begrenzten Zeitfenster kann mit der CTA ein Verschluss mit einer Spezifität und Sensitivität von je 98% nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden (Lev et al. 2001).

Nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012 ist die CCT in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls die wichtigste apparative Diagnostik, sie kann aber durch das MRT ersetzt werden, wenn es rasch zur Verfügung steht und eine geeignete Sequenz zum Blutungsausschluss verwendet wird. Wintermark et al. bestätigten sehr ähnliche Therapieentscheidungen nach Anwendung von PCT/CTA im Vergleich zur Anwendung von MRT. Drei bis neun Stunden nach Infarktereignis besteht eine exzellente Korrelation zwischen CTP/CTA und MRT hinsichtlich der Infarktgröße, der kortikalen Mitbeteiligung und der Differenzierung von Infarktkern und Penumbra (Wintermark et al. 2007). 2002 beschrieben Wintermark et al. bereits die gleichwertige Differenzierung von Infarktkern mittels CT-CBV bzw. MR-DWI und Penumbra mittels CT-CBF bzw. MR-MTT.

2.3 Therapien des Schlaganfalls

2.3.1 Derzeitiger Stand der Schlaganfalltherapie

Systemische intravenöse Thrombolyse (IVT) mit Alteplase (engl. *recombinant tissue-type plasminogen activator*, rt-PA) ist effektiv, wenn sie früh nach Symptombeginn verabreicht wird (Wahlgren 2007, NINDS rt-PA Stroke Study Group 1995). Die intravenöse Thrombolyse ist nach der 1995 veröffentlichten NINDS Studie die einzige leitlinienkonforme Therapie im Zeitfenster von null bis drei Stunden nach Symptombeginn. Weitere Studien zeigen jedoch den Vorteil der Anwendung dieser Therapie auch im Zeitfenster bis zu viereinhalb Stunden (Hacke 2008, Lees 2010). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen 0,9 mg/kg KG, maximal 90 mg, davon 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss als Infusion über 60 Minuten (DGN 2012). Erst durch den diagnostischen Einsatz des CT konnte der ischämische Infarkt von der intrazerebralen Blutung unterschieden werden (siehe Kapitel 2.2) und somit nur Patienten mit ischämischem Infarkt für eine Lysetherapie selektiert werden.

Allerdings ist die intravenöse Thrombolyse bei einer hohen Thrombuslast in großen intrakraniellen Stromgebieten in nur ungefähr 30% der Behandlungen erfolgreich (Rha und Saver 2007, Saver 2004, Saqqur et al. 2007, Bhatia et al. 2010). Bei einer Thrombuslänge oberhalb von 8 mm ist mittels intravenöse Thrombolyse fast kein Rekanalisierungserfolg mehr zu erwarten (Riedel et al. 2011).

Umfassende Meta-Analysen und renommierte Studien belegen, dass eine schnelle Rekanalisation Hauptfaktor und damit ausschlaggebend für den therapeutischen Erfolg ist (Rha und Saver 2007, Furlan et al. 1999, Bathia et al. 2010). Hohe Rekanalisationsraten korrelieren mit einem bis zu fünf-fach besseren klinischen Ergebnis des Patienten und senken die Mortalitätsrate um das vier bis fünf-fache (Rha und Saver 2007). Aus dieser Tatsache entsteht das Bestreben, andere Therapieoptionen anzuwenden, um Patienten mit großen Hauptstammverschlüssen oder Kontraindikationen für intravenöse Thrombolyse effektiv und schnell zu helfen, denn pro Minute werden bei einem Patienten mit großem Gefäßverschluss 1,9 Millionen Neuronen, 14 Billionen Synapsen und 12 Kilometer Myelin zerstört (Saver 2006).

1999 bewies die PROACT2 Studie die Wirksamkeit der intraarteriellen Thrombolyse-Therapie (IAT) bei MCA Verschluss, bei der innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn r-pro-Urokinase intraarteriell verabreicht wurde. Patienten, die durch intraarterielle Thrombolyse behandelt wurden, wiesen signifikant häufiger ein gutes klinisches Ergebnis (mRS \leq 2 90 Tage nach Behandlungsbeginn) auf (40%) als solche, die nur Heparin bekamen (25%). Der *modified Rankin Scale* (mRS) beschreibt als standardisierte Maßzahl das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall und ist im Anhang dieser Arbeit als Tabelle genauer erläutert (siehe Tabelle 9-2, S.74).

Gegenüber der Vorläuferstudie PROACT (del Zoppo 1998) wurde hier die Rekanalisationsrate durch erhöhte Gabe des Thrombolytikums von 57,7% auf 66% gesteigert.

Vorteile der intraarteriellen Thrombolysetherapie liegen im direkten Verschlussnachweis und damit in der lokalen Ursachenbekämpfung durch höhere Wirkkonzentration des Pharmakons am Ursachenort. Außerdem werden geringere Blutungskomplikationen als bei der systemischen Thrombolyse beobachtet.

Kombiniert man die Vorteile der intravenösen Thrombolysetherapie mit denen der intraarteriellen Thrombolysetherapie, ergibt sich das Bridging-Konzept aus einem frühen Therapiebe-

ginn und einer lokalen Thrombusbehandlung mit höheren Rekanalisationsraten gegenüber der jeweils alleinigen Behandlung (Shaltoni et al. 2007, Tomsick et al. 2010).

Einen weiteren Heilversuch stellt die Sonothrombolyse dar. Durch die Anwendung von transkraniell Ultraschall von 2 MHz konnte in der Clotbust- Studie eine erhöhte Wirksamkeit der intravenösen Thrombolysetherapie gezeigt werden. (Alexandrov et al. 2004). Eine zusätzliche Steigerung der Effektivität der Sonothrombolyse wurde durch zusätzliche Anwendung von Ultraschallkontrastmittel mit gashaltigen Mikrosphären erreicht, durch dessen Anwesenheit Alteplase (rt-PA) besser am Thrombus angreifen kann (Molina et al. 2009).

Weitere Therapieversuche durch direkte mechanische Manipulation am Thrombus mit Mikrodrähten und Schlingen, sowie durch Thrombusfragmentation und Aspiration wurden unternommen (Arnold et al. 2002, Nakano et al. 2002, Gobin et al. 2004). Es wurden durch direkte perkutane Angioplastie sowohl höhere Rekanalisationsraten als auch bessere klinische Ergebnisse als durch IAT allein erzielt (Nakano et al. 2002) und Therapieerfolge in einem erweiterten Zeitfenster von 8 Stunden nach Symptombeginn dargestellt (Gobin et al. 2004).

Die Meta-Analyse von Rha und Saver stellt die Rekanalisationsraten von vielen bisher angewandten Therapieformen des akuten ischämischen Hirninfarkts einander gegenüber, wobei die höchsten Rekanalisationsraten insgesamt durch die mechanische Thrombolyse Therapie erreicht worden sind. Tabelle 2-1 fasst die Rekanalisationserfolge als Übersicht zusammen.

Therapieform	Rekanalisationserfolg in %
Mechanische Thrombolysetherapie	83,60%
IVT+IAT	67,50%
IVT plus transkraniell Doppler	66,20%
IAT	63,20%
IVT	46,20%
spontane Rekanalisation	24,10%

Tabelle 2-1: Rekanalisationsraten von Rha und Saver 2007 (Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Rha und Saver, 2007)

Außerdem wurde erneut beobachtet, dass die einzelnen Rekanalisationsraten stark von dem Stromgebiet des Verschlusses abhängig waren. So war die IVT in großen Stromgebieten wie der ACI nur schlecht (13,8%) wirksam im Gegensatz zur mechanischen Thrombolysen (77,8%).

Kann eine schnelle Wiederherstellung des Blutflusses in den Hirngefäßen nicht durch die Therapiemethoden wie oben beschrieben erreicht werden, da bei Patienten die intravenöse Thrombolysetherapie kontraindiziert, eine intraarterielle oder intravenösen Thrombolysetherapie erfolglos war, das Zeitfenster von 4,5 Stunden überschritten ist oder ein langstreckiger Gefäßverschluss vorliegt, stellt die mechanische Rekanalisation eine potentiell wichtige Option dar.

Mechanische endovaskuläre Rekanalisation kann mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden, die wichtigsten sind Aspirationssysteme, Stroke Stents oder Stentretreiver. Dabei wird der Thrombus entweder durch Aspiration, Fragmentierung oder Extraktion aus dem Gefäß entfernt (Jansen und Brückmann 2011).

2.3.2 Mechanische Thrombektomie

Die Systeme zur mechanischen Rekanalisation werden durch einen endovaskulären Zugang zum Verschlussort geführt und können in drei Gruppen unterteilt werden, je nachdem wo sie ihre mechanische Wirkung auf den Thrombus entfalten:

1. Proximale Systeme: Sie werden vor dem Thrombus platziert und beinhalten Aspirationskatheter wie z.B. Penumbra System™
2. Distale Systeme: Sie werden durch den Thrombus hindurch geführt und wirken von seinem distalen Ende auf ihn ein. Zu ihnen zählen bürstenartige und drahtspulenartige Geräte wie der MERCI Retriever™.
3. „on the spot“ Systeme: Diese aktuellste Gruppe beinhalten die sogenannten Stentretreiver, welche in den Thrombus platziert, in ihm entfaltet und schließlich wieder mitsamt dem Thrombus zurückgezogen werden, z.B. Trevo™, Solitaire™, ReVive™.

In Abbildung 2-3 ist als Beispiel für einen entfalteten Stentretreiver der Solitaire™ im Mediahauptstamm dargestellt.

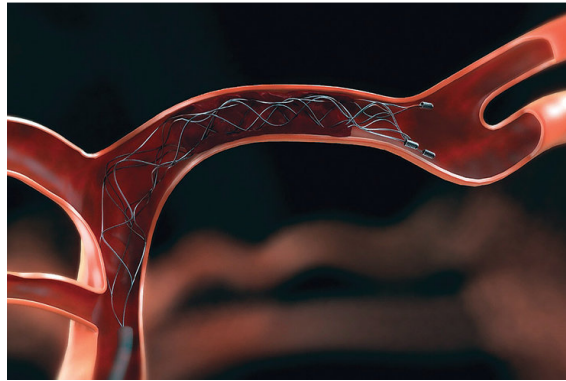


Abbildung 2-3: Die Stentretreiver- Technologie. Entfalten des Stentretreivers im Thrombus am Beispiel des Solitaire. Quelle: Solitaire, ev3 Inc., Irvine, CA, USA (2013): <http://www.ev3.net/neuro/intl/flow-restoration/solitaire-fr-revascularization-device.htm> (Stand: 29.07.13)

2.3.3 Die Stentretreiver-Technologie

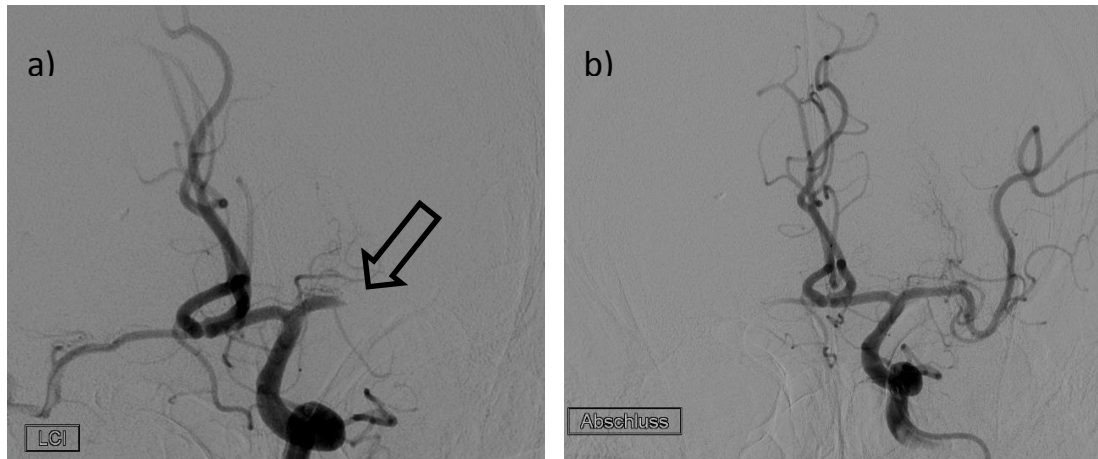
Stentretreiver sind die aktuellste Entwicklung, um Blutgerinnsel aus Hirnarterien durch Einhol-drähte zu entfernen. Sie sind selbst-expandierend, zurückziehbar und haben den Anspruch, den Thrombus mechanisch aus dem Gefäß zu entfernen.

Die Vorteile der neuen Stentretreiver-Technologie ergeben sich aus der schnellen Flusswiederherstellung, dem definitiven Entfernen des Thrombus und dem Entfernen des Stentretreiver im Gegensatz zu herkömmlichen Stents, welche permanent im Gefäß verweilen. Risiken, wie frühe Re-Thrombosierung, die bei Stents, welche im Gefäß platziert bleiben und den Thrombus nur an die Gefäßwand drücken, werden minimiert. Ebenso sollte das Risiko für eine spätere In-Stent-Stenose sinken und die aggressive Hemmung der Blutgerinnung kann durch den zurückgezogenen Stent vermieden werden (Roth et al. 2010). In

Abbildung 2-4, S.18 ist die vordere Strombahn angiographisch aus antero-posteriorer Sicht dargestellt, wobei in a) ein Verschluss des M1 Astes der ACM (Pfeil) zu erkennen ist und in b) die Flusswiederherstellung nach erfolgreicher Thrombektomie durch Stentretreiver.

Die meist aus Nickel und Titan bestehenden Einholdrähte werden durch einen Katheter minimal-invasiv über die Leiste eingeführt. Die stabilen und zudem flexiblen Stentretreiver werden bis in die betroffene Arterie vorgeschoben und direkt im Thrombus entfaltet, woraufhin sich das Gerinnsel im Metallnetz verfängt. Ein zweiter Katheter erzeugt einen leichten

Unterdruck (Aspiration), bei dem der Einholdraht mitsamt dem Thrombus aus dem Gefäß gezogen wird.



a) Proximaler Verschluss des M1 Astes der ACM (Pfeil); b) Reperfusion des Gebietes der MCA nach erfolgreicher Thrombektomie durch Stentretreiver

*Abbildung 2-4: Angiographie der vorderen Strombahn in anteroposteriorer Sicht
(Quelle: Neuroradiologie, UK-SH, Kiel)*

2004 wurde der MERCI™ Retriever (Concentric Medical Inc., Mountain View, CA, USA) als erstes Retrieval System für intrakranielle Thrombektomie von der FDA (*food and drug administration*), der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Lebensmitteln und Arzneimitteln, anerkannt und stellt einen Meilenstein in der mechanischen Thrombektomie dar. Dieses Gerät besteht aus korkenzieher-ähnlich geformtem Nitinol, welches den Thrombus erfasst. 2008 wurde er als L5-Retriever überarbeitet. Mit ihm wurden Rekanalisationsraten von 57,3% und mit zusätzlicher IAT Lyse Rekanalisationsraten von 69,5% in einem Zeitfenster von 8 Stunden nach Symptombeginn erzielt (Smith et al. 2008). Smith et al. betonten darüber hinaus die Sicherheit dieses neuen Retrieval Systems im Vergleich zur Thrombolysetherapie. Die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen betrug sowohl bei Patienten, die mit dem MERCI™ behandelt worden sind und Kontraindikationen für die IVT hatten als auch bei Patienten die innerhalb der NINDS Studien mit IVT behandelt wurden, 5% (Smith et al. 2005, The National Institute of Neurological Disorders 1995).

Durch die Erfolge von Effektivität und Sicherheit mit der mechanischen endovaskulären Therapie im erweiterten Zeitfenster von bis zu 8 Stunden ermutigt, kam eine Vielzahl von weiteren Stentretreiver Systemen auf den Markt. Folgend werden kommerzielle Stentretreie-

ver in ihrer Qualität aus durchgeführten Studien beschrieben, um spätere Ergebnisse eigener Experimente vergleichen zu können (vgl. Kapitel 4, S.37). Direkte Vergleiche der unterschiedlichen Studien sind auf Grund z.T. sehr unterschiedlichen Studiendesigns und einer Diskrepanz in der Verwendung von Punktesystemen zur Bewertung von Rekanalisationsergebnissen nur bedingt möglich. Manche Studien verwenden als Klassifikationssystem das TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) System (Khatri et al. 2005, Tomsick et al. 2007), das ursprünglich zur kardioangiographischen Beurteilung des Rekanalisationserfolg eingeführt worden ist, während der Großteil der Studien die detailliertere, an die Hirndurchblutung adaptierte TICI (*thrombolysis in cerebral infarction*) Klassifikation (Higashida et al. 2003, Roth et al. 2010) verwendet (siehe Tabelle 9-4 und Tabelle 9-5 im Anhang S.75).

2009 wurde der Solitaire™ (ev3, Irvine, USA) für Rekanalisationsprozeduren zugelassen. Castaño war der erste, der ihn untersuchte (Castaño et al. 2010). Hohe Rekanalisationsraten von 90% (TICI 2b/3), eine durchschnittliche Deviceanwendung von 1,4 Versuchen und gutes klinisches Ergebnis von 45% (mRS 0-2) nach 90 Tagen ließen auf einen Stentretreiver schließen, welcher schnell, sicher und effektiv im vorderen Stromgebiet einsetzbar ist. 2010 beschreiben Roth et al. Rekanalisationsraten mit dem Solitaire™ von 90,9% bei gleicher prozeduralen Sicherheit (Roth et al. 2010). In einem Handlungsplan für Schlaganfälle unter Verwendung von IVT und Solitaire™ sorgten Rekanalisationsraten von 84% (TICI 3) in 54% der Fälle für gute klinische Ergebnisse (mRS 0-2) (Costalat et al. 2011). 2012 berichteten Davalos et al. in ihrer Studie mit 141 Patienten von fast identischen Ergebnissen: TICI 2b/3 in 85%, mRS 0-2 nach 90 Tagen in 55%. Dabei fiel auf, dass Patienten, welche zusätzlich IVT erhielten, ein besseres klinisches Ergebnis aufwiesen (Davalos et al. 2012). Die SWIFT Studie, in welcher der Solitaire™ gegenüber dem FDA-geprüften MERCI™ an 200 Patienten verglichen werden sollte, wurde nach 113 Patienten abgebrochen, da der neuere Solitaire™ signifikant höhere Rekanalisationsraten erzielte (61% vs 24% TIMI 2-3) und Patienten öfter ein gutes neurologisches Ergebnis (58% vs 33%) aufwiesen. 90 Tage nach Behandlung durch die Stentretreiver starben im MERCI™-Studienarm 38 Patienten, im Solitaire™-Studienarm 17 (Saver et al. 2012). Nicht zuletzt wegen dieser herausragenden Überlegenheit in Effektivität und Sicherheit wurde der Solitaire™ im März 2012 von der FDA anerkannt.

In der randomisierten TREVO 2 Studie wurde an 178 Patienten der Stentretreiver Trevo™ (Concentric Medical, Mountain View, USA) gegen den MERCI™ verglichen. Mit dem Trevo™ wurde der primäre Endpunkt TICI 2 oder größer in 86% erreicht, mit dem MERCI™ jedoch nur in 60%, sodass trotz Anerkennung des MERCI™ durch die FDA der Trevo™ empfohlen

wird (Nogueira et al. 2012). Auch die TREVO Studie, welche 60 Patienten aus Europäischen Zentren einschloss, bestätigte diese Ergebnisse. Der primäre Endpunkt TICl 2a wurde in 92%, der sekundären Endpunkt TICl 2b in 78% erreicht. In 55% der Fälle erlangten die Patienten nach 90 Tagen ein gutes klinisches Ergebnis von mRS 0-2 (Jansen et al 2013).

Ähnlich hohe Rekanalisationsraten durch den Trevo™ bestätigen auch zwei weitere single-center Studien. Unter 60 Patienten konnte in 73,3% eine erfolgreiche Rekanalisation von TICl 2b bis 3 erreicht werden, unter Zuhilfenahme von IAT sogar in 86,7% der Fälle (San Roman et al. 2012). In einer weiteren Studie mit 13 Patienten und Gefäßverschluss der vorderen intrakraniellen Strombahn lag die Rekanalisationsrate TICl 2a bis 3 bei 77% (Mendonca et al. 2011).

2011 wurde der Revive™ (Codman Neuro, Rayham, USA) in einer single-center Studie an 10 Patienten mit akutem embolischem Hirninfarkt unter zusätzlicher Verwendung von IVT/IAT oder GP2b3a getestet. Alle Patienten profitierten von einer erfolgreichen Rekanalisation TICl 2b oder 3 (Rohde et al. 2011). Ein Jahr später wurde eine in-vitro Studie veröffentlicht, in welcher der Revive™ gegen Aperio™ (Acandis, Pforzheim, Deutschland) verglichen wird. Es zeigt sich, dass Aperio™ in in-vitro Versuchen dem Revive™ sowohl in Rekanalisationsrate (90% versus 80%) als auch der distalen Thromben Fragmentierung (23% versus 47%) überlegen ist (Saleh et al. 2012).

Des Weiteren erzielte Aperio™ in einer in-vivo Studie an 23 Schweinen Rekanalisationsraten von 100% (TICl 3) ohne *device*-assoziierte Komplikationen zu verursachen (Roth et al. 2012).

Erst wenige Studien haben bisher Aussagen über den deutschen Stentretreiver pRESET PRE-4-20™ (Phenox, Bochum, Deutschland) getroffen, welcher 2011 die CE-Zertifizierung in Europa erhielt. An 16 Schweinen wurde durch den Einsatz von pRESET™ in 93,8% eine erfolgreiche Rekanalisation (TICl 3) und in weiteren 6,2% eine partielle Rekanalisation (TICl 2b) erzielt. Fehlende distale Embolien und fest im System verankerte Thromben während des Zurückziehens aus dem Gefäß lassen auf einen Stentretreiver mit hohem Potential schließen (Mordasini et al. 2013).

Für das neue Gerät Penumbra Separator 3D™ (Penumbra Inc., Alameda, USA) läuft derzeit die erste prospektiv randomisiert kontrollierte Studie „3D Trial“, in der Sicherheit und Effektivität des bisher eingesetzte Penumbra Stroke System™ gegen das Stroke System unter zusätzlichem Einsatz des Separator 3D™ getestet werden.

Die meisten Studien zeigen einen klaren Benefit durch den Einsatz von Stentretreivern bei großen Verschlüssen von Hirngefäßen, die endovaskulären Therapien sind mit Rekanalisationsraten von 47% bis 100% viel erfolgreicher als die der IVT. Stent-assoziierte Komplikationen wie Vasospasmus treten nur selten auf (Costolat et al. 2011).

Aus den bisher publizierten Studien hat sich gezeigt, dass zwar einzelne Stentretreiver hinsichtlich ihrer Rekanalisationserfolge untersucht worden sind (Chueh et al. 2012, Saleh et al. 2012, Wenger et al. 2012, Liebig et al. 2008), jedoch nicht an standardisierten in-vitro Modellen.

3 Methoden

Um für jeden zu untersuchenden Stentretreiver die gleichen Bedingungen zu schaffen, wurden standardisierte Thromben in ein transparentes Flussmodell gebracht.

Die ACM ist bei jedem Individuum unterschiedlich konfiguriert. Bei jüngeren Menschen ist der Mediahauptstamm (M1) weitgehend horizontal angelegt, im höheren Alter verläuft er fast immer in einem Winkel bis zu 30° absteigend gebogen (Huber 1982). Daher wurden die Experimente jeweils an einem geraden und einem gebogenen M1 Ast der ACM durchgeführt, sodass jeder Stentretreiver an zwei verschiedenen anatomischen Strukturen auf seine Effektivität getestet wurde.

Jeder Stentretreiver wurde als einzelner Versuch in das Gefäßmodell eingebracht, die Vollständigkeit der Thrombektomie, Thrombenfragmentierung sowie der erforderliche Kraftaufwand wurden dokumentiert.

3.1 Das pulsatile Fluss-Modell

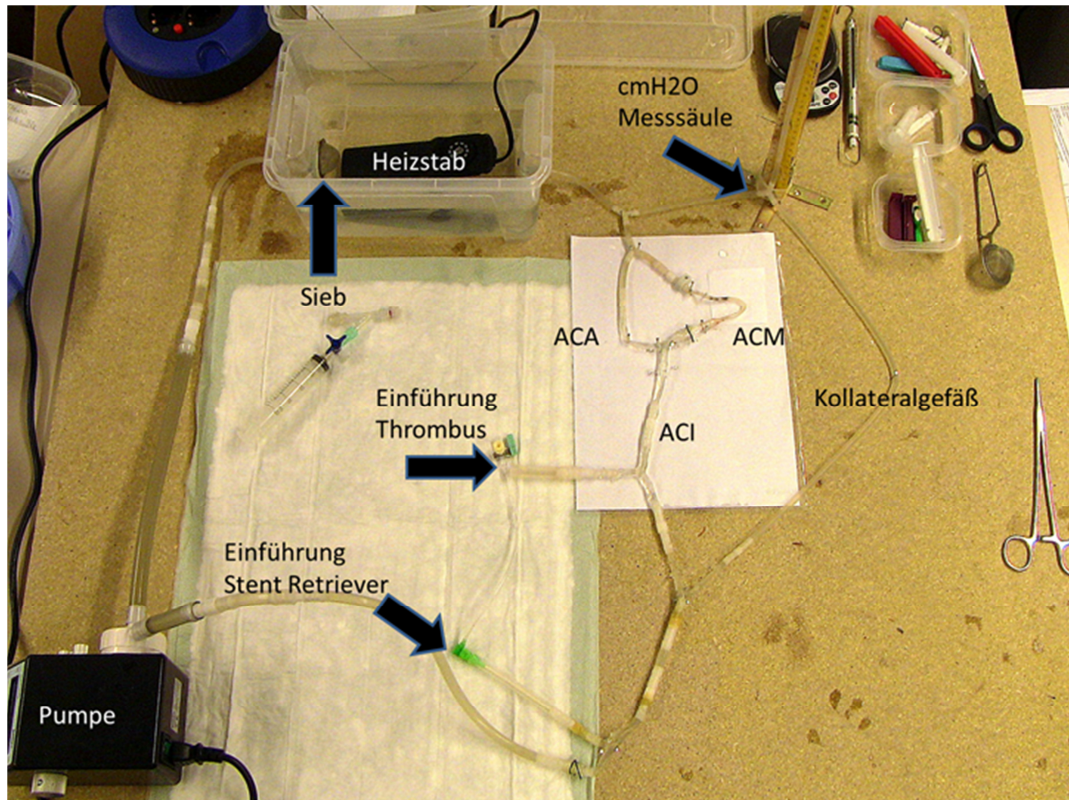


Abbildung 3-1: Modellaufbau (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

Auf Grund der häufigsten Lokalisation von schweren akuten ischämischen Hirninfarkten in der Arteria cerebri media wurde in dieser Arbeit ein Modell des M1 Astes der ACM als Verschlussort gewählt. Das M1 Segment ist im Durchschnitt 10-20 mm lang und hat einen Durchmesser von durchschnittlich 2,7 mm (Widder und Görtler 2004).

An den Versuchsaufbau (siehe Abbildung 3-1) wurde die Anforderung gestellt, eine transparente ACM in ein geschlossenes Flussmodell einzubauen um die Interaktion des Thrombus, welcher den M1 Ast vollständig verschloss, mit dem zu testenden Stentretreiver beobachten zu können. Um einen vollständigen Verschluss zu erreichen, wurde auf die Mediabifurkation in zwei M2 Äste verzichtet und nur ein M1 Ast nachgebaut.

Das pulsatile Fluss-Modell wurde durch eine Zentrifugalpumpe¹ mit 70,6 Pulsationen pro Minute angetrieben, welche die Herzfrequenz und den Blutstrom eines Patienten unter Narkose simulieren sollte. Als transparente Blutersatzflüssigkeit wurde 0,9% Kochsalzlösung auf 37°C durch einen Heizstab² erwärmt und während des Experiments konstant warm gehalten.

Das Modell wurde auf Grund von speziellen Anforderungen an die verschiedenen Segmente aus drei verschiedenen Materialien gefertigt.

Das M1 Segment der ACM bestand aus transparenten Schrumpfschläuchen³ um den geringen Durchmesser von nur 2,5 mm maximal transparent zu erhalten. Nach den Untersuchungen von Huber haben 65% aller Menschen ein Karotis-T mit Abgang von ACA und ACM in einem Winkel von 150-180 Grad (Huber 1982).

Um für das Modell eine Bifurkation zu erhalten die der Anforderung gerecht werden konnte, durchgehend glatte innere Wände zu besitzen, dessen Winkel ca. 150 Grad bemessen und die entsprechenden anatomischen Gefäßdurchmesser der einzelnen beteiligten Gefäße enthalten, musste sie aus getrocknetem Flüssigsilikon⁴, welches auf Wachsdraht⁵ abgeformt worden ist, hergestellt werden.

Die ACI hatte einen Durchmesser von 4 mm und die ACM im M1 Segment einen Durchmesser von 2,5 mm bis distal 2,0 mm. Der Rest des Modells bestand aus maschinell geformten Silikonschläuchen⁶ in verschiedenen Größen, welche durch Schlauchverbinder⁷ verbunden waren.

¹ GAMPT-50130 Ultrasonic Solutions, Merseburg

² Aquael Easyheater 75W, Ekrath

³ SUMITUBE®, Heinrich Thulesius GmbH & Co. KG, Bremen

⁴ Silikonkautschuck Wacker Elastosil 625 A+B, Reiff, Reutlingen

⁵ Henry Schein, Deutschland

⁶ Rehau, Deutschland

⁷ Norma Group, Deutschland

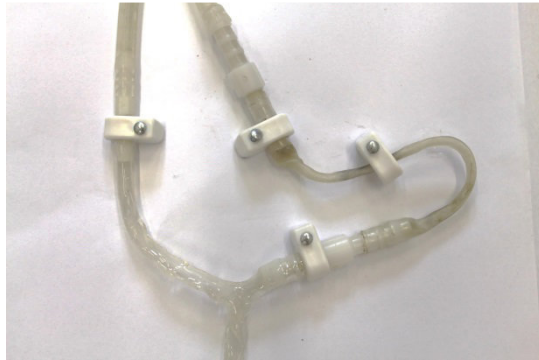


Abbildung 3-2: gebogene Anatomie (Quelle: eigene Aufnahme, 2013)

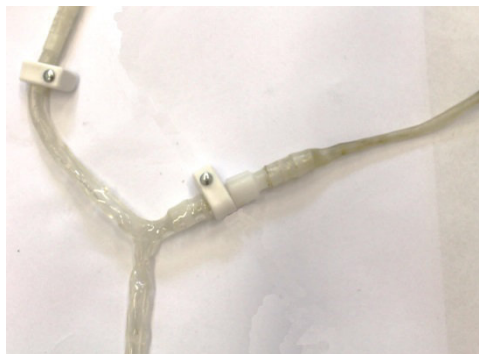


Abbildung 3-3: gerade Anatomie (Quelle: eigene Aufnahme, 2013)

Distal der ACM wurde ein transparenter Behälter angeschlossen, um Thrombusfragmente, welche durch die Rekanalisierungsprozedur abgetrennt wurden, aufzufangen und messen zu können. Ein Sieb am distalen Ende des Behälters verhinderte den Eintritt von Thrombusfragmenten in die Pumpe.

Das Einführen der verschiedenen *devices* und Katheter erfolgte durch eine Schleuse⁸ am proximalen Teil der ACI im Modell. Die Thromben wurden durch ein T-Segment, mittig der ACI in das Modell eingespritzt und verfangen sich mit der angelegten Blutströmung im M1 Ast der ACM.

Ein Kollateralgefäß enthielt eine Wassersäule, an der man den Systemdruck in cm-Wassersäule ablesen und entsprechend in mmHg umrechnen konnte.

⁸ Modell: Radiofocus Introducer 2, Hersteller: Terumo (USA), Durchmesser: 6 French

Das gesamte Schlauchsystem war auf einer Holzplatte fixiert, damit bei jedem Stentretreiver-Manöver die Schläuche in der gleichen Position lagen und somit dieselbe Anatomie vorausgesetzt werden konnte. Erst nachdem alle Stentretreiver an einem gebogenen anatomischen Verlauf mit einer Krümmung von 100 1/m des M1- Astes getestet worden sind (siehe Abbildung 3-2), wurde das M1 Gefäß geradstreckig positioniert (siehe Abbildung 3-3) um insgesamt zwei unterschiedliche anatomische Verhältnisse simulieren zu können.

3.1.1 Bedarf einer transparenten Bifurkation

Ziel war es, eine transparente Bifurkation herzustellen, die einen konstanten glatten Innendurchmesser von 4mm bemaß. Die ACI sollte sich in die ACA und die ACM verzweigen, zwischen ACA und ACM sollte ein Winkel von $\phi = 150^\circ$ bestehen.

3.1.2 Herstellung der Bifurkation durch Kleben von Silikonschläuchen

Der erste Herstellungsversuch ergab sich aus der Idee, die Bifurkation aus maschinell hergestellten Silikonschläuchen zu kleben. Zwei Silikonschläuche⁹ wurden im entsprechenden Winkel geschnitten und mit Silikonkleber¹⁰ zusammengeklebt. Der Zusammenhalt war ungenügend bzw. nicht gegeben. Auch weitere Klebstoffe wie Sekundenkleber¹¹, Plastikkleber¹², Kunststoffkleber¹³, Vorbehandlung mit Fugenprimer¹⁴ danach Sanitärsilikon¹⁵ ergaben keinen Halt bzw. dichteten die Klebestelle nicht ausreichend ab.

⁹ Hersteller: Rehau

¹⁰ Produkt: Sanitärsilikon, Hersteller: Primaster

¹¹ Produkt: Easy Sekundenkleber, Hersteller: UHU

¹² Produkt: Contacta Professional Leim, Hersteller: Revell

¹³ Produkt: PATTEX Spezial-Sekundenkleber, Hersteller: Pattex

¹⁴ Produkt: Sista P800 Fugenprimer, Hersteller: Henkel

¹⁵ Vgl. Fußnote 10

3.1.3 Herstellung der Bifurkation aus Wachsdraht und Flüssigsilikon

Eine andere Methode, um durchgehende Silikonbifurkationen zu erhalten, war das Abformen einer kompakten Masse als Form der gewünschten Bifurkation in Flüssigsilikon. Auf diese Weise entstanden durchgehende Silikonschläuche ohne Klebestellen. Als Kompaktmasse der Bifurkation wurde Wachs gewählt, da dieses Material nur gering mit Silikon reagiert und gut formbar ist. Um einen konstanten Durchmesser von 4 mm bzw. 2,5 mm und 2 mm zu gewährleisten, wurde Wachsdraht¹⁶ verwendet, welcher industriell auf einer Rolle produziert wird. Dieser wurde in 10 cm lange Stücke geschnitten, auf ein Holzbrett mit vorgezeichnetem Bifurkationswinkel gelegt und dessen Enden durch Erhitzen von Aufwachswerkzeug über einem Brenner zusammengesmolzen, sodass sich eine Y-Form ergab. Die fertigen Wachsbifurkationen mussten mit Spülmittel¹⁷ ummantelt werden um sie später gut aus dem gehärteten Silikon entfernen zu können.

Für dieses Experiment war der gießbare, additionsvernetzende Zweikomponenten-Silikonkautschuk ELASTOSIL RT 625 von Wacker Chemie zu wählen, da sich dieser durch hohe Dehnbarkeit, sehr hohe Reißfestigkeit und transparentem farblosem Vulkanisat bei schneller Vulkanisation unter Raumtemperatur auszeichnet.

Flüssigsilikon und Härter¹⁸ mussten im Verhältnis 9:1 gemischt und in eine Wanne gegeben werden. Das Vermischen der beiden Phasen durch suffizientes Umrühren war essentiell um eine einheitliche zähe Masse zu erhalten. Durch wiederholte Versuche mit Flüssigsilikon hat die Erfahrung gezeigt, dass das Wachs nicht sofort nach dem Mischen getaucht werden sollte, da sonst die Masse aus Flüssigsilikon noch zu dünnflüssig war und wieder vom Wachs herunterfloss. Optimale Ergebnisse erhielt man circa dreißig Minuten nach dem Mischen der beiden Flüssigkeiten. Die Wachsbifurkationen wurden bei einer Temperatur des Silikongemisches von 21,3 C° darin getaucht. Abbildung 3-4 zeigt den mit Flüssigsilikon benetzten Wachsdraht. Nach mehrmaligem Wenden der silikonbedeckten Wachsbifurkationen wurden diese erneut im Flüssigsilikon getaucht sodass insgesamt drei Tauchgänge durchgeführt werden mussten. Es war zu beachten, dass die vorherige Silikonbenetzung noch feucht war um eine Haftung der neuen Silikonschicht gewährleisten zu können.

¹⁶ Hersteller: Henry Schein Dental

¹⁷ Produkt: Pril, Hersteller: Henkel

¹⁸ Produkt: Elastosil 625A+B, Hersteller: Wacker Chemie

Sechzig Minuten nach dem Mischen der beiden Phasen war kein Tauchen mehr möglich, da die Masse zu zäh wurde. Die Vulkanisationszeit betrug 24 Stunden. Nach dieser Zeit konnten die Wachsdrähte an der Bifurkation gebrochen werden und rückstandslos aus der harten Silikonbifurkation entnommen werden. Abbildung 3-5 zeigt die Silikonbifurkation nach Entfernung des Wachsdrahtes. Es war von Vorteil den Wachsdraht nicht durch kochendes Wasser aus dem harten Silikon zu entfernen. Aus eigenem Versuch hat sich gezeigt, dass Wachs bei einer Temperatur von 100°C eine Reaktion mit Silikon einging, durch die das Silikon den Farbton des Wachses in milchiger Komponente übernahm. Außerdem war es danach nicht möglich, das Wachs rückstandslos aus dem Silikon herauszutrennen.



Abbildung 3-4: Vulkanisationsvorgang. Silikon auf Wachsdraht (Quelle: eigene Aufnahme, 2011)



Abbildung 3-5: Silikonbifurkation nach Vulkanisation und Entfernen der Wachsdrahtmasse (Quelle: eigene Aufnahme, 2011)

3.2 Herstellung standardisierter Thromben

An die verwendeten Thromben wurde die Anforderung gestellt, dass sie den menschlichen Thromben bei akutem ischämischem Hirninfarkt in Steifheit und Elastizität ähnlich waren.

Nach Robbie et al. lassen sich mit dem Chandler Loop¹⁹ (siehe Abbildung 3-6, S.30) aus citriertem und anschließend recalcifiziertem humanem Vollblut Thromben herstellen, die den Aggregationsthromben in arteriellen Systemen in ihrer Zusammensetzung sehr ähnlich sind (Robbie et al. 1997). Das Chandler Loop System wird für in-vitro Versuche weit verbreitet genutzt und richtet im Gegensatz zu anderen Herstellungsverfahren wie der Roller-Pumpe wenig Schaden an den Blutbestandteilen während der Thrombusgenerierung an (van Oeveren et al. 2012). Auch Stevens et al. und Mutch et al. nutzten zum Generieren von Thromben, im Gegensatz zur statischen Herstellung, den Vorteil der künstlichen Zirkulation durch den Chandler Loop (Stevens et al. 2007, Mutch et al. 2008). Robbie et al. fanden durch immunhistochemische Färbung der im Chandler Loop erzeugten Thromben heraus, dass diese Thromben einen thrombozytenreichen Kopf und ein Fibrin reiches Ende aufweisen (Robbie et al. 1997).

Freiwilligen Blutspendern, welche keine blutverdünnenden Medikamente nahmen, wurden 9ml venöses Blut in Citrat-Röhrchen abgenommen. Dieses wurde anschließend mit 0,24 ml CaCl²⁰ vermengt und in einen Silikonschlauch gegeben. Dieser wurde verschlossen und in die Rotationseinheit des Chandler Loops bei 39°C Wassertemperatur gestellt. Die Schläuche rotierten 90 Minuten bei 15 Rotationen pro Minute. Nach 90 Minuten wurden die Schläuche aus dem Gerät entnommen und das Blut inklusive dem jeweils langen Thrombus in ein Behältnis mit Kochsalzlösung gefüllt.

Der lange Thrombus konnte aus dem Behältnis mit einer Spritze angesaugt und in einem weiteren Behälter mit Kochsalzlösung gewaschen werden bis die Flüssigkeit klar und der feste Thrombus vom restlichen Blut separiert war. Der lange Thrombus konnte nun mit Hilfe eines Lineals in 15 mm lange Stücke gekürzt werden. Der Durchmesser des Thrombus konnte mit Hilfe eines Tasta-Zirkels²¹ (vgl. Abbildung 3-8, S.30) gemessen werden.

Auf diese Weise entstanden standardisierte Thromben mit einem Durchmesser von 3 mm und einer Länge von 15 mm für das Experiment (vgl. Abbildung 3-7, S.30).

Bei vielen Versuchsreihen der Thrombusherstellung kam man zu dem Entschluss, dass sowohl eine zu kleine Menge, als auch eine zu große Menge an CaCl keine Thrombusfor-

¹⁹ Hersteller: Acandis, Pforzheim

²⁰ Produkt: Calciumchlorid 1 normal (0,5M), Hersteller: SERAG Wiessner KG

²¹ Produkt: Tastazirkel nach Iwanson (rund für Wachs), Hersteller: Henry Schein Dental

mierung im Chandler Loop hervorbrachte. Erhöhte man die CaCl Menge nur minimal ließen sich keine Thromben mehr generieren.



Abbildung 3-6: Chandler Loop (Quelle: eigene Aufnahme, 2013)

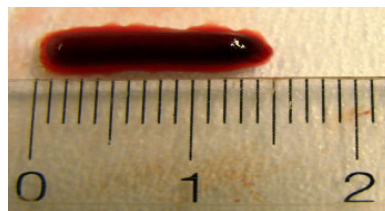


Abbildung 3-7: Thrombus (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

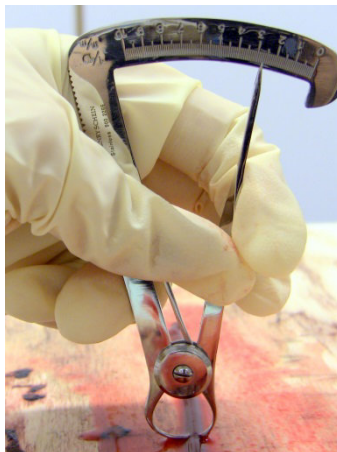


Abbildung 3-8: Messen des Durchmessers von Thromben mit Hilfe des Tasta-Zirkels
(Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

3.2.1 Einbringen des Thrombus in das in-vitro-Modell

An eine 20 ml Spritze wurde ein Schlauch mit einem 4 mm großen Durchmesser gesteckt. In diesen Schlauch wurden zunächst 10 ml Kochsalzlösung und danach ein Thrombus aspiriert. Der Schlauch an der Spritze wurde in die Thrombus-Einführung (vgl. Abbildung 3-1, S.23) im Modell platziert. Um dem Thrombus nur eine mögliche Fortbewegungsrichtung vorzugeben, wurde die Abzweigung zur ACA mit einer Klemme verschlossen. Durch schnelles Einspritzen der Kochsalzlösung wurde der Thrombus in das Gefäßsystem geschleudert. Nun wurde die Pumpe eingeschaltet, sodass der Thrombus durch den Fluss bis in die ACM geschwemmt wurde und das M1 Segment verschloss. Somit war die Verschlussstelle durch den Thrombus immer an der gleichen Lokalisation und es war gewährleistet, dass für jedes Stentretreiver-Manöver dieselbe Ausgangsbedingung vorherrschte.

3.3 Vergleichene kommerzielle Neurothrombektomie Systeme

Derzeit ist eine Vielzahl von Stentretreivern, welche sich in Form, Länge, Radialkraft und Zellstegkonfiguration unterscheiden auf dem Markt. In dieser In-Vitro Studie wurden die folgenden sechs kommerziell erhältlichen Neurothrombektomie Systeme mit einander verglichen:

Aperio™ von Acandis, Pforzheim, Deutschland (Abbildung 3-9),

Revive SE™ von Codman Neuro, Raynham, USA (Abbildung 3-10),

Solitaire FR™ von ev3, Irvine, USA (Abbildung 3-11),

Trevo™ von Concentric Medical, Mountain View, USA (Abbildung 3-12),

Penumbra Separator 3D™ von Penumbra, Alameda, USA (Abbildung 3-13)

pRESET PRE-4-20™ von Phenox, Bochum, Deutschland (Abbildung 3-14).

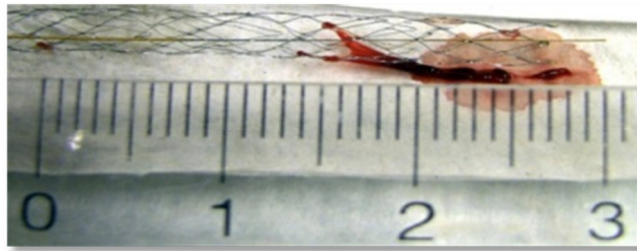


Abbildung 3-9: Aperio™ (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

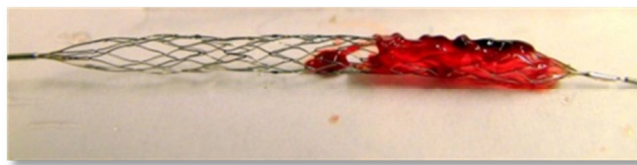


Abbildung 3-10: Revive SE™ (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

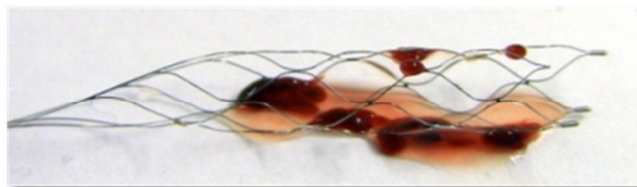


Abbildung 3-11: Solitaire FR™ (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

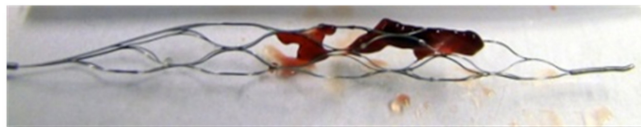


Abbildung 3-12: Trevor™ (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

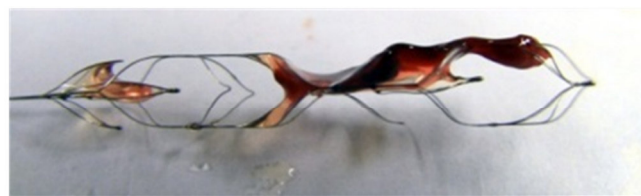


Abbildung 3-13: Penumbra Separator 3D™ (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

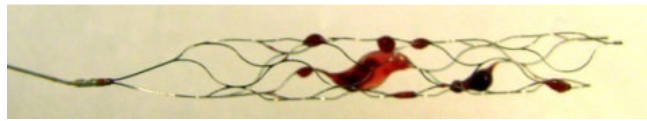


Abbildung 3-14: pRESET PRE-4-20TM (Quelle: eigene Aufnahme, 2012)

3.4 Prototypen der Universität Kiel

In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien der Universität Kiel wurden neue Stentretreiver mit dem Ziel entwickelt, die Effizienz von herkömmlichen Stentretreivern durch ein neues Herstellungsverfahren möglicherweise noch zu übertreffen.

Die innovative Technologie basiert auf einem Prozess aus Dünnschichtabscheidung, Lithographie und Nassätztechnik. Sie bietet im Vergleich zu herkömmlichen Herstellungsprozessen für Komponenten aus Formgedächtnislegierungen völlig neue Möglichkeiten in Bezug auf Miniaturisierung und Produktdesign. Beispielsweise können neuartige Implantate mit Alleinstellungsmerkmalen bezüglich Größe, Strukturgenauigkeit, Komplexität der Strukturierung, Materialeigenschaft (z. B. Ermüdung), Biokompatibilität und Funktionalität schnell und effektiv realisiert werden.

Diese superelastischen TiNi Filme zeigen herausragende Eigenschaften für Stentretreiver wie Zugfestigkeiten bis zu 1100 MPa und Bruch-Dehnungen von 43%. (Lima de Miranda, 2012).

Auf diese Weise wurden im „Kieler Nanolabor“ zwei neuartige Stentretreiver hergestellt. Abbildung 3-15, S.34 zeigt die konische Struktur der Stentretreiver, welche sich nach distal verjüngen. Auf einem Stentretreiver (vgl. Abbildung 3-16, S.34) wurde eine Mikro-Punktstruktur auf die Zellstreben produziert. Diese Mikrostruktur sollte für mehr Haftung des Thrombus während des Retraktionsprozesses sorgen und möglichen distalen Embolien entgegenwirken.

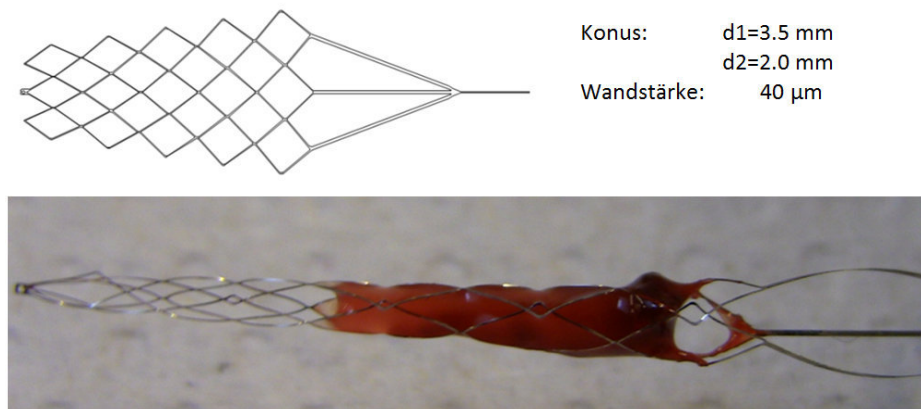


Abbildung 3-15: Konische Struktur der Stentretreiver: „Konisch 1“ (Quelle: Dr. Rodrigo Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

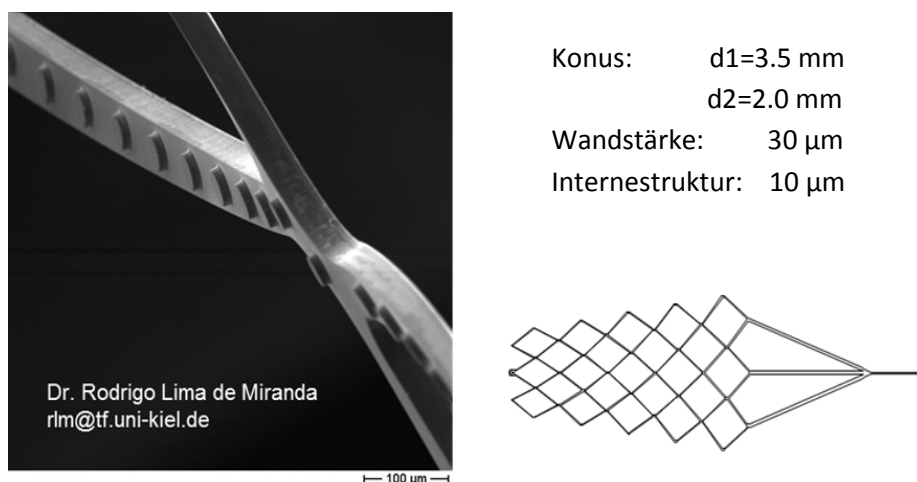


Abbildung 3-16: Konische Struktur der Stentretreiver mit Internestruktur: „Konisch 1 mit Dots“ (Quelle: Dr. Rodrigo Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

3.5 Techniken zur Rekanalisation

Das Rekanalisations-Manöver sollte bei jedem Stentretreiver standardisiert ablaufen. Jedes Manöver bestand aus folgenden Handlungsschritten:

1. Einführen des DAC²² (Distal Access Catheter) bis 3 cm proximal des Thrombus
2. Einführen des Mikrokatheters inklusive Stentretreiver durch den DAC bis 0,5 cm distal des Thrombus
3. Entfalten des Stentretreivers im Thrombus
4. 3 Minuten Einwirkzeit des Stentretreivers im Thrombus
5. Den Stentretreiver durch einen Toker feststellen, sodass Mikrokatheter und Stentretreiver eine Einheit beim Herausziehen bilden
6. Unter Aspiration durch eine Blocker Spritze die Einheit aus Mikrokatheter und Stentretreiver durch den DAC aus der Schleuse herausziehen
7. Nach jedem Experiment Katheter und Stentretreiver mit Kochsalzlösung spülen um eventuelle Rückstände im Lumen zu beseitigen.

Während des gesamten Manövers lief die Pumpe im Pulsationsmodus mit einer Einstellung von 0,85 Sekunden pro Puls. Dies entsprach einer Herzfrequenz von 70,6 Schlägen pro Minute. Im ganzen System ergab sich ein arterieller Mitteldruck von 70 mmHg, dieser wurde durch Umrechnung²³ von cmH₂O in mmHg an der Wassersäule im System abgelesen.

3.6 Beurteilung der Testparameter

3.6.1 Rekanalisation

Es wurden sechs Rekanalisationsmanöver pro Stentretreiver unter zusätzlicher Aspiration durch einen DAC in jeweils gebogener und gerader Anatomie durchgeführt. War das Zielgefäß, der M1 Ast der ACM, nach dem jeweiligen Rekanalisationsmanöver noch durch einen Thrombus verschlossen, durften erneut zwei Versuche zur Rekanalisation unternommen werden. Somit ergaben sich im Experiment bei maximalem Erfolg minimal sechs, bei maximalem Misserfolg 18 Rekanalisationsmanöver pro Stentretreiver. Dokumentiert wurde eine „1“ für ein freies Zielgefäß, eine „0“ für ein noch immer verschlossenes Zielgefäß.

²² DAC 057, 4.3F ID, Concentric Medical, Inc. Mountain View, CA

²³ 1cmH₂O \cong 0,735 mmHg

3.6.2 Zeit bis zur erfolgreichen Rekanalisation

Die Zeit bis zur erfolgreichen Rekanalisation wurde definiert als die Zeit vom Hervorschieben des Mikrokatheters aus dem DAC bis zum Zeitpunkt an dem der Thrombus aus der Schleuse gebracht war beziehungsweise bei erfolgloser Rekanalisation nach „n“ Versuchen des Herausziehens. Die Zeit umfasste somit außerdem die Einwirkzeit von drei Minuten. Die Messung erfolgte mit der Stoppuhr in Sekunden.

3.6.3 Thrombusfragmente

Es wurde unterschieden in messbare Fragmente mit einer Größe über 1 mm und nicht ausmessbaren, daher visuellen Mikrothromben unter 1 mm Größe. Die Fragmente wurden dem Auffangbehälter entnommen und mit Hilfe eines Tasta-Zirkels (vgl. Abbildung 3-8, S.30) in ihrer Größe gemessen. Die Größe wurde in Millimeter notiert, Fragmente unter 1 mm wurden als „1“, keine sichtbaren Mikrothromben als „0“ dokumentiert.

3.6.4 Zugkraft

In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Stentretreiver in gebogener Anatomie ohne Aspiration auf ihre aufzuwendende Retraktionskraft getestet. Es wurde daher keine Aspiration verwendet um die Zugkraft durch eine Federwaage²⁴ in Newton messen zu können.

3.7 Statistik

Die erhobenen Daten wurden als absolute Zahlen in Tabellen und als Prozentangaben in Abbildungen deskriptiv bewertet. Für die Ergebnisse der Zugkraft wurden die Werte auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk geprüft. Da es keine signifikante Abweichung gab, wurden die Ergebnisse an Hand von Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst. Die Unterschiede in den Stents wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse geprüft, die Signifikanzwerte wurden mittels Scheffé-Prozedur errechnet (vgl. Tabelle 9-9, S.78). Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

²⁴ Präzisionsfederwaage Pesola, Micro-Line 20001, Heinrich Griff, Ettlingen

4 Ergebnisse kommerzielle Stentretreiver

Die zwei anatomisch verschiedenen transparenten pulsatilen Flussmodelle waren gut geeignet, um standardisiert ACM Verschlüsse in vitro zu simulieren. Ausgewertet wurden die Rekanalisationsraten und die Größe der Fragmente der einzelnen Stentretreiver in jeweils gebogener und gerader Anatomie sowie die aufzuwendende Zugkraft der einzelnen Stentretreiver in gebogener Anatomie ohne Aspiration über einen distalen Zugangskatheter. Da die Zeit bis zur erfolgreichen Rekanalisation keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Stentretreivern ergab, wurde dieser Aspekt in der weiteren Auswertung vernachlässigt.

4.1 Rekanalisation

	Rekanalisationserfolg			
	gebogen	gerade	gesamt	gesamt in %
pRESET™	6/6	6/6	12/12	100
Trevo™	6/8	6/6	12/14	85,7
Revive™	6/7	6/8	12/15	80
Penumbra 3D™	6/6	6/7	12/13	92,3
Solitaire™	6/7	6/7	12/14	85,7
Aperio™	6/6	6/6	12/12	100

Tabelle 4-1: Rekanalisationserfolg pro Versuchsanzahl mit absoluten Zahlen und prozentualem Gesamterfolg (Quelle: eigene Darstellung)

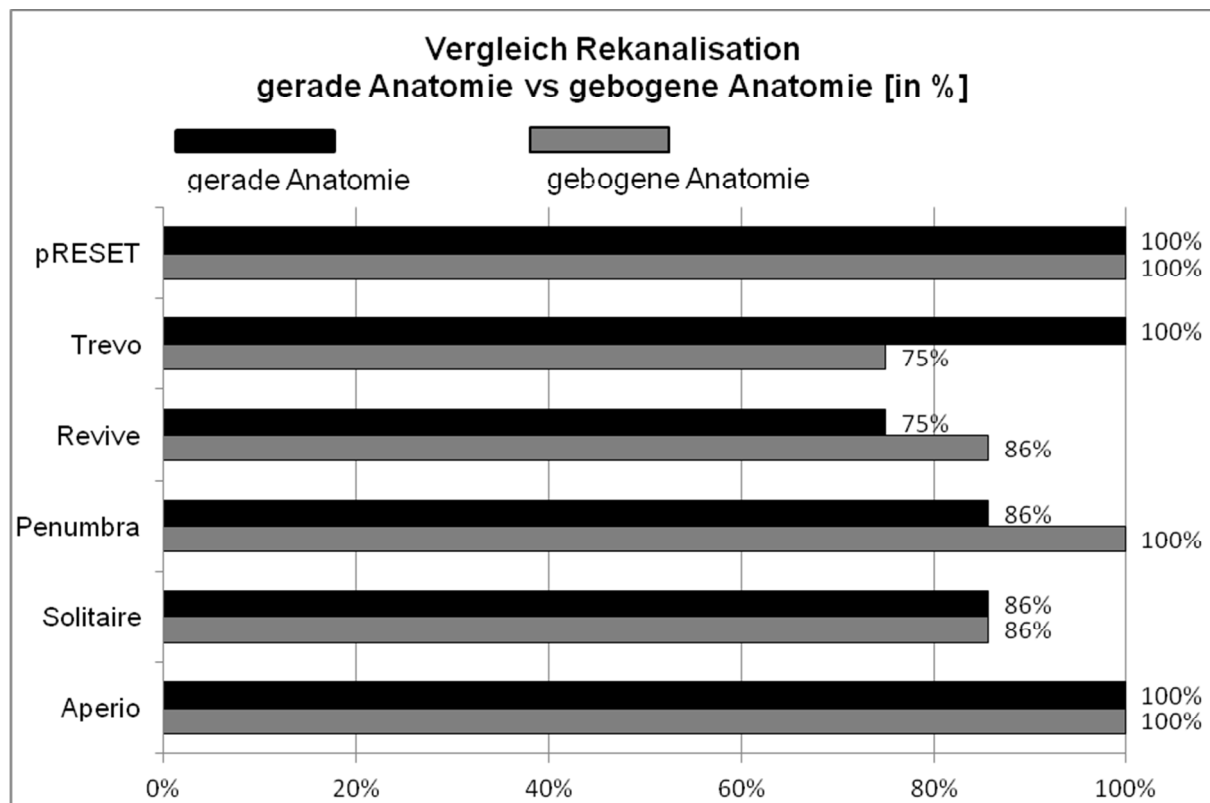


Abbildung 4-1: Rekanalisationsraten in %. Der gerade Anatomieverlauf ist als schwarzer, der gebogene als grauer Balken gekennzeichnet (Quelle: eigene Darstellung)

Mit allen Stentretreivern konnte das Zielgefäß in mindestens 75% der Fälle rekanalisiert werden. Keiner der Stentretreiver brauchte den 3. Versuch um das Zielgefäß erfolgreich wieder zu eröffnen. Tabelle 4-1 zeigt die absoluten Zahlenwerte der Versuchsergebnisse in beiden Anatomien. Wie in Abbildung 4-1 ersichtlich, erzielten die beiden Stentretreiver pRESET™ und Aperio™ in beiden Anatomien einen Rekanalisationserfolg von 100%. Bei gebogener Anatomie erreichten Penumbra 3D™, pRESET™ und Aperio™ eine Rekanalisationsrate von 100%. Keiner der Stentretreiver brauchte den 3. Versuch um das Zielgefäß erfolgreich wieder zu eröffnen. In der geraden Anatomie wurden mit Trevo™, pRESET™, Aperio™ höchste Rekanalisationsraten erreicht, Revive SE™ erzielte die schlechtesten Ergebnisse.

4.2 Thrombenfragmentierung

	Anzahl distaler Fragmente bzw. Embolien >1mm		maximale Fragmentgröße		davon kompletter Thrombus zurückgeschwemmt	
	gebogen	gerade	gebogen	gerade	gebogen	gerade
pRESET™	1/6	0/6	1 mm	0 mm	0/6	0/6
Trevo™	3/8	1/6	2 mm	1 mm	2/8	0/6
Revive™	1/7	8/8	0 mm	5,2 mm	1/7	2/8
Penumbra 3D™	0/6	3/7	0 mm	3 mm	0/6	1/7
Solitaire™	1/7	4/7	0 mm	2,5 mm	1/7	1/7
Aperio™	0/6	2/6	0 mm	1,5 mm	0/6	0/6

*Tabelle 4-2: Ergebnistabelle: Anzahl der Fragmentierung von messbaren Thrombusanteilen >1mm pro Versuchsanzahl mit absoluten Werten, maximale Fragmentgröße in mm
(Quelle: eigene Darstellung)*

Hinsichtlich der entstandenen Fragmente und damit distaler Embolien ergaben sich große Unterschiede sowohl zwischen den einzelnen Stentretreivern als auch zwischen der gebogenen und geraden Anatomie. In Tabelle 4-2 sind die absoluten Ergebniszahlen von Fragmenten >1 mm für jeden Stentretreiver in gebogener und gerader Anatomie jeweils pro Versuchsanzahl aufgelistet. Das größte entstandene Fragment wurde in mm dokumentiert, ein komplett zurück geschwemmter Thrombus wurde als absoluter Wert pro Versuchsanzahl aufgelistet.

In jeder Anatomie ereignete sich jeweils vier Mal der Vorfall, dass der komplette Thrombus (15 mm) aus dem Stentretreiver entglitt und das Gefäß erneut verschloss. Revive SE™ verursachte insgesamt am häufigsten Fragmente, pRESET™ am wenigsten.

Abbildung 4-2 zeigt die prozentuale Verteilung der Fragmentierungshäufigkeiten aller Geräte in beiden Anatomien auf. Der erste Balken stellt jeweils die Ergebnisse aus der gebogenen, der zweite Balken aus der geraden Anatomie und der dritte Balken das Gesamtergebnis aus beiden Anatomien dar.

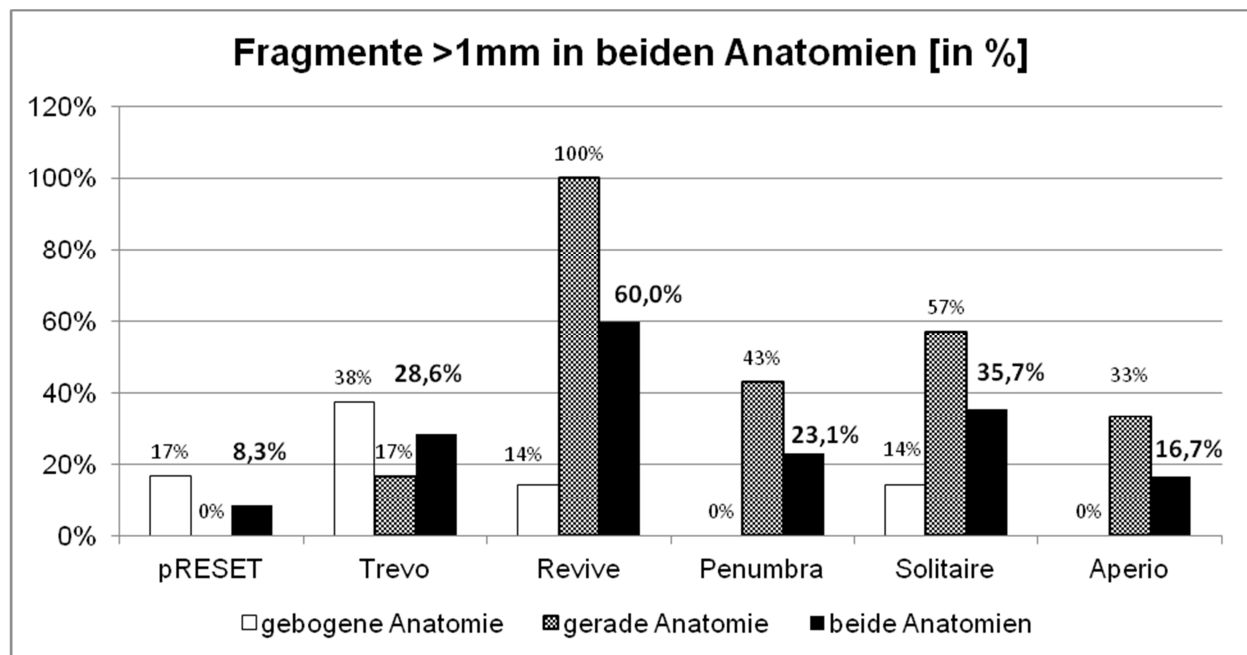


Abbildung 4-2: Thrombenfragmentierung inklusive komplett zurückgeschwemmter Thromben
(Quelle: eigene Darstellung)

In der geraden Anatomie wurden, insgesamt durch alle Stentretreiver, in 18 von 40 Versuchen (45%) Fragmente in einer Länge über 1 mm verursacht, in der gebogenen Anatomie nur 6 von 40 (15%). Im Anhang (vgl. Tabelle 9-7, S.76 und Tabelle 9-8, S.77) befinden sich ausführliche Versuchsprotokolle zu beiden Anatomieformen, woraus zu jedem Thrombus der Rekanalisationserfolg, Fragmentierung mit Längenangabe und das Auftreten von Mikrothromben ersichtlich ist.

Die entstandenen Mikrothromben bzw. nicht-ausmessbare und daher sichtbare Embolien <1 mm Größe unterschieden sich im Gegensatz zu der Verteilung der messbaren Fragmente auf die Stentretreiver. In Tabelle 4-3 sind die absoluten Werte des Auftretens von Mikrothromben pro Versuchsanzahl sowohl für jeden anatomischen Verlauf einzeln als auch gesamt aufgelistet.

	Anzahl Mikrothromben (<1mm) absolut		Gesamtanzahl aus beiden Anatomien
	gebogen	gerade	
pRESET™	4/6	3/6	7/12
Trevo™	2/8	4/6	6/14
Revive™	3/7	3/8	6/15
Penumbra 3D™	1/6	5/7	6/13
Solitaire™	2/7	4/7	6/14
Aperio™	2/6	4/6	6/12

Tabelle 4-3: Ergebnistabelle: Auftreten von Mikrothromben in absoluten Werten pro Versuchsanzahl (Quelle: eigene Darstellung)

Vergleich man die Häufigkeiten des Auftretens von Mikrothromben (<1 mm) mit denen der Fragmente (>1 mm) wurde ersichtlich, dass Stentretreiver, welche wenige Fragmente (>1 mm) verursacht haben, viele Mikrothromben (<1 mm) entstehen ließen. PRESET™ verursachte am wenigsten Fragmente (>1 mm), jedoch am häufigsten Mikrothromben. Revive™ verursachte hingegen am häufigsten Fragmente (>1 mm), aber wies die geringste Anzahl an Mikrothromben auf. Abbildung 4-3 fasst die Häufigkeiten des Auftretens von Mikrothromben (<1 mm) aus beiden Anatomien prozentual als Übersicht zusammen.

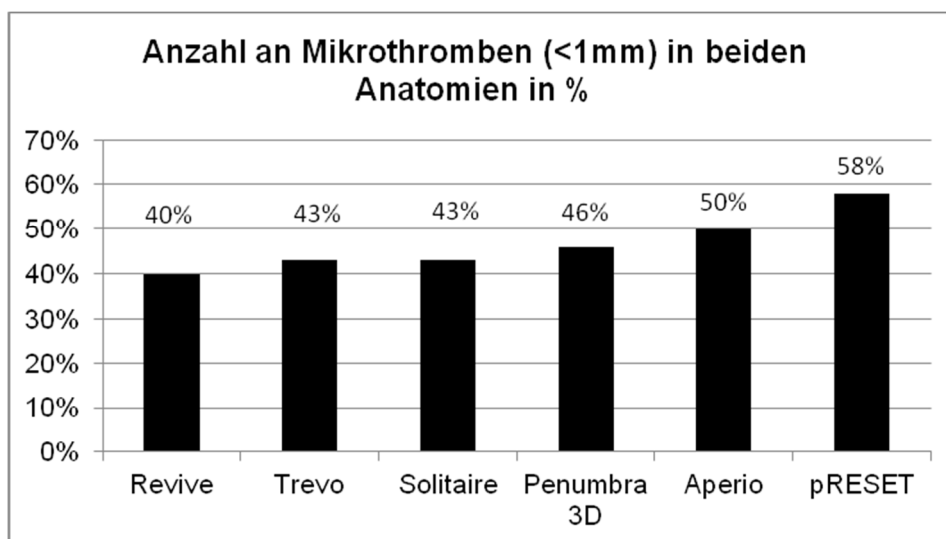


Abbildung 4-3: Häufigkeit des Auftretens von Mikrothromben (Fragmente <1 mm) in beiden Anatomien zusammengefasst (in %) (Quelle: eigene Darstellung)

4.3 Kraftaufwand des Herausziehens

Der Stentretreiver pRESET™ lag mit seiner durchschnittlichen Zugkraft von $0,61 \pm 0,07$ Newton signifikant höher zu jedem anderen Stentretreiver ($p < 0,001$). Absteigend musste für die Stentretreiver deutlich geringere Zugkraft für die Retraktion aufgewendet werden: Penumbra Separator 3D™ $0,36$ Newton, Aperio™ $0,27$ Newton, Revive™ $0,22$ Newton, Trevo™ und Solitaire™ jeweils $0,21$ Newton. Somit lag auch Penumbra Separator 3D™ mit seiner durchschnittliche Zugkraft von $0,36 \pm 0,015$ signifikant höher zu Aperio™ mit $0,27 \pm 0,06$ ($p = 0,029$), zu Solitaire™ mit $0,21 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), zu Revive™ mit $0,22 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) und zu Trevo™ mit $0,21 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Abbildung 4-4 zeigt die Mittelwerte der aufzuwendenden Zugkraft in gebogener Anatomie ohne Aspiration als schwarzen Balken und die Standardabweichungen als Barthaar für jeden Stentretreiver.

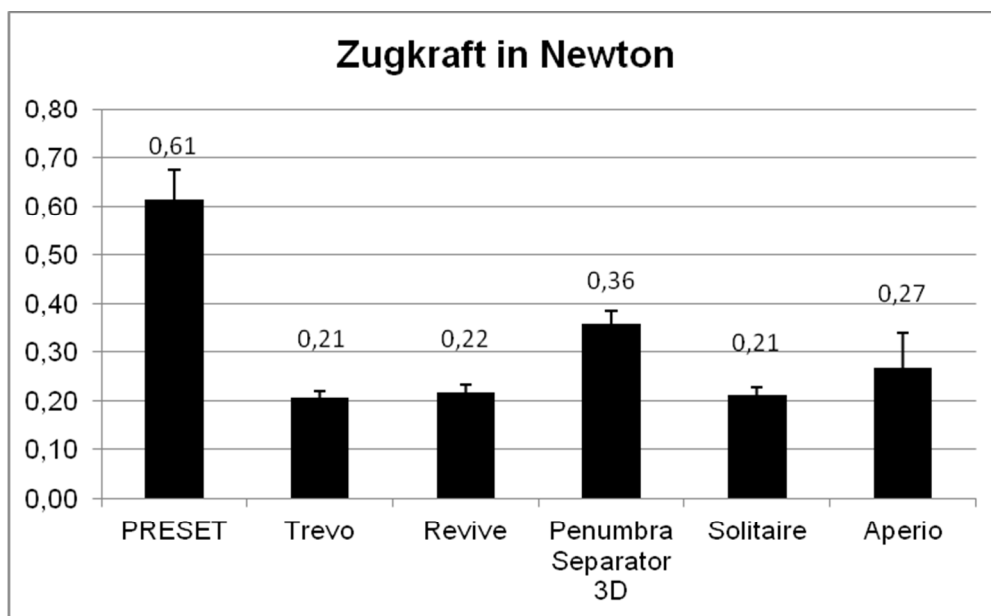


Abbildung 4-4: Aufzuwendende Zugkraft als Mittelwert (Balken und Zahlenwert) und Standardabweichung (Barthaar). (Quelle: eigene Darstellung)

4.4 Thrombus-Stent Interaktion

In den Versuchsreihen hat sich gezeigt, dass die komplette Entfaltung des Stentretreivers bis direkt an die Gefäßwand ein wesentlicher Bestandteil für eine erfolgreiche Rekanalisation war. Ist der Stentretreiver nicht komplett bis an die Wand entfaltet worden, rutschte der

Thrombus beim Zurückziehen aus dem Gerät in die Peripherie. Bei maximaler Entfaltung hafteten die Thromben fest in der jeweiligen Stent-Architektur.

Je poröser ein Thrombus war, desto mehr Mikrothromben (<1 mm) wurden in die Peripherie geschwemmt und stellten in-vivo möglicherweise wieder distale Embolien dar.

Aspiration stellte einen wichtigen Parameter dar, um die Fragmentationsrate von Mikrothromben, also Thrombusfragmente von unter 1 mm Länge, zu verringern. Mit Aspiration wurde das Auftreten von Mikrothromben in der Versuchsreihe „gebogene Anatomie“ 14-mal beobachtet, in einer Kontrollversuchsreihe ohne Aspiration 20-mal.

4.5 Beobachtungen der Zellstegkonfiguration in verschiedenen Anatomien

Betrachtet man Makroaufnahmen der Zellarchitektur von den sechs untersuchten Stentretreivern in beiden anatomischen Gefäßmodellen so fällt auf, dass sich ihre Zellstegkonfiguration teilweise der Gefäßarchitektur nicht exakt anpasste.

4.5.1 Aperio™

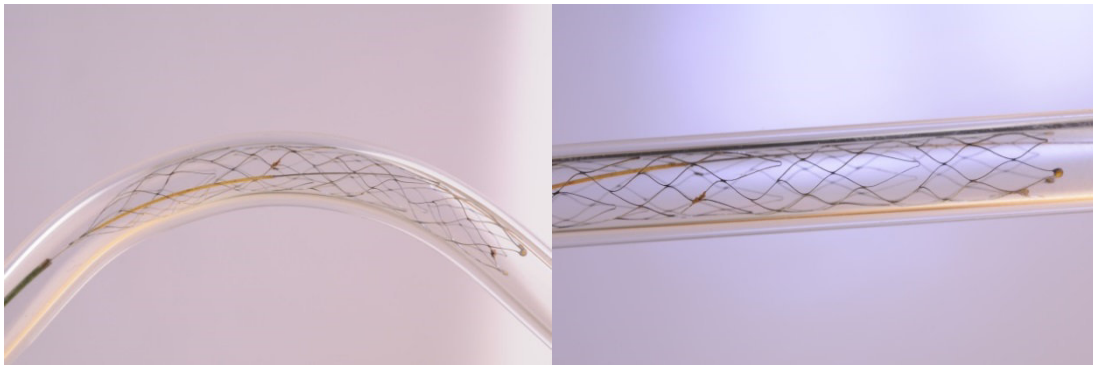


Abbildung 4-5: Aperio™ gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Wie in Abbildung 4-5 erkennbar, lag Aperio™ dem Gefäßlumen sowohl im gebogenen als auch im geraden Verlauf komplett an. Im gebogenen Verlauf näherten sich auf konkaver Lumenseite die Zellstrukturen ohne sich zu berühren.

4.5.2 Penumbra Separator 3D™

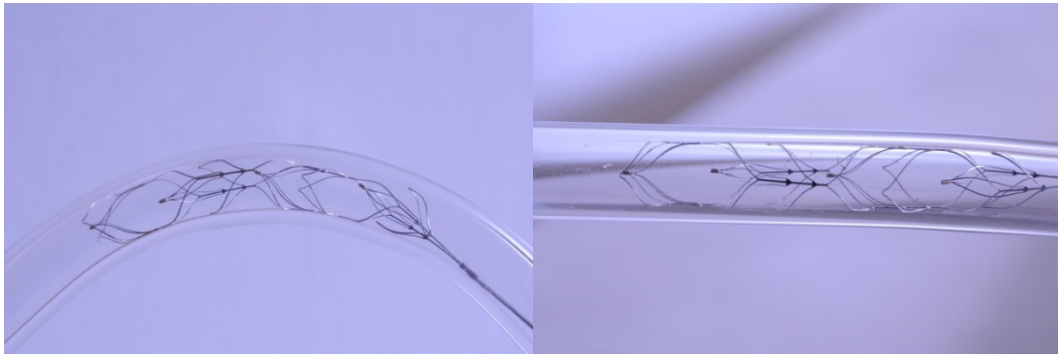


Abbildung 4-6: Penumbra Separator 3D™ gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Bemerkenswert ist die außergewöhnliche Strukturkonfiguration von Penumbra Separator 3D™. Seine Zellstege sind in dreidimensionaler Form angeordnet und durch offene Hakenstrukturen ergänzt. In Makroaufnahmen wie in Abbildung 4-6 ist zu erkennen, dass sich dieser Stentretreiver komplett der Gefäßform anpasste.

4.5.3 pRESET-PRE-4-20™

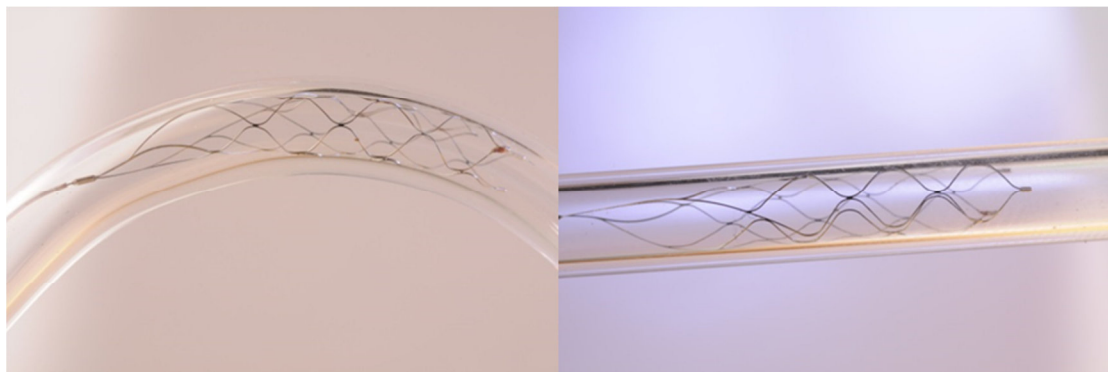


Abbildung 4-7: pRESET-PRE-4-20™ gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Abbildung 4-7 zeigt die Anlagerung des komplett expandierten, exzentrisch geformten, pRESET™ Stentretreivers über seine gesamte Länge an die Gefäßwand. Am proximalen Ende ist das geschlossene Ringsystem zu erkennen, welches die Zellen-Verbindung darstellt und für eine stabile proximale Öffnung sorgt. Diese Konfiguration von Zellsteg sorgte für

maximale Rekanalisationsraten und minimale Fragmentierung >1 mm, jedoch auch für das häufigste Auftreten von Mikrothromben (<1 mm) (vgl. Tabelle 4-3, S.39).

4.5.4 Revive SE™

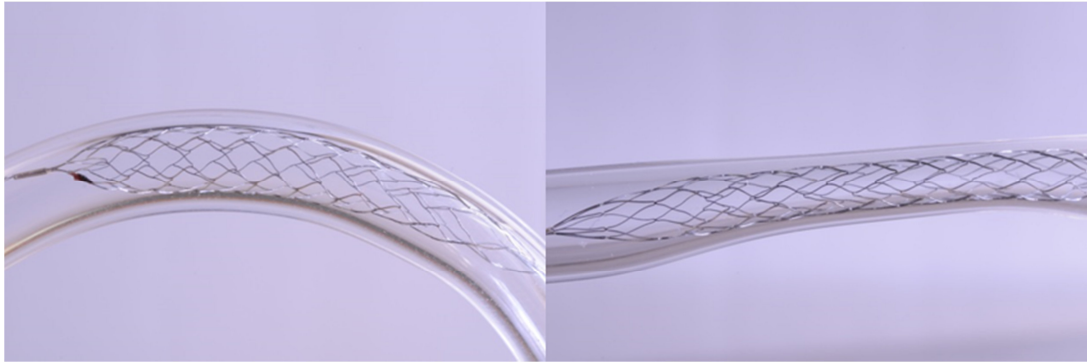


Abbildung 4-8: Revive SE™ gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Revive SE™ hat durch seine Länge von knapp 30 mm ein großes Thrombus-Interaktionsgebiet, lag jedoch proximal und distal auf der konkaven Seite dem Gefäßlumen nicht an (vgl. Abbildung 4-8). Seine Zellarchitektur besteht aus sehr engen Waben, er ist proximal und distal als einziger der sechs untersuchten Stentretreiver geschlossen. Die mäßigen Rekanalisationsergebnisse (vgl. Kapitel 4.1, S.37) demonstrierten, dass diese Art von Zelldesign möglicherweise nicht optimale Bedingungen darstellte, jedoch für geringes Auftreten von Mikrothromben sorgen konnte (vgl. Kapitel 4.2, S.39).

4.5.5 Solitaire FR™

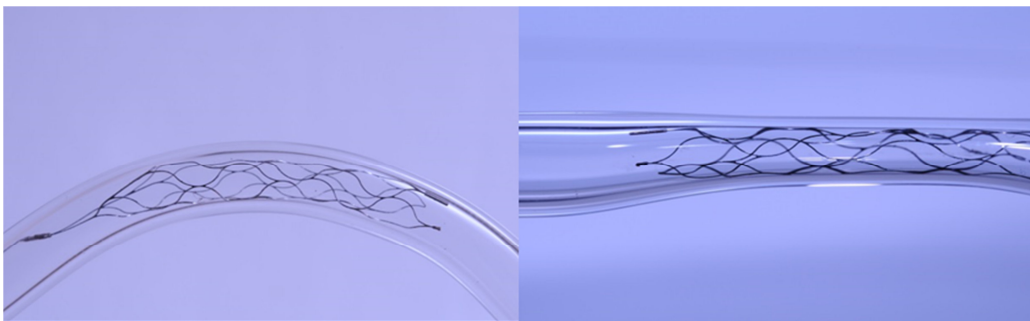


Abbildung 4-9: Solitaire FR™ gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Solitaire FRTM, einer der ersten CE-zertifizierten Stentretreiver, lag bei gerader Anatomie der Gefäßwand rundum an, wies jedoch bei gebogenem Gefäßverlauf auf der konvexen Seite einen deutlich erkennbaren Freiraum zwischen Gerät und Gefäßwand auf (vgl.

Abbildung 4-9). In beiden Formen erreichte er dieselben Rekanalisationsraten (Tabelle 4-1, S.37). In gebogener Form erzeugte er jedoch vier Mal Fragmente, in der anliegenden, geraden Form nur ein Mal (siehe Tabelle 4-2, S.39).

4.5.6 TrevoTM

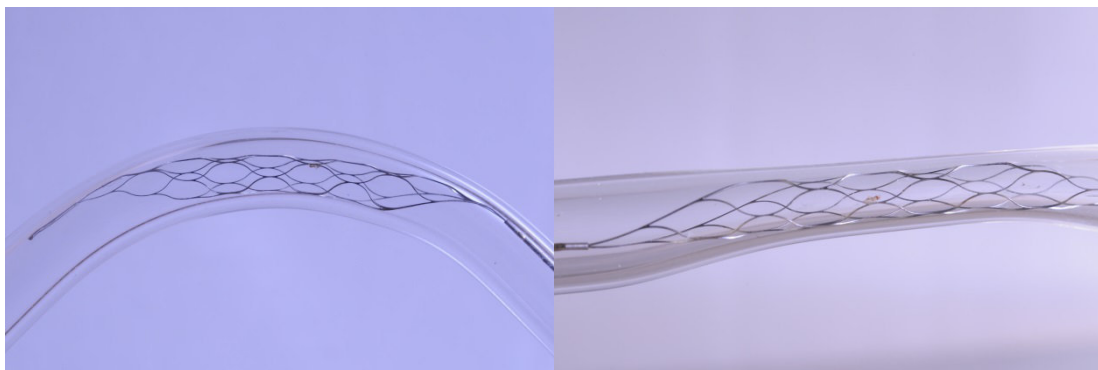


Abbildung 4-10: TrevoTM gebogen vs gerade (Quelle: Dr. Lima de Miranda, Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien, Universität Kiel)

Wie in Abbildung 4-10 ersichtlich, entstand im gebogenen Gefäßverlauf auf der konvexen Seite ein deutlicher Freiraum zwischen Stentretreiver und Lumenwand, die Rekanalisationsrate lag bei 75%. Im geraden anatomischen Modell lag er der Gefäßwand komplett an und erreichte die maximale Rekanalisationsrate von 100% (vgl. Abbildung 4-1, S.38).

5 Ergebnisse der Prototypen

Die beiden Prototypen „Konisch 1“ und „Konisch mit Dots“ wurden zuerst am gebogenen Gefäßmodell getestet, dann am gebogenen Modell ohne Aspiration um die Zugkraft zu messen. Bei den darauf folgenden Versuchen am Modell mit gerader Anatomie rissen die Verbindungen zwischen Stentretreiver und Mikrodraht, sodass die Versuchsreihe „gerade Anatomie“ nicht ausgewertet werden konnte. Abbildung 5-1 zeigt die Rekanalisationsraten beider Prototypen im Vergleich zu den kommerziellen Stentretreivern prozentual auf. Aus Abbildung 5-2, welche die prozentuale Fragmentierungshäufigkeit aufzeigt, wird ersichtlich, dass beide Prototypen in 14% der Fälle Fragmente in die Peripherie verursachten.

Beide Prototypen zeigten beachtliche Ergebnisse und konnten in dieser in-vitro Studie mit Rekanalisationsraten und distalen Embolien von kommerziellen Stentretreivern wie dem Revive SE™ oder Solitaire FR™ gleichgesetzt werden.

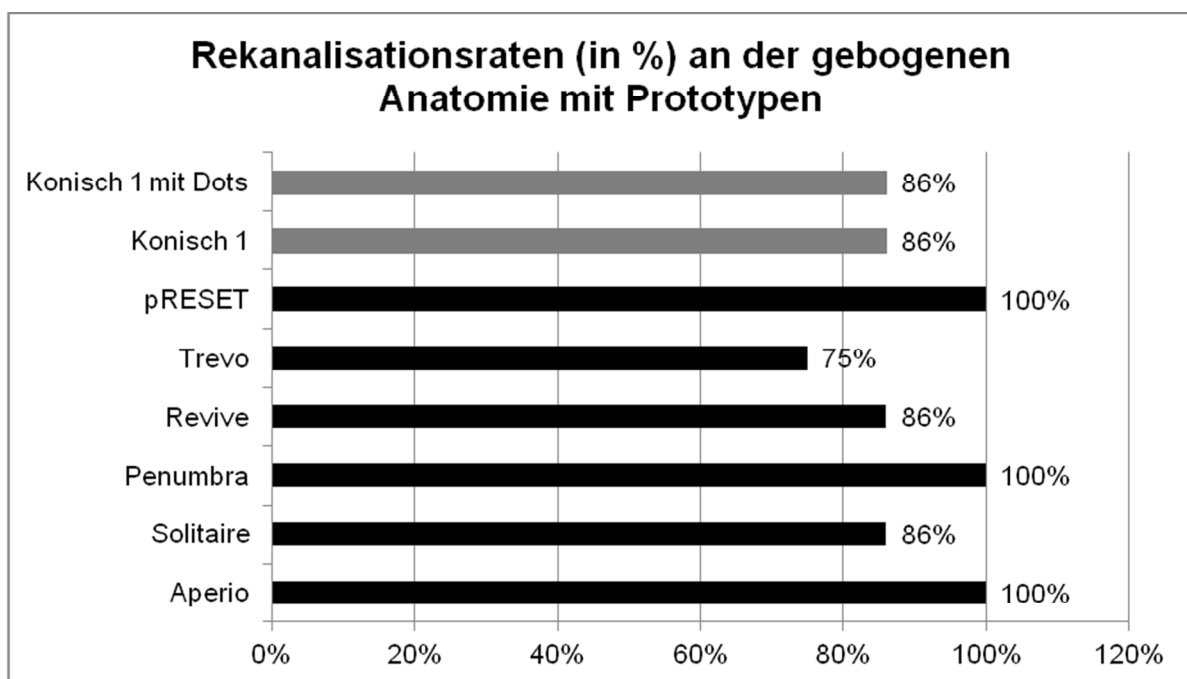


Abbildung 5-1: Rekanalisationsraten gebogene Anatomie mit Prototypen (Quelle: eigene Darstellung)

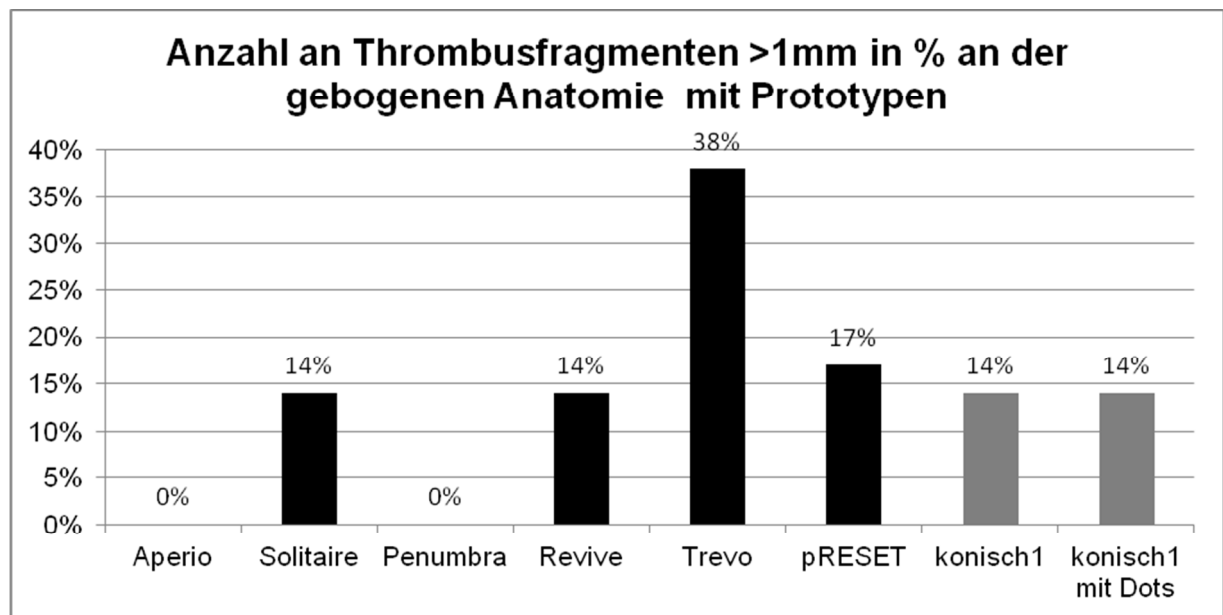


Abbildung 5-2 Thrombusfragmentierung gebogene Anatomie mit Prototypen (Quelle: eigene Darstellung)

Das Auftreten von Mikrothromben (sichtbare Fragmente unter 1mm) unterschied sich in ihrer Quantität nicht hinsichtlich der kommerziellen Stentretreiver. Jeder Stentretreiver verursachte vier Mikrothromben bei einer Anzahl von sieben Versuchen, das entsprach einer Häufigkeit von 57% und lag zwischen denen von AperioTM und pRESETTM (vgl. Abbildung 4-3, S.41).

Alle Thromben verfringen sich gut in den verschiedenen Stent Architekturen und hafteten fest. Zu beobachten war, dass das proximale, breitere Stent Profil im Thrombus entfaltet wurde und beim Herausziehen der Thrombus in den distalen, konisch verjüngten Teil des Stents rutschte und sich dort fest verfring. Herausstechende Ergebnisse zeigt Abbildung 5-3 in der aufzuwendenden Zugkraft. Für „Konisch 1“ mussten im Mittel 0,79 N aufgewendet werden um den thrombusbeladenen Stentretreiver aus dem Gefäß zu entfernen, soviel wie bei keinem anderen Stentretreiver. „Konisch 1 mit Dots“ wies im Vergleich zu den kommerziellen Stentretreivern die zweit höchste Zugkraft auf. Die aufzuwendenden Zugkräfte sind in Abbildung 5-3 als Mittelwert und Standardabweichung für jeden Stentretreiver dargestellt.

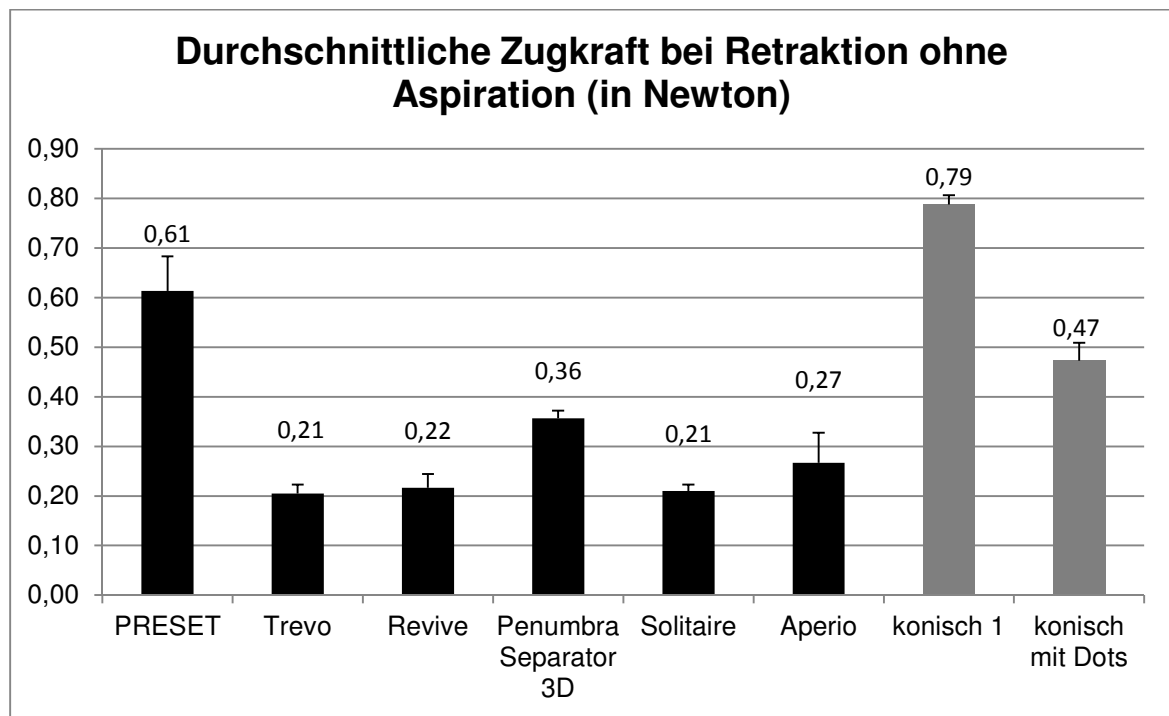


Abbildung 5-3: Zugkraft für Stentretreiver inklusive Prototypen. Dargestellt sind Mittelwert (Balken und Zahlenwert) und Standardabweichung (Barthaar). (Quelle: eigene Darstellung)

6 Diskussion

6.1 Ergebnisdiskussion

6.1.1 Diskussion eigener Ergebnisse der kommerziellen Stent-retriever

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass mit allen Stentretreivern das Zielgefäß M1 der ACM mit mindestens zwei Rekanalisierungsversuchen zu öffnen war. Die beiden Stentretreiver pRESETTM und AperioTM erzielten gleich gute maximale Rekanalisationsergebnisse unabhängig von den anatomischen Gegebenheiten. Die erfolgreiche Rekanalisation erzielten diese beiden Stentretreiver jedoch mit hohen Unterschieden in der jeweils nötigen Zugkraft für die Retraktion: pRESETTM 0,61 Newton versus AperioTM 0,27 Newton.

Die Ergebnisse dieser in-vitro Untersuchungen erweitern die bereits publizierten Erkenntnisse nicht nur hinsichtlich der Rekanalisationsraten einzelner Stentretreiver, sondern untersuchen auch die distale Thrombenfragmentierung durch den hier verwendeten transparenten Modellaufbau und das Auffangbecken. Diese Thrombusfragmentierung ist ein für das klinische Ergebnis des Patienten entscheidender Faktor, da dadurch periphere Embolien mit weiteren Hirninfarzierungen entstehen können. Bei den hier untersuchten Stentretreivern handelte es sich um eine Auswahl, wie sie bisher noch nicht an einem standardisierten Modell miteinander verglichen wurden. Zu Stentretreivern wie dem Solitaire FRTM gibt es schon mehrere Studienergebnisse, dagegen läuft für das aktuellste „Thrombus-Sicherungs-System“, dem Penumbra Separator 3DTM, momentan erst die erste prospektive, randomisierte Kontroll-Studie .

PRESETTM und AperioTM schnitten nicht nur hinsichtlich ihrer Rekanalisationsraten am besten ab, sondern verursachten auch die geringsten distalen Embolien mit >1 mm Größe. Durch das transparente Fluss-Modell war es möglich selbst kleine Mikrothromben zu erkennen. Es war auffällig, dass generell häufiger Mikrothromben als Fragmente >1 mm auftraten.

Interessant ist das Ergebnis, dass Stentretreiver, die viele Fragmente erzeugen dagegen nur wenige Mikrothromben produzieren.

Der Stentretreiver ReviveTM hatte in den Versuchen dieser Arbeit den Thrombus bei Retraktion drei Mal komplett verloren (vgl. Tabelle 4-2, S.39). Saß der Thrombus jedoch fest in den

Zellstegen, sorgten die zahlreichen engen Zellwaben dafür, dass wenig kleines Thrombusmaterial (<1 mm) durch den Blutfluss herausgewaschen wurde. Auf diese Weise lässt sich die hohe Fragmentierungsrate großer Thromben >1 mm und verhältnismäßig geringe Anzahl an Mikrofragmenten erklären.

Der Stentretreiver PRESET™ wiederum hat sehr große Zellwaben, die den Thrombus zwar gut greifen können, durch einen wiederhergestellten Blutfluss kann jedoch Thrombusmaterial leichter abgeschwemmt werden.

Um die verschiedenen Stentretreiver gegeneinander bewerten zu können, müssen die experimentell geprüften Kriterien (Rekanalisation, Fragmentation und Zugkraft) synoptisch verglichen werden. Dazu gibt die Tabelle 6-1, S.52 eine Übersicht der Stentretreiver und die qualitative Rangfolge nach einzelnen Kriterien wieder. Eine „1“ bedeutet hierbei die bestmögliche Platzierung, eine „6“ die schlechteste. Sind zwei Stentretreiver gleichwertig in einem Kriterium, so erhalten sie die gleiche Rangfolge und der darauffolgende Rang wird nicht vergeben.

Die Kriterien der Rekanalisation und Thrombenfragmentierung werden als gleichwertig angesetzt, wohingegen das Kriterium der Zugkraft nur mit 50% bewertet wird, da eine negative klinische Auswirkung z.B. durch Entstehung sekundärer Stenosen noch nicht bewiesen ist. Da eine hohe Zugkraft mit hoher intimaler Reibung verbunden ist, liegt die Vermutung nahe, dass hierdurch Intimaschäden verursacht werden können. Risse der Intima nach mechanischer Thrombektomie, welche eine Hyperplasie der Intima zur Folge haben können und folglich behandlungsinduzierte Stenosen darstellen können, wurden bereits in einigen Studien histologisch nachgewiesen (vgl. Kapitel 6.3.2, S. 56). Somit wird eine gering aufzuwendende Zugkraft mit einem guten Rang bewertet.

	Erfolg Rekana- lisation gebogen	Erfolg Rekana- lisation gerade	Thromben- fragmentierung >1mm	Mikrothromben <1mm	Zug- kraft	Σ
pRESET	1	1	1	6	6/2	12
Trevo	6	1	4	2	1/2	13,5
Revive	4	6	6	1	3/2	18,5
Penumbra	1	4	3	4	5/2	14,5
Solitaire	4	4	5	2	1/2	15,5
Aperio	1	1	2	5	4/2	11

*Tabelle 6-1: Übersicht der Stentretreiver über die Rangfolge nach einzelnen Kriterien.
(Quelle: eigene Darstellung).*

Betrachtet man alle Kriterien als gleichwertig (Ausnahme: Zugkraft nur zu 50% bewertet), ergibt sich folgende Rangfolge bei der experimentellen Bewertung der geprüften Stentretreiver:

1. Aperio
2. pRESET
3. Trevo
4. Penumbra
5. Solitaire
6. Revive

6.1.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse im Kontext mit bestehenden Studien

In klinischen Studien können Angaben zur Entstehung distaler Embolien durch das Retraktionsmanöver nur sehr eingeschränkt oder überhaupt nicht gemacht werden. Daher ist es nicht möglich, die klinische Häufigkeit der Thrombusfragmentierung mit den hier durchgeführten in-vitro-Versuchen direkt zu vergleichen.

Die Ergebnisse der in-vitro Untersuchungen decken sich mit der klinischen Trevo 2 Studie in Bezug auf eine hohe Rekanalisationsrate des Trevo™ von 100% in geraden anatomischen Verhältnissen und insgesamt durch eine Rekanalisationsrate von 85,7% im Vergleich zu bisher publizierten Rekanalisationsraten von 86% (Nougira et al. 2012) und 86,7% unter zusätzlicher Anwendung der IAT (San Roman et al. 2012).

Sowohl in der in-vitro Studie von Saleh et al. als auch bei der hier durchgeführten in-vitro Studie war der Aperio™ dem Revive™ in Sachen Rekanalisationsrate und Thrombusfragmentierung überlegen (Saleh et al. 2012). Der Aperio™ erreichte nicht nur bei dem in dieser Arbeit angewandten Flussmodell eine Rekanalisationsrate von 100% sondern auch im Schweinemodell von Roth et al. an 23 Schweinen (Roth et al. 2012).

Für den Revive™ existieren widersprüchliche Studien. Bei den hier durchgeführten Versuchen ergaben sich Rekanalisationsraten von insgesamt 80%. Diese decken sich exakt mit denen aus der in-vitro Studie von Saleh et al. 2012 (80%), dagegen beschrieben Rhode et al. 2011 Rekanalisationsraten von 100% für diesen Stentretreiver. Die zusätzliche Anwendung von IVT, IAT oder GP2b3a bei der in-vivo Studie von Rhode et al. kann eventuell die höheren Rekanalisierungsraten in der klinischen Studien erklären.

Beinahe exakt deckt sich die publizierte Studie von Mokin et al. über die Effektivität des Solitaire FR™ mit den hier durchgeführten in-vitro Untersuchungen. Mokin et al. veröffentlichte in 2013 nach der klinischen Zulassung des Solitaire FR™ durch die FDA eine Studie mit 101 Patienten, deren Rekanalisationsraten (TIMI 2/3) bei 88% lagen (Mokin et al. 2013). In den eigenen durchgeführten Untersuchungen erzielte Solitaire FR™ in beiden anatomischen Gegebenheiten Rekanalisationsraten von 86%. Dabei ist zu beachten, dass in dem für dieses in-vitro Experiment verwendeten Flussmodell auf zusätzliche IVT und andere endovaskuläre Techniken verzichtet worden ist. Weitere oben beschriebene Studien (Davalos et al. 2012, Costolat et al. 2011, Castano et al. 2010 und Roth et al. 2010) zeigen ebenfalls ähnliche Rekanalisierungsraten.

Der neue Stentretreiver pRESET-4-20™ erwies sich als einer der erfolgreichsten Stentretreiver mit einer Rekanalisationsrate von 100% in beiden anatomischen Modellen. Auch Mordasini et al. erreichten in Schweinemodellen mit dem pRESET-4-20™ beachtlich hohe Rekanalisierungsraten von 93,8% (TICI3) und zusätzlich in 6,2% eine Rekanalisation TICI 2b (Mordasini et al. 2013).

Über den neuen Stentretreiver von Penumbra, den Separator 3D™, wurde bisher lediglich eine Studie veröffentlicht. Bei insgesamt 20 behandelten Patienten wurde eine Rekanalisationsrate von 85% (TICI 2b/3) erreicht, wobei weder prozedurale Komplikationen auftraten noch intrakranielle Blutungen beobachtet worden sind (Mpotsaris et al. 2013). Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten in-vitro-Studie übertrafen die in-vivo bei Mpotsaris et al. erreichte Rekanalisationsrate mit insgesamt 92,3%.

Die kommerziellen Stentretreiver überzeugen schon heute mit ihrer Sicherheit und Effektivität, Thromben aus Gefäßen zu entfernen, doch für den idealen Stentretreiver mit höheren Rekanalisationsraten und geringeren distalen Embolien besteht noch genug Verbesserungspotential für zukünftige Forschungsprojekte.

6.1.3 Diskussion eigener Ergebnisse der Prototypen

Die vom Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien der Universität Kiel entwickelten Prototypen erzielten ebenfalls gute Rekanalisationsraten. Entscheidende Vorteile gegenüber den kommerziellen Stentretreivern konnten bei den durchgeführten Versuchen jedoch noch nicht festgestellt werden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Prototypen nur an einem anatomischen Modell getestet worden sind.

Die während der Versuche beobachteten Probleme betrafen nicht das Stentdesign sondern die Verbindung zwischen Stent und Mikrodraht sowie den Entfaltungsmechanismus des Stentretreivers beim Herausschieben aus dem Mikrokatheter. Hier besteht Potential für eine Weiterentwicklung. Die beiden Prototypen unterschieden sich untereinander weder hinsichtlich Rekanalisationsrate, noch hinsichtlich Fragmentierung. Die bei „Konisch mit Dots“ im Vergleich zu „Konisch 1“ niedrigere aufzuwendende Zugkraft (vgl. Abbildung 5-3, S.49) zeigt, dass der Thrombus auch durch dünnere Zellstreben, hier 30 µm statt 40 µm Wandstärke, mit gleicher Sicherheit und Effektivität geborgen werden konnte. In Zukunft könnten möglicherweise dünnere Stentretreiver die gleichen Rekanalisationserfolge erzielen ohne dass dabei eine unnötig starke Kraftauswirkung auf die Intima des Gefäßes auszuüben ist.

6.2 Kritische Aspekte

6.2.1 Embolien durch mechanische Thrombektomie der MCA

Das Phänomen von sekundären Embolien in die ACA bei mechanischer endovaskulärer Thrombektomie der ACM beschrieben Kurre et al. bei 5,7% aller in ihrer Studie untersuchten Patienten (Kurre et al. 2013b). In den für dieses Experiment durchgeführten Versuchen konnten vergleichbare Embolien nicht beobachtet werden; lediglich in Vorversuchen, bei denen das Stentretreiver-Manöver am Modell geübt wurde, wurden Embolien in die ACA beobachtet.

6.2.2 Begrenzungen des Experiments

Bei in-vitro Untersuchungen muss generell berücksichtigt werden, dass es sich um Experimente handelt, die nicht die komplette in-vivo Welt abbilden. Eine eventuell biologische Thrombusinteraktion mit der Gefäßwand kann so niemals untersucht werden, da die Intima einer Silikonmembran nicht gleichzusetzen ist. Die Thrombuskomposition war zum Teil etwas variabel, da die Thromben von verschiedenen Blutspendern mit verschiedenen zuvor nicht untersuchten Blutwerten generiert wurden. Bei Schlaganfallspatienten, die der mechanischen endovaskulären Thrombektomie unterzogen werden, werden oft zusätzlich IVT, IAT, Heparin oder andere Medikamente eingesetzt. In dem für diese Arbeit erstellten Experiment floss außer Kochsalzlösung keine andere Flüssigkeit in den Gefäßen, es wurde lediglich der mechanische Aspekt der Thrombusextraktion untersucht und gemessen. Blutersatzflüssigkeit hat andere Eigenschaften hinsichtlich Viskosität und Thrombusinteraktion; Gefäßperforationen oder Vasospasmen, die selten beim Patienten beobachtet werden, können ebenfalls in einem Modellansatz nicht simuliert werden. Außerdem kann mit einem solchen Flussmodell nur der mechanische Rekanalisationeffekt aber nicht das klinische Ergebnis eines Patienten beurteilt werden. Zwar hat sich in vielen Studien gezeigt, dass die erfolgreiche Rekanalisation ein entscheidender *marker* für ein gutes klinisches Ergebnis ist (Rha und Saver 2007), ein gutes klinisches Ergebnis wird aber wesentlich auch durch das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und erfolgreicher Rekanalisation und die individuelle Kollateralkreislaufsituation bestimmt. Diese beiden Faktoren können in einem Flussmodell nicht abgebildet werden.

6.3 Schlussfolgerung und Ausblick

6.3.1 Neue wissenschaftliche Erkenntnisse

Aus dem Verhalten unterschiedlicher Zellstegkonfigurationen in verschiedenen anatomischen Gefäßverhältnissen lassen sich Rückschlüsse auf den Einfluss des Stentdesigns auf die Rekanalisationsergebnisse ziehen.

Es war festzustellen, dass alle Stentretreiver, die im gebogenen Gefäßmodell keine maximalen Rekanalisationserfolge aufwiesen, der Gefäßwand entweder auf der konvexen (SolitaireTM/TrevorTM) oder der konkaven (ReviveTM) Seite nicht anlagen.

Die Hypothese, dass höhere Rekanalisationsraten durch komplettes Anliegen der Stentstrukturen am Gefäßlumen erlangt werden, wurde durch den Stentretreiver TrevorTM unterstützt, der in gebogenen Gefäßen einen deutlichen Freiraum zur Gefäßwand aufwies und dann nur eine Rekanalisationsrate von 75% erreichte, während er in geraden Gefäßen bei komplettem Anliegen an die Gefäßwand eine Rekanalisationsrate von 100% erreichte.

6.3.2 Neue wissenschaftliche Fragestellungen

Es hat sich im Experiment gezeigt, dass manche Thromben stärker fragmentierten als andere.

Es ergibt sich die Fragestellung, in welcher Weise die Thrombenzusammensetzung die Rekanalisationsrate einerseits und die Fragmentation der Thromben mit Entstehung distaler Embolien andererseits beeinflusst.

Moftakhar et al. zeigten, dass Thromben mit niedriger Hounsfield Unit gegenüber pharmakologischer Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie resistenter sind als solche mit hoher Hounsfield Unit (Moftakhar et al. 2013). In weiteren Studien sollte die Thrombenzusammensetzung bei Schlaganfallpatienten untersucht werden, um einen möglichen Zusammenhang von gutem Rekanalisationserfolg in Bezug auf Stentdesign und Thrombuszusammensetzung nachzuweisen. In Zukunft könnte bei einem Patient mit akutem ischämischen Schlaganfall vor einer endovaskulären Intervention die Zusammensetzung des Thrombus mit bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) untersucht werden, um dann dazu den effektivsten Stentretreiver zur Intervention anzuwenden und die Rekanalisation möglichst effektiv und auch schnell durchführen zu können.

Des Weiteren sollte systematisch die Intimabeschaffenheit vor und nach einer mechanischen Thrombektomie durch verschiedene *devices* untersucht werden. Es ist möglich, dass durch die Radialkraft und bestimmte Stentdesigns Intimaverletzungen am thrombektomierten Gefäß entstehen und dass das Ausmaß der Intimaverletzung zwischen verschiedenen Stentretrievern unterschiedlich ist. Gefäßverletzungen können Ursache für erneute Verschlüsse sein, einmal durch subakute Re-Thrombosierungen des verletzten Gefäßes zum anderen durch chronische Intimahyperplasie und sekundäre Gefäßstenosierungen. Somit sollte bei einer endovaskulären Rekanalisation ein *device* mit maximaler Rekanalisationsrate und möglicherweise trotzdem minimaler Radialkraft verwendet werden, um Intimäscheiden einzugrenzen. In den Versuchsreihen dieser Arbeit hat der Stentretreiver Trevo™ eine 100%ige Rekanalisationsrate in gerader Anatomie bei einer minimalen Zugkraft von nur 0,21 Newton aufgewiesen und erfüllte somit zumindest in dieser anatomischen Gegebenheit diese Forderungen. Ob solche Ergebnisse den klinischen Ausgang eines Patienten im Gegensatz zu 100%igen Rekanalisationsraten bei deutlich höheren Zugkräften verbessern und ob langfristige Sekundärfolgen an den Gefäßen auftreten, sollte und muss klinisch und experimentell weiter untersucht werden. Derzeit gibt es erst wenige Beobachtungen hinsichtlich der Restenosenrate nach Manipulation durch mechanische Thrombektomie. Kurre et al. untersuchten in einer retrospektiven Arbeit die Endothelschäden nach Thrombektomie wobei behandlungsinduzierte Stenosen und Gefäßverschlüsse mit einer Häufigkeit von immerhin 5,1% auftraten. Diese waren jedoch asymptomatisch und hatten somit keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis des Patienten. In der Studie wurden unter anderem die Stentretreiver pRESET-4-20™, Trevo™, und Revive™ verwendet, wobei eine 70%ige Restenose im M2 Ast nach Anwendung des pRESET-4-20™ dokumentiert worden ist. Bei dieser rein angiographischen Studie konnte nur das Lumen, nicht die Gefäßwand beurteilt werden (Kurre et al. 2013a).

Es wurden weitere Studien durchgeführt, in denen nach Anwendung verschiedener Stentretreiver in Tiermodellen histopathologische Untersuchungen der behandelten Gefäße vollzogen wurden. Der Solitaire FR™ wurde am Schweinmodell untersucht. In Kontrolluntersuchungen der entsprechenden Gefäßen wurden zwar häufig Vasospasmen, jedoch keine sekundären Stenosen beobachtet. Nach dem Tod der Tiere konnte eine Hyperplasie der Intima histopathologisch zwar nachgewiesen werden, welche jedoch keine hämodynamischen Relevanz hatte (Jahan 2010). Auch nach der Testung des *device* Trevo™ am Tiermodell konnten Intimarisierungen nachgewiesen werden, die zuvor angiographisch nicht

einsehbar waren. Läsionen der Media und Adventitia wurden nicht beschrieben. Solche endothelialen Mikrotraumen kommen wahrscheinlich auch im Menschen vor und können Hyperplasien der Intima herbeiführen (Noguiera et al. 2012).

Um den potentiellen Intimaschaden nach mechanischer Thrombektomie durch die Stentretreiver Solitaire FRTM und AperioTM zu beurteilen, führten Singh et al. eine histologische Analyse von Thromben, die aus Patienten nach Thrombektomie stammten, durch. Die Thromben wurden auf das CD34-Antigen, ein Membranprotein welches von Endothelzellen exprimiert wird und sich auf deren Zelloberfläche befindet, untersucht. Von 48 analysierten Thromben wurden in 21 Thromben isolierte CD34-positive Zellen und in sieben Thromben ein Klumpen an CD34-positive Zellen beschrieben. Vereinzelt vorkommende Endothelzellen gehören wahrscheinlich zum physiologischen Umsatz des Endothels. In keinem Thrombus wurden subendotheliale Gefäßwandstrukturen gefunden (Singh et al. 2013).

Gory et al. beschrieben am Schweinmodell histopathologische Läsionen bis in die Media nach mechanischer Thrombektomie mit allen in ihrer Studie verwendeten Stentretreivern. Einer der verwendeten *devices* war der Solitaire FRTM. Sie fanden heraus, dass *devices* weniger Schaden an Gefäßen anrichteten, wenn ein Thrombus im Gefäß vorhanden war. Es wurden weniger Ödeme in der Intima beobachtet, wenn bei der Thrombektomie ein Thrombus vorhanden war als im Kontrollversuch ohne Thrombus. Daher sollte ein Stentretreiver nur so lang sein, wie auch der Thrombus an Länge bemisst. Außerdem kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Anzahl an Versuchen pro *device* keine histopathologische Beeinflussung darstellte (Gory et al. 2013).

Weber et al. untersuchten mit einem zeitlichen Abstand von 30 Tagen an fünf Kaninchenmodellen die Intimabeschaffenheit, nachdem sie im Gefäß jeweils acht Mal den neuen Penumbra Separator 3D entfaltet hatten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass weder Entzündungszeichen noch histopathologische Verletzungen der Lamina externa bei einer Vergrößerung von 500 Mikrometern erkennbar waren (Weber et al. 2012).

7 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund steigender endovaskulärer Interventionszahlen bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls wurden in-vitro Experimente durchgeführt, um zu beurteilen, wie effektiv sechs häufig verwendete kommerzielle Stentretreiver Thromben aus Gefäßmodellen der Arteria cerebri media (ACM) entfernen. Hierzu wurde ein Modell entwickelt, welches zwei anatomische Varianten der ACM, Blutfluss sowie Blutdruck eines Patienten simulierte. Um die endovaskuläre Therapie mit Stentretreivern zu verbessern, wurden außerdem zwei Prototypen am Lehrstuhl für Anorganische Funktionsmaterialien der Universität Kiel entwickelt und ebenfalls in dem für die vorliegende Arbeit erstellten Thrombusmodell getestet.

Da das Ausmaß der ischämischen Schädigung und damit das klinische Endergebnis direkt mit Rekanalisationsrate, der Rekanalisationszeit sowie der Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen korreliert, ist eine schnelle und effektive Rekanalisation mit einer niedrigen Komplikationsrate der Schlüssel zur erfolgreichen endovaskulären Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls.

An zwei anatomisch verschiedenen pulsatilen Flussmodellen wurden sechs kommerzielle Stentretreiver getestet: AperioTM, Revive SETM, Solitaire FRTM, TrevoTM, Penumbra Separator 3DTM und pRESET PRE-4-20TM. Ein akuter Verschluss des M1 Astes der ACM wurde durch einen in das Gefäßmodell eingebrachten Thrombus, welcher sich im M1 Ast verfang, simuliert. Die verwendeten Thromben wurden mit Hilfe des Chandler Loops aus Humanblut hergestellt. Die Rekanalisationsrate sowie die Thrombusfragmentierung bei der Thrombektomie wurden dokumentiert. Mit jedem Stentretreiver wurden an den beiden anatomischen Modellen sechs Thromben mit maximal drei Retraktionsversuchen entfernt. In einer weiteren Versuchsreihe wurden die *devices* ohne Anwendung von Aspiration mit Hilfe einer Federwaage auf ihre aufzuwendende Retraktionskraft getestet und die notwendige Zugkraft in Newton gemessen.

Mit allen Stentretreivern konnten die Zielgefäße in mindestens 75% der Fälle beim 1. Retraktionsversuch rekanalisiert werden. Die beiden Stentretreiver pRESETTM und AperioTM erzielten in beiden Anatomien einen Rekanalisationserfolg von 100%. Bei gerader Anatomie wurden mit TrevoTM, pRESETTM, AperioTM höchste Rekanalisationsraten erreicht, bei gebogener Anatomie mit PenumbraTM, pRESETTM und AperioTM. Die größten Unterschiede zwischen den Stentretreivern wurden in der unterschiedlichen Zugkraft ermittelt. PRESETTM

lag mit seiner durchschnittlichen Zugkraft von $0,61 \pm 0,07$ Newton signifikant höher zu jedem anderen Stentretreiver ($p < 0,001$); TrevoTM und SolitaireTM erreichten die kleinste Retraktionskraft von jeweils nur 0,21 Newton.

Die beiden Prototypen des Lehrstuhls für Anorganische Funktionsmaterialien der Universität Kiel „Konisch1“ und „Konisch 1 mit Dots“ wurden nur an einem anatomischen Modell getestet (gebogene Anatomie) und erzielten gute Ergebnisse mit einer Rekanalisationsrate von 86% und können in ihrer Effektivität an gebogenen anatomischen Verhältnissen dem SolitaireTM und ReviveTM gleichgesetzt werden.

Eine komplette Entfaltung des Stentretreivers an die Gefäßwand in verschiedenen Gefäßsituationen ist möglicherweise ausschlaggebend für unterschiedliche Rekanalisations- und Fragmentationsraten. Die Rekanalisationserfolge eines spezifischen Stentretreivers können aber auch in einem möglichen Zusammenhang mit der Thrombenbeschaffenheit stehen. Somit sollte es Ziel zukünftiger Untersuchungen sein, die Zusammensetzung der Thromben weiter aufzuschlüsseln. Mit der Option der mechanischen endovaskulären Therapie durch Stentretreiver kann die Rekanalisationsrate im Vergleich zur leitlinienkonformen Therapie durch intravenöse systemische Thrombolysetherapie gesteigert, die Zeit bis zur erfolgreichen Rekanalisation erniedrigt und das Zeitfenster für eine Therapie ausgedehnt werden. Besonders beim akuten Verschluss von Hauptstammgefäßen, bei dem die intravenöse Thrombolysetherapie kaum wirksam ist, könnte die Behandlung mit Stentretreivern zur Therapie der 1. Wahl werden.

8 Literaturverzeichnis

Adams HP, Adams RJ, Brott T, Zoppo GJ del, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003): Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 36: 1056-1083

Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moya LA, Hill MD, Wojner AW (2004): Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 351: 2170-2178

Albers GW, Olivot JM (2007): Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet* 369:249-250

Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, Loher T, Remonda L, Stepper F, Sturzenegger M, Mattle HP (2002): Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 33: 1828–1833

Ärzte Zeitung 2010: Schlaganfall weltweit Problem Nummer 1 (24.06.2010)
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzKreislauf/schlaganfall/article/608849/schlaganfall-weltweit-problem-nummer-eins.html> (Stand: 29.07.13)

Astrup J, Siesjo BK, Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723-725

Bhatia R, Hill MD, Shobhaa N, Menon B, BAI S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM (2010): Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 41: 2254-2258

Caplan LR: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 4th Edition. Saunders, Philadelphia 2009

Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, Garcia MR, Domenech S, Davalos A (2010): Mechanical thrombectomy with the Soli-

taire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 41: 1836-1840

Chueh JY, Wakhloo AK, Gounis MJ (2012): Effectiveness of mechanical endovascular thrombectomy in a model system of cerebrovascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 33: 1998-2003

Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, Mourand I, Milhaud D, Héroum C, Perrigault PF, Arquizan C, Bonafé A (2011): Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the Solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke* 42: 1929–35

Dávalos A, Pereira VA, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J (2012): Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 43: 2699-2705

del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998): PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *Stroke* 29: 4-11

Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP (2005). NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 36: 2121-5

Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, et al. (1999): Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism.* *JAMA* 282: 2003-2011

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Schlaganfall Kapitel 1.2.2.2 [Gesundheit in Deutschland, 2006]. <http://www.gbe-bund.de> (Stand: 29.07.13)

- Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Saver JL (2004): MERCI 1: a phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 35: 2848-2854
- Gory B, Bresson D, Kessler I, Perrin ML, Guillaudeau A, Durand K, Ponsonnard S, Couquet C, Yardin C, Mounayer C.(2013): Histopathologic evaluation of arterial wall response to 5 neurovascular mechanical thrombectomy devices in a Swine model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34: 2192-8.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke : The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32: 2559-2566
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. (2008): Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329
- Herndon RM (2006): Handbook of neurologic rating scales, 2. Auflage, Demos Medical, New York
- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D (2003): Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34: 109–137.
- Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger J et al (1997): Transesophageal echocardiography: diagnostic and clinical applications in the evaluation of the stroke patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 6: 332-336
- Huber P (1982): Cerebral angiography, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart- New York
- Jahan R (2010) Solitaire flow-restoration device for treatment of acute ischemic stroke: safety and recanalization efficacy study in a swine vessel occlusion model. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1938–1943

- Jansen O, Brückmann H (2011): Interventionelle Therapie des Schlaganfalls. Thieme, Stuttgart
- Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J, Tomsick T (2005): Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke* 36: 2400-2403
- Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hahnel S, Dorfler A, Sartor K (1997): Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 18: 1001-1010
- Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L (2001): Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 32: 431-437
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70: 657-662
- Kolominsky-Rabas PL (2004): Anhaltszahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfall Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [http://www.mein-schlaganfall.de /userfiles/pics/Anhaltszahlen_zum_Schlaganfall.pdf](http://www.mein-schlaganfall.de/userfiles/pics/Anhaltszahlen_zum_Schlaganfall.pdf) (Stand: 29.07.13)
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski, Krobot KJ (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37: 1179-1183
- Kucinski T, Fiehler J, Zeumer H (2005): Bildgebung und Pathophysiologie des frühen ischämischen Ödems beim akuten Schlaganfall. *Klinische Neuroradiologie* 15: 163 -73
- Kurre W, Aguilar-Pérez M, Horvath D, Schmid E, Bätzner H, Henkes H (2013a): Does Mechanical Thrombectomy in Acute Embolic Stroke Have Long-term Side Effects on Intracranial Vessels? An Angiographic Follow-up Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 36: 629-36

- Kurre W, Vorlaender K, Aguilar-Pérez M, Schmid E, Bätzner H, Henkes H (2013b): Frequency and Relevance of Anterior Cerebral Artery Embolism Caused by Mechanical Thrombectomy of Middle Cerebral Artery Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* [Epub ahead of print. Published March 7, 2013 as 10.3174/ajnr.A3462]
- Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A (2004): Blood Pressure and Stroke: An Overview of Published Reviews. *Stroke* 35: 776-785
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, et al. (2010): Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375: 1695-1703
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 5. überarbeitete Auflage <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-046.html> (Stand: 29.07.13)
- Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM, Rordorf GA, Buonanno FS, Budzik R, Koroshetz WJ, et al. (2001): CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 25: 520-528
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903-13.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, et al. (2010): Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121: 948-954

- Liebig T, Reinartz J, Hannes R, Miloslavski E, Henkes H (2008): Comparative in vitro study of five mechanical embolectomy systems: effectiveness of clot removal and risk of distal embolization. *Neuroradiology* 50: 43-52
- Lima de Miranda R, Zamponi C, Quandt E (2012): Micropatterned Freestanding Superelastic TiNi Films. *Advanced Engineering Materials* 15: 66-69
- Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J (1999): Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 30: 389-392
- Mendonça N, Flores A, Pagola J, Rubiera M, Rodríguez-Luna D, De Miquel MA, Cardona P, Quesada H, Mora P, Alvarez-Sabín J, Molina C, Ribó M (2013): Trevo System: single-center experience with a novel mechanical thrombectomy device. *J Neuroimaging*. 23: 7-11
- Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smith WS, Dowd CF, Higashida RT, Halbach VV, Hetsch SW. (2013): Density of Thrombus on Admission CT Predicts Revascularization Efficacy in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44: 243-5
- Mokin M, Dumont TM, Veznedaroglu E, Binning MJ, Liebman KM, Fessler RD 2nd, To CY, Turner RD 4th, Turk AS, Chaudry MI, Arthur AS, Fox BD, Hanel RA, Tawk RG, Kan P, Gaughen JR Jr, Lanzino G, Lopes DK, Chen M, Moftakhar R, Billingsley JT, Ringer AJ, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI (2013): Solitaire FR Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Retrospective Multicenter Analysis of Early Postmarket Experience after FDA Approval. *Neurosurgery* 73:19–26
- Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, Sierzenski P, Malkoff MD, Rubiera M, Gonzales N, Mikulik R, Pate G, Ostrem J, Singleton W, Manvelian G, Unger EC, Grotta JC, Schellinger PD, Alexandrov AV (2009): Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 66: 28-38
- Mordasini P, Brekenfeld C, Byrne JV, Fischer U, Arnold M, Jung S, Schroth G, Gralla J (2013): Experimental Evaluation of Immediate Recanalization Effect and Recanaliza-

- tion Efficacy of a New Thrombus Retriever for Acute Stroke Treatment In Vivo. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34: 153-8
- Mpotsaris A, Bussmeyer M, Weber W (2013): Mechanical Thrombectomy with the Penumbra 3D Separator and Lesional Aspiration: Technical Feasibility and Clinical Outcome. *Clin Neuroradiol.* 2013 Jul 28. [Epub ahead of print]
- Muir KW, Baird-Gunning J, Walker L, Baird T, McCormick M, Coutts SB (2007): Can the ischemic penumbra be identified on noncontrast CT of acute stroke? *Stroke* 38:2485-2490
- Mutch NJ, Moore NR, Mattsson C, Jonasson H, Green AR , Booth NA (2008): The use of the Chandler loop to examine the interaction potential of NXY-059 on the thrombolytic properties of rtPA on human thrombi in vitro. *British Journal of Pharmacology* 153: 124–131
- Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S (2002): Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 33: 2872–6
- NINDS rt-PA Stroke Study Group (1995): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333: 1581-1587
- Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists (2012a): Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet.* 380: 1231-40
- Nogueira RG, Levy EI, Gounis M, Siddiqui AH (2012b): The Trevo device: preclinical data of a novel stroke thrombectomy device in two different animal models of arterial thrombo-occlusive disease. *J Neurointerv Surg.* 4: 295-300

- Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009): The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40: 2761–8.
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1999): Ischemic Stroke Subtypes : A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke* 30: 2513-2516
- Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME (1985): Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 600-608
- Rha JH, Saver JL (2007): The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke* 38: 967-973
- Riedel CH, Zimmerman P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G; Jansen J, (2011): The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 42: 1775-1777
- Ringelstein EB, Nabavi DG (2007). *Der ischämische Schlaganfall*. W. Kohlhammer GmbH, 1. Auflage, Stuttgart
- Robbie LA, Young SP, Bennett B, Booth NA (1997): Thrombi formed in a Chandler loop mimic human arterial thrombi in structure and RAI-1 content and distribution. *Thromb Haemost.* 77: 510-5
- Rohde S, Haehnel S, Herweh C, Pham M, Stampfl S, Ringleb PA, Bendszus M (2011): Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the Revive device. *Stroke* 42: 2954-2956
- Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann M-S, Reith W (2010): Stent-Assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* 41: 2559-2567

- Roth C, Junk D, Papanagiotou P, Keuler A, Körner H, Schumacher M, Reith W (2012): A Comparison of 2 Stroke Devices: The New Aperio Clot-Removal Device and the Solitaire AB/FR. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 1317–20
- Saleh M, Spence JN, Nayak S, Pearce G, Tennuci C, Roffe C (2012): Safety and efficacy of the Aperio thrombectomy device when compared to the Solitaire AB/FR and the Revive devices in a pulsatile flow system. *Am J Cardiovasc Dis.* 2: 301-8
- San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urra X, Tomasello A, Cervera A, Amaro S, Perandreu J, Branera J, Capurro S, Oleaga L, Chamorro A (2012): Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 43: 1657-9
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV (2007): Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 38: 948-954
- Saver JL (2004): Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol.* 61: 1066–1070
- Saver JL (2006): Time is brain- quantified. *Stroke* 37: 263-266
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, for the SWIFT Trialists (2012): Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380: 1241–49
- Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, Weir RU, Khaja AM, Sugg RM, Campbell III MS, Cacayorin ED (2007): Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke* 38: 80-84

- Singh P, Doostkam S, Reinhard M, Ivanovas V, Taschner CA. (2013): Immunohistochemical analysis of thrombi retrieved during treatment of acute ischemic stroke: does stent-retriever cause intimal damage? *Stroke*.44:1720-2
- Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, et al. (2005): Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36: 1432- 1438
- Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, et al. (2008): Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39: 1205-1212
- Solitaire, ev3 Inc., Irvine, CA, USA (2013): <http://www.ev3.net/neuro/intl/flow-restoration/solitaire-fr-revascularization-device.htm> (Stand: 29.07.13)
- Stevens KNJ, Aldenhoff YBJ, van der Veen FH, Maessen JG, Koole LH (2007): Bioengineering of improved biomaterials coatings for extracorporeal circulation requires extended observation of blood-biomaterial interaction under flow. *J Biomed Biotechnol.* 2007: 29464
- Tennuci C, Pearce G, Wong J, Nayak S, Jones T, Lally F, Roffe C (2011): Comparison of the effectiveness of three methods of recanalization in a model of the middle cerebral artery: thrombus aspiration via a 4F catheter, thrombus aspiration via the gp thromboaspiration device, and mechanical thrombectomy using the solitaire thrombectomy device. *Stroke Res Treat.* 2011: 186424
- Tomsick T (2007). TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 382-4
- Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, Demaerschalk B, MD, Malisch T, Demchuk A, Hill MD, Jauch E, Spilker J, Broderick JP (2010): Equipoise among recanalization strategies. *Neurology* 74: 1069–1076

- Trenkler J (2008): Acute ischemic stroke. Diagnostic imaging and interventional options. *Radiologe* 48: 457-73
- van Oeveren W, Tielliu IF, de Hart J (2012): Comparison of modified chandler, roller pump, and ball valve circulation models for in vitro testing in high blood flow conditions: application in thrombogenicity testing of different materials for vascular applications. *Int J Biomater.* 2012: 673163
- von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W (2001): Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 219: 95-100
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators (2007): Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke monitoring study (sits-most): an observational study. *Lancet.* 369: 275-82
- Weber J, Jansen O, Rohr A, Knauth M, Schramm P, Grand M, Weber W, Loehr C, Doerfler A, Struffert T, Goelitz P, Zimmer C, Prothmann S, Boeckh-Behrens T (2012): P-005 A novel three-dimensional (3D) revascularization device: histopathology results from a rabbit model and early clinical experience with the penumbra separator 3D. *J NeuroIntervent Surg* 2012;4: Suppl 1 A24
- Wenger K, Nagl F, Wagner M, Berkefeld J. (2013): Improvement of stent retriever design and efficacy of mechanical thrombectomy in a flow model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36: 192-7.
- Widder B, Görtler M (2004): Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. 6. Auflage, Springer, Berlin
- Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R (2002): Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 33: 2025-2031

Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogouslavsky J, Schnyder P, Michel P (2007): Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 68: 694-697

Wolff S, Nedeltchev K (2010): Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatrie & Neurologie* 3: 3–6

WHO: The Atlas of Heart Disease and Stroke (o.J.)

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf

und http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf

(Stand: 29.07.13)

9 Anhang

9.1 Verwendete Materialien

	Bezeichnung	Hersteller
Geräte	Zentrifugalpumpe GAMPT-50130	Ultrasonic Solutions, Merseburg
	Chandler Loop	Acandis, Pforzheim
	Präzisionsfederwaage Pesola Micro-Line 20001	Waagenbau Heinrich Griffth, Esslingen
	Aquarium Heizstab 75 W	Aquael Easyheater, Erkrath
Materialien	Wachsdraht	Henry Schein, Langen
	Silikonkautschuck Wacker Elastosil 625 A+B	Reiff, Reutlingen
	Schlauchkleber Terokal 2444	Teroson, Henkel, Düsseldorf
	Schleuse 6Fr Radiofocus Introducer 2	Terumo Medical, Somerset, USA
	Auslass Ventile BP124B: Vantex	D&C Im-Export, Langenselbold
	Tastazirkel Iwanson für Wachs	Henry Schein, Langen
	Spülmittel Pril	Henkel, Düsseldorf
	Behälter Samla	IKEA Deutschland GmbH & Co. KG, München
	Silikonschläuche	Rehau, Erlangen
	Schlauchverbinder	Norma, Maintal
	SUMITUBE Schrumpfschläuche	Heinrich Thulesius GmbH & Co. KG, Bremen
Lösung	Calciumchlorid 1 normal (0,5M)	SERAG Wiessner KG, Naila
	NaCl 9g/l	Berlin-Chemie, Berlin

Tabelle 9-1: Verwendete Materialien für das pulsatile Fluss Modell (Quelle: eigene Darstellung)

9.2 Modified Rankin Scale (mRS) 0-6 Punkte

mRS-Grad	Befund als Ausmaß der Behinderung nach Schlaganfall
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, ist

	aber in der Lage ohne Hilfe zu gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe für eigene Bedürfnisse wie z.B. der eigenen Körperpflege, unfähig ohne Hilfe zu gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige Pflege.
6	Tod.

Tabelle 9-2: Modified Rankin Scale (Quelle: eigene Darstellung, in Anlehnung an Herndon 2006)

9.3 Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle

Merkmale	Beispiele
Ätiologie (TOAST-Kriterien nach Adams 1993)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Makroangiopathie ❖ kardiale Embolie ❖ Mikroangiopathie ❖ andere Ursachen (z.B. Dissektion, Vaskulitis, Gerinnungsstörung) ❖ unklare Ursache
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> ❖ thrombotisch ❖ embolisch ❖ hämodynamisch
Zeitlicher Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> ❖ transiente ischämische Attacke (TIA) ❖ Hirninfarkt
Schweregrad	<ul style="list-style-type: none"> ❖ minor stroke ❖ major stroke ❖ maligner Hirninfarkt
Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> ❖ vorderes Hirnstromgebiet ❖ hinteres Hirnstromgebiet ❖ kortikal ❖ subkortikal
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Leukoaraiosis ❖ lakunärer Hirninfarkt ❖ hämodynamisch induzierter Hirninfarkt ❖ Territorialinfarkt ❖ maligner Hirninfarkt

Tabelle 9-3: Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle. (Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Wolff und Nedelteshev 2010)

9.4 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Punktesystem

TICI -Grad	Beurteilung der Durchblutung
0	Keine Durchblutung.
1	Penetration ohne Perfusion. Das Kontrastmittel passiert den Verschluss, aber kein Fluss im Versorgungsgebiet.
2	Partielle Rekanalisation. Das Kontrastmittel gelangt hinter den Verschluss, das arterielle Gebiet distal des Verschlusses kontrastiert sich zumindest teilweise oder verlangsamt.
2a	Kontrastierung von höchstens 2/3 des Stromgebiets.
2b	Kontrastierung von mehr als 2/3 des Stromgebiets.
3	Vollständige Perfusion.

Tabelle 9-4: Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Punktesystem (Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach Roth et al. 2010 und Higashida et al. 2003)

9.5 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Punktesystem

TIMI -Grad	Beurteilung der Durchblutung
0	Keine Perfusion.
1	Penetration ohne Perfusion. Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle, aber kein Fluss distal dem Gefäßverschluss.
2	Partielle Perfusion. Kontrastmittel passiert die Verschlussstelle, die Geschwindigkeit des Kontrastmitteleinstroms in das distale ist jedoch deutlich langsamer als in den nicht-obstruierten Gefäßabschnitten.
3	Vollständige Perfusion. Kompletter Kontrastmittel Ein- und Ausstrom auch der distalen Gefäße; die Geschwindigkeit gleicht der in nicht-obstruierten Gefäßen.

Tabelle 9-5: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Punktesystem. (Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach Khatri et al. 2005 und Tomsick et al. 2007)

9.6 Ergebnistabelle Zugkraft

	Aperio	Solitaire	Penumbra	Revive	Trevo	pRESET
Thrombus 1	0,20	0,20	0,35	0,20	0,20	0,61
Thrombus 2	0,35	0,21	0,37	0,18	0,18	0,58
Thrombus 3	0,30	0,22	0,34	0,20	0,23	0,69
Thrombus 4	0,25	0,20	0,38	0,23	0,22	0,70
Thrombus 5	0,30	0,23	0,35	0,24	0,20	0,58
Thrombus 6	0,20	0,20	0,35	0,25	0,20	0,52
Mittelwert	0,27	0,21	0,36	0,22	0,21	0,61
Standardabweichung	0,06	0,01	0,02	0,03	0,02	0,07

Tabelle 9-6: Ergebnistabelle Zugkraft (Quelle: eigene Darstellung)

9.7 Protokoll der Ergebnisse aus der geraden Anatomie

		gerade Anatomie																											
		Aperio				Solitaire FR				Penumbra Separator 3D				Revive SE				Trevo				pRESET PRE-4-20							
		R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF
Thrombus 1	1.Versuch	1	0	1	0	0	1	1	15	1	0	1	0	1	1	1	4	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	2.Versuch					1	1	0	3																				
	3.Versuch																												
Thrombus 2	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	15	1	1	0	5	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	2.Versuch									1	0	1	0																
	3.Versuch																												
Thrombus 3	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	3	1	1	1	2	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	2.Versuch																												
	3.Versuch																												
Thrombus 4	1.Versuch	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	15	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
	2.Versuch													1	1		5												
	3.Versuch																												
Thrombus 5	1.Versuch	1	1	1	2	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	15	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	2.Versuch													1	1		1												
	3.Versuch																												
Thrombus 6	1.Versuch	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	3	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	2.Versuch																												
	3.Versuch																												

Legende: R= Erfolgreiche Rekanalisation, F= Fragmente, MT= Mikrothromben, LF= Länge der Fragmente in mm, "1"= ja, "0"= nein

Tabelle 9-7: Protokoll über alle Ergebnisse aus der geraden Anatomie (Quelle: eigene Darstellung)

9.8 Protokoll der Ergebnisse aus der gebogenen Anatomie

gebogene Anatomie																									
		Aperio				Solitaire FR				Penumbra Separator 3D				Revive SE				Trevor				pRESET PRE-4-20			
		R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF	R	F	MT	LF
Thrombus 1	1.Versuch	1	0	1	0	0	1	1	15	1	0	1	0	0	1	1	15	1	0	1	0	1	0	0	0
	2.Versuch					1	0	0	0					1	0	1	0								
	3.Versuch																								
Thrombus 2	1.Versuch	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	15	1	0	1	0
	2.Versuch																	1	0	1	0				
	3.Versuch																								
Thrombus 3	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	2.Versuch																								
	3.Versuch																								
Thrombus 4	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
	2.Versuch																								
	3.Versuch																								
Thrombus 5	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	15	1	0	1	0
	2.Versuch																	1	1	0	2				
	3.Versuch																								
Thrombus 6	1.Versuch	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	2.Versuch																								
	3.Versuch																								

Legende: R= Erfolgreiche Rekanalisation, F= Fragmente, MT= Mikrothromben, LF= Länge der Fragmente in mm, "1"= ja, "0"= nein

Tabelle 9-8: Protokoll über alle Ergebnisse aus der gebogenen Anatomie (Quelle: eigene Darstellung)

9.9 Statistik: Mehrfachvergleiche

Scheffé-Prozedur					
(I) Stent	(J) Stent	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
1,00	2,00	,02354	,352	-,0271	,1405
	3,00	,02354	,029	-,1738	-,0062
	4,00	,02354	,493	-,0338	,1338
	5,00	,02354	,263	-,0221	,1455
	6,00	,02354	,000	-,4305	-,2629
2,00	1,00	,02354	,352	-,1405	,0271
	3,00	,02354	,000	-,2305	-,0629
	4,00	,02354	1,000	-,0905	,0771
	5,00	,02354	1,000	-,0788	,0888
	6,00	,02354	,000	-,4871	-,3195
3,00	1,00	,02354	,029	,0062	,1738
	2,00	,02354	,000	,0629	,2305
	4,00	,02354	,000	,0562	,2238
	5,00	,02354	,000	,0679	,2355
	6,00	,02354	,000	-,3405	-,1729
4,00	1,00	,02354	,493	-,1338	,0338
	2,00	,02354	1,000	-,0771	,0905
	3,00	,02354	,000	-,2238	-,0562
	5,00	,02354	,998	-,0721	,0955
	6,00	,02354	,000	-,4805	-,3129
5,00	1,00	,02354	,263	-,1455	,0221
	2,00	,02354	1,000	-,0888	,0788
	3,00	,02354	,000	-,2355	-,0679
	4,00	,02354	,998	-,0955	,0721
	6,00	,02354	,000	-,4921	-,3245
6,00	1,00	,02354	,000	,2629	,4305
	2,00	,02354	,000	,3195	,4871
	3,00	,02354	,000	,1729	,3405
	4,00	,02354	,000	,3129	,4805
	5,00	,02354	,000	,3245	,4921

Tabelle 9-9: Berechnung von Signifikanzwerten der Zugkraft mittels der Scheffé-Prozedur
(Quelle: Dr.S.Freitag-Wolf, Institut für Medizinische Informatik und Statistik des
Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel)

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit wahrheitsgemäß, die Arbeit selbstständig angefertigt, alle benutzten Hilfsmittel vollständig und genau angegeben und alles kenntlich gemacht zu haben, was aus Arbeiten anderer unverändert oder mit Abänderungen entnommen wurde.

Katharina Gauger

Kiel, den 05. März 2014

Veröffentlichung

„Experimentelle Untersuchungen zur Effizienz von verschiedenen Neurothrombektomie-Systemen im Flussmodell“. Trentmann J, Gauger K, Larsen N, Jansen O, Riedel C

UKSH, Campus Kiel, Institut für Neuroradiologie, Deutschland

Abstract und Präsentation auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, 11.-13.10.2012, Köln.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der Dissertation unterstützend zur Seite standen und maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt besonders Herrn Professor Dr. Jansen, Leiter des Instituts für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die Bereitstellung dieses spannenden Themas. Ich habe seine angenehme, gute und zuverlässige Zusammenarbeit sehr geschätzt wodurch mein Enthusiasmus für das Fachgebiet geweckt worden ist.

Ein großer Dank geht an meine Betreuer Dr. Naomi Larsen für die gute Einführung in die Thematik und die Einsätze zur Blutgewinnung, sowie Dr. Jens Trentmann für die Erstellung der Veröffentlichung und die Korrekturen meiner schriftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank geht an Privatdozent Dr. Christian Riedel für die ausführlichen Erläuterungen über wissenschaftliches Arbeiten, die Einführung in die fachspezifische Thematik sowie wichtigen Hinweisen zum Aufbau des Experimentes.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Instituts für Neuroradiologie für die herzliche Aufnahme, bei meiner Freundin Paula Beetz für die Excel Schulung, sowie Dr. Andrea Fischer-Henning für den Hinweis zur Existenz von Wachsdraht und den zahlreichen Blutspendern, die durch spontanes und großzügiges Blutspenden das Generieren der Thromben ermöglicht, und somit zum Gelingen der Experimente beigetragen haben.

Vor allem danke ich meinen Eltern, meinem Bruder, meinem Freund sowie Freunden für die uneingeschränkte Unterstützung und das Motivieren, ohne die ich die Hürden dieser Arbeit weitaus schlechter gemeistert hätte.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Gauger
Geburtsdatum: 10. August 1988
Nationalität: deutsch

Ausbildung

1999 – 2008 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Weinheim
2008 – 2014 Christian-Albrechts-Universität, Kiel
Studium der Humanmedizin

Klinische Erfahrungen

Praktisches Jahr (voraussichtlich):

8/2013 – 12/2013 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Anästhesiologie
12/2013 – 4/2014 Asklepios Klinikum St. Georg, Hamburg
Klinik für Innere Medizin
4/2014 – 7/2014 Westküstenklinikum, Heide
Klinik für Chirurgie

Berufliche Erfahrungen

2008 Qualifikation zum Rettungssanitäter an der ASB Schule
Mannheim
2010 – 2011 Institut für Physiologie der Christian-Albrechts-Universität,
Kiel

Kiel, den 05.03.2014