

AUS DER KLINIK FÜR RADIOLOGIE UND NEURORADIOLOGIE
(DIREKTOR: PROF. DR. O. JANSEN)
IM UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN, CAMPUS KIEL
AN DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

In-vitro Untersuchungen zur Interaktion zwischen Thromben und Stentretreibern in Modellen embolisch verschlossener Hirnbasisarterien

vorgelegt von

SOPHIE LAMPRECHT

aus Großburgwedel

KIEL, 2018

1. Berichterstatter:

PD Dr. Christian Riedel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thorsten Bartsch

Tag der mündlichen Prüfung:

12.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	6
2.1	Klinik des akuten ischämischen Schlaganfalls	6
2.1.1	Definition	6
2.1.2	Epidemiologie	6
2.1.3	Einteilung zerebraler Ischämien	6
2.1.4	Ätiologie	7
2.1.5	Pathogenese	7
2.1.6	Symptomatologie	9
2.1.7	Diagnostik	10
2.2	Thromben	12
2.2.1	Hämostase	12
2.2.2	In-vivo Thromben	13
2.2.3	In-vitro Thromben	15
2.2.4	Klinische Bedeutung der Thrombussubtypen	16
2.3	Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	18
2.3.1	Medikamentöse systemische Thrombolyse	18
2.3.2	Medikamentöse lokale Thrombolyse	19
2.3.3	Mechanische Rekanalisation	19
3	Material und Methoden	25
3.1	Modellbildung	25
3.1.1	Erzeugung von Thromben	25
3.1.2	Gefäßmodell	29
3.2	Angiographie	33
3.2.1	Einstellungen	34
3.2.2	Durchführung mechanischer Rekanalisationen	35

3.3	Methodik der Auswertung	36
3.3.1	Eindringtiefe	37
3.3.2	Verdrängung	37
3.3.3	Zeit bis zum Steady-State	37
3.4	Sonographie	39
3.5	Histologie	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Allgemeines	41
4.2	Beobachtungen am Modell	41
4.2.1	Eigenschaften der Thrombusarten	41
4.2.2	Gefäßmodell	43
4.3	Beobachtungen zur mechanischen Rekanalisation	44
4.3.1	Beobachtungen zu den Thrombusarten	45
4.3.2	Beobachtungen zu den Stents	47
4.4	Quantitative Bilddatenanalyse der biplanen Angiographien	49
4.4.1	Eindringtiefe	49
4.4.2	Erreichung des Gleichgewichtszustands	54
4.5	Sonographie	54
4.6	Histologie	56
5	Diskussion	58
5.1	Bedeutung der Arbeit	58
5.2	Bewertung der Methodik	59
5.3	Bewertung der Ergebnisse	61
5.4	Kontext in aktueller Studienlage	62
5.5	Limitationen der vorliegenden Arbeit	63
5.6	Ausblick	63
6	Zusammenfassung	65
	Abbildungsverzeichnis	67
	Literaturverzeichnis	68

1 Einleitung

Der akute ischämische Schlaganfall ist in Europa eine der führenden Todesursachen im Erwachsenenalter und der häufigste Grund für schwere Invalidität [1, 2, 3, 4, 5]. Die Therapie dieser Erkrankung bestand nach den Leitlinien der neurologischen Fachgesellschaften bis vor kurzem ausschließlich in der intravenösen Thrombolysetherapie mit rekombinantem gewebespezifischen Plasminogenaktivator (englisch: "recombinant tissue-type plasminogen activator", "rt-PA") [6]. Die systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA erzielt jedoch bei ausgedehnter thromboembolischer Verlegung von Hirnbasisarterien nur selten eine schnelle vollständige Rekanalisation der verschlossenen Blutgefäße [7], so dass gerade bei diesen schwer betroffenen Schlaganfallpatienten die Therapieerfolge gering waren. Um auch Patienten mit einem solchen Großgefäßverschluss effektiv helfen zu können, wurde daher in den vergangenen Jahren zunehmend die medikamentöse Therapie durch die mechanische Thrombektomie ergänzt [8]. In mehreren großen multizentrischen Studien [9, 10, 11, 12] konnte kürzlich bewiesen werden, dass diese interventionelle Therapieform eine signifikante Verbesserung des Therapieergebnisses im Vergleich zur reinen Lysetherapie ergibt. Diese neue Thrombektomie ist ein interventioneller Kathetereingriff, bei dem ein sogenannter „Retrieverstent“, eine kleine Gefäßwandstütze, in den verschlossenen Gefäßabschnitt eingebracht wird. Der Stent wird aus einem Mikrokatheter freigesetzt, sinkt dann mit seinen Metallstreben in den gefäßverschließenden Thrombus ein und integriert diesen so, dass der Thrombus durch Rückzug des Stents eingefangen werden kann. Während dieses Eingriffs, der unter Röntgenkontrolle in einem Katheterlabor erfolgt, können durch regelmäßige Kontrastmittelgabe über die Katheter die Gefäßabschnitte vor dem verschlossenen Gefäßsegment visualisiert werden. Der Thrombus hingegen ist bei dieser Art der Bildgebung unsichtbar, da nur die nicht verschlossenen Gefäßlumenabschnitte dargestellt werden können und sich der Verschluss allenfalls als Aussparung in dem erstellten „Lumenogramm“ zeigt. Daher ist auch die Interaktion zwischen dem Thrombus und dem eingebrachten Stent nicht direkt erkennbar. Da sich die Effektivität der Schlaganfallstherapie heute jedoch bei Großgefäßverschlüssen aus der Interaktion zwischen Stent und Thrombus ergibt und immer neue Retrieverstentsysteme verfügbar werden, ist es unumgänglich, diese Systeme hinsichtlich ihrer Funktionsweise

zu überprüfen und zu vergleichen. Das bislang ungelöste Problem, die direkte Interaktion zwischen Stent und Thrombus zu visualisieren und mit dieser Methode die Arbeitsweise unterschiedlicher Retrieverstents zu analysieren ist das Thema dieser Promotionsarbeit.

Bislang wurden die unterschiedlichen Retrieverstentsysteme entweder einzeln in Fallserien evaluiert [13], hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutgefäßwand im Tiermodell untersucht [14] oder in in-vitro Modellen des Blutkreislaufs auf ihre Effektivität und Sicherheit überprüft und miteinander verglichen [15]. Einen ersten Hinweis auf die unterschiedliche Dynamik der Interaktion zwischen Stent und Thrombus lieferte eine Studie, in der der Zeitverlauf der Reperfusion nach Einbringung des Retrieverstents beschrieben wurde [16]. In dieser Untersuchung berichteten die Autoren, dass initial nach der Freisetzung des Stents in der Regel eine Wiedereröffnung der verschlossenen Arterie erreicht wurde, bei einer Patientensubgruppe jedoch schon nach kurzer Zeit wieder ein Verschluss der Arterie vorlag. In dieser Gruppe konnten die Thromben anschließend erfolgreicher als bei den Patienten, bei denen das Gefäß eröffnet blieb mit dem Retrieverstent geborgen werden. Erklärt wurde dieser Unterschied mit der verschiedenen Durchdringung der Thromben durch die Retrieverstents. Es wurde angenommen, dass eine zügige Integration des Thrombus in den Stent zu einem erneuten Verschluss des Gefäßlumens führen würde, während eine mangelnde Integration der Stentmaschen in den Thrombus nur eine Verdrängung des Thrombus bewirke. Einen ersten Ansatz, die Interaktion zwischen Stent und Thrombus in-vivo im Katheterlabor überhaupt beobachten zu können, liefert die Entwicklung eines röntgendicht beschichteten Retrieverstents [17]. Durch die Sichtbarkeit einzelner Fäden in der Oberfläche des Stents ist es möglich, eine Änderung der Stentöffnung über die Zeit zu verfolgen, eine Darstellung des Thrombus ist jedoch auch mit diesem System nicht direkt möglich. So lässt sich mit dem sichtbaren Stent beispielsweise nicht beurteilen, ob die Öffnung des Stents durch eine Verdrängung oder Durchdringung des Thrombus bedingt ist. In keiner der genannten Studien wird jedoch die Interaktion zwischen Thrombektomiesystem und Thrombus unmittelbar dargestellt, da das Thrombektomiemanöver unter Röntgenkontrolle oder visueller Überwachung weder in-vivo noch im in-vitro Modell direkt visualisiert werden konnte.

Eine nicht-dynamische Darstellung dieser Interaktion wurde vor kurzem erstmals in einer in-vitro Studie mittels Flachdetektor-CT-Abbildung beschrieben [18]. In dieser Studie führte ein Kontrastmittelzusatz bei künstlich hergestellte Thromben zu einer relevanten Anhebung des Röntgenkontrastes der Thromben. Diese wurden dann in ein Blutgefäßmodell eingebracht und in diesem mit Kochsalzlösung umspült. Die Freisetzung unterschiedlicher Retrieverstents in die Thromben erfolgte dann kontrolliert und mit unmittelbarer Visualisierung von Stent und Thrombus unter Röntgenkontrolle. Fünf

Minuten nach Freisetzung der Retrieverstents wurde dann mit der Angiographieanlage ein dreidimensionales Bild des Modellgefäßes mit Hilfe einer Rotationsangiographie erstellt. In diesem konnte dann die Integration der Stentstreben in den Thrombus direkt demonstriert werden.

Eine noch aktuellere Studie nutzte das gleiche Konzept, es wurde jedoch zusätzlich schon unmittelbar nach Freisetzung der Retrieverstents eine Rotationsangiographie durchgeführt, um die initiale Interaktion von Stent und Thrombus mit der Entwicklung nach fünf Minuten vergleichen zu können[19]. Über die eigene Aufstellungskraft des Stents hinaus beschreiben die Autoren jedoch eine zusätzliche Manipulation des Retrieverstents, bei der die Stentstreben nach Freisetzung aktiv in den Thrombus hineingedrückt werden. Diese Manipulation ist jedoch in-vivo nicht ungefährlich und in-vitro schwer reproduzierbar, da der Druck auf die Stentmaschen kaum zu kontrollieren ist. Diese Studie geht schon von der Annahme aus, dass eine zunehmende Thrombusintegration in den Stent mit einer effektiveren Thrombektomie assoziiert ist, was bislang in der Literatur nicht nachgewiesen wurde.

Die beiden zuletzt genannten Studien weisen in Bezug auf die Untersuchung der Interaktion zwischen Stent und Thrombus Schwächen auf. In beiden Studien wird zumindest partiell nicht mit humanem Vollblut gearbeitet, um die Thromben für das in-vitro-System herzustellen. Die Autoren beziehen sich in der Erläuterung der Wahl bovinen Blutes darauf [19], dass die so erzeugten Thromben andere mechanische Eigenschaften hätten, als Stasethromben aus humanem Vollblut. Auch ist die Prozedur zur Erzeugung der Modellthromben nicht angepasst an die beim Schlaganfallpatienten typische Bildung von Appositionsthromben, z.B. an einer atherosklerotischen Plaque in der A. carotis interna. Idealerweise sollte in allen in-vitro Experimenten humanes Vollblut zur Erzeugung der Modellthromben verwendet werden und die unterschiedliche Konsistenz der Thromben durch Erzeugung im Flussmodell oder unter Stase bedingt sein. Weiterhin arbeiten beide Gruppen in ihren Publikationen mit künstlich kontrastierten Thromben. Diesen wird beispielweise Bariumsulfat zugefügt, damit sie unter Röntgendurchleuchtung erkannt werden können. Es ist davon auszugehen, dass diese Beimengungen eines Kontrastmittels auch die Biomechanik der Thromben beeinflussen. Eine mögliche Strategie zur Umgehung dieses Problems ist die Darstellung der Thromben im Negativkontrast. Hierzu wird das Gefäßmodell nicht mit Kochsalzlösung oder humanem Vollblut, sondern mit Kontrastmittel gefüllt, bevor der erzeugte Modellthrombus eingebracht wird.

Ein weiteres Problem beider Studien ist die Darstellung der Stent-Thrombusintegration mittels dreidimensionaler Rotationsangiographie. Obwohl dieses Verfahren sehr gut geeignet ist, die genaue Lagebeziehung der Stentstreben zum thrombotischen Material

zu beschreiben, ist das Verfahren doch sehr statisch, da entweder nur zu einem oder zwei Zeitpunkten eine entsprechende Bildgebung erfolgt. Der genaue Zeitablauf der Ausdehnung der Stentstreben ist so nicht verfolgbar. Gerade diese Dynamik ist jedoch von großem Interesse für die klinische Praxis. Es ist bislang nicht geklärt, wie lange nach der Freisetzung des Stents zu warten ist, bis der Thrombus ausreichend in die Stentmaschen integriert ist, um ihn mit hoher Sicherheit vollständig durch Rückzug zu bergen. Dies bedeutet, dass der interventionell tätige Arzt bei der mechanischen Thrombektomie in jedem Einzelfall abschätzen muss, ob der Stent ausreichend Zeit hatte, den Thrombus einzufangen. Für diese Abschätzung existieren bislang noch keine publizierten Parameter.

Nur eine zeitlich möglichst hochaufgelöste Darstellung kann weitere wichtige Informationen zur mechanischen Thrombektomie liefern. So ist bislang die Frage ungeklärt, ob die initiale Passage des Thrombus mit dem Mikrokatheter zu iatrogenen Embolien durch Abscherung von Thrombusfragmenten führen kann. Auch die Interaktion zwischen Thrombus und Stent beim Rückzugmanöver ist bisher nicht beschrieben worden. So besteht weder Klarheit darüber, ob nach Abschluss der Thrombus-Stent-Interaktion die überwiegenden Anteile des Thrombus in den Stent integriert sind, oder außen an die Oberfläche des Stents gebunden sind. Ob sich beim Rückzug des Stents durch geringe mechanische Bindung Thrombusanteile ablösen, ist ebenfalls nicht bekannt. Schließlich muss das an den Stent gebundene Thrombusmaterial in einem großlumigen Katheter eingefangen werden. Das Verhalten der gefangenen Thrombusanteile beim Rückzug in diesen Katheter wurde ebenfalls bislang nicht systematisch dargestellt, ist aber von elementarer Bedeutung für die Thrombektomie. Nur wenn das thrombotische Material nicht am Eingang dieses Katheters abgestreift wird, kann das Manöver überhaupt erfolgreich sein.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich unmittelbar das Vorgehen für die Experimente im Rahmen dieser Promotionsarbeit. Die Stent-Thrombus-Interaktion soll an Thrombusmodellen erfolgen, die möglichst mechanische Eigenschaften haben, die auch bei Thromben von Schlaganfallpatienten gefunden werden. Hierzu wird die Erzeugung der Thromben im Modell der Entstehung von Thromben beim Patienten angepasst. Neben einem arteriellen Flussmodell, der sogenannten Chandler-Loop, wird ein Thrombusstasemodell für die Erzeugung der Modellthromben genutzt. Um zu überprüfen, ob die so erzeugten Thromben ausreichend realistische Modelle darstellen, werden sie histologisch analysiert.

Nach dieser Überprüfung des Herstellungsprozesses werden die Thromben dann in ein einfaches Modell der Hirnbasisarterien, in diesem Fall der Arteria cerebri media eingebracht und in diesem vollständig mit Röntgenkontrastmittel umspült, um sie im

Negativkontrast mit einer Röntgenanlage sichtbar zu machen. In einem dezidierten Angiographielabor mit biplaner Röntgenanlage werden die so eingebetteten Thromben dann unter kontinuierlicher Röntgenstrahlung in höchster Ortsauflösung mit unterschiedlichen Stentretreiversystemen eingefangen, so dass der gesamte Thrombektomieprozess beobachtet werden kann.

Die so erzeugten biplanen Angiographiebilder werden dann hinsichtlich der Eindringtiefe, Verdrängungstiefe, Emboliebildung und Rückzugsverhalten analysiert.

2 Grundlagen

2.1 Klinik des akuten ischämischen Schlaganfalls

2.1.1 Definition

Ein Schlaganfall ist eine akut auftretende Durchblutungsstörung des Gehirns, die sich in einem plötzlichen neurologischen Defizit äußert. Man unterscheidet zwischen ischämischen Schlaganfällen, denen ein Verschluss einer gehirnversorgenden Arterie zugrunde liegt und primäre Hirnblutungen. Ischämische Schlaganfälle kommen mit 80% häufiger als hämorrhagische Infarkte mit 20% vor [20]. Im Weiteren wird die klinische Darstellung bei unterschiedlichen Verschlusslokalisationen sowie deren Diagnostik und Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall dargestellt.

2.1.2 Epidemiologie

Schlaganfälle sind mit einer Inzidenz von ca. 182/100.000 Personen und Jahr die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und der häufigste Grund für bleibende körperliche Behinderungen [21]. Zusätzlich kann es nach einem Schlaganfall zu neuropsychologischen Erkrankungen wie Demenzen, Depressionen oder Epilepsien kommen. Ca. 40% der Patienten sterben innerhalb von 12 Monaten an primären oder sekundären Folgen des Schlaganfalls, wobei 65% der Überlebenden unter residuellen neurologischen Defiziten leiden [21]. Trotz sinkender Mortalität bei Schlaganfällen wird in den kommenden Jahren eine steigende Prävalenz aufgrund der demografischen Entwicklung der Bevölkerung erwartet.

2.1.3 Einteilung zerebraler Ischämien

Die Einteilung der zerebralen Ischämien erfolgt auf der Basis der Dauer und Schwere der Funktionsstörung. Bei einem vollständig reversiblen neurologischen Defizit, das weniger als 24 Stunden anhält spricht man von einer TIA (transitorisch ischämische Attacke). Ein Schlaganfall ist definiert durch eine länger als 24 Stunden anhaltende und

irreversible zerebrale Funktionsstörung mit Untergang von Gehirngewebe. Der Hirninfarkt beschreibt dabei das morphologische Korrelat des untergegangenen Gewebes und kann mit verschiedenen Methoden der Bildgebung dargestellt werden. Die folgende Arbeit konzentriert sich auf Gefäßverschlüsse des vorderen Hirnkreislaufs, welches durch die Karotiden und deren Äste versorgt wird. Ischämien im vorderen Stromgebiet kommen mit 80% häufiger vor als Kleinhirn- und Hirnstamminfarkte, die bei Ischämien im hinteren Stromgebiet, dem Versorgungsgebiet der Arteriae vertebrales und der Arteria basilaris entstehen.

2.1.4 Ätiologie

Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung zerebraler Insulte gilt die arterielle Hypertonie. Vor allem arteriosklerotisch bedingte Territorialinfarkte der Großhirnhemisphären und Gefäßstenosen sind mit einem arteriellen Hypertonus assoziiert. Weiterhin steigt mit zunehmendem Lebensalter das Risiko für Hirninfarkte signifikant. Ca. 80% der Patienten mit einem Schlaganfall sind über 60 Jahre alt, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen [4]. Mit zunehmendem Lebensalter spielt das Geschlecht jedoch eine untergeordnete Rolle in der Verteilung. Kardiale Erkrankungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder Herzklappenerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entstehung kardialer Embolien. Stoffwechselstörungen wie der Diabetes mellitus oder die Hyperlipidämien, die die Bildung von arteriosklerotischen Prozessen in den kleinen Arterien fördern, zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für mikroangiopathisch bedingte Schlaganfälle. Ein weiterer essentieller Zusammenhang wird in genetischen Komponenten und einem Lebensstil mit Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Adipositas gesehen. Andere Grunderkrankungen wie Blutgerinnungsstörungen, Vaskulitiden, rheumatische Erkrankungen oder Hyperkoagulopathien können ebenfalls zu pathologischen Veränderungen an zerebralen Gefäßen und somit zu einem Schlaganfall führen.

2.1.5 Pathogenese

Die Einteilung nach der TOAST-Klassifikation [22] ordnet akute ischämische Schlaganfälle ihrer Ätiopathogenese zu. Die häufigsten Ursachen für zerebrale Ischämien sind bei kaukasischen Populationen mit 26% kardiale Embolien [23]. Demnach geht man davon aus, dass bei Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel beim Vorhofflimmern Stasebedingungen im Bereich der Herzvorhöfe geschaffen werden, die die Entstehung Thromben begünstigen. Diese kardialen Thromben können dann über die Halsarterien in

hirnversorgende Arterien gelangen und zu einem embolischen Verschluss führen. Andere Ursachen für die Entstehung kardialer Thromben sind Herzinfarkte, rheumatische Erkrankungen, degenerative oder künstliche Herzklappen oder Ventrikulaneurysmata. Als morphologisches Korrelat zeigen sich bei kardialen Embolien als Ursache des Schlaganfalls multiple kortikale-, zerebelläre-, subkortikale- oder Hirnstamminfarkte in verschiedenen vaskulären Stromgebieten gleichzeitig (sogenannte „Embolieschauer“).

Neben kardialen Embolien zählen mit 21% die Makroangiopathien zu den häufigen Ursachen für ischämische Schlaganfälle. Diese sind meist durch arteriosklerotische Wandveränderungen verschiedener Gefäßabschnitte bedingt. Man unterscheidet hierbei zwischen thromboembolischen, thrombotischen oder hämodynamischen Ereignissen.

Thromboembolische Verschlüsse entstehen typischerweise aufgrund von arteriosklerotischen Plaques in den hirnversorgenden Halsarterien, aus denen sich Material löst und in die kranialen Gefäße geschwemmt wird. Die Bildung von arterio-arteriellen Embolien kann durch Gefäßdissektionen oder genetische Dispositionen für pathologische Gefäßwandveränderungen wie der fibromuskulären Dysplasie zu einem Schlaganfall führen. Weiterhin kann es zu einem direkten lokalen thrombotischen Verschluss auf dem Boden einer zuvor bestehenden Stenose im Gehirngefäß kommen. Beide Ereignisarten verursachen Infarkte in einem umschriebenen Gefäßterritorium, weshalb sie auch als Territorialinfarkte bezeichnet werden. Von diesen sind insbesondere die Arterien des vorderen Stromgebietes wie die Arteria cerebri media und ihre Äste betroffen. Bei einem kompletten Verschluss der Hirnbasisarterien entstehen ausgedehnte und klinisch schwerwiegende Territorialinfarkte der Großhirnhemisphären.

Hämodynamisch bedingte Infarkte sind durch Minderperfusionen eines Gehirnareals aufgrund eines reduzierten Perfusionsdrucks im Randbereich des Areals zu erklären. Sie entstehen durch Stenosen von extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Arterien und zählen in Asien sogar als Hauptursache für ischämische Schlaganfälle [23]. 80% der Stenosen betreffen die Arteria carotis interna und ihre Äste. Hochgradige, hämodynamisch relevante Stenosen werden häufig an Bifurkationen oder Gefäßkrümmungen beobachtet. Bei einem systemischen Blutdruckabfall und bei unzureichender Kollateralisation durch die der Blutgefäße benachbarter Territorien kommt es dann zur Minderdurchblutung in vaskulären Hirnparenchymgrenzzonen. Hierbei kann das Endstromgebiet der langen Marklagerarterien betroffen sein, wodurch sogenannte innere Endstrominfarkte entstehen. Wenn ein Areal zwischen zwei Stromgebieten der großen hirnversorgenden Arterien betroffen ist, entsteht ein Grenzzoneninfarkt.

21% der zerebralen Durchblutungsstörungen sind durch Mikroangiopathien bedingt. Die ursächliche Grunderkrankung ist häufig ein arterieller Hypertonus oder Diabetes

mellitus. Man geht davon aus, dass es zu einer Arteriosklerose und Lipohyalinose der kleinen Gefäße und damit zur Durchblutungsstörung des betroffenen Gewebes kommt. Mikroangiopathische Infarkte sind häufig subkortikal in den Basalganglien, im Thalamus oder im Hirnstamm lokalisiert und werden aufgrund ihrer Größe unter 1,5 cm im Durchmesser auch als lakunäre Infarkte bezeichnet.

Andere Ursachen werden nach der TOAST- Klassifikation mit 4% unter „andere Ätiologie“ zusammengefasst. Dazu zählen nicht-arteriosklerotische Vaskulopathien, wie zum Beispiel Kollagenosen, Vaskulitiden oder kurzfristige, hämodynamisch wirksame Vasospasmen (Migräne). Weitere Ursachen sind Gefäßdissektionen, hämatologische Erkrankungen und angeborene oder erworbene Hyperkoagulopathien (Thrombophilien, Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Infekte, Faktor-5-Leiden, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, AT-3 Mangel, APC-Resistenz, Protein-C/S-Mangel). Trotz fortschrittlicher Ursachendiagnostik bleibt die Herkunft zerebraler Durchblutungsstörungen bei einigen Patienten jedoch unklar.

2.1.6 Symptomatologie

Die Symptomatik und Schwere des neurologischen Defizits bei einem akuten ischämischen Schlaganfall hängt vom verschlossenen Gefäß und dessen Versorgungsgebiet ab. Oft gehen einem Schlaganfall eine oder mehrere TIAs (transitorisch ischämische Attacken) voraus, die sich in verschieden stark ausgeprägten sensiblen und motorischen Störungen äußern. Solche kurz andauernde Durchblutungsstörungen bilden sich innerhalb von einer Stunde zurück und es gibt kein morphologisches Korrelat in der Bildgebung. Häufige weitere Symptome einer TIA sind vorübergehende Sehstörungen (Amaurosis fugax), Sprachstörungen, Schwindel oder Erbrechen. Eine Vigilanzstörung ist selten bei einer TIA zu beobachten und ist eher Hinweis auf eine schwerwiegendere Durchblutungsstörung im Sinne eines Schlaganfalls. Nach einer TIA steigt das Risiko für einen kompletten Hirninfarkt innerhalb der folgenden 48 Stunden.

Die Symptome eines kompletten ischämischen Schlaganfalls dauern definitionsgemäß länger als 24 Stunden an und sind auf die Minderdurchblutung eines Hirnareals mit Ausbildung einer Hirnparenchymnekrose zurückzuführen. Die häufigsten verschlossenen Gefäße sind die großen Hirnbasisarterien wie die Arteria carotis interna (ACI), Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri media (MCA), Arteria basilaris und Arteria cerebri posterior (PCA) oder deren Äste. Typische Funktionsstörungen in deren Versorgungsgebiet zeigen sich klinisch in einer sensiblen und motorischen Hemisymptomatik der Gegenseite.

Beim schweren ischämischen Schlaganfall sind Gefäßverschlüsse am häufigsten im Hauptstamm der MCA (M1-Segment) und deren ersten Tochterästen (M2-Segmente) lokalisiert. Entsprechend unterscheidet man zwischen komplettem Medialinfarkt und Mediateilinfarkt. Die MCA versorgt laterale Anteile des Frontal-, Temporal, und Parietallappens sowie die Basalganglien. Es entsteht initial eine kontralaterale schlaffe, brachiofazial betonte sensomotorische Hemiparese, die sich später zu einer spastischen Hemiparese in der oberen und unteren Extremität entwickelt. Wenn die sprachdominante Großhirnhemisphäre betroffen ist, kann es zusätzlich zu einer Aphasie kommen.

Die ACA versorgt Anteile des Frontallappens und des Parietallappens entlang der Mantelkante sowie die Basalganglien und vordere Anteile des Corpus callosum und der Capsula interna. Bei einem Verschluss der ACA kommt es zu einer zunächst schlaffen und später einer spastischen kontralateralen beinbetonten Hemiparese. Zusätzlich können die motorischen Ausfälle von kontralateralen beinbetonten Hemihypästhesien oder zerebral bedingten Harnblasenstörungen begleitet sein.

Infarkte des vertebrobasilären Stromgebietes verursachen Hirnstamm-, Kleinhirnin-farkte und Infarkte in den Occipital- und basalen Temporalappen. Neben allgemeinen initialen Beschwerden wie Schwindel und Hinterkopfschmerzen kommt es bei Verschluss der PCA typischerweise zu einer homonymen Hemianopsie, bei Verschluss der A. basilaria oder der Vertebralarterien zur Dysarthrie, Ataxie und kontralateralen sensiblen Hemiparesen bis hin zu schwerwiegenden Vigilanzminderungen.

Lakunäre Infarkte aufgrund von Mikroangiopathien prägen sich sehr umschrieben aus und können isolierte motorische und/oder sensible Hemiparesen verursachen. Oft bleiben diese auch symptomlos und werden als Zufallsbefund beobachtet.

2.1.7 Diagnostik

In der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls spielt die Zeit nach dem Leitspruch „time is brain“ eine wichtige Rolle [24]. Daher ist ein schnelles Handeln mit zielgerichteter Anamnese, neurologischer körperlicher Untersuchung und Bildgebung zur Bestätigung des Insultes nötig. Zur Einschätzung der Schwere klinischer Symptome kann eine Skala, die NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), verwendet werden. Hierbei werden 11 verschiedene neurologische Funktionen zur Beurteilung der klinischen Beeinträchtigung herangezogen. Die NIHSS dient der Früherkennung eines Schlaganfalls und hilft bei der therapeutischen Einschätzung für die Indikationsstellung einer systemischen Lyse.

Computertomographie

Beim klinischen Verdacht auf einen akuten Schlaganfall wird typischerweise eine computertomographische Bildgebung des Kopfes (craniale CT, CCT) durchgeführt. Zum einen können dadurch intrazerebrale Blutungen oder zu weit fortgeschrittene Infarkte ausgeschlossen werden, die dann eine Kontraindikation für eine medikamentöse oder mechanische Rekanalisationstherapie wären. Infarktfrühzeichen lassen sich im CT bereits nach 1-4 Stunden nach Beginn der Ischämie erkennen. Durch Ödembildung in der grauen und weißen Substanz gleichen sich die Dichtewerte dieser Gewebe an und es kommt zur Entdifferenzierung von Kortex und Marklager sowie zum Abblenden der Basalganglien. Bei einem thrombotischen Verschluss der MCA oder ihrer Äste kann man in einigen Fällen eine Hyperdensität im Verlauf der Arterie als sogenanntes hyperdenses Medialzeichen ausmachen, welches ein Korrelat für den Thrombus in der Hirnbasisarterie ist. Die Furchung der Sulci kann im betroffenen Areal aufgrund der Hirnparenchymschwellung aufgehoben sein. Zusätzlich kann sich ein beginnendes Infarktödem bereits in der Frühphase als unscharf begrenztes hypodenses Areal darstellen. Mit zunehmender Zeit kann das raumfordernde Infarktödem zur Ausbildung von erhöhtem Hirndruck und einer Massenverschiebung zur Gegenseite führen, was lebensbedrohliche Konsequenzen zur Folge hat. Die CT-Angiographie, die durch intravenöse Injektion von röntgendichtem, jodhaltigem Kontrastmittel und anschließender 3D-Rekonstruktion der Gefäße durchgeführt wird, kann als zusätzliche diagnostische Maßnahme Aufschluss über die Gefäßtopografie und mögliche Stenosen oder Verschlüsse geben.

Magnetresonanztomographie

In der Akutversorgung eines Schlaganfalls spielt die Bildgebung mit magnetresonanztomographischem Verfahren aufgrund der geringeren Verfügbarkeit in Notfallambulanzen und der längeren Durchführungsdauer derzeit in Deutschland in den meisten Fällen noch eine untergeordnete Rolle. Ein MRT des Kopfes kann jedoch bei der Erkennung der sogenannten Penumbra helfen. Die Penumbra bezeichnet den Bereich des Hirnparenchyms, welcher noch nicht vollständig durch die Minderperfusion untergegangen ist und möglicherweise von einer therapeutischen Intervention mit Hilfe der mechanischen Rekanalisation des Gefäßverschlusses profitieren kann. Dieser unmittelbar an die Nekrosezone angrenzende Bereich ist im cMRT (craniale MRT) durch ein Mismatch zwischen Diffusionsminderung und Perfusionsminderung zu erkennen. Das bedeutet, dass innerhalb der Penumbra eine gestörte Perfusion bei noch erhaltener Diffusion nachgewiesen wird, sodass bei Reperfusion dieses Areals eine Regeneration der Nervenzellen

zu erwarten ist. Die Diffusionsminderung wird in der DWI (diffusion-weighted-imaging) und die Perfusionsminderung in der PWI (perfusion-weighted-imaging) bereits in der Frühphase eines akuten ischämischen Schlaganfalls sichtbar. Weiterhin können mittels MR-Angiographie zusätzliche Aussagen über die Ursache des Insultes wie zum Beispiel Stenosen, Gefäßdissektionen oder Thromboembolien getroffen werden.

Angiographie

Die zerebrale Angiographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem durch die intraarterielle Gabe von Kontrastmittel hirnversorgende Gefäße direkt dargestellt werden können. Der Vorteil gegenüber einem CCT oder cMRT ist, dass akute Gefäßverschlüsse lokalisiert und direkt interventionell behandelt werden können. Dazu wird in Seldinger-Technik eine periphere Arterie wie zum Beispiel die Arteria femoralis communis oder Arteria brachialis punktiert und das zerebrale Gefäß über das Verschieben von Kathetern erreicht. In hochauflösender konventioneller Röntgendarstellung wird dabei jodhaltiges wasserlösliches Kontrastmittel intraarteriell gegeben, um eine sichere Navigation bis zum Verschluss zu gewährleisten.

Bei der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) werden vor und unmittelbar nach Kontrastmittelgabe Röntgenaufnahmen angefertigt. Durch Subtraktion der Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe von den Bildern mit Kontrastmittel können die Gefäße überlagerungsfrei beurteilt werden können. Es werden nur die Veränderungen der zeitlich aufeinanderfolgenden Bildsequenzen angezeigt, was die optimale Darstellung der mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße ohne störendes Umgebungsgewebe zur Folge hat.

2.2 Thromben

2.2.1 Hämostase

Man kann die Prozesse der Blutgerinnung in zwei Abschnitte einteilen: die primäre und die sekundäre Hämostase. Die primäre Hämostase erfolgt innerhalb von wenigen Sekunden und ist für eine primäre Abdichtung der Gefäßwand bei einer Gefäßverletzung verantwortlich. Dabei entsteht durch Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation ein weißer Abscheidungspropf. Die sekundäre Hämostase, auch plasmatische Gerinnung genannt, dauert wenige Minuten an und erzeugt einen roten Thrombus. Dabei werden proteolytische Enzyme in einer Kaskade nacheinander gespalten bis Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt wird, welches nun ein Netz aus Fibrinbrücken zwischen den

Thrombozytenaggregaten bildet. In diesem Fibrinnetz werden anschließend Erythrozyten und Leukozyten eingefangen, sodass ein hochorganisierter Thrombus aus allen Blutbestandteilen als Abdichtung einer Gefäßverletzung entsteht.

2.2.2 In-vivo Thromben

Die Entstehung von Thromben bei Menschen kann unterschiedliche Ursachen haben und ist nicht immer vollständig bekannt. Je nach Ursprungsort und Grunderkrankung variiert der Mechanismus der Thrombogenese, weshalb man davon ausgehen kann, dass man bei unterschiedlichem Ablauf der Blutgerinnung auch verschiedene Thrombusarten vorfindet. Die Entstehung von kardialen Thromben ist meist durch Herzrhythmusstörungen bedingt. In den Vorhöfen des Herzens gibt es Ausstülpungen mit einer rauen Oberfläche, in denen der sonst laminäre Blutstrom in einen komplexen Fluss übergehen kann. Die unebene muskuläre Oberfläche in den Vorhöfen bildet dann einen möglichen Ausgangspunkt für das Anheften von Thrombozyten. Bei Rhythmusstörungen verlangsamt sich nun der Blutfluss zeitweise, sodass sich Thrombozyten an der Wand anheften und somit statische Thromben bilden können, die ein Risiko für das Ausschwemmen dieser Thromben in die systemische Zirkulation und somit auch in kraniale Gefäße darstellen. Bei der Entstehung von lokalen arteriosklerotischen Thromben geht man davon aus, dass die entzündlich veränderten Gefäßoberflächen direkt zur Thrombozytenaggregation führen. Mechanische oder biochemische Gefäßverletzungen resultieren außerdem in der Bildung von arteriosklerotischen Plaques aus Muskelzellproliferationen und eingelagertem Fett und Kalk. Diese Auflagerungen entstehen in intra- oder extrakraniellen Gefäßen und können beim Ablösen von der Gefäßwand in Teilen in die Hirnbasisarterien geschwemmt werden.

In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit einem akutem ischämischen Schlaganfall Gefäßthromben durch mechanische Thrombektomie extrahiert und anschließend in ihrer Struktur und Zusammensetzung analysiert. Ziel dieser Arbeiten war es, einen Zusammenhang zwischen der Ätiopathogenese und dem Aufbau eines Thrombus zur Klassifikation von Schlaganfallssubtypen zu finden. Die Kenntnis über verschiedene Thrombusarten und deren Pathogenese wird aktuell zunehmend zu einem entscheidenden Faktor für das klinische Management. Der Erfolg einer Gefäßrekanalisation hängt nämlich erheblich davon ab, wie die Thromben, die zum Gefäßverschluss geführt haben, beschaffen sind [25, 26]. Die Zusammensetzung der Thromben kann dabei aus unterschiedlichen Anteilen der Blutbestandteile bestehen. Man unterscheidet zwischen roten erythrozytenreichen Thromben, weißen fibrin- und thrombozytenreichen Thromben und gemischten

Thromben aus gleichen Anteilen der Blutbestandteile.

In einer Studie von Simons et al. [27] wurde die Inzidenz der jeweiligen Thrombusart bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall durch eine histologische Untersuchung nach mechanischer Rekanalisation der Thromben untersucht. Demnach kommen zu gleichen Teilen mit jeweils 27,5% erythrozytenreiche und gemischte Thromben vor. Seltener waren fibrin- und thrombozytenreiche Thromben mit 17,5%. Zusätzlich wurde in 27,5% der Fälle unzusammenhängendes Thrombusmaterial aus organisierten Fibrin ohne zellulären Anteil extrahiert. Kalzifikationen oder Cholesterolkristalle kamen selten vor [28].

In einer weiteren Studie von Niesten et al. [29] wurden zerebrale Thromben ebenfalls histologisch aufgearbeitet und der wahrscheinlichsten Ätiopathogenese zugeordnet. Dabei stellte sich heraus, dass die meisten arteriosklerotisch und kardioembolisch bedingten Thromben gemischte Thromben aus gleichen Anteilen an Erythrozyten und Fibrin oder rote erythrozytendominante Thromben waren. Bei dem Auftreten von weißen fibrin- und thrombozytenreichen Thromben gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit einem bestimmten Entstehungsmechanismus.

Marder et al. [30] haben in einer histologischen Analyse von extrahierten Thromben mit proximalen intrazerebralen Gefäßverschlüssen die genaue Struktur der Thrombusarten ermittelt. 75% der Thromben waren dabei hochorganisiert aus verstreuten Thrombozytenaggregaten, linearen Anordnungen von Leukozyten und wenigen erythrozytenreichen Regionen zusammengesetzt. Unstrukturiertes Thrombusmaterial, welches aus koagulierten Erythrozyten bestand, wurde in dieser Studie nur bei unvollständiger Thrombusextraktion beobachtet, was die Autoren auf eine leichtere Fragmentation dieser Thromben zurückführten. Da jedoch nicht alle Thrombusarten mittels Thrombektomie extrahiert werden konnten, war die Inzidenz der Subtypen bei Studien, die Patiententhromben analysieren, bislang nicht unbedingt repräsentativ. Nach Marder et al. [30] wies der größte Teil der extrahierten Thromben eine ähnliche Zusammensetzung auf, weshalb man keine Korrelation zwischen Histologie und der vermuteten Ätiologie beurteilen könne.

Nogueira et al. untersuchten in einer Studie Thrombektomiematerial unterschiedlicher Größe und Fragmentation mit der Rasterelektronenmikroskopie, um die Ultrastruktur der Thromben zu ermitteln [31]. Sie vermuteten, dass die Thrombogenese abhängig von Strömungskräften im Blut ist. Demnach entstehen in Bereichen, wo niedrige Flussgeschwindigkeiten oder gar Stasebedingungen herrschen, wie zum Beispiel gefäßwandnah oder in den Herzvorhöfen, eher erythrozytenreiche Thromben. Die untersuchten Thromben bestanden aus einzelnen Fibrinsträngen und eingefangenen Erythrozytenkoagulaten zwischen den Fibrinmaschen. Sie gingen davon aus, dass diese roten Thromben aus histo-

logisch heterogenen Vorstufen unter Stasebedingungen entstanden seien. Darüber hinaus wurden hochorganisierte Thromben im Elektronenmikroskop gefunden. Diese Thromben entstehen mutmaßlich an Orten, an denen hohe Flussgeschwindigkeiten und damit hohe Zugkräfte auf den sich bildenden Thrombus herrschen. Diese Bedingungen kommen überwiegend an Gefäßwänden großer extra- oder intrakranieller Arterien vor. Die reifen, hochorganisierten Thromben setzen sich aus fest ineinander verankerten Elementen aller Blutbestandteile (Fibrinmaschen, eingefangene Erythrozyten, Thrombozytenaggregate, Leukozytenaggregate) zusammen und werden makroskopisch auch als weiße Thromben bezeichnet.

Da in den dargelegten Studien einige Thromben bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nicht extrahiert werden konnten, ist zu vermuten, dass bestimmte Thrombussubtypen noch unbekannt sind. Außerdem kann die Struktur und Zusammensetzung sowohl durch die mechanische Manipulation der Retrieverstents als auch durch systemische oder lokale Lyse stark verändert worden und somit nicht mehr repräsentativ zu beurteilen sein. Für ein besseres Verständnis der verschiedenen Thrombusarten und den resultierenden Schlaganfallsubtypen ist es also nötig, zusätzlich experimentelle Modelle zu entwickeln.

2.2.3 In-vitro Thromben

Um einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Thrombusarten und deren Eigenschaften bei der mechanischer Rekanalisation beurteilen zu können, gibt es verschiedene Ansätze, Thromben laborexperimentell herzustellen. Laut Marder et al. weisen die meisten Thromben hochorganisierte Verbände aus allen Blutbestandteilen auf, die in vielen Schichten aus zellulären Anteilen und Fibrinmaschen bestehen [30]. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, benötigt man eine den Bedingungen beim Schlaganfall entsprechende sowie reproduzierbare Methode, diese Thromben nachzubilden.

Eine Methode, bei der Thromben entstehen, die in Morphologie und dem histologischen Aufbau den arteriellen Thromben bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall ähnlich sind, wurde 1958 von Chandler et al. entwickelt [32]. Dabei wird venöses menschliches Vollblut in PVC- Schläuche gegeben und in einem Warmwasserbad, der sogenannten Chandler-Loop, für eine bestimmte Zeit rotiert. Diese Methode schafft annähernd physiologische Bedingungen innerhalb des Schlauches, sodass bereits nach kurzer Zeit Thromben aus zwei unterschiedlichen Anteilen entstehen. Sie setzen sich aus einem hochorganisiertem „weißen Kopf“ und einem homogenen „roten Schwanz“ zusammen.

Die Entstehung eines solchen hochorganisierten Chandler-Thrombus aus allen Blut-

bestandteilen konnte durch mikroskopische Aufnahmen während der Thrombusbildung im PVC-Chandler-Schlauch in einer Studie von Poole et al. [33] beobachtet werden. Die Thrombogenese kann demnach in zwei zeitlich aufeinanderfolgende Schritte eingeteilt werden. Als erstes spielt sich dabei der Mechanismus der primären Hämostase durch die Aggregation von Thrombozyten im Kopfbereich ab. Im zweiten Schritt kommt es dann zur Formation eines Fibrinnetzwerks am Thrombozytenpropf im Sinne eines im weiteren Verlauf länger werdender Schwanzes im Strömungsschatten des Koagels. In diese Fibrinmaschen werden nun beginnend vom Kopfbereich Erythrozyten, die anschließend koagulieren, sowie Leukozyten und weitere Thrombozyten eingefangen, sodass sich nach und nach ein hochorganisierter Thrombus aller Blutbestandteile bildet. Die stromaufwärts im rotierenden Schlauch entstehenden „weißen Köpfe“ sind also durch die abgeschlossene Organisation aller Blutbestandteile charakterisiert. Der stromabwärts im Anschluss an den Kopfteil entstehende Schwanzteil hingegen ist lediglich aus durcheinander angeordneten Fibrinfäden mit dazwischen liegenden Erythrozytenaggregationen zusammengesetzt. Die Histologie der Chandler-Thromben wurde zusätzlich mit zerebralen Thromben bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall verglichen. Durch eine große Übereinstimmung in ihrer Struktur und Zusammensetzung könne man anhand dieser Studie davon ausgehen, dass die Chandler-Methode der Thrombogenese gut für experimentelle Studien zur Erforschung des akuten ischämischen Schlaganfall geeignet ist.

2.2.4 Klinische Bedeutung der Thrombussubtypen

Viele Faktoren, die bereits gut erforscht sind, führen zu einem unterschiedlichen Rekanalisationserfolg bei der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls. Wir gehen davon aus, dass die Thrombusmorphologie- und Zusammensetzung ebenfalls eine wichtige Rolle für die Effektivität einer mechanischen Rekanalisation spielt. Ein verbessertes Grundlagenwissen über die verschiedenen Thrombusarten und deren Bildgebung in der Akutdiagnostik eines akuten ischämischen Schlaganfalls könnte dabei behilflich sein, präventive Entscheidungen über die interventionelle Therapieplanung zu treffen. Die aktuelle Bildgebung kann nämlich noch nicht sicher unterscheiden, welcher Thrombussubtyp vorliegt und mit welchem interventionellen Verfahren in Abhängigkeit der Thrombusart man den besten Therapieerfolg erzielen kann [34]. Besonders für schwierig zu therapierende Gefäßverschlüsse können somit bereits bestehende endovaskuläre Therapien verbessert und neue Verfahren entwickelt werden.

Bisher gibt es verschiedene Ansätze, die jeweilige Thrombusart in der Bildgebung eines akuten Schlaganfalls zu erkennen und damit die Ursachen der Thrombusentstehung

festzustellen. Niesten et al. beobachteten in ihrer Arbeit, dass eine Abschwächung im Nativ-CT (als hypodenses Media-Zeichen bezeichnet) mit dem Vorkommen von roten Thromben mit hohem Erythrozytenanteil (in 100% der Fälle) und gemischten Thromben (in 63- 67% der Fälle) korreliert und somit als Biomarker für die Vorhersage von frischen, arteriosklerotisch bedingten Gefäßverschlüssen verwendet werden könne [29]. Ein weiterer Hinweis auf die Ätiologie des Gefäßverschlusses liefert dieser Studie zufolge das sogenannte „Blooming“-Artefakt im MRT, bei dem Kalzifikationen in arteriosklerotischen Plaques zu einer Überstrahlung des Gefäßlumens führen [35].

Darüber hinaus gibt es kürzlich veröffentlichte Studien, die versuchten, durch die Thrombusbildung und Klassifikation von Thrombusarten eine Aussage über die Effektivität der verschiedenen aktuellen Therapiemöglichkeiten zu treffen. So untersuchten zum Beispiel Moftakhar et al. die Dichte von Patienten- Thromben im Nativ-CT und konnten dabei feststellen, dass Thromben mit niedrigerer Dichte (in HU) schwerer sowohl durch die intravenöse und intraarterielle Lyse als auch durch die mechanische Thrombektomie zu therapieren seien [36].

Fujimoto et al. [37] haben Subtypen von in vivo- und in vitro- Thromben mithilfe der MR-Bildgebung und mit histologischer Aufarbeitung klassifiziert und deren Ansprechen auf eine Lysetherapie oder eine mechanische Rekanalisation ermittelt. Es zeigte sich, dass erythrozytendominante Thromben hyperdens und fibrindominante Thromben hypodens in der FLAIR sind. Die roten Thromben sprachen dabei besser auf eine medikamentöse Thrombolyse an und waren auch mit einer größeren Erfolgsrate mechanisch zu extrahieren als weiße Thromben.

Auch andere Studien zeigten, dass weiße Thromben aus viel Fibrin und Thrombozytenaggregationen generell schwieriger sowohl durch medikamentöse als auch mechanische Verfahren zu therapieren seien. Laut Marder et al. [30] bestehe zwar klinisch kein Zusammenhang zwischen Thrombusstyp und der Schwere des Schlaganfalls oder dessen Outcome nach erfolgreicher Therapie, allerdings variere je nach Thrombusart der Therapieerfolg bei mechanischer Thrombektomie, die Dauer der Anwendung und die Anzahl der Rekanalisationsversuche.

Auch im Tiermodell wurde genau dies untersucht. Yuki et al. brachten bei Schweinen laborexperimentell hergestellte Thromben in zerebrale Arterien ein und rekanalisierten sie. 100% der roten erythrozytenreichen Thromben konnten mit 2-3 Rekanalisationsversuchen in durchschnittlich 15 Minuten erfolgreich extrahiert werden, wohingegen weiße Fibrin- und Thrombozyten- reiche Thromben 4-5 Versuche benötigten, im Mittel über eine Stunde dauerten und nur in 37,5% der Fälle vollständig thrombektomiert werden konnten [34]. Die Begründung dafür war die Annahme, dass weiße Thromben wesentlich härter seien und

somit von Retrieverstents schwieriger gefasst werden könnten. Erythrozytendominante Thromben hingegen würden leichter fragmentiert werden und können somit stückweise aus dem Gefäß extrahiert werden. Man vermutet dabei allerdings auch ein höheres Risiko für die Entstehung von peripheren Embolien [30].

Auch ein unterschiedliches Ansprechen auf medikamentöse Therapien wurde im Schweine- Modell beobachtet. Rt-PA (rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator) wirkt zwar fibrinolytisch, kann aber die Thrombozytenaggregationen der weißen Thromben nicht auflösen. Weiße Thromben oder thrombozytenreiche Bereiche in gemischten Thromben sind daher resistent gegen die Lyse- Therapie mit rt-PA, was diese Thrombusart zum therapeutischen Problemfall macht [38].

2.3 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

Bei der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ist eine schnelle therapeutische Intervention zur Verbesserung der Gewebedurchblutung notwendig, da ein irreversibler Funktionsverlust schon kurze Zeit nach Gefäßverschluss eintritt. Die Prognose für Schlaganfallpatienten ist demnach bei einer schnelleren und vollständigen Rekanalisation günstiger. Differentialtherapeutische Entscheidungen können mithilfe von CT- oder MRT-Bildgebung getroffen werden. Faktoren wie die Infarktgröße und Perfusionsverhältnisse können damit beurteilt und Gefäßverschlüsse direkt diagnostiziert werden.

2.3.1 Medikamentöse systemische Thrombolyse

Als Standardtherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls galt für lange Zeit die intravenöse Fibrinolyse mit rt-PA bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn [39]. Die Indikationen für eine systemische Lyse sind bei einem mittel- bis schweren neurologischen Defizit, bei 5 bis 22 Punkten auf der NIHSS-Skala, bei einem Lebensalter zwischen 18 und 80 Jahren und in einem 4,5 Stunden Fenster nach Beginn der Symptome gegeben [40]. Zusätzlich kann ein Perfusions-/Diffusions- Mismatch im MRT und somit das Vorliegen einer Penumbra eine Indikation für die systemische Lyse sein [41]. Die Standarddosierung beträgt 0,9mg rt-PA pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90mg, wobei 10% als Bolus und der Rest über den Zeitraum von einer Stunde als Infusion intravenös gegeben werden. Kontraindikationen für die systemische Lyse sind Hirn- oder andere Blutungen, die Einnahme von Marcumar oder anderen blutverdünnenden Medikamenten, Tumorerkrankungen, Aneurysmata sowie viele weitere [40]. Beim Überschreiten des 4,5 Stunden Zeitfensters kann eine systemische Lyse nur mit dringlicher Begründung

angewendet werden, da darüber hinaus die Rate der Hirnblutungen erheblich ansteigt [39]. Die Methode der systemischen Lyse mit rt-PA gilt als langjährig geprüfte Therapie als Standard beim akuten ischämischen Schlaganfall [42].

2.3.2 Medikamentöse lokale Thrombolys

Bei Überschreitung des Zeitfensters von 4,5 Stunden oder anderen Kontraindikationen für die systemische Lyse ist die Möglichkeit der endovaskulären Therapie gegeben. Zum einen kann man mit lokaler endovaskulärer Gabe von rt-PA [42] und zum anderen mit verschiedenen mechanischen Techniken versuchen, das verschlossene Gefäß wiederzueröffnen. Die intraarterielle medikamentöse Thrombolys kann im 3- 6 Stunden Zeitfenster bei einem NIHSS > 4 und dem Vorliegen eines durch CT- oder MRT- Bildgebung nachgewiesenen Gefäßverschlusses einer großen hirnversorgenden Arterie durchgeführt werden. Dabei injiziert man über einen Mikrokatheter, den man bis kurz vor oder in den Thrombus im verschlossenen Gefäß schiebt, Thrombolytika wie rt-PA mit einer Maximaldosis von 40mg. Häufige Indikation für eine intraarterielle Lysetherapie ist ein Gefäßverschluss des hinteren Stromgebietes. Wegen einer schlechteren Gesamtprognose bei Basilarisverschlüssen kann man sogar bis 12 Stunden nach Symptombeginn bis zu 90mg rt-PA maximal lokal geben. Als sinnvolle Methode bei besonders schwer betroffenen Patienten wird die Kombination von systemischer und endovaskulärer Therapie als sogenanntes bridging- Protokoll angewendet.

2.3.3 Mechanische Rekanalisation

Die steigende Effektivität der endovaskulären Thrombektomie zeigte sich in den letzten Jahren durch gute Ergebnisse bezüglich Rekanalisationsraten bei Patienten mit größeren Schlaganfällen, bei denen eine medikamentöse Therapie kontraindiziert oder erfolglos war. Vor allem bei langstreckigen Gefäßverschlüssen großer Hirnbasisarterien oder einer Überschreitung des Zeitfensters von 4,5 Stunden für die systemische Lyse ist eine endovaskuläre Therapie indiziert. Neben der intraarteriellen Gabe von Thrombolytika gibt es die Methode der mechanischen Thrombusextraktion und Thrombusaspiration. Endovaskuläre Verfahren können bis zu 8 Stunden nach Infarktbeginn an neuroradiologischen Zentren durchgeführt werden. Bei der mechanischen Rekanalisation werden über die Punktion der Arteria femoralis oder Arteria brachialis Kathetersysteme unter Röntgenkontrolle bis zum verschlossenen Gefäßabschnitt geführt. Die Navigation der Katheter bis in die Hirngefäße erfolgt durch Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel und unter Durchleuchtung

mittels biplaner Rotationsangiographie. Ein großlumiger Führungskatheter mit einem Außendurchmesser von 7 French wird in der Arteria carotis interna bei betroffenem vorderen Stromgebiet bzw. ein 6 French Katheter in der Arteria vertebralis bei Verschlüssen im hinteren Stromgebiet platziert. Anschließend wird ein Mikrokatheter durch den Thrombus vorgeschoben und ein selbstexpandierender Retrieverstent im Bereich des Thrombus freigesetzt. Retrieverstents bestehen aus dünnen Drahtgeflechten unterschiedlicher Konfiguration, die fest auf einem Führungsdraht fixiert sind und durch Expansion im Bereich eines Gefäßverschlusses Thromben einfangen und fragmentieren können. Durch Zurückziehen des Stents bei gleichzeitiger Aspiration in den größerlumigen Führungskatheter kann die verschlossene Arterie in einem Großteil der Fälle rekanalisiert und das zu versorgende Hirnareal reperfundiert werden.

Die genaue Interaktion zwischen Stent und Thrombus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Man geht von drei Mechanismen aus: der sofortigen Reperfusion des Gefäßes indem der Stent im verschlossenen Gefäßabschnitt einen Kanals durch den Thrombus erzeugt, einem Eindringen der Stentstreben in den Thrombus sowie einer Thrombusfragmentierung mit gleichzeitiger Aspiration der Thrombusanteile [43].

Die ersten mechanischen Systeme, die für die intrazerebrale Thrombektomie zugelassen wurden, gibt es seit 2005 (MERCİ-Device, Concentric Medical, Mountain View, CA, USA). Seitdem werden jährlich neue mechanische Rekanalisationsmethoden und Retrieverstents entwickelt, die eine Verbesserung der Effektivität, Sicherheit und einer einfacheren Handhabung versprechen. Mechanische Thrombektomieverfahren erreichen durch den enormen Fortschritt der letzten Jahre in heutigen Studien Rekanalisationsraten von über 90% [44, 45, 46, 47, 48].

Trotz der hohen Effektivität bei der Anwendung von Retrieverstents kann es in manchen Fällen zu Komplikationen wie intrazerebralen Blutungen durch Gefäßruptur, Vasospasmen oder dem Verschluss von peripheren Gefäßen durch Thromboembolien kommen. Je nach Vorgehensweise des Interventionalisten und dessen Erfahrungen kann die Komplikationsrate und der Erfolg der Rekanalisation variieren. Zum Beispiel kann es durch das Zurückziehen des Stents in den Mikrokatheter statt in einen größerlumigen Führungskatheter zu deutlich niedrigeren Rekanalisationsraten sowie Thromboembolien in über 80% der Fälle kommen [46]. Über die Notwendigkeit einer Wartezeit von wenigen Minuten bis der in den Thrombus integrierte Stent zurückgezogen wird, wird spekuliert. So wird angenommen, dass während einer Wartezeit von vier Minuten die Stentstreben tiefer in den Thrombus eindringen können und somit mehr Thrombusmaterial extrahiert werden könne [44]. Längere Wartezeiten jedoch wurden im Tiermodell als überflüssig bewertet [49]. In manchen Vorgehensweisen wird eine temporäre proximale Ballonokklusion verwendet,

durch die das Abschwemmen von fragmentierten Thrombusanteilen und damit die Bildung von kleinen peripheren Thromboembolien verhindert werden könne [50].

Eine weitere aktuelle Methode bei der endovaskulären Schlaganfalltherapie sind proximale Ansätze mittels Aspiration. Neuere Aspirationskatheter (ACE/ 5MAX Penumbra Inc. Alameda CA USA; SOFIA, Microvention Tustin California USA) beweisen sich als schnelles und verhältnismäßig kostengünstiges Verfahren im Vergleich zu Stent-Retrievern. Diese Methode kann ebenfalls im 8- Stunden Zeitfenster bei Patienten mit langstreckigen Gefäßokklusionen der Hirnbasisarterien angewendet werden [51]. Hierbei werden großvolumige (ab 5 French im Außendurchmesser) flexible Katheter in die Hirnbasisarterien proximal oder in den Thrombus eingebracht, der dann durch Unterdruck mit manuellem Spritzensog oder durch Pumpen kontinuierlich abgesaugt wird. Ziel der Aspirationstechnik ist eine Fragmentation des Thrombus und anschließende Absaugung der kleinen Thrombusanteile. In einigen Fällen wird sogar der gesamte Thrombus durch den Sog auf der Katheterspitze fixiert und gemeinsam mit dem Rückzug des Aspirationskatheters extrahiert. 2008 wurden kombinierte Aspirationsdevices entwickelt (Penumbra-Stroke-System) bei dem der Thrombus zunächst durch einen Retrieverstent (3D- Separator) mechanisch fragmentiert und anschließend durch eine Pumpe kontinuierlich abgesaugt wird [52]. Ein Nachteil der Aspirationmethode ist, dass in manchen Fällen lokale Vasospasmen durch den starken Sog und damit Irritationen der Gefäßwand beobachtet werden.

In den letzten zehn Jahren gab es große Fortschritte in der Weiterentwicklung der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. Der Goldstandard war für lange Zeit die systemische Lyse mit rt-PA, da die bisherige Studienlage über die Effektivität und Sicherheit der endovaskulären Verfahren noch nicht ausreichte. Anschließend wurde eine Kombination von intravenöser Thrombolyse mit endovaskulären Verfahren präferiert. Mittlerweile wurde die Effektivität und Überlegenheit der mechanischen Verfahren gegenüber der alleinigen Lysetherapie in den aktuellsten Studien bewiesen. Im anschließenden werden die wichtigsten Studien der letzten Jahre bezüglich Lysetherapie versus mechanische Thrombektomie aufgeführt.

In einer Studie mit 138 Patienten mit Verschluss der Arteria cerebri media wurde der Zusammenhang zwischen Rekanalisationserfolg durch die systemische Thrombolyse und der Thrombuslänge untersucht. Die Länge des Thrombus wurde jeweils im Dünnschnitt-Nativ- CT anhand des hyperdensen Media-Zeichens erfasst. Es zeigte sich, dass 62 Patienten mit einer Thrombuslänge unter 8 mm durch die systemische Lyse erfolgreich behandelt und mit einem mRS von durchschnittlich 2, also mit leichten Beeinträchtigungen im Alltag, entlassen werden konnten. Bei 76 Patienten mit einer Thrombuslänge über 8

mm kam es zu keiner vollständigen Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes durch die systemische Lyse, sodass diese Patienten bei Entlassung einen mRS von durchschnittlich 5 hatten (schwere Behinderung und dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen) [7]. Daraus konnte man bereits schließen, dass in vielen Fällen bei Gefäßverschlüssen mit hoher Thrombuslast eine alleinige Lysetherapie nicht ausreicht.

Eine Metaanalyse von 53 Studien zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Rekanalisationsraten der jeweiligen Methoden auf. Nur 46,2% der Patienten, die ausschließlich mit systemischer Lyse behandelt wurden, konnten erfolgreich rekanalisiert werden. Bei der Anwendung von endovaskulären Verfahren erreichte man Rekanalisationsraten von 63,2% durch intraarterielle Lyse und 83,6% mit mechanischer Thrombektomie [53]. Folgende Faktoren korrelierten dabei mit einer schlechten Prognose für die Patienten, die mit alleiniger Lysetherapie behandelt wurden: proximale Verschlüsse einer großen Hirnbasisarterie, langstreckige Verschlüsse, sowie zeitlich fortgeschrittenen Infarkte über vier Stunden. Neben höheren Rekanalisationsraten bei der Anwendung von Retrieverstents, konnte man außerdem zeigen, dass weniger häufig intraarteriell thrombolytische Medikamente und geringere Mengen davon zum Einsatz kamen, wodurch die Rate an Blutungskomplikationen dieser Studien signifikant gesunken ist [44]. Da in vielen Fallstudien diese Vorteile schon aufgezeigt werden konnten, war die Verbesserung und Weiterentwicklung von mechanischen Thrombektomieverfahren und deren Erprobung in großen multizentrischen Studien notwendig.

Um also beide Methoden repräsentativ zu vergleichen, mussten in großen multizentrischen randomisierten kontrollierten Studien neben den Rekanalisationsraten bzw. der Effektivität auch die Sicherheit und das klinische Outcome von intravenöser Lyse mit rt-PA versus der Anwendung von endovaskulären Verfahren mit Stent- Retrievern analysiert und verglichen werden [54].

In den ersten Studien dazu wurden die ursprünglichen Retrieverstents (MERCII- und Penumbra-Pivotal-Stroke-Studie) [55, 51] bezüglich der dieser Parameter untersucht. Es wurden im Vergleich zur systemischen Lyse höhere Rekanalisationsraten erreicht, jedoch bestand kein signifikant höherer klinischer Nutzen für den Patienten. Die nächste Generation der Retrieverstents erreichten Rekanalisationsraten bis zu 90% und ein besseres klinisches Outcome im Vergleich zu ursprünglichen Stents wie dem Merci-Device. Studien wie IMS III, SYNTHESIS und MR RESCUE [56] zeigten weiterhin hohe Rekanalisationsraten allerdings immer noch nicht die erwartete signifikante Verbesserung im klinischen Outcome für den Patienten im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie mit rt-PA. Bei der IMS III- Studie wurden Patienten entweder nach Bridging- Protokoll mit systemischer Lyse und anschließend mit mechanischer Thrombektomie oder nur

mit systemischer Lyse behandelt. Der Sicherheits-Score der jeweiligen Methode wurde durch den mRS von 2 oder weniger nach 90 Tagen nach Infarkt festgelegt. Bei 656 Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied im mRS (40,8% bridging- Therapie vs. 38,7% systemische Lyse allein), keine unterschiedlichen Mortalitätsraten (19,1% bridging-Therapie vs. 21,6% systemische Lyse allein) und keine Unterschiede im Auftreten von Komplikationen (intrazerebrale Blutungen bei 6,2% bridging- Therapie vs. 5,9% systemische Lyse allein) [8]. Allerdings wurden in diesen Studien nur wenige der neuesten Retriever verwendet. Dies und andere Einschränkungen im Studiendesign könnten zu den dargelegten Ergebnissen geführt haben [54]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in Studien mit ähnlichem Konzept wie zum Beispiel der SYNTHESIS-Studie, bei der bei 362 Patienten keine Unterschiede im mRS von 0-1 nach 90 Tagen oder dem Auftreten von Hirnblutungen oder anderen Komplikationen bestanden [57]. Die Studie MR-RESCUE zeigte zum einen ein ähnliches Ergebnis bezüglich des funktionellen Outcomes mit einem mRS nach 90 Tagen bei der Behandlung mit bridging-Therapie oder systemischer Lyse allein. Zum anderen konnte sogar der Nachweis einer Penumbra im CT oder MRT nicht sicher eine Voraussage treffen, ob der Patient wirklich von einer Rekanalisationstherapie profitiert oder nicht [58, 59].

Die Studie MR CLEAN[9] aus den Niederlanden zeigte dann endlich den Durchbruch in der endovaskulären Schlaganfallstherapie. Bei der Anwendung von endovaskulären Verfahren, bei denen in 97% der Fälle Retrieverstents eingesetzt wurden, wurden deutlich höhere Rekanalisationsraten und sogar ein signifikant höheres funktionelles Outcome beim Patienten im Vergleich zur herkömmlichen medikamentösen Lysetherapie erreicht [54]. Einschlusskriterien für die Gruppe der endovaskulären Verfahren war die Anwendung von intraarterieller Lyse oder mechanischer Thrombektomien mittels Retraktion durch Stent-Retriever mit oder ohne Aspiration. Eingeschlossen wurden 500 Patienten mit relevanten Gefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet im 6 Stunden Zeitfenster. Sekundäre Endpunkte waren der NIHSS nach 24 Stunden, die Gefäßdurchgängigkeit nach 24 Stunden, die Infarktgröße nach 5 Tagen sowie Blutungskomplikationen innerhalb der ersten 5 Tage. Es wurde festgestellt, dass das Risiko für ein schlechteres Outcome um 10% durch die Anwendung von endovaskulären Schlaganfallbehandlungen reduziert werden kann. Statistisch gesehen würde dies bedeuten, dass durch die mechanische Rekanalisation jährlich 1% aller Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall vor dem Tod oder bleibenden Behinderungen bewahrt werden können.

Weitere klinische Studien, die neueste Retriever-Stents und fortschrittliche Rekanalisationsverfahren sowie die zusätzliche Verwendung von proximalen Aspirationskathetern mit einbeziehen, sind auch in Zukunft notwendig, um die Effektivität und Sicherheit

der endovaskulären Schlaganfalltherapie weiterzuentwickeln. Durch zusätzliche Grundlagenforschung über die weitestgehend unbekannte Stent-Thrombus-Interaktion sowie über die Entstehung und Zusammensetzung unterschiedlichster Thrombusarten und deren bestmöglicher Therapie können bestehende Verfahren verbessert und neue Methoden entwickelt werden. Daher haben wir uns in dieser Arbeit mit der Untersuchung der lokalen Interaktion von unterschiedlichen Retriever-Stents mit unterschiedlichen Thrombussubtypen beschäftigt.

3 Material und Methoden

Zur Untersuchung der lokalen Interaktion zwischen Stent und Thrombus bei der mechanischen Rekanalisation von akuten Gefäßverschlüssen sollte unser Modell möglichst wenige Parameter beinhalten, die einen äußeren Einfluss auf diese Interaktion ausüben können. Solche äußeren Einflüsse können z.B. durch eine ungewöhnliche Gefäßgeometrie mit Schleifenbildung der Arterie, durch Verschlüsse in Gefäßverzweigungen oder durch Pulsationen des Gefäßes entstehen. Wir bauten das Versuchsmodell dementsprechend mit einem einlumigen, gradlinigen Gefäßverlauf ohne Pumpensystem auf, so dass nur die mechanischen Eigenschaften des Stents und des Thrombus in Hinblick auf die Eindringtiefe eine Rolle spielten. Dafür fertigten wir Gefäßmodelle an, welche den Durchmessern der Hirnbasisarterien entsprachen und auch bezüglich der Änderung der Lumenweite entlang des Gefäßverlaufs der in vivo-Situation vergleichbar waren. Die verwendeten Thromben wurden nach einer modifizierten Chandler-Methode [32] mit Hilfe eines rotierenden Schlauchsystems unter annähernd physiologischen Bedingungen aus menschlichem Vollblut generiert. Zusätzlich erzeugten wir Thromben unter statischen Bedingungen, sodass wir die Interaktion von Stents mit verschiedenen Thrombusarten vergleichen konnten. Bei der anschließenden Rekanalisation der so erzeugten Thromben aus dem Gefäßmodell wurden verschiedene Retrieverstents verwendet und unter vergleichbaren Bedingungen zu der Behandlung eines akuten Schlaganfalls mit hochauflösender biplaner Angiographie dargestellt.

3.1 Modellbildung

3.1.1 Erzeugung von Thromben

Dynamische Thromben

In unserer Arbeit verwendeten wir eine modifizierte Methode nach Chandler, durch die Thromben erzeugt wurden, die menschlichen Thromben bei einem akutem ischämischen Schlaganfall ähnlich waren. Zunächst wurde menschliches Vollblut aus einer periphe-

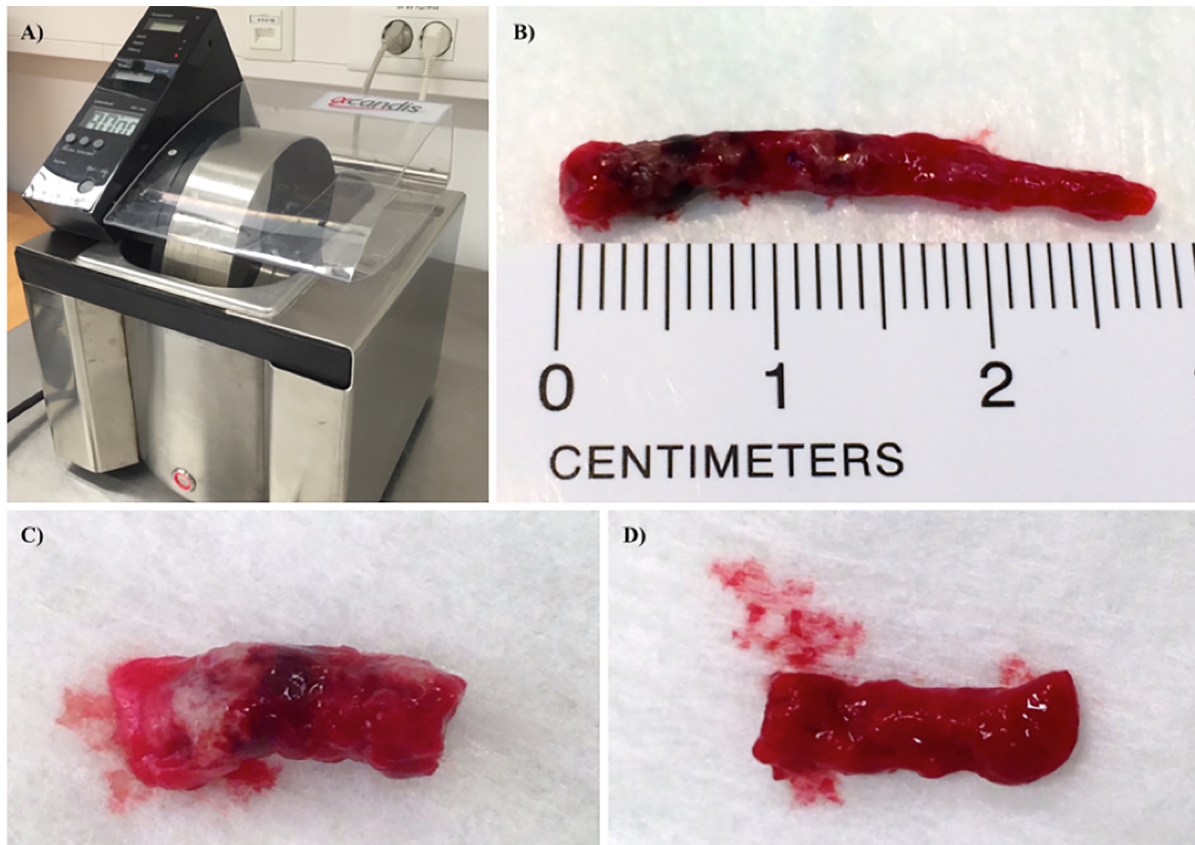


Abbildung 3.1: Dynamische Thromben: A) Chandler-Loop; B) Chandler-Thrombus; C) weißer Kopf eines Chandler-Thrombus; D) rotes Endstück eines Chandler-Thrombus

ren Armvene in 2,9 ml Standard-Gerinnungsröhrchen abgenommen. Der Ethikantrag für die Blutentnahme wurde am 25.08.2014 (Aktenzeichen: D 471/14) von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der CAU Kiel genehmigt. Für die Erzeugung eines Thrombus wurden insgesamt drei 2,9 ml Gerinnungsröhrchen abgenommen und in einem Reagenzglas gesammelt. Anschließend wurde eine 10%ige Calciumchloridlösung im Mischungsverhältnis von 0,02 ml Calciumchlorid pro ml Citratblut hinzugegeben. Das Reagenzglas wurde mit einem Stopfen sofort verschlossen und zweimal langsam geschwenkt. Das Blut wurde nun direkt in einen transparenten, 60 cm langen PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 5,5 mm gefüllt. Der PVC-Schlauch (im Weiteren als Chandler-Loop-Schlauch bezeichnet) wurde dann mit einem kurzen PVC-Zwischenstück (4 cm Länge, 8 mm Innendurchmesser) dicht an beiden Enden ringförmig miteinander verbunden, einmalig geschwenkt, sodass sich das Blut im Schlauch verteilte und schließlich in die Chandler-Loop eingebracht.

Die Modifikation der Chandler-Methode bestand in der Verwendung von rekalkifiziertem

Citratblut statt von unverändertem Vollblut aus regulären Spritzen als Entnahmebehältnis. Die Vermischung von Vollblut mit dem in den Gerinnungsröhrchen enthaltenen Natriumcitrat (0,11 Mol/l Natriumcitrat) bewirkte zunächst durch die Bildung von Calcium-Komplexen eine Inhibition der Blutgerinnung. Dadurch konnte die Blutprobe für eine kurze Zeit konserviert werden. Durch die Zugabe von Calciumchloridlösung direkt vor dem Einbringen in den Chandler-Loop-Schlauch wurde eine Entstehung von Thromben bereits im Entnahmebehältnis verhindert. Wir wählten also eine Methode, bei der zunächst ungerinnbares Blut aus Gerinnungsröhrchen durch den Zusatz von Calciumchlorid erst kurz vor dem Einbringen in den Chandler-Loop-Schlauch wieder gerinnbar gemacht wurde. Die Verwendung von herkömmlichen Spritzen als Entnahmebehältnis stellte sich nämlich als ungeeignet dar, da sich durch die beginnende Hämostase bereits im Entnahmeröhrchen Unregelmäßigkeiten in der Morphologie der Thromben zeigten. Durch die Modifikation konnten wir eine Standardisierung und Reproduzierbarkeit bei der Erstellung von Thromben erreichen.

Die Chandler-Loop ist ein System, das eine extrakorporale Blutzirkulation simuliert und mit dem durch Gerinnungsvorgänge an den Innenflächen der Schläuche Thromben erzeugt werden können. Die von uns verwendete Chandler-Loop (Acandis GmbH & Co. KG, Pfortzheim, Germany) bestand aus einer Metalltrommel mit einem Ringdurchmesser von 20 cm, die in eine mit Wasser gefüllte Wanne eingelassen war (3.1,A). In die Trommel konnten wir bis zu sechs mit Blut gefüllte Chandler-Loop-Schläuche ringförmig einspannen. Die Wanne wurde mit 3 Liter Wasser gefüllt und automatisch auf einer Temperatur von 36-38°C konstant gehalten. Die Chandler-Loop-Schläuche wurden dann im temperierten Wasserbad für 90 Minuten um ihre Mittelachse gedreht. Um eine Strömungsgeschwindigkeit für das in den Schläuchen enthaltene Blut zu erzeugen, die den physiologischen Flussbedingungen der hirnersorgenden arteriellen Gefäße entspricht, wurde eine Drehzahl von 32 Umdrehungen pro Minute gewählt. Nach 90 Minuten wurde ein Chandler-Loop-Schlauch an der Konnektionsstelle geöffnet und der Inhalt in einer Nierenschale aufgefangen. Der entstandene Thrombus wurden nun vom restlichen Blut getrennt, indem er vorsichtig mit einer Pinzette in ein Becherglas mit 0,9%-iger Natriumchloridlösung für die weitere Bearbeitung eingebracht wurde.

Beim Herstellen der dynamischen Chandler-Thromben fertigten wir mehrere Versuchsreihen an, bei denen je ein Parameter der herkömmlichen Methode nach Chandler verändert wurde. Die von uns verwendeten Einstellungen bezüglich der Rotationsdauer, der Drehzahl, des Blutvolumens innerhalb der Chandler-Loop-Schläuche sowie der Temperatur des Wasserbades ergaben stabile und reproduzierbare Thromben für unsere Versuche.

Wir sind davon ausgegangen, dass die Chandler-Thromben eine große Übereinstimmung bezüglich ihrer Morphologie und histologischen Zusammensetzung mit in-vivo Thromben bei einem akuten ischämischen Schlaganfall hatten und gut für experimentelle wissenschaftliche Arbeiten zu verwenden sind. Die histologische Aufarbeitung von Chandler-Thromben durch Stringer et al.[38] hat ergeben, dass sie aus zwei Anteilen, einem „weißen Kopfteil“ und einem „roten Endstück“ bestehen. Auch in unseren Versuchen bildete sich ein Thrombus aus zwei morphologisch und histologisch unterschiedlichen Anteilen (3.1,B). Diese wurden durch ein Skalpell voneinander getrennt, sodass wir das Verhalten von zwei unterschiedlichen dynamischen Thrombusarten bei der mechanischen Rekanalisation miteinander vergleichen konnten (3.1,C und D).

Statische Thromben

Neben dynamischen Thromben erzeugten wir statische Thromben unterschiedlicher Zusammensetzung der Blutbestandteile. Dazu wurde Vollblut mit Hilfe einer Spritze aus einer peripheren Armvene abgenommen und in einen 6cm langen PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 8 mm gefüllt. Der Schlauch war an einem Ende mit einem Stopfen verschlossen und wurde nun für 24 Stunden in einem Reagenzglasständer bei Raumtemperatur stehen gelassen. Während dieser Zeit koagulierte das Blut in den vorgefertigten kurzen Schlauchstücken. Durch vorsichtiges Mobilisieren mit Hilfe einer Pinzette konnten wir den roten Koagulations-Thrombus entnehmen und in einem mit Natriumchloridlösung gefüllten Becherglas aufbewahren (3.2,A).

Eine andere Methode statische Thromben herzustellen bestand darin, einen Erythrozytenarmer weißen Thrombus zu erzeugen. Dazu wurde menschliches Vollblut aus einer peripheren Armvene in Citratröhrchen abgenommen und für 24 Stunden bei Raumtemperatur in einem Reagenzglasständer stehen gelassen, bis der korpuskuläre Anteil des Blutes vom Plasma getrennt war. Dann wurde mithilfe einer Pipette das Plasma mitsamt "Buffy-Coat"(Thrombozyten und Leukozyten) vom korpuskulären Erythrozytenanteil getrennt und in einen 6 cm langen PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 10 mm gegeben. Der Schlauch war von unten mit einem Stopfen verschlossen und wurde aufrecht in einem Reagenzglasständer für weitere 24 Stunden belassen. Nach der Inkubationszeit konnte man nun mit einer Pinzette einen weißlichen Thrombus entnehmen und in einer Natriumchloridlösung für die weitere Bearbeitung aufbewahren (3.2,B).

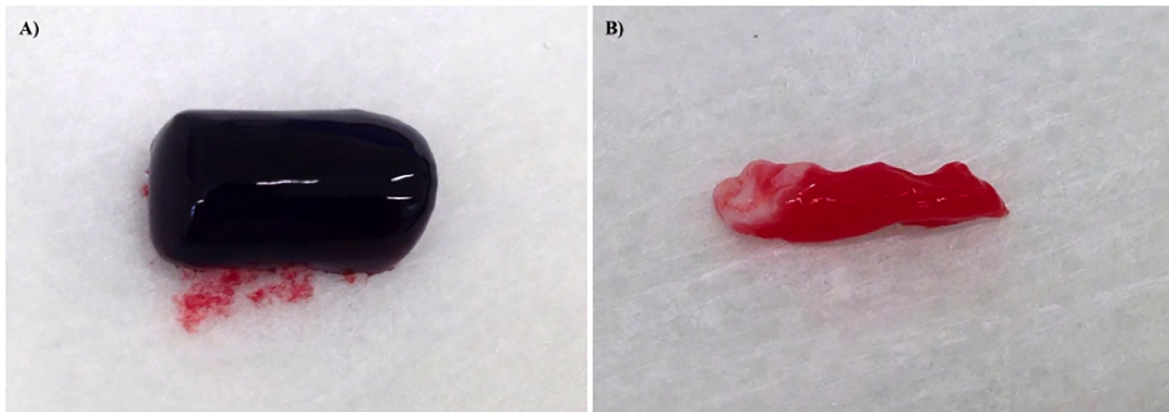


Abbildung 3.2: Statische Thromben: A) roter Thrombus; B) weißer Thrombus

Eigenschaften der Thrombusarten

Die dynamischen und statischen Thromben mussten reproduzierbar sein und bestimmte Einschlusskriterien erfüllen, damit sie für unsere Rekanalisationsversuche verwendet werden konnten. Daher wurden im Vorfeld mehrere Versuchsreihen durchgeführt, um die Eigenschaften der Thromben zu untersuchen und die verschiedenen Thrombusarten zu klassifizieren.

So mussten die typischen Merkmale in Farbe, Homogenität und Konsistenz jeder Thrombusart erkennbar sein. Innerhalb eines dynamischen Thrombus sollten die beiden verschiedenen Anteile (roter Anteil, weißer Anteil) jeweils mindestens 1 cm lang sein. Außerdem sollte der maximale Durchmesser der dynamischen und statischen Thromben mindestens 2,5 mm betragen. Weiterhin wurden die mechanischen Eigenschaften der vier Thrombusarten anhand eines Elongationstests, des Verhaltens der Thromben beim Einspülen in das Gefäßmodell (Fragmentierung, Elongation im Schrumpfschlauch) sowie einer Veränderung nach 24 Stunden Inkubation in Natriumchloridlösung untersucht. Der Elongationstest wurde durch vorsichtiges Ziehen an beiden Thrombusenden mit Pinzetten durchgeführt und die Thromben hierdurch auf ihre Stabilität untersucht.

3.1.2 Gefäßmodell

Schrumpfschläuche

Da wir in unserer Arbeit die lokale Interaktion zwischen Stent und Thrombus untersuchten, benötigten wir als Gefäßmodell nur kurze Schlauchsegmente, die in ihrem Durchmesser den Hirnarterien des vorderen Stromgebietes entsprachen. Die häufigsten Lokalisationen für Gefäßverschlüsse bei einem Schlaganfall im Stromgebiet der Karo-

tiden sind im Carotisterminus (Carotis-T), im Hauptstamm der Arteria cerebri media (M1-Segment) und in den ersten Tochterästen des Hauptstamms der Arteria cerebri media (M2-Segmente). Der Innendurchmesser dieser Gefäßabschnitte liegt bei einem Erwachsenen durchschnittlich zwischen 3 mm im proximalen Bereich und 1 mm weiter distal.

Um also die lokale Stent-Thrombus-Interaktion im Bereich von verschiedenen Verschlusslokalisationen zu untersuchen, benötigten wir ein konisch zulaufendes Gefäßmodell mit Innendurchmessern von annähernd 1 mm bis 3 mm. Als Material für das Modell verwendeten wir transparente Schrumpfschläuche aus Polyolefinen. Schrumpfschläuche werden normalerweise zur elektrischen Isolierung von Stromkabeln verwendet und haben die Eigenschaft, sich unter Hitze zusammenzuziehen. Mit Hilfe eines Heißluftgebläses konnten wir den Durchmesser der Schrumpfschläuche so verändern, dass sie der Größe und Form eines konisch zulaufenden Hirngefäßes entsprachen. Die Schrumpfschläuche (HellermannTyton, Tornesch, Germany) maßen einen Innendurchmesser von 2,7 mm und verengten sich unter Hitzeeinwirkung (100 Grad Celsius) auf einen minimalen Innendurchmesser von 1,3 mm und konnten somit die gewünschten Lumenweiten als Gefäßphantom erreichen (Wanddicke: 0,5 mm). Bei der Bearbeitung der Schrumpfschläuche mit Heißluft war es wichtig, die Schläuche so zu verformen, dass ein fließender konischer Übergang vom maximalen bis zum minimalen Durchmesser entstand. Dies konnte dadurch erreicht werden, dass man den Schrumpfschlauch um die eigene Achse drehend an einem Ende so lange der Hitze ausgesetzt hat, bis dieser Teil sich maximal zusammengezogen hat. Im weiteren Verlauf des Schlauches wurde dieser dann in immer kürzeren Zeitintervallen erhitzt, so dass der Innendurchmesser proximal größer wurde und schließlich bei einer Weite von 3 mm belassen wurde (3.4,A).

Einbringen der Thromben in das Gefäßmodell

Die fertigen Thromben wurden jeweils vorsichtig mit Pinzetten aus dem Becherglas entnommen, auf einer ebenen Unterlage vermessen und mit einem Skalpell auf eine Länge von 1 cm gekürzt. Anschließend wurde das kurze Thrombusstück wieder in ein mit Natriumchloridlösung gefülltes Becherglas zurückgegeben. Mit Hilfe einer herkömmlichen Aspirationsspritze mit einem Fassungsvermögen von 60 ml, an deren Spitze ein flexibler Silikonschlauch mit einem Innendurchmesser von 10 mm angebracht war, konnten wir nun den Thrombus aus dem Becherglas in den Silikonschlauch aspirieren. Anschließend wurde der Silikonschlauch mit dem proximalen Ende des Schrumpfschlauches verbunden und der Thrombus durch leichten Druck auf die Aspirationsspritze in den Schrumpfschlauch

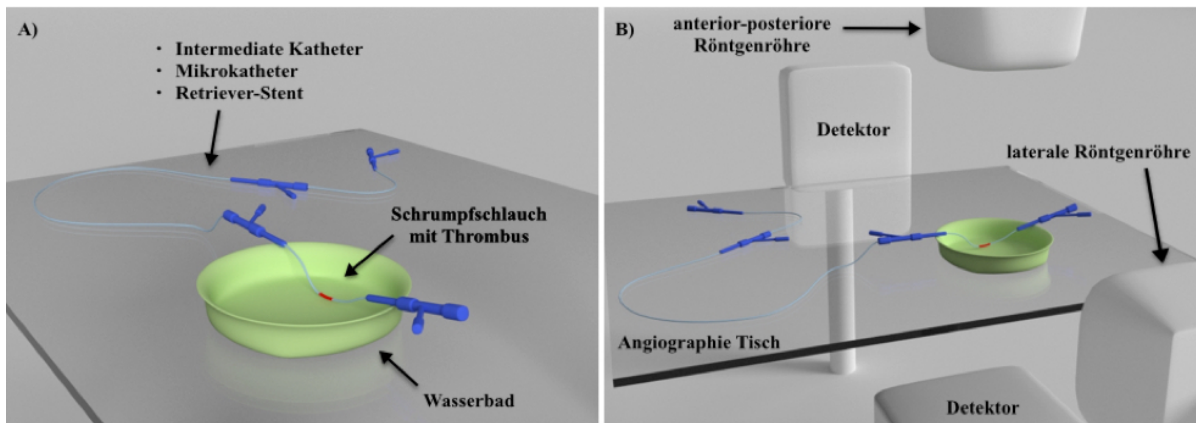


Abbildung 3.3: Skizze des Versuchsaufbaus: A) Gefäßmodell im Wasserbad; B) Platzierung auf dem Angiographietisch

eingespült. Der Thrombus wurde so platziert, dass er am Übergang zum kleinsten Durchmesser im Gefäßmodell stecken blieb. Damit konnte die Situation wie bei einem akuten Gefäßverschluss durch einen Embolus simuliert werden.

Als nächstes haben wir den Schrumpfschlauch mit eingespültem Thrombus an beiden Seiten an herkömmliche Drei-Wege-Hähne angeschlossen und mithilfe einer 5cm langen Kanüle an beiden Seiten mit röntgendichtem Kontrastmittel (Imeron 300, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) aufgefüllt. Das proximale Ende des Modells wurde nun über den Drei-Wege-Hahn mit einem herkömmlichen Y-Ventil verbunden, welches zuvor mit Kontrastmittel luftfrei gespült wurde. Beide Enden des Gefäßmodells wurden anschließend jeweils am Rand einer Plastikschaale so fixiert, dass der Schrumpfschlauch mit dem darin befindlichen Thrombus quer in der Schale lag und sich mit geringer, gleichmäßiger Biegung in Richtung des Bodens der Schale krümmte. Die Schale wurde nun mit 37°C temperiertem Wasser gefüllt, sodass der Bereich des Schrumpfschlauches, in dem der Thrombus saß, vollständig von Wasser bedeckt wurde. Das fertige Gefäßmodell wurde dann im Kopfbereich des Angiographietisches im Strahlengang der Röntgenröhren positioniert (3.3,A und B).

Retrieverstents

Wir wählten für unsere Versuche Retriever-Stents und Katheter, die im Zeitraum der Erstellung der vorliegenden Arbeit bei interventionellen Eingriffen bei einem Schlaganfall in der Klinik für Neuroradiologie des UKSH verwendet wurden. Dazu gehörten der Trevo Pro Vue Retriever (Stryker, Concentric Medical, Mountain View, CA, USA), der Aperio (Acandis, Pfortzheim, Germany), der Solitaire (Covidien, ev3, Irvine, CA, USA) sowie der

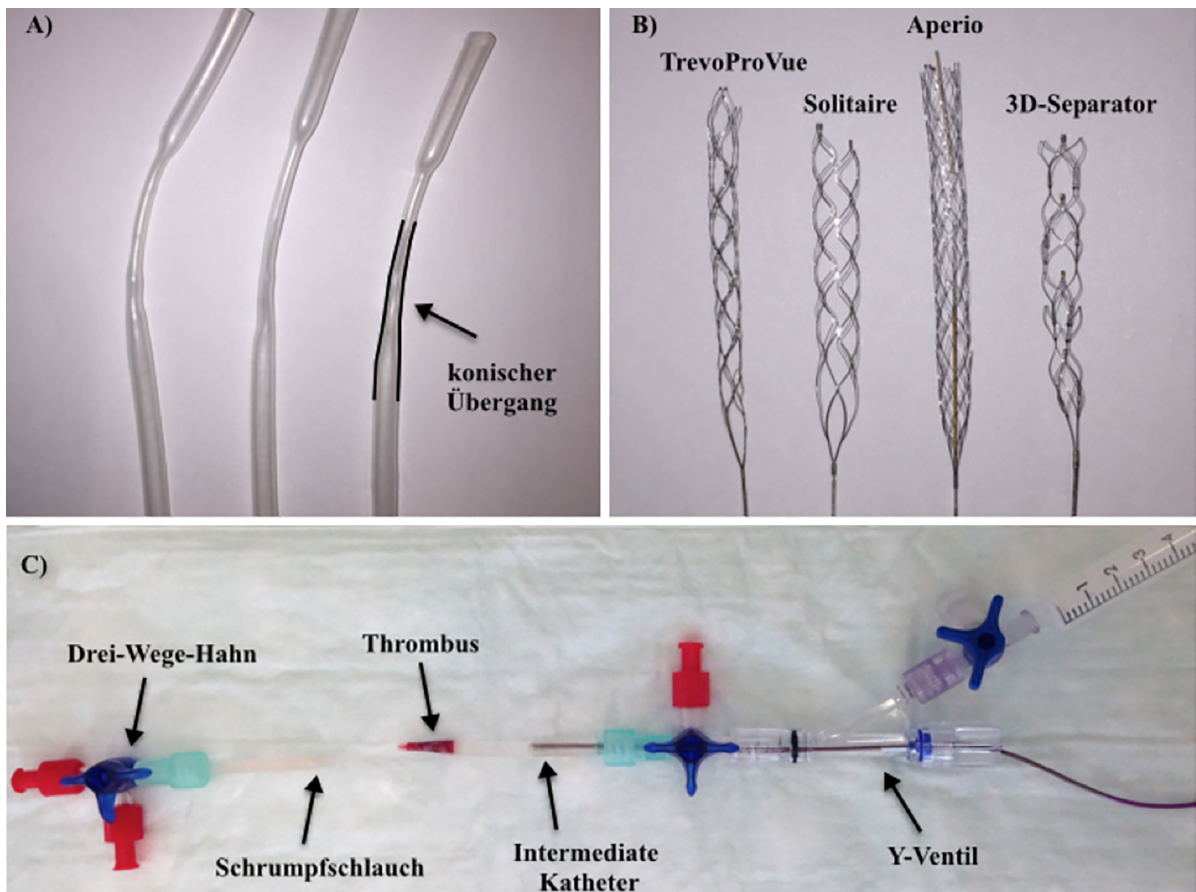


Abbildung 3.4: Gefäßmodell: A) Schrumpfschläuche; B) Retrieverstents; C) Gefäßmodell

3D-Separator (Penumbra, Alameda, CA, USA). Retriever-Stents sind tubuläre Drahtgeflechte aus dünnen Nitinolfäden, die an ihrem proximalen Ende an einem Führungsdraht fixiert sind und somit über Mikrokatheter in den zerebralen Gefäßen zur Rekanalisation von Gefäßverschlüssen platziert werden können. Diese selbstexpandierenden Stents von verschiedenen Herstellern unterscheiden sich in der Anordnung der Streben, der Länge und dem Durchmesser, sowie der Interaktion mit Thromben (3.4,B).

Zur Vorbereitung des Kathetersystems zur Einbringung des Retrieverstents in das Gefäßmodell wurde der jeweilige Retrieverstent in einen mit Natriumchloridlösung gespülten Mikrokatheter (Trepo Pro 18, Stryker, Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) geschoben. Mikrokatheter und Stent wurden nun in einen ebenfalls gespülten, größerlumigen Intermediärkatheter (6F Führungskatheter, Envoy; Cordis, Miami Lakes, FL, USA) eingebracht. Sowohl Mikrokatheter als auch Intermediärkatheter wurden an ihrem proximalen Ende mit einem gespülten Y-Ventil verbunden, um eine sichere Führung der Katheter zu gewährleisten. Die konnektierten Katheter wurden auf dem Angiogra-

phietisch platziert und der Intermediärkatheter über das Y-Ventil des Gefäßmodells in den Schrumpfschlauch vorgeschoben, sodass die Spitze des Katheters ca. 2 cm vor dem eingespülten Thrombus lag (3.4,C).

Eine Besonderheit für experimentelle Versuche mit den Retrieversystemen ergab sich aus der Abhängigkeit der Stentexpansion von der umgebenden Temperatur. Diese Abhängigkeit ist durch die mechanischen Eigenschaften der Nickel-Titan-Legierung Nitinol bedingt. Dieses Material gehört zu den Formgedächtnis-Legierungen, deren Legierungsverhältnis so gewählt werden kann, dass diese Materialien sich bei Raumtemperatur leicht verbiegen lassen und sehr flexibel sind, bei Körpertemperatur aber rigider werden und durch eine Freisetzung aus einem Katheter in eine vorgegebene Form aufspringen, so dass sie einen Druck auf umgebendes Gewebe ausüben können. So mussten wir darauf achten, dass Stent und Katheter bis zum Versuchsbeginn in warmem Wasser belassen wurden und die Temperatur des Wasserbades des Gefäßmodells auf 37 Grad konstant gehalten wurde, da es bei niedrigeren Temperaturen zu einer unvollständigen Ausdehnung des jeweils gewählten Retrieverstents gekommen wäre.

Die verwendeten Stents waren Demonstrationsmodelle und wurden uns von den Firmen für experimentelle Arbeiten zur Verfügung gestellt. In ihrem mechanischen Verhalten waren sie den klinischen eingesetzten Stents identisch, durften jedoch nicht an Patienten verwendet werden. Nach jedem Versuch mit einem Thrombus wurde der jeweilige Retrieverstent sorgfältig durch eine Spritze mit Natriumchloridlösung gespült und für die folgenden Versuche wiederverwendet, solange keine erkennbaren Schäden an den Streben oder der Gesamtgeomtrie des Stents erkennbar waren. Die erhaltene Grundform und Aufstellkraft wurde bei jedem Einsatz der Stents kontrolliert.

3.2 Angiographie

Zur Untersuchung der lokalen Stent-Thrombus-Interaktion im Gefäßmodell entschieden wir uns für das bildgebende Verfahren der konventionellen Röntgenangiographie. Bei einem akuten Schlaganfall wird das verschlossene Gefäß ebenfalls mittels angiographischer Bildgebung dargestellt und interventionell behandelt. Diese Bildgebung basiert auf der Erstellung von Röntgenprojektionsbildern, die entweder nativ oder durch Errechnung digitaler Subtraktionsangiographien dargestellt werden. Die Lokalisation des Gefäßverschlusses ist dann am Abbruch des Kontrastmittelflusses im Gefäß zu erkennen. Dabei wird jedoch nur das proximale Ende des Thrombus sichtbar, während die Lokalisation des distalen Endes unbekannt bleibt und die exakte Platzierung des Retriever-Stents über die

gesamte Länge des Thrombus bei einer Intervention erschwert wird. In unseren Versuchen wurde daher vor und hinter den eingespülten Thrombus röntgendichtes Kontrastmittel in das Gefäßmodell gegeben, damit sowohl das proximale als auch das distale Ende des Thrombus sichtbar wurde. Somit stellte sich der Thrombus im Negativkontrast dar und die Interaktion mit einem Retriever-Stent konnte in hochauflösenden Röntgenbildern beobachtet werden. Die Kompression des Thrombus durch die Stentstreben und die Eindringung der Stentstreben in den Thrombus führte zu einer Auffüllung der entstandenen Räume mit Kontrastmittel (3.5,A-D).

3.2.1 Einstellungen

Wir wählten die Grundeinstellungen des Angiographiesystems bezüglich der verwendeten Röntgenröhrenspannung und des Röntgenröhrenstroms entsprechend des angiographischen Programms für Patienten mit einer Körpergröße von 100 cm und einem Körpergewicht von 50 kg, um den Röntgenabsorptionseigenschaften unseres Phantoms gerecht zu werden. Dieses Phantom hat eine geringere Strahlenabsorption als der Kopf eines Erwachsenen und somit wurde ein Körpermodell gewählt, das ebenfalls eine geringere Strahlenabsorption voraussetzt, um auf diese Weise Überbelichtungen zu vermeiden. Das Gefäßmodell wurde im anterior-posterioren und im lateralen Strahlengang so platziert, dass die Röntgenstrahlen orthogonal zueinander stehende Bildsequenzen vom Thrombus ergaben und sich das Gefäßmodell im Isozentrum der Angiographieanlage befand. Das Isozentrum der Anlage lag im Schnittpunkt der Röntgenstrahlen, die senkrecht auf den Röntgendetektor fallen, dieser Strahl traf den Röntgendetektor in dessen geometrischen Zentrum. Hierdurch ist unser Gefäßmodell mit nahezu parallelem Strahlengang abgebildet. Es kommt daher nicht zu geometrischen Verzerrungen in der Darstellung von Gefäßmodell, Thrombus und Retrieverstent.

Zusätzlich wurde die größtmögliche Ortsauflösung durch Verwendung des kleinsten Bildverstärkereingangsformates mit einer Bilddiagonale von 15 cm gewählt. Die Strahlung wurde darüber hinaus auf das Gefäßphantom eingblendet, so dass der Streustrahlenanteil minimiert wurde. Durch das sehr kleine Untersuchungsfeld bestand bei Beachtung aller übrigen Strahlenschutzvorkehrungen (gepulste und vorgefilterte Strahlung, Bleiglasabdeckung, Strahlenschutzbekleidung) keine Strahlenbelastung auf Untersucherseite. Beim Anfertigen einer Bilderserie während des Rekanalisationsverfahrens wurden sechs Bilder pro Sekunde als Abbildungsfrequenz ausgewählt.

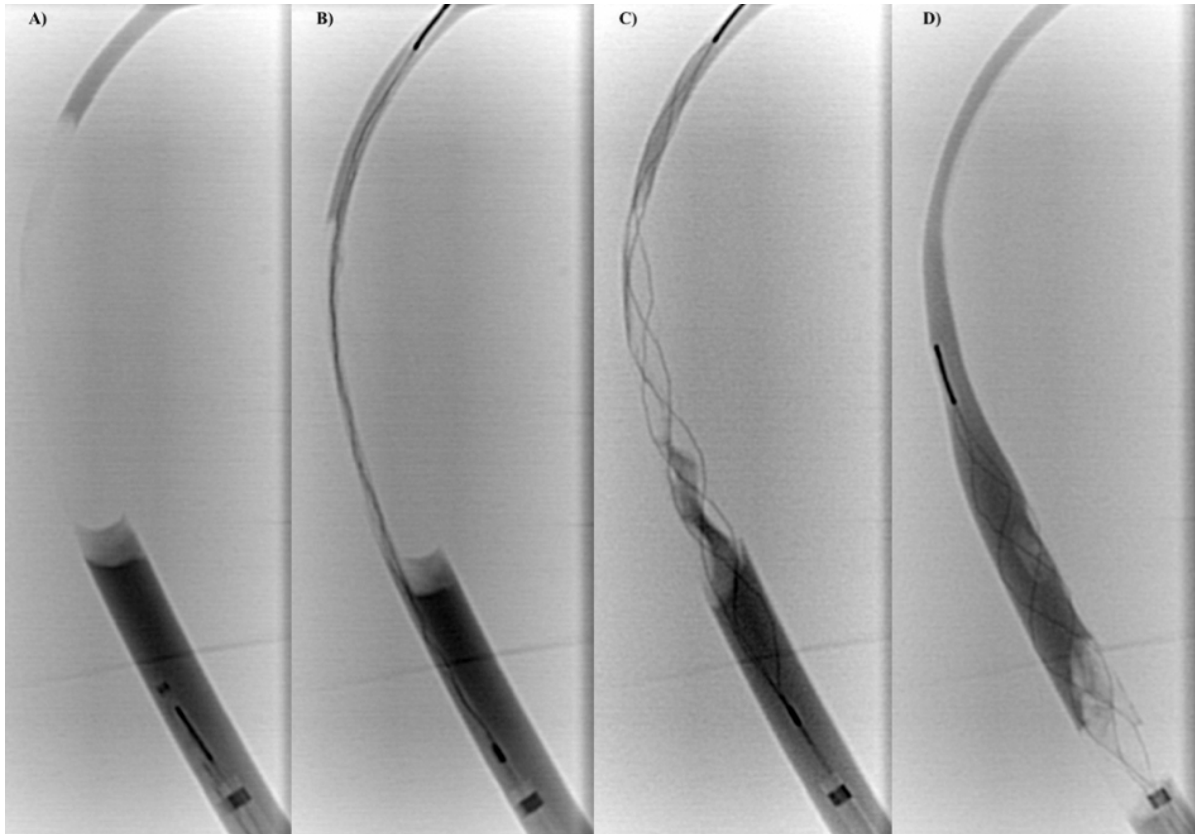


Abbildung 3.5: Ablauf der mechanischen Rekanalisation: Angiographische Aufnahmen
 A) Ausgangssituation (Thrombus im Negativkontrast hell); B) Mikrokat-
 hetervorschub (Enden des Trevo an röntgendichten Spitzen im Mikroka-
 theters erkennbar); C) Stentexpansion durch Mikrokatheiterrückzug; D)
 Rückzug von Mikrokatheiter und Retrieverstent

3.2.2 Durchführung mechanischer Rekanalisationen

Nachdem das Gefäßmodell im Isozentrum der biplanen Röntgenröhren positioniert wurde, wurde der Abschnitt des Schrumpfschlauches, in dem sich der Thrombus befand, im Strahlengang zentriert und das Bild auf den relevanten Bereich eingebildet. Unter dem Anfertigen einer Serie mit 6 Bilder pro Sekunde wurde nun der Mikrokatheiter vorsichtig durch den Thrombus vorgeschoben, sodass die Spitze des Mikrokatheeters ca. 1 cm distal des Thrombus lag. Der jeweilige Retrieverstent war bereits vorher im Mikrokatheiter so weit vorgeschoben, dass das distale Ende des Retrieverstents am Ausgang des Retrieverstents lag. Die Arbeitsfläche der Retrieverstents, die im Mikrokatheiter sichtbar am Bereich zwischen proximalen und distalen röntgendichten Markern der Stents zu erkennen war, sollte dabei möglichst den gesamten Bereich des Thrombus abdecken. Bei röntgendichten Stent-Streben (Trevo) oder röntgendichten Markern (Aperio, Solitaire, 3D-Separator)

war das Platzieren des Stents somit über die gesamte Thrombuslänge möglich. Unter Durchleuchtung mit einer Serie von 6 Bildern pro Sekunde wurde dann der Mikrokatheter in den Intermediate-Katheter zurückgezogen. Dabei musste darauf geachtet werden, dass der Führungsdraht des Retriever-Stents am proximalen Ende auf dem Angiographie-Tisch manuell fixiert wurde, sodass der Stent in seiner Arbeitsposition verblieb. Durch den Mikrokatheter-Rückzug öffneten sich die Stentstreben der selbstexpandierenden Stents und durchschnitten oder verdrängten den Thrombus in unterschiedlichem Ausmaß. Um anschließend eine zeitliche Veränderung der Interaktion der Stent-Streben mit dem Thrombusmaterial beurteilen zu können, wurden vier weitere Serien jeweils nach 30 Sekunden, 1, 2 und 3 Minuten angefertigt. Nach 4 Minuten wurde dann der Führungsdraht des Stents am Ansatz des Y-Ventils des Mikrokatheters fixiert, wodurch Mikrokatheter und Retriever-Stent eine mechanische Einheit bildeten. Anschließend wurde der Mikrokatheter mit fixiertem Stent in den Intermediate-Katheter unter Anfertigung einer weiteren Serie zurückgezogen. Bei jedem Thrombus wurde jeweils nur ein Rekanalisationsmanöver ohne zusätzliche proximale Aspiration durch den Intermediärkatheter durchgeführt.

Für jede Thrombusart (dynamischer Chandler-Thrombus Kopfteil, dynamischer Chandler-Thrombus Endstück, statischer Thrombus rot, statischer Thrombus weiß) wurden jeweils 4-5 Versuche mit jeweils einem der vier Retrieverstents (Trepo, Solitaire, Aperio, 3D-Separator) durchgeführt. Dies ergab eine Gesamtzahl von 71 auswertbaren Versuchen.

3.3 Methodik der Auswertung

Die lokale Interaktion zwischen Retrieverstent und Thrombus wurde anhand der Eindringtiefe der Stentstreben in das Thrombusmaterial sowie anhand der Verdrängung des Thrombus gegen die Gefäßwand gemessen. Weiterhin wurde die dynamische Veränderung der Interaktion über einen Zeitraum von vier Minuten erfasst, dieser Zeitraum gilt in der klinischen Praxis als maximale Interaktionszeit zwischen Thrombus und Stent bis zum Erreichen eines Gleichgewichtszustands (steady-state). Die drei Interaktionsparameter Eindringtiefe, Verdrängungsmaß und Steady-State wurden in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren erfasst. Somit konnten Unterschiede je nach Thrombusart (dynamische oder statische Thromben, rote oder weiße Thromben) ermittelt werden. Außerdem gab es eine unterschiedlich starke Interaktion in Abhängigkeit von der Konfiguration der Stentstreben der vier Retrieverstents. Die Eindringtiefe und Verdrängung wurde zusätzlich in Abhängigkeit von dem Gefäßdurchmesser und somit der Dicke des Thrombus untersucht.

3.3.1 Eindringtiefe

Die Messung der Eindringtiefe erfolgte anhand der angiographischen Bilddaten mithilfe des Programms Osirix. Es wurde immer eine Projektion (anterior-posterior oder laterale Darstellung) zur Messung herangezogen, die die Interaktionszone der Streben mit dem Thrombus tangential zeigte. Der Thrombus war dabei als helle Kontrastmittelaussparung gut von umliegender Flüssigkeit zu differenzieren. Durch Bildverarbeitungswerkzeuge wie Kontrastierung und Bildvergrößerung konnte die Lokalisation der einschneidenden Stentstreben bestimmt werden. Diese war entweder direkt an den röntgendichten Streben des Trevos oder an dem sofortigen Anreichern an Kontrastmittel im Bereich des Einschneidens in Thrombusmaterial nach Freisetzung des Stents aus dem Mikrokatheter zu identifizieren.

Die Eindringtiefe wurde als Abstand zwischen den röntgendichten Stentstreben bzw. dem Kontrastmittelfluss und umliegendem Kontrastmittel (3.6,B) definiert. Das Ausmaß der Eindringtiefe wurde pro Versuch an drei Lokalisationen (proximal, mittig und distal) im Schrumpfschlauch gemessen. Die Messdaten wurden tabellarisch in der Tabellenkalkulation Excel erfasst. Die Messgrößen wurden durch Vermessung der Lumenweite des verwendeten Intermediärkatheters als Eichreferenz überprüft und ggf. korrigiert.

3.3.2 Verdrängung

Die Messung des Verdrängungsmaß erfolgte ebenfalls im Programm Osirix anhand der jeweilig tangential getroffenen Projektionen der Interaktionszone. Die Verdrängung des Thrombus gegen eine Wand des Schrumpfschlauches war an dem sofortigen Kontrastmittelfluss im rekanalisierten Lumen durch die Ausbreitung des Stents zu erkennen. Die gemessene Strecke wurde festgelegt als kürzeste Entfernung von der dem Stent anliegenden Gefäßwand bis zum verdrängten Thrombus (3.6,B). Pro Versuch wurde an drei Lokalisationen im Schrumpfschlauch in Bezug auf die Interaktionszone zwischen Stent und Thrombus (proximal, mittig und distal) gemessen und in Abhängigkeit vom jeweiligen Gefäßdurchmesser tabellarisch in Excel aufgenommen.

3.3.3 Zeit bis zum Steady-State

Der Zeitpunkt bis zum Erreichen eines stabilen Gleichgewichtszustandes, an dem keine weitere Veränderung in der Eindringtiefe und Verdrängung zu erkennen war, wurde als „Steady-State“ festgelegt. Das Erreichen des Steady-States wurde in unserem Versuchsaufbau dadurch definiert, dass es zu keiner Veränderung der Kontrastverteilung

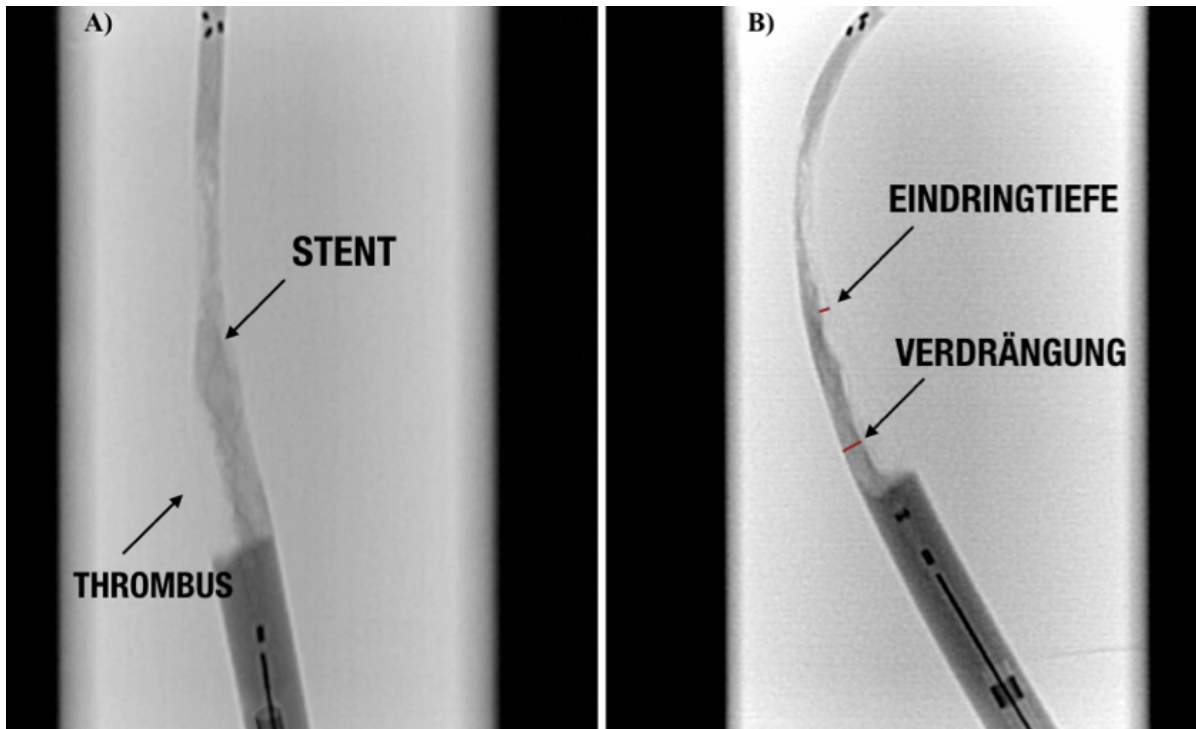


Abbildung 3.6: Methodik der Messung: A) Ausgangssituation; B) Sagittale Strecke als Messung der Eindringtiefe und Verdrängung

nach Stentexpansion, nach 30 Sekunden, einer Minute, zwei Minuten, drei Minuten und vier Minuten in den angiographischen Bildserien mehr kam. Um diesen Zustand messtechnisch zu erfassen, benötigten wir ein Verfahren, das die zeitliche Änderung von Bildinformationen quantitativ beschreiben kann.

Um die Bewegung des Kontrastmittels oder des Stents in einer zeitlich hochaufgelösten Bilderserie zu detektieren und vermessen, verwendeten wir die Bildanalysetechnik, die als "optical flow" bekannt ist. Dieses Verfahren beruht auf der Abschätzung der Bewegungsgeschwindigkeiten von Gegenständen in Bildserien, die zu gleichmäßigen und gerichteten Veränderungen der Helligkeitsverteilung führen. Der bekannteste Algorithmus zur Berechnung des optischen Flusses, der auch in dieser Arbeit verwendet wurde stammt von Bruce D. Lucas und Takeo Kanade und ist in der Datenanalysesoftware MATLAB (Release 2016B, MathWorks, Inc.) implementiert. Für die Analyse mit dem Kanade-Lucas-Algorithmus importierten wir die Bilderserien, schnitten diese auf den Bildteilbereich zu, der den Thrombus und den Retrieverstent beinhaltet, errechneten in beiden Projektionsserien die Geschwindigkeitsfelder mit dem Algorithmus und summierten den Betrag des Geschwindigkeitsvektors für jede Bildzeile orthogonal zum Stentverlauf auf. Hierdurch erhielten wir einen integrierten Geschwindigkeitsbetrag im Zeitverlauf, dessen

Werte darauf überprüft wurden, wann sie durch eine Regressionsgerade ohne Steigung modelliert werden konnten. Der Beginn des entsprechenden Zeitsegments wurde dann als Beginn des Steady-State gewertet. Wir errechneten für alle Experimente mit einem Retrieverstent und einer Thrombusart den Mittelwert und die Standardabweichung des entsprechenden Zeitpunktes.

3.4 Sonographie

Die Darstellung der Stent-Thrombus-Interaktion mittels hochauflösendem Ultraschall erfolgte zum Vergleich der in der röntgenologischen Darstellung ermittelten Beobachtungen und Ergebnisse als ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Plausibilitätsprüfung der röntgenologischen Ergebnisse. Der Versuchsaufbau des Gefäßmodells ähnelte dem der Versuche in der Angiographie. Der Unterschied bestand in der Verwendung von Schrumpfschläuchen mit einer geringeren Wanddicke. Daher wurden Schrumpfschläuche mit einer Wanddicke von 0,3 mm statt denen in der Angiographie verwendeten 0,5 mm dicken Schrumpfschläuchen eingesetzt (Deray ITW transparent (2,5/0,8/0,3), Weydemeyer GmbH, Köln, Germany). Der Grund hierfür war, dass im Bereich des kleinsten Durchmessers die Wanddicke durch das hitzebedingte Schrumpfen des Polyolefin-Materials anstieg. Im Ultraschall führte dies zu Auslöschungen der umgebenden Medien und somit des Thrombusmaterial, was das Erkennen der Stent-Thrombus-Interaktionszone erschwerte. Durch das Verwenden von Schrumpfschläuchen mit geringerer Wanddicke wurden die Auslöschungs-Artefakte vermindert.

Nach dem Einspülen eines Thrombus wurde das Gefäßmodell ebenfalls in ein temperiertes Wasserbad eingebracht und nun ein hochauflösender Ultraschallkopf von 45 MHz zunächst längs und dann quer auf der Schlauchoberfläche platziert. Die Darstellung der dynamischen Phasen der mechanischen Rekanalisation wurden jeweils im Längsschnitt durch die Aufnahme von kurzen Video-Sequenzen erfasst (Vorschub des Mikrokatheters, Stentexpansion, Zurückziehen von Mikrokatheter und Stent nach vier Minuten). Zusätzlich wurden in jeder statischen Phase Querschnittsbilder des Thrombus über seine gesamte Länge im Abstand von 1 mm sowie Längsschnitte über die gesamte Gefäßbreite im Abstand von 1 mm angefertigt (Ausgangssituation, Zustand nach Stentexpansion, nach 30 Sekunden, nach einer, zwei und drei Minuten). Diese Methode erfolgte durch ein automatisches Abfahren des Schallkopfes über der Schlauchoberfläche und diente zur anschließenden dreidimensionalen Rekonstruktion der Längs- und Querschnitte.

Anhand der Bilddaten konnten die benötigten Parameter wie Eindringtiefe und Ver-

drängungsmaß nicht exakt bestimmt werden, da es zu Schallartefakten durch die Metall-Streben der Retrieverstents kam und somit die genaue Lokalisation der Interaktionszone nicht zu beurteilen war. Allerdings konnten wir das Steady-State, in dem keine weitere Veränderung in der Interaktion mehr stattfindet, hochauflösend darstellen.

3.5 Histologie

Die histologische Untersuchung der Thromben erfolgte durch Fixierung in Formalinlösung und anschließende HE-Färbung im Institut für Pathologie des UKSH, Campus Kiel. Die mikroskopischen Schnittbilder wurden durch eine Pathologin hinsichtlich der Ähnlichkeit zu klinisch gewonnenen Stasethromben und Appositionsthromben hinsichtlich der Verteilung von Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten und fibrinreicher Thrombusanteile beurteilt und mittels digitaler Photographien dokumentiert.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Die lokale Interaktion zwischen Stent und Thrombus wurde anhand der Bilddaten der konventionellen hochauflösenden biplanen Angiographien untersucht. In den orthogonalen Projektionen (anterior-posteriorer und lateraler Strahlengang) wurden die Vorgänge während der mechanischen Rekanalisation beobachtet und anschließend anhand von drei Parametern ausgewertet (Eindringtiefe der Stentstreben, Verdrängung des Thrombus, Zeit bis zum Erreichen des Steady-States). Die Messdaten wurden in Abhängigkeit von der jeweiligen Thrombusart, vom verwendeten Retrieverstent und vom Gefäßdurchmesser protokolliert und in Grafiken und tabellarisch dargestellt. Zusätzlich verwendeten wir die hochauflösende Sonographie und verglichen die dadurch ermittelten Informationen zur Stent-Thrombusinteraktion mit denen der angiographischen Bilder. Um die Zusammensetzung der verschiedenen Thrombusarten zu ermitteln, ließen wir unsere Thromben histologisch aufarbeiten.

4.2 Beobachtungen am Modell

4.2.1 Eigenschaften der Thrombusarten

Dynamische Thromben

Die dynamisch erzeugten Chandler-Thromben wurden nach verschiedenen Kriterien beurteilt und bei Vorliegen der typischen Merkmale hinsichtlich Farbe, Konsistenz, Homogenität, Durchmesser und mechanischer Stabilität in unsere Versuchsreihen eingeschlossen. So sollten zunächst makroskopisch die zwei Anteile (weißer Kopf, rotes Ende) voneinander unterschieden werden können.

Das Kopfstück eines Chandler-Thrombus bestand typischerweise aus einer weißen klebrigen Masse, die von dunkelroten Anteilen durchsetzt war. Die somit inhomogen gefärbten Kopfstücke waren ca. 1 cm lang bei einem konstanten Durchmesser von 2-

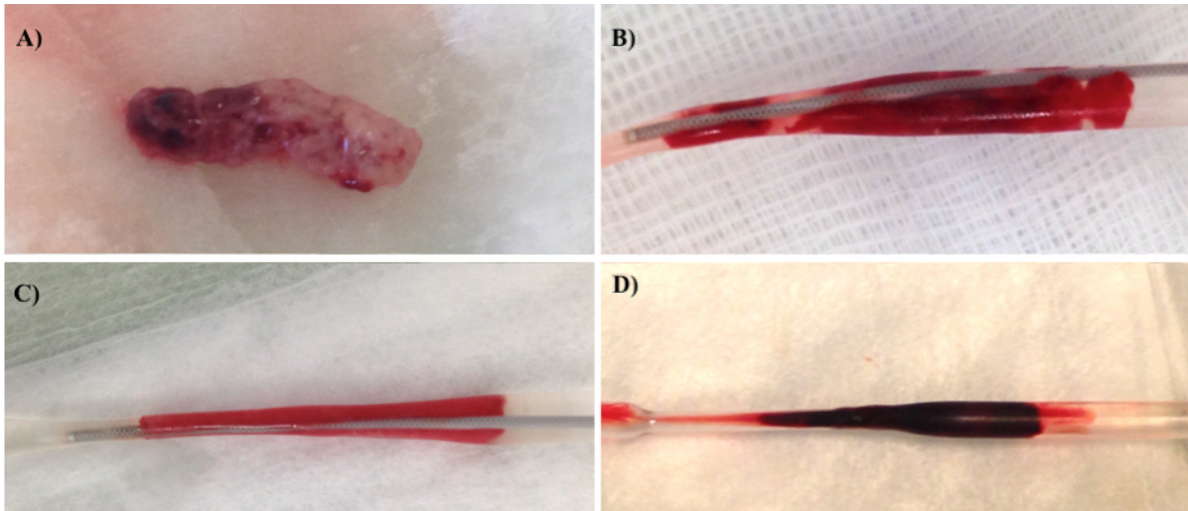


Abbildung 4.1: Eigenschaften der Thrombusarten: A) Kopfstück Chandler-Thrombus nach 24-Stunden-Inkubation in NaCl-Lösung; B) fragmentiertes Endstück Chandler-Thrombus nach Mikrokatheter-Vorschub; C) elongierter weißer Stase-Thrombus nach Mikrokatheter-Vorschub; D) roter Stase-Thrombus mit roter Färbung der Umgebung nach Einspülen in das Gefäßmodell

2,5 mm über die gesamte Thrombuslänge. Sie waren in der Regel stabil und konnten beim Elongationstest auf das Doppelte der ursprünglichen Länge gezogen werden. Auch beim Einspülen in unser Gefäßmodell oder durch den Mikrokathetervorschub blieb die Integrität und Länge der Thromben erhalten. Eine Veränderung der Kopfstücke konnte durch Inkubation für 24 Stunden in 0,9%-iger Natriumchloridlösung oder nur bei starker mechanischer Manipulation, wie zum Beispiel nach mehrfacher Rekanalisation mit Stents in unseren Vorversuchen, erreicht werden. Dabei wurden die roten Anteile der Kopfstücke herausgespült, so dass die weiße, klebrige Masse übrig blieb (4.1,A).

Die Endstücke der Chandler-Thromben waren hingegen homogen von einer hellroten Farbe und weicheren Konsistenz. Da sie im Thrombusverlauf immer dünner im Kaliber wurden, war der Durchmesser variabel zwischen 2,0 mm und 1 mm. Für unsere Versuche wurde also nur der erste Abschnitt (1 cm Länge, konstante 2 mm Durchmesser) direkt im Anschluss an das Kopfstück verwendet. Beim Elongationstest zeigten diese Thromben ihre instabilen Eigenschaften, da sie schon bei leichter Manipulation durch die Pinzetten auseinander brachen. Beim Einspülen in unser Gefäßmodell kam es zu einer Elongation der Thromben im Schrumpfschlauch, was in manchen Fällen zu einer Spaltung der Thromben und zum Ausschluss für unsere Versuche führte (4.1,B). Auch durch Manipulation des Mikrokatheters und Stents wurden die Endstücke oftmals fragmentiert. Durch 24-Stunden-Inkubation veränderte sich die Farbe oder Stabilität der Endstücke jedoch nicht.

Statische Thromben

Die statischen Thromben mussten ebenfalls bestimmte Einschlusskriterien bezüglich ihrer Farbe, Konsistenz, Homogenität, Durchmesser und mechanischer Stabilität erfüllen. Die weißen Stase-Thromben waren homogen von einer trüben, weiß bis hellroten Farbe und zeichneten sich durch ihre klebrige Oberfläche und harte Konsistenz aus. Ihr Durchmesser musste für den Einschluss in unsere Versuche mindestens 2 mm über eine Mindestlänge von 1 cm betragen. Beim Elongationstest zeigten die weißen Thromben extrem stabile und elastische Eigenschaften, da sie bis auf das Dreifache der ursprünglichen Länge gedehnt werden konnten. Eine Fragmentierung der Thromben durch mechanische Manipulation war nur durch erheblichen Zug möglich. Beim Einspülen in unser Gefäßmodell musste ein hoher Druck auf die Aspirationsspritze aufgewendet werden, um die Thromben in den gewünschten Bereich im Gefäßmodell zu platzieren. Dabei, sowie durch das Verschieben des Mikrokatheters wurden die Thromben stark elongiert (4.1,C). Bei der Inkubation in Natriumchloridlösung für 24 Stunden verloren die weißen Stase-Thromben an Masse und schrumpften, während ihre Stabilität und Elastizität unverändert blieb.

Die roten Stase-Thromben waren homogen dunkelrot gefärbt und unterschieden sich von den anderen Thrombusarten durch ihre extrem weiche und klebrige Konsistenz. Die Thromben wurden ebenfalls für unsere Versuche auf 1 cm Länge gekürzt, wobei der Durchmesser über die gesamte Thrombuslänge 4,5 bis 5 mm betrug. Die roten Stase-Thromben zeigten sehr instabile Eigenschaften, was durch die leichte Fragmentierung beim Elongationstest und beim Einspülen in das Gefäßmodell zu beobachten war. Nach 24-Stunden-Inkubation und Manipulation durch das Einspülen, den Mikrokatheter-Vorschub oder die Stentexpansion konnte typischerweise beobachtet werden, wie sich die umgebende Kontrastmittellösung rot färbte (4.1,D). Die Thromben wurden beim Einspülen in unser Gefäßmodell ebenfalls elongiert und durch den Mikrokatheter-Vorschub bereits in manchen Fällen fragmentiert.

4.2.2 Gefäßmodell

Ziel bei der Erzeugung unseres Gefäßmodells war es, annähernd anatomische Verhältnisse der Hirnbasisarterien herzustellen. Zum einen konnten wir beobachten, wie sich die Schrumpfschläuche durch das Aufspannen im Wasserbad leicht krümmten, was der Konfiguration der Hirngefäße eher als gerade verlaufende Schlauchstücke entsprach. Außerdem konnte im Schlauch durch den konischen Übergang vom größeren zum kleineren Durchmesser (2,7-1,3 mm) die Stelle, in der ein Thrombus bei einem akuten Gefäßverschluss eines Patienten durch die Lumeneinengung gefangen sein könnte, nachgestellt

werden. Die Schrumpfschläuche aus Polyolefin waren relativ rigide und gaben unter Druck zum Beispiel während des Passierens des Mikrokatheters nur minimal nach, so dass diesbezüglich davon ausgegangen werden muss, dass der Wandwiderstand in unserem Modell höher ist als der einer Hirnbasisarterien.

Durch das Wasser als umgebende Flüssigkeit konnte die Wand des Schrumpfschlauches sowie der darin befindliche Thrombus gut abgegrenzt werden. Der Vorteil der in-vitro Situation gegenüber einem realen Gefäßverschluss war die Möglichkeit der Thrombusdarstellung im Negativkontrast. Durch das beidseitige Befüllen von reinem röntgendichten Kontrastmittel konnte sowohl das proximale als auch distale Ende des Thrombus als Kontrastaussparung dargestellt werden.

4.3 Beobachtungen zur mechanischen Rekanalisation

An unseren angiographischen Bilddaten haben wir die Interaktion zwischen Retrievers-tents und Thromben anhand von Messungen der Eindringtiefe, der Verdrängung und des Zeitpunktes des Erreichens des Steady-States erfassen können. Diese Parameter beschreiben die lokalen Vorgänge bei der mechanischen Rekanalisation eines Thrombus. Da unsere Versuche ohne Simulation des Blutflusses und ohne physiologische Blutdruckverhältnisse im Gefäßmodell durchgeführt wurden, konnten wir dynamische Parameter für die statistische Auswertung nicht mit erfassen. Dennoch haben wir Auffälligkeiten während des Mikrokatheters-Vorschubes oder beim Zurückziehen des Retriever-Stent beobachten können, die im Folgenden beschrieben werden.

Im ersten Schritt der mechanischen Rekanalisation wurde der Mikrokatheter durch den Thrombus vorgeschoben. Dabei konnten wir unterschiedliche Beobachtungen je nach Thrombusart machen. Bei stabilen Thromben wie den Kopfstücken der Chandler-Thromben und den weißen Stase-Thromben war ein stärkerer mechanischer Widerstand beim Vorschub zu bemerken. Weiche Thromben wie die Endstücke der Chandler-Thromben sowie die roten Stase-Thromben hingegen wurden mit geringerem Widerstand vom Mikrokatheter passiert. In einigen Fällen wurden diese Thromben dabei bereits fragmentiert. Außerdem konnten wir in allen Versuchen mit den Chandler-Thromben sowie den roten Stase-Thromben beobachten, wie der Mikrokatheter beim Vorschieben ein Fragment an Thrombusmaterial mobilisierte und auf seiner Spitze nach distal bewegte. Bei den weißen Stase-Thromben machten wir diese Beobachtung nicht.

Im zweiten Schritt wurde nun der Retriever-Stent durch das Zurückziehen des Mikrokatheters freigesetzt. Dabei konnten wir bereits beobachten, wie die Stentstreben je nach

Thrombusart unterschiedlich tief, insgesamt jedoch nur minimal in die Thrombusmasse eindringen. Üblicherweise wurden die Thromben dabei in unterschiedlichem Ausmaß gegen eine Wand des Gefäßmodells gedrückt und saßen somit auf der Oberfläche der Stentstreben von außen auf. Lediglich minimale Thrombusanteile wurden in das Innere des Stentlumens integriert. Die Verdrängung war an der direkten Füllung des rekanalisierten Lumens mit Kontrastmittel zu erkennen. Bei stabileren Thromben wie den Kopfstücken der dynamischen Chandler-Thromben und den statischen weißen Thromben war auffällig, dass diese durch den Druck der Stents elongiert wurden, wohingegen weichere Thromben wie die Endstücke der dynamischen Chandler-Thromben und die statischen roten Thromben keine Längenänderung zeigten und in vielen Fällen fragmentierten. Der Zeitpunkt, an dem eine weitere Veränderung der Stentexpansion nicht mehr zu erkennen war, wurde an der Kontrastmitteländerung der Serienbilder gemessen und war bei allen Thrombusarten und Retrieverstents bereits nach wenigen Sekunden festzustellen.

Im dritten Schritt wurde nun der Retrieverstent in einen größerlumigen Intermediärkatheter ohne zusätzliche proximale Aspiration zurückgezogen. Dabei konnten wir in den meisten Fällen beobachten, wie die Thromben am Eingang in den Intermediärkatheter abgestreift und dabei fragmentiert wurden. Entweder lagen die fragmentierten Thromben dann zwischen der Wand des Schrumpfschlauches und dem Intermediärkatheter oder sie saßen eingestaucht auf der Spitze des Intermediärkatheters auf.

Nur wenige der Thrombusfragmente blieben im Stent fixiert und wurden extrahiert. Bei den nun im Gefäß verbleibenden abgestreiften Thromben war nach der Rekanalisation meist ein Abdruck der Stentstreben als Relief zu erkennen. Mittels Fotodokumentation konnten wir bezüglich des extrahierten Thrombus-Materials und des Thrombusresiduum im Schlauch Unterschiede je nach Thrombusart und verwendetem Retrieverstent feststellen.

4.3.1 Beobachtungen zu den Thrombusarten

Die Kopfstücke der Chandler-Thromben wurden von allen Retrieverstents bis zum Übergang am Intermediärkatheter mitgezogen und dann abgestreift. In den Stentmaschen waren nach Rekanalisationsmanövern mehrere größere Fragmente weißer Thrombus-Masse fixiert, die sich auf der Oberfläche des Trevo und des Solitaires in Ringen fadenförmig (4.3,A) und auf dem Aperio und 3D-Separator breitflächig anordneten. Die Fragmente waren von einer klebrigen Konsistenz und ließen sich hinterher nur schwer aus den Stentmaschen herauspülen. Der im Gefäßmodell verbliebene Thrombus war im Ganzen erhalten, leicht gestaucht und auf einer Seite des Thrombus war ein Abdruck der

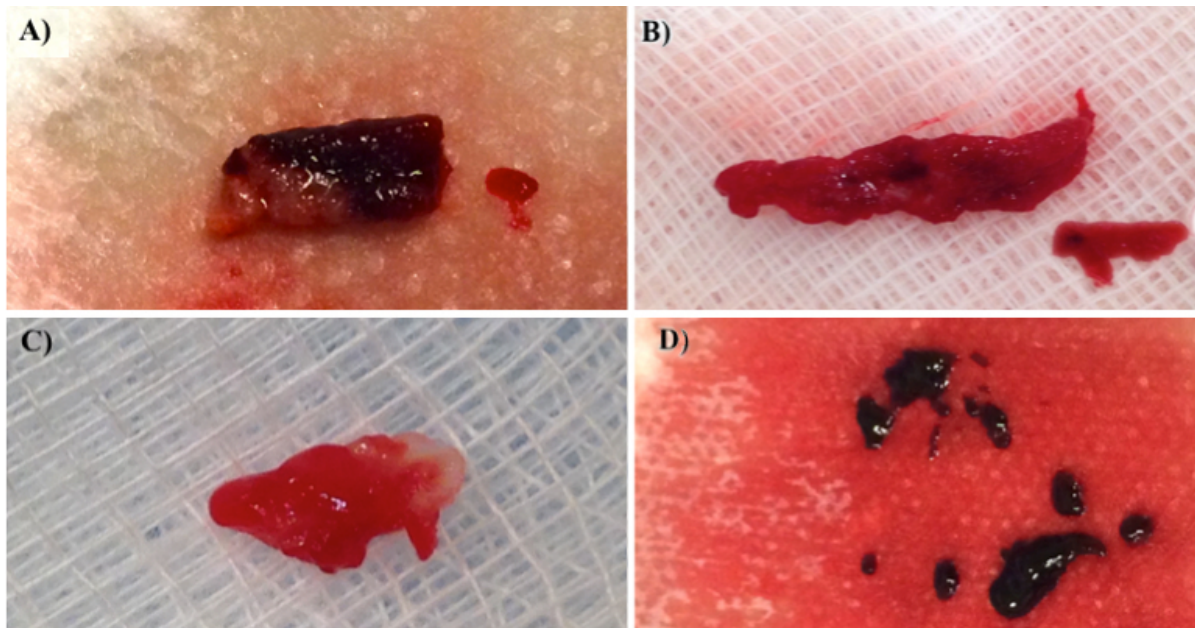


Abbildung 4.2: Thrombusarten nach Rekanalisationsmanöver: A) Kopfstück Chandler-Thrombus nach Rekanalisation mit Trevo: Vertiefung und Abdruck der Stentstreben am Thrombus, Thrombus gestaucht; B) Endstück Chandler-Thrombus nach Rekanalisation mit Trevo: Thrombus fragmentiert, Abdruck der Stentstreben am Thrombus; C) weißer Stase-Thrombus nach Rekanalisation mit Trevo: Thrombus gestaucht, minimaler Stentabdruck; D) roter Stase-Thrombus nach Rekanalisation mit Trevo: stark fragmentiert

Stentstreben als Relief zu erkennen (4.2,A). Weiterhin konnte bei den Kopfstücken beobachtet werden, wie sich bei Stentexpansion die den Thrombus umgebende Flüssigkeit im Gefäßmodell rot färbte.

Die Endstücke der Chandler-Thromben wurden ebenfalls von allen Stents gefasst und bis zum Intermediärkatheter mitgezogen. Dort kam es dann zum Abstreifen und einer Fragmentierung der Thromben. Die Struktur des Thrombusresiduums im Gefäßmodell war nahezu vollständig zerstört, sodass meistens zwei bis drei Fragmente zurückblieben. Diese waren gestaucht, flachgedrückt und zeigten einen Abdruck der Stentstreben auf ihrer Oberfläche (4.2,B). In den Stentmaschen waren viele kleinere Thrombusfragmente fixiert, welche leicht herauszuspülen waren (4.3,C). Die Menge der extrahierten Fragmente variierte je nach Dichte und Anzahl an Stentstreben. In Stents mit vielen eng benachbarten Maschen (Aperio) fanden wir mehr Thrombusmaterial flächig auf der Stent-Oberfläche angeordnet als bei Stents mit einem offenen Zelldesign (3D-Separator). Besonderheiten bei den weißen Stase-Thromben ergaben sich aufgrund ihrer stabilen Eigenschaften. Beim

Zurückziehen dieser Thromben stellten wir einen hohen Widerstand am Übergang zum Intermediärkatheter fest. Die Thromben wurden dabei sogar als einzige Thrombusart nicht abgestreift, sondern konnten von drei Retriever-Stents (Trevor, Solitaire, 3D-Separator) vollständig in den Intermediärkatheter gezogen werden. Sie saßen nach erfolgreicher Extraktion auf der Außenseite des Stents auf und waren an einer Strebe sehr fest fixiert (4.3,D). Anschließend war es nicht möglich, den in seiner Integrität vollständig erhaltenen Thrombus herauszuspülen, sodass dieser manuell entfernt werden musste. Bei nicht erfolgreicher Extraktion saßen die Thromben rundlich eingestaucht auf der Spitze des Intermediärkatheters auf und wurden bis zur Hälfte in den Katheter gezogen. Es war dann ein minimaler Abdruck der Stentstreben auf den stark gestauchten Thromben zu sehen (4.2,C).

Die roten Stasethromben wurden bereits bei der Stentexpansion stark fragmentiert, was im Röntgenbild an einer schnellen Kontrastmittelanreicherung im Inneren des Thrombus zu erkennen war. Beim Zurückziehen der Stents wurde dann das gesamte Thrombusmaterial mitgezogen und am Übergang zum Intermediärkatheter noch stärker fragmentiert, wobei der Großteil des Thrombus abgestreift wurde. Allerdings konnte viel Thrombusmaterial in den Stentstreben fixiert und extrahiert werden. Die Menge der extrahierten Fragmente war dabei von der Anordnung der Stentstreben abhängig, sodass besonders viel Material im Aperio zu finden war. Die Fragmente waren schlierenartig flächig auf der Oberfläche der Stents fixiert und ließen sich nur schwer herausspülen (4.3,B). Im Gefäßmodell blieben nach Rekanalisation viele einzelne Fragmente zurück (4.2,D).

4.3.2 Beobachtungen zu den Stents

Auch bezüglich der vier Retriever-Stents konnten wir unterschiedliche Beobachtungen anstellen. So war der Trevor durch seine röntgendichten Streben am deutlichsten zu sehen, wodurch die Lokalisation der Interaktionszone am Stent direkt zu bestimmen war (4.4,A). Nach Rekanalisation fixierte der Trevor meist größere Fragmente helikal innerhalb des Stent-Lumens (4.3,A).

Der Aperio zeichnete sich durch einen im Inneren des Stent-Lumens angebrachten dünnen Faden mit einem proximalen und distalen Röntgenmarker aus, wodurch der Bereich zwischen den Markern als Arbeitszone exakt auf Höhe des Thrombus platziert werden konnte. Beim Messen der Eindringtiefe durch den Kontrastmittelfluss im Bereich der Stentstreben zeigte sich, dass dieser Stent durch die höhere Anzahl und Dichte an Streben in mehr Lokalisationen in den Thrombus einsank als andere Stents (4.4,C). Dies führte dazu, dass viele eher kleine Thrombusfragmente extrahiert wurden, die auf der

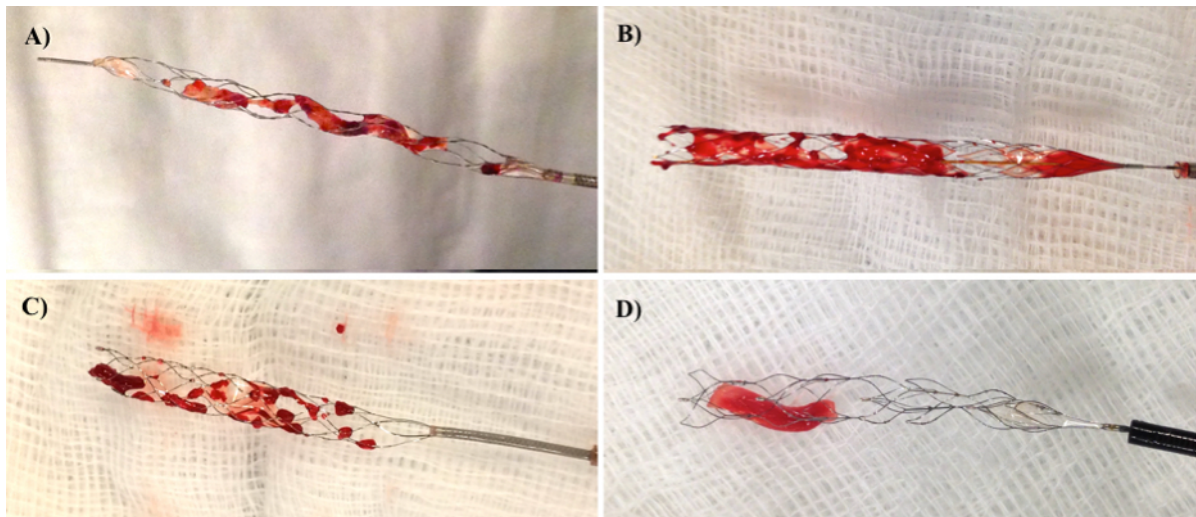


Abbildung 4.3: Extrahiertes Thrombus-Material in Retriever-Stents nach Rekanalisation: A) Trevo nach Rekanalisation eines Kopfstückes: weiße Thrombus-Fragmente helikal im Stentlumen; B) Aperio nach Rekanalisation eines roten Stase-Thrombus: kleinste Fragmente schlierenartig auf Stentoberfläche fixiert; C) Solitaire nach Rekanalisation eines Endstückes: viele kleinere Thrombus-Fragmente auf Stentoberfläche; D) 3D-Separator nach Rekanalisation eines weißen Stase-Thrombus: gesamter Thrombus extrahiert, an einer Stent-Strebe fest fixiert

äußeren Oberfläche des Aperios angeordnet waren (4.3,B). Besonders weiche Thromben, hierzu zählten die roten Stase-Thromben oder Endstücke der Chandler-Thromben, wurden vom Aperio stark fragmentiert und er fasste viel Thrombusmaterial auf der äußeren Oberfläche der Stentstreben.

Der Arbeitszone des Solitaires wurde durch einen proximalen und drei distale punktförmige Röntgenmarker visualisiert. Die Eindringtiefe war ebenfalls am Anreichern des Kontrastmittels um die Stentstreben zu erkennen. Auffällig beim Solitaire war ein insgesamt geringes Maß an Verdrängung der Thromben an eine Wand des Schrumpfschlauches, sodass nur ein schmales Lumen durch den direkten Kontrastmittelfluss sichtbar wurde (4.4,B). Nach Rekanalisation fand man unabhängig von der Thrombusart viele kleinere Fragmente fixiert auf der Außenfläche des Stents (4.3,C). Die weißen Stasethromben konnten vom Solitaire als einzigem Stent in allen Fällen ohne Fragmentierung in den Intermediärkatheter hineingezogen werden.

Der 3D-Separator zeichnete sich durch vier in regelmäßigen Abständen angebrachte punktförmige Röntgenmarker aus, so dass das Platzieren des Stents im Bereich des Thrombus unter Sicht möglich war. Die Stentstreben selbst waren nur wenig röntgendicht, weshalb die Messung der Eindringtiefe ebenfalls anhand des Kontrastmittelflusses um

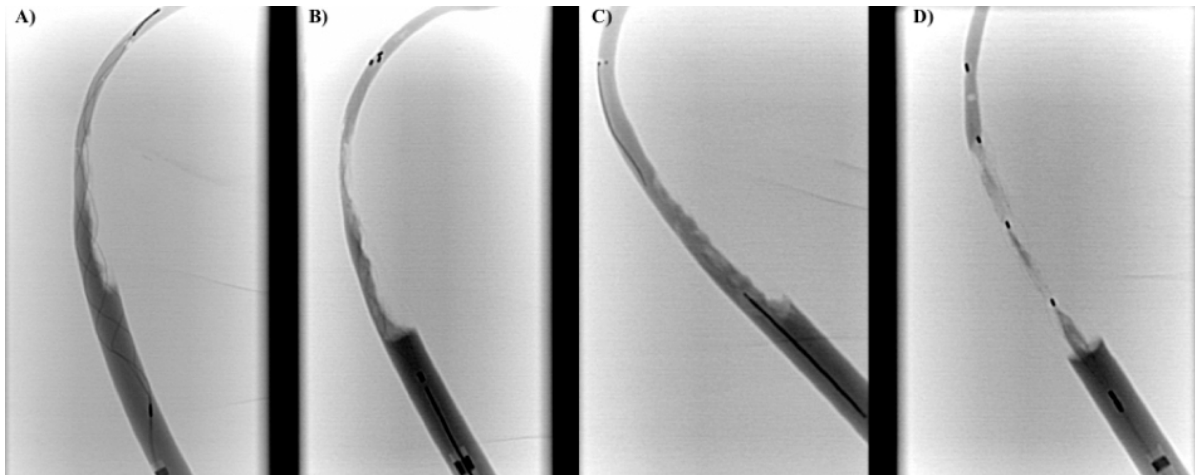


Abbildung 4.4: Beispiele unterschiedlicher Eindringtiefe oder Verdrängung in Angiographie: A) Trevo mit Kopfstück eines Chandler-Thrombus: höchste Eindringtiefe in weiße Thromben; B) Solitaire mit Endstück eines Chandler-Thrombus: geringes Verdrängung; C) Aperio mit rottem Stase-Thrombus: multilokuläre Thrombuspenetration; D) 3D-Separator mit rottem Stase-Thrombus: vereinzel hohe Eindringtiefe, kaum rekanalisiertes Lumen dazwischen

die Streben erfolgte. Der 3D-Separator hatte durch die spezielle Anordnung der Strenstreben die Eigenschaft, mit manchen Streben tief in den Thrombus hineinzuschneiden, wohingegen in den dazwischen liegenden Bereichen kaum Interaktion stattfand. Da in diesen Bereichen keine Kontrastmittelanreicherung zu erkennen war, kam es weder zu einer Verdrängung noch zum Fragmentieren des Thrombus (4.4,D). Nach Rekanalisationsmanövern konnte man beobachten, dass eher große Fragmente und bei weißen Stase-Thromben sogar in manchen Fällen der gesamte Thrombus in den Stentmaschen gefasst wurden (4.3,D). Bei roten Thromben wurde hingegen wenig Material extrahiert und die Thrombus-Residuen im Gefäßmodell waren in ihrer Integrität kaum verändert.

4.4 Quantitative Bilddatenanalyse der biplanen Angiographien

4.4.1 Eindringtiefe

Die Eindringtiefen der vier Stent-Retriever in die vier verschiedenen Thrombusarten in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers werden in 4.5 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Eindringtiefe aller Stent-Retriever in alle nahezu alle Thrombusarten im Vergleich

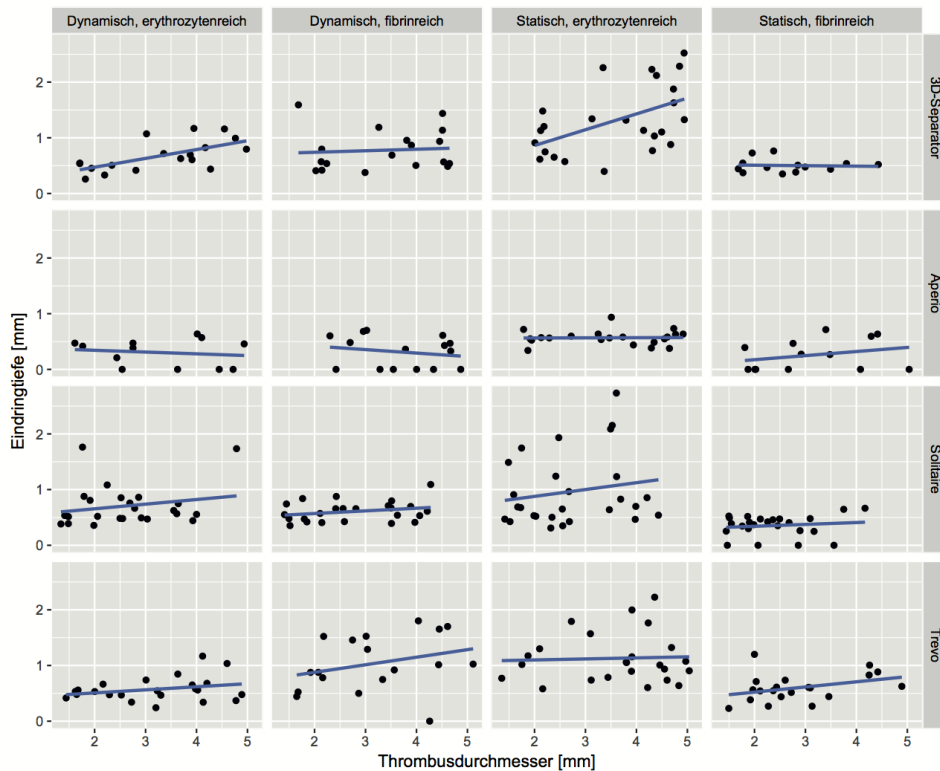


Abbildung 4.5: Streudiagramm zur Eindringtiefe der Stent-Retriever in verschiedene Thrombusarten. x-Achse: Gefäßdurchmesser, y-Achse: Eindringtiefe, oben: Thrombusarten, rechts: Stent-Retriever

zum Thrombusdurchmesser nur minimal ist und in beinahe allen Einzelmessungen unter 2 mm liegt. Die errechneten Regressionsgeraden ergeben Eindringtiefen, die bei allen Thromben, außer bei den erythrozytenreichen Stasethromben sogar nur 1 mm Eindringtiefe ergeben. Bei den roten Stase-Thromben kommt es durch die Verwendung des Trevos, Solitaires und 3D-Separators zu einer minimal höheren Eindringtiefe, beim 3D-Separator steigt diese sogar mit zunehmenden Thrombusdurchmesser deutlich an. Weiße Thromben (Kopfstück Chandler-Thrombus und weißer Stasethrombus) hingegen zeigen insgesamt eine geringe Interaktion gemessen an der Eindringtiefe. Minimale Unterschiede lassen sich auch anhand der jeweiligen Retrieverstent beobachten. Der Trevo weist bei allen Thrombusarten eine konstante und bei den Kopfstücken der Chandler-Thromben, die in 4.5 als dynamische, fibrinreiche Thromben gekennzeichnet sind eine höhere Eindringtiefe auf als alle anderen Stents. Der Solitaire dringt bei den roten Enden der Chandler-Thromben (dynamisch, erythrozytenreich), bei den Kopfstücken der Chandler-Thromben und bei den statischen, fibrinreichen Thromben nur mit minimaler und nahezu konstanter Eindringtiefe ein.

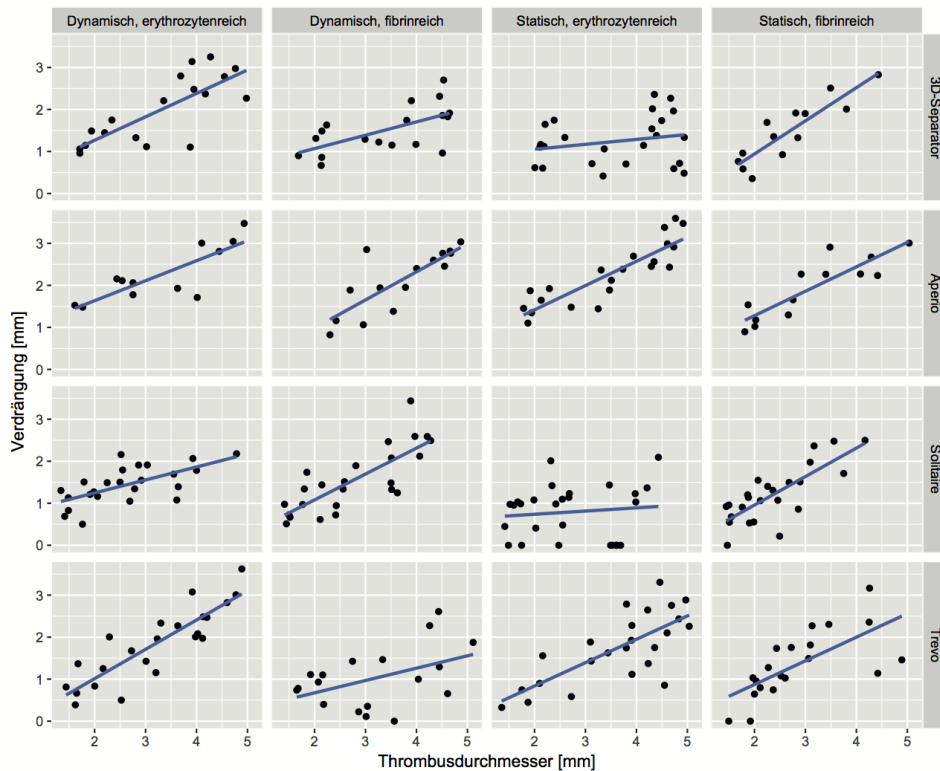


Abbildung 4.6: Streudiagramm zur Verdrängung der Thrombusarten durch verschiedene Stent-Retriever. x-Achse: Gefäßdurchmesser, y-Achse: Verdrängung, oben: Thrombusarten, rechts: Stent-Retriever

Der 3D-Separator scheint die Thromben insgesamt stärker zu integrieren als andere Stents und erreicht bei den roten Stase-Thromben sogar die Maximalwerte. Diese stärkere Integration in einen Thrombus geschieht allerdings nicht konstant in allen Bereichen des Stents bzw. Gefäßdurchmessers 4.5, weshalb es zu einer starken Streuung der Werte insbesondere bei den statischen, erythrozytenreichen Thromben kommt. Der Gefäßdurchmesser, der der Dicke des Thrombus entspricht, ist bezüglich der Stärke der Eindringtiefe ein nahezu unabhängiger Parameter, was an den annähernd parallel zur x-Achse verlaufenden Regressionsgeraden zu erkennen ist.

Es ist bekannt, dass die Aufstellkraft der in dieser Studie verwendeten Retrieverstents unterschiedlich ist. Bei sehr geringer Lumenweite weisen zunächst alle Retrieverstents eine geringe Aufstellkraft auf, diese vergrößert sich dann jedoch in Abhängigkeit von der Öffnung des jeweiligen Stent in jeweils stentspezifischer Weise. Dennoch ist die Eindringtiefe der Stentstreben in die fibrinreichen Thromben und in dem erythrozytenreichen Chandler-Thrombus nach den Ergebnissen in 4.5 nahezu identisch. Daraus folgt, dass die unterschiedlichen Aufstellkräfte in nicht geringem Maße die Thrombusverdrängung

spezifisch beeinflussen sollten.

Die Verdrängung der Thromben an die Wand unserer Gefäßmodelle wurde ebenfalls in einem Streudiagramm mit linearer Regression des Verhältnisses zwischen Thrombusverdrängung und Thrombusdurchmesser visualisiert 4.6. Hierbei lassen sich Unterschiede je nach Thrombusart und Stent-Retriever feststellen. Zunächst weisen alle Retrieverstents das erwartete Verhalten auf, dass mit zunehmender Lumenweite oder zunehmenden Thrombusdurchmesser die Verdrängung der Thromben zunimmt, da auch die Aufstellkraft der Retrieverstents mit zunehmender Öffnung ansteigt. In den Steigungen der Regressionsgraden, die jetzt nahezu alle deutlich von null verschieden sind, manifestiert sich die spezifische Aufstellkraft des jeweiligen Stentretreivers. Ausschließlich die roten Thromben (Endstück Chandler-Thromben, rote Stase-Thromben) werden insgesamt von allen Stent-Retrievers eher wenig verdrängt, hier spielt die zuvor dargestellte Umwandlung der Aufstellkraft in Thrombusfragmentierung die entscheidende Rolle. Am wirksamsten sind aus dieser Sicht bei erythrozytenreichen Thromben der Solitaire und der 3D-Separator, die ohne wesentliche Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser die erythrozytenreichen Thromben nur wenig verdrängen. Daher kann angenommen werden, dass die Aufstellkraft von Solitaire und 3D-Separator vor allem in die Fixierung der Thromben durch Penetration wirkt.

Sehr auffällig ist, dass die Thromben mit hohem Fibrinanteil (hierzu gehören die Kopfstücke der Chandler-Thromben und die weißen Stase-Thromben) viel stärker als die erythrozytenreichen Thromben an die Wand unseres Modellgefäßes gedrückt werden. Damit wirken sich bei diesen Thromben die Aufstellkräfte aller verwendeten Retrieverstent vor allem elastisch oder inelastisch deformierend aus. Es ist daher anzunehmen, dass das Verhältnis aus Penetration und Verdrängung im Sinne einer geringeren Fixierung der fibrinreichen Thromben wesentlich ungünstiger ist.

Die einzelnen Retrieverstents weisen auch hinsichtlich der Verdrängung der Modellthromben leicht unterschiedliche Eigenschaften auf. Der Trevo zeigt konstante Werte in Abhängigkeit der Thrombusart, öffnet sich aber unterschiedlich stark in den drei Abschnitten des Schrumpfschlauches (proximal höhere Verdrängung als distal) 4.6.

Der Aperio verdrängt die Thromben konstant in allen Bereichen des Gefäßes (proximal, mittig und distal) 4.6, wobei rote Thromben stärker als weiße verschoben werden.

Der Solitaire zeigt ein ähnliches Verhalten in der Verdrängung der Thromben wie der Trevo. Der Unterschied besteht darin, dass die Verdrängung in allen Durchmessern des Gefäßes gleich hoch ist und insgesamt geringer als beim Trevo ist 4.6. Der 3D-Separator verdrängt die Thromben nur minimal und variiert je nach Abschnitt im Stent 4.6, wodurch es wiederum zur stärksten Streuung der Messwerte kommt. Im distalen

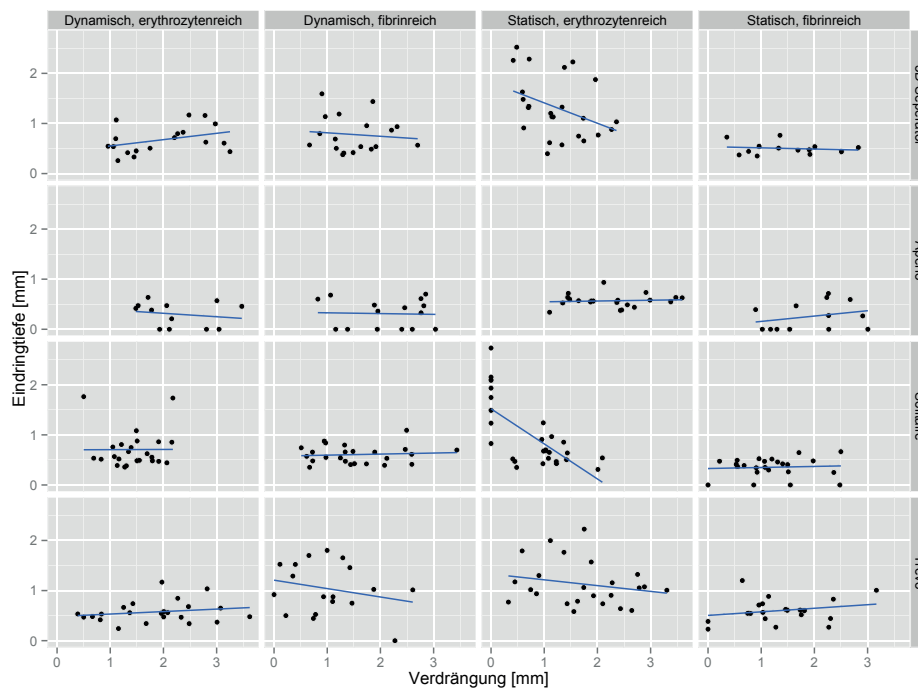


Abbildung 4.7: Streudiagramm Verhältnis Eindringtiefe zur Verdrängung. x-Achse: Verdrängung, y-Achse: Eindringtiefe, oben: Thrombusarten, rechts: Stent-Retriever

Bereich des Schrumpfschlauches kommt es im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser insgesamt zu einer geringeren Verdrängung als proximal. In einer weiteren Grafik 4.7 wurde das Verhältnis der Eindringtiefe zur Verdrängung dargestellt. Daraus ergibt sich die Relation der beiden Messgrößen zueinander. Der Trevor zeigt ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Eindringtiefe und Verdrängung. Der Solitaire hingegen verdrängt Thromben geringer als dass er sie mit seinen Streben zerschneidet. Im Falle des Aperio ist zu sehen, dass ein Thrombus mehr verdrängt wird, als dass er durch die Stent-Streben durchdrungen wird (Verdrängung hoch, Eindringtiefe niedrig). Beim 3D-Separator liegt das Gegenteil vor: die Eindringtiefe ist verhältnismäßig groß, wobei die Verdrängung gegen null geht. Bei den Kopfstücken kommt es zu einer starken Verdrängung und im Verhältnis dazu eher zu einer geringen Eindringtiefe. Die Endstücke der Chandler-Thromben werden zu gleichen Maßen verdrängt und von den Streben der Stents durchschnitten. Bei den weißen Stase-Thromben ist kaum Interaktion durch eine geringe Eindringtiefe und geringe Verdrängung vorhanden. Die roten Stasethromben werden von allen Stents mit Ausnahme des Aperios eher durchschnitten als verdrängt.

	Dynamisch, erythrozytenreich	Dynamisch, fibrinreich	Statisch, erythrozytenreich	Statisch, fibrinreich
3D-Separator	8,5 s ± 1,8 s	3,4 s ± 1,2 s	10,0 s ± 3,2 s	4,6 s ± 2,5 s
Aperio	6,0 s ± 2,3 s	2,5 s ± 1,0 s	13,5 s ± 4,5 s	5,2 s ± 1,8 s
Solitaire	14,5 s ± 3,8 s	4,5 s ± 2,0 s	28,5 s ± 5,8 s	6,8 s ± 3,2 s
Trevo	5,2 s ± 2,4 s	2,8 s ± 1,2 s	8,4 s ± 3,6s	3,2 s ± 1,6 s

Tabelle 4.1: Zeitpunkt des Erreichens des Gleichgewichtszustands (Steady-State), in dem keine Interaktion zwischen Stent und Thrombus mehr stattfindet.

4.4.2 Erreichung des Gleichgewichtszustands

In Tabelle 4.1 sind die verschiedenen verwendeten Retrieverstents den Thrombusarten gegenübergestellt und es wurde für jede Kombination aus Stent und Thrombusart der mittlere Zeitraum eingetragen, nach dem keine weitere Dynamik der Interaktion mehr zu messen war. Aus den Messungen der zeitlichen Dynamik in mindestens 3 Positionen und der wiederholten Messungen an verschiedenen Thromben gleicher Komposition wurde darüber hinaus die Standardabweichung des Zeitpunktes des Erreichens des Steady-State errechnet. Die Ergebnisse zeigen, dass in keinem der Experimente eine Veränderung in der Interaktion zwischen Thrombus und Stent nach der zweiten angiographischen Serie mehr nachweisbar war. Daraus ergibt sich, dass der Gleichgewichtszustand der Interaktion bei jeder Thrombusart und jedem der in dieser Arbeit verwendeten Retrieverstents nach spätestens 60 Sekunden erreicht ist. Der einzige Stent, dessen verzögerte Eindringung in Thromben noch in der zweiten angiographischen Serie, d.h. nach mehr als 30 Sekunden erkennbar ist, ist der Solitaire-Retrieverstent.

4.5 Sonographie

Die Beobachtungen der sonographischen Darstellung der Stent-Thrombus-Interaktion bestätigten die Ergebnisse unserer angiographischen Messdaten. Ein exaktes Messen der Eindringtiefe war uns nicht möglich, da die Lokalisation der Stentstreben durch Wandartefakte und Artefakte der metallhaltigen Streben nicht genau zu bestimmen war(4.7). Durch die Möglichkeit das Geschehen der mechanischen Rekanalisation hochauflösend im Querschnitt und im Längsschnitt zu beobachten, konnten wir zusätzliche Aussagen über die integrierten Thrombusfragmente machen. Die Eindringtiefe war bei allen Versuchen mit den vier verschiedenen Stents und vier verschiedenen Thrombusarten

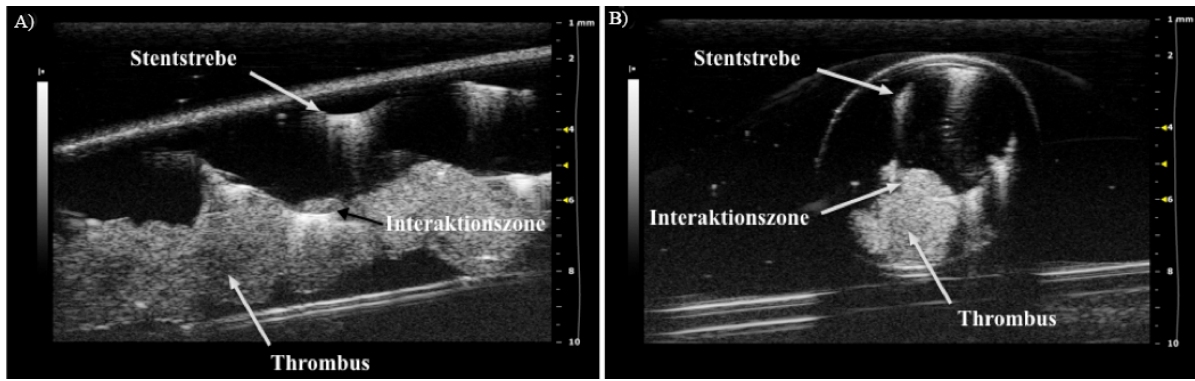


Abbildung 4.8: Sonographische Darstellung der Stent-Thrombus-Interaktion. Integriertes Thrombusmaterial in Stentlumen in A) Längsschnitt und B) Querschnitt

minimal, was unsere Messdaten bestätigte. Dabei kam es nur in wenigen Thrombusabschnitten zur Integration von kleinen Thrombusfragmenten in das Innere des Stentlumens. Die Verdrängung eines Thrombus wurde besonders im Querschnitt gut sichtbar und wurde durch das Abfahren des Schallkopfes über den Schrumpfschlauch über die gesamte Thrombuslänge beobachtet. Durch dynamische Aufnahmen im Längsschnitt konnte die zeitliche Veränderung der Stentexpansion beobachtet werden, welche ein schnelles Erreichen des Steady-States nach wenigen Sekunden zeigte. Auch die Unterschiede in Abhängigkeit der verwendeten Stent-Retriever konnten wir beobachten. Der Trevo zeigte konstante Eindringtiefen in alle Thromben, wobei selbst Thrombusmaterial der Kopfteile der Chandler-Thromben in das Stentlumen integriert wurden. Der Aperio wies eine stärkere Verdrängung der Thromben bei geringen Eindringtiefen auf. Ganze Thrombusfragmente wurden beim Aperio in keinem der Fälle ins Stentlumen eingeschlossen, wobei das Fassen der Stentstreben an mehreren Stellen auch hier sichtbar wurde. Der Solitaire zeigte vergleichsweise hohe Eindringtiefen in rote und weiße Thromben und verdrängte diese nur wenig. Das konstante Verdrängungsmaß über den gesamten Thrombusbereich konnte hier im Längsschnitt gut beobachtet werden. Der 3D-Separator bestätigte das unregelmäßige Verhalten in Eindringtiefe und Verdrängung je nach Stentabschnitt bzw. Anordnung der Streben. Auch hier sah man, wie einige Streben die Thromben und dabei insbesondere rote Thromben (Endstück und roter Stase-Thrombus) vollständig bis an die Schlauchwand durchquerten. Somit wurde der gesamte Thrombus an diesen Stellen integriert, wohingegen in anderen Bereichen weder Verdrängung noch ein Einschneiden in den Thrombus stattfanden.

4.6 Histologie

Die formalinfixierten Thromben wurden in HE-Färbung mikroskopisch in 4- bis 40-facher Vergrößerung untersucht und werden im Folgenden in ihrer Zusammensetzung beschrieben.

Der vordere, stromaufwärts entstandene Abschnitt der Chandler-Thromben zeigte die typische Histologie eines Gerinnungsthrombus. Dieser war zum größten Teil aus Fibrin aufgebaut, in welches wenige Leukozyten eingelagert waren. Durch den hohen Fibrinanteil ergab sich die makroskopisch weiße Farbe dieses Thrombusabschnittes. Anschließend daran entstand ein typischer Abscheidungsthrombus der durch dicht gepackte Thrombozytenaggregate mit dazwischen liegenden Erythrozyten gekennzeichnet war. Den größten Anteil dabei machten die in großen Klumpen und breiten Strängen angeordneten Thrombozytenaggregate. Die Erythrozyten waren in kleinen Lücken dazwischen anzufinden und waren unstrukturiert nebeneinanderliegend angeordnet. Die Bereiche der Thrombozytenaggregate korrelierten makroskopisch mit der weißen Masse der Kopfstücke, wobei die dunkelroten leicht herauszuspülenden Areale durch die Erythrozyten bedingt waren (4.9,A). Die Kopfteile der Chandler-Thromben waren demnach hauptsächlich aus Fibrin und Thrombozytenaggregaten zusammengesetzt.

Die im Anschluss an die Kopfteile entstandenen Endstücke waren von der Histologie eher einem Abscheidungsthrombus zuzuordnen. Die Thrombozyten waren jedoch im Gegensatz zu den Kopfteilen nicht in breiten Strängen aggregiert sondern bildeten multiple kleine rundliche Haufen. Neben diesen Thrombozytenklumpen fand man ein linienartiges Fibrinnetz mit wenigen darin liegenden Leukozyten. Die zwischen den Thrombozytenaggregaten gefangenen Erythrozyten machten hier im Gegensatz zum Abscheidungsthrombus der Kopfteile einen gleich großen Anteil wie die Thrombozyten aus. Die Erythrozyten waren dabei nicht lose nebeneinanderliegend sondern in großen verklumpten Arealen verpackt. Die Endstücke der Chandler-Thromben bestanden also aus unorganisiert über den gesamten Thrombus verteilten Klumpen aller Blutbestandteile zu gleichen Anteilen.

Die weißen Stasethromben wurden aus dem Blutplasma, dem Buffy-Coat und geringen Mengen an Erythrozyten hergestellt. Nach der Inkubationszeit im Schlauch entstanden Thromben aus histologisch koaguliertem Fibrin mit spärlich eingestreuten Zellen. Das zellarme Gebilde aus Fibrin entsprach weder einem Gerinnungs- noch einem Abscheidungsthrombus und konnte somit als neue eigenständige Thrombusart klassifiziert werden. Die Fibrinmasse war dabei unorganisiert ohne strang- oder netzartige Strukturen angeordnet und enthielt wenige dazwischen liegende Leukozyten und Erythrozyten. Diese

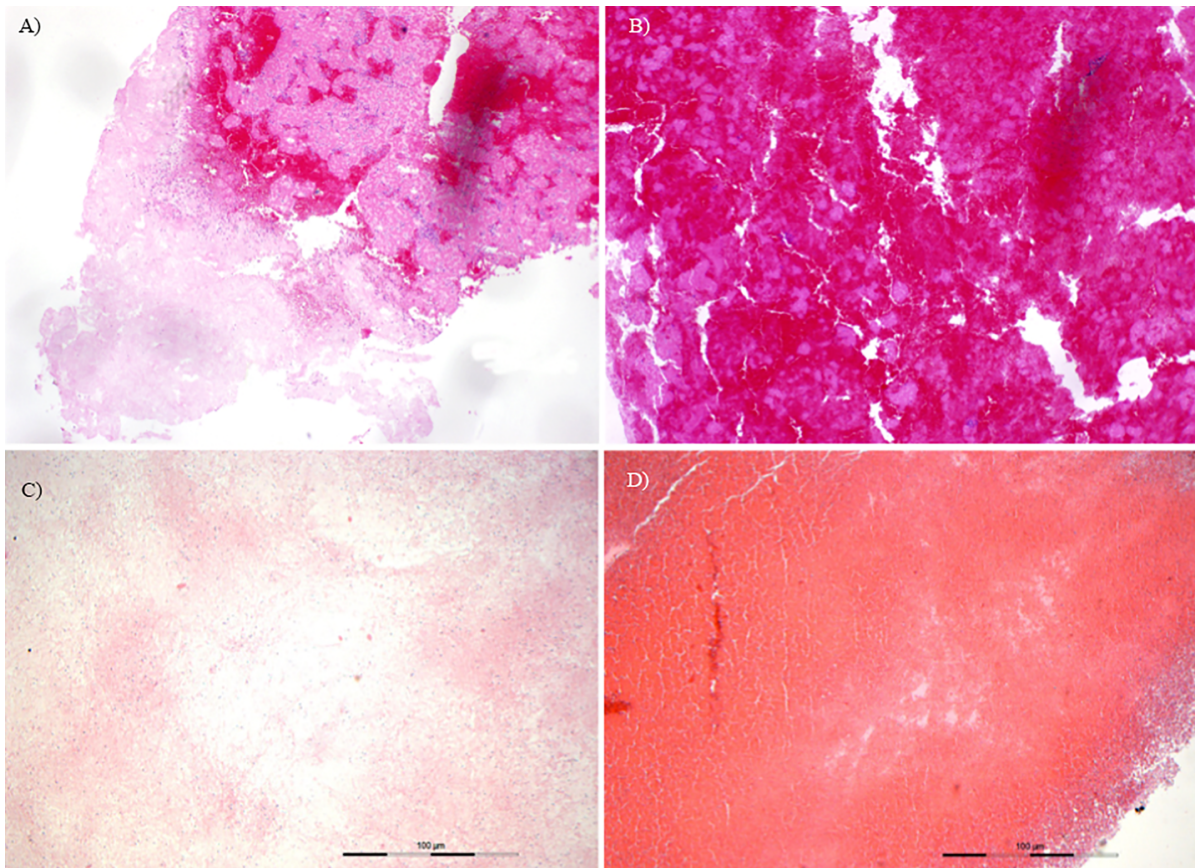


Abbildung 4.9: Histologie der Thrombusarten. A) 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, Kopfteil Chandler-Thrombus, B) 40fache Vergrößerung, HE-Färbung, Endstück Chandler-Thrombus, C) 5fache Vergrößerung, HE-Färbung, weißer Stase-Thrombus, D) 5fache Vergrößerung, HE-Färbung, roter Stase-Thrombus

waren nicht in Klumpen koaguliert sondern lagen einzeln über den gesamten Thrombus verstreut.

Die roten Stasethromben zeigten ähnlich zu den weißen Stase-Thromben eine unorganisierte Struktur aus koagulierter Thrombusmasse. Der größte Anteil dabei wurde durch Erythrozytenmassen bestimmt. Die Erythrozyten waren im Gegensatz zu den verklumpten rundlichen Aggregaten der roten Endstücke der Chandler-Thromben unstrukturiert nebeneinander gelegen. Zwischen den koagulierten Erythrozyten fanden sich eingestreute azelluläre Anteile, die am ehesten durch Serumeiweiße und wenig Fibrin gekennzeichnet waren. Auch diese Thromben ließen sich keiner bisher bekannten Histologie der Abscheidungs- oder Gerinnungsthromben zuordnen und konnten als eigene Thrombusart bzw. als Koagulationsthrombus klassifiziert werden.

5 Diskussion

5.1 Bedeutung der Arbeit

Die mechanische Thrombektomie gilt nach aktueller Studienlage als eine Behandlung, von der Patienten mit einem schweren akuten ischämischen Schlaganfall mit Verschluss einer Hirnbasisarterie erheblich profitieren. Obwohl diese neue Therapieform sehr erfolgreich ist, wird die genaue Funktionsweise der für diese Behandlung verwendeten Retrieverstents bislang nicht im Detail verstanden. Dies liegt daran, dass bei der Rekanalisation des Gefäßverschlusses im Katheterlabor bisher eine Visualisierung der Interaktion des gefäßverschließenden Thrombus mit dem Stentretreiver nicht möglich gewesen ist. Dadurch blieb bislang weitestgehend ungeklärt, warum in einigen Fällen eine erfolgreiche Rekanalisation der Hirnarterie misslingt. Die Frage, wovon die Effektivität einer mechanischen Thrombektomie abhängig sein kann, wurde daher in dieser Promotionsarbeit ausführlich mit unterschiedlichen Retrieverstentsystemen und verschiedenen Thrombusmodellen in-vitro untersucht.

Im Rahmen der Arbeit gelang es, räumlich und zeitlich hochaufgelöst die exakte Stent-Thrombus-Interaktion unter verschiedenen Gesichtspunkten wie der Eindringtiefe der Stentstreben, dem Verdrängungsmaß und der zeitlichen Veränderung der Thrombusintegration zu beschreiben. Zusätzlich ergaben sich Beobachtungen zur Dynamik des Rekanalisationsmanövers vor und nach der Positionierung des Stents wie dem Auftreten von Embolien und dem Abstreifen von Thrombusfragmenten. Der Vergleich von Stentretreivern verschiedener Hersteller sowie die Verwendung von Thrombusarten unterschiedlicher Zusammensetzung lieferte neue wichtige Hinweise zur Funktionsweise der mechanischen Thrombektomie und die Auswirkung auf deren Effektivität.

Grundsätzlich zeigten die Ergebnisse, dass der überwiegende Anteil der von uns erstellten Thrombusmodelle nicht, wie dies häufig durch die Hersteller der Retrieverstents dargestellt wird, im Inneren der Stents eingefangen wird. Stattdessen werden die Thromben durch nahezu alle hier untersuchten Retrieverstents auf deren äußerer Oberfläche fixiert, die Stentstreben dringen in der Regel nur kurzstreckig in die Thromben ein. Das

Verfahren führt also gewissermaßen nicht zu einem „fischen“ von Thromben, sondern eher zu einem „angeln“. Dennoch ergaben sich Unterschiede hinsichtlich der Eindringtiefe und Effektivität in Abhängigkeit von den verschiedenen verwendeten Thrombusarten. So konnten wir feststellen, dass weiche Thromben, rote Stase-Thromben und Endstücke der Chandler-Thromben, von den Retrieverstents stärker integriert und weniger verdrängt wurden. Beim Zurückziehen in den Führungskatheter kam es dann typischerweise zu einem starken Fragmentieren der Thromben und zu einem Abstreifen dieser Thrombusfragmente. Die Menge an extrahiertem Thrombusmaterial variierte dann je nach Anordnung der Stentmaschen der verschiedenen Stentretriever.

In die härteren bzw. rigideren Thromben konnten hingegen nur wenige Stents nachweisbar längerstreckig einsinken, wobei verhältnismäßig das Maß an Thrombusverdrängung stieg. Diese Thromben wurden dann exzentrisch gegen die Gefäßwand gedrückt und saßen dem Stent von außen auf. Das führte wiederum beim Zurückziehen des Stents in vielen Fällen zu einem Abstreifen des gesamten Thrombus am Übergang zum größerlumigen Intermediärkatheter.

Die Fragmentierung der Thromben spielte durch jegliche mechanische Manipulation eine Rolle. So konnten wir bei allen Thrombusmodellen außer bei den weißen Stase-Thromben beobachten, wie ein Fragment auf der Spitze des Miktokatheters gelöst und bei dessen Verschieben durch den Thrombus nach distal transportiert wurde. Durch das Absetzen des Stents und das Abstreifen des Thrombus beim Zurückziehen kam es zur weiteren Fragmentierung der Thromben, was eine wichtige Rolle für die Entstehung peripherer Embolien durch Fragmente oder den Thrombus selbst und der Diskussion nach dem Einsetzen von proximalen Saugkathetern mit sich bringt. Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der Stent-Thrombus-Interaktion lieferte das Ergebnis, dass ein Gleichgewichtszustand ohne weitere Veränderung bereits nach wenigen Sekunden erreicht war, was die Handhabung bei interventionellen Eingriffen an Patienten vereinfacht, da nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen eine Einwirkzeit des Retrieverstents von üblicherweise vier Minuten nicht als sinnvoll erachtet werden kann. Es muss davon ausgegangen werden, dass nach Freisetzung des Retrieverstents eine einminütige Interaktionszeit von Stent und Thrombus vollkommen ausreichend ist.

5.2 Bewertung der Methodik

Der Vorteil des in dieser Promotionsarbeit gewählten Verfahrens der Thrombuserzeugung bestand in der Verwendung von menschlichem Vollblut anstelle von bovinen Blut, das in

anderen aktuellen Arbeiten verwendet wurde. Die Thromben wurden unter annähernd physiologischen Bedingungen in der Chandler-Loop hergestellt, wodurch sie den Appositionsthromben bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall ähnlich waren. Die histologische Auswertung der zwei verschiedenen Anteile der Chandler-Thromben bestätigte diese Vermutung und zeigte die Zusammensetzung entsprechend eines Gerinnungs- und Abscheidungsthrombus. Zum Vergleich wurden zwei weitere Thrombusarten unter statischen Bedingungen hergestellt, die aus unterschiedlichen Anteilen der Blutbestandteile zusammengesetzt waren. Diese histologisch als Koagulationsthromben klassifizierten Thromben zeigten die Extreme an mechanischen Eigenschaften der Chandler-Thromben. Die roten Stasethromben ähnelten von der Brüchigkeit den Endstücken der Chandler-Thromben, waren aber weitaus weicher und von einer äußerst klebrigen Konsistenz. Die weißen Stase-Thromben zeigten noch stabilere mechanische Eigenschaften auf als die Kopfstücke der Chandler-Thromben, was durch ihre Elastizität und Unzerstörbarkeit in unseren Vorversuchen und den Versuchen mit Stentretreibern bewiesen wurde. Unverändert und ohne Zugabe von röntgendichtem Kontrastmittel oder Bariumsulfat wurden die Thromben dann in ein Gefäßmodell eingebracht und durch Umspülen mit röntgendichtem Kontrastmittel im Negativkontrast sichtbar gemacht. Der Vorteil gegenüber der in-vivo Situation bestand nun in der Visualisierung des proximalen und distalen Thrombusabschnittes und dem Kontrastmittelfluss in das rekanalisierte Lumen oder den Lücken der Stentstreben während Rekanalisationsmanöver, so dass die direkte Beobachtung der Stent-Thrombusinteraktion erstmals zeitlich hochaufgelöst beobachtet werden konnte.

Das Gefäßmodell war aus kurzen geraden Abschnitten aus Schrumpfschläuchen aufgebaut, um die anatomischen Verhältnisse möglichst realistisch zu simulieren. Der gleichmäßige konische Übergang der verwendeten Schrumpfschläuche vom größeren zum kleineren Durchmesser ergab ein einfaches aber geometrisch der Anatomie des Hauptstammes der Arteria cerebri media gut vergleichbares Modell. Durch eine leichte Krümmung des Schlauches durch das Aufspannen im Gefäßmodell konnte auch die typische Elongation der Hirnarterie nachgeahmt werden. Die Verwendung von Wasser als umgebendes Medium ermöglichte die Visualisierung der lokalen Stent-Thrombus-Interaktion ohne den Aufnahmen unnötige Artefakte zuzufügen. Die für unsere Versuche verwendeten Stents waren sterile Demonstrationsprodukte, die nach jedem Versuch gesäubert und wiederverwendet wurden und dabei keine Unterschiede zu den klinisch verwendeten Stents aufwiesen. Durch Verwendung der vier Retrieverstents Trevo, Solitaire, Aperio und 3D-Separator wurde das gesamte Spektrum der an der Klinik für Neuroradiologie verwendeten Rekanalisierungswerkzeuge für unsere Versuche verwendet.

Die mit tangentialer Darstellung der Stent-Thrombus-Interaktion räumlich sehr ge-

nau beobachtbaren Dynamiken konnten in hoher Zeitaufösung abgebildet werden und erlaubten eine sehr exakte Unterscheidung zwischen Thrombuspenetration und Thrombusverdrängung durch die Stentstreben. Dabei führte die Verwendung des Negativkontrastes dazu, dass eine geringe Kontrastierung einzelner Stents keinen negativen Einfluss auf die Darstellung der Interaktion hatte. Bei geringer Erkennbarkeit der Stentstreben wurde die Interaktion durch das den Stentstreben folgende Röntgenkontrastmittel sichtbar. Auch wenn eine größere Anzahl der für die Klinik interessanten Beobachtungen aufgrund ihrer Komplexität im Rahmen dieser Arbeit nur qualitativ beschrieben werden konnten, so sind die hier erhobenen Beobachtungen doch von Bedeutung für das Komplikationsmanagement im Rahmen der mechanischen Rekanalisation. So sind in der Literatur die in dieser Arbeit beschriebenen Interaktionen zwischen Mikrokatheter und Thrombus bei der Thrombuspassage mit Entstehung von Embolie bislang nicht beschrieben. Ebenso wenig ist das Verhalten von Thromben bei dem Rückzug in den Intermediärkatheter bislang ausführlicher untersucht worden. Die Bestätigung der beobachteten Interaktionen zwischen Thromben und Stents durch die Untersuchungen mit dem hochaufgelösten Ultraschall ergeben zusätzliche Sicherheit hinsichtlich der Validität der Beobachtungen.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit besteht in der Definition von Thrombusmodellen für in-vitro Experimente zur mechanischen Rekanalisation. Die hier vorgestellten Thrombusarten unterscheiden sich erheblich in mechanischen Eigenschaften, die für eine sichere, schnelle und effektive Rekanalisation von erheblicher Bedeutung sind. So differieren die vier Thrombusarten in ihrer mechanischen Stabilität, Homogenität, Adhäsionseigenschaft und Dehnbarkeit. Hierdurch können neue Retrieverstent gezielt an den verschiedenen Modellen hinsichtlich der Fragmentierungsraten und der besten Strategien zur Sicherung des gesamten Thrombusmaterials untersucht werden.

5.3 Bewertung der Ergebnisse

Aus der klinischen Routine der mechanischen Rekanalisation ist bekannt, dass Patienten mit einem Verschluss einer Hirnbasisarterie sehr unterschiedliche Thrombusarten aufweisen können und dass diese mit unterschiedlicher Effektivität bezüglich der Rekanalisationszeit behaftet sind [22, 30]. Die in dieser Arbeit vorgestellten vier Thrombusarten repräsentieren das klinische Spektrum von Thromben beim ischämischen Schlaganfall hinsichtlich unterschiedlicher Geometrie, Konsistenz, Homogenität und mechanischer Eigenschaften gut [32, 35]. Daher liefern die vorliegenden Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Thrombushistologien und der zu erwartenden Stent-

Thrombusinteraktion, die, wie in dieser Arbeit dargestellt, im direkten Zusammenhang zu den Rekanalisationsraten bei einem Retrievermanöver stehen.

So ergibt sich aus den Beobachtungen, dass für die verschiedenen Thrombusarten jeweils unterschiedliche Retrieverstents genutzt werden sollten, wenn die Rekanalisation möglichst schnell und ohne das Risiko von Embolien vonstatten gehen sollte. Sind Thromben beispielsweise weich und haben einen hohen Erythrozytenanteil, dann werden sie eher vollständig durchschnitten. Durch diese Disintegration steigt das Risiko für periphere Embolien. Dies kann vermieden werden, wenn in diesen Fällen ein Retrieverstent mit geringerer Eindringtiefe und vielen Stentstreben verwendet wird, so dass möglichst viel thrombotisches Material durch die Stentstreben fixiert wird.

Umgekehrt können sehr rigide Thromben von Stents mit geringer Aufstellkraft nicht effektiv eingefangen werden. Thromben mit einem hohen Fibrinanteil, wie sie beispielsweise im Kopfanteil von Appositionsthromben gefunden werden, müssen nach den Ergebnissen dieser Arbeit mit Retrieverstents eingefangen werden, die auch bei dieser Histologie Eindringtiefen von 1 mm und mehr erlauben. Zum anderen ergibt sich aus den Beobachtungen zum Verhalten dieser Thromben am Eingang der Intermediärkatheter, dass ein komplettes Retriever-Manöver mit komplettem Rückzug des Stents in diese Katheter mit hoher Sicherheit zu einem Verlust der Thromben am Kathetereingang und somit zu einem kompletten erneuten Manöver führt. Daraus leitet sich ab, dass die Verwendung optimaler Stents mit neuen Strategien des Rückzugs der Thromben durch partielles Einfangen an der Spitze der Intermediärkatheter kombiniert werden muss.

Darüber hinaus konnten die extrem harten weißen Stase-Thromben allerdings von manchen Stents (Solitaire und 3D-Separator) als einzige Thrombusart komplett extrahiert werden, dadurch, dass sie an einer Stentstrebe fest mit diesem fixiert waren. Es ist also zu vermuten, dass nicht nur die Eindringtiefe der Stentstreben in den Thrombus oder der Anzahl der greifenden Stentstreben von Bedeutung ist, sondern auch die Konsistenz bzw. Stärke an Fixierung mit dem Stent eine wichtige Rolle spielt.

5.4 Kontext in aktueller Studienlage

Durch die publizierten Rekanalisationsstudien [9, 8, 12] ist die mechanische Thrombektomie in Zukunft das Verfahren der Wahl zur Therapie des Schlaganfalls mit Großgefäßverschluss, daher sind Kenntnisse der Interaktion zwischen Stent und Thrombus zwingend notwendig. Studien, die zur Untersuchung dieser Interaktion Chandler-Thromben verwenden, nutzen ein gutes Modell für experimentelle Arbeiten, da diese den bei Patienten

entnommenen Thromben sehr ähnlich sind. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten weiteren Thromben können dabei eine Alternative für die Variation der Thrombusarten sein, die der natürlichen Variationsbreite von Schlaganfallsthromben näher kommt als die in anderen Publikationen verwendeten Thromben aus bovinen Blut oder solchen, die mit zusätzlichen Kontrastmitteln versetzt sind [18].

5.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Bei den verwendeten Thrombusarten handelt es sich trotz Verwendung humanen Vollblutes um experimentelle Thromben, die nicht das relativ kontinuierliche Spektrum an Thrombuskompositionen nachbilden, sondern Extreme der Thrombusarten darstellen. Die verwendeten Chandlerthromben sind geteilt, in der Realität hängen Kopf und Ende jedoch zusammen, so dass zwei konkurrierende Thrombuseigenschaften im Gegensatz zu einer Thrombusart die klinische Realität bestimmen. Auch ist die Verwendung eines statischen weißen Thrombus, der nur aus Plasma und Buffy-Coat besteht, unrealistisch.

Beim Einspülen der Thromben in unser Gefäßmodell ist mit Mikrofragmentierungen zu rechnen. Die verwendeten Plastikschläuche sind sicherlich rigider und es wurden keine umschriebenen Stenosen nachgestellt, die zusätzlich die Rekanalisierbarkeit des betroffenen Gefäßsegments ändern. Eine wichtige unbekannte Größe bei der Interaktion zwischen Thrombus und Stent spielt die Verbindung zwischen Intima und Thrombus, die unser Modell ebenfalls nicht berücksichtigen kann. Es ist vermutet worden, dass mit zunehmender Zeit nach dem Gefäßverschluss die Bindung des Thrombus an die Gefäßinnenwand zunimmt und somit die Rekanalisierbarkeit abnimmt. Die Tatsache, dass die Gefäßwand in unserem Modell rigider ist als die Gefäßwand einer Hirnbasisarterie, ist eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit. Diesbezüglich kann jedoch argumentiert werden, dass eine Gefäßwand geringerer Rigidität den Druckverhältnissen zwischen Thrombus und Retrieverstent grundsätzlich eher nachgeben wird als die Wand unseres Gefäßphantoms. Dadurch sollte unter in-vivo Bedingungen die Thrombus-Stent-Interaktion grundsätzlich etwas geringer ausfallen, als es in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde.

5.6 Ausblick

Die vorliegende Promotionsarbeit eröffnet eine Vielzahl von hochinteressanten Anschlussprojekten. So sollte die Anzahl der verfügbaren Thrombusarten deutlich erhöht werden. So wäre es denkbar, Thromben unter der Wirkung von Medikamenten zu erstellen (z.B.

Aspirin, Heparin). Darüber hinaus könnten Thromben mit fokalen Verkalkungen oder Kalkeinschlüssen erstellt werden, von denen wiederum andere mechanische Eigenschaften zu erwarten sind. Der Ausbau des verfügbaren Thrombusmodellkatalogs sollte dabei immer unter Berücksichtigung der Thrombushistologien im Vergleich mit der Feinstruktur von Thromben, die bei Schlaganfallpatienten unter der Rekanalisation gewonnen wurden, erfolgen. In weiterentwickelten Gefäßmodellen sollte darüber hinaus die Elongation der verschlossenen Gefäßsegmente und der Thromben, der Einfluss des Verhältnisses von Stentdurchmesser zu Gefäßdurchmesser und der Einfluss von Blutdruck und Blutfluss auf die verschiedenen Thrombusarten mit einem Flussmodell untersucht werden. Dies kann dann mit neuen Techniken zur proximalen Aspiration ergänzt werden. Hinsichtlich der Auswertung wären 3D-Rekonstruktionen aus den Projektionsbildern hilfreich. Darüber hinaus wäre es denkbar, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente durch Fortentwicklung des zeitlich hochaufgelösten Ultraschalls hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Auflösung zur Darstellung der Stent-Thrombus-Interaktion noch deutlicher weiterzuentwickeln.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Interaktion zwischen mechanischen Thrombektomiesystemen, sogenannten Retrieverstents und Thromben, wie sie beim akuten ischämischen Schlaganfall vorkommen, in einem in-vitro Modell der Hirnbasisgefäße untersucht. Retrieverstents werden seit kurzer Zeit sehr erfolgreich zur Wiedereröffnung akut embolisch verschlossener proximaler Hirnarterien eingesetzt und führen zu deutlich höheren Rekanalisationsraten im Vergleich zu der zuvor ausschließlich eingesetzten intravenösen Thrombolysetherapie. Die Funktionsweise der Retrieverstents ist dabei im Detail immer noch unbekannt. Bislang ging man davon aus, dass diese Stents sich durch ihre Aufsteigeigenschaften nach Freisetzung in das verschlossene Gefäßsegment in die hier gelegenen Thromben integrieren, diese nach einer Einwirkzeit von einigen Minuten vollständig umschließen und somit der im Retrieverstent gefangene Thrombus schließlich vollständig durch Rückzug im Inneren des Stentlumens eingefangen werden kann.

Klinische Beobachtungen ließen vor allem aufgrund der sehr unterschiedlichen Effektivität der Thrombusentfernung bei verschiedenen Patienten und variierenden Retrieverstentarten an dieser modellhaften Vorstellung des Therapieverfahrens zweifeln.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher ein Verfahren entwickelt, mit dem es erstmals möglich wurde, die genaue Interaktion verschiedener Retrieverstents mit unterschiedlichen Thrombusarten zeitlich und räumlich hochaufgelöst darzustellen. Mittels hochauflösender konventioneller Angiographie wurden biplane Röntgenprojektionsbilder von einem embolisch verschlossenen Hirnbasisarterienmodell angefertigt. Zur Visualisierung der zuvor ebenfalls für diese Studie entwickelten fibrinreichen und erythrozytenreichen Modellthromben, die sowohl unter Stasebedingungen, als auch im Flussmodell erstellt wurden, verwendeten wir eine Negativkontrastdarstellung der Thromben. Das embolisch verschlossene Gefäßmodell wurde hierzu beidseitig mit Kontrastmittel aufgefüllt. Der Kontrastmittelfluss im Verlauf der Stent-Thrombus-Interaktion erlaubte dann erstmals den genauen Prozess der Eindringung der Stentstreben in die Thromben, sowie die Verdrängung der Thromben durch den Stent zu beobachten.

Im Gegensatz zur bisher vorherrschenden Ansicht, dass Retrieverstents Thromben überwiegend in ihrem Inneren integrieren stellte sich heraus, dass Thromben in den

meisten Fällen nur gering durch die Stentstreben penetriert werden und daher vor allem auf der äußeren Oberfläche der Stents fixiert werden. Weiterhin ergaben die Untersuchungen, dass die Thrombusfeinstruktur in Kombination mit dem Design des verwendeten Retrieverstents sehr unterschiedliche Verhältnisse von Thrombuspenetration und Thrombusverdrängung bedingt. Die Untersuchung der zeitlichen Dynamik der Interaktion führte zu dem wichtigen Ergebnis, dass die Interaktion schon nach spätestens 60 Sekunden beendet ist, so dass sicherlich auf die heute üblichen Einwirkzeiten der Retrieverstents auf den Thrombus verzichtet werden kann. Zusätzlich wurden eine Vielzahl qualitativer Ergebnisse durch genaue Beobachtung des gesamten Prozesses der mechanischen Rekanalisation gemacht. Hierzu gehören unter anderem die Thrombusfragmentierung durch die Katheterpassage und die Einfangprozedur sowie die unterschiedlich Deformierung der Thromben an den Kathetern, die zur Bergung der Thromben dienen.

Aus den im Rahmen dieser Promotionsarbeit gewonnenen Informationen ergeben sich eine Vielzahl von neuen Fragestellungen und potentiellen Folgeprojekten mit einer hohen Relevanz für die Patienten mit Schlaganfall, die trotz aller Therapieerfolge weiterhin durch schwere Behinderung und Tod durch ihre Erkrankung bedroht sind.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Dynamische Thromben	26
3.2	Statische Thromben	29
3.3	Versuchsaufbau	31
3.4	Gefäßmodell	32
3.5	Thrombektomie	35
3.6	Messung der Stent-Thrombusinteraktion	38
4.1	Thrombusarten	42
4.2	Thrombus nach Rekanalisation	46
4.3	Extrahierte Thromben	48
4.4	Extrahierte Thromben	49
4.5	Stenteindringtiefe	50
4.6	Thrombusverdrängung durch den Stent	51
4.7	Verhältnis von Eindringtiefe zur Verdrängung	53
4.8	Sonographische Interaktionsbildgebung	55
4.9	Thrombushistologien	57

Literaturverzeichnis

- [1] R. o. S. E. I. European, P. Heuschmann, A. Di Carlo, Y. Bejot, D. Rastenyte, D. Ryglewicz, C. Sarti, M. Torrent, and C. Wolfe, *Stroke* **40**, 1557 (2009).
- [2] V. Feigin, C. Lawes, D. Bennett, S. Barker-Collo, and V. Parag, *Lancet Neurol* **8**, 355 (2009).
- [3] S. Johnston, S. Mendis, and C. Mathers, *Lancet Neurol* **8**, 345 (2009).
- [4] P. Kolominsky-Rabas, P. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundörfer, O. Schöffski, and K. Krobot, *Stroke* **37**, 1179 (2006).
- [5] T. Truelsen, B. Piechowski-Józwiak, R. Bonita, C. Mathers, J. Bogousslavsky, and G. Boysen, *Eur J Neurol* **13**, 581 (2006).
- [6] c. g. IST-3, P. Sandercock, J. Wardlaw, R. Lindley, M. Dennis, G. Cohen, G. Murray, K. Innes, G. Venables, A. Czlonkowska, A. Kobayashi, S. Ricci, V. Murray, E. Berge, K. Slot, G. Hankey, M. Correia, A. Peeters, K. Matz, P. Lyrer, G. Gubitz, S. Phillips, and A. Arauz, *Lancet* **379**, 2352 (2012).
- [7] C. Riedel, P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingele, G. Deuschl, and O. Jansen, *Stroke* **42**, 1775 (2011).
- [8] J. Broderick, Y. Palesch, A. Demchuk, S. Yeatts, P. Khatari, M. Hill, E. Jauch, T. Jovin, B. Yan, F. Silver, R. von Kummer, C. Molina, B. Demaerschalk, R. Budzik, W. Clark, O. Zaidat, T. Malisch, M. Goyal, W. Schonewille, M. Mazighi, S. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K. Ryckborst, L. Janis, R. Martin, L. Foster, T. Tomsick, and M. o. S. I. I. I. Interventional, *N Engl J Med* **368**, 893 (2013).
- [9] O. Berkhemer, P. Fransen, D. Beumer, L. van den Berg, H. Lingsma, A. Yoo, W. Schonewille, J. Vos, P. Nederkoorn, M. Wermer, M. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. van Oostayen, G. Lycklama à Nijeholt, J. Boiten, P. Brouwer, B. Emmer, S. de Bruijn, L. van Dijk, L. Kappelle, R. Lo, E. van Dijk, J. de Vries,

- P. de Kort, W. van Rooij, J. van den Berg, B. van Hasselt, L. Aerden, R. Dallinga, M. Visser, J. Bot, P. Vroomen, O. Eshghi, T. Schreuder, R. Heijboer, K. Keizer, A. Tielbeek, H. den Hertog, D. Gerrits, R. van den Berg-Vos, G. Karas, E. Steyerberg, H. Flach, H. Marquering, M. Sprengers, S. Jenniskens, L. Beenen, R. van den Berg, P. Koudstaal, W. van Zwam, Y. Roos, A. van der Lugt, R. van Oostenbrugge, C. Majoie, D. Dippel, and C. I. MR, *N Engl J Med* **372**, 11 (2015).
- [10] B. Campbell, P. Mitchell, T. Kleinig, H. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. Dowling, M. Parsons, T. Oxley, T. Wu, M. Brooks, M. Simpson, F. Miteff, C. Levi, M. Krause, T. Harrington, K. Faulder, B. Steinfort, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T. Phan, W. Chong, R. Chandra, C. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P. Desmond, G. Donnan, S. Davis, and I. EXTEND-IA, *N Engl J Med* **372**, 1009 (2015).
- [11] M. Goyal, A. Demchuk, B. Menon, M. Eesa, J. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. Jovin, R. Willinsky, B. Sapkota, D. Dowlathshahi, D. Frei, N. Kamal, W. Montanera, A. Poppe, K. Ryckborst, F. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Bang, B. Baxter, P. Burns, H. Choe, J. Heo, C. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J. Mandzia, J. Shankar, S. Sohn, R. Swartz, P. Barber, S. Coutts, E. Smith, W. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A. Mitha, J. Wong, M. Lowerison, T. Sajobi, M. Hill, and T. I. ESCAPE, *N Engl J Med* **372**, 1019 (2015).
- [12] J. Saver, M. Goyal, A. Bonafe, H. Diener, E. Levy, V. Pereira, G. Albers, C. Cognard, D. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T. Jovin, H. Mattle, R. Nogueira, A. Siddiqui, D. Yavagal, B. Baxter, T. Devlin, D. Lopes, V. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O. Singer, R. Jahan, and P. I. SWIFT, *N Engl J Med* **372**, 2285 (2015).
- [13] P. Machi, V. Costalat, K. Lobotesis, I. Maldonado, J. Vendrell, C. Riquelme, and A. Bonafé, *J Neurointerv Surg* **4**, 62 (2012).
- [14] S. Park, S. Hwang, J. Song, D. Suh, and D. Lee, *Interv Neuroradiol* **19**, 417 (2013).
- [15] M. Saleh, J. Spence, S. Nayak, G. Pearce, C. Tennuci, and C. Roffe, *Am J Cardiovasc Dis* **2**, 301 (2012).
- [16] M. Okawa, S. Tateshima, D. Liebeskind, N. Rao, R. Jahan, N. Gonzalez, V. Szeder, L. Ali, D. Kim, J. Saver, and G. Duckwiler, *Stroke* **46**, 3266 (2015).
- [17] H. Prince, A. Saliba, J. Wheeler, and S. Bruder, *Ann N Y Acad Sci* **1329**, 107 (2014).

- [18] K. Wenger, J. Berkefeld, and M. Wagner, *Clin Neuroradiol* **24**, 251 (2014).
- [19] K. van der Marel, J. Chueh, O. Brooks, R. King, M. Marosfoi, E. Langan, S. Carniato, M. Gounis, R. Nogueira, and A. Puri, *J Neurointerv Surg* (2016).
- [20] P. Kolominsky-Rabas and P. Heuschmann, *Fortschr Neurol Psychiatr* **70**, 657 (2002).
- [21] P. Kolominsky-Rabas, S. Wiedmann, M. Weingärtner, T. Liman, M. Endres, S. Schwab, M. Buchfelder, and P. Heuschmann, *Neuroepidemiology* **44**, 24 (2015).
- [22] H. Adams, B. Bendixen, L. Kappelle, J. Biller, B. Love, D. Gordon, and E. Marsh, *Stroke* **24**, 35 (1993).
- [23] M. Leary and J. Saver, *Cerebrovasc Dis* **16**, 280 (2003).
- [24] C. Brekenfeld, J. Gralla, C. Zubler, and G. Schroth, *Rofo* **184**, 503 (2012).
- [25] K. Cho, J. Kim, S. Kwon, A. Cho, and D. Kang, *Stroke* **36**, 2379 (2005).
- [26] C. Molina, *Stroke* **36**, 2333 (2005).
- [27] N. Simons, P. Mitchell, R. Dowling, M. Gonzales, and B. Yan, *J Neuroradiol* **42**, 86 (2015).
- [28] P. Singh, R. Kaur, and A. Kaur, *Ann Indian Acad Neurol* **16**, 494 (2013).
- [29] J. Niesten, I. van der Schaaf, L. van Dam, A. Vink, J. Vos, W. Schonewille, P. de Bruin, W. Mali, and B. Velthuis, *PLoS One* **9**, e88882 (2014).
- [30] V. Marder, D. Chute, S. Starkman, A. Abolian, C. Kidwell, D. Liebeskind, B. Oviagele, F. Vinuela, G. Duckwiler, R. Jahan, P. Vespa, S. Selco, V. Rajajee, D. Kim, N. Sanossian, and J. Saver, *Stroke* **37**, 2086 (2006).
- [31] B. Mehta and R. Nogueira, *Neurology* **79**, S63 (2012).
- [32] A. Chandler, *Lab Invest* **7**, 110 (1958).
- [33] J. Poole, *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* **44**, 377 (1959).
- [34] I. Yuki, I. Kan, H. Vinters, R. Kim, A. Golshan, F. Vinuela, J. Sayre, Y. Murayama, and F. Vinuela, *AJNR Am J Neuroradiol* **33**, 643 (2012).

- [35] D. Liebeskind, N. Sanossian, W. Yong, S. Starkman, M. Tsang, A. Moya, D. Zheng, A. Abolian, D. Kim, L. Ali, S. Shah, A. Towfighi, B. Ovbiagele, C. Kidwell, S. Tateshima, R. Jahan, G. Duckwiler, F. Viñuela, N. Salamon, J. Villablanca, H. Vinters, V. Marder, and J. Saver, *Stroke* **42**, 1237 (2011).
- [36] P. Moftakhar, J. English, D. Cooke, W. Kim, C. Stout, W. Smith, C. Dowd, R. Higashida, V. Halbach, and S. Hetts, *Stroke* **44**, 243 (2013).
- [37] M. Fujimoto, N. Salamon, K. Takemoto, H. Takao, L. Song, S. Tateshima, and F. Viñuela, *J Neurointerv Surg* **7**, 131 (2015).
- [38] H. Stringer, P. van Swieten, H. Heijnen, J. Sixma, and H. Pannekoek, *Arterioscler Thromb* **14**, 1452 (1994).
- [39] W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni, and I. ECASS, *N Engl J Med* **359**, 1317 (2008).
- [40] R. Stingele, C. Eschenfelder, and J. Zeller, *Hamostaseologie* **26**, 316 (2006).
- [41] W. Hacke, G. Albers, Y. Al-Rawi, J. Bogousslavsky, A. Dávalos, M. Eliasziw, M. Fischer, A. Furlan, M. Kaste, K. Lees, M. Soehngen, S. Warach, and S. G. DIAS, *Stroke* **36**, 66 (2005).
- [42] C. Brekenfeld, J. Gralla, H. Mattle, M. El-Koussy, and G. Schroth, *Radiologe* **49**, 312 (2009).
- [43] K. Alfke and O. Jansen, *Hamostaseologie* **26**, 326 (2006).
- [44] C. Brekenfeld, G. Schroth, P. Mordasini, U. Fischer, M. Mono, A. Weck, M. Arnold, M. El-Koussy, and J. Gralla, *AJNR Am J Neuroradiol* **32**, 1269 (2011).
- [45] C. Castaño, L. Dorado, C. Guerrero, M. Millán, M. Gomis, N. Perez de la Ossa, M. Castellanos, M. García, S. Domenech, and A. Dávalos, *Stroke* **41**, 1836 (2010).
- [46] B. Menon, M. Hill, M. Eesa, J. Modi, R. Bhatia, J. Wong, M. Hudon, W. Morrish, A. Demchuk, and M. Goyal, *Neuroradiology* **53**, 261 (2011).
- [47] F. Miteff, K. Faulder, A. Goh, B. Steinfert, C. Sue, and T. Harrington, *AJNR Am J Neuroradiol* **32**, 1078 (2011).

- [48] C. Roth, P. Papanagiotou, S. Behnke, S. Walter, A. Haass, C. Becker, K. Fassbender, M. Politi, H. Körner, M. Romann, and W. Reith, *Stroke* **41**, 2559 (2010).
- [49] P. Mordasini, C. Brekenfeld, J. Byrne, U. Fischer, M. Arnold, S. Jung, G. Schroth, and J. Gralla, *AJNR Am J Neuroradiol* **34**, 153 (2013).
- [50] J. Oh, S. Yoon, J. Shim, J. Doh, H. Bae, and K. Lee, *J Korean Neurosurg Soc* **60**, 155 (2017).
- [51] P. S. T. I. Penumbra, *Stroke* **40**, 2761 (2009).
- [52] A. Bose, H. Henkes, K. Alfke, W. Reith, T. Mayer, A. Berlis, V. Branca, S. Sit, and P. . S. T. I. Penumbra, *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 1409 (2008).
- [53] J. Rha and J. Saver, *Stroke* **38**, 967 (2007).
- [54] H. Asadi, B. Yan, R. Dowling, S. Wong, and P. Mitchell, *Thrombosis* **2014**, 714218 (2014).
- [55] Y. Gobin, S. Starkman, G. Duckwiler, T. Grobelny, C. Kidwell, R. Jahan, J. Pile-Spellman, A. Segal, F. Vinuela, and J. Saver, *Stroke* **35**, 2848 (2004).
- [56] R. Nogueira, R. Gupta, and A. Dávalos, *Stroke* **44**, 3272 (2013).
- [57] A. Ciccone, L. Valvassori, and E. I. SYNTHESIS, *N Engl J Med* **368**, 2433 (2013).
- [58] C. Kidwell, R. Jahan, J. Gornbein, J. Alger, V. Nenov, Z. Ajani, L. Feng, B. Meyer, S. Olson, L. Schwamm, A. Yoo, R. Marshall, P. Meyers, D. Yavagal, M. Wintermark, J. Guzy, S. Starkman, J. Saver, and R. I. MR, *N Engl J Med* **368**, 914 (2013).
- [59] M. Parsons and G. Albers, *Stroke* **44**, 2055 (2013).