

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

(Direktor: Prof. Dr. med. O. Jansen)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

BALLOON GUIDE CATHETER MIT STENT RETRIEVER ODER

DIREKTE ASPIRATION ÜBER DISTAL ACCESS CATHETER:

WAS IST DIE EFFEKTIVSTE REKANALISATIONSTECHNIK BEI AKUTEM

ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL? IN VITRO STUDIE IN EINEM PHYSIOLOGISCHEN

FLUSS- UND THROMBUSMODELL

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

LORENA PINEDA VIDAL

aus Havanna, Kuba

Kiel 2021

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Olav Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Michael Synowitz, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.01.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	i
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Aktuelle epidemiologische Daten des Schlaganfalls	2
1.2 Ätiopathogenese	2
1.3 Anatomie	5
1.4 Klassifikation.....	9
1.5 Klinik	10
1.6 Diagnostik.....	11
1.7 Therapie	14
1.7.1 Systemische Thrombolyse	17
1.7.2 Mechanische Thrombektomie	17
1.8 Aufgabenstellung.....	19
2 Methoden der Thrombektomie.....	20
2.1 Aufbau und Kalibrierung des Modells.....	20
2.2 Thrombenherstellung	25
2.2.1 Rote Thromben	26
2.2.2 Weiße Thromben	26
2.2.3 Thrombusplatzierung im Modell.....	27
2.3 Techniken am Modell	28
2.3.1 <i>ADAPT – a-direct-aspiration-first-pass-technique</i>	28
2.3.2 <i>BGC plus stent retriever</i> -Technik.....	32
2.4 Ergebniserfassung und statistische Methode	35
3 Ergebnisse	37
3.1 <i>ADAPT</i> mit roten Thromben	37
3.2 <i>ADAPT</i> mit weißen Thromben	38
3.3 <i>Balloon-guide-catheter plus stent retriever</i> mit roten Thromben.....	39

3.4	<i>Balloon-guide-catheter plus stent retriever mit weißen Thromben.....</i>	41
3.5	Rekanalisationsdauer	42
3.6	Anzahl der Rekanalisationsmanöver.....	44
3.7	Anzahl der Mikroembolien	45
3.8	Anzahl der Makroembolien	47
4	Diskussion	49
5	Zusammenfassung.....	55
	Abbildungsverzeichnis	58
	Tabellenverzeichnis	60
	Literatur	61
	Ethikvotum	65
	Veröffentlichungen.....	66
	Danksagung.....	67
	Eigenständigkeitserklärung	68

Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arteria
Aa.....	Arteriae
ABCD2- Score	scoring-system zur Risikoabschätzung von Schlaganfällen nach einer transitorischen ischämischen Attacke
ACA.....	Arteria cerebri anterior
ACC.....	Arteria carotis communis
ACE.....	Arteria carotis externa
ACI.....	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADAPT.....	a direct aspiration first pass technique
ap.....	anterior-posterior
ASPECT-SCORE.....	alberta stroke program early CT score
ASTER-Studie	the contact aspiration vs stent retriever for successful revascularization
BGC	balloon guide catheter
ca.....	circa
CCT.....	craniale Computertomographie
CT.....	Computertomographie
DWI.....	MRT-Diffusionsgewichtete Sequenzen
EXTEND-IA- Studie	extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits-intra-arterial
F.....	French-/Charrière(Ch)-Einheit (Maß für Außendurchmesser von Instrumenten)
FLAIR.....	MRT fluid attenuated inversion recovery sequenz
i.v.	intravenös
KHK.....	Koronare Herz Krankheit
KM.....	Kontrastmittel
MR CLEAN-Studie	multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NIHSS.....	national institutes of health stroke scale
PRIND	Prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite
PVC-Schläuchen.....	Polyvinylchlorid-Schläuchen
PWI.....	CT-Perfusionsgewichtete Sequenzen
rt-PA.....	recombinant tissue-plasminogen activator
SCAPE-Studie.....	endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke
SOFIA	soft torqueable catheter optimized for intracranial access
Tb	Gesamtzahl der Elemente im Gehirn
TIA.....	Transitorische Ischämische Attacke
Vb	Volumen des gesamten gehirns
Vi.....	Infarktvolumen
z.B.....	zum Beispiel

1 Einleitung

Der Schlaganfall (auch „Apoplex“ oder „zerebraler Insult“) gehört zu den vaskulären zerebralen Erkrankungen und macht 95 % dieser Erkrankungen aus. Das Leitsymptom ist ein plötzliches neurologisches Defizit als Folge einer Durchblutungsstörung, die durch eine Ischämie oder eine Hämmorrhagie entsteht (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Masuhr et al., pp. 380–397). Zu den neurologischen Defiziten zählen Sensibilitätsstörungen, Gehbehinderungen, Lähmungen, Konzentrationsstörungen, Sprachstörungen, kognitive Störungen bis hin zu Bewusstseinsstörungen (Ringelstein and Nabavi, 2007, pp. 69–103).

Der zerebrale Insult ist weltweit eine der häufigsten Ursachen einer Behinderung und die zweithäufigste Todesursache nach KHK (Koronare Herz Krankheit)/Herzinfarkt. Ungefähr 25 % der Patienten sterben innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis, 40 % der Überlebenden behalten langfristige Einschränkungen im Alter und verlieren somit Lebensqualität (Busch and Kuhnert, 2017). Ähnlich wie in der Kardiologie „*time is muscle*“ oder in der Wirtschaft „*time is money*“ ist die Zeit in der Neurologie ein entscheidender Faktor und es wird von „*time is brain*“ gesprochen. Dies publizierte der Wissenschaftler Jeffrey L. Saver in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „*STROKE*“ in der Ausgabe vom Januar 2006 (Saver, 2006). Hier bekräftigte er durch die Aussage „*time is brain*“ die Notwendigkeit einer sofortigen Diagnostik und einer zielgerichteten Therapie bei einem akuten Schlaganfall. Geschieht dies nicht, droht eine Verschlechterung und die Irreversibilität der Symptome. Wie viel Hirngewebe pro Zeit bei einem akuten Schlaganfall zerstört wird, kann heutzutage dank der Fortschritte in der Neuroradiologie eingeschätzt werden. Dies wird anhand der folgenden Formel berechnet:

$$^1 \text{Hirnelemente pro Zeiteinheit} = \frac{V_i}{V_b} * Tb$$

V_i	= Infarktvolumen
V_b	= Volumen des Gesamtes Gehirns
Tb	= Gesamtzahl der Elemente im Gehirn

Geschätzt wird, dass ein Patient mit einem unbehandelten ischämischen zerebralen Insult 1,9 Millionen Neuronen, 13,8 Milliarden Synapsen und 12 km axonale Fasern pro Minute verliert. Dies entspricht einer Alterung von ca. 3,1 Wochen pro Minute, was nicht viel zu sein scheint, jedoch pro unbehandelte Stunde eine Alterung um ungefähr 3,6 Jahre bedeutet (Saver, 2006).

¹ Quelle: Saver, 2006

1.1 Aktuelle epidemiologische Daten des Schlaganfalls

Die aktuellsten Daten des Robert Koch-Instituts vom März 2017 berichten, dass 1,6 % der erwachsenen deutschen Bevölkerung (ca. 260.000 Menschen) in den letzten 12 Monaten einen Schlaganfall erlitten. Unter den deutschen Frauen sind es 1,7 % und unter den deutschen Männern 1,5 %. Die Prävalenz liegt bei 1 % bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr und steigt rasant ab dem 75. Lebensjahr auf 6,3% (Busch and Kuhnert, 2017).

1.2 Ätiopathogenese

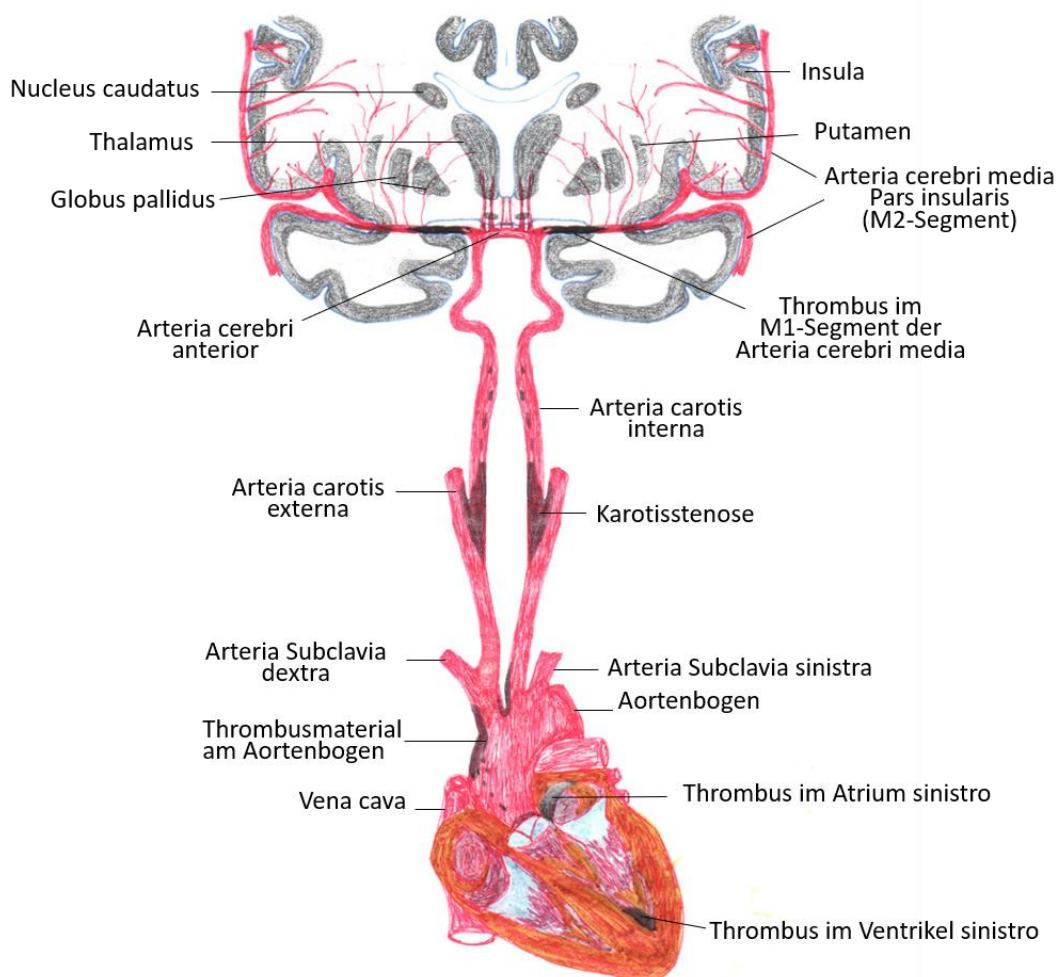


Abbildung 1: Wichtigste Ätiopathogenese des ischämischen Schlaganfalls mit ihrem anatomischen Uhrsprung²

² Quelle: eigene Darstellung

Schlaganfälle entstehen zu ca. 85 % durch ischämische Ereignisse und zu ca. 15 % durch Hämorrhagien. Ursache für einen ischämischen Schlaganfall sind zu 50 % atherosklerotische Veränderungen (Makro- oder Mikroangiopathien), zu 30 % eine kardiogene Embolie und zu 20 % seltene Erkrankungen (wie beispielsweise die Vaskulo- und Koagulopathien) oder ungeklärte Ätiologien (auch „kryptogene Schlaganfälle“ genannt). Hämorrhagische Schlaganfälle werden wiederum in intrazerebrale Hämatome und Subarachnoidalblutungen unterteilt. Intrazerebrale Hämatome machen in etwa 2/3 der hämorrhagischen Schlaganfälle aus, während Subarachnoidalblutungen die restlichen 1/3 ausmachen (Schünke et al., 2018, pp. 392–393).

Die häufigste Ursache eines ischämischen Schlaganfalls ist die atherosklerotische Veränderung, die durch die klassischen Kardiovaskulär- beziehungsweise Gefäßrisikofaktoren verursacht wird (siehe Abbildung 1). Diese werden in „nicht beeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren“ unterteilt. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren gehören die genetische Disposition, das Alter und das Geschlecht. Frauen haben, vermutlich durch die weiblichen Hormone, ein 20 % bis 30 % geringeres Schlaganfallrisiko als Männer. Diese Differenz nimmt in den letzten Dekaden immer mehr ab. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören die psychosozialen Faktoren: Tabakkonsum, erhöhte Kalorienzufuhr gekoppelt mit mangelnder körperlicher Aktivität, ungünstige Ernährungsweise, chronische Entzündungen sowie kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, zu denen arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperhomocysteinämie, Hyperphosphatämie und Hyperfibrinogenämie zählen (Herold, 2018, pp. 808–815).

Die Makroangiopathie ist die häufigste Form der Arteriosklerose als Ursache eines ischämischen Insults. Diese betrifft die extrakraniellen Abschnitte der hirnversorgenden Gefäße wie zum Beispiel die Aorta ascendens und die Karotisgabel. Hier können sich über die Jahre aufgrund der oben genannten Gefäßrisikofaktoren wandständige Thromben bilden. Diese Thromben können durch den Blutfluss in die Peripherie transportiert werden und die Blutversorgung des Gehirns vermindern, dies kann bis zu einem Verschluss führen. Die betroffenen Hirnareale besitzen verschiedene Kollateralen, die die Blutversorgung vorübergehend sicherstellen können. Kritisch wird es, wenn die Kollateralen z.B. aufgrund eines Blutdruckabfalls die Versorgung nicht mehr gewährleisten können. Als Folge kann das Gehirn durch den Sauerstoffmangel in seiner

Funktion eingeschränkt werden. Wenn die Sauerstoffversorgung rechtzeitig wiederhergestellt wird, führt dies zu einer reversiblen Funktionseinschränkung, der TIA (Transitorische Ischämische Attacke). Falls die Sauerstoffversorgung nicht rechtzeitig wiederhergestellt werden kann, entwickelt sich ein Hirninfarkt (auch „*completed stroke*“ genannt). Aus diesem Grund darf der Blutdruck in einer akuten Phase nicht zu sehr gesenkt werden. Anderseits ist ein systolischer Blutdruck über 180 mmHg und ein diastolischer Blutdruck über 100 - 105 mmHg durch die Einblutungsgefahr in den Infarkt nicht erwünscht (Herold, 2018, pp. 808–815; Kulkens et al., 2004; Schünke et al., 2018, pp. 392–393).

Der Begriff zerebrale Mikroangiopathie beschreibt die atherosklerotische Veränderung der kleinsten Hirngefäße. Diese Veränderung kann zu lakunären Ischämien führen, die in einem CT oder MRT als lentikulostriäre, subkortikale und paraventrikuläre Enzephalopathie gut zu erkennen sind. Dies entspricht einer spongiösen Demyelinisierung des Marklagers und es kann auch zu geringfügigen Einblutungen führen, die oft nur durch den Nachweis von Eisenablagerungen mit bestimmten MR-Sequenzen zu detektieren sind. Die Folgen sind je nach Lokalisation z.B. kognitive Einschränkungen, vaskuläre Demenz, Wesensveränderungen, Blasenfunktionsstörungen, oder Gangapraxie. Der wichtigste Risikofaktor für zerebrale Mikroangiopathien ist die arterielle Hypertonie gefolgt von den weiteren klassischen Atheroskleroserisikofaktoren (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Masuhr et al., pp. 380–397).

Die kardiale Hirnembolie ist nach den Makro- und Mikroangiopathien die zweithäufigste Ursache eines ischämischen Insults. Grund dafür sind verschiedene Herzerkrankungen, die sich in Erkrankungen mit hohem und niedrigem Embolierisiko einteilen lassen. Herzerkrankungen mit hohem Embolierisiko sind die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Mitralvitien, Endokarditis, Vorhofmyxom, Rhabdomyom, Mitralklappeninsuffizienz, Vorder-/Seitenwandinfarkt, Herzwandaneurysmen und Kardiomyopathie. Zu den Herzerkrankungen, denen ein niedrigeres Embolierisiko zugeordnet wird, gehören die Aortenstenose, Mitralklappenprolaps, Sick-Sinus-Syndrom, koronare Herzerkrankung, isolierte Mitrallringverkalkung und offenes Foramen ovale. Letzteres führt beispielweise aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose zu einer paradoxen Hirnembolie (Berlit, 2011, pp. 1055–1195).

Es gibt zahlreiche andere Erkrankungen, die auch zu einem ischämischen Schlaganfall führen können. Hierunter fallen zum Beispiel Koagulopathien, wie Faktor V-Leiden-Mutation oder nichtarteriosklerotische Vaskulopathien. Letztere werden in degenerative, entzündliche und metabolische Vaskulopathien unterteilt. Einige Beispiele sind die fibromuskuläre Dysplasien, das Marfan Syndrom und die Vaskulitiden (Berlit, 2011, pp. 1055–1195).

1.3 Anatomie

Unser Gehirn gehört zu den lebenswichtigen Organen in unserem Körper und verbraucht täglich in etwa 15 % unseres Herzminutenvolumens bei nur 2 % der Körpermasse. Die Versorgung erfolgt durch zwei paarige Gefäße: die A. carotis interna und die A. vertebralis (Schünke et al., 2018, pp. 392–393).

Die A. vertebralis entspringt auf Höhe des ersten Brustwirbelkörpers aus der A. subclavia. Von hier aus läuft sie beidseits im Foramen transversarium des 6. bis 1. Halswirbelkörpers (Eintritt in die Foramina transversaria weiter kranial als Normvariante). Auf diesem Weg gibt sie Äste (A. spinalis anterior und zwei Arteriae (Aa.) spinale posteriores) zur Versorgung der Halsmuskulatur und der Medulla spinalis ab. Die Aa. vertebrales treten durch das Foramen magnum intradural ein und fusionieren zu der A. basilaris auf Höhe der Medulla oblongata. Die A. basilaris gibt die cerebellären Arterien ab und teilt sich in die Aa. cerebri posteriores. Eine Kommunikation mit den Aa. carotides über die Aa. communicantes posteriores ist möglich (Circulus arteriosus wilissi). Dieser Kollateralkreislauf kann wichtig sein, um eine mögliche Durchblutungsstörung in beide Richtungen zu kompensieren. Der vertebrobasiläre Kreislauf versorgt den Hirnstamm, das Kleinhirn, das Mittelhirn, die dorsalen Anteile des Zwischenhirns und die mantelkantennahen Anteile des dorsalen Drittels des Großhirns (Schünke et al., 2018, pp. 94–103).

Die Arteria carotis interna (ACI) versorgt das restliche Gehirn, aber auch extracerebrale Strukturen wie das Auge. Sie entspringt aus der A. carotis communis und diese wiederum rechts aus den Truncus brachiocephalicus und links direkt aus dem Aortenbogen (weitere Normvarianten möglich). In ihrem Verlauf wird die ACI in vier Bereiche eingeteilt: die Pars Cervicalis, die Pars petrosa, die Pars cavernosa und die Pars cerebralis. Zu den wichtigsten Ästen gehören die A. ophthalmica, die A. choroidea anterior, die A. cerebri

anterior und die A. cerebri media (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3) (Schünke et al., 2018, pp. 94–103).

Die Arteria cerebri media (ACM) wird in fünf Segmente eingeteilt. Das erste Segment, das M1-Segment, verläuft horizontal zur Schädelbasis und versorgt über Perforatorenäste für die Capsula interna das Putamen und teilweise das Pallidum. Anschließend folgt eine Bifurkation, in einigen Fällen kann eine Trifurkation beziehungsweise Quadrifurkation möglich sein. Diese Äste werden auf Grund ihrer Position A. insulares oder M2-Segmente genannt (vertikal zur Schädelbasis) (siehe Abbildung 1). Von hier aus verlaufen Abschnitte, die die Opercula versorgen, auch als Pars opercularis oder M3-Segmente bekannt (horizontal zur Schädelbasis). Die Endabschnitte der ACM (M4- und M5-Segment) verlaufen in Richtung Großhirnoberfläche (Lanfermann et al., 2015, pp. 261–286).

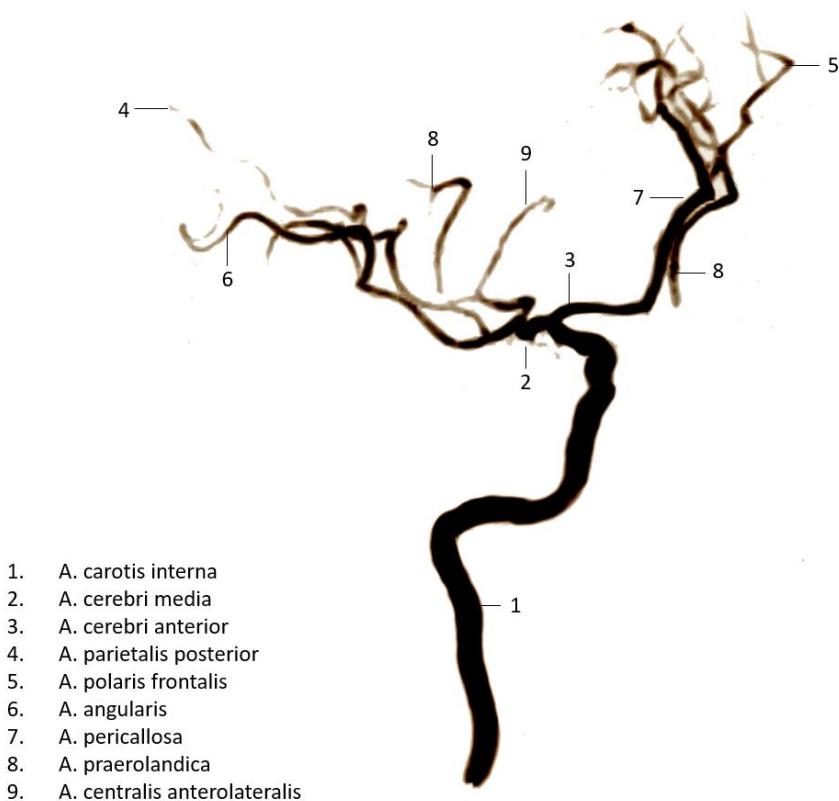


Abbildung 2: Seitliche Projektion der A. cerebri anterior und A. cerebri media mit ihren Ästen in der digitalen Subtraktionsangiographie³

³ Quelle: eigene Darstellung

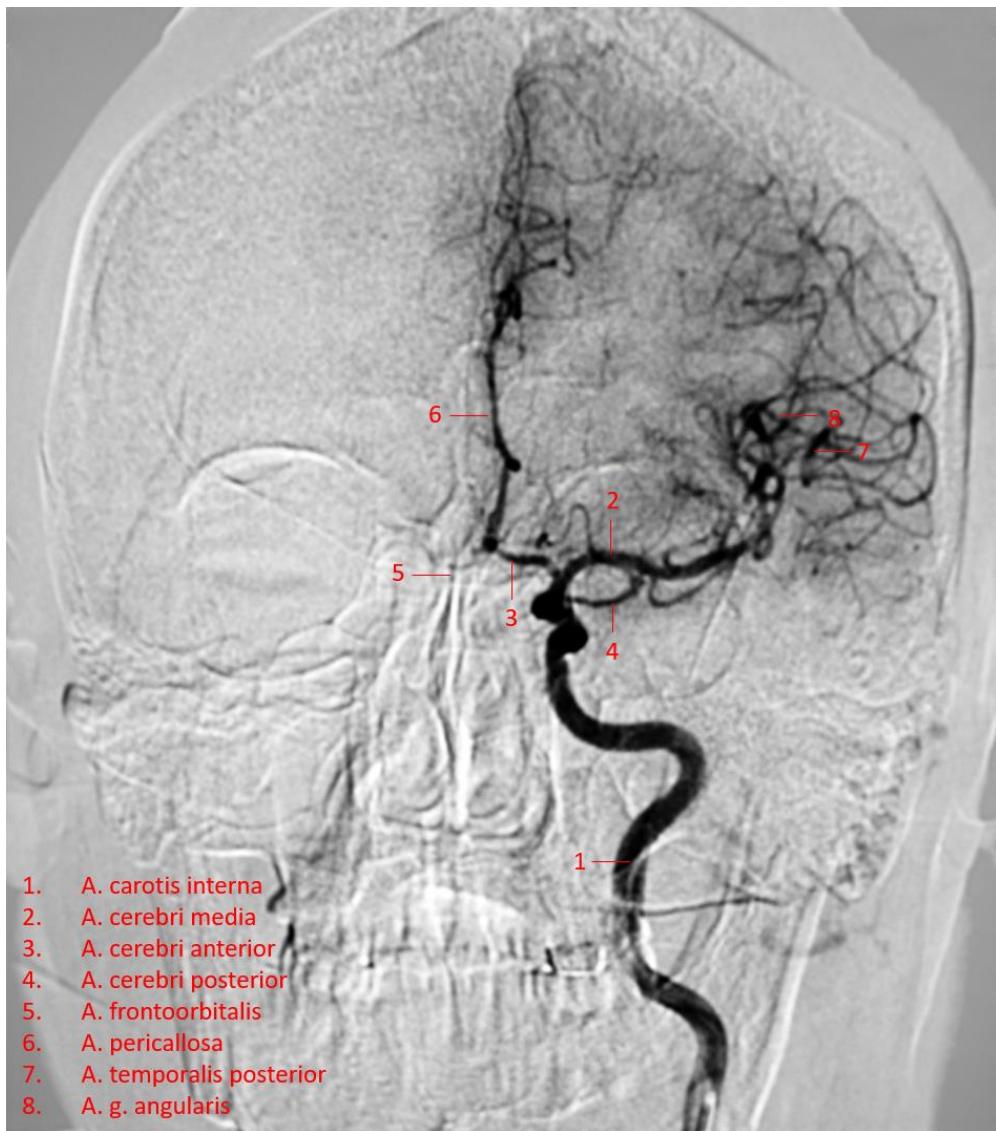


Abbildung 3: Anterior-Posterior (ap)Projektion der Arteria carotis interna und ihrer Äste in der digitalen Subtraktionsangiographie⁴

Die Arteria cerebri anterior (ACA) verläuft, wie oben bereits beschrieben, zusammen mit der ACM aus der A. carotis interna. Sie wird ebenfalls in mehrere Segmente unterteilt. Als Pars praecomunicans (A1-Segment) wird das erste Segment der ACA bezeichnet, das bis zur A. communicans anterior verläuft. Aus dem A1- Segment gehen mehrere penetrierende Aa. centrales breves ab, die zusammen mit anderen Arterien die Lamina terminalis, die Commissura anterior, Genu der Capsula interna und Teil des Hypothalamus, Thalamus, Pallidum, Crus anterius sowie einen Teil des Caput nuclei caudati versorgen. Pars postcommunicans (A2-Segment) ist der Abschnitt, der hinter der A. communicans anterior beginnt. Die Pars postcommunicans versorgt mit großen Ästen die

⁴ Quelle: eigene Darstellung

Großhirnrinde und mit der A. frontobasalis medialis den medialen Teil des orbitalen Frontalhirns. Aus diesem A2-Segment gehen außerdem die A. callosomarginalis und die A. communicans anterior hervor. Letztere bildet die Verbindung zwischen den ACA-dextra und -sinistra (siehe Abbildung 4) (Lanfermann et al., 2015, pp. 261–286).

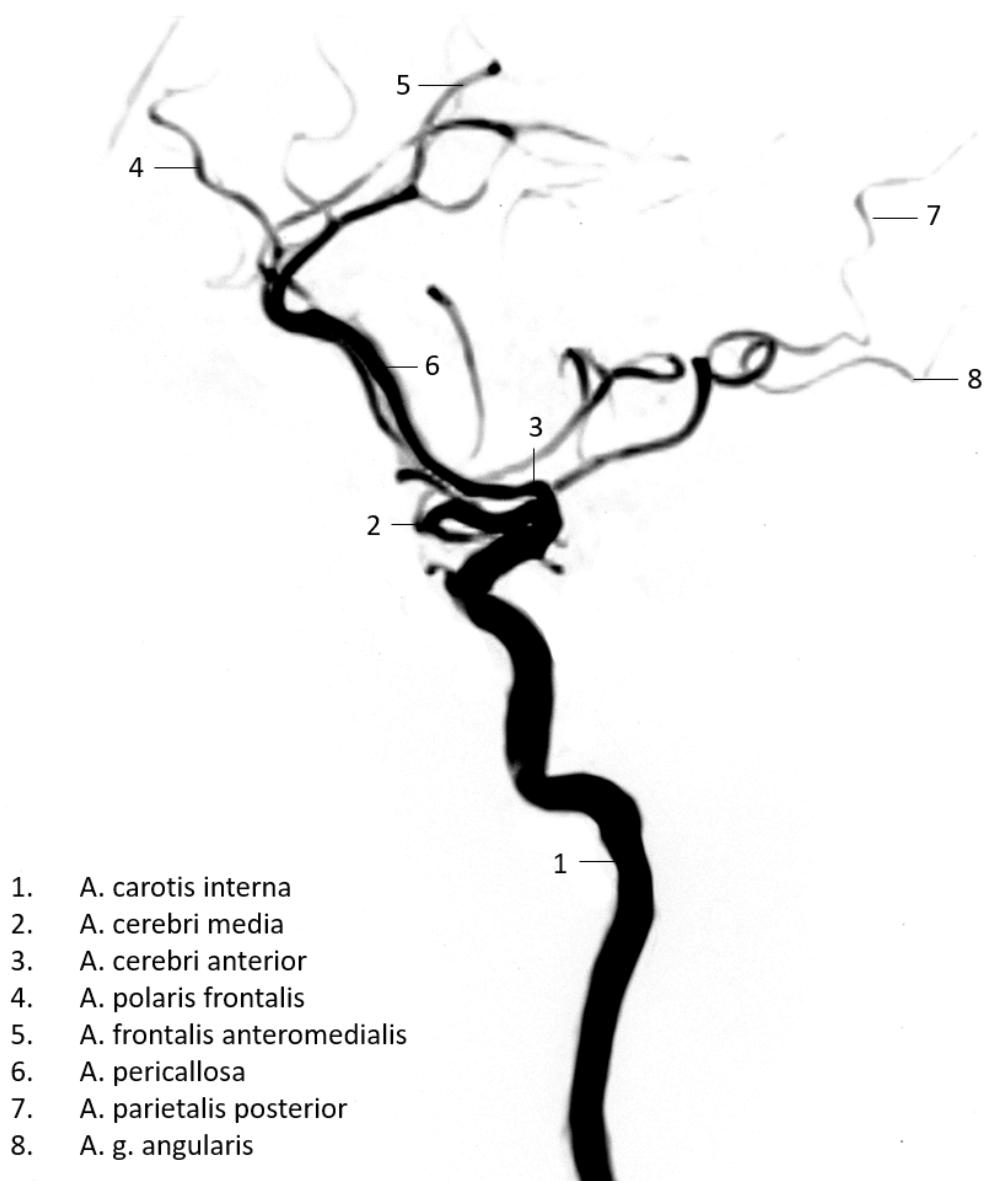


Abbildung 4: Seitliche Projektion der A. cerebri anterior mit ihren Ästen in der digitalen Subtraktionsangiographie⁵

⁵ Quelle: eigene Darstellung

1.4 Klassifikation

Die Infarkte werden je nach Verlauf in TIA oder ischämische Attacken unterteilt. Im Folgenden werden beide Arten der Infarktverläufe vorgestellt.

TIA wird heute definiert als eine vorübergehende Funktionseinschränkung des Gehirns als Folge einer Ischämie, die in diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen nicht detektiert werden kann. Nach einer erlebten TIA steigt die Wahrscheinlichkeit eines neuen Ereignisses um 10 % in den ersten 90 Tagen. Dieses Risiko wird durch den ABCD2- Score gemessen und hierbei werden 0 bis 7 Punkte vergeben. Bei 4 oder mehr Punkten ist vorübergehend eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (siehe *Tabelle 1*) (Berger et al., 1999; Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Giles et al., 2011; Masuhr et al., pp. 380–397).

ABCD2 Score zur Risikoeinschätzung eines erneuten Ereignisses in den ersten 90 Tage		
Kriterien	Punkten	
A Alter: Patientenalter ab 60 Jahre?	Ja: 1	Nein: 0
B Blutdruck in Akutsituation ab 140/90mmHg?	Ja: 1	Nein: 0
C Clinical Features: Symptome des Patienten?	Andere Symptome: 0 Verwaschene Sprache ohne Schwäche: 1 Halbseitige Schwäche: 2	
D Dauer der Symptome?	10-59 Minuten: 1	ab 60 Minuten: 2
D Diabetes Mellitus?	Ja: 1	Nein: 0
Auswertung	Gesamte Punktzahl	
niedriges Risiko eine erneute Ischämie zu bekommen	0 bis 3 Punkte	
hohes Risiko eine erneute Ischämie zu bekommen	4 bis 7 Punkte	

Tabelle 1: ABCD2 Score zur Risikoeinschätzung einer erneuten ischämischen Attacke in den ersten 90 Tagen. Auswertung: Punkte werden von ABCD2 summiert; 0-3 Punkte: niedriges Risiko; 4-7 Punkte: hohes Risiko.⁶

Ischämische Attacken werden in klinisch stumme Infarkte (als radiologischer Zufallsbefund), *minor strokes* (mit wenig Symptomen), *progressive strokes* (mit zunehmender Verschlechterung innerhalb von Stunden) und Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit (PRIND) (mit Zurückbildung der Symptome innerhalb von 72 Stunden) unterteilt (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Lyden, 2017).

Ischämische Infarkte werden ebenfalls nach ihrer morphologischen Ausdehnung in drei weitere Subtypen unterteilt. So zeichnen sich Lakunäre Infarkte durch ein maximal 1,5

⁶ Quelle: Giles, Albers et al. 2011

cm großes Infarktgebiet aus, welches vereinzelt oder multipel („Status lacunaris“) auftreten kann. Diese entstehen meistens durch Mikroangiopathien (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Jansen et al., 2008, pp. 135–150; Masuhr et al., pp. 380–397).

Ein „hämodynamisch bedingter Infarkt“ tritt meist als Folge eines Blutdruckabfalles bzw. ein Kreislaufkollaps bei Stenosen an den hirnversorgenden Arterien auf. Je nach Versorgungsgebiet werden zwei weitere Subtypen unterschieden: der Endstrominfarkt und der Grenzoneninfarkt. Beim Endstrominfarkt liegt die Infarktzone am Ende des Versorgungsgebietes der penetrierenden Arterien, dies wird auch „Ischämie der letzten Wiese“ genannt. Der Grenzoneninfarkt entsteht am Übergang verschiedener Stromgebiete entweder fronto-parietal oder parieto-okzipital (Jansen et al., 2008, pp. 134–150; Masuhr et al., pp. 380–397).

Der dritte Subtyp der Infarkte wird „territorialer Infarkt“ genannt und stellt sich als große, keilförmige, kortikale und subkortikale Infarktausdehnung dar, die meist durch embolische Verschlüsse oder eine Arteriosklerose einer großen Arterie entsteht (Jansen et al., 2008, pp. 134–150).

Eine der häufigsten ischämischen Infarkte sind die territoriale Infarkte im M1-Segment der ACM. Sie sind trotz einer venösen Thrombolyse mit einer sehr hohen Mortalität verbunden, so dass sie heute vor allem durch eine mechanische Rekanalisation behandelt werden (Saarinen et al., 2012).

1.5 Klinik

Ein akuter ischämischer Infarkt kann sich je nach Versorgungsgebiet des verschlossenen Gefäßes anhand unterschiedlicher neurologischer Symptome manifestieren. Beim Verschluss der Arteria cerebri anterior zum Beispiel kommt es zu einer Sensibilitäts- und Motorik-Störung v.a. des Beins, auf der gegenüberliegenden Seite. Die sogenannte „beinbetonte Hemiparese“ wird in 25 % der Fälle von einer zentralen Blasenentleerungsstörung begleitet (Masuhr et al., pp. 380–397).

Ein weiteres Beispiel ist der Verschluss der Arteria cerebri media. Dieser zeigt sich durch eine Halbseitenlähmung der kontralateralen Körperseite. Wenn die sprachdominante Seite des Patienten betroffen ist, kommt es zu einer motorischen und/oder sensorischen Aphasie (Masuhr et al., pp. 380–397).

Bei einem Verschluss im Stromgebiet der Arteria cerebri posterior verursacht der Infarkt typischerweise eine kontralaterale homonyme Hemianopsie begleitet von einer Hemihypästhesie (halbseitige Überempfindlichkeit und Übererregbarkeit). Bei proximalem Verschluss sind Bewusstseinsstörungen (Thalamusinfarkte) oder Blickparesen möglich (Mittelhirninfarkte) (Masuhr et al., pp. 380–397).

Als abschließendes Beispiel kann der Infarkt im Stromgebiet der Arteria basilaris herangezogen werden. Durch sein bedeutungsvolles Versorgungsgebiet und die Größe der Gebiete ihrer abgehenden Äste kann es bei einem Basilaris Verschluss zu umfangreichen klinischen Symptomen kommen. Beispielweise würde sich ein Verschluss an der Spitze der Arteria basilaris wie ein doppelseitiger posteriorer Infarkt mit Prosopagnosie (nicht Wiedererkennen von bekannten Gesichtern) sowie eine Anosognosie (das nicht Wahrnehmen einer körperlichen Behinderung) zeigen. Bei einem Infarkt im vertebrobasilären Stromgebiet kann ein Vertigo, eine Dysatrophonie, eine Dysphagie und im schlimmeren Fall eine Hemiparese, eine beinbetonte Tetraparese oder Ataxie auftreten. Die schwersten neurologischen Defizite manifestieren sich nach einem akuten Basilaris Verschluss im mittleren Gefäßabschnitt. Dies kann zur sensomotorischen Parese, Tetraplegie, bis hin zum Koma führen (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Masuhr et al., pp. 380–397).

1.6 Diagnostik

Bei einem ischämischen Schlaganfall wird die Hirnperfusion unterbrochen oder stark verzögert. Wenn die Perfusion des Hirnareales von 50-60 ml/100 g Gewebe/min auf unter 20 ml/100 g Gewebe/min sinkt und dieser Zustand länger als fünf Minuten besteht, kann es zunächst zu einer reversiblen Funktionseinschränkung des Gewebes kommen. Nach 15 bis 30 Minuten kann ein vollständiges Absterben des Gewebes drohen. Dies ist nicht immer der Fall, denn es hängt unter anderen davon ab, wie stark die kollateralen Gefäße hier ausgeprägt sind (Berlit, 2011, pp. 1055–1195).

Wenn die Perfusion auf 40 % unter den normalen Zustand sinkt, möglicherweise hervorgerufen durch Kollaterale, kann es bis zu 6 Stunden dauern, bis das Gewebe vollständig abstirbt. Zuerst kommt es hier zu einem zytotoxischen Ödem, das in der Folge zu klinischen neurologischen Defiziten führt. Anschließend kommt es zum dissozierten Zelltod mit dem vasogenen Ödem, das in eine Gewebsnekrose übergeht. Die Peripherie des verstorbenen Gewebes ist zunächst eingeschränkt in seiner Funktion und wird

„*Penumbra*“ oder „*tissue at risk*“ genannt. Da dieses Gewebe durch eine schnelle Rekanalisation gerettet werden kann, sollte die Diagnostik gezielt und schnellstmöglich erfolgen (Berlit, 2011, pp. 1055–1195; Jansen et al., 2008, pp. 134–150).

Ein wichtiger Aspekt der Diagnostik ist die Fremdanamnese, da die Patienten sich oft nicht an das Ereignis erinnern können, es nicht bemerken oder nicht in der Lage sind, Auskunft zu geben. Hier ist es wichtig, den Zeitpunkt des Symptombeginns zu erfragen. Darüber hinaus sollten mögliche Auslöser, Medikamente, Körpergewicht und bestehende Vorerkrankungen festgestellt werden, um gegebenenfalls schnellstmöglich eine Thrombolyse-Therapie zu beginnen (Masuhr et al., pp. 380–397; Ringelstein and Nabavi, 2007, pp. 139–167).

Ein anderer wichtiger Aspekt der Diagnostik ist die körperliche Untersuchung. Hierbei ist die Inspektion, die gezielte neurologische Untersuchung und Befundkategorisierung nach dem „*national institutes of health stroke scale*“ (*NIHSS*) und die Erhebung der Vitalparameter indiziert. Die *NIHSS* begutachtet den Schweregrad der neurologischen Ausfälle bei einem akuten Schlaganfall. Insgesamt sind es 13 Kriterien und maximal 42 Punkte. Pro Kriterium werden 0 bis 4 Punkte vergeben (siehe *Tabelle 2*) (Kwah and Diong, 2014; Mansour et al., 2015). Ein Ergebnis von 0 *NIHSS* Punkten bedeutet, dass der Patient asymptomatisch ist, 10 Punkte entsprechen bereits einem schweren Schlaganfall. Zu den Vitalparametern zählen der Puls, der nach Riva Rocci gemessene Blutdruck und die Sauerstoffsättigung.

Beim Verdacht auf einen Schlaganfall sollten umgehend eine Blutentnahme und eine kraniale Computertomographie (CCT) erfolgen. Die native CCT dient in der akuten Phase zur Differenzierung von Ischämien und Blutungen sowie zur Erkennung von Infarktfrühzeichen. Eine akute Blutung zeigt sich sofort in einem nativen CT als eine hyperdense Zone. Infarktfrühzeichen sind eine Schwellung und dezente Aufhebung der kortikomedullären Differenzierbarkeit (Masuhr et al., pp. 380–397). Diese werden für das *ACM*-Stromgebiet mit dem *ASPECT-SCORE* (*alberta stroke program early CT score*) beurteilt (Pexman et al., 2001). Außerdem ist meistens der Thrombus als sogenanntes „hyperdense Arterienzeichen“ nachweisbar (Jansen et al., 2011, pp. 7–17).

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)					
Kriterien	Punkte	Auswertung	Aufnahme	Entlassung	
1a Bewusstseinslage (Vigilanz)	0 1 2 3	wach somolent soporös komatös			
1b Orientierung Frage nach: a) aktuellen Monat b) Alter des Patients	0 1 2	beide Fragen richtig eine Frage richtig zwei Fragen falsch			
1c Befolgen von Aufforderungen: a) die Augen b) die nicht paretische Hand öffnen und schließen	0 1 2	beide Aufforderungen richtig eine Aufforderung richtig zwei Aufforderungen falsch			
2 Okulomotorik	0 1 2	Normalbefund partielle Blickparese komplexe Blickparese			
3 Gesichtsfeldtestung aller Quadranten	0 1 2 3	keine Einschränkung partielle Hemianopsie komplette Hemianopsie bilaterale Hemianopsie			
4 Fazialisparese	0 1 2 3	normal gering partiell vollständig			
5 Motorik der beide Arme separat	0 1 2 3 4	kein Absinken Absinken Anheben gegen Schwerkraft möglich kein Anheben gegen Schwerkraft keine Bewegung	rechts links		
6 Motorik der Beine (links und rechts separat untersucht u. berechnet)	0 1 2 3 4	kein Absinken Absinken Anheben gegen Schwerkraft möglich kein Anheben gegen Schwerkraft keine Bewegung	rechts links		
7 Ataxie der Extremitäten	0 1 2	fehlend in einer Extremität vorhanden in zwei Extremitäten vorhanden			
8 Sensibilität	0 1 2	kein Sensibilitätsverlust leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust			
9 Sprache	0 1 2 3	keine Aphasie leichte bis mittelschwere Aphasie schwere Aphasie stumm, globale Aphasie			
10 Dysarthrie und Anarthrie	0 1 2	normal leicht bis mittelschwer schwer bzw. anarthrisch			
11 Neurologischer Neglect	0 1 2	keine Abnormalität- visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Abnormalitäten schwere halbseitiger Neglect			
Gesamtpunktzahl					

Tabelle 2: „National institutes of health stroke scale“ (NIHSS): Score zur Begutachtung des Schweregrades der neurologischen Ausfälle bei einem akuten Schlaganfall. Auswertung: 0 bis 4 Punkte werden pro Kriterium vergeben und summiert. Insgesamt sind es 13 Kriterien und maximal 42 Punkte. 0 NIHSS Punkte: Patient ist asymptatisch; 10 Punkte: Schwerer Schlaganfall.⁷

⁷ Quelle: Kwah, Diona 2014

Anschließend erfolgt eine arterielle CT-Angiografie der Hals- und Kopfarterien nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel (KM) zum Ausschluss beziehungsweise dem Nachweis eines Gefäßverschlusses oder einer hämodynamisch relevanten Stenose. Es kann auch eine CT-Perfusion nach intravenöser (i.v.) KM-Gabe erfolgen, um den Infarktkern und die *Penumbra* (z.B. durch Nachweis eines *mismatches* zwischen zerebralem Blutvolumen und Blutfluss im Stromgebiet des entsprechenden Arterienverschlusses) zu bestimmen.

Die wichtigste Indikation für eine MRT-Diagnostik beim akuten Schlaganfall ist der „*wake up-stroke*“, bei dem der Symptombeginn und somit das Zeitfenster für die Rekanalisation unklar ist. Vor allem im Hirnstamm können Infarkte im CT nicht adäquat beurteilt werden. Einige Zentren nutzen das MRT als Primärdiagnostik bei allen Patienten. Um Zeit zu sparen, sind entsprechend kurze Untersuchungsprotokolle etabliert (Masuhr et al., pp. 380–397). Die zwei entscheidenden MRT-Sequenzen beim „*wake-up-stroke*“ sind die diffusionsgewichtete-Sequenz (DWI-Sequenz) und die *fluid-attenuated-inversion-recovery-sequenz* (FLAIR-Sequenz, eine T2 gewichtete Sequenz, bei der der *liquor* unterdrückt wird). Wenn ein DWI/FLAIR *mismatch* vorliegt und eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen werden kann, sollte der Neurologe die i.v. Thrombolyse applizieren (Masuhr et al., pp. 380–397).

Beim akuten Schlaganfall lässt sich durch die DWI ein Infarkt bereits 30 Minuten nach Beginn der Symptome nachweisen. MR-Perfusionsgewichtete Sequenzen (PWI) zeigen außerdem die minderperfundierte Hirnareale. Beide Sequenzen spielen eine sehr wichtige Rolle für die Darstellung der *Penumbra*. Dies wird durch den PWI-DWI *mismatch* bildtechnisch errechnet (Masuhr et al., pp. 380–397).

1.7 Therapie

Beim Verdacht auf einen ischämischen Insult sollte der Patient umgehend in das nächste Schlaganfallszentrum (*STROKE UNIT*) gebracht werden. Eine Notfalltherapie sollte schnell nach dem Symptombeginn erfolgen. Das Blutdruckmonitoring ist sehr wichtig: Der Blutdruck sollte zwischen 160-185 mmHg eingestellt werden. Blutdrucke über 180 mmHg gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, Blutdrucke unter 160 mmHg können zur Insuffizienz der Kollateralisierung führen.

Nach dem Ausschluss einer Hirnblutung oder einer anderen Thrombolyse-Kontraindikation (siehe *Tabelle 3*) (P. Ringleb and T. Rizos, 2018), sollte bei einem

Hirninfarkt im frühen Zeitfenster eine systemische Thrombolyse zusammen mit einer mechanischen Thrombektomie erfolgen.

Im Jahr 2015 zeigte die niederländische multizentrische Studie „*MR CLEAN-Studie*“ deutliche Vorteile einer mechanischen Thrombektomie kombiniert mit systemischer Thrombolyse im Vergleich zu einer reinen intravenösen Thrombolyse (Berkhemer et al., 2015). Einige Monate später erschien eine weltweit multizentrische Studie, die „*ESCAPE-Studie*“. Diese Studie zeigte ein besseres *outcome* und eine geringere Sterblichkeitsrate bei einer Therapie mit einer venösen Thrombolyse und mechanischen Thrombektomie im Vergleich zur einer reinen venösen Thrombolyse (Goyal et al., 2015). Eine ähnliche Studie, „*EXTEND-IA-Studie*“, wurde zeitgleich publiziert. Hier zeigten sich die Nutzungsvorteile von einem „*solitaire FR-stent retriever*“ im Vergleich zu einer reinen venösen Thrombolyse. Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen durch eindeutige Wirksamkeit des „*solitaire FR-stent retrievers*“ (Campbell et al., 2015). Dieser Vorteil zeigte sich insbesondere beim zentralen Verschluss und bei einer Thrombuslänge über 7 mm, was dazu führte, dass sich diese Methode in den folgenden Jahren zunehmend etablierte (Meyne et al., 2015). Im Jahr 2017 wurde eine französische multizentrische Studie publiziert, „*ASTER-Studie*“, die die „Kontakt-Aspiration-Technik“ als neue Technik der „*stent retriever*-Technik“ gegenüberstellte. In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Techniken (Lapergue et al., 2017). In der Zwischenzeit wurde mit verschiedenen distalen, proximalen und mechanischen Thrombektomie-Techniken experimentiert (Machi et al., 2017; Nogueira et al., 2012; Saver et al., 2015; Turk et al., 2015).

Kontraindikationen einer Lyse Therapie

Absolute

Hirnblutung in der Anamnese/CCT/MRT

nicht behandelbarer Blutdruck >185/110mmHg

intrakranielle oder intraspinale OP letzte 3 Monate

manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung

Symptome einer Subarachnoidalblutung

bakterielle Endokarditis, Perikarditis, Meningitis

Entbindung in den letzten 10 Tagen

nachgewiesene ulzerative Erkrankung im Gastrointestinaltrakt

Ösophagusvarizen

akute Pankreatitis

INR >1,7

wesentliche Blutgerinnungsstörung innerhalb der letzten 6 Monate

Relative

Einnahme von Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) in den letzten 48 Stunden (oder Verlängerung der aPTT, Thrombinzeit, erhöhte Dabigatran-Konzentration bzw. substanzspezifische Faktor Xa Aktivität (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)) unversorgtes intrakranelles Aneurysma (<6 mm) oder AVM ohne anamnestische Zeitfenster >4,5 Stunden

Heprinogabe </= 48 Stunden und PTT- Verlängerung

Thrombozytenzahl <100.000/ μ l

Zeitfenster unklar, *wake up stroke*

Alter <18 Jahre oder >80 Jahre

schweres Mediasyndrom (Hemiplegie, fixierte Kopf- und / oder Blickwendung, Sopor oder Koma)

Schlaganfall in den letzten 3 Monaten

Blutglukose <50 mg/dl oder >400 mg/dl

geringfügige neurologische Defizite oder Symptome, die sich rasch bessern

Krampfanfall bei Symptombeginn

Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko

Große Operationen oder schwere Traumen < 3 Monate

Diabetiker mit Schlaganfall in der Anamnese

Schädelhirntrauma in den letzten 3 Monaten

kurz zurückliegende (<10 Tage) traumatische externe Herzmassage, kurz zurückliegende Punktions eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (z.B. Vena subclavia oder -jugularis)

Tabelle 3: Kontraindikationen einer Lyse-Therapie bei einem ischämischen Schlaganfall.⁸

⁸ Quelle: Ringleb, P.; Rizos, T., April 2018.

1.7.1 Systemische Thrombolyse

Hierfür wird der rekombinante Gewebe-Plasminogen-Aktivator (*rt-PA, recombinant tissue-plasminogen activator, Alteplase*) mit einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht bis maximal 90 mg i.v. verabreicht (Kwiatkowski et al., 1999). Die ersten 10 % der ausgerechneten Dosis werden als langsamer intravenöser Bolus und die restlichen 90 % mittels einer intravenösen 60-minütigen Infusion appliziert. Vor und während der *rt-PA*-Gabe sollte der Blutdruck nicht höher als 185/110 mmHg betragen. Der *rt-PA* führt zur Aktivierung von Plasminogen. Dies führt zu einer Bildung von Plasmin, welches die Auflösung von Fibrin in dem Thrombus fördert. Je früher die Therapie begonnen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient innerhalb von 3 Monaten teilweise bis gänzlich frei von neurologischen Defiziten sein wird (Masuhr et al., pp. 380–397).

1.7.2 Mechanische Thrombektomie

Bei den proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media (M1-Segment), bei intrakraniellen Verschlüssen der Arteria carotis interna oder bei Verschlüssen der Arteria basilaris wird die mechanische Thrombektomie mit einer 70 %igen bis 80 %igen Rekanalisationsrate angewandt (Masuhr et al., pp. 380–397; Rha and Saver, 2007). Die aktuell meist angewandten mechanischen Thrombektomie-Techniken basieren auf einem *stent retriever* und maschineller oder manueller Aspiration. Die verschiedenen Rekanalisationsverfahren werden dabei nicht einzeln, sondern wie in dieser Studie, oft in Kombination eingesetzt. Es gibt inzwischen zahlreiche zugelassene *stent retriever* wie z.B. den „*solitaire*“ (ev3, Irvine, USA), „*preSet*“ (PhenoX GmbH, Deutschland) und *trevo/trevo-pro-vue* (Stryker Neurovascular, USA).

Durchführung:

In dieser Studie werden zwei verschiedene Rekanalisationstechniken untersucht und verglichen: die *ADAPT* und die *BGC plus stent retriever*-Technik.

Die obengenannten Techniken werden bei Patienten durch die Punktion der A. femoralis communis unter sterilen Bedingungen und unter Vollnarkose oder Sedierung angewandt. Im Anschluss wird mit Hilfe eines Spreizers die Haut vorgedeht, um die etwas breitere lange Einführungsschleuse einzuführen. Es wird zunächst eine kurze oder lange Schleuse transfemoral eingebracht und die entsprechende Halsarterie wird mit unterschiedlichen Kathetern (z.B. *multipurpose* Katheter), Mikrokatheter und dem Führungsdraht bis zum

Thrombus teleskopartig ineinander sondiert. Der *BGC* oder die lange Schleuse werden in die distale ACI platziert und dienen als Arbeitsschleusen für den Mikrokatheter und/oder den Aspirationskatheter.

Diese werden vor der Anwendung stets mit einer Heparin-Kochsalzlösung gespült, um Luftblasen im Gefäß zu minimieren und um eine bessere Sicht der Lokalisation und Ausbreitung der Okklusion während der Anwendung zu ermöglichen. In Abhängigkeit von der Erfahrung des behandelnden Arztes und des Landes, in dem die Behandlung durchgeführt wird, werden verschiedene Schleuse-Systeme und Rekanalisationsverfahren angewandt. Nach der Einführung der Schleuse wird der Führungsdrat je nach System an der gewünschten Stelle positioniert.

Bei einer *ADAPT* wird beispielweise der Führungsdrat nur bis zum proximalen Ende des Thrombus positioniert. Durch den Führungsdrat kann der Aspirationskatheter an dieser Stelle platziert werden. Anschließend wird der Führungsdrat entfernt und die Aspiration begonnen, gefolgt von der Entfernung des Aspirationskatheters und der in ihm enthaltenen Thrombus. Dieses Verfahren wird so oft wiederholt bis der Blutfluss des Gefäßes wiederhergestellt ist.

Bei einer *BGC plus stent retriever*-Technik wird auch mit Hilfe des Führungsdräts der *BGC* kurz vor der Arteria carotis siphons positioniert. Durch den *BGC* wird der Führungsdrat und der Mikrokatheter in Richtung Thrombus weiter verschoben. Der Thrombus wird nun mit dem Führungsdrat und dem Mikrokatheter durchbohrt und bis zum distalen Ende des Thrombus eingeführt. Nachdem der Mikrokatheter den Thrombus passiert hat, wird der Führungsdrat durch den *stent* ausgetauscht, ohne die Position des Mikrokatheters zu verändern. Anschließend wird der *stent* langsam durch das gleichzeitige Zurückziehen des Mikrokatheters geöffnet. Der Ballon wird mit Kochsalz-Lösung kurz vor der Entfernung des *stent*-Thrombus-Komplexes aufgepumpt und so der Blutfluss kurzfristig unterbunden. Nach circa drei Minuten hat sich der *stent* vollständig entfaltet und kann zusammen mit dem Thrombus durch den *BGC* unter simultanem Blutflussarrest und Aspiration zurückgezogen werden. Vor dem Zurückziehen des *stent*-Thrombus-Komplexes wird die Aspirationspumpe aktiviert. Der Vorgang wird erneut durchgeführt bis der Blutfluss des Gefäßes wiederhergestellt ist.

1.8 Aufgabenstellung

Aus früheren Studien ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen mechanischem Rekanalisationserfolg und Thrombuszusammensetzung existiert und vermutlich zeigen die verschiedene Rekanalisationstechniken bei unterschiedlichen Thromben unterschiedliche Ergebnisse. In einer weiteren Studie zeigen sich CT- und MRT-Gefäßzeichen, die auf die Thrombuszusammensetzung hindeuten (Liebeskind et al., 2011). Damit könnte man im klinischen Einsatz bei Kenntnis der Thrombenart die jeweils effektivste Thrombektomie-Technik je nach Thrombenart wählen, um den Blutfluss schnellstmöglich wiederherzustellen.

Daher werden in dieser experimentellen Studie die zur Zeit am häufigsten verwendeten mechanischen Thrombektomie-Techniken (*ADAPT, BGC plus stent retriever*-Technik) bei zwei verschiedenen Thrombenarten (weißer/fibrinreicher und roter/erythrozytenreicher Thrombus) analysiert, um die Frage zu beantworten, ob es Unterschiede in der Rekanalisationsrate und in der Embolierate in Abhängigkeit von der Thrombenart gibt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie ist es, zu untersuchen, wie die Techniken mit den verschiedenen Thromben interagieren.

2 Methoden der Thrombektomie

2.1 Aufbau und Kalibrierung des Modells

Die Versuche werden in einem Flussmodell unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Es handelt sich um ein transparentes Silikon-Modell, das die rechte A. carotis communis, einen kurzen Abschnitt der A. carotis externa, die A. carotis interna in ihren Verlauf mit dem Abgang der A. cerebri anterior und der A. cerebri media nachbildet. Das Gefäßmodell besitzt einen physiologischen Aufbau und physiologische Außendurchmesser der A. carotis interna bis zum Segment M2 der A. cerebri media und A2- Segment der A. cerebri anterior (siehe Abbildung 5). Dieses Gefäßmodell ist an eine längliche Box aus Polymethylmethacrylat (24,5 cm x 12,5 cm x 12 cm) angebaut (Elastrat Sarl, Schweiz).

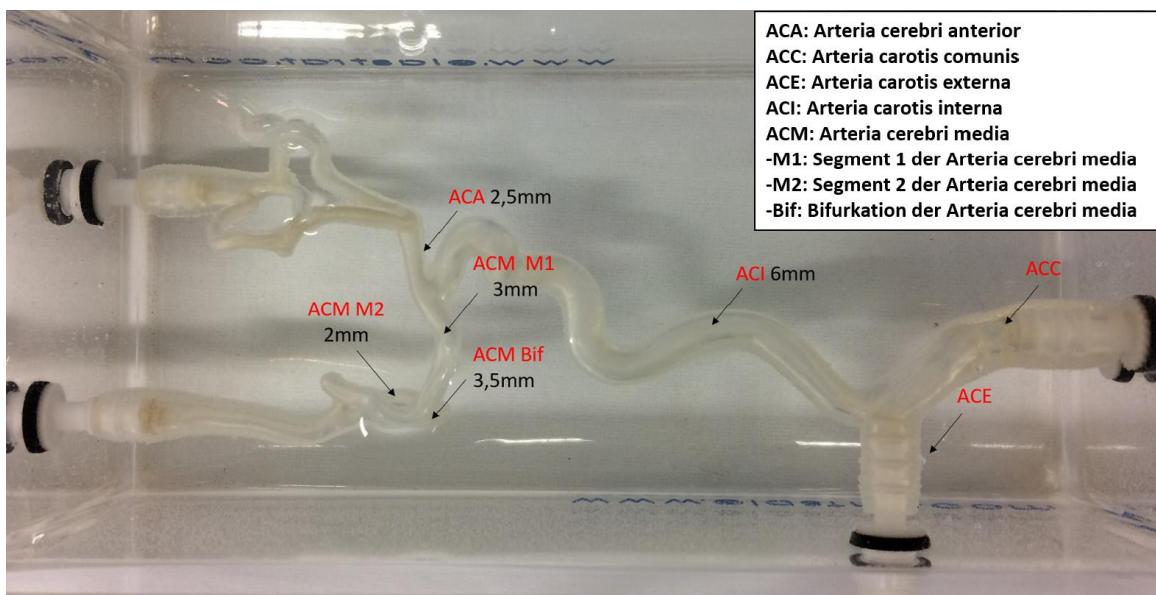


Abbildung 5: Silikon-Modell (Elastrat Sarl, Schweiz). Gefäßmodell der rechten A. carotis communis, mit ihren Ästen. A. carotis externa, A. carotis interna in ihrem Verlauf mit dem Abgang der A. cerebri anterior und der A. cerebri media.⁹

Als Blutersatz wird eine Lösung aus 40 % Glycerol und 60 % Wasser verwendet. Hierfür wird das 85 % pflanzliche Glycerol (Ph. Eur. Otto Fischar GmbH & Co. KG, Deutschland) benutzt. Die Glycerollösung besitzt ein Gewicht von 1099 kg/m³ und eine Viskosität von 3,5 mPa*s, sodass eine ähnliche Viskosität wie beim humanen Blut besteht.

⁹ Quelle: eigene Darstellung

Um den Blutersatz durch das Modell zirkulieren zu lassen, wird das Modell an einer programmierbare Kolbenpumpe (*CompuFlow 1000, Shelley medical imaging technologies*, Kanada) angeschlossen, die den physiologischen Blutfluss in der Carotis simuliert (siehe Abbildung 6). Die Pumpe besteht aus einem Motor, einem Zylinder mit einem integrierten Kolben, einem Ausgleichbehälter für die ständige Füllung des Zylinders und einem Ventil. Der Motor sorgt für die horizontale Bewegung des Kolbens innerhalb des Zylinders. Durch diese bidirektionale Bewegung wird der Blutersatz aus dem Zylinder gedrückt. Damit der Blutersatz wie in einem Kreislauf in eine unidirektionale Richtung fließt, schaltet sich das Ventil um. Außerdem besitzt die Pumpe eine Rechnereinheit, die die Flussrate einstellt.

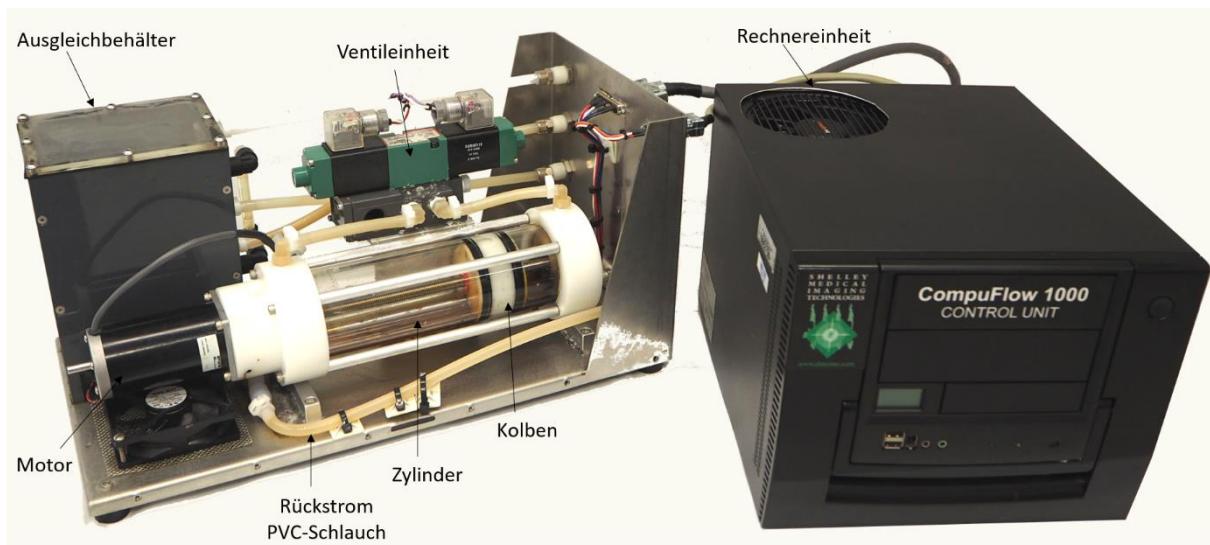


Abbildung 6: Kolbenpumpe (Shelley medical imaging technologies, Kanada), zur Simulierung des physiologischen Blutflusses.¹⁰

Mit Hilfe der SimuFLow III Software (*Shelley medical imaging technologies*, Kanada) lassen sich die passenden physiologischen Flussprofile simulieren. In diesem Fall wurde das Carotis-Flussprogramm mit einer Flussrate von 12 ml/s, einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 3,678 ml/s, einem Flussvolumen pro Pulsation von 3,046 ml und einer Dauer einer Pulsation von 828 ms gewählt (siehe Abbildung 7).

¹⁰ Quelle: eigene Darstellung

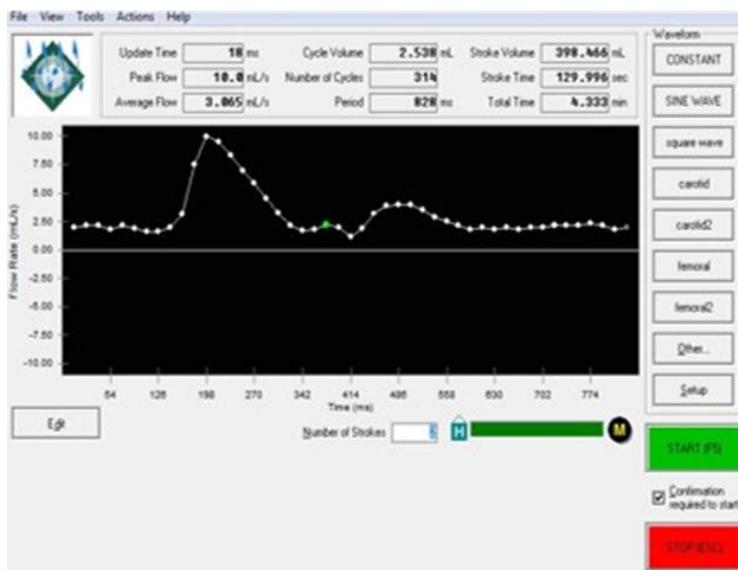


Abbildung 7: Simulierung des Blutflusses in der Carotis mit einer Kolbenpumpe (SimuFlow III- Carotis Programm). Programm zur Simulierung des passenden physiologischen Flussprofils. ¹¹

Die Verbindung zwischen dem Modell und der Pumpe wird mittels starren PVC-Schläuchen (*Clearbraid K3130*, Innen-/ bzw. Außendurchmesser 7 mm/13,5 mm, *Kuri Tec*, Kanada) und Silikonschläuchen hergestellt. Zwischen dem Ausfluss aus dem Modell und der Pumpe befindet sich ein Filter (Durchfluss-Filtrationsgerät FP 050/1, GE Healthcare/*Whatman*, Großbritannien). Durch eine eingebaute Filtermembran (Nylongaze, Maschenweite 100 µm, Eydam, Deutschland) in den Filter werden die Mikro- und Makroembolien vor der Pumpe aufgefangen. Der Blutersatz tritt aus der Pumpe aus, fließt durch den PVC-Schlauch, durch einen ca. 15 cm langen Silikonschlauch und tritt in das Silikonmodell durch die ACC-Öffnung ein. Hier ist ein zusätzliches Einführungssegment mit einer Schleuse (*radifocus introducer II*, 9 F, Terumo, Japan) miteingebaut, in das die entsprechenden Katheter, Drähte und stents eingeführt werden. Anschließend fließt die Glycerollösung durch das Gefäßmodell und tritt wieder aus drei verschiedenen Öffnungen, die ACE-, ACM- und ACA-Öffnungen aus. Die Glycerollösungen der drei Schläuche vereinigen sich in einem gemeinsamen Silikonschlauch. Sie werden durch einen Filter geführt und zurück zur Pumpe geleitet (siehe Abbildung 8). Vor der Nutzung des Modells wird es mit *slippery liquid* gespült, um die Reibung der Glycerollösung und des Thrombus an den Wänden der Modellgefäß zu verringern.

¹¹ Quelle : Madjidyar, Hermes et al. 2015

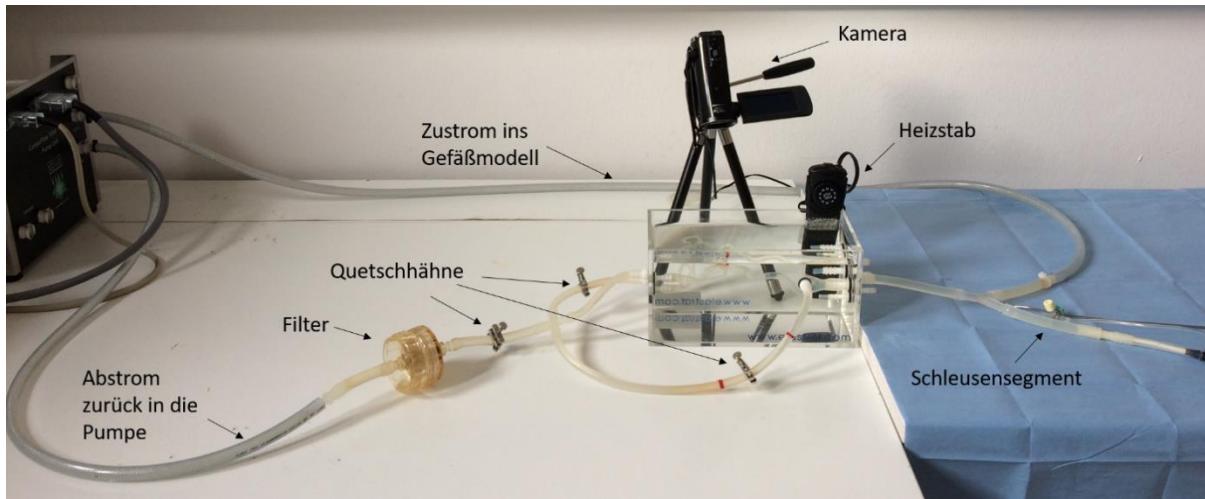
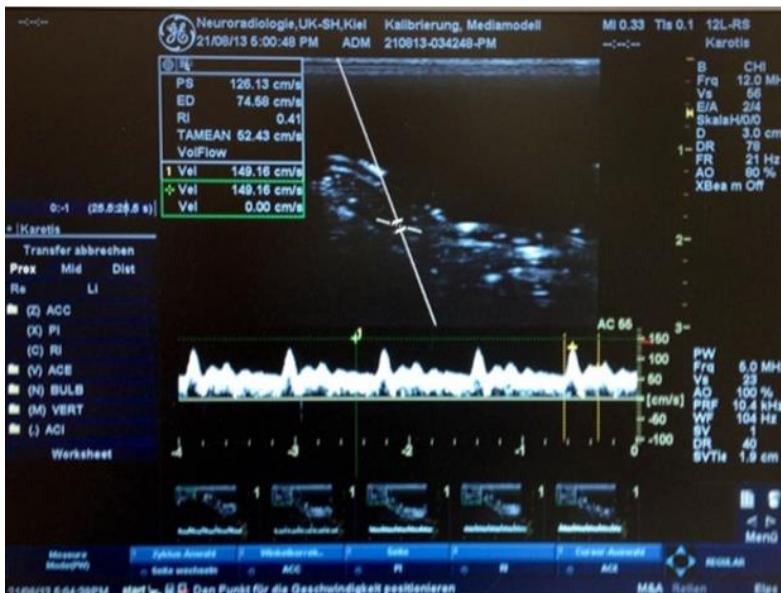


Abbildung 8: Modellaufbau des Gefäßmodells, angeschlossen an die Kolbenpumpe und bereit für die Versuchsdurchführung. ¹²

Um die physiologische Temperatur in dem Gefäßmodell herzustellen, wird die Glycerollösung vor dem Einführen in die Pumpe auf 37 °C aufgewärmt. Außerdem wird die Acrylglas-Box mit Wasser gefüllt. Durch einen Heizstab wird das Wasser bei einer Temperatur von 37 °C gehalten (siehe Abbildung 8).

Das System wird mit Hilfe eines Dopplers, einer Drucksonde und Quetschhähnen kalibriert. Durch die Dopplermessung wird die Flussgeschwindigkeit im M1-Segment auf 1,2 m/s eingestellt. Hierfür wird ein Ultraschallgerät („LOGIQ e“, GE Healthcare, Großbritannien) und ein linearer Schallkopf (12L-RS, GE Healthcare, Großbritannien) verwendet. Außerdem wird ein Ultraschallkontrastmittel zur Verbesserung des Ultraschallsignals während der Messung in der Glycerollösung eingefüllt. Für die Messung wird das *brightness-/B-mode* und die *pulsewave-/PW-mode* angewandt (siehe Abbildung 9).

¹² Quelle : eigene Darstellung



Einstellungen

Brightness-/B-Mode:

Frq: 12.0 MHz; Vs: 56;
E/A: 2/4; Skala: H/0/0; D:
3 cm; DR: 78; FR: 21 Hz;
AO: 80%; XBeam: Off

Pulsewave-/PW-Mode:

Frq: 5.0 Mhz; Vs: 23; AO:
100%; PRF: 10.4 kHz; WF:
104 Hz; SV: 1; DR: 40;
SVtie: 1,9 cm.

Dopplereinfallsinkel:

55 Grad

Abbildung 9: Kalibrierung durch Doppler Sonographie. Die Dopplermessung am Gefäßmodell dient zur Kalibrierung der Flussgeschwindigkeit im M1-Segment.¹³

Die Druckkalibrierung wird durch eine invasive Druckmessung mittels eines Katheters (20 Ga x 8 cm *arterial catheterization set, Arrow, USA*) durchgeführt. Dafür wird die Drucksonde in die ACC über das Schleusensegment eingeführt. Hier wird sie mit einem Druckaufnehmer (Druckmess-Set DPT-6000, Codan, Deutschland) über ein Schlauchsystem (Druckleitung 200 cm und Druckleitung 30 cm; Angiokard, Deutschland) und einen Drewegehahn (*BD Connecta (rot), Beckton Dickinson, Schweden*) verknüpft. Während der Messung wird der Druckaufnehmer auf Höhe des Modells positioniert. Für die Spülung wird eine 0.9 % NaCL-Lösung infundiert. Diese Infusion wird mit einer Druckmanschette auf einen Druck von circa 200 – 300 mmHg eingestellt. Ein Nullabgleich wird vor jeder Messung gewährleistet (siehe Abbildung 10).

¹³ Quelle : Madjidyar, Hermes et al. 2015



Abbildung 10: Invasive Druckmessung am Gefäßmodell zur Druckkalibrierung.¹⁴

Für physiologische Druckwerte werden drei Quetschhähne (Quetschhahn nach Hoffmann, Spannbereich von 20 mm, Eydam, Deutschland) an den abfließenden Silikonschlauch der ACE, der ACA und an den zusammenführenden Silikon-Schlauch kurz vor dem Filter angebracht (siehe Abbildung 8)

Durch die Programmierung der Pumpe auf das Karotis-Flussprofil mit einer Flussrate von 12 ml/s bei 60 Schlägen/min und die entsprechende Einstellung der Quetschhähne werden physiologische Bedingungen geschaffen. Dies bedeutet einen Druckwert von circa 140/80 mmHg im M1-Segment und eine Flussgeschwindigkeit von 120/80 cm/s.

2.2 Thrombenherstellung

Für die Herstellung der Thromben wird humanes Blut verwendet. Eine der Thrombenarten ist ein „roter“ Thrombus. Es handelt sich um einen erythrozytenreichen Thrombus, der mit Hilfe eines Chandler-Loop-Systems hergestellt wird (siehe Abbildung 11). Letzteres ist eine Maschine, die die Blutzirkulation simuliert, um Thromben unter dynamischen Bedingungen herzustellen. Die zweite Thrombenart ist ein „weißer“ Thrombus. Es handelt sich um einen fibrinreichen Thrombus mit nur wenigen Erythrozyten.

¹⁴ Quelle : Madjidyar, Hermes et al. 2015



*Abbildung 11: Chandler-loop zur Simulierung von der Blutzirkulation, um Thromben unter dynamischen Bedingungen herzustellen.*¹⁵

2.2.1 Rote Thromben

Für die Herstellung eines roten Thrombus benötigt man ein *chandler-loop-system*, einen PVC-Schlauch mit 5,5 mm Außendurchmesser und pro Thrombus 6 ml frisches venöses Blut von gesunden Probanden, unter anderem von der Verfasserin dieser Arbeit (der bewilligte Ethikantrag ist im Anhang eingefügt) (siehe Abbildung 11). Das Reservoir des *chandler-loop-systems* wird mit 37 °C warmem Wasser bis zur Markierung gefüllt und auf 30 Umdrehungen pro Minute und eine Haltetemperatur von 37 °C eingestellt. Anschließend werden die gefüllten PVC-Schläuche in den Edelstahlzylinder des *chandler-loops* platziert und für 45 Minuten rotiert. Danach wird der Schlauchinhalt in eine Nierenschale mit 0,9 % NaCl-Lösung entleert und der 0,5 cm dicke Thrombus auf eine Länge von 1 cm gekürzt (Madjidyar et al., 2015).

2.2.2 Weiße Thromben

Für die Herstellung eines weißen Thrombus werden 2,5 ml Plasma und 0,5 ml CaCl-Lösung benötigt. Es werden zwei grüne Citrat-Plasma-Hirudin Blutentnahmeröhrchen mit jeweils 2,9 ml von eigenem Blut entnommen und ruhen für 24 Stunden. Nach 24 Stunden setzen sich die Erythrozyten am Ende des Röhrchens ab, sodass das Plasma und den *buffy-coat* entnommen werden kann. Zur Rekalzifizierung werden 2,5 ml Plasma und 0,5 ml CaCl-Lösung in einem Schlauch mit einem 10 mm Außendurchmesser und einem abgedichteten Boden gemischt und ruhen im Anschluss für weitere 48 Stunden (siehe

¹⁵ Quelle : eigene Darstellung

Abbildung 12). Hierdurch entstehen Thromben mit 2 cm Länge und einem Durchmesser von 0,5 cm, die einer gummiartigen Konsistenz sind. Der Schlauchinhalt wird in eine Nierenschale mit 0,9 % NaCL-Lösung abgelassen und der Thrombus auf 1 cm gekürzt.

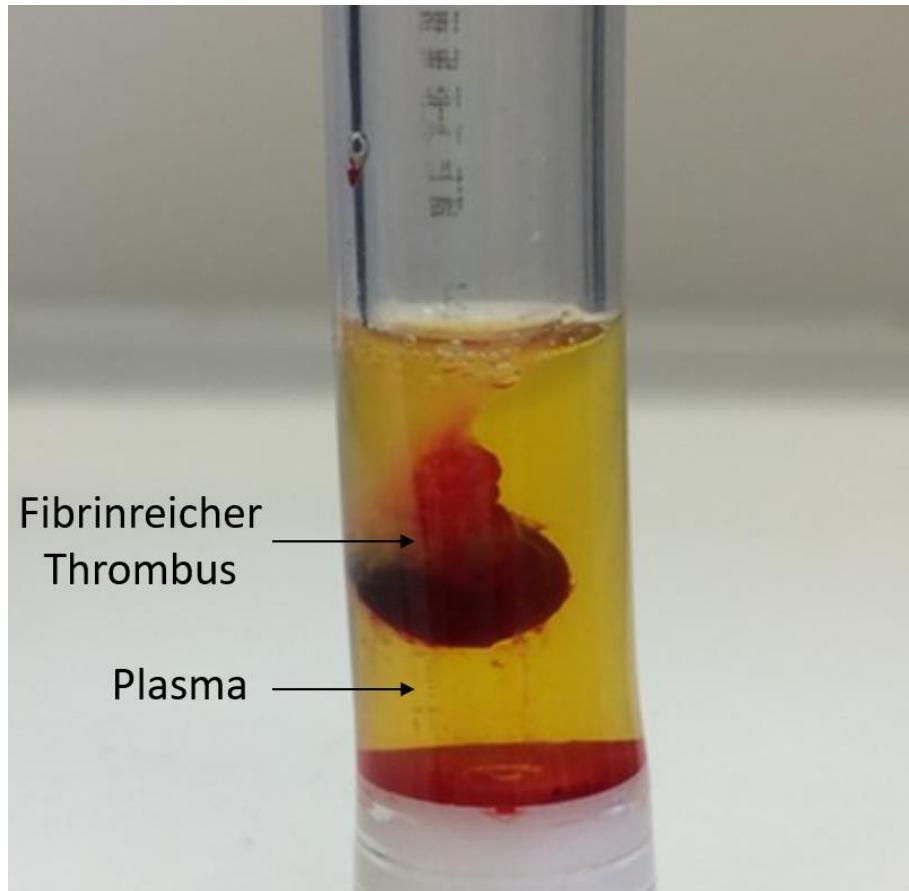


Abbildung 12: Fibrinreicher Thrombus im Plasma (48h nach Rekalzifizierung des Plasmas und des buffy-coat).¹⁶

2.2.3 Thrombusplatzierung im Modell

Der Thrombus wird mit Hilfe einer anatomischen Pinzette in ein Gefäß mit Glycerol-Lösung gegeben. Mit einem PVC-Schlauch mit 4 mm Außendurchmesser an einer 10 ml Spritze wird 8 ml Glycerollösung entnommen und anschließend wird der Thrombus luftfrei aspiriert, bis dieser in der Mitte des Schlauchs positioniert ist. Es folgt die Abklemmung der Ausflüsse der A. carotis externa, der A. carotis communis und der A. cerebri anterior des Modells. Der Thrombus wird in dem mit Glycerollösung gefüllten Modell platziert und die Spritze mit dem Schlauch, bei gleichzeitiger Entleerung der Spritze, aus dem Modell entfernt, um das System luftfrei zu hinterlassen. Danach wird das System verschlossen, die Klemme an der A. carotis communis entfernt und die Pumpe

¹⁶ Quelle : eigene Darstellung

gestartet, bis sich der Thrombus an der A. carotis interna vor der Bifurkation in der A. cerebri anterior und A. cerebri media befindet. Nun wird die Pumpe gestoppt, die A. carotis externa abgeklemmt und die Pumpe ein zweites Mal gestartet, bis der Thrombus im M1-Segment positioniert ist (siehe Abbildung 13). Im Anschluss wird die Pumpe ein letztes Mal gestoppt und die Arteria cerebri anterior abgeklemmt. Die Pumpe wird erneut gestartet bis zum Ende des Versuches (Madjidyar et al., 2015).

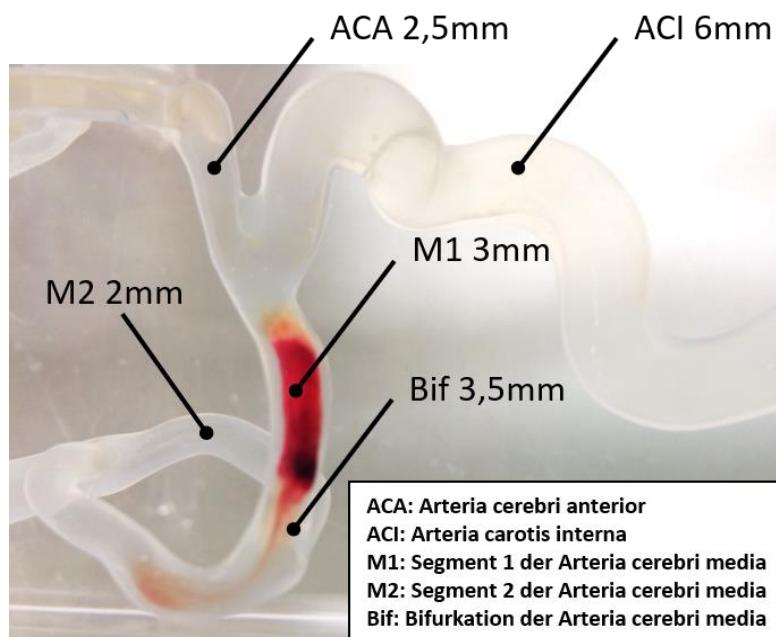


Abbildung 13: Teilstücke der Arteria carotis interna mit Außendurchmesser des Gefäßmodells.¹⁷

2.3 Techniken am Modell

2.3.1 ADAPT – a-direct-aspiration-first-pass-technique

Die ADAPT stellt eine sehr schnelle und unkomplizierte Thrombektomie-Methode dar. Es handelt sich um eine direkte Aspiration an dem proximalen Ende des Thrombus, mit der Intention diesen vollständig zu aspirieren oder das proximale Ende anzuhafsten, um den Thrombus zurückzuziehen. Bei der ADAPT wird der Mikrokatheter nur bis zum proximalen Ende des Thrombus eingeführt. Über diesen wird der Aspirationskatheter an dem proximalen Ende des Gerinnsels positioniert und der Mikrokatheter entfernt, ohne die Position des Aspirationskatheters SOFIA zu verändern. Anschließend kann die Aspirationspumpe aktiviert und der Thrombus mit einem fortdauernden Unterdruck von

¹⁷ Quelle: eigene Darstellung

-600 mmHg abgesaugt werden. Dieses Verfahren wird so oft wiederholt, bis der Thrombus vollständig entfernt ist.

Hierfür werden eine kurze Einführungsschleuse mit einem 9 F-Außendurchmesser, eine lange *arrow-flex*-Schleuse mit einem 8 F-Außendurchmesser, ein distaler-Aspirationskatheter *SOFIA* (*Miconvention, USA*) mit einem 5 F-Außendurchmesser und dem dazugehörigen *Penumbra*-Pumpe-System (*Penumbra, USA*), ein *trevo-pro-18*-Mikrokatheter (*Stryker, USA*), ein Synchro-Mikrodraht (*Stryker, USA*), zwei Hämostaseventile mit jeweils einem 3-Wege-Absperrhahn, zwei 20 ml-Spritzen und ein Führungsdräht-Drehmoment-Gerät „*torquer*“ gebraucht (siehe Abbildung 14).

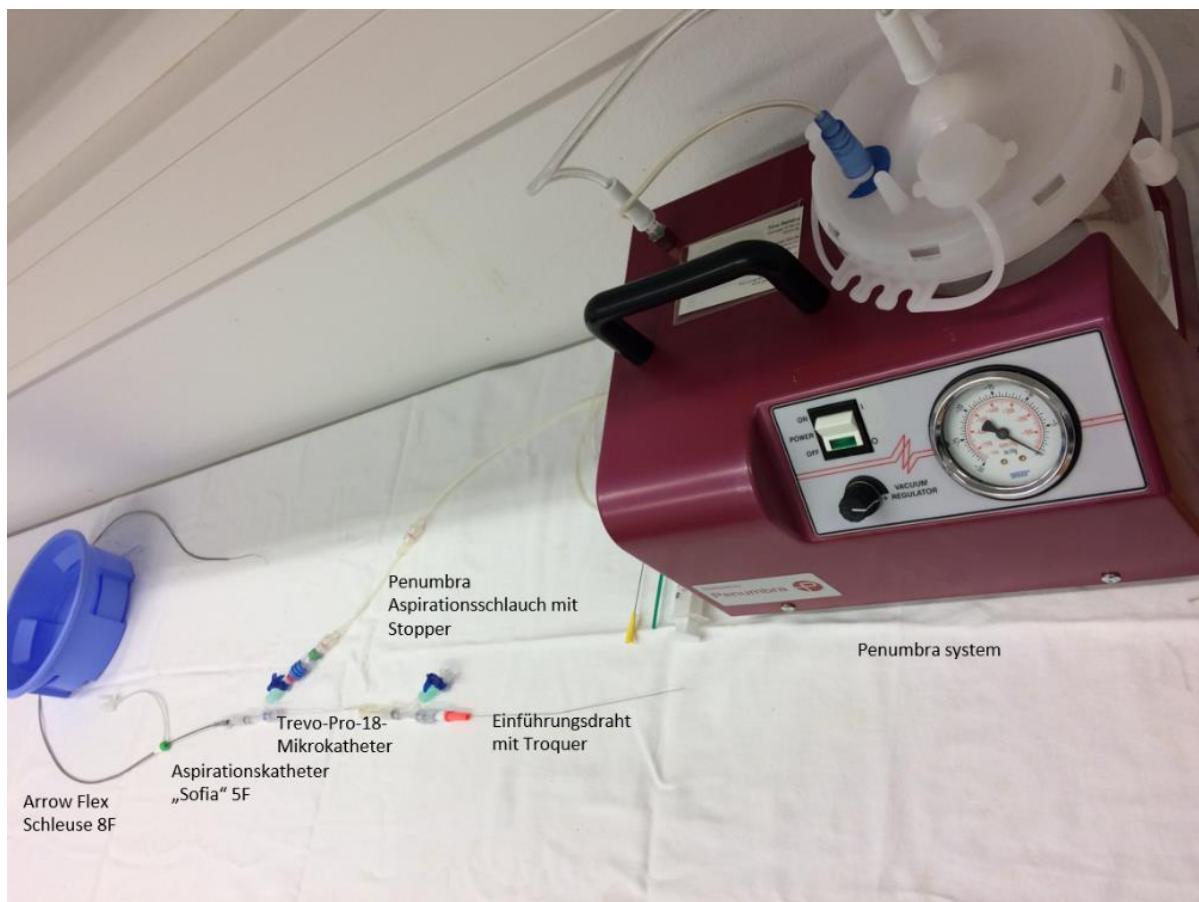


Abbildung 14: Instrumente für die ADAPT (Darstellung der Instrumente vor dem Versuch mit der Aspirationspumpe).¹⁸

¹⁸ Quelle: eigene Darstellung

Aspirationskatheter

Für die *ADAPT (a-direct-aspiration-first-pass-technique)* wird ein Aspirationskatheter benötigt. In diese Studie wird der Aspirations-Katheter *SOFIA (soft torqueable catheter optimized for intracranial access)* (5 F , *Microvention, USA*) verwendet (siehe Abbildung 15). Dieser besteht aus einer extrafeinen Metallspirale und einem Metallgitter, überzogen von unterschiedlich flexiblen Kunststoffschichten, die Richtung Spitze immer weicher werden. Deshalb besitzt dieser Katheter eine sehr flexible und weiche Spitze, die sowohl eine reibungslose, aber auch eine kontrollierte und stabile Navigation durch die Gefäße ermöglicht. Außerdem besitzt der Katheter eine röntgendichte Markierung am distalen Ende.



Abbildung 15: Aspirationskatheter (*SOFIA 5 F, Microvention, USA*). Beispielbild eines Aspirationskatheters mit einem Thrombus an der Katheterspitze.¹⁹

Aspirationspumpe

Um den Verlust von Mikrothromben zu minimieren, sollte die Entfernung des *stent-Thrombus-Komplexes* unter Aspiration erfolgen. In dieser Studie wird die Aspiration durch die Aspirationspumpe (*Penumbra, USA*) durchgeführt (siehe Abbildung 16). Diese Pumpe besteht aus einer Vakuumpumpe, die durch einen Verbindungsschlauch mit einem Filter an einen Auffangbehälter angeschlossen ist. An den Behälter ist ein Einführschlauch mit einem on/off Ventil angeschlossen, der den Aspirationskatheter mit der Pumpe verbindet. An der Pumpe befindet sich ein Vakuumregulator und eine Unterdruckanzeige für bessere Steuerbarkeit. Um den Kollaps des Gefäßes zu verhindern, wird ein konstanter Druck von ca. -600 mmHg während der gesamten Aspiration erzeugt.

¹⁹ Quelle: eigene Darstellung



*Abbildung 16: Aspirationspumpe (Penumbra, USA). Penumbraaspirationspumpe aufgebaut mit ihrem Auffangbehälter und Verbindungsschlauch.*²⁰

Ablauf:

Vorab werden die zwei Hämostaseventile mit jeweils einem 3-Wege-Hahn an den *trevo-pro-18*-Mikrokatheter und an den distalen Aspirationskatheter *SOFIA* angeschlossen. Zunächst werden die Katheter und Schleusen mit Hilfe der 0,9 %-NaCl-Lösung und den 20 ml-Spritzen entlüftet. Anschließend wird der Mikrodraht in den *trevo-pro-18*-Mikrokatheter eingeführt. Dieser wird wiederum in den Aspirations-Katheter hineingeschoben und der Katheter in der *arrow-flex*-Schleuse platziert. Die ineinander geschobenen Katheter und die Schleuse werden entlüftet. Nachdem der Thrombus im M1-Segment, beziehungsweise in der A. cerebri media, positioniert wird, werden die lange Schleuse und die ineinander geschobenen Instrumente Mikrodraht, Mikrokatheter und Schleuse bis zur A. carotis communis in das Modell eingebracht. Ab hier wird zuerst der Mikrodraht ein paar Zentimeter vorgeschoben, danach der *trevo-pro-18*-Mikrokatheter, dann der Aspirationskatheter und zuletzt die *arrow-flex*-Schleuse. Dies wird so oft wiederholt, bis sich der Mikrodraht, der Mikrokatheter und der *SOFIA* unmittelbar

²⁰ Quelle : eigene Darstellung

proximal vom Thrombus befinden, allerdings wird dabei die *arrow-flex*-Schleuse nur bis zur subpetrösden ACI vorgeschoben. Mikrodraht und Mikrokatheter werden entfernt. Anschließend wird der *SOFIA* mit der *Penumbra*-Pumpe verbunden und die Aspiration gestartet. Der Thrombus sollte vor Ort in den *SOFIA* aspiriert werden. Falls der *SOFIA* durch den Thrombus verstopft wird, sollte der *SOFIA* in die lange Schleuse zurückgezogen werden, die sich in der subpetrösden ACI befindet. Dies erfolgt unter Verwendung einer zusätzlichen manuellen Aspiration mit einer 20 ml Spritze an dem *SOFIA*. Das Manöver wird so oft wiederholt, bis der Thrombus vollständig entfernt wird.

2.3.2 *BGC plus stent retriever*-Technik

Bei der *BGC plus stent retriever*-Technik wird der *balloon-guide-catheter* in der subpetrösden ACI positioniert. Der Thrombus wird mittels Mikrokatheter und Mikrodraht durchbohrt, wobei sich der Mikrodraht im Mikrokatheter befindet. Nachdem der Mikrokatheter den Thrombus passiert, wird der Mikrodraht aus dem Mikrokatheter entfernt. Mit Hilfe einer Einführhilfe wird der *stent retriever* in den Mikrokatheter eingeführt und bis an die Spitze des Mikrokatheters vorgeführt. Anschließend entfaltet sich der *stent retriever* durch das Zurückziehen des Mikrokatheters und Fixierung des *stent retrievers* in Position. Der Thrombus liegt im proximalen Drittel des *stent retrievers*. Der Ballon des *BGC* wird mit einer Kochsalz-Lösung kurz vor der Entfernung des *stent*-Thrombus-Komplexes aufgepumpt, sodass der Blutfluss kurzfristig unterbunden wird. Nach drei Minuten wird der *stent retriever* in den *BGC* unter simultanem Blutflussarrest und maschineller Aspiration über den *BGC* zurückgezogen. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis der Thrombus vollständig entfernt wird.

Balloon-guide-catheter

Die „*balloon-guide-catheter (BGC) plus stent retriever*-Technik“ (Stryker Neurovascular, USA) (siehe Abbildung 17) umfasst den Einsatz von einem Aspirations-Führungskatheter mit einem am distalen Ende angebrachten nachgiebigen Silikonballon als eine Art Manschette um das eigentliche Lumen. Der *BGC* hat die Aufgabe den Blutfluss vorübergehend zu unterbrechen, um weitere Mikroembolien in der Peripherie zu verhindern. Er besteht aus einem Geflecht verstärkter Katheter mit koaxialen Lumina und einer variablen Steife. Ein abgezweigter Luer-Ansatz ist am proximalen Ende ebenfalls zu finden. Der *BGC* kann nur in der extrakraniellen ACI verwendet werden, d.h. proximal des petrösden Abschnitts.

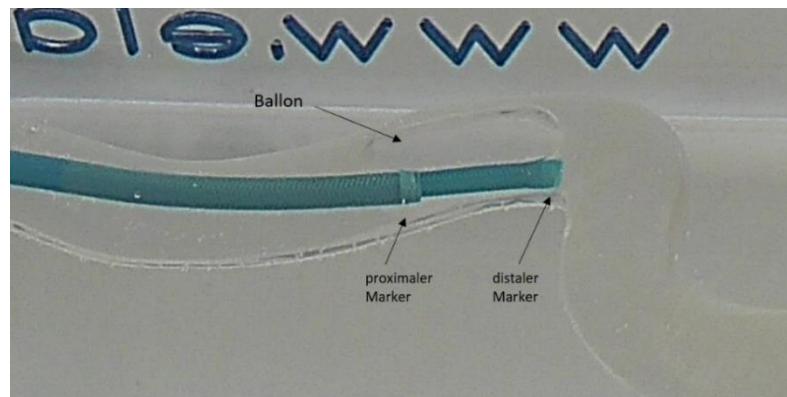


Abbildung 17: Balloon-guide-catheter (Stryker Neurovascular, USA). Abbildung eines BGCs mit gefülltem Ballon in der ACI des Gefäßmodells. ²¹

Stent retriever

Hier handelt es sich um einen *stent retriever* (*trevo*, *Stryker Neurovascular, USA*) (siehe *Abbildung 18*), der in einem Mikrokatheter gefaltet bis zum Thrombus geführt werden kann. Nachdem dieser Mikrokatheter den Thrombus passiert, kann der *stent retriever* im Bereich des Thrombus entfaltet werden. Dieser *stent retriever* besteht aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Mischung. Diese Mischung hat die Eigenschaft sich trotz vorheriger Verformung an die ursprüngliche Form zu erinnern. Man nennt es „Memorymetall“ oder „Formgedächtnis-Metall“. Dank dieser Eigenschaft kann sich der *stent retriever* bei 37° Celsius und innerhalb von ca. drei Minuten vollständig ausdehnen und sich somit in dem Thrombus verfangen. Der *stent retriever* ist fest mit dem *pusher*-Draht verbunden und kann nicht abgelöst werden.

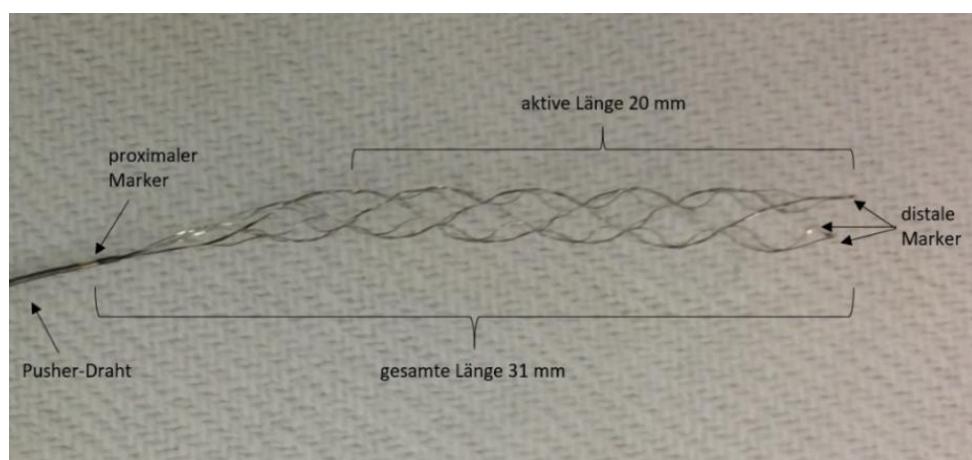


Abbildung 18: Stent retriever (trevo, Stryker Neurovascular, USA). Aufbau und Größe eines stent retrievers. ²²

²¹ Quelle : eigene Darstellung

²² Quelle : eigene Darstellung

Ablauf:

Für die Anwendung dieser Technik werden ein (*BGC*) mit einem 7 F-Außendurchmesser und Einführungshilfe, eine kurze Einführungsschleuse mit 9 F-Außendurchmesser, ein *Penumbra*-Pumpe-System, ein *trevo-pro-18*-Mikrokatheter, ein *stent retriever*, ein Mikrodraht, drei Hämostase-Ventile mit jeweils einem 3-Wege-Absperrhahn, zwei 20 ml-Spritzen, eine 1 ml-Spritze und ein Führungsdraht-Drehmoment-Gerät („*torquer*“) benötigt (siehe Abbildung 19).

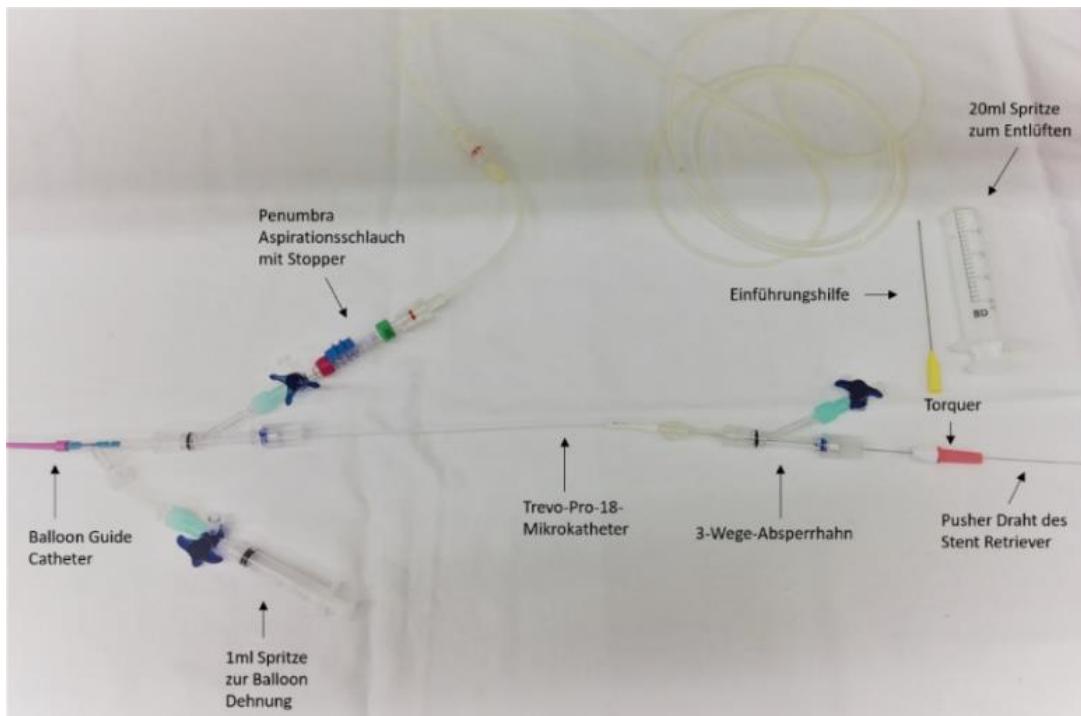


Abbildung 19: Instrumente für die BGC und stent retriever-Technik. Darstellung aller Katheter, stent retriever und Utensilien bereit für den Versuch.²³

Als erstes werden zwei Hämostase-Ventile mit jeweils einem 3-Wege-Absperrhahn an den *BGC* und an den Mikrokatheter angebracht. Danach werden beide Katheter vollständig mittels 0,9 %-NaCl-Lösung und 20 ml-Spritzen entlüftet. Es folgt die Entlüftung des Ballons mit der 20 ml-Spritze am Ballonansatz. Anschließend wird die Ballondichtigkeit überprüft, indem er mit 1 ml NaCl-Lösung gefüllt wird. Der Ballon wird wieder entleert.

In der Folge wird der Mikrodraht in den *trevo-pro*-Mikrokatheter bis zu dessen Spitze eingebbracht und dieser wiederum in den *BGC*. Die ineinander geschobenen Katheter und Schleusen werden erneut entlüftet. Der *BGC* wird mit der Spitze in der subpetrōsen ACI

²³ Quelle : eigene Darstellung

platziert. Der Mikrodraht und der Mikrokatheter werden vorgeschoben und der Thrombus wird vorsichtig passiert. Die Mikrokatheterspitze wird im distalen M2-Segment platziert. Der Mikrodraht wird entfernt, der *stent retriever* (*trevo-pro-vue* 4 x 20 mm, *Stryker, USA*) in den Mikrokatheter eingeführt und bis an die Spitze des Mikrokatheters vorgeführt. Durch Zurückziehen des Mikrokatheters und gleichzeitiger Fixierung des *stent retrievers* wird der letztere so entfaltet, das der Thrombus sich an der unteren Hälfte des *stent retrievers* befindet. Dann wird drei Minuten gewartet. Währenddessen wird die *Penumbra*-Pumpe an den *BGC* angeschlossen, der Ballon mit 1 ml NaCl inflatiert und die Aspiration gestartet. Nach den drei Minuten wird der *stent retriever* mit dem Thrombus in den *BGC* zurückgezogen, dies erfolgt bei ununterbrochener Aspiration. Nach Entfernen des *stent retrievers* wird der *BGC* für 10 Sekunden unter Aspiration belassen. Anschließend wird der Ballon des *BGC* deflatiert. Der Vorgang wird so oft wiederholt, bis die vollständige Entfernung des Thrombus erreicht wird.

2.4 Ergebniserfassung und statistische Methode

Die Ergebnisse der beiden Rekanalisationstechniken werden nach den folgenden vier Kriterien ausgewertet: Anzahl der Rekanalisationsmanöver, entstandene Mikro- und entstandene Makroembolien und Rekanalisationsdauer. Die Auswertung erfolgt anhand von Versuchsprotokollen und Video- und Fotoaufnahmen (siehe *Abbildung 8* und *Abbildung 20*).

Versuch Nr.:	Datum:		
Anfang			
Ende			
Rekanalisationsdauer			
Thrombusposition			
Anzahl der Rekanalizationsmanöver			
Auftreten von Mikroembolien	Ja		Nein
Anzahl			
Auftreten von Embolien in neuen Territorien	Ja		Nein
Anzahl			
Beschreibung:			

Abbildung 20: Dokumentationsbogen für die Modellversuche.²⁴

Die Rekanalisationsdauer, die entstandenen Mikroembolien, die aufgetretenen Embolien in der A. cerebri anterior sowie die Anzahl der Rekanalisationsmanöver pro Versuch bei den jeweiligen Techniken und Thrombenarten werden mit Hilfe von Medianwerten und Interquartilbereichen zusammengefasst. Diese werden in *box-plots* zur besseren Visualisierung dargestellt. Die Techniken werden wiederum mit dem „Chi-Quadrat-Test“ und dem „Mann-Whitney-U-Test“ miteinander verglichen. Außerdem wird die Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um alpha-Fehler zu korrigieren.

In dieser Studie ist der p-Wert von <0,0125 als statistisch signifikant zu betrachten.

²⁴ Quelle : eigene Darstellung

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 24 Versuche durchgeführt, 6 Versuche pro Technik und pro Thrombus-Art.

3.1 ADAPT mit roten Thromben

Der schnellste *ADAPT*-Versuch mit den erythrozytenreichen Thromben dauerte drei Minuten, der längste 17 Minuten. Hier betrug der Median 11 Minuten. Ein bis zwei Rekanalisationsmanöver waren notwendig, um den Thrombus zu entfernen. Hier lag ein Medianwert von zwei vor. Beim Versuch Nr. 2 verstopfte sich die Katheterspitze, dadurch blieb ein Drittel des Thrombus vor der ACM Bifurcation, welcher bei dem zweiten Rekanalisationsmanöver entfernt werden konnte. Im Versuch Nr. 3 löste sich ein Teil des Thrombus und wanderte in das M2-Segment der ACM. Dieser Teil konnte beim zweiten Manöver vollständig entfernt werden. Während des Versuches trat eine periphere Mikroembolie in der ACM auf. Auch während des Versuches Nr. 4 lösten sich zwei Thrombusteile. Einer wanderte in die Peripherie der ACM und der zweite Teil steckte im M2-Segment der ACM fest, ohne Aspirationserfolg. Im Versuch Nr. 5 waren auch zwei Rekanalisationsmanöver notwendig. Zuerst konnte der Thrombus teilweise aspiriert werden. Ein Teil davon schob sich in das M2-Segment, er konnte dennoch vollständig aspiriert werden (siehe Abbildung 21).

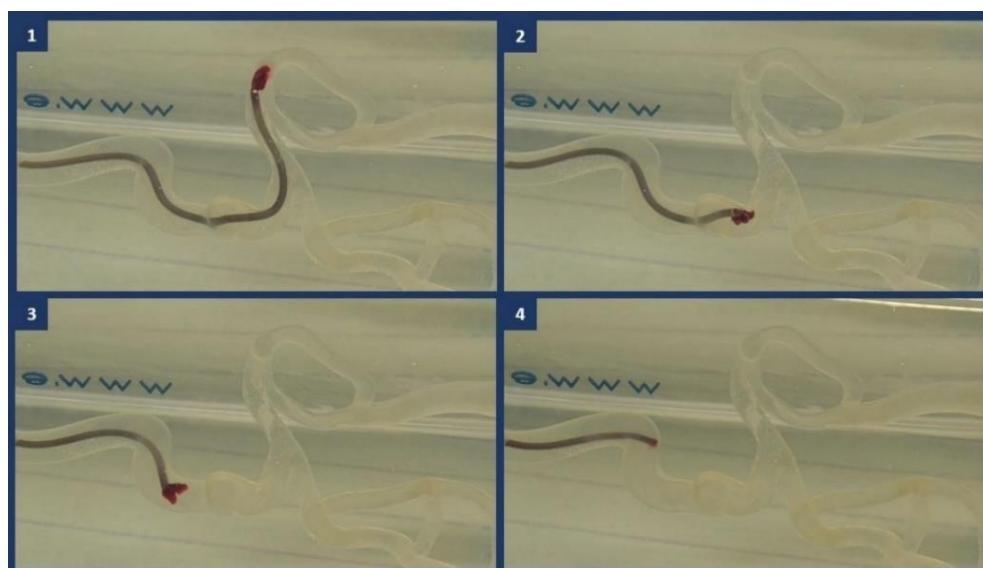


Abbildung 21: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der ADAPT mit rotem Thrombus. Hier konnte der Thrombus erst bei der Entfernung des Katheters vollständig aspiriert werden.²⁵

²⁵ Quelle : eigene Darstellung

Insgesamt traten während der sechs Versuche nur zwei periphere Mikroembolien auf, was einer Rate von 2/6 entsprach. Darüber hinaus gab es mit einer Rate von 2/6 eine Embolie in der A. cerebri anterior, dies trat während der Aspiration beim Versuch Nr. 4 und Nr. 5 auf (siehe Tabelle 4).

Versuch	Rekanalisations-dauer	Anzahl der Rekanalisations-manöver	Periphere Embolien in der MCA	Embolien in der ACA
I	17	1	0	0
II	11	2	0	0
III	15	2	1	0
IV	9	1	1	1
V	11	2	0	1
VI	3	1	0	0

Tabelle 4: Ergebnisse der sechs Versuche mit der ADAPT – a direct aspiration first pass technique mit roten Thromben.²⁶

3.2 ADAPT mit weißen Thromben

Die fibrinreichen Thromben in den sechs ADAPT Versuchen konnten alle mit einem Rekanalisationsmanöver vollständig entfernt werden. Dies geschah innerhalb von vier bis sieben Minuten bei einer Mediandauer von fünf Minuten. Während der Versuche traten periphere Embolien in drei Versuchen auf. Dies konnte beispielweise im Versuch Nr. 1 beobachtet werden. Hier konnte nur ein Drittel des Thrombus durch die etwas feste Konsistenz in dem Katheter aspiriert werden. Der Rest hing ungeschützt an der Spitze des Katheters. Beim Rückzug des Katheters in die lange Schleuse lösten sich zwei Mikroembolien in der ACM-Peripherie. Auch im Versuch Nr. 2 blieb der Thrombus an der Spitze des Katheters, was eine Mikroembolie in der ACM-Peripherie auslöste. Die vollständige Entfernung des restlichen Thrombus konnte auch hier erreicht werden. Wie in den zwei Versuchen zuvor blieb im Versuch Nr. 4 der Thrombus an der Spitze des Katheters hängen. Der Hauptteil konnte vollständig entfernt werden. Allerdings kam es zu drei peripheren Mikroembolien. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass bei allen sechs Versuchen der Thrombus nicht vollständig aspiriert werden konnte, so dass ein Teil ungeschützt an der Spitze des Katheters verblieb (siehe Abbildung 22).

²⁶ Quelle : eigene Darstellung

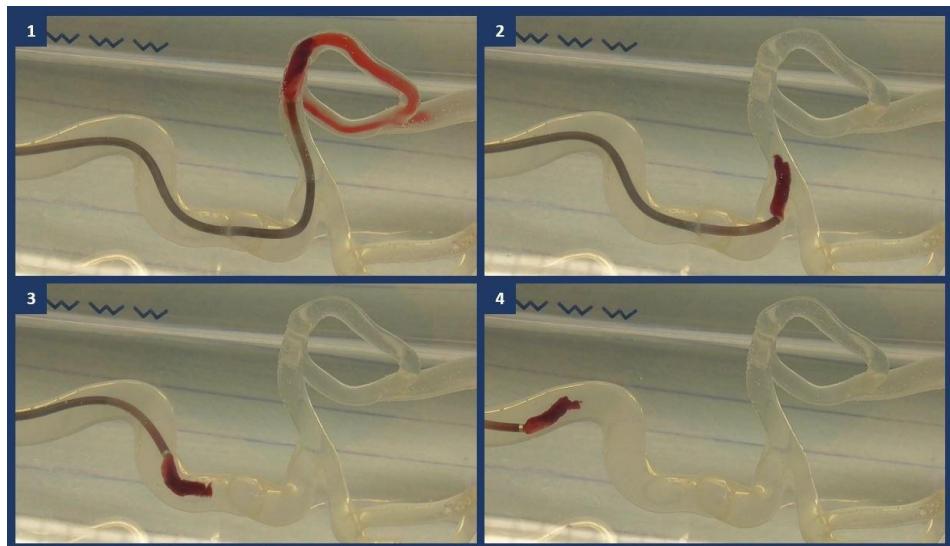


Abbildung 22: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der ADAPT mit weißem Thrombus. Hier blieb der Thrombus bis zum Schluss ungeschützt.²⁷

Bei diesen sechs Versuchen kamen keine Embolien in der A. cerebri anterior vor (siehe Tabelle 5).

Versuch	Rekanalisationsdauer	Anzahl der Rekanalisationsmanöver	Periphere Embolien in der MCA	Embolien in der ACA
I	7	1	2	0
II	6	1	1	0
III	5	1	0	0
IV	5	1	3	0
V	5	1	0	0
VI	4	1	0	0

Tabelle 5: Ergebnisse der sechs Versuche mit der ADAPT – a direct aspiration first pass technique mit weißen Thromben.²⁸

3.3 Balloon-guide-catheter plus stent retriever mit roten Thromben

Die Versuche des BGCs plus stent retriever bei den roten Thromben dauerten zwischen neun und 17 Minuten, mit einem Median von zehn Minuten. Hier waren ein bis drei Rekanalisationsmanöver nötig, mit einem Median von einem Rekanalisationsmanöver. In allen Versuchen konnte beobachtet werden, wie sich der Thrombus auf Höhe des Arteria carotis siphons von dem stent retriever trennte. Im Versuch Nr. 1 und 3 konnte trotzdem

²⁷ Quelle : eigene Darstellung

²⁸ Quelle : eigene Darstellung

der Thrombus vollständig und ohne Komplikationen entfernt werden. Bei den Versuchen Nr. 2, 4, 5 und 6 traten bei den Versuchen periphere Mikroembolien auf, mit einem Medianwert von eins. Während des Versuches Nr. 2 löste sich der Thrombus von dem *stent retriever* auf Höhe des Arteria carotis siphons. Nachdem der *stent retriever* aus dem System entfernt war, reichte die Aspirationskraft nicht, um den Thrombus zu aspirieren, und ein zweites Rekanalisationsmanöver war hierfür notwendig. Während des zweiten Rekanalisationsmanövers wanderte der Thrombus zur Spitze des *BGCs*. In Folge dessen konnte der Thrombus durch den *flow-arrest* und *flow-reversal* in den *BGC* aspiriert werden. Insgesamt entstand eine periphere Mikroembolie. Im Versuch Nr. 4 löste sich ebenfalls der Thrombus vom *stent retriever* auf Höhe des Arteria carotis siphons. Nach dem zweiten Rekanalisationsmanöver konnte nur ein minimaler Teil des Thrombus entfernt werden. Erst nach dem dritten Manöver wurde der Thrombus vollständig entfernt. Hier bildete sich eine Mikroembolie in der ACM-Peripherie. Im Versuch Nr. 5 und 6 konnten die Thromben bei dem ersten Rekanalisationsmanöver aspiriert werden, allerdings bildeten sich Mikroembolien (siehe Abbildung 23).

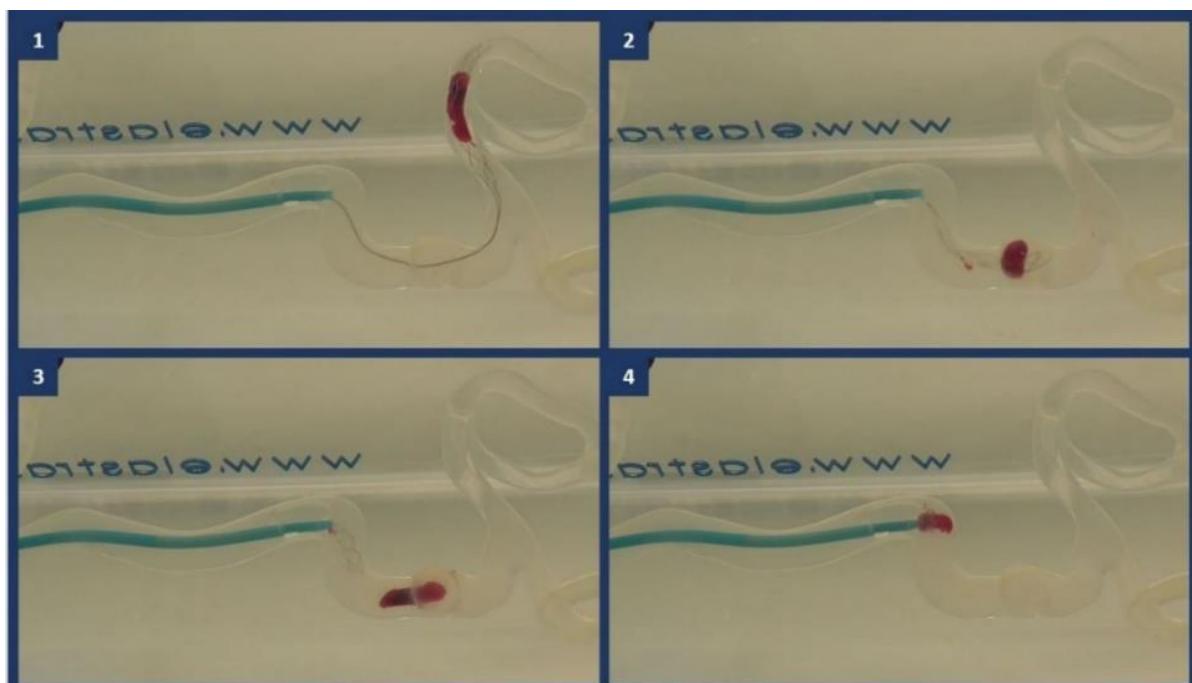


Abbildung 23: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der BGC und *stent retriever*-Technik mit rotem Thrombus. Hier löste sich der Thrombus von dem *stent retriever*.²⁹

²⁹ Quelle: eigene Darstellung

Bei allen sechs Versuchen waren keine Embolien in der A. cerebri anterior zu sehen (siehe Tabelle 6).

Versuch	Rekanalisationsdauer	Anzahl der Rekanalisationsmanöver	Periphere Embolien in der MCA	Embolien in der ACA
I	9	1	0	0
II	12	2	1	0
III	9	1	0	0
IV	17	3	1	0
V	10	1	1	0
VI	9	1	2	0

Tabelle 6: Ergebnisse der sechs Versuche mit der BGC und stent retriever mit roten Thromben.³⁰

3.4 **Balloon-guide-catheter plus stent retriever mit weißen Thromben**

Die Versuche mit *BGC plus stent retriever* bei den weißen Thromben verzeichneten einen Median von zehn Minuten bei der Rekanalisationsdauer. Der schnellste Versuch dauerte neun Minuten und der längste zehn Minuten. Alle sechs Versuche waren nach einem einzigen Rekanalisationsmanöver abgearbeitet. Eine periphere Embolie trat mit einer Rate von eins zu sechs auf. Auch hier waren keine Embolien in der Arteria cerebri anterior nachweisbar. Bei allen Versuchen löste sich der Thrombus von dem *stent retriever* auf Höhe des Arteria carotis siphons, trotzdem konnte der Thrombus nach dem Rückzug des *stent retrievers* in den *BGC* durch den *flow-arrest* und *flow-reversal* aspiriert werden. Nur im Versuch Nr. 2 kam es zur Bildung einer peripheren Mikroembolie (siehe Abbildung 24 und Tabelle 7).

³⁰ Quelle: eigene Darstellung

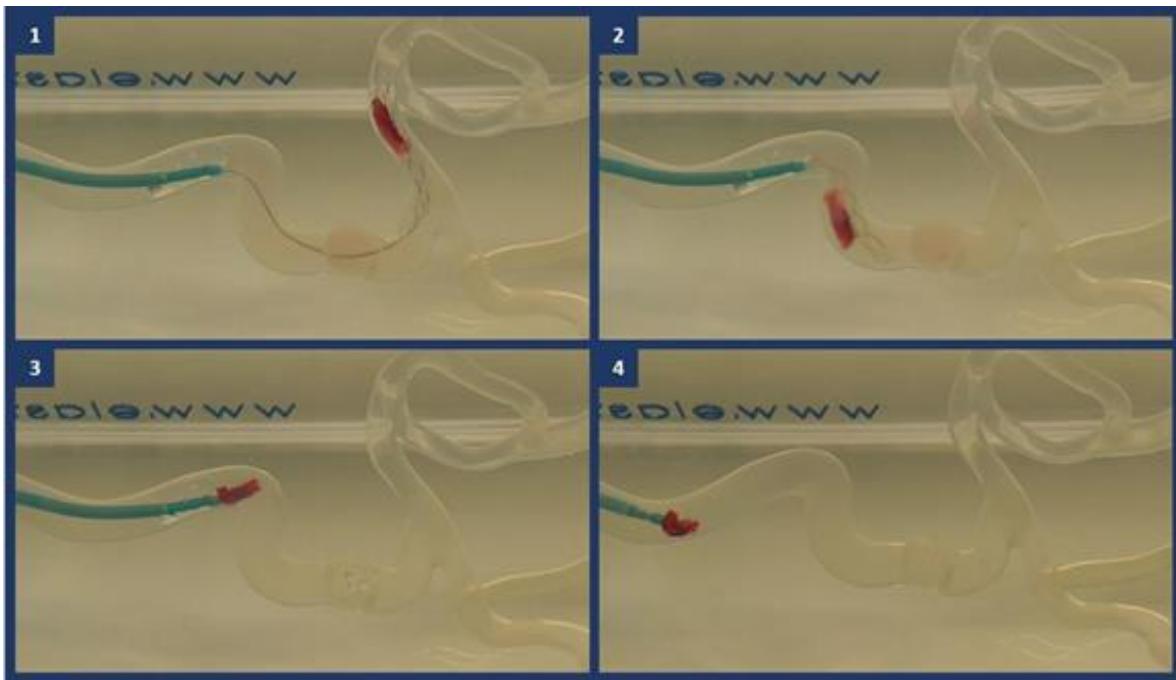


Abbildung 24: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der BGC und stent retriever-Technik mit weißem Thrombus. Hier löste sich der Thrombus von dem stent retriever, konnte aber vollständig aspiriert werden.³¹

Versuch	Rekanalisationsdauer	Anzahl der Rekanalisationsmanöver	Periphere Embolien in der MCA	Embolien in der ACA
I	10	1	0	0
II	10	1	1	0
III	10	1	0	0
IV	10	1	0	0
V	9	1	0	0
VI	10	1	0	0

Tabelle 7: Ergebnisse der sechs Versuche mit der BGC und stent retriever mit weißen Thromben.³²

3.5 Rekanalisationsdauer

Die Ergebnisse zur Rekanalisationsdauer der zwei verschiedenen Techniken, bei denen zwei unterschiedliche Thromben zum Einsatz kamen, wurden in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe *Tabelle 8*).

³¹ Quelle: eigene Darstellung

³² Quelle: eigene Darstellung

Rekanalisationsdauer							
Thrombenart	Technik	min	Q1	Median	Q3	max	
Erythrozytenreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	3	9,5	11	14	17	
	<i>BGC plus stent retriever</i>	9	9	10	11,5	17	
Fibrinreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	4	5	5	5,75	7	
	<i>BGC plus stent retriever</i>	9	10	10	10	10	

Tabelle 8: Ergebnisse der 24 Versuche mit Hinsicht auf die Rekanalisationsdauer.³³

Hier ließ sich erkennen, dass bei den erythrozytenreichen Thromben die *BGC plus stent retriever*-Technik am wenigsten Zeit brauchte. Bei derselben Thrombenart stand an zweiter Stelle die *ADAPT* mit einem Medianwert von 11 Minuten. Die Reihenfolge der Techniken in Abhängigkeit von ihrer Rekanalisationsdauer stellte sich bei den fibrinreichen Thromben anders dar als bei den erythrozytenreichen Thromben. An erster Stelle stand die *ADAPT* mit einem Medianwert von fünf Minuten. Hierauf folgte die *BGC plus stent retriever*-Technik mit einem Medianwert von zehn Minuten. Somit ließ sich feststellen, dass anhand der Rekanalisationsdauer die *BGC plus stent retriever*-Technik bei den erythrozytenreichen Thromben am besten geeignet war, auch wenn mit einem p-Wert von 0,8062 keine statistische Signifikanz vorlag. Die *ADAPT* wies bei den fibrinreichen Thromben die niedrigste Rekanalisationsdauer auf und schnitt somit im Vergleich am besten ab. Dies ließ sich mit einem statistisch signifikanten p-Wert von 0,003414 belegen.

Dieses Ergebnis wurde in der Abbildung 25 in Form eines *box-plots* verdeutlicht.

³³ Quelle : eigene Darstellung

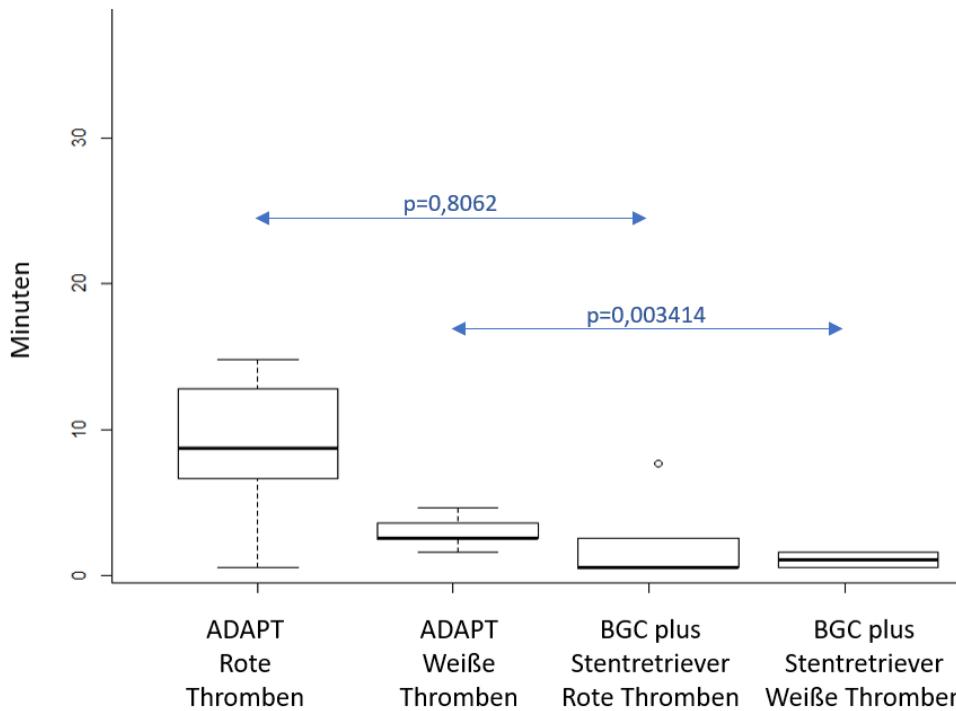


Abbildung 25: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Rekanalisationsdauer.³⁴

3.6 Anzahl der Rekanalisationsmanöver

In der Tabelle 9 wurde die Anzahl der Rekanalisationsmanöver pro Versuch je nach Technik und Thrombenart aufgezeigt:

Anzahl der Rekanalisationsmanöver							
Thrombenart	Technik	min	Q1	Median	Q3	max	
Erythrozytenreiche Thromben	ADAPT	1	1	2	2	2	
	BGC plus stent retriever	1	1	1	1,75	3	
Fibrinreiche Thromben	ADAPT	1	1	1	1	1	
	BGC plus stent retriever	1	1	1	1	1	

Tabelle 9: Ergebnisse der 24 Versuche mit Hinsicht auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver.³⁵

Bei den erythrozytenreichen Thromben wurden mit der *BGC plus stent retriever*-Technik am wenigsten Rekanalisationsmanöver pro Versuch benötigt. Hier war der Medianwert eins und die Anzahl der Manöver bewegte sich zwischen einem bis maximal drei Rekanalisationsmanövern pro Versuch. An zweiter Stelle stand die *ADAPT* mit einem

³⁴ Quelle : eigene Darstellung

³⁵ Quelle : eigene Darstellung

Medianwert von zwei, wobei die Anzahl der Rekanalisationsmanöver pro Versuch eins bis maximal zwei betrug.

Bei den fibrinreichen Thromben waren beide Techniken in Bezug auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver nach den durchgeführten Versuchen gleich zu bewerten. Beide Techniken zeigten einen Medianwert von eins und bei beiden war nur ein Rekanalisationsmanöver pro Versuch notwendig.

Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten p-Werte. Diese Feststellungen ließ sich in der folgenden *Abbildung 26* durch ein *box-plot*-Diagramm darstellen.

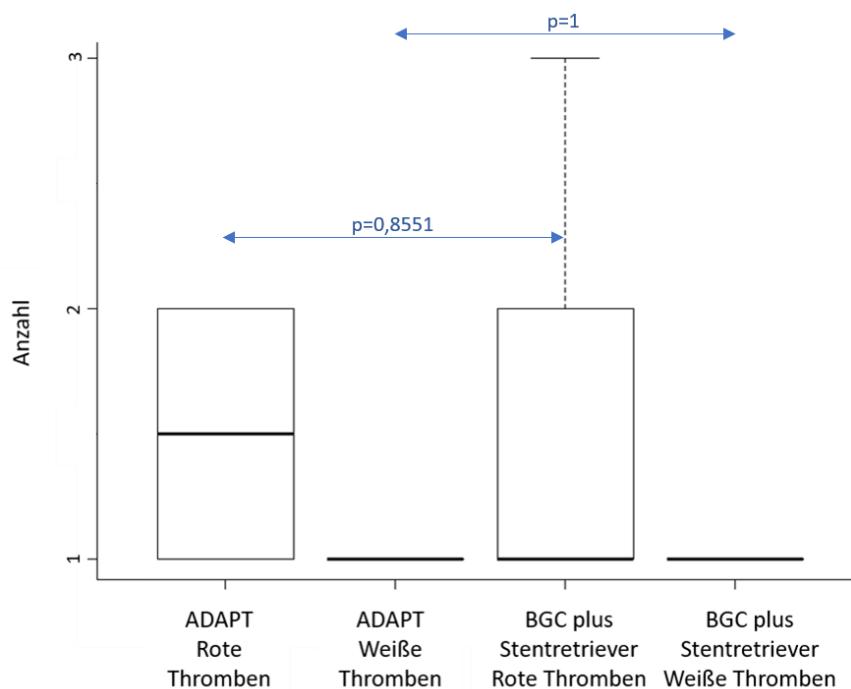


Abbildung 26: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver.³⁶

3.7 Anzahl der Mikroembolien

Ein Überblick über die entstandenen Mikroembolien pro Versuch, Technik und Thrombenart wurde in Form einer tabellarischen Darstellung angefertigt (siehe *Tabelle 10*).

³⁶ Quelle : eigene Darstellung

Anzahl der Mikroembolien						
Thrombenart	Technik	min	Q1	Median	Q3	Max
Erythrozytenreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	0	0	0	0,75	1
	<i>BGC plus stent retriever</i>	0	0,25	1	1	2
Fibrinreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	0	0	1	1,75	3
	<i>BGC plus stent retriever</i>	0	0	0	0	1

Tabelle 10: Ergebnisse der 24 Versuche in Hinsicht auf die Anzahl der Mikroembolien.³⁷

Bei Betrachtung der Medianwerte bei den erythrozytenreichen Thromben stand die *ADAPT* mit einer Rate von zwei zu sechs und einem Medianwert von null an erster Stelle. An zweiter Stelle folgte die *BGC plus stent retriever*-Technik. Bei dieser kamen maximal zwei Mikroembolien in allen sechs Versuchen mit einem Medianwert von eins vor.

Bei den fibrinreichen Thromben zeigte die *BGC plus stent retriever*-Technik maximal eine Mikroembolie in einem der sechs Versuche, die sich als Ausreißer (siehe Abbildung 27) darstellte und somit einen Medianwert von null aufwies. An zweiter Stelle war die *ADAPT* mit einem Medianwert von eins vertreten. Hier kamen insgesamt drei Mikroembolien, verteilt in drei von sechs Versuchen, vor.

Eine statistische Signifikanz konnte hier nicht festgestellt werden. Diese Daten wurden darüber hinaus in der Abbildung 27 in Form von *box-plots* zum besseren Verständnis dargestellt.

³⁷Quelle : eigene Darstellung

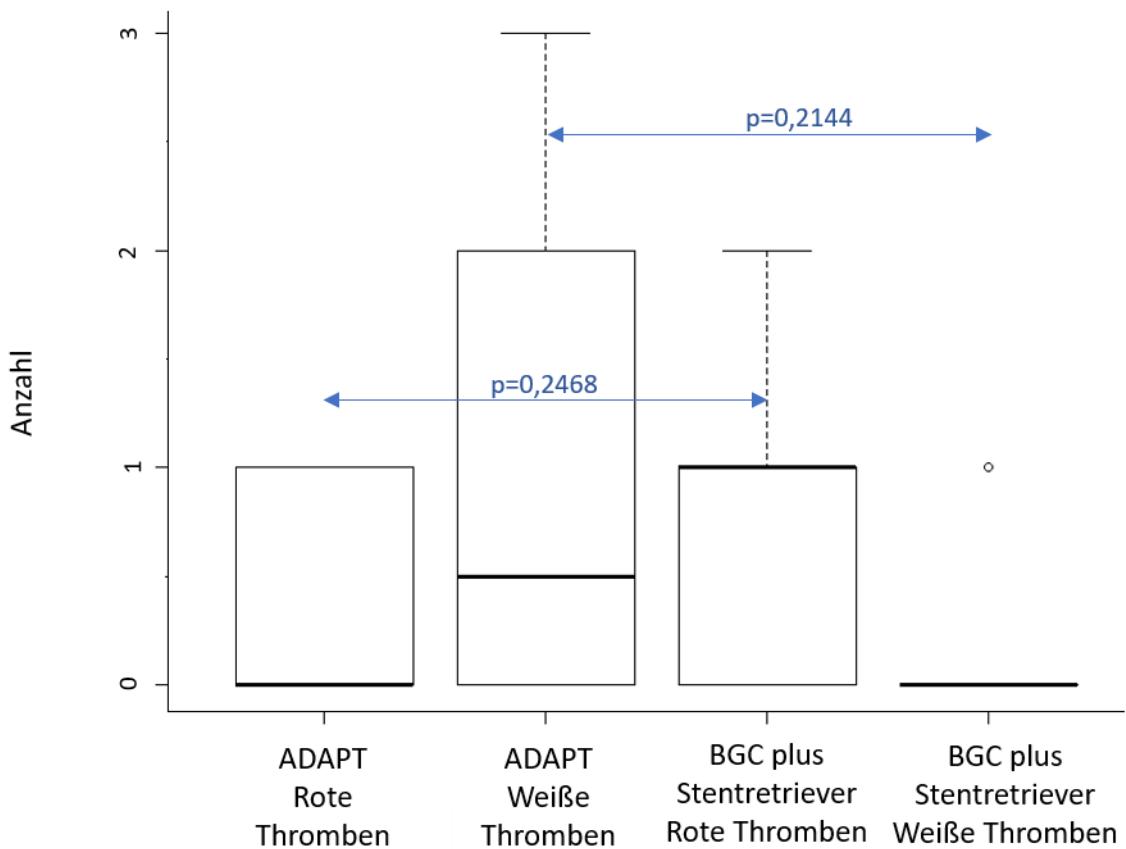


Abbildung 27 : Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Mikroembolien.³⁸

3.8 Anzahl der Makroembolien

In den 24 Versuchen kamen lediglich zwei Makroembolien vor, dies wurde in der folgenden *Tabelle 11* und in der *Abbildung 28* durch ein *box-plot*-Diagramm zur Verdeutlichung dargestellt. Die zwei entstandenen Makroembolien zeigten sich in den Versuchen vier und fünf mit *ADAPT* bei den erythrozytenreichen Thromben. Die *BGC plus stent retriever*-Technik mit einer Makroembolie-Rate von null zu sechs stellte somit die im Vergleich effizientere Technik dar. Dies ließ sich nicht durch eine statistische Signifikanz bestätigen.

Bei den zwei Techniken mit fibrinreichen Thromben wurden keine Makroembolien beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen.

³⁸ Quelle: eigene Darstellung

Anzahl der Makroembolien						
Thrombenart	Technik	min	Q1	Median	Q3	max
Erythrozytenreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	0	0	0	0,75	1
	<i>BGC plus stent retriever</i>	0	0	0	0	0
Fibrinreiche Thromben	<i>ADAPT</i>	0	0	0	0	0
	<i>BGC plus stent retriever</i>	0	0	0	0	0

Tabelle 11: Ergebnisse der 24 Versuche in Hinsicht auf die Anzahl der Makroembolien.³⁹

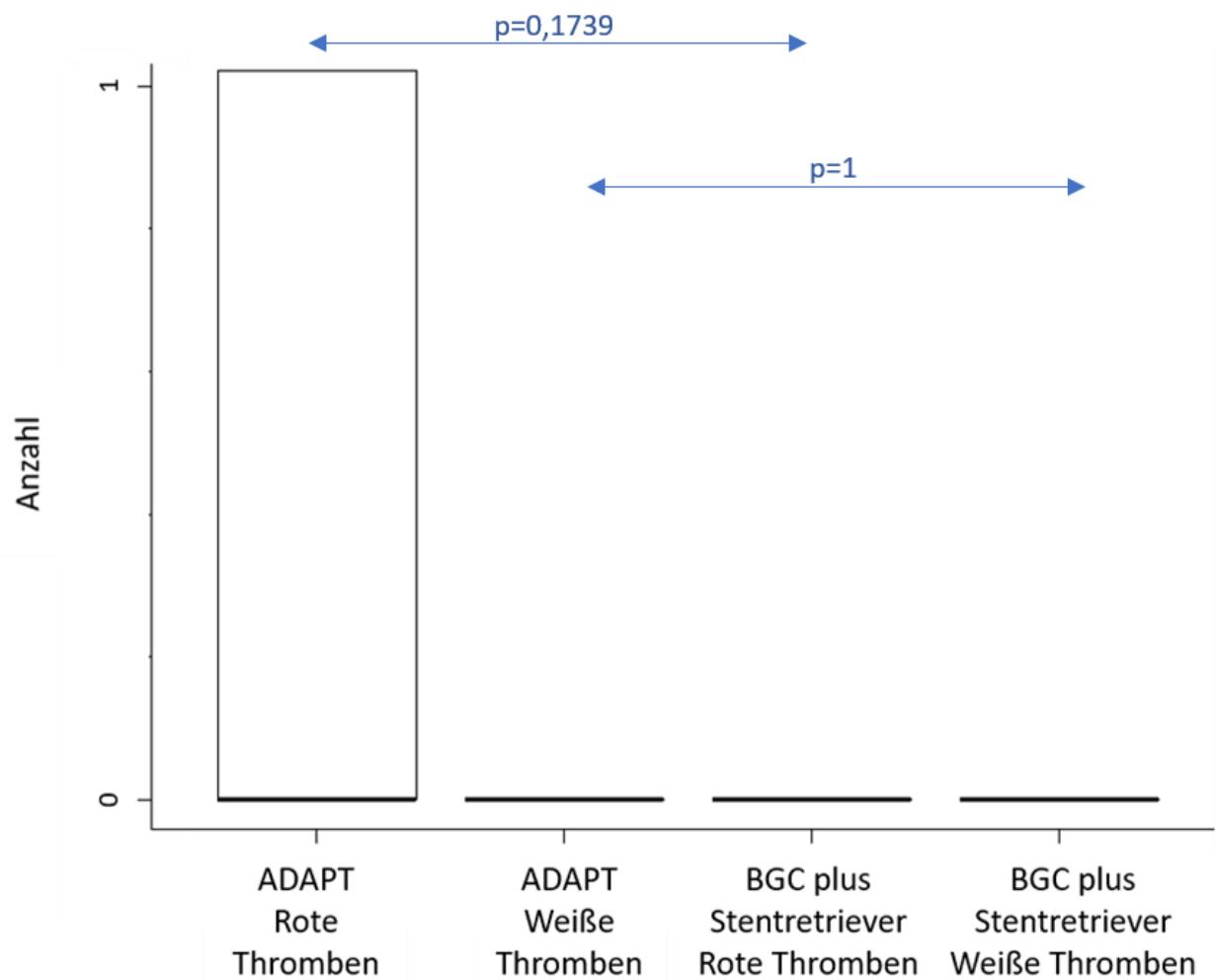


Abbildung 28: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Makroembolien.⁴⁰

³⁹Quelle: eigene Darstellung

⁴⁰Quelle: eigene Darstellung

4 Diskussion

Die durch die Autorin vorgelegte experimentelle Studie untersucht die Interaktion zwischen den zwei häufigsten Thrombektomie-Techniken (*ADAPT*, *BGC plus stent retriever*-Technik) und zwei verschiedenen Thromben (weißer/fibrinreicher und roter/erythrozytenreicher Thrombus). Diese Interaktion wird anhand von folgenden Parametern analysiert: Rekanalisationsdauer, Anzahl der Rekanalisationsmanöver, entstandene Mikroembolien und aufgetretene Embolien in der Arteria cerebri anterior (Makroembolien). Die zusammengetragenen Ergebnisse dieser Studie zeigen folgende Schlüsse: Bei den roten Thromben weist die *BGC plus stent retriever*-Technik deutlich kürzere Rekanalisationsdauern und weniger Rekanalisationsmanöver auf als die *ADAPT*. Andere Ergebnisse zeigen die Techniken bei der Entstehung von Mikroembolien bei den roten Thromben. Hier treten mit der *ADAPT* am wenigsten Mikroembolien auf im Vergleich zu der *BGC plus stent retriever*-Technik. Bei den Makroembolien können keine Unterschiede zwischen den zwei Techniken beobachtet werden. Weiterhin zeigt die *ADAPT* bei den weißen Thromben kürzere Rekanalisationsdauern als die *BGC plus stent retriever*-Technik. Bei den weißen Thromben zeigen beide Techniken bezogen auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver und die Makroembolien ähnliche Ergebnisse. Am wenigsten Mikroembolien bei den weißen Thromben treten mit der *BGC plus stent retriever*-Technik auf und somit weniger als mit der *ADAPT*.

Dieses Studienmodell ist sicherlich nicht vollkommen vergleichbar mit der Situation an einem menschlichen Körper bei einem Schlaganfall, hat jedoch einige Vorteile, wenn es um die Analyse der Interaktion zwischen Thrombus und Thrombektomie-Technik geht. Im Folgenden werden einige dieser Vorteile und mögliche Störfaktoren dargestellt.

Durch das verwendete transparente Silikon-Modell mit physiologischem Aufbau kann man die Interaktion zwischen Thrombus und Technik besser nachvollziehen. Darüber hinaus kann man durch das verwendete *blood-mimicking-fluid* als Blutersatz das Entstehen und Weiterwandern von Mikro- und Makroembolien besser betrachten. Da es sich jedoch weiterhin um ein Modell handelt, ist im direkten Vergleich zum menschlichen Körper in dem Modell die komplexe Zusammensetzung des Blutes mit seiner Gerinnungskaskade und den Blutkörperchen nicht vorhanden. Ebenso können die umfassenden Eigenschaften der Gefäßwand nur eingeschränkt simuliert werden. Ein

weiterer Punkt ist, dass hier keine simultane Lysetherapie, wie in der aktuellen Therapieempfehlung, appliziert wird. Dies könnte möglicherweise die Relevanz von Mikroembolien in den neuen Territorien verringern.

Durch die Verwendung von *blood-mimicking-fluid* wird eine bessere Visualisierung der Interaktion zwischen Thrombus und Thrombektomie im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien erzeugt. Eine dieser Studien ist die „*Risk of distal embolization with stent retriever*-Studie“ aus dem Jahr 2016, hier wurde mit Hilfe von fluoroskopischen Techniken analysiert. Wie in der aktuellen, hier vorliegenden Studie wurden ebenfalls zwei verschiedene Arten von Thromben verwendet und zwar ein harter instabiler Thrombus aus Schweineblut und Bariumsulfat, der dem cholesterinreichen Thrombus ähneln sollte, und ein weicher elastischer Thrombus, der aus humanem Blut und Thrombin hergestellt wurde. In der hier vorliegenden Arbeit ist es von großer Bedeutung, die Thromben so natürlich und realitätsnah wie möglich zu erzeugen. Aus diesem Grund wird anders als in vorangegangenen Studien ausschließlich menschliches Blut verwendet, es werden keine weiteren Bestandteile hinzugefügt (Chueh et al., 2016).

Der aktuelle Stand der Wissenschaft zeigt weiterhin auf, dass die genauere Zusammensetzung kürzlich entstandener Embolien noch nicht bis ins Detail erforscht ist, ebenso wenig wie die unzähligen möglichen Thrombenarten, die eine Embolie hervorrufen können.

Die Studie von Liebeskind et al. aus dem Jahr 2011 untersuchte anhand von hyperdensen Zeichen der ACM im CT, von Gradientenecho-MRT-Blütenartefakts und von histopathologischen Analysen, die verschiedenen Thrombenarten in 50 aufeinanderfolgenden Fällen. Hier wurde beobachtet, dass ein Zusammenhang zwischen Thrombuszusammensetzung und seiner Darstellung im CT und MRT existiert (Liebeskind et al., 2011). Wenn also durch präinterventionelle Diagnostik die Thrombenart bestimmt werden kann und verschiedene Thrombektomie-Techniken bei unterschiedlichen Thromben eine verschiedene Effektivität haben, könnte man die effektivste Thrombektomie-Technik je nach Thrombenart individuell bei jedem Schlaganfallpatienten auswählen.

Mit diesem Ziel werden in der hier vorliegenden Studie zwei verschiedene Thrombenarten bei zwei verschiedenen Thrombektomie-Techniken verwendet, um die

Unterschiede des Verhaltens während der Rekanalisation zwischen den weichen erythrozytenreichen Thromben und den festeren fibrinreichen Thromben zu erfassen.

Bei der Ergebnisbetrachtung der Rekanalisationsdauer kann festgestellt werden, dass bei den erythrozytenreichen Thromben die *BGC plus stent retriever*-Technik im Vergleich zu der *ADAPT* bessere Resultate aufweist. Dieser Unterschied ist jedoch ohne statistische Signifikanz, ähnlich wie in der „*ASTER-Studie*“ aus dem Jahr 2017, die unter anderen Studienvoraussetzungen durchgeführt wurde. Die „*ASTER-Studie*“ ist im Gegensatz zu dieser experimentellen Studie eine randomisierte klinische Studie mit 381 Patienten, die in acht Schlaganfallzentren in Frankreich durchgeführt wurde. Hier zeigt sich eine Revaskularisationsrate von 85,4 % bei der „Kontakt-Aspirations-Technik“. Dagegen hat die „*stent retriever*-Technik“ eine Revaskularisationsrate von 83,1 % ohne statistische Unterschiede (Lapergue et al., 2017). Trotzdem kann man daraus erahnen, dass die „Kontakt-Aspiration-Technik“ ähnlich effektiv ist wie die „*stent retriever*-Technik“.

Bei den fibrinreichen Thromben zeigt die *ADAPT* in der vorgelegten Arbeit kürzere Rekanalisationsdauern als die *BGC plus stent retriever*-Technik. Insgesamt ist die Rekanalisationsdauer bei den erythrozytenreichen Thromben deutlich länger als bei den fibrinreichen Thromben. Es wird angenommen, dass die Konsistenz der fibrinreichen Thromben, die deutlich stabiler als die der erythrozytenreichen Thromben sind, hierfür verantwortlich ist. Außerdem ist die Thromben-Konsistenz von großer Bedeutung bei der Entstehung von Mikro- und Makroembolien in der Peripherie. So führt ein weicherer und fragilerer Aufbau des Thrombus dazu, dass sich bei dem Kontakt mit den Rekanalisationsinstrumenten Teile des Thrombus lösen und damit neue Verschlüsse in der Peripherie entstehen können.

Dies schlägt sich ebenfalls bei der Anzahl der Rekanalisationsmanöver nieder. Auch bei diesem Kriterium schneiden die Techniken unter Verwendung von erythrozytenreichen Thromben insgesamt schlechter ab als bei den fibrinreichen Thromben und die Anzahl der Rekanalisationsmanöver ist höher. Bei den erythrozytenreichen Thromben werden unter Anwendung der *ADAPT* weniger Rekanalisationsmanöver benötigt als bei der *BGC plus stent retriever*-Technik. Hier lässt sich bei den Unterschieden keine statistische Signifikanz feststellen. Bei den fibrinreichen Thromben zeigen die zwei Techniken in Bezug auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver kaum Unterschiede. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls keine statistische Signifikanz auf.

Bei den erythrozytenreichen Thromben werden weniger periphere Mikroembolien mit der *ADAPT* beobachtet als mit der *BGC plus stent retriever*-Technik. Es wird vermutet, dass die Aspiration, die direkt an den Thromben erfolgt und nicht proximal wie bei der *BGC plus stent retriever*-Technik, hier einen positiven Effekt auf das Rekanalisationsergebnis hat. Bei der *BGC plus stent retriever*-Technik kommt es vermehrt dazu, dass der Thrombus zwischen *stent retriever* und Gefäßwand rollt und sich auf halber Strecke vom *stent retriever* löst. Die Entfernung des Thrombus kann dennoch bei jeder Versuchsdurchführung, kurz bevor der Ballon abgepumpt wird, durch Aspiration erfolgen. Es wird auf Grundlage der Versuchsergebnisse weiterhin angenommen, dass durch das Entfernen des *stents* aus dem *BGC* ein stärkeres Vakuum erreicht werden kann. Der Flussarrest zeigt einen deutlichen Vorteil bei weiteren Komplikationen durch periphere Embolien. So können die möglichen Mikroembolien nicht so leicht in die Peripherie weiterwandern wie unter Anwendung der anderen Technik. Diese Feststellung kann innerhalb der vorliegenden Studie und des gesetzten Versuchsumfangs nicht durch eine statistische Signifikanz belegt werden.

Der Vorteil des Flussarrests lässt sich bei den fibrinreichen Thromben noch deutlicher erkennen. Hier offenbart die *BGC plus stent retriever*-Technik bessere Ergebnisse als die *ADAPT*. Dies liegt vor allem daran, dass der Thrombus bei der *ADAPT* durch den Aspirationskatheter nicht vollständig aspiriert werden kann. So besteht ein erhöhtes Risiko, dass der Aspirationskatheter verstopft. Der distale Teil des Thrombus bleibt hierdurch ungeschützt, was zum Ablösen von Fragmenten führt. Dieser Unterschied hat jedoch statistisch keine signifikante Bedeutung.

Es waren bei den Versuchen zwei Makroembolien zu beobachten, die beide bei den erythrozytenreichen Thromben unter Verwendung der *ADAPT* auftraten. Diese Makroembolien haben eine maximale Größe von drei Millimetern. Bei den fibrinreichen Thromben kommen hingegen keine Makroembolien vor. Daraus lässt sich ableiten, dass wie bei den anderen Kriterien generell die erythrozytenreichen Thromben wegen ihrer instabilen Konsistenz anfälliger für die Entstehung von Makroembolien sind als die fibrinreichen Thromben.

Insgesamt kann anhand der Ergebnisse abgeleitet werden, dass die Wahl der Technik für die Rekanalisation in Abhängigkeit von der Thrombenart getroffen werden könnte. Außerdem lässt sich feststellen, dass trotz des Fehlens der statistischen Signifikanz bei

den erythrozytenreichen Thromben die *ADAPT* einen Vorteil aufweist. Bei den fibrinreichen Thromben geht die Tendenz Richtung *BGC plus stent retriever*-Technik. Diese Feststellung wird durch die Ergebnisse einer weiteren Studie aus dem Jahr 2018 untermauert. Es handelt sich um die „*Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis*“. In der o.g. Arbeit wurden fünf nicht randomisierte Studien mit 2022 Patienten analysiert. Hier bekamen 1083 Patienten eine mechanische Thrombektomie mit *BGC* und 939 Patienten eine mechanische Thrombektomie ohne *BGC*. Die Thrombuszusammensetzung wurde nicht berücksichtigt. Trotz aller dieser Unterschiede zeigte sich in der o.g. Studie, wie auch in der hier vorliegenden Studie, dass die Nutzung eines *BGCs* bessere angiographische und klinische Ergebnisse erzeugen kann (Brinjikji et al., 2018).

In der hier angefertigten Studie können nicht alle physiologischen Bedingungen simuliert werden. Dennoch gilt es in besonderem Maße, die Interaktion zwischen Technik und Thrombus während der Zeitspanne zwischen den angiographischen Bildgebungen vor und nach der Rekanalisation beurteilen zu können. Aus diesem Grund findet die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse in Form einer Videoanalyse statt. So können durch diese Studie alle Vorgänge in den Gefäßen nachvollzogen werden, die andernfalls unter fluoroskopischen Bedingungen nicht zu sehen gewesen wären.

Hinsichtlich der Relevanz der Größe von Mikroembolien kann die Studie keinen eindeutigen Bezug zu deren Auswirkungen herstellen. Insbesondere muss weiterhin untersucht werden, ob und ab welcher Größe signifikante klinische Effekte festgestellt werden können. Ebenso denkbar ist die Annahme, dass bei größeren Embolien die Gehirnperfusion nicht gefährdet wird, da Kollaterale die Blutversorgung weiterhin sicherstellen.

Aspirationskatheter und *BGC* mit größeren Lumina könnten noch bessere Ergebnisse erzielen als in der hier durchgeführten Versuchsreihe. Mit Hilfe dieser großen Lumina könnte einer Verstopfung des Aspirationskatheters vorgebeugt werden und dadurch könnten weniger Mikroembolien in der Peripherie entstehen. Die Kombination von Aspirationskatheter und *BGC* könnte eine sehr effektive Rekanalisationstechnik darstellen.

Für weitere Studien wäre es sinnvoll, weitere physiologische Bedingungen einzubeziehen. Beispielweise könnte das Silikon-Modell mit einer transparenten aber gefäßwandähnlichen Beschichtung ausgestattet werden, um das Gleiten von den Kathetern und *stent retrievern* zu verbessern. Eine andere Verbesserungsmöglichkeit wäre die Einführung von Plasma anstatt der Glycerollösung als Blutersatz. Dies würde die Simulation von einer systemischen Therapie mit einem rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivator ermöglichen. Dies könnte, wie bereits oben erwähnt, eine andere Sichtweise auf die Entstehung von Mikroembolien ergeben. Eine mögliche Erweiterung dieser Studie könnte außerdem das Einfügen einer neuen Technik, die *BGC plus stent retriever & Aspirationskatheter*-Technik, sein. So könnte höchstwahrscheinlich das rollende Phänomen des Thrombus bei der *BGC plus stent retriever*-Technik behoben werden und so deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden.

Weiterhin könnten mit einer wachsenden, gelabelten Datenmenge, die Korrelationen zwischen relevanten Parametern beinhaltet, ein vollständiges Gehirn-Arterien-Modell zusammen mit einem KI-Modell (Künstliche Intelligenz Modell) entwickelt werden. Dieses kombinierte Modell könnte beispielsweise den Blutdruck und den Blutfluss in den jeweiligen kollateralen Arterien und benachbarten Gehirnarealen analysieren. Hiermit ließen sich Vorhersagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit Hirnareale einen neuen Infarkt durch Mikroembolien, Makroembolien oder durch einen iatrogene Blutflussarrest erleiden, treffen. Mit diesen Vorhersagen könnte der behandelnde Arzt bei der Diagnose und Therapie durch KI-basierte Assistenzsysteme unterstützt werden.

Die dargestellten Optimierungsmöglichkeiten könnten für ein besseres Verständnis dieser hochrelevanten Erkrankung und für bessere Therapieentscheidungen sorgen. Entsprechende weiterführende Studien, die neue Erkenntnisse und Impulse liefern, könnten somit dazu beitragen, eine bessere Therapie bei ischämischen Schlaganfällen zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

Diese experimentelle Studie befasst sich mit der Interaktion von Thrombektomie-Techniken und dem Thrombus. Es ist das Ziel, die effizienteste von zwei Thrombektomie-Techniken, je nach Thrombenart, zu bestimmen. Die richtige Wahl dieser Technik ist bei einem ischämischen Schlaganfall von elementarer Bedeutung, um die Gehirndurchblutung schnellstmöglich und gezielt wieder zu gewährleisten.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den zwei meistverwendeten Thrombektomie-Techniken bei akuten ischämischen Schlaganfällen (*ADAPT, BGC plus stent retriever*-Technik). Bei der *ADAPT* handelt es sich um eine alleinige, direkte Aspiration des Thrombus. Bei der *BGC plus stent retriever*-Technik wird der Thrombus mit Hilfe eines *stent retrievers* zusammen mit einem distalen Blutflussarrest distal der Arteria carotis siphons und ebenfalls unter Aspiration entfernt.

Diese Techniken werden an zwei verschiedenen Thrombenarten getestet. Hier handelt es sich einerseits um erythrozytenreiche/rote Thromben und anderseits um fibrinreiche/weiße Thromben. Die erythrozytenreichen Thromben besitzen eine sehr instabile und weiche Konsistenz. Die fibrinreichen Thromben haben eine deutlich festere und stabilere Konsistenz. Beide Thromben werden aus humanem Blut hergestellt, besitzen eine Dicke von 0,5 cm und werden auf eine Länge von 1 cm gekürzt. Die erythrozytenreichen Thromben werden mit Hilfe eines *chandler-loop-systems* und eines PVC-Schlauchs in einem Wasserbad bei 37°C hergestellt, um die Blutzirkulation zu simulieren. Für die Herstellung der fibrinreichen Thromben wird das Blut in seine Bestandteile aufgeteilt (Plasma und *buffy-coat*), um anschließend das *buffy-coat* zu rekonzernieren. Daraus entsteht nach 48 Stunden ein fibrinreicher Thrombus.

Die Versuche werden an einem Silikon-Modell der rechten Arteria carotis communis mit ihren Ästen, der Arteria cerebri media und Ateria cerebri anterior, durchgeführt. Dieses Silikon-Modell ist an einer programmierbaren Kolbenpumpe angeschlossen, die den physiologischen Blutstrom simuliert. Als Blutersatz wird hier eine Glycerollösung mit ähnlicher Viskosität wie die des humanen Blutes verwendet. Mit Hilfe eines Heizstabs kann eine konstante Temperatur von 37°C eingehalten werden.

Die Herstellung der Thromben und die Durchführung der Versuche gelingen erfolgreich. Die Techniken werden nach den folgenden vier Kriterien ausgewertet:

Rekanalisationsdauer, Anzahl der Rekanalisationsmanöver, entstehende Mikro- und Makroembolien. Die Auswertung erfolgt mit dem „Chi Quadrat“- und dem „Mann Whitney U“-Test. Diese werden mit der „Bonferroni“-Korrektur überprüft um alpha-Fehler zu detektieren. Aus diesem Grund wird ein p-Wert von kleiner oder gleich 0,0125 als signifikant festgelegt. Zur Dokumentation werden Versuchsprotokolle sowie Video- und Fotoaufnahmen erstellt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die beiden Techniken an den erythrozytenreichen Thromben deutlich längere Rekanalisationsdauern aufweisen als bei den fibrinreichen Thromben. Die *BGC plus stent retriever*-Technik zeigt bei den erythrozytenreichen Thromben eine kürzere Rekanalisationsdauer als mit der *ADAPT* Technik. Was die Mikroembolien betrifft, kommen unter der *ADAPT* Technik deutlich weniger Mikroembolien als mit der *BGC plus stent retriever*-Technik bei den erythrozytenreichen Thromben vor. Beide Techniken zeigen ähnliche Ergebnisse bei der Entstehung von Makroembolien mit den erythrozytenreichen Thromben. Diese Feststellungen ergeben keine statistisch signifikanten Werte. Dennoch schneiden die *ADAPT* bei den erythrozytenreichen Thromben besser ab, denn der Thrombus kann stets vor Ort vollständig entfernt werden. Bei der *BGC plus stent retriever*-Technik kommt es oft zum Verlust des Thrombus durch den ungeschützten Verlauf des *stent-Thrombus-Komplexes*.

Bei den fibrinreichen Thromben zeigt die *ADAPT* kürzere Rekanalisationsdauern als die *BGC plus stent retriever*-Technik. Dies kann durch einen statistisch signifikanten p-Wert von 0,003414 belegt werden. Bei der *BGC plus stent retriever*-Technik tritt am wenigsten Mikroembolien auf. Beide Techniken zeigen ähnliche Ergebnisse was die Anzahl der Rekanalisationsmanöver und der Makroembolien angeht. Trotz dessen werden in allen sechs Versuchen mit der *ADAPT* eine Verstopfung des Aspirationskatheters durch das proximale Ende des Thrombus beobachtet. Dies führt dazu, dass der Thrombus ungeschützt bis zur Einführungsschleuse zurückgezogen werden muss. Es wird vermutet, dass sich dadurch mehr Mikroembolien mit der *ADAPT* als mit der *BGC plus stent retriever*-Technik lösten. Auch mit der *BGC plus stent retriever*-Technik bei den fibrinreichen Thromben ist der *stent-Thrombus-Komplex* vollständig ungeschützt. Letztlich kann durch den Flussarrest in allen sechs Versuchen der Thrombus erfolgreich entfernt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass bei den erythrozytenreichen Thromben die *ADAPT* die effektivste Thrombektomie-Technik darstellt. Außerdem zeigt sich die *BGC plus stent*-Technik als die effektivste Thrombektomie-Technik für die fibrinreichen Thromben. Somit lässt sich zusammenfassend hervorheben, dass ein Zusammenhang zwischen der Effektivität der Thrombektomie-Technik und der Komposition des Thrombus existiert. Die Wahl der Technik nach Thrombenart kombiniert mit bildgebenden Verfahren könnte in der Zukunft vielversprechende Rekanalisationserfolge erzielen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wichtigste Ätiopathogenese des ischämischen Schlaganfalls mit ihrem anatomischen Uhrsprung.....	2
Abbildung 2: Seitliche Projektion der A. cerebri anterior und A. cerebri media mit ihren Ästen in der digitalen Subtraktionsangiographie	6
Abbildung 3: Anterior-Posterior (ap)Projektion der Arteria carotis interna und ihrer Äste	7
Abbildung 4: Seitliche Projektion der A. cerebri anterior mit ihren Ästen in der digitalen Subtraktionsangiographie	8
Abbildung 5: Silikon-Modell (Elastrat Sarl, Schweiz). Gefäßmodell der rechten A. carotis communis, mit ihren Ästen. A. carotis externa, A. carotis interna in ihrem Verlauf mit dem Abgang der A. cerebri anterior und der A. cerebri media.	20
Abbildung 6: Kolbenpumpe (Shelley medical imaging technologies, Kanada), zur Simulierung des physiologischen Blutflusses.	21
Abbildung 7: Simulierung des Blutflusses in der Carotis mit einer Kolbenpumpe (SimuFlow III-Carotis Programm). Programm zur Simulierung des passenden physiologischen Flussprofils.	22
Abbildung 8: Modellaufbau des Gefäßmodells, angeschlossen an die Kolbenpumpe und bereit für die Versuchsdurchführung.	23
Abbildung 9: Kalibrierung durch Doppler Sonographie. Die Dopplermessung am Gefäßmodell dient zur Kalibrierung der Flussgeschwindigkeit im M1-Segment.....	24
Abbildung 10: Invasive Druckmessung am Gefäßmodell zur Druckkalibrierung.	25
Abbildung 11: Chandler-loop zur Simulierung von der Blutzirkulation, um Thromben unter dynamischen Bedingungen herzustellen	26
Abbildung 12: Fibrinreicher Thrombus im Plasma (48h nach Rekalifizierung des Plasmas und des buffy-coat).	27
Abbildung 13: Teilabschnitte der Arteria carotis interna mit Außendurchmesser des Gefäßmodells.	28
Abbildung 14: Instrumente für die ADAPT (Darstellung der Instrumente vor dem Versuch mit der Aspirationspumpe).	29
Abbildung 15: Aspirationskatheter (SOFIA 5 F, Microvention, USA). Beispielbild eines Aspirationskatheters mit einem Thrombus an der Katheterspitze.	30
Abbildung 16: Aspirationspumpe (Penumbra, USA). Penumbraaspirationspumpe aufgebaut mit ihrem Auffangbehälter und Verbindungsschlauch.	31
Abbildung 17: Balloon-guide-catheter (Stryker Neurovascular, USA). Abbildung eines BGCs mit gefülltem Ballon in der ACI des Gefäßmodells.	33
Abbildung 18: Stent retriever (trevo, Stryker Neurovascular, USA). Aufbau und Größe eines stent retrievers.....	33
Abbildung 19: Instrumente für die BGC und stent retriever-Technik. Darstellung aller Katheter, stent retriever und Utensilien bereit für den Versuch.....	34
Abbildung 20: Dokumentationsbogen für die Modellversuche.	36
Abbildung 21: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der ADAPT mit rotem Thrombus. Hier konnte der Thrombus erst bei der Entfernung des Katheters vollständig aspiriert werden.	37
Abbildung 22: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der ADAPT mit weißem Thrombus. Hier blieb der Thrombus bis zum Schluss ungeschützt.....	39

<i>Abbildung 23: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der BGC und stent retriever-Technik mit rotem Thrombus. Hier löste sich der Thrombus von dem stent retriever.</i>	40
<i>Abbildung 24: Beispiel eines Versuchsablaufes bei der BGC und stent retriever-Technik mit weißem Thrombus. Hier löste sich der Thrombus von dem stent retriever, konnte aber vollständig aspiriert werden.</i>	42
<i>Abbildung 25: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Rekanalisationsdauer.</i>	44
<i>Abbildung 26: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver.</i>	45
<i>Abbildung 27 : Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Mikroembolien.</i>	47
<i>Abbildung 28: Darstellung der Ergebnisse der 24 Versuche in box-plots in Hinsicht auf die Anzahl der Makroembolien.</i>	48

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: ABCD2 Score zur Risikoeinschätzung einer erneuten ischämischen Attacke in den ersten 90 Tagen. Auswertung: Punkte werden von ABCDD summiert; 0-3 Punkte: niedriges Risiko; 4-7 Punkte: hohes Risiko.</i>	9
<i>Tabelle 2: „National institutes of health stroke scale“ (NIHSS): Score zur Begutachtung des Schweregrades der neurologischen Ausfälle bei einem akuten Schlaganfall. Auswertung: 0 bis 4 Punkte werden pro Kriterium vergeben und summiert. Insgesamt sind es 13 Kriterien und maximal 42 Punkte. 0 NIHSS Punkte: Patient ist asymptatisch; 10 Punkte: Schwerer Schlaganfall.</i>	13
<i>Tabelle 3: Kontraindikationen einer Lyse-Therapie bei einem ischämischen Schlaganfall.</i>	16
<i>Tabelle 4: Ergebnisse der sechs Versuche mit der ADAPT – a direct aspiration first pass technique mit roten Thromben.</i>	38
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der sechs Versuche mit der ADAPT – a direct aspiration first pass technique mit weißen Thromben.</i>	39
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der sechs Versuche mit der BGC und stent retriever mit roten Thromben.</i>	41
<i>Tabelle 7: Ergebnisse der sechs Versuche mit der BGC und stent retriever mit weißen Thromben.</i>	42
<i>Tabelle 8: Ergebnisse der 24 Versuche mit Hinsicht auf die Rekanalisationsdauer.</i>	43
<i>Tabelle 9: Ergebnisse der 24 Versuche mit Hinsicht auf die Anzahl der Rekanalisationsmanöver.</i>	44
<i>Tabelle 10: Ergebnisse der 24 Versuche in Hinsicht auf die Anzahl der Mikroembolien.</i>	46
<i>Tabelle 11: Ergebnisse der 24 Versuche in Hinsicht auf die Anzahl der Makroembolien.</i>	48

Literatur

- Berger, K., Weltermann, B., Kolominsky-Rabas, P., Meves, S., Heuschmann, P., Böhner, J., Neundörfer, B., Hense, H. W. and Büttner, T. (1999) 'Untersuchung zur Reliabilität von Schlangenfallskalen. Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale', *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, vol. 67, no. 2, pp. 81–93.
- Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., Schoneville, W. J., Vos, J. A., Nederkoorn, P. J., Wermer, M. J. H., van Walderveen, M. A. A., Staals, J., Hofmeijer, J., van Oostayen, J. A., Lycklama à Nijeholt, G. J., Boiten, J., Brouwer, P. A., Emmer, B. J., Bruijn, S. F. de, van Dijk, L. C., Kappelle, L. J., Lo, R. H., van Dijk, E. J., Vries, J. de, Kort, P. L. M. de, van Rooij, W. J. J., van den Berg, J. S. P., van Hasselt, B. A. A. M., Aerden, L. A. M., Dallinga, R. J., Visser, M. C., Bot, J. C. J., Vroomen, P. C., Eshghi, O., Schreuder, T. H. C. M. L., Heijboer, R. J. J., Keizer, K., Tielbeek, A. V., den Hertog, H. M., Gerrits, D. G., van den Berg-Vos, R. M., Karas, G. B., Steyerberg, E. W., Flach, H. Z., Marquering, H. A., Sprengers, M. E. S., Jenniskens, S. F. M., Been, L. F. M., van den Berg, R., Koudstaal, P. J., van Zwam, W. H., Roos, Y. B. W. E. M., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R. J., Majoie, C. B. L. M. and Dippel, D. W. J. (2015) 'A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke', *The New England journal of medicine*, vol. 372, no. 1, pp. 11–20.
- Berlit, P. (2011) *Klinische Neurologie* [Online], 3rd edn, Dordrecht, Springer. Available at <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=884882>.
- Brinjikji, W., Starke, R. M., Murad, M. H., Fiorella, D., Pereira, V. M., Goyal, M. and Kallmes, D. F. (2018) 'Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis', *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 10, no. 4, pp. 335–339.
- Busch, M. A. and Kuhnert, R. (2017) *12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland* [Online] (Accessed 23 November 2020).
- Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R. J., Parsons, M. W., Oxley, T. J., Wu, T. Y., Brooks, M., Simpson, M. A., Miteff, F., Levi, C. R., Krause, M., Harrington, T. J., Faulder, K. C., Steinfort, B. S., Priglinger, M., Ang, T., Scroop, R., Barber, P. A., McGuinness, B., Wijeratne, T., Phan, T. G., Chong, W., Chandra, R. V., Bladin, C. F., Badve, M., Rice, H., Villiers, L. de, Ma, H., Desmond, P. M., Donnan, G. A. and Davis, S. M. (2015) 'Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection', *The New England journal of medicine*, vol. 372, no. 11, pp. 1009–1018.
- Chueh, J.-Y., Puri, A. S., Wakhloo, A. K. and Gounis, M. J. (2016) 'Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT', *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 8, no. 2, pp. 197–202.
- Eckstein, H.-H., Kühnl, A. and Berkefeld, J. e. a. (2020) *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracranialen Carotisstenose* [Online] (AWMF-Registernummer: 004-028) (Accessed 23 November 2020).
- Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., Pessin, M., Ahuja, A., Callahan, F., Clark, W. M., Silver, F. and Rivera, F. (1999) 'Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism', *JAMA*, vol. 282, no. 21, pp. 2003–2011.
- Giles, M. F., Albers, G. W., Amarenco, P., Arsava, E. M., Asimos, A. W., Ay, H., Calvet, D., Coutts, S. B., Cucchiara, B. L., Demchuk, A. M., Johnston, S. C., Kelly, P. J., Kim, A. S., Labreuche, J., Lavallee, P. C.,

- Mas, J.-L., Merwick, A., Olivot, J. M., Purroy, F., Rosamond, W. D., Sciolla, R. and Rothwell, P. M. (2011) 'Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study', *Neurology*, vol. 77, no. 13, pp. 1222–1228.
- Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., Dowlatshahi, D., Frei, D. F., Kamal, N. R., Montanera, W. J., Poppe, A. Y., Ryckborst, K. J., Silver, F. L., Shuaib, A., Tampieri, D., Williams, D., Bang, O. Y., Baxter, B. W., Burns, P. A., Choe, H., Heo, J.-H., Holmstedt, C. A., Jankowitz, B., Kelly, M., Linares, G., Mandzia, J. L., Shankar, J., Sohn, S.-I., Swartz, R. H., Barber, P. A., Coutts, S. B., Smith, E. E., Morrish, W. F., Weill, A., Subramaniam, S., Mitha, A. P., Wong, J. H., Lowerison, M. W., Sajobi, T. T. and Hill, M. D. (2015) 'Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke', *The New England journal of medicine*, vol. 372, no. 11, pp. 1019–1030.
- Herold, G. (2018) *Innere Medizin 2019: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln, Herold Gerd.
- Jansen, O., Brückmann, H. and Berkefeld, J. (2011) *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls: 14 Tabellen*, Stuttgart, Thieme.
- Jansen, O., Forsting, M. and Sartor, K. (2008) *Neuroradiologie: 16 Tabellen*, 4th edn, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Külkens, S., Ringleb, P. A. and Hacke, W. (2004) 'Empfehlungen der European Stroke Initiative (EUSI) zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls - Aktualisierung 2003. Teil 1: Organisation und Akutbehandlung', *Der Nervenarzt*, vol. 75, no. 4, pp. 368–379.
- Kwah, L. K. and Diong, J. (2014) 'National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)', *Journal of physiotherapy*, vol. 60, no. 1, p. 61.
- Kwiatkowski, T. G., Libman, R. B., Frankel, M., Tilley, B. C., Morgenstern, L. B., Lu, M., Broderick, J. P., Lewandowski, C. A., Marler, J. R., Levine, S. R. and Brott, T. (1999) 'Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group', *The New England journal of medicine*, vol. 340, no. 23, pp. 1781–1787.
- Lanfermann, H., Raab, P., Kretschmann, H.-J. and Weinrich, W., eds. (2015) *Klinische Neuroanatomie: Kraniale MRT und CT*, 4th edn, Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
- Lapergue, B., Blanc, R., Gory, B., Labreuche, J., Duhamel, A., Marnat, G., Saleme, S., Costalat, V., Bracard, S., Desal, H., Mazighi, M., Consoli, A. and Piotin, M. (2017) 'Effect of Endovascular Contact Aspiration vs stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial', *JAMA*, vol. 318, no. 5, pp. 443–452.
- Liebeskind, D. S., Sanossian, N., Yong, W. H., Starkman, S., Tsang, M. P., Moya, A. L., Zheng, D. D., Abolian, A. M., Kim, D., Ali, L. K., Shah, S. H., Towfighi, A., Ovbiagele, B., Kidwell, C. S., Tateshima, S., Jahan, R., Duckwiler, G. R., Viñuela, F., Salamon, N., Villablanca, J. P., Vinters, H. V., Marder, V. J. and Saver, J. L. (2011) 'CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke', *Stroke*, vol. 42, no. 5, pp. 1237–1243.
- Lyden, P. (2017) 'Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale', *Stroke*, vol. 48, no. 2, pp. 513–519.

- Machi, P., Jourdan, F., Ambard, D., Reynaud, C., Lobotesis, K., Sanchez, M., Bonafé, A. and Costalat, V. (2017) 'Experimental evaluation of stent retrievers' mechanical properties and effectiveness', *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 9, no. 3, pp. 257–263.
- Madjidyar, J., Hermes, J., Freitag-Wolf, S. and Jansen, O. (2015) 'stent-thrombus interaction and the influence of aspiration on mechanical thrombectomy: Evaluation of different stent retrievers in a circulation model', *Neuroradiology*, vol. 57, no. 8, pp. 791–797.
- Mansour, O. Y., Megahed, M. M. and Abd Elghany, E. H.S. (2015) 'Acute ischemic stroke prognostication, comparison between Glasgow Coma Score, NIH Scale and Full Outline of UnResponsiveness Score in intensive care unit', *Alexandria Journal of Medicine*, vol. 51, no. 3, pp. 247–253.
- Masuhr, K. F., Masuhr, F. and Neumann, M. *Neurologie* [Online] (Duale Reihe). Available at <http://dx.doi.org/10.1055/b-003-106487>.
- Meyne, J. K., Zimmermann, P. R., Rohr, A., Riedel, C., Hansen, H. C., Pulkowski, U., Thie, A., Holst, T., Papengut, F., Stengele, R., Schepelmann, K., Jansen, O., Deuschl, G. and Binder, A. (2015) 'Thrombectomy vs. Systemic Thrombolysis in Acute Embolic Stroke with High Clot Burden: A Retrospective Analysis', *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, vol. 187, no. 7, pp. 555–560.
- Nogueira, R. G., Lutsep, H. L., Gupta, R., Jovin, T. G., Albers, G. W., Walker, G. A., Liebeskind, D. S. and Smith, W. S. (2012) 'trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial', *The Lancet*, vol. 380, no. 9849, pp. 1231–1240.
- Olesen, J. B., Lip, G. Y. H., Hansen, M. L., Hansen, P. R., Tolstrup, J. S., Lindhardsen, J., Selmer, C., Ahlehoff, O., Olsen, A.-M. S., Gislason, G. H. and Torp-Pedersen, C. (2011) 'Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study', *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 342, d124.
- P. Ringleb, S. N. and T. Rizos, M. M. (2018) *Behandlungsstandard (SOP) Rekanalisationstherapie* [Online]. Available at https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/pdf_downloads/Standard_Rekanalisationstherapie_2018-08.pdf (Accessed 10 July 2019).
- Pexman, J. H., Barber, P. A., Hill, M. D., Sevick, R. J., Demchuk, A. M., Hudon, M. E., Hu, W. Y. and Buchan, A. M. (2001) 'Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke', *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 22, no. 8, pp. 1534–1542.
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., Vos, C. B. de, Crijns, H. J. G. M. and Lip, G. Y. H. (2010) 'A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey', *Chest*, vol. 138, no. 5, pp. 1093–1100.
- Rha, J.-H. and Saver, J. L. (2007) 'The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis', *Stroke*, vol. 38, no. 3, pp. 967–973.
- Ringelstein, E. B. and Nabavi, D. G. (2007) *Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie* [Online], s.l., Kohlhammer Verlag. Available at <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1913410>.
- Saarinen, J. T., Sillanpää, N., Rusanen, H., Hakomäki, J., Huhtala, H., Lähteenä, A., Dastidar, P., Soimakallio, S. and Elovaara, I. (2012) 'The mid-M1 segment of the middle cerebral artery is a cutoff

clot location for good outcome in intravenous thrombolysis', *European journal of neurology*, vol. 19, no. 8, pp. 1121–1127.

Saver, J. L. (2006) 'Time is brain--quantified', *Stroke*, vol. 37, no. 1, pp. 263–266.

Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., Cognard, C., Cohen, D. J., Hacke, W., Jansen, O., Jovin, T. G., Mattle, H. P., Nogueira, R. G., Siddiqui, A. H., Yavagal, D. R., Baxter, B. W., Devlin, T. G., Lopes, D. K., Reddy, V. K., Du Mesnil de Rochemont, R., Singer, O. C. and Jahan, R. (2015) 'stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke', *The New England journal of medicine*, vol. 372, no. 24, pp. 2285–2295.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. and Wesker, K. (2018) *Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie* [Online], 5th edn, Stuttgart, Thieme. Available at <https://eref.thieme.de/ebooks/2343785> (Accessed 3 February 2020).

Turk, A. S., Turner, R., Spiotta, A., Vargas, J., Holmstedt, C., Ozark, S., Chalela, J., Turan, T., Adams, R., Jauch, E. C., Battenhouse, H., Whitsitt, B., Wain, M. and Chaudry, M. I. (2015) 'Comparison of endovascular treatment approaches for acute ischemic stroke: cost effectiveness, technical success, and clinical outcomes', *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 7, no. 9, pp. 666–670.

Weimar, C., Goertler, M., Röther, J., Ringelstein, E. B., Darius, H., Nabavi, D. G., Kim, I.-H., Theobald, K. and Diener, H.-C. (2007) 'Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units', *Journal of neurology*, vol. 254, no. 11, pp. 1562–1568.

Ethikvotum

Bewilligte Ethik Antrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 2
D-24105 Kiel

Prof. Dr. med. Olav Jansen
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
UKSH Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41
24105 Kiel

Telefon: 0431 / 597-18 09
Telefax: 0431 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

25. August 2014

AZ.: D 471/14 (bitte stets angeben)
Studienplan: Charakterisierung von Thromben durch optimierte Bildgebung und Entwicklung von adaptierten Stent Retrievern zur Verbesserung der Schlaganfallbehandlung
Anschreiben vom 8. August 2014; Basisformular für einen Ethik-Antrag vom 11. August 2014; Aufklärungsbogen für Probanden ohne Versions-Nr. und -Datum; Fragebogen; Einverständniserklärung; Dokumentationsbogen; Projektbeschreibung (DFG-Antrag)
Studienleiter und
Antragsteller: Prof. Dr. Olav Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UKSH Campus Kiel
Antrag vom: 8. August 2014 (Eingang: 19. August 2014)

Sehr geehrter, lieber Herr Kollege Jansen,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzugeben sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.
3. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
4. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Veröffentlichungen

Madjidyar J.; Pineda Vidal L.; Jansen O. *Balloon Guide Catheter oder Distal Access Catheter: Was ist die effektivste Rekanalisationstechnik bei akutem ischämischen Schlaganfall?* Fortschr Röntgenstr 2017; 189(S 01): S1-S124

Madjidyar J, Pineda Vidal L, Larsen N et al. *Influence of Thrombus Composition on Thrombectomy: ADAPT vs. Balloon Guide Catheter and stent Retriever in a Flow Model.* Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 257–263

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei allen, die mich stets auf dem Weg meiner Dissertation begleitet haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel bedanken, der diese Arbeit unterstützt und begutachtet hat. Bedanken möchte ich mich auch für die Möglichkeit die Welt der interventionellen Radiologie besser kennenzulernen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Jawid Madjidyar, der mir sein umfassendes Fachwissen über Mechanische Thrombektomie zur Verfügung gestellt hat. Außerdem möchte ich ihm für die einfallsreichen Anregungen und die geduldigen Hilfestellungen danken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Andreas Hennig, Birgit und Hans-Ludwig Hennig und Sarah Elsayed für das Korrekturlesen, die zahlreichen Debatten und vor allem für ihre Geduld bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich beständig seelisch und finanziell während meines Studiums und meiner Dissertation unterstützt hat.

Eigenständigkeitserklärung

Ich bestätige hiermit, dass ich keine unzulässige Hilfe von Dritten bei der Fertigung dieser Dissertation erhalten habe. Die direkten und indirekten Zitate, Abbildungen und Tabellen, die in dieser Dissertation vorkommen, sind als solche gekennzeichnet. Unterstützung zur Auswahl, Auswertung, sowie bei der Anfertigung der Publikation habe ich von Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Dr. Jawid Madjidyar erhalten. Es waren keine weiteren Personen an der Erstellung dieser Dissertation beteiligt.

Außerdem möchte ich erklären, dass bei der Anfertigung dieser Arbeit keine Interessenkonflikte bestehen.

Lorena Pineda Vidal, Kiel den 05. Dezember 2021