

Aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
des Klinikums rechts der Isar
Leitung: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Verwendung von retrahierbaren Nitinolstents in
der Behandlung des akuten ischämischen
Schlaganfalls:
Ein neues Konzept.

Sonja Martina Stehle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. S. Waldt

Die Dissertation wurde am 01.07.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 17.12.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen	6
1.1	Pathophysiologie	6
1.2	Prinzipien der Schlaganfalltherapie	8
1.2.1	Pathomechanismus und Ziel der Therapie	8
1.2.2	Intravenöse Thrombolyse (IVT)	8
1.3	Endovaskuläre Verfahren	10
1.3.1	Intraarterielle Thrombolyse (IAT)	10
1.3.2	Mechanische endovaskuläre Therapieansätze	13
1.3.3	Prozedurale Aspekte und Systeme zur Thrombektomie	17
1.3.4	Neue Ansätze: Stenting	20
1.4	Zielsetzung dieser Arbeit	27
2	Material und Methoden	27
2.1	Patientenkollektiv	27
2.2	Prozedere	27
2.3	Datenquellen	29
2.3.1	Patientenakten und Arztbriefe	29
2.3.2	Bildgebung	29
2.4	Erhobene Parameter	29
2.4.1	Patienten- und Krankheitsbezogene Daten	29
2.4.2	Bildgebende Daten	30
2.4.3	Follow up	30
2.5	Begriffsklärung und Definitionen	31
2.5.1	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	31
2.5.2	Modified Ranking Scale (mRS)	32
2.5.3	Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)	33
2.5.4	Gefäßverschlüsse	34
2.5.5	Komplikationen	34

2.6	Statistische Auswertung.....	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Patientenkollektiv	35
3.1.1	Patientendaten.....	35
3.1.2	Klinische Symptomatik bei Aufnahme.....	35
3.1.3	Lokalisation der Gefäßverschlüsse.....	35
3.2	Prozedurale Daten.....	36
3.2.1	Lysetherapie.....	36
3.2.2	Multimodale Reperfusionstherapie.....	37
3.2.3	Solitaire Stent	37
3.2.4	Zeiten	39
3.3	Reperfusion.....	43
3.3.1	Reperfusion gesamt	43
3.3.2	Reperfusion und Gefäßverschlusslokalisierung.....	43
3.3.3	Reperfusion und Lysetherapie	44
3.3.4	Reperfusion und Solitaire Stent.....	45
3.4	Outcome.....	47
3.4.1	NIHSS Score	47
3.4.2	mRS Score	49
3.4.3	Mortalität	50
3.4.4	Outcome und Gefäßverschlusslokalisierung	50
3.4.5	Outcome und Lysetherapie.....	51
3.4.6	Outcome und Reperfusion.....	52
3.4.7	Outcome und Solitaire	54
3.5	Infarktlokalisierung.....	55
3.6	Komplikationen	56
4	Diskussion.....	57
4.1	Patientenkollektiv	57

4.2	Prozedurale Daten.....	58
4.3	Reperfusion.....	59
4.4	Outcome.....	63
4.5	Komplikationen.....	65
4.6	Fazit.....	66
4.7	Aktuelle Diskussion zum Thema konservative vs. endovaskuläre Schlaganfall- therapie.....	67
5	Zusammenfassung.....	69
6	Anhang.....	71
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	71
6.2	Tabellenverzeichnis.....	72
6.3	Literaturverzeichnis.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACA	Arteria cerebri anterior
ACP	Arteria cerebri posterior
AB	Arteria basilaris
AV	Arteria vertebralis
ART	Angio-to-Reperfusion Time
BES	Ballonexpandierender Stent
CCT	Craniale Computertomographie
CE	Conformité Européenne
CRC	Clot Retriever Cage
DAC	Distal Access Catheter
FDA	Food and Drug Administration
IAT	Intraarterielle Thrombolyse
IVT	Intravenöse Thrombolyse
i. v.	intravenös
i. a.	intraarteriell
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTE	Mechanische Thrombektomie
M1, M2, M3	1., 2. bzw. 3. Abschnitt der Arteria cerebri media
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PACS	Picture Archiving and Communication System
pCR	Phenox Clot Retriever
rtPA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SES	Selbstexpandierender Stent
sICH	symptomatic intracerebral hemorrhage, symptomatische Hirnblutung
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
Inch (``)	Zoll, Angabe des Außendurchmessers von Führungsdrähten

1 Grundlagen

„Time Is Brain“ lautet das Schlagwort, das den Verlauf eines Schlaganfalls beschreibt. In jeder Minute sterben laut einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 bei einem akuten ischämischen Verschluss eines großen Hirngefäßes, beispielsweise der A. cerebri media, durchschnittlich etwa 1,9 Millionen Neuronen und etwa 13,8 Billionen Synapsen und Axone in einer Gesamtlänge von 12 Kilometern ab. In jeder Stunde, in der keine Wiederherstellung des Blutflusses erreicht wird, verliert das Gehirn so viele Neuronen, wie bei einem normalen Alterungsprozess in 3,6 Jahren (vgl. Tabelle 1) (64).

Diese Werte verdeutlichen, dass der Schlaganfall ein medizinischer Notfall ist, der ohne Zeitverzögerung umgehend therapiert werden muss.

	Neuronenverlust	Synapsenverlust	Verlust an Myelinisierten Fasern	Beschleunigtes Altern
Pro Schlaganfall	1,2 Billionen	8,3 Trillionen	7140 km	36 Jahre
Pro Stunde	120 Millionen	830 Billionen	714 km	3,6 Jahre
Pro Minute	1,9 Millionen	14 Billionen	12 km	3,1 Wochen
Pro Sekunde	32 000	230 Millionen	200 m	8,7 Stunden

Tabelle 1 geschätzter Verlust neuronaler Verschaltungen bei Verschluss einer großen Hirnarterie (64)

WHO-Statistiken zufolge erleiden jedes Jahr weltweit etwa 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall. Von diesen sterben etwa 5 Millionen und weitere 5 Millionen überleben mit einer chronischen Behinderung. In den westlichen Gesellschaften ist der akute ischämische Schlaganfall nach koronaren Herzerkrankungen und Krebs die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung (55).

1.1 Pathophysiologie

Unter einem akuten Schlaganfall versteht man das plötzliche Auftreten neurologischer Ausfälle infolge einer Gehirnblutung (Hämorrhagischer Schlaganfall, ca. 20 %) oder durch den Verschluss eines hirnersorgenden Gefäßes (Ischämischer Schlaganfall, ca. 80 %). Zum akuten ischämischen Schlaganfall kommt es, wenn die Blutversorgung in bestimmten Hirnarealen unter ein kritisches Level fällt. Die Minderperfusion des Nervengewebes hat einen Mangel an Sauerstoff und Substraten zur Energieversorgung zur Folge, was

wiederum zunächst zu einem Funktionsausfall, später zum Absterben von Hirngewebe führt. Klinisch zeigt sich das in einem plötzlichen Ausfall neurologischer Funktionen, welcher zunächst teilweise reversibel sein kann. Art und Ausmaß des neurologischen Defizits korrelieren hierbei mit einigen Faktoren, wie der regionalen Verteilung und Schwere des Perfusionsdefizits (6).

Bei einem länger bestehenden Hypertonus kann es aufgrund der Schädigung kleiner Marklagerarterien, der sogenannten zerebralen Mikroangiopathie, zu lakunären Infarkten und zur diffusen Schädigung der subkortikalen weißen Hirnsubstanz (Leukoaraiose) kommen. Diese multiplen kleinen Infarkte führen jedoch vielmehr zu einem chronischen Substanzverlust an Hirngewebe als zu akuten neurologischen Störungen und stellen keine Indikation für eine rekanalisierende Therapie dar. Ein hämodynamischer Infarkt entsteht nach dem Prinzip der letzten Wiese: Wenn bei chronischer Unterversorgung des Gehirns beispielsweise durch eine hochgradige Stenose einer hirnzuführenden Arterie kein adäquater Perfusionsdruck im distalen Gefäßbett mehr erreicht werden kann, kommt es zu einem Endstrominfarkt. Hier zielt die Therapie auf eine rasche Verbesserung der Perfusion und zumeist erst sekundär auf die Beseitigung der ursächlichen Stenose ab.

Der im Rahmen dieser Arbeit relevanteste, da einer endovaskulären Therapie zugängliche Subtyp des akuten ischämischen Schlaganfalls ist der Territorialinfarkt. Häufigste Ursache im vorderen Kreislauf – also dem Versorgungsgebiet der A. carotis interna – sind thrombembolische Gefäßverschlüsse. Die Emboli haben meist ihren Ursprungsort im Herzen, z.B. bei Vorhofflimmern, oder in vorgeschalteten Stenosen der hirnversorgenden Arterien, in denen aufgrund der Strömungsbeschleunigung Endothelverletzungen oder Plaquerupturen die Bildung von Thromben begünstigen, die zu arterio-arteriellen Embolien führen können. Ein wichtiger Pathomechanismus im hinteren, vertebrobasilären Territorium ist die Thrombusbildung auf dem Boden einer vorbestehenden atheromatösen Stenose der betroffenen Gefäße selbst mit direktem Verschluss infolge lokaler Thrombusbildung.

1.2 Prinzipien der Schlaganfalltherapie

1.2.1 Pathomechanismus und Ziel der Therapie

Innerhalb von Minuten nach dem Verschluss einer Hirnarterie entsteht ein zentraler irreversibel geschädigter Infarktkern, der von einer oligoämischen Zone, der Penumbra, umgeben ist (6). Die Bewahrung dieses funktionsgestörten, aber noch nicht irreversibel geschädigten Gewebes ist Ziel jeder Therapie. Innerhalb eines begrenzten Zeitfensters kann dieses „tissue at risk“ durch Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses gerettet werden. Diese Erkenntnis legt nahe, dass die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls stets die schnellstmögliche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes bewirken sollte — ein Ziel, das mit dem bereits oben genannten Leitsatz der Schlaganfalltherapie „Time Is Brain“ äußerst prägnant beschrieben ist.

Eine große Metaanalyse von 53 Studien mit insgesamt 2066 Patienten, die von Rha et al. durchgeführt wurde, bestätigte die Vermutung, dass ein gutes funktionelles Outcome sehr viel häufiger bei der Behandlung von Patienten erreicht wurde, die erfolgreich rekanalisiert wurden als bei denen, die nicht rekanalisiert wurden (Odds Ratio 4,43). Zudem waren die Rekanalisationsraten abhängig von der Behandlungsart: So trat eine Rekanalisation bei 24,1 % der Patienten spontan auf, bei 46,2 % nach intravenöser (i. v.) Thrombolyse, bei 63,2 % nach intraarterieller (i. a.) Thrombolyse und bei 67,5 % nach kombinierter i. v. und i. a. Thrombolyse. In Studien, die endovaskuläre Verfahren und i. v. Lyse kombinierten, konnte durch die zusätzliche mechanische Thrombusextraktion eine Rekanalisationsrate von 83,6 % erreicht werden. Die Inzidenz symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICH) variierte in den Behandlungsgruppen nicht signifikant (62).

Im Folgenden soll an Hand von wichtigen Studien ein Überblick über die Entwicklung der Schlaganfalltherapie und die durch die verschiedenen Therapieformen erzielten Behandlungserfolge gewährt werden.

1.2.2 Intravenöse Thrombolyse (IVT)

Basierend auf den positiven Ergebnissen einer der bisher größten Schlaganfallstudien, der amerikanischen **NINDS Studie** (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), erfolgte 1996 in den USA die FDA Zulassung von rtPA für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn, 2000 folgte dann die Zulassung in Europa (27). In der NINDS Studie wurde die intravenöse Thrombolysetherapie mit 0,9 mg/kgKG (bis maximal 90 mg) rtPA an 624 Patienten

evaluiert, die innerhalb von 3 h nach Schlaganfallbeginn entweder mit Alteplase (rtPA) i. v. oder mit Placebo behandelt wurden. Es zeigte sich im Bezug auf das klinische Outcome ein signifikanter Benefit für die mit Alteplase behandelten Patienten: Diese hatten mit einer 30 % höheren Wahrscheinlichkeit nach 90 Tagen kein oder nur ein leichtes neurologisches Defizit. Trotz einer Zunahme an sICH in der Alteplase-Gruppe waren die Mortalitätsraten in beiden Gruppen gleich (26).

Eine gepoolte Datenanalyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien zur IVT (ECASS 1 und 2, ATLANTIS A und B, NINDS I und II), die insgesamt 2775 Patienten einschlossen, bestätigte die positiven Effekte der i.v. rtPA-Therapie im 3 h-Zeitfenster und wies auf einen potentiellen Benefit für einige Patienten auch jenseits des 3 h-Zeitfensters hin (29). Die **ECASS 3 Studie** (European Cooperative Acute Stroke Study 3) stellte einen Nutzen der IVT in einem auf 4,5 h erweiterten Zeitfenster fest. Patienten, die mit rtPA behandelt wurden, hatten eine um 7 % höhere Chance auf ein gutes klinisches Outcome (mRS 0 oder 1, keine oder minimale Behinderung) als die Placebogruppe (52 % vs. 45 %) (28). Die Zahl notwendiger Behandlungen für einen Patienten mit klinischem Nutzen (Number-needed-to-treat; NNT) betrug 14.

Sowohl in den USA als auch in Deutschland wurden nach Veröffentlichung der Ergebnisse von ECASS 3 im Mai 2009 die Leitlinien zur Verabreichung von rtPA bei akutem ischämischem Schlaganfall überarbeitet und das Zeitfenster für den Therapiebeginn von 3 auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn erweitert (17), wenngleich dies nicht in die Anwendungsbeschreibung des Fibrinolytikums seitens des Herstellers übernommen wurde.

Die intravenöse Lyse war ein Meilenstein in der Schlaganfalltherapie, da sie als erste zugelassene Therapie effektiv den ursächlichen Gefäßverschluss behandelte. Viele Patienten kommen jedoch erst nach dem kritischen Zeitfenster in die Klinik oder können aufgrund von Kontraindikationen nicht lysiert werden. Auch beim Verschluss großer Gefäße sind die Chancen einer erfolgreichen Rekanalisation mittels IVT relativ gering und rangieren zwischen 10 % für Verschlüsse der A. carotis interna und bis zu 30 % für Verschlüsse der A. cerebri media (8, 73). So zeigte die NINDS Studie auch, dass Patienten mit schwerem Schlaganfall (NIHSS Score ≥ 16) meist nicht von einer IVT profitieren (33). Da eine Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes als wichtiger Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome identifiziert wurde, müssen andere, effektivere Verfahren zum Einsatz kommen, die einen zuverlässigen Rekanalisationserfolg erzielen. Auf diesem Feld sind die neueren endovaskulären Therapieverfahren im Vormarsch.

1.3 Endovaskuläre Verfahren

Das Spektrum an endovaskulären Therapiemöglichkeiten ist weit und reicht von der lokalen intraarteriellen Applikation von Lyse-Medikamenten über die mechanische Extraktion oder Aspiration des okkludierenden Thrombus bis hin zur Schaffung eines passageren oder permanenten endovaskulären Bypasses mittels Stent-artiger Implantate.

1.3.1 Intraarterielle Thrombolyse (IAT)

In der Vergangenheit etablierte sich zunächst die intraarterielle Lyse zu einer ergänzenden oder alternativen Möglichkeit zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls. Diese bietet einige theoretische Vorteile gegenüber der IVT:

Durch die direkte Freisetzung von Medikamenten am Zielort wird eine höhere Wirkstoffkonzentration an der Thrombusoberfläche bei gleichzeitig reduzierter systemischer Konzentration erzielt und damit unerwünschte Nebenwirkungen wie symptomatische intrakranielle Blutungen vermindert. Idealerweise können so mit geringeren Gesamtdosen des Thrombolytikums höhere Rekanalisationsraten erzielt werden. Man kann also Medikamente einsparen und gleichzeitig effektiv behandeln (58).

Allerdings bringen invasive endovaskuläre Techniken auch eine Reihe von Nachteilen mit sich. Dazu gehört vor allem die Komplexität der Prozedur, die technische Expertise verlangt. So können die Interventionen bevorzugt in Allgemeinnarkose und von besonders ausgebildeten Ärzten durchgeführt werden, sind zeitaufwändig und kostspielig. Da die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung eine anspruchsvolle Aufgabe darstellt, kann sie streng genommen nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die über die nötige technische Ausstattung und gut geschultes Personal verfügen. Daraus ergeben sich auch längere Vorlaufzeiten bis zum Therapiebeginn. Durch die arterielle Punktion und die Sondierung der Körperstammarterien sowie der zervikalen und intrakraniellen Arterien können Komplikationen ausgelöst werden, wie etwa eine Dissektion, eine Gefäßperforation und –ruptur oder das ungewollte Verschieben von Thrombusmaterial in zuvor offene Gefäße. Schließlich kann auch der Zugang zum Zielgefäß schwierig bis unmöglich sein, wenn zum Beispiel das zuführende Gefäß durch Spasmen oder Tortuosität nicht passierbar ist oder der Thrombus zu weit distal sitzt (58).

Die IAT wurde am erfolgreichsten bei Patienten mit einem akuten Verschluss der A. cerebri media angewandt. Studiendaten weisen darauf hin, dass das Therapiefenster für die IAT bei diesen Patienten auf bis zu 6 h nach Schlaganfallbeginn erweitert werden kann

(18). Bisher wurden zwei randomisierte kontrollierte multizentrische Studien zur IAT bei akutem Mediainfarkt durchgeführt: **PROACT I und II**.

PROACT I (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Gabe von Pro-Urokinase in einer Patientengruppe (n = 40) mit angiographisch nachweisbarem M1 oder M2-Verschluss innerhalb eines Zeitfensters von 3-6 h nach Symptombeginn. Allen 40 Patienten wurde Heparin intravenös verabreicht, die Behandlungsgruppe erhielt zusätzlich 6 mg Pro-Urokinase intraarteriell. Zur Beurteilung des Rekanalisationserfolgs wurde das TIMI System herangezogen, welches ursprünglich aus der Kardiologie zur Klassifikation des Reperfusiongrades nach Myokardinfarkt stammt und im Gehirngefäßsystem analog angewendet wird. Am Ende der zweistündigen Infusion wurde eine Rekanalisation mit einer zumindest partiellen Reperfusion des distalen Territoriums (TIMI 2/3) bei 57,7 % der Patienten in der Behandlungsgruppe erreicht und bei 14,3 % in der Placebogruppe. Trotz einer erhöhten Inzidenz von sICH erreichten die Patienten der Pro-Urokinasegruppe tendenziell ein besseres klinisches Ergebnis und hatten eine geringere Mortalitätsrate als in der Vergleichsgruppe. Obwohl durch die kleine Gruppengröße keine statistische Signifikanz erreicht wurde, waren die durchaus als positiv zu wertenden Ergebnisse aus PROACT I Anlass zur Durchführung der PROACT II Studie (18). In **PROACT II** wurden 180 Patienten mit nachgewiesenen ACM Verschlüssen und einem mittleren NIHSS Score von 17 nach dem PROACT I-Schema behandelt. Bei den 121 Patienten der Behandlungsgruppe wurde eine auf 9 mg erhöhte Dosis des Thrombolytikums intraarteriell vor den Thrombus und ohne Manipulation desselben sowie Heparin intravenös appliziert, die 59 Patienten der Kontrollgruppe erhielten nur Heparin intravenös. Wie erwartet konnte in der Behandlungsgruppe eine höhere TIMI 2/3-Rekanalisationsrate erreicht werden: 66 % im Vergleich zu 18 % in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied spiegelte sich auch im Outcome der Patienten wider. Im 90-Tages-Follow-up betrug in der Prourokinase-Behandlungsgruppe der Anteil an Patienten mit geringfügiger bis keiner Behinderung (mRS Score 0 oder 1) 40 %, in der Kontrollgruppe 25 % (p = 0,043). Eine höhere Blutungsrate von 10 % in der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 2 % in der Kontrollgruppe wirkte sich nicht auf die 90-Tages-Mortalitätsrate aus, welche mit 25 % in der Pro-Urokinasegruppe versus 27 % in der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied zeigte. Obwohl diese Ergebnisse sehr ermutigend waren, genügten sie nicht, um eine FDA-Zulassung für Pro-Urokinase zu erreichen, da die FDA zur Zulassung eines Medikamentes zwei positive Studien verlangt (24). Dennoch wurde die intraarterielle Lysetherapie von vielen nationalen Organisationen

als Therapiealternative für selektierte Patienten akzeptiert und wird seither an Kliniken der Maximalversorgung als „off-label“ Therapie angeboten und zwar in einem Zeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn bei Patienten mit Schlaganfällen in der vorderen Zirkulation und in einem auf bis zu 24 Stunden erweiterten Zeitfenster bei Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet (3).

In einer Subgruppenanalyse verglichen Mattle et al. Daten von zwei Züricher Schlaganfallzentren hinsichtlich des klinischen Outcomes und der Mortalität von Patienten mit einem hyperdensen Mediazeichen als Korrelat eines akuten thrombembolischen Verschlusses ($n = 112$), die entweder mit IAT ($n = 55$) oder IVT ($n = 57$) behandelt wurden. Sie stellten fest, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv die intraarterielle Thrombolysetherapie mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert war: in der IAT Gruppe erreichten 30 % mehr Patienten ein gutes klinisches Ergebnis nach 90 Tagen (mRS Score 0-2) als in der IVT-Gruppe (53 % vs. 23 %, $p = 0,003$), obwohl das Intervall zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn in der IAT-Gruppe signifikant länger war als in der IVT-Gruppe (244 ± 63 Minuten vs. 156 ± 21 Minuten, $p = 0,00$). Bezüglich der Mortalitätsraten unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (54).

Obwohl viele Studien bereits die Überlegenheit der IAT gegenüber der IVT im Bezug auf den Rekanalisationserfolg zeigen konnten, gibt es bis dato noch immer keine randomisierte Studie, die die IVT mit der IAT vergleicht (52). Zur Zeit bieten die meisten Zentren beide Therapieformen an, beginnend mit der intravenösen Lyse bis 4,5 h nach Symptombeginn und im Falle einer ausbleibenden klinischen Verbesserung oder des bildgebenden Nachweises eines großen Gefäßverschlusses folgt eine Eskalation zu intraarteriellen Verfahren hin. Dieser Behandlungsalgorithmus wird auch als „Bridging“-Konzept bezeichnet, da das Intervall zwischen Diagnose und IAT mit der Gabe eines intravenösen Fibrinolytikums überbrückt wird. Dieses Konzept hat das Potential, die Vorteile der IVT (schnell und einfach anzuwenden) mit denen der IAT (gezielte Therapie, Titrieren der Dosis, höhere Rekanalisationsraten) zu kombinieren und war Gegenstand der **EMS Studie** (Emergency Management of Stroke Bridging Trial). Hier erhielten die Patienten im Behandlungsarm ($n = 17$) zunächst eine reduzierte Dosis Alteplase i. v., gefolgt von einer intraarteriellen Infusion von bis zu 22 mg Alteplase, falls bei der unmittelbar durchgeführten Angiographie ein fortbestehender arterieller Verschluss festgestellt wurde. Die Kontrollgruppe ($n = 18$) erhielt zunächst ein Placebo Medikament, gefolgt von einer intraarteriellen Lysetherapie. In 22 von 34 Fällen wurde ein Thrombus angiographisch

nachgewiesen. Die IVT/IAT (Bridging) Gruppe erreichte eine bessere Rekanalisationsrate als die Placebo/IAT Gruppe, allerdings ohne Konsequenz auf das klinische Outcome der Patienten (47).

1.3.2 Mechanische endovaskuläre Therapieansätze

In Ergänzung der oben genannten auf Fibrinolyse basierenden Verfahren, wurden in den letzten Jahren weitere endovaskuläre Strategien entwickelt. Die mechanische Thrombektomie, bei der endovaskulär applizierte Systeme zur Extraktion oder Aspiration von Thrombusmaterial eingesetzt werden, ist ein geeignetes Behandlungsmanöver, gerade für Patienten mit Kontraindikationen für eine medikamentöse Lysetherapie oder die jenseits des regulären Zeitfensters für IVT und IAT liegen.

Die intraarterielle mechanische Thrombektomie im Allgemeinen ist ein etabliertes Verfahren in peripheren Gefäßen und wurde bereits 1965 von Fogarty erstmals beschrieben (23). Große strukturelle Unterschiede zwischen peripheren und intrakraniellen Gefäßen sowie die unterschiedliche Pathophysiologie des Gefäßverschlusses verhinderten jedoch zunächst den Transfer dieser Technik auf die Schlaganfallbehandlung. Mit der Entwicklung spezieller Katheter und Systeme für die Anwendung im Gehirn konnten diese Hindernisse schließlich überwunden werden und es eröffnete sich ein weites Feld neuer Therapiemöglichkeiten.

Mechanische Verfahren bieten einige Vorteile gegenüber der pharmakologischen Lyse und können als primäre oder ergänzende Maßnahmen in das Gesamtkonzept der Schlaganfalltherapie einfließen. Durch die mechanische Manipulation und Fragmentierung des Thrombus wird dessen Oberfläche und damit die Angriffsfläche für körpereigene oder verabreichte Fibrinolytika vergrößert. Das wiederum wirkt sich positiv auf die Geschwindigkeit der Thrombolyse aus und reduziert dadurch die Zeit bis zur Reperfusion des ischämischen Hirngewebes. Da mechanische Verfahren den Bedarf an Thrombolytika und damit das therapiebedingte Blutungsrisiko potentiell reduzieren, ermöglichen sie wahrscheinlich die Erweiterung des Zeitfensters für die Behandlung des Schlaganfalls über die 6 h-Grenze hinaus. Mechanische Systeme sind auch bei der Entfernung von solchen Thromben überlegen, die resistent gegen einen enzymatischen Abbau sind, wie etwa harte Cholesterol- oder Calciumpfropfen. Auch bei Verschlüssen größerer Hirngefäße kann eine effektive und schnelle Rekanalisation erreicht werden. Mechanische Strategien sind daher in den letzten Jahren zur Schlüsseloption für diejenigen Patienten avanciert, die entweder zu spät im Krankenhaus eintreffen oder bei denen eine Lysetherapie kontraindiziert ist (58,

66). Trotz aller Vorteile gilt es jedoch zu bedenken, dass mit zunehmender Invasivität der Therapie unter Umständen neue Probleme entstehen: Neben den bereits oben aufgeführten Risiken und Nachteilen endovaskulärer Verfahren, ist das Navigieren der Systeme im intrakraniellen Gefäßsystem technisch anspruchsvoll und in einem gewissen Maße komplikationsträchtig. Vasospasmen, Dissektionen, Perforationen, Gefäßrupturen oder der embolische Verschluss zuvor nicht betroffener Gefäße durch fragmentiertes Thrombusmaterial können den klinischen Zustand des Patienten potentiell sogar verschlechtern.

Ob die Vorteile eines mechanischen Therapieprinzips, die vor allem in der schnellen und erfolgreichen Rekanalisation verschlossener Gefäße liegen, deren potentielle Risiken überwiegen ist Gegenstand aktueller Studien. In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass der entscheidende Faktor für ein gutes klinisches Ergebnis beim ischämischen Schlaganfall die zeitnahe Wiederherstellung des Blutflusses, also die schnelle Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes ist:

Die **MERCI Studien I und II** (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) untersuchten die Wirksamkeit des Merci Retrievers an 141 Schlaganfallpatienten innerhalb von 8 h nach Symptombeginn, bei denen eine intravenöse Lysetherapie kontraindiziert war. Primäre Endpunkte der Studie waren die erfolgreiche Rekanalisation aller behandelbarer Gefäße, definiert als TIMI 2 oder 3 Fluss, sowie die Erfassung systembedingter Komplikationen. 48 % der verschlossenen Gefäße konnten durch den Merci Retriever rekanalisiert werden, in 7,1 % der Fälle traten therapiebedingte Komplikationen und in 7,8 % der Fälle sICH auf. Als Vergleich diente die Rekanalisationsrate von 18 % aus der PROACT II-Kontrollgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten die erfolgreich rekanalisiert wurden, mit einer 36 % höheren Wahrscheinlichkeit ein gutes klinisches Outcome (mRS Score 0-2) nach 90 Tagen (46 % vs. 10 %) und eine um 22 % geringere Mortalitätsrate erreichten (32 % vs. 54 %) als diejenigen Patienten, bei denen das Behandlungsziel nicht erreicht wurde (67).

Für die im Jahre 2009 veröffentlichte **Multi-MERCI Studie** wurden 164 Schlaganfallpatienten an 14 Zentren innerhalb von 8 h nach Symptombeginn mit dem Merci Retriever behandelt. Durch die alleinige Anwendung des Merci Retrievers wurde in 57,3 % und in Kombination mit IAT in 69,5 % eine TIMI 2/3 Rekanalisation erreicht. Nach 90 Tagen hatten 36 % der Patienten ein gutes klinisches Ergebnis ($mRS \leq 2$). Wie bereits in den früheren MERCI Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen

Rekanalisation und einem guten neurologischen Outcome sowie einer niedrigen Mortalitätsrate festgestellt werden (68).

Die ebenfalls im Jahre 2009 veröffentlichte **Penumbra Pivotal Studie** schloss 125 Patienten aus 24 Zentren ein und behandelte diese innerhalb eines 8 h-Zeitfensters mit dem Penumbra Aspirationssystem. Primäre Endpunkte waren die Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes sowie ernsthafte prozedurale und systembedingte Komplikationen. Eine TIMI 2/3 Rekanalisationsrate wurde in 81,6 % erreicht. Ernsthafte Komplikationen traten in 2,4 % auf. Trotz der hohen Rekanalisationsrate erreichten nur 25 % einen mRS Wert ≤ 2 (34).

Die **IMS III Studie** (Interventional Management of Stroke) war eine größer angelegte randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich eines kombinierten intravenösen und intraarteriellen Konzeptes mit der derzeitig zugelassenen Standardtherapie, rtPA intravenös zu verabreichen. Die Teilnahme an der Studie war ab Juli 2006 möglich, initial waren 900 Studienteilnehmer geplant. Bis zum April 2012 wurden bereits 587 Teilnehmer eingeschlossen und nach einer Zwischenanalyse der Daten wurde die Aufnahme neuer Studienteilnehmer im Mai 2012 vorzeitig eingestellt (656 Teilnehmer), da sich im Bezug auf das Outcome kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen abzeichnete (7). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2 : 1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert, mit der Mehrzahl in der kombinierten IVT/IAT-Gruppe (434 vs. 222 Teilnehmer). Alle Patienten mussten innerhalb eines 3 h-Zeitfensters nach Symptombeginn therapiert werden. Die IVT-Gruppe erhielt die empfohlene Standarddosis von 0,9 mg/kgKG, maximal 90 mg, über eine Stunde hinweg. Die kombinierte IVT/IAT-Gruppe erhielt eine geringere Dosis rtPA intravenös über eine halbe Stunde hinweg (0,6 mg/kgKG, max. 60 mg) und wurde anschließend sofort angiographiert. Nur wenn sich die Gefäßokklusion noch darstellen ließ, wählte der Neurointerventionalist aus einer Auswahl an verschiedenen zum Behandlungszeitpunkt verfügbaren und durch das Studienprotokoll definierten intraarteriellen Behandlungsstrategien eine in seinen Augen geeignete Therapie. Zugelassen waren Standardmikrokatheter, der EKOS Micro-Infusion Katheter und Thrombektomie-Systeme, darunter der Merci Retriever und das Penumbra System. Im Januar 2012 erfolgte zudem die Zulassung des Stent-basierten mechanischen Thrombektomiegerätes Solitaire FR (ev3/Covidien) für die Studie (9). Im Falle einer intraarteriellen Therapie musste diese innerhalb von 5 h nach Symptombeginn begonnen werden und innerhalb von 7 h nach Symptombeginn beendet sein. Eine erfolgreiche

Rekanalisation wurde als TICI 2 oder 3-Fluss am Ende der Intervention definiert. Ein gutes Outcome wurde als mRS ≤ 2 nach 3 Monaten definiert. Primäre Endpunkte im Bezug auf die Sicherheit der Therapien waren die Mortalität nach 3 Monaten und das Auftreten von sICH innerhalb der ersten 30 h nach Schlaganfallbeginn. Die im März 2013 veröffentlichten Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das klinische Outcome in den beiden Behandlungsarmen: so wurde ein mRS ≤ 2 von 40,8 % der Patienten in der endovaskulären Gruppe und von 38,7 % der Patienten in der intravenösen Gruppe erreicht. Auch die Sicherheit beider Therapieverfahren unterschied sich aufgrund ähnlicher Mortalitätsraten innerhalb von 90 Tagen (19,2% in der endovaskulären Gruppe und 21,6 % in der intravenösen Gruppe, $p = 0,52$) sowie ähnlichen sICH Raten innerhalb von 30 h nach Therapiebeginn (6,2 % vs. 5,9 %, $p = 0,83$) nicht signifikant (12, 37).

In jüngster Vergangenheit wurden zwei weitere Studien zum Vergleich intraarterieller und intravenöser Therapieverfahren publiziert; zum einen MR RESCUE, zum anderen SYNTHESIS.

In **SYNTHESIS** (362 Patienten eingeschlossen) wurde ein Vergleich zwischen der gängigen Standardtherapie (intravenöse Lyse innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn) und endovaskulären Therapieverfahren (innerhalb von 6 h nach Symptombeginn) durchgeführt; als primärer Endpunkt diente der mRS Score nach 90 Tagen. 30,4 % der Patienten aus dem endovaskulären Behandlungsarm und 34,8 % der Patienten aus der konservativen Gruppe überlebten ohne Behinderung bei gleicher Komplikationsrate in den beiden Gruppen (38, 71).

MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) stellte bei 127 Patienten mit Verschluss eines großen Gefäßes im vorderen Stromkreis die konservative Standardtherapie einer binnen 8 h nach Symptombeginn durchgeführten mechanischen intraarteriellen Therapie mittels Retriever Systemen gegenüber. Hierbei dienten der Merci Retriever und das Penumbra System als ‚Tools‘. Primärer Endpunkt war der mRS Score nach 90 Tagen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied im klinischen Outcome in den beiden Behandlungsgruppen (mittlerer mRS Score 3,9 vs. 3,9) (38).

Nach diesem umfassenden Überblick über wichtige Studien und deren Ergebnisse sowie über verschiedene Therapiemöglichkeiten beim akuten ischämischen Schlaganfall, soll im

Folgenden näher auf prozedurale Aspekte der mechanischen endovaskulären Behandlungsform und die dabei eingesetzten Geräte eingegangen werden.

1.3.3 Prozedurale Aspekte und Systeme zur Thrombektomie

Das generelle Prinzip und der prozedurale Ablauf der mechanischen Thrombusentfernung kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Nach standardmäßiger Angiographie des betroffenen Gefäßsystems und der potentiell ausgebildeten Kollateralgefäße wird ein ausreichend dimensionierter Führungskatheter so positioniert, dass darüber ein Mikrokatheter zur Verschlussstelle vorgeführt werden kann. Der Durchmesser des Mikrokatheters ist abhängig vom Typus des zu verwendenden MTE-Systems. Alternativ oder ergänzend kann auch ein flexibler Katheter direkt für eine Aspirationsthombektomie dienen. Über den Mikrokatheter kann alternativ auch das Thrombolytikum für eine kombinierte IAT appliziert werden.

Von diesem Punkt aus können verschiedene Wege besprochen werden:

Proximale Systeme attackieren den Thrombus ohne ihn zu penetrieren, indem sie entweder als Aspirationssystem (z. B. Penumbra System) oder als Greifwerkzeug (z. B. Alligator) dienen. Andere proximale Devices sind so konzipiert, dass sie den Thrombus auflösen oder evaporieren (Angiojet, EPAR).

Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist das **Penumbra System** (Penumbra, Alameda, Kalifornien, USA), welches sowohl CE (2006) als auch FDA Zulassung (2008) für die Rekanalisation von Gefäßen bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall erhalten hat. Die flexiblen Aspirationskatheter (siehe Abbildung 1) gibt es in vier verschiedenen Durchmessern, um die Navigation in unterschiedlich großen Gefäßen zu ermöglichen. Das Penumbra System vereint zwei Funktionsprinzipien miteinander: die mechanische Thrombusfragmentierung durch einen Separator und die anschließende Aspiration des abgetrennten Materials mittels eines flexiblen sogenannten Reperfusionskatheters. Nach Vorschieben des Katheters bis proximal des Thrombus wird er zur Schaffung eines kontinuierlichen Soges an eine extrakorporale Vakuumpumpe angeschlossen. Der durch den Katheter eingeführte Separator, bestehend aus einem speziellen Mikrodraht mit olivenförmiger distaler Erweiterung, schneidet Fragmente vom Thrombus ab, die dann durch den Aspirationskatheter eingesaugt werden (58).



Abbildung 1 Penumbra System (Bildquelle: Website des Herstellers, <http://www.penumbrainc.com>)

Distale Systeme werden hinter den Thrombus navigiert, was bedeutet, dass der Thrombus zunächst passiert oder penetriert werden muss. Das Thrombektomie System löst den Thrombus durch mechanische Krafteinwirkung aus dem Gefäß und zieht ihn heraus. Risiken und Nutzen hängen zum größten Teil davon ab, wie das System aufgebaut ist. Von flexiblen Bürsten bis hin zu relativ steifen, korkenzieherartigen Spiralen gibt zahlreiche unterschiedliche Geräte, die mehr oder minder effizient das okkludierte Gefäß wiederzueröffnen vermögen — bei gleichzeitig unterschiedlich großem Risiko für Gefäßtraumen. Distale MTE-Geräte werden oft in Verbindung mit einer proximalen Blutflusssperre oder Flussumkehr durch einen Ballonokklusionskatheter verwendet, um bei gleichzeitiger Aspiration sicherzustellen, dass kein Thrombusmaterial in distale Gefäßabschnitte verschleppt wird (58).

Der **Merci Retriever** ist ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe: Er besteht aus einem flexiblen Nitinoldraht mit korkenzieherartigen Windungen und wird in Verbindung mit einem Mikrokatheter und einem Ballonkatheter verwendet. Die Devices der ersten Generation (X 5 und X 6) sind zu einer sich distal verjüngenden Spirale geformt und relativ steif. Die zweite Generation (L-Version) unterscheidet sich von der X-Serie durch im 90 Grad Winkel an den helikal gewundenen Nitinoldraht angeheftete bogenförmige Nylonfilamente. Diese sollen das Einfangen und Festhalten des Thrombusmaterials unterstützen. Die dritte Generation, die V-Version (siehe Abbildung 2), zeichnet sich dadurch aus, dass die Windungen nach distal hin steifer und etwas kleiner werden. Sobald sich der Thrombus in den proximalen Windungen verfangen hat, üben die steiferen distalen Windungen beim Rückzug des Retrievers eine größere Retraktionskraft auf den Thrombus aus und helfen dabei, ihn in einem Stück zurückzuziehen. Die kleinste Version des V-Systems kann sogar in Gefäßen mit einem Durchmesser von bis zu 2 mm verwendet

werden. Das Merci System wird unter proximaler Flussperre verwendet, so dass das Risiko für Thromboembolien in distale Gefäßabschnitte vermindert wird. Der Merci Retriever ist seit 2004 in Europa und in den USA zugelassen (58).

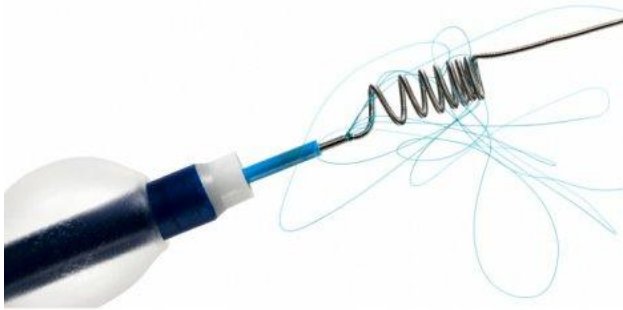


Abbildung 2 Merci Retriever V-Version in einem Mikrokatheter und einem Ballonokklusionskatheter
(Bildquelle: Website des Herstellers, <http://www.concentric-medical.com/merci-retriever>)

Der **Phenox Clot Retriever** (pCR, Phenox GmbH, Bochum) ist ein flexibles bürstenförmiges System, welches neben seiner Eigenschaft als Thrombusextraktionsgerät auch noch Thrombusfragmente aus dem wiederhergestellten Blutstrom herausfiltern kann. Der zentrale Draht des Retrievers besteht aus einer Nitinol-Platin Legierung und ist von einer Palisade aus senkrecht zum Draht stehenden Mikrofilamenten umgeben. Die konisch angeordneten Filamente nehmen im Durchmesser nach distal hin zu, die Durchmesser des Systems sind in den Varianten 3-5 mm, 2-4 mm und 1-2 mm verfügbar. Die Bauart ermöglicht eine spezielle Anwendung, bei der man zwei pCR-Systeme parallel oder bei Verschluss an einer Bifurkation in einer y-förmigen Anordnung ins Gefäß einbringen kann. Diese Methode ist beispielsweise bei einem Basilarisspritzenverschluss hilfreich oder kann eine Thrombusmigration in zuvor unverschlossene Gefäße verhindern (50). Eine zweite Version, der Phenox Clot Retriever Cage (CRC, siehe Abbildung 3), kann durch einen an das proximale Bürstenende angebrachten Nitinol-Korb zusätzlich Kraft auf den Thrombus ausüben und ist daher für die Extraktion festerer Thromben gut geeignet. Liebig et al. berichteten von 60 mit dem pCR und CRC behandelten Gefäßen bei insgesamt 55 Patienten, bei denen sie in 68 % der Fälle eine TIMI 2 oder 3-Rekanalisation erreichten. In einem Drittel aller Fälle betrug der Durchmesser des Zielgefäßes weniger als 2 mm (51). Die Phenox-Devices sind seit Oktober 2006 in Europa zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls zugelassen.

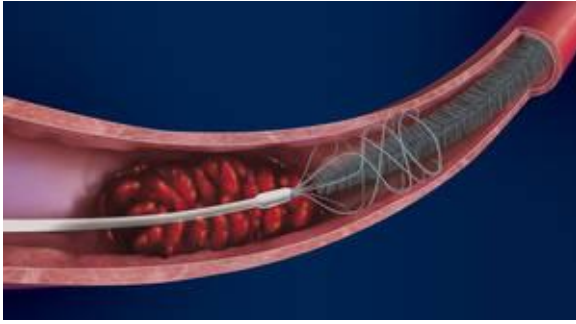


Abbildung 3 Phenox Clot Retriever Cage (Bildquelle: Phenox GmbH Bochum, <http://www.phenox.info>)

Beim Vergleich der proximalen und distalen Devices in einer in vivo Tierstudie stellten Gralla et al. fest, dass proximale Systeme zumindest im Versuchstier mit künstlichem Thrombus schneller wirksam waren, während die distalen Systeme mit einer höheren Erfolgsrate beim Entfernen von Thrombusmaterial bei jedoch höherem Risiko für Vasospasmen und thromboembolische Ereignisse angewendet wurden (25).

Die konventionelle mechanische Thrombektomie mittels der oben aufgeführten Systeme hat jedoch einige Anwendungsgrenzen. Bei diesen Verfahren wird eine Rekanalisation erst dann erreicht, wenn der ganze Thrombus aus dem verschlossenen Gefäß entfernt wurde, also meist erst gegen Ende der Prozedur.

Eine vielversprechende Alternative ist die Schaffung eines endovaskulären Bypasses mittels selbstexpandierender Stents, die durch mechanische Verdrängung des Thrombus eine sofortige Reperfusion des ischämischen Territoriums ermöglicht. Anschließend kann der Stent beim Rückzug aus dem Gefäß zur mechanischen Thrombusextraktion verwendet werden. Dieses Konzept, auf dem im Rahmen dieser Arbeit der Fokus liegt, ist relativ neu und äußerst vielversprechend: *Die Verwendung von retrahierbaren Stents in der Behandlung des akuten ischämischen Hirninfarkts.*

1.3.4 Neue Ansätze: Stenting

Frühe klinische Erfahrungen zur Stent-assistierten intrakraniellen Rekanalisation wurden unter Verwendung von Ballonstents aus der Kardiologie gemacht. Diese Stents sind auf Ballonkathetern montiert und werden im Zielgefäß unter hohem Druck expandiert. In der Kardiologie ist diese Applikationsart sinnvoll, da Koronararterienverschlüsse meist durch einen Thrombus auf dem Boden einer atheromatösen, meist verkalkten Läsion verursacht werden. Um die Stenose zu überwinden oder zu öffnen sind hohe Drücke notwendig. Im Gegensatz zum akuten Koronarsyndrom werden akute Schlaganfälle jedoch meist durch

Emboli in nicht stenosierten Gefäßen verursacht. Zudem sind die Hirnarterien aufgrund der recht dünnen Media und der fehlenden muskulären Stütze anfälliger für Dissektionen und Perforationen. Aus diesen Gründen sind Ballonangioplastien unter sehr großer Druckentfaltung und die bevorzugte Verwendung Ballon-expandierbarer Stents (BES) im Gehirngefäßsystem nicht notwendig und erhöhen potentiell das Risiko ernster Komplikationen (42).

Hier sollten also präferentiell anders aufgebaute Stents zum Einsatz kommen, die den morphologischen Besonderheiten von Gehirngefäßen und der Pathophysiologie ihrer Verschlüsse angepasst sind: Die selbstexpandierenden Stents (SES) wurden speziell für die Verwendung im Gehirngefäßsystem entwickelt und bestehen aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, welche zu den Formgedächtnismetallen gehört. Diese Materialeigenschaft, bei Temperaturänderung eine bestimmte vorgeformte Struktur anzunehmen, ermöglicht es dem Stent nach Freisetzung aus dem Mikrokatheter im Zielgefäß bei Körpertemperatur von selbst zu expandieren. Dass sie unter deutlich niedrigerem Druck freigesetzt werden als Ballonstents und folglich geringere Schäden am Endothel verursachen, verleiht den SES ein verbessertes Sicherheitsprofil für die Anwendung im Gehirn. Dies spiegelt sich in geringeren Stent-Thrombose- und Post-Stent-Stenose-Raten wider. In einem Kaninchenmodell waren die SES den BES überlegen, da sie höhere Rekanalisationsraten bei gleichzeitig geringerem Risiko für Vasospasmen und Seitenastverschlüsse erzielten (42). Darüber hinaus waren sie flexibler und einfacher zu navigieren. In einem weiteren Tiermodell stellten die Autoren nach der Implantation von unbeschichteten Ballonstents eine stenosierende Intima-Proliferation im behandelten Gefäß fest. Dieses Phänomen führten sie auf eine Verletzung der Intima durch den hohen Druck während der für die Stentimplantation notwendigen Ballonangioplastie zurück (46).

Die Bauart eines retrahierbaren SES ermöglicht verschiedene Verwendungen in der endovaskulären Schlaganfallbehandlung oder deren Kombination:

1. Der Stent kann als **endovaskulärer Bypass** eine sofortige Reperfusion herstellen, wenn das verschlossene Segment vom Stent überspannt wird. Diese Prozedur kann mehrere Male wiederholt werden, z. B. in verschiedenen Gefäßabschnitten oder -ästen. Auf diese Weise kann die Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion deutlich verkürzt werden. Ein wiederhergestellter Blutfluss und eine partielle Zerstörung des Thrombus verbessern die Effektivität von Fibrinolytika, da eine größere Angriffsfläche geschaffen wird, das thrombolytisch wirksame Plasminogen

sich gleichmäßiger im verstopften Gefäß verteilt und prothrombotische Mediatoren ausgewaschen werden.

2. Der Stent kann als sogenannter „**Stentretriever**“ fungieren, indem er durch Rückzug des voll um den Thrombus entfalteten Stents in den Führungskatheter zur mechanischen Thrombektomie verwendet wird und so den Thrombus dauerhaft aus dem Gefäß entfernt.
3. Schließlich ist die **permanente Implantation** des Stents eine weitere Option, um ein verschlossenes Gefäß dauerhaft offen zu halten. Dies kann zum Beispiel bei einer dem akuten Schlaganfall zugrunde liegenden intrakraniellen arteriosklerotischen Gefäßerkrankung notwendig werden (31). Die permanente Implantation eines intrakraniellen Stents erfordert jedoch eine umgehende und dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung und erhöht dadurch möglicherweise das Risiko für intrakranielle Blutungen. Des Weiteren besteht ein Risiko für eine Stent-Stenose, die wenn sie symptomatisch wird, eine Reihe medikamentöser, endovaskulärer oder operativer Eingriffe nach sich zieht. Gerade beim embolischen Gefäßverschluss eines nicht pathologisch veränderten Gefäßes läuft man Gefahr, durch permanentes Stenting einen Krankheitsprozess, nämlich den akuten embolischen Verschluss, durch einen anderen, die intrakranielle Stent-Stenose, auszutauschen. Daher ist eine permanente Stentimplantation eher dem akuten Schlaganfall auf Basis einer intrakraniellen arteriosklerotischen Gefäßerkrankung vorbehalten (31).

Im Jahre 2005 veröffentlichten Henkes et. al. eine Fallserie über 15 Patienten mit symptomatischer arteriosklerotischer Verengung eines Hirngefäßes, bei denen sie eine neue Kombination aus Ballondilatation, gefolgt von der Entfaltung eines selbstexpandierenden Mikrostroms erprobten. Alle Patienten waren vier Wochen nach Entlassung entweder klinisch stabil oder hatten sich verbessert (31). Dies stellte gewissermaßen ein medizinhistorisches Ereignis dar, war die Stentanwendung im Gehirngefäßsystem doch bis dato den Ballon-expandierenden Stents vorbehalten. Im darauffolgenden Jahr (2006) wurde dann nach Veröffentlichung eines Fallberichts von Fitzsimmon et al., die eine 57-jährige Patientin mit akutem Verschluss der A. cerebri media erfolgreich durch die Implantation eines Neuroform Stents behandelten, eine Off-Label-Anwendung von selbstexpandierenden Stents für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie diskutiert (22). Zunächst wurden die Stents zur permanenten Implantation in ein verschlossenes Gefäß verwendet:

2007 berichteten Levy et al. in einer retrospektiven Fallstudie über 19 Gefäßverschlüsse, die mit Wingspan oder Neuroform Stents in Kombination mit weiteren endovaskulären Verfahren behandelt wurden. Eine TIMI 2 oder 3 Rekanalisation wurde bei 79 % der Gefäße erreicht. Es traten keine prozeduralen Komplikationen auf. 7 von 18 Patienten (38,9 %) verstarben im Krankenhaus und 4 Patienten (22 %) erreichten einen mRS \leq 3 im 90-Tages-Follow-up (45).

2008 berichteten Zaidat et al. über 9 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die durch permanente Implantation von Neuroform und Wingspan Stents behandelt wurden. Bei 8 Patienten konnte der Stent erfolgreich platziert werden. Eine komplette Reperfusion (TIMI 3) konnte bei 67 %, eine zumindest partielle Reperfusion (TIMI 2 oder 3) bei 89 % der Patienten erreicht werden. 3 Patienten starben und alle Überlebenden erreichten ein gutes oder sehr gutes klinisches Outcome (mRS \leq 2). In der angiographischen Nachkontrolle bei 4 Patienten nach 2 - 14 Monaten zeigte sich keine Stent-Restenose (75).

Brekenfeld et al. verwendeten den Wingspan Stent in Kombination mit weiteren endovaskulären Verfahren bei 12 Patienten und erreichten eine TIMI 2 oder 3 Rekanalisation in 92 % der Fälle. Es traten weder Komplikationen noch Blutungen auf (11).

Im Jahre 2009 wurden auf der Internationalen Schlaganfall Konferenz (San Diego, Kalifornien) die Ergebnisse der **SARIS Pilotstudie** (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke) veröffentlicht, der ersten von der FDA zugelassenen prospektiven Studie zum intrakraniellen Stenting als Primärtherapie beim akuten Schlaganfall. 20 Patienten wurden durch die permanente Implantation von entweder Wingspan oder Neuroformstents therapiert – mit exzellentem Ergebnis. Alle behandelten Gefäße wurden vollständig (60 % TIMI 3) oder teilweise (40 % TIMI 2) reperfundiert. Im Follow-up nach einem Monat erreichten 60 % der Patienten einen mRS \leq 3 und 45 % einen mRS \leq 1, die Mortalitätsrate betrug 25 % (43).

Im Jahre 2008 berichteten Kelly et al. als erste Gruppe von der erfolgreichen Verwendung des Enterprise Stents als temporären endovaskulären Bypass bei akutem Schlaganfall. Nach erfolgloser intraarterieller Lyse überbrückten sie das verschlossene M1-Segment eines 55-jährigen männlichen Schlaganfallpatienten (NIHSS 22) für 20 Minuten mit einem Enterprise Stent und entfernten diesen nach erfolgreicher Reperfusion des gesamten Media-Territoriums wieder. Bei der Entlassung zeigte der Patient einen NIHSS Score von

7 Punkten (35). Ein ähnlicher Fall wurde 2009 von Hauck et al. beschrieben, die einen partiell entfalteten Enterprise Stent als temporären Bypass bei einem 41-jährigen Patienten (NIHSS 19) mit vertebrobasilärer Okklusion 9 h nach Symptombeginn verwendeten. Der Patient erreichte direkt nach der Intervention einen um 11 Punkte verbesserten NIHSS Wert (30).

Das Prinzip, SES als sogenannte „Stentretreiver“ zur mechanischen Thrombektomie zu verwenden, wurde erstmals im Jahr 2009 von Liebig et al. präsentiert (48). Darauf folgten zahlreiche Fallserien mit meist jedoch geringen Patientenzahlen:

Castano et al. behandelten 20 Patienten mit dem Solitaire Stent als Thrombektomie System und erreichten eine TIC1 2b/3 Reperfusion in 90 % und ein gutes funktionelles Outcome ($mRS \leq 2$) nach 3 Monaten in 45 % der Fälle (16). Roth et al. erreichten mit einer TIC1 2b/3 Reperusionsrate von 90,9 % bei 22 aufeinanderfolgenden Patienten und einem mRS Wert ≤ 2 in 50 % der Fälle nach 3 Monaten ebenso gute Ergebnisse (63). In einem 2012 von Koh et al. veröffentlichten Review wurden 13 Studien (darunter auch die von Castano und Roth) eingeschlossen, bei denen der Solitaire Stent als Thrombektomiegerät bei akutem ischämischen Schlaganfall verwendet wurde. Bei den insgesamt 262 Patienten wurde in 89,7 % der Fälle eine TIM1 2/3 oder TIC1 2b/3 Reperfusion erreicht. Ein gutes Outcome im Sinne eines $mRS \leq 2$ erreichten 47,3 % der Patienten (41).

Die Ergebnisse der **SWIFT Studie** (Solitaire with the Intention for Thrombectomy), einer randomisierten, multizentrischen Studie mit 113 Schlaganfallpatienten zum Vergleich des Solitaire FR Revaskularisationsgerätes mit dem Merci Retriever im Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit bei der mechanischen Thrombusentfernung, wurden im Februar 2012 auf der Internationalen Schlaganfallkonferenz in New Orleans präsentiert. Den primären Endpunkt der Studie, definiert als TIM1 2/3 Rekanalisation ohne Verursachung einer symptomatischen intrakraniellen Blutung, erreichten 61 % der mit Solitaire FR behandelten Patienten und 24 % der mit Merci Retriever behandelten Patienten. Die Mortalitätsrate war in der Solitaire Gruppe mit 17,2 % im Vergleich zu 38,2 % in der Merci Gruppe deutlich geringer. 58 % der mit Solitaire behandelten Patienten erreichten 90 Tage nach Entlassung ein gutes klinisches Outcome, in der Merci Gruppe waren es nur 33 % (19).

TREVO 2, eine im Fachjournal *The Lancet* veröffentlichte, randomisierte Studie von Nogueira et al., konnte ebenfalls zeigen, dass die 88 mittels Trevo Retriever behandelten

Patienten signifikant häufiger den primären Endpunkt einer TICI 2a/2b/3 Reperfusion erreichten als die 90 Patienten der Merci Retriever Gruppe (86 % vs. 60 %, $p = 0,0001$) – bei sogar etwas geringerer Komplikationsrate ($p = 0,18$) (61).

Diese durchaus positiven Ergebnisse tragen weiter dazu bei, die Verwendung von selbstexpandierenden Stents in das Therapiekonzept des akuten ischämischen Schlaganfalls zu integrieren.

Derzeit sind 5 verschiedene selbstexpandierende Stents verfügbar:

1. Der Neuroform Stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA)
2. Der Enterprise Stent (Cordis Neurovascular, Miami Lakes, Florida, USA)
3. Der Leo Stent (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich)
4. Der Wingspan Stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA)
5. Der Trevo Stent (Concentric Medical, Mountain View, Kalifornien, USA)
6. Der Solitaire Stent (ev3, Irvine, Kalifornien, USA)

Sowohl der Neuroform als auch der Wingspan Stent haben ein offenes Zell-Design, während der Enterprise, Leo, Trevo und Solitaire Stent ein geschlossenes Zell-Design aufweisen. Das geschlossene Zelldesign verhindert ein segmentweises Aufspringen des Stents im Gefäß, so dass ein Zurückziehen des Stents nach teilweiser (70 % beim Enterprise, 90 % beim Leo) oder sogar vollständiger Entfaltung (Solitaire, Trevo) möglich ist. Da er in dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielt, wird im Folgenden der Solitaire Stent näher beschrieben (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4 Solitaire Stent (Bildquelle: ev3/Covidien, <http://www.ev3.net>)

Der **Solitaire AB** Stent wurde ursprünglich für die Stent-assistierte Coil-Embolisation von intrakraniellen Aneurysmen mit breitem Hals entwickelt (49). Der Stent kann nach vollständiger Freisetzung im Gefäß wieder zurückgezogen werden, da er mit dem Applikationsdraht verbunden bleibt, bis er durch elektrolytische Ablösung schließlich freigesetzt wird. Der **Solitaire FR** Stent ist die zur mechanischen Thrombektomie bei akutem ischämischen Hirninfarkt zugelassene Version des Solitaire AB Stents und besteht

aus dem Solitaire AB Stent, einem speziellen Freisetzungskatheter und einem ablösbaren Draht.

Der Stent besteht aus Nitinol und ist entlang seiner Längsachse aufgeschlitzt, so dass die beiden gegenüberliegenden Enden bei Freisetzung des Stents im Gefäß überlappen können. Das Ausmaß der Überlappung hängt dabei vom Verhältnis des Stentdurchmessers zum Gefäßdurchmesser ab. Wenn der entfaltete Stent also von einem kleinen in ein großes Gefäß navigiert wird, bleiben Zellform und -konfiguration erhalten und der Stent entfaltet sich durch Änderung der Überlappung. Diese Eigenschaft und die daraus resultierende Stabilität des Stents bei der Navigation im Gefäßsystem stellt sicher, dass das System einen eingefangenen Thrombus sicher aus dem Gefäß ziehen kann. Mit einer Wanddicke von 50-70 µm reduziert der Stent nur minimal das Gefäßlumen. Die Applikation gelingt durch einen 0,021“ oder 0,027“ Mikrokatheter. Zur durchleuchtungskontrollierten Steuerbarkeit ist der Stent an seinem proximalen Ende mit einem und am distalen Ende mit drei bis vier röntgendichten Markern versehen.

Die Behandlung mit Stents wird meist in Allgemeinnarkose über einen femoralen oder selten einen brachialen Zugang durchgeführt. Zunächst wird ein Führungskatheter im Zielgefäß proximal des okkludierenden Thrombus platziert. Dann wird ein 0,014“ Draht vorsichtig und „blind“ durch den Thrombus geschoben und anschließend über den Draht als Führungsschiene ein Mikrokatheter bis hinter den Thrombus vorgeschoben. Nach Entfernung des Mikrodrahtes und angiographischer Kontrolle der richtigen Positionierung des Mikrokatheters sowie Ausschluss einer Perforation wird nachfolgend der Stentretriever bis auf Höhe des Thrombus vorgeführt und durch Rückzug des Mikrokatheters freigesetzt. Um die Verschleppung von Thrombusmaterial zu minimieren, wird der Stent von distal nach proximal entfaltet und fängt das Thrombusmaterial zwischen seinen Maschen und der Gefäßwand ein. Sobald der Fluss im verschlossenen Gefäß wiederhergestellt ist, wird die hohe lokale Konzentration prothrombotischer Faktoren in der Umgebung des Thrombus ausgewaschen und das Thrombusmaterial löst sich potentiell durch endogene oder pharmakologische Lyse auf.

Die Anwendung von SES beim akuten Schlaganfall scheint verglichen mit anderen interventionellen Techniken Vorteile aufzuweisen: Zum einen wird mittels MTE eine hohe Rekanalisationsrate erreicht, zum anderen wird durch Verwendung als temporärer Bypass der Blutfluss im ischämischen Territorium umgehend wiederhergestellt. Gleichzeitig

werden die oben genannten Risiken, die mit einer permanenten Stentimplantation einhergehen, vermieden.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Zusammengefasst ist das Konzept, Stents als endovaskulären Bypass und als Stentretreiver beim akuten ischämischen Schlaganfall zu verwenden, eine vielversprechende neue Strategie. Es entsteht der Bedarf, die Effektivität und Risiken der Anwendung bei Schlaganfallpatienten zu evaluieren. Bisher wurde die Verwendung von Stents für die Rekanalisation akuter Gehirngefäßverschlüsse nur im Rahmen kleiner Fallstudien evaluiert. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, dieses Therapiekonzept im Rahmen einer retrospektiven Fallserie an einem größeren Patientenkollektiv (n = 104) im Hinblick auf Rekanalisationserfolg und Sicherheit zu evaluieren und die Ergebnisse mit dem derzeitigen Stand der Forschung zu vergleichen. Der Fokus liegt hierbei auf der Verwendung des Solitaire Stents als temporären endovaskulären Bypass und Thrombektomiegerät, integriert in ein multimodales Reperfusionskonzept. Medikamentöse und mechanische endovaskuläre Verfahren wurden kombiniert, um einen maximalen Nutzen für die behandelten Patienten zu erzielen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum März 2008 bis Februar 2010 wurden in der Neuroradiologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar (Technische Universität München) 104 aufeinanderfolgende Schlaganfallpatienten mit insgesamt 108 Gefäßverschlüssen mit dem Solitaire Stent alleine oder in Kombination mit anderen endovaskulären Systemen behandelt. Diese Fälle wurden vom Verfasser dieser Arbeit retrospektiv detailliert evaluiert.

2.2 Prozedere

Es erfolgte keine randomisierte Zuordnung in Therapiearme. Die Patienten wurden zunächst von einem Team aus Neurologen klinisch begutachtet, anschließend erfolgte die Behandlung nach einem Standard-Algorithmus. Alle Patienten, die innerhalb eines 3 h-Zeitfensters (bis Mai 2009), bzw. 4,5 h-Zeitfensters (nach Veröffentlichung von ECASS 3)

im Krankenhaus erschienen und bei denen keine Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie (wie etwa Antikoagulation, intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte oder zeitnahe Operation) vorlagen, erhielten rtPA i. v. in Standarddosis (0,9 mg/kgKG). Patienten mit CT-angiographisch nachgewiesenem Verschluss eines großen intrakraniellen Gefäßes (terminale A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris, distale A. vertebralis und A. cerebri anterior) und ohne Zeichen einer beginnenden Infarktdemarkierung im nativen CCT wurden einer endovaskulären Behandlungsprozedur zugeführt. Alle Eingriffe erfolgten in Allgemeinnarkose an einem biplanen Angiographiegerät der Marke Philips, Best, aus den Niederlanden. Die intravenöse Lyse wurde mit Punktion der A. femoralis gestoppt. Während des Eingriffs wurde kein Heparin verabreicht. Bei Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis wurde ein 8 F Führungskatheter (Vista Brite tip, Cordis, Bridgewater, New Jersey, USA) koaxial über einen langen 5 F-Sidewinter SIM-2 Katheter (der danach wieder entfernt wurde) in die proximale ACI eingebracht. Im Falle eines Verschlusses im vertebrobasilären Gebiet wurde ein 6 F Führungskatheter (Envoy, Codman, Raynham, Massachusetts, USA) mit Hilfe eines 0,035“ Führungsdrahtes in die A. vertebralis platziert. Anschließend wurde ein Aspirationskatheter – entweder ein distaler Zuführungskatheter (DAC, Concentric, Mountain View, Kalifornien, USA) oder ein Penumbra Aspirationskatheter (Penumbra Inc, Alameda, Kalifornien, USA) in die distale ACI oder VA eingebacht. Während des Eingriffes wurden die Katheter kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Anschließend wurde ein 0,014“ Synchro Mikrodraht (ev3 Inc, Irvine, Kalifornien, USA) und entweder ein 0,027“ Rebar (ev3 Inc, Irvine, Kalifornien, USA) oder ein Prowler select Mikrokatheter (Codman, Raynham, Massachusetts, USA) in das Zielgefäß vorgeschoben. Nach Passage des Thrombus wurde die Lage des Mikrokatheters distal der Verschlussstelle mittels intraarterieller Kontrastmittelinjektion verifiziert. Danach wurde das initiale Thrombektomiesystem durch den Mikrokatheter vorgeschoben. Dabei standen eine Auswahl an zum Behandlungszeitpunkt CE zertifizierten Systemen wie der Phenox Clot Retriever, der Merci Retriever, das Penumbra System und der Solitaire Stent zur Auswahl. Bei Freisetzung des Solitaire Stents wurde der Mikrokatheter zurückgezogen, um den Stent vollständig zu entfalten und gleichzeitig das Volumen des DAC für die Aspiration zu vergrößern. Der Stent wurde normalerweise so platziert, dass das proximale Drittel innerhalb des Thrombus lag. Nach erfolgreicher Entfaltung des Stents wurde ein Kontrollangiogramm angefertigt, um die Wiederherstellung des Blutflusses zu bewerten. Daraufhin wurde der Stent im entfaltenen Zustand unter kontinuierlicher Aspiration mit

einer 20 oder 50 ml Spritze in den DAC Katheter zurückgezogen. Nach Entfernung des Stents wurden weitere 20 bis 30 ml durch den Führungskatheter aspiriert um eine erneute Embolisation durch eventuell im Katheter verbliebene Thrombusfragmente zu vermeiden. Dieses Vorgehen wurde so oft wiederholt, bis ein finaler TICI 2b- oder 3-Fluss wiederhergestellt wurde, maximal jedoch fünfmal im gleichen Gefäß, mit Ausnahme eines einzelnen Patienten mit einem Basilararterienverschluss, bei dem der Vorgang insgesamt 12 Mal wiederholt wurde. Wenn bei einem Patient ein Tandemverschluss der proximalen ACI vorlag, so wurde eine Stentangioplastie durchgeführt, um den transarteriellen Zugang zum distalen Gefäßverschluss zu erreichen. Nach mindestens 18 h wurde ein Kontroll-CCT durchgeführt, um eventuelle Blutungen und die Infarktausdehnung festzustellen. Die Behandlungen wurden von in der endovaskulären Schlaganfallbehandlung erfahrenen Neuroradiologen (T. L., S. P., A. F.) des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt (20).

2.3 Datenquellen

2.3.1 Patientenakten und Arztbriefe

Patienten- und krankheitsbezogene Daten wurden dem klinischen Dokumentationssystem SAP und externen Arztbriefen entnommen.

2.3.2 Bildgebung

Prozedurale Daten zum Ablauf der Intervention, zu eingesetzten endovaskulären Systemen und Medikamenten sowie der angiographische Verlauf wurden durch Studium der Bildserien und Dokumentationen im klinikinternen Bildablage- und Kommunikationssystem (PACS) erhoben. Anhand von CT und MRT Bildern im PACS wurden Infarktlokalisationen und eventuelle Blutungskomplikationen festgestellt.

2.4 Erhobene Parameter

2.4.1 Patienten- und Krankheitsbezogene Daten

Folgende Daten wurden durch Aktenstudium erfasst:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Uhrzeit und Datum des Symptombeginns
- Datum der endovaskulären Therapie

- NIHSS Score bei Aufnahme und bei Entlassung
- mRS Score bei Aufnahme und bei Entlassung
- falls Thrombolytika verabreicht wurden:
 - Zeitpunkt der intravenösen Lysetherapie
 - Intravenös verabreichte rtPA Dosis in Milligramm
- Tod des Patienten

2.4.2 Bildgebende Daten

Durch Sichtung der angiographischen Bildserien wurden folgende Parameter erhoben:

- Lokalisation des Gefäßverschlusses
- Beginn und Ende der Angiographie
- Zeitpunkt der ersten Reperfusion
- Systeme in der angewandten Reihenfolge
- intraarteriell verabreichte rtPA Dosis in Milligramm
- intraarteriell verabreichte GP 2b/3a-Antagonisten in Milligramm
- Solitaire Stent:
 - Zielgefäß des Stents
 - Zeitpunkt der ersten Freisetzung
 - Häufigkeit der Platzierung
 - Verwendung zur Thrombusextraktion und Erfolg der MTE
 - Dauerhafte Implantation
- TICI Werte vor der Intervention sowie vor, während und nach jeder Stentfreisetzung; finales TICI Ergebnis
- prozedurale und systembedingte Komplikationen
- Stenose nach MTE
- Spasmen nach MTE

Anhand von kranialen CT und MRT Bildern wurden nach der Intervention bestehende Infarktgebiete sowie eventuelle Blutungskomplikationen festgestellt.

2.4.3 Follow up

Bei der vorliegenden retrospektiven Fallstudie konnten nicht genug Patientendaten zum 90-Tages-Follow-up erhoben werden, um einen auf die Therapieform zurückzuführenden

klinischen Benefit zu beweisen. Viele Patienten antworteten nicht auf die ihnen per Post zugesandten Fragebögen oder waren umgezogen.

2.5 Begriffsklärung und Definitionen

2.5.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die National Institute of Health Stroke Scale ist eine systematische Beurteilungsmethode, welche eine quantitative Erfassung neurologischer Defizite ermöglicht. Die NIHSS wurde ursprünglich als ein Messinstrument von „Baseline“ Daten für Studien zum akuten ischämischen Schlaganfall entwickelt. Mittlerweile wird die Skala gemeinhin als Klinisches Beurteilungsmittel verwendet, um den neurologischen Status des Schlaganfallpatienten zu erheben: Der vom Patienten erreichte NIHSS-Wert spiegelt die Schwere des Schlaganfalls wider, fließt in die Therapieentscheidung mit ein und dient auch als Prädiktor für das zu erwartende Outcome des Patienten.

Die NIHSS beinhaltet die neurologische Untersuchung verschiedener Bereiche, die infolge der akuten zerebralen Ischämie beeinträchtigt sein können. Dazu gehören:

- Bewusstseinslage
- Orientierung
- Befolgung von Aufforderungen
- Augenbewegungen (Okulomotorik)
- Gesichtsfeld
- Facialisparesie
- Motorik der oberen und unteren Extremitäten seitentrennt
- Extremitätenataxie
- Sensibilität
- Sprache
- Dysarthrie
- Neglect

Jeder Bereich enthält eine Punkteskala mit 3 bis 5 Abstufungen, wobei bei keiner neurologischen Symptomatik 0 Punkte und bei maximaler Symptomausprägung der jeweils höchste Wert der Skala vergeben werden. Maximal kann so eine Gesamtpunktzahl von 42 erreicht werden.

Die bei Aufnahme und Entlassung der Patienten erfassten NIHSS-Werte wurden im Rahmen der vorliegenden Studie aus Patientenakten und Arztbriefen entnommen oder im Nachhinein an Hand der beschriebenen Symptomatik der Patienten bestimmt. Die NIHSS-Werte dienten als Parameter für die frühe klinische Erfolgskontrolle der therapeutischen Intervention.

2.5.2 Modified Ranking Scale (mRS)

Die Modified Ranking Scale ist ein weit verbreitetes Mittel, um den Grad der Behinderung oder Unabhängigkeit von Menschen, die einen Schlaganfall erlitten haben, zu klassifizieren. Mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens, der Fähigkeiten der Patienten im Alltag erfragt, kann ein Punktwert zwischen 0 und 6 vergeben werden (vgl. Tabelle 2):

mRS Score	Definition	Erklärung
0	Keine Symtome	
1	Keine signifikante Funktionseinschränkung	Trotz einiger Symptome kann der Patient alle gewöhnlichen Tätigkeiten ausüben.
2	Geringgradige Funktionseinschränkung	Der Patient kann einige Tätigkeiten ohne Hilfe ausüben, ist jedoch in einigen Bereichen auf Hilfe angewiesen.
3	Moderate Funktionseinschränkung	Der Patient benötigt Hilfe, kann aber selbstständig gehen.
4	Mittelgradige Funktionseinschränkung	Der Patient ist unfähig, sich selbstständig um seine körperlichen Bedürfnisse zu kümmern und kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Funktionseinschränkung	Der Patient bedarf ständiger Fürsorge und Pflege, ist bettlägerig und inkontinent.
6	Tod	

Tabelle 2 Modified Ranking Scale

In der vorliegenden Studie wurde der mRS Score bei Aufnahme und bei Entlassung der Patienten bestimmt, um als Outcomeparameter den klinischen Erfolg der Therapie zu evaluieren.

2.5.3 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)

Das TICI-System bietet die Möglichkeit, die angiographisch darstellbare Rekanalisation und Reperfusion im Gefäßsystem zu quantifizieren und ist aus dem in der Kardiologie verwendeten TIMI-System (Thrombolysis in Myocardial Infarction) abgeleitet. In der gängigen Literatur zum Thema Schlaganfall wird der Rekanalisationserfolg des zu evaluierenden Therapieverfahrens meist anhand des TIMI-Systems gemessen. Basierend auf folgenden Beobachtungen tun sich dabei jedoch einige Probleme auf: Die angiographische Darstellung des Blutflusses im zuvor verschlossenen Gefäß beinhaltet zwei Komponenten, zum einen die Rekanalisation des ursächlichen Verschlusses, zum anderen die Reperfusion im distalen arteriellen Gefäßsystem und den terminalen Ästen. Das bedeutet, dass eine vollständige Rekanalisation des primären Gefäßverschlusses mit einer variablen Perfusion in distalen Gefäßabschnitten einhergehen kann. Im Umkehrschluss kann trotz einer unvollständigen Rekanalisation eine zwar verlangsamte, aber dennoch komplette distale Perfusion erfolgen. Rekanalisation ist also nicht gleichbedeutend mit Reperfusion (70). Da der TIMI-Score nicht für die Anwendung im Gehirngefäßsystem entwickelt wurde, berücksichtigt er diese beiden Komponenten nicht gesondert. Um einen einheitlichen Standard zu etablieren und eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewähren, entwickelten Higashida et al. 2003 eine modifizierte Version, den TICI-Score, der den Rekanalisationseffekt und den distalen Perfusionseffekt gleichermaßen berücksichtigt (32).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über beide Systeme und zeigt die Unterschiede auf:

		TIMI	TICI
0		Keine Perfusion , kein antegrader Fluss distal der Okklusion	
1		Penetration mit minimaler Perfusion ; Kontrastmittel umspült den Thrombus, aber keine Perfusion distal der Okklusion	
2	2a	Partielle Perfusion ; inkomplette oder verzögerte Füllung distaler Äste	Perfusion von weniger als 75% des distalen Gefäßbettes
	2b		Komplette aber verzögerte Füllung des distalen Gefäßterritoriums <u>oder</u> Perfusion von mehr als 75% des distalen Gefäßterritoriums, jedoch nicht komplett
3		Vollständige Perfusion aller distaler Äste	
		Vollständige Perfusion ohne Flussverlangsamung	

Tabelle 3 TIMI und TICI System (70)

In der vorliegenden Arbeit wurden zur genauen Reperfusionkontrolle folgende TICI-Werte gemäß dem oben beschriebenen System durch Sichtung der angiographischen Bildserien aller Patienten ermittelt:

- TICI prä Intervention
- TICI prä/per/post Stent
- TICI final.

2.5.4 Gefäßverschlüsse

Die Lokalisationen der Gefäßverschlüsse wurden ebenfalls an Hand der angiographischen Bilder ermittelt. Folgende Gefäßabschnitte wurden unterschieden:

- A. carotis interna (ACI)
- Carotis T-Gabel (Carotis-T)
- A. cerebri media (ACM)
 - M1 Segment
 - M2 Segment
 - M3 Segment
- A. cerebri anterior (ACA)
- A. basilaris proximal und distal (AB)
- A. vertebralis (AV)

2.5.5 Komplikationen

An Hand der Behandlungsprotokolle wurden prozedurale Komplikationen erfasst, wie zum Beispiel Gefäßperforationen mit anschließender Parenchym- oder Subarachnoidalblutung, Dissektionen, Vasospasmus und Thrombusmigration.

Blutungskomplikationen wurden durch Sichtung der kranialen CT und MRT Bilder festgestellt. Eine symptomatische Blutung wurde definiert als eine Verschlechterung des NIHSS-Wertes um 4 oder mehr Punkte.

2.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden als Fallsammlung im Tabellenkalkulationsprogramm Excel für Windows (Microsoft GmbH) archiviert. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 20 für Windows verwendet. Metrische Merkmale

wurden mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) sowie in manchen Fällen Median angegeben. Zur Signifikanztestung wurden der Chi-Quadrat Test, der Fisher's Exact Test, der Mann-Whitney-U Test sowie der Kruskal-Wallis Test angewendet. Als Signifikanzniveau wurde ein $p \leq 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung wurde von der Autorin selbstständig durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patientendaten

Alle 104 Patienten wurden mit akuten Schlaganfallsymptomen aufgenommen und wiesen einen mittels CT-Angiographie gesicherten Verschluss eines intrakraniellen Gefäßes auf. Bei 4 Patienten wurden 2 Gefäßverschlüsse behandelt. 51 Patienten waren männlich, 53 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren (SD 15,1, Min 31, Max 96).

3.1.2 Klinische Symptomatik bei Aufnahme

Bei Aufnahme der Patienten in die Klinik wurden zur Abschätzung der klinischen und neurologischen Symptomatik der NIHSS Score und der mRS Score erhoben. Ein NIHSS Wert wurde bei 92 Patienten und ein mRS Wert bei 76 Patienten bestimmt. Der mittlere NIHSS Score lag insgesamt bei 15,5 Punkten (SD 6,8, Min 2, Max 42). Für Verschlüsse in der vorderen Zirkulation betrug er 15,3 Punkte (SD 5,1, Min 2, Max 27) und für Verschlüsse in der hinteren Zirkulation 16,1 Punkte (SD 11,2, Min 3, Max 42). Der mittlere mRS Score bei Aufnahme betrug 4,4 (SD 1,0, Min 1, Max 5); bei Verschlüssen im vorderen Stromkreis 4,4 (SD 1,0, Min 1, Max 5) und bei Verschlüssen im hinteren Stromkreis 4,6 (SD 0,7, Min 3, Max 5).

3.1.3 Lokalisation der Gefäßverschlüsse

Alle 104 Patienten wiesen einen mittels CT-Angiographie gesicherten Verschluss eines intrakraniellen Gefäßes auf. Bei 4 Patienten kam es während der Intervention infolge einer Thrombusmigration zum Verschluss eines weiteren Gefäßes. Unter den 108 evaluierten Rekanalisationsprozeduren waren 18 (16,7 %) Verschlüsse der distalen A. carotis interna, 54 (50,0 %) Verschlüsse des M1 Segments und 6 (5,6 %) Verschlüsse des M2 Segments der A. cerebri media, 24 (22,2 %) Verschlüsse der A. basilaris und/oder des intrakraniellen Anteils der A. vertebralis sowie 6 (5,6 %) Verschlüsse der A. cerebri anterior.

Insgesamt lagen bei 81 Patienten 85 Gefäßverschlüsse in der vorderen Zirkulation vor (78,7 %), darunter waren 43 Frauen und 38 Männer mit einem mittleren Alter von 65,8 Jahren (Min 31, Max 96). Ein Gefäßverschluss in der hinteren Zirkulation fand sich bei insgesamt 23 Patienten (21,3 %), darunter waren 10 Frauen und 13 Männer in einem mittleren Alter von 72,8 Jahren (Min 49, Max 90). Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Gefäßverschlüsse.

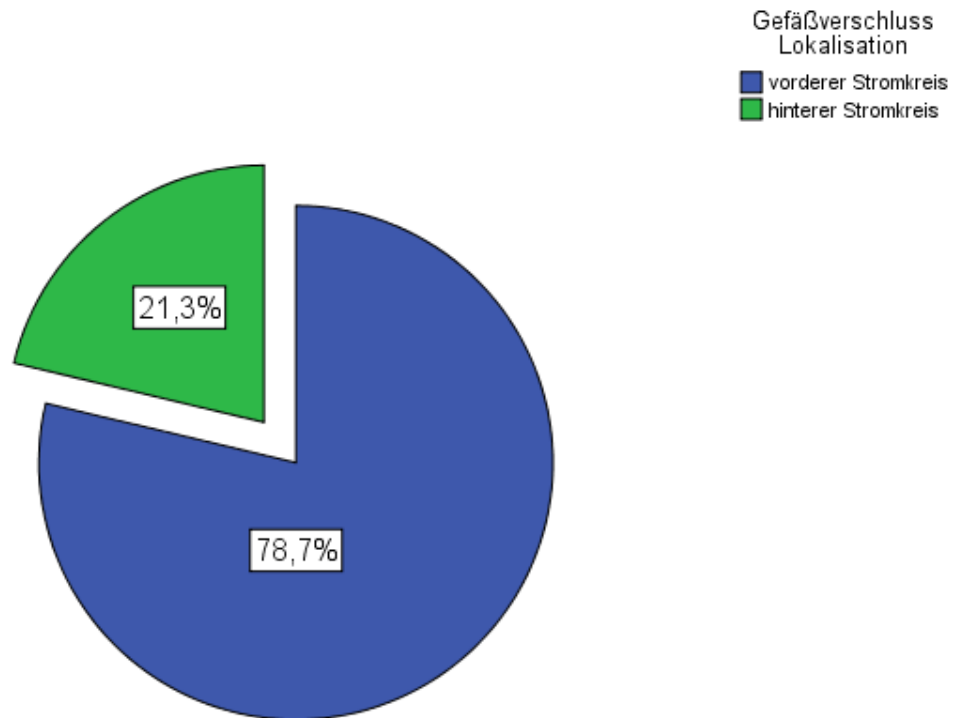


Abbildung 5 Lokalisation der Gefäßverschlüsse

3.2 Prozedurale Daten

3.2.1 Lysetherapie

Die Mehrzahl der Patienten wurde in Kombination mit intravenöser und/oder intraarterieller Lyse therapiert. 59 Patienten (57 %) erhielten bei Aufnahme rtPA intravenös verabreicht in einer mittleren Dosierung von 57,3 mg (SD 17,0, Min 7,5, Max 90). 32 Patienten (31 %) erhielten im Rahmen der endovaskulären Therapie rtPA intraarteriell in einer mittleren Dosierung von 9,5 mg (SD 7,9, Min 1, Max 35), darunter 8 Patienten ohne vorheriges Bridging mit intravenösen Fibrinolytika. Die durchschnittliche Gesamtdosis an verabreichten Fibrinolytika betrug 54,1 mg (SD 22,5, Min 2, Max 90).

3.2.2 Multimodale Reperfusionstherapie

Die Patienten wurden im Rahmen individueller Heilversuche therapiert, wobei der behandelnde Neuroradiologe das nach seinem Bemessen für den Patienten sinnvollste Behandlungsmanöver wählte. Hierbei wählte er aus dem Arsenal der zum Therapiezeitpunkt vorhandenen Instrumente und Devices aus. Bei einer Vielzahl der Patienten wurde der Solitaire Stent erst nach Versagen anderer, für die Therapie zugelassener Systeme verwendet (s. u.).

24 Prozeduren wurden monomodal, d. h. nur unter Verwendung des Solitaire Stents durchgeführt. 84 Interventionen erfolgten multimodal.

Folgende Systeme wurden zur Mechanischen Thrombektomie verwendet (siehe Tabelle 4):

Device	Häufigkeit (N)
<i>Phenox Clot Retriever/CRC</i>	18
<i>Merci L5</i>	4
<i>Penumbra</i>	42
<i>Solitaire Stent</i>	93

Tabelle 4 Häufigkeit der zur MTE verwendeten endovaskulären Systeme

Bei 10 Eingriffen musste zunächst eine dem Gefäßverschluss zugrunde liegende intrakranielle Stenose mittels Stenting und Angioplastie behandelt werden. Darüber hinaus war 15 Mal aufgrund akuter Gefäßverschlüsse eine Stentangioplastie der proximalen A. carotis interna notwendig, um das verschlossene Zielgefäß erreichen zu können. Diese Patienten erhielten jeweils 500 mg ASS i. v. vor der Stentfreisetzung und eine 300 mg „loading dose“ Clopidogrel direkt nach der Behandlung, um einem thrombotischen Verschluss des Carotis-Stents entgegenzuwirken.

3.2.3 Solitaire Stent

Initial wurde der Solitaire Stent nur zur Eskalationstherapie verwendet, wenn andere gängige Thrombektomiesysteme oder die intraarterielle Lyse keinen Erfolg erbrachten. Mit zunehmender Erfahrung der interventionell tätigen Neuroradiologen mit dem Solitaire Stent und aufgrund von guten Ergebnissen in einer Zwischenanalyse der Daten, wurde der Stent auch als Mittel der ersten Wahl alleine oder in Kombination mit anderen Aspirations-Thrombektomiesystemen verwendet. 84 Eingriffe wurden mit einer Kombination aus

mechanischen Thrombektomiesystemen oder Aspirationstherombektomie und dem Solitaire Stent durchgeführt. 24 Gefäße wurden nur mit dem Solitaire Stent (monomodal) behandelt. In den meisten Fällen wurde der Solitaire Stent mit einem proximalen Aspirationssystem (Penumbra Reperfusion Catheter, N = 42) oder einem distalen Zuführungskatheter (Concentric DAC, N = 20) kombiniert. In einem Fall konnte aufgrund eines geschlängelten Gefäßverlaufs die Okklusionsstelle mit keinem System erreicht werden.

In 15 der zu Beginn des Beobachtungszeitraums durchgeführten Prozeduren wurde der Solitaire Stent lediglich als temporärer endovaskulärer Bypass verwendet, während er später in 93 Fällen zur mechanischen Thrombektomie diente, davon 83 mal erfolgreich. 7 Solitare Stents wurden permanent implantiert. Bei 14 Patienten wurden hierzu andere Selbstexpandierende Stents verwendet (Enterprise, Wingspan).

Das folgende Histogramm (Abbildung 6) gibt einen Überblick über die Anzahl der Solitaire Stentfreisetzungen.

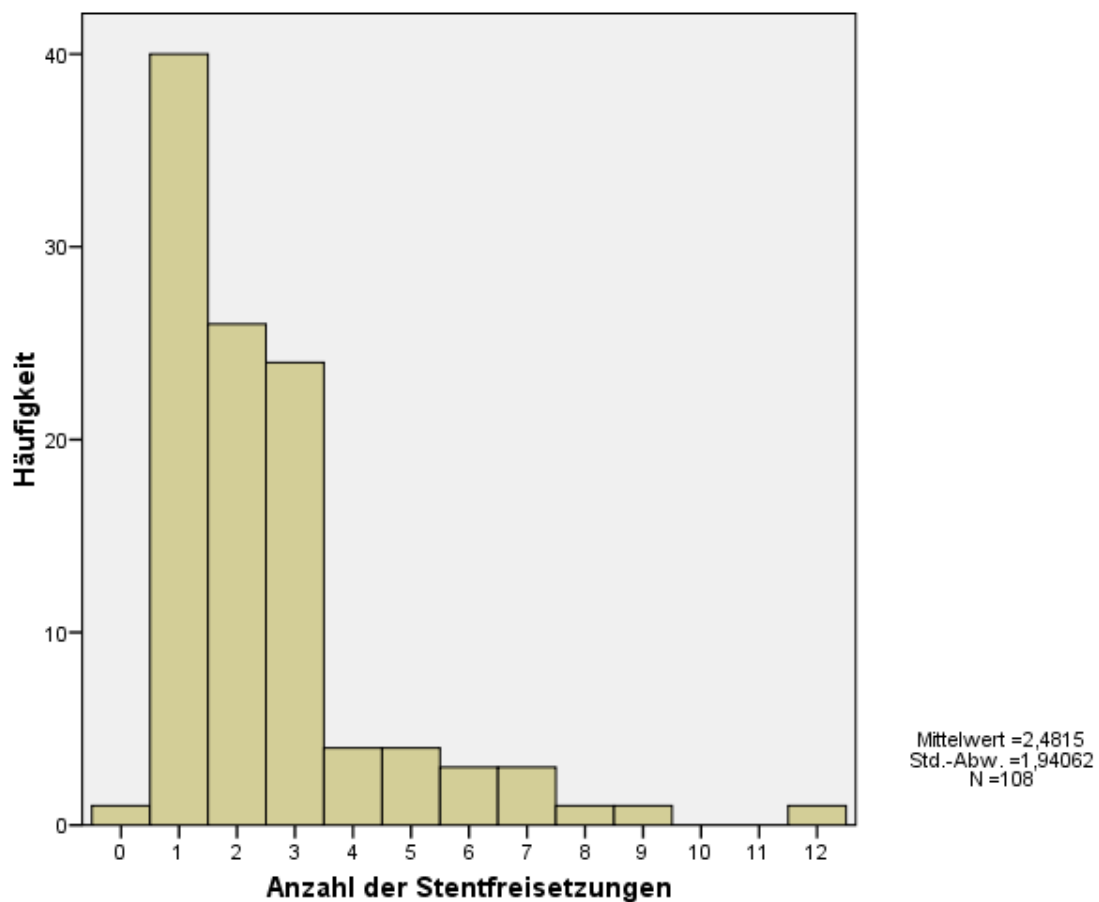


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung: Anzahl der Solitaire Stentfreisetzungen

Durchschnittlich wurde der Stent 2,48 Mal freigesetzt (Min 1, Max 12, Median 2). In 37,0 % wurde der Solitaire Stent nur einmal freigesetzt. In 84,3 % der Fälle wurde der Stent bis zu 3 Mal freigesetzt.

3.2.4 Zeiten

3.2.4.1 *Symptombeginn bis IVT*

Die mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und intravenöser Lyse betrug 121,0 min (N = 45, SD 46,6, Min = 30, Max = 270).

3.2.4.2 *Symptombeginn bis Reperfusion*

Die mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Reperfusion betrug 266,7 min (N = 73, SD 146,1, Min = 56, Max = 1031).

3.2.4.3 *Angiobeginn bis Reperfusion (ART)*

Bei 98 Patienten konnte eine Reperfusion (TICI 1-3) erreicht und damit eine ART berechnet werden. Die mittlere Zeitdauer zwischen Angiographiebeginn (bestimmt als Zeitpunkt der Femoralarterienpunktion) und Reperfusion betrug 47,2 min (SD 37,5, Min = 5, Max = 186).

In Abbildung 7 ist die Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion (ART) für jeden Patienten auf einen Zeitstrahl dargestellt. Die grüne Linie stellt eine einfache lineare Regressionsgerade dar. Hierbei wird deutlich, dass die ART mit der Zeit tendentiell abnimmt und zu einem späteren Behandlungszeitpunkt durchschnittlich kürzer ist als zu einem früheren Behandlungszeitpunkt.

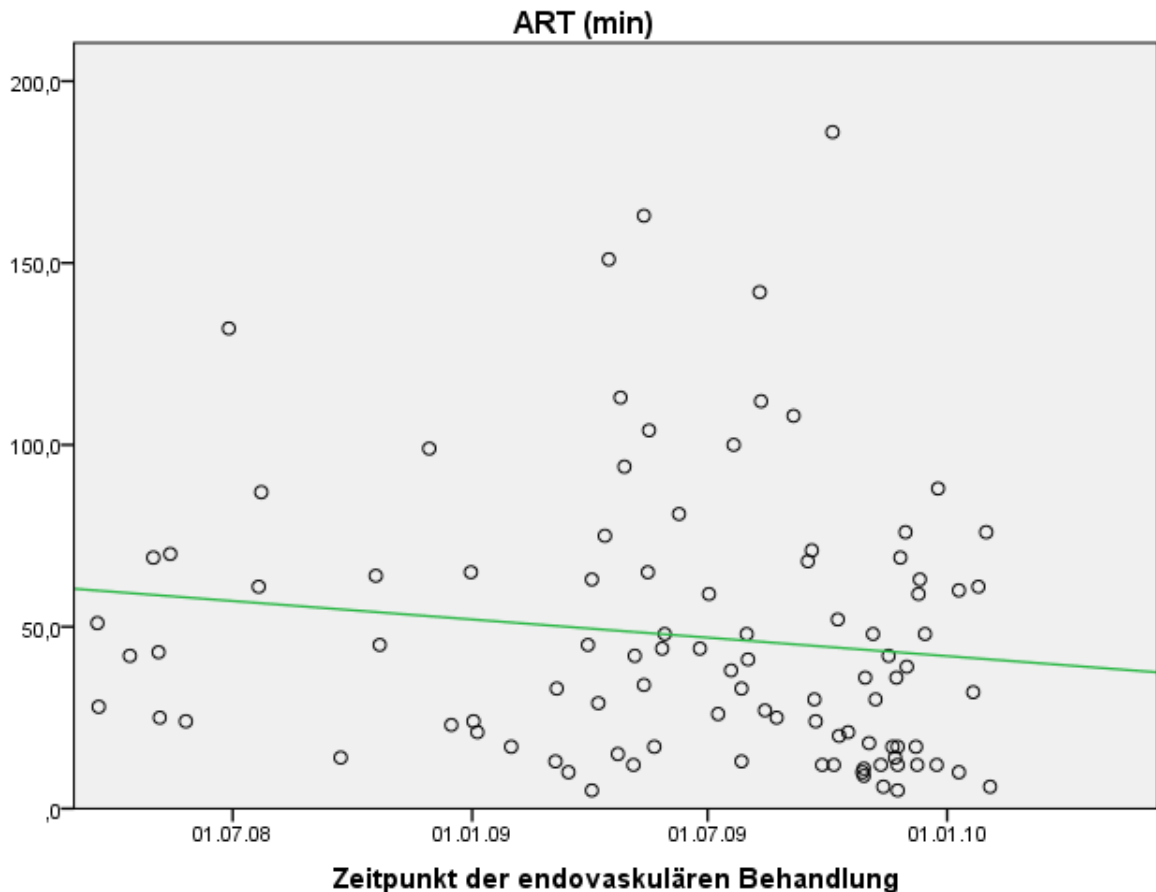


Abbildung 7 Einfache lineare Regression; ART in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der endovaskulären Behandlung

Zur Signifikanztestung wurden die Patienten, bei denen eine ART bestimmt werden konnte ($N = 98$), nach dem Behandlungszeitpunkt in Gruppen aufgeteilt und für beide Gruppen die durchschnittliche ART berechnet. Gruppe A umfasste alle Patienten, die zwischen März 2008 und Juli 2009 behandelt wurden ($N = 50$), Gruppe B wurden alle Patienten zugeordnet, die zwischen August 2009 und Februar 2010 behandelt wurden ($N = 48$). Das Box-Whisker-Plot-Diagramm (siehe Abbildung 8) gibt einen Überblick über die Verteilung der ART Werte innerhalb der beiden Gruppen. Mit der roten Linie sind die Mediane dargestellt. Innerhalb der grau hinterlegten Kästen befinden sich 50 % der ART Werte jeder Gruppe.

In der frühen Behandlungsgruppe A betrug die mittlere ART 52,4 Minuten ($N = 50$, SD 36,9, Min 5,0, Max 163,0, Median 44,0), in der späten Behandlungsgruppe B betrug die mittlere ART 41,7 Minuten ($N = 48$, SD 37,8, Min 5,0, Max 186,0, Median 30,0). Der

Unterschied zwischen den mittleren ART Werten beider Gruppen war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,047$).

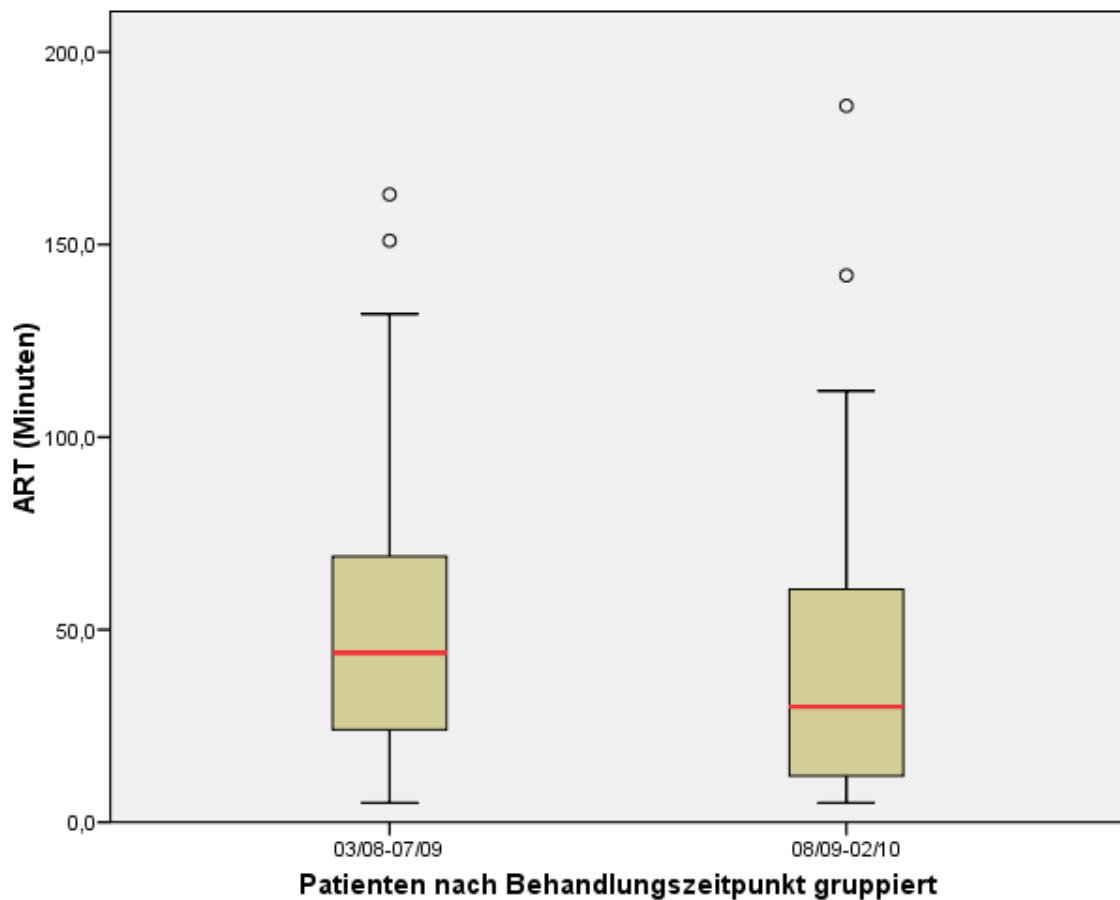


Abbildung 8 Box-Whisker-Plot-Diagramm; Patienten nach Behandlungszeitpunkt gruppiert und Angio-Reperfuisionszeit in Minuten (ART)

3.2.4.4 Subgruppenanalyse Solitaire und ART

Während der Einführungsphase des Solitaire Stents in das Behandlungskonzept wurde der Stent erst nach Versagen anderer etablierter Thrombektomiesysteme eingesetzt. Nachdem sich der Solitaire Stent als diesen überlegen erwies, wurden zunehmend Patienten primär mit dem Solitaire Stent behandelt. Insgesamt wurde bei 93 Behandlungen der Solitaire Stent zur mechanischen Thrombusentfernung verwendet, in 52 Fällen als erstes Gerät und in 41 Fällen erst nach Versagen anderer Systeme. Zur Subgruppenanalyse wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt: Bei Gruppe A wurde der Solitaire Stent als „first-line“ Device zur MTE verwendet, bei Gruppe B kamen zunächst andere Thrombektomiesysteme zum Einsatz. Eine ART konnte bei 83 Patienten bestimmt werden, davon 46 aus Gruppe A und 37 aus Gruppe B.

Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion (ART) bei Verwendung des Solitaire Stents als erstes Device (Gruppe A) oder nach Versagen anderer Thrombektomiesysteme (Gruppe B). Hierbei wird deutlich, dass die ART bei primärer Verwendung des Solitaire Stents zur MTE häufiger kürzer war als bei primärer Verwendung anderer Thrombektomiesysteme.

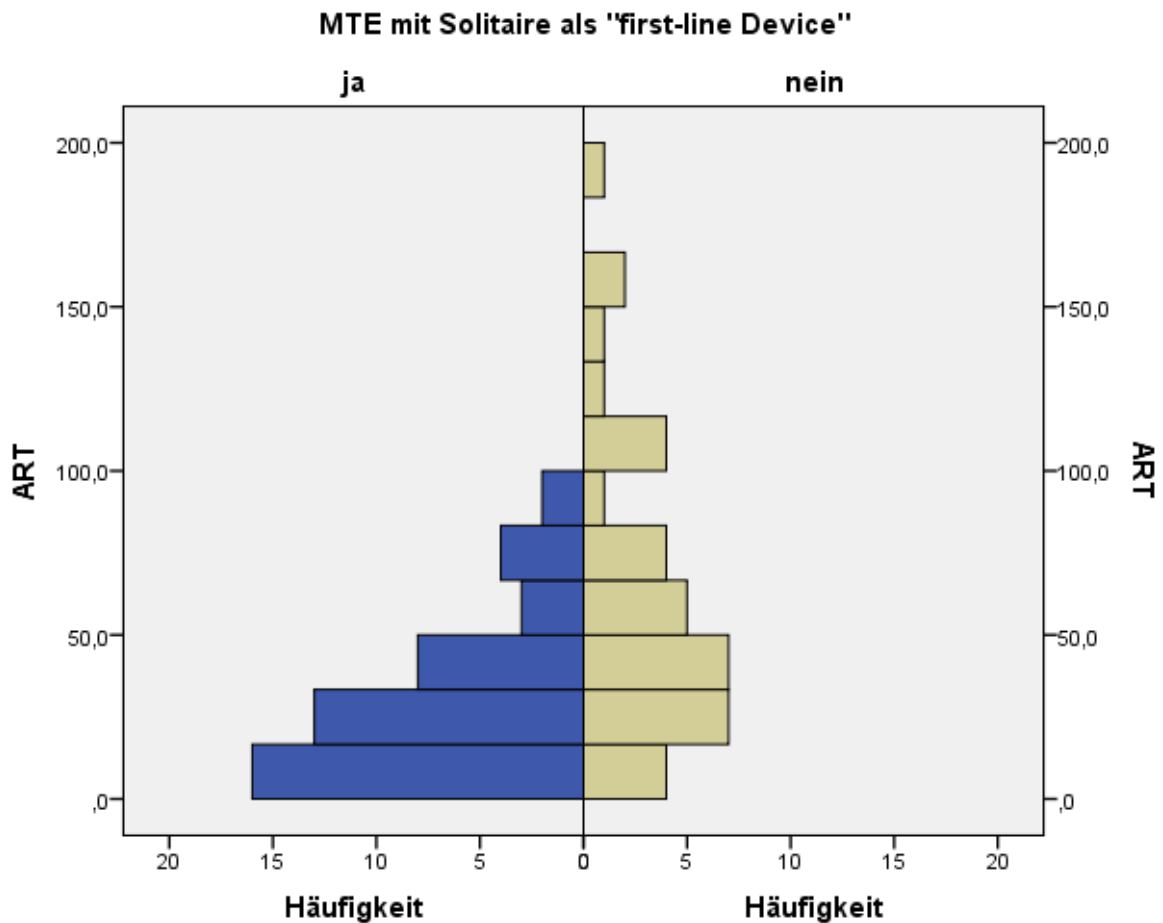


Abbildung 9 Histogramm; Angio-Reperusionszeit (ART) und Verwendung des Solitaire Stents als "first-line Device" zur Mechanischen Thrombusentfernung

In Tabelle 5 ist die mittlere Zeitdauer zwischen Angiobeginn und Reperfusion bei primärer Behandlung mit und ohne den Solitaire Stent dargestellt. Bei primärer Anwendung des Solitaire Stents (Gruppe *Solitaire*) kam es nach durchschnittlich 32,5 Minuten zur Reperfusion, bei initialer Anwendung anderer Geräte (Gruppe *Non-Solitaire*) nach durchschnittlich 64,5 Minuten. Die mittlere ART für alle 83 Patienten in der Subgruppenanalyse war 46,8 Minuten. Der Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,001$).

	gültige N	mittlere ART (min)	SD	Median	Min-Max
Solitaire	46	32,5	24,9	24,5	5-100
Non-Solitaire	37	64,5	46,9	52,0	10-186
Total	83	46,8	39,5	36,0	5-186

Tabelle 5 ART und Verwendung des Solitaire Stents als „first-line Device“

3.3 Reperfusion

3.3.1 Reperfusion gesamt

In 92,6 % der Fälle konnte eine TIMI 2 oder 3 Rekanalisation erreicht werden. Eine TICI 2b/3 Rekanalisation wurde bei 78,7 % der behandelten Gefäße erzielt. Die TICI 2a Rekanalisationsrate betrug 13,9 %. Ein schlechtes Rekanalisationsergebnis im Sinne eines TICI 0/1 Scores wurde in 7,4 % der Fälle erreicht (vgl. Tabelle 6).

TICI 0	TICI 1	TICI 2a	TICI 2b	TICI 3
n=6	n=2	n=15	n=31	n=54
7,4 %		13,9 %	78,7 %	
21,3 %				
7,4 %		92,6 %		
TIMI 0	TIMI 1	TIMI 2		TIMI 3

Tabelle 5 Reperfusion gesamt, bestimmt anhand der TIMI und TICI Skala

3.3.2 Reperfusion und Gefäßverschlusslokalisierung

In Abbildung 10 sind die Reperfusionsergebnisse für Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen und im hinteren Kreislauf getrennt dargestellt.

Im vorderen Stromkreis wurden 68 von 85 Rekanalisationsergebnissen (80,0 %) als TICI 2b/3 bewertet, davon 44 Mal TICI 3 (51,8 %) und 24 Mal TICI 2b (28,2 %). 10 Mal wurde TICI 2a (11,8 %), einmal TICI 1 (1,2 %) und 6 Mal TICI 0 (7,1 %) bestimmt.

Im hinteren Stromkreis wurde 17 Mal eine TICI 2b/3 Rekanalisation erreicht (73,9 %), davon 10 Mal TICI 3 (43,5 %) und 7 Mal TICI 2b (30,4 %). Es wurde 5 Mal TICI 2a (21,7 %) und einmal TICI 1 (4,3 %) bestimmt. TICI 0 kam nicht vor.

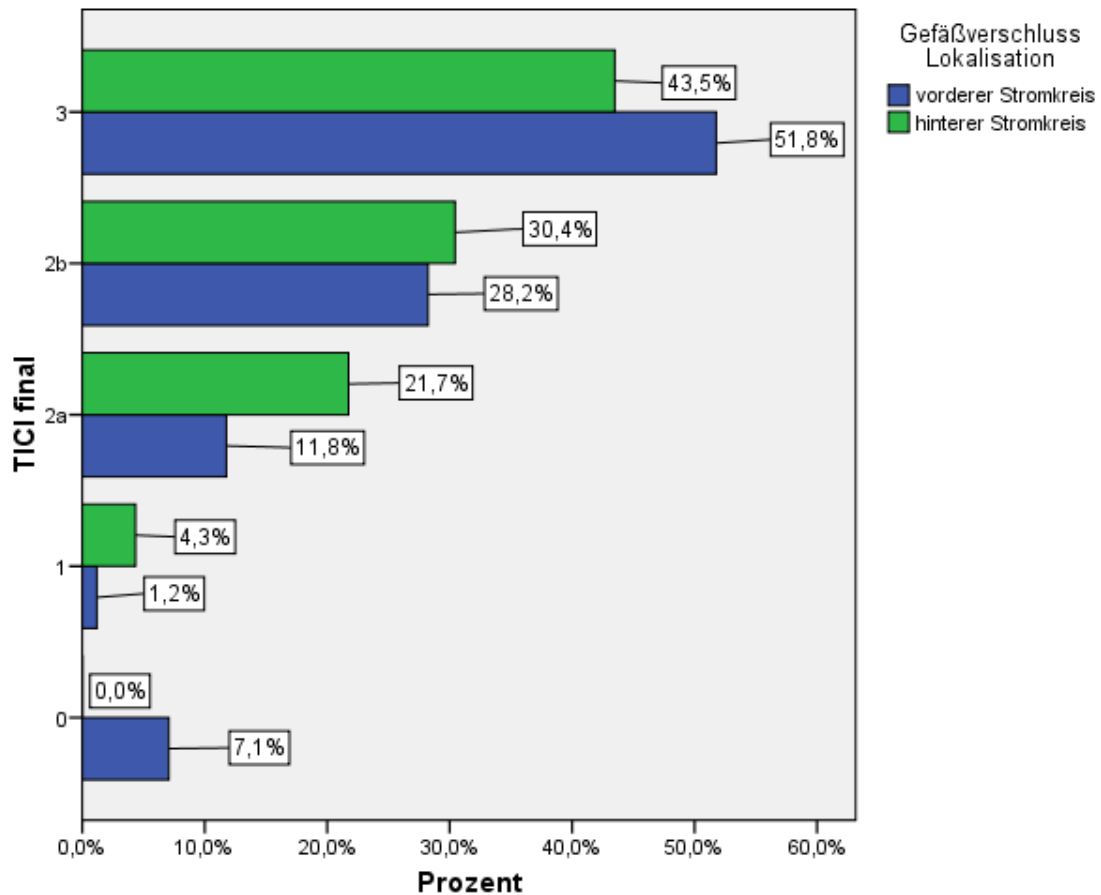


Abbildung 10 Reperfusionsergebnis (TICI final) in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisierung

3.3.3 Reperfusion und Lysetherapie

Patienten, die vor der endovaskulären Behandlung eine Lysetherapie erhielten, erreichten signifikant häufiger eine TICI 2b/3 Reperfusion als diejenigen, die nicht lysiert wurden (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,034$). Von den Patienten, denen rtPA i. v. oder i. a. verabreicht wurde, erreichten 84,1 % eine TICI 2b/3 Reperfusion und 15,9 % eine TICI 0-2a Reperfusion. Bei den übrigen Patienten erreichten 65,7 % eine TICI 2b/3 Reperfusion und 34,3 % eine TICI 0-2a Reperfusion. Durch dieses auch als „Bridging“ bekannte Vorgehen konnte bei unseren Patienten 18,4 % häufiger eine TICI 2b/3 Reperfusion erreicht werden (siehe Abbildung 11).

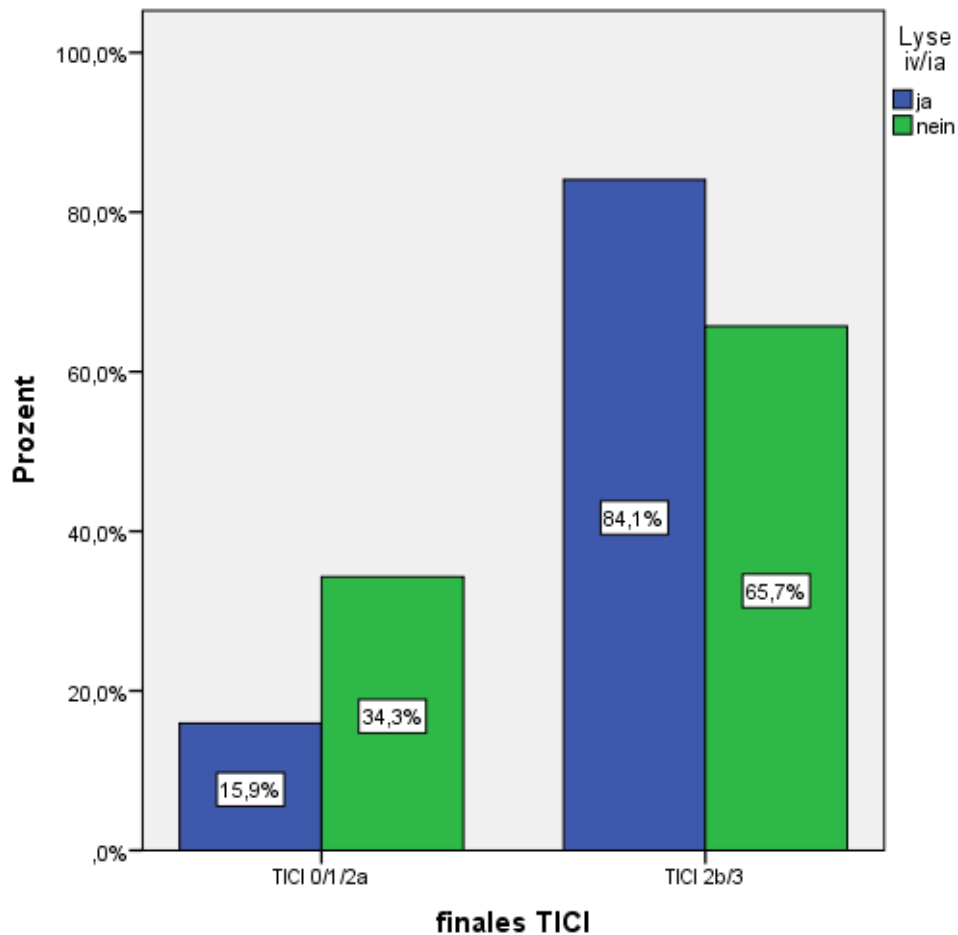


Abbildung 11 Reperfusionsergebnis (finales TIC1) und Lyse

3.3.4 Reperfusion und Solitaire Stent

Während oder nach der ersten Freisetzung des Solitaire Stents konnte bei 78 von 108 Gefäßen (72,2 %) zumindest eine TIMI 2 Reperfusion hergestellt werden, während oder nach der zweiten Stentfreisetzung waren es bereits 53 von 65 Gefäßen (81,5 %) und während oder nach der dritten Stentfreisetzung waren es 35 von 41 Gefäßen (85,4 %) (vgl. Tabelle 7).

Stentfreisetzung	TICI 2a	TICI 2b	TICI 3	TICI 2a/2b/3	
erste, N = 108	N = 42	N = 5	N = 31	N = 78	72,2 %
zweite, N = 65	N = 30	N = 4	N = 19	N = 53	81,5 %
dritte, N = 41	N = 14	N = 6	N = 15	N = 35	85,4 %

Tabelle 6 Reperfusionsergebnis und Anzahl der Stentfreisetzungen

Bei 93 Prozeduren wurde der Solitaire Stent zur mechanischen Thrombektomie verwendet, davon in 83 Fällen (90,0 %) erfolgreich. Von den Patienten, bei denen der Solitaire Stent zur mechanischen Thrombektomie angewendet wurde, erreichten 84,9 % ein gutes Reperfusionsergebnis im Sinne eines TICI 2b/3 Wertes, während nur 15,1 % dieser Patienten ein schlechtes Reperfusionsergebnis im Sinne eines TICI 0-2a Wertes erreichten. In der Patientengruppe, in der der Solitaire Stent nicht zur mechanischen Thrombusentfernung genutzt wurde, erreichten 40,0 % ein gutes Reperfusionsergebnis und 60,0 % ein schlechtes (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,000$; vgl. Abbildung 12).

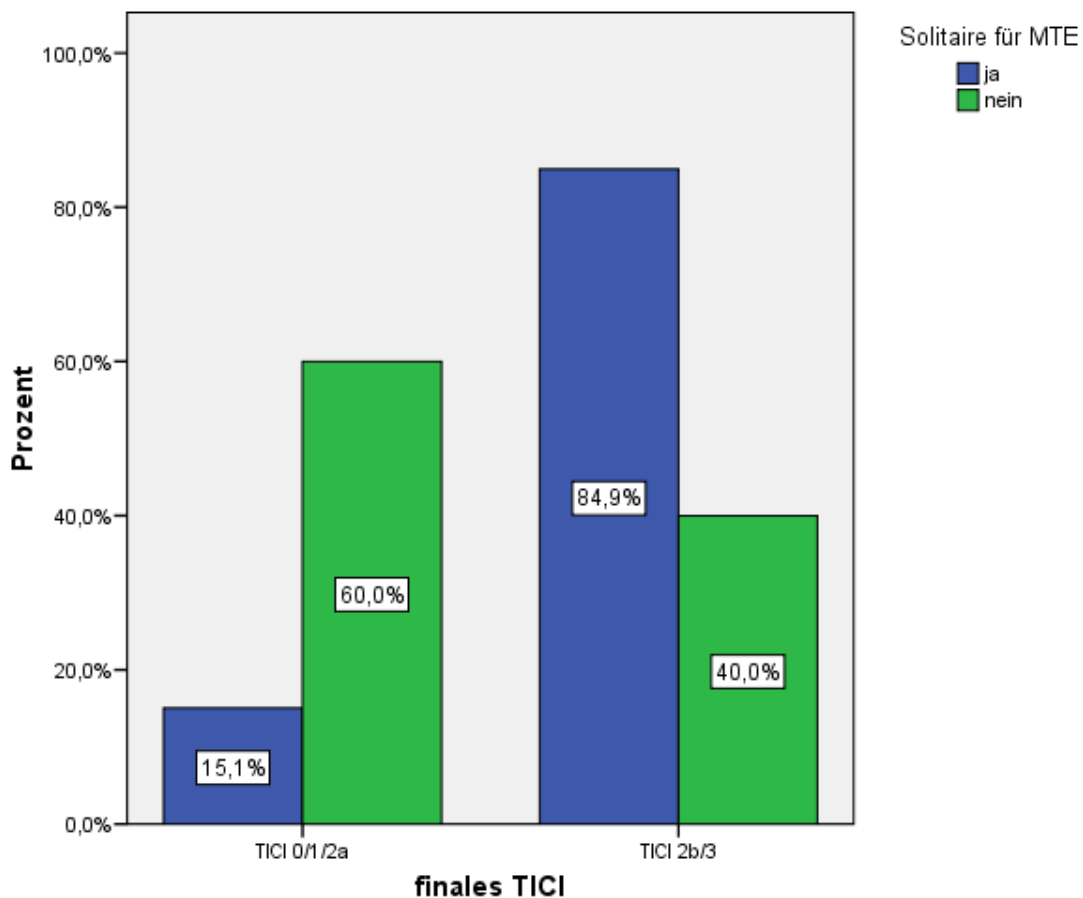


Abbildung 12 Verwendung des Solitaire Stents zur Mechanischen Thrombusentfernung (MTE) und Reperfusionsergebnis (finales TICI)

In Abbildung 13 ist das finale Reperfusionsergebnis für die Patientengruppe dargestellt, die mittels MTE behandelt wurde ($N = 93$). Hierbei zeigt sich, dass die Patienten, bei denen der Solitaire Stent als Mittel der ersten Wahl verwendet wurde, tendenziell eine bessere finale Reperfusion zeigten als diejenigen, die zunächst mit anderen Thrombektomiesystemen behandelt wurden: 90,4 % vs. 78,0 % TICI 2b/3 und 9,6 % vs.

22,0 % TICI 0-2a. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,1$).

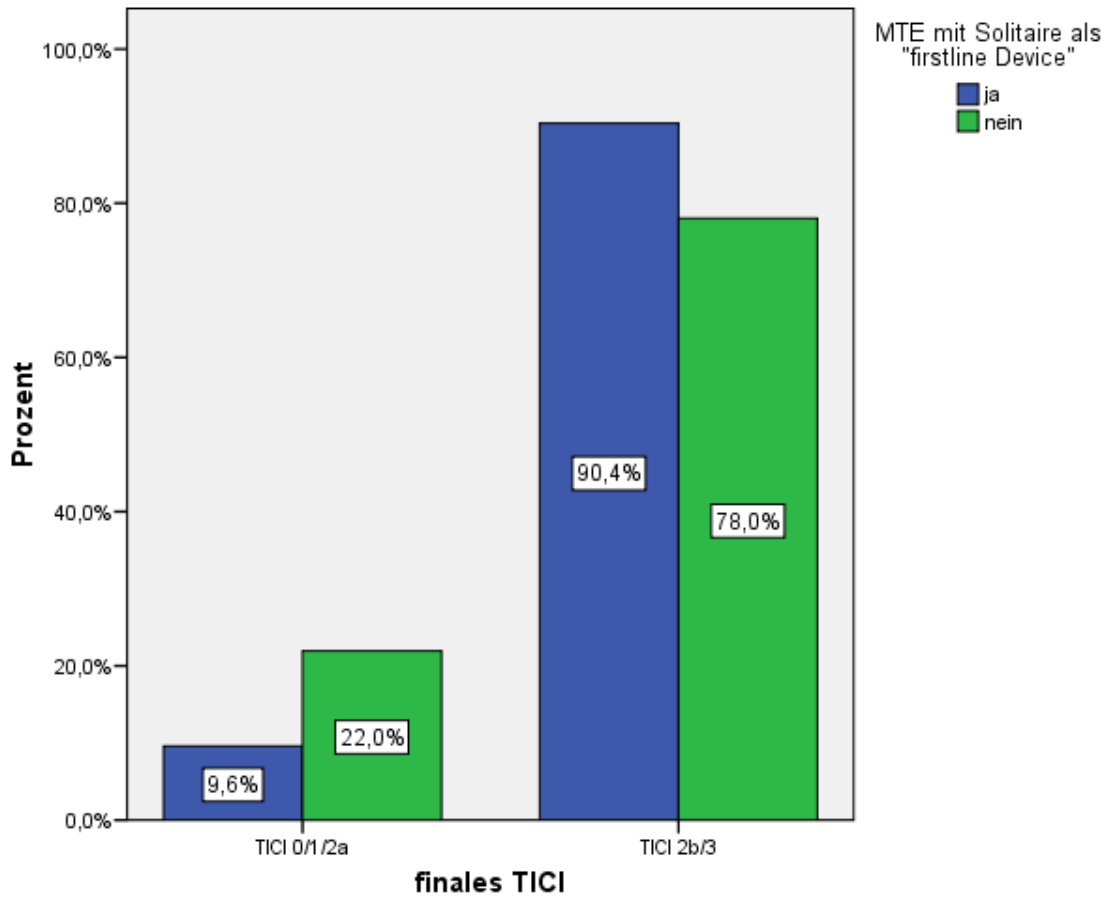


Abbildung 13 MTE mit Solitaire als "first-line Device" und finales TICI

3.4 Outcome

Bei Entlassung aus dem Klinikum Rechts der Isar wurden folgende Parameter zur klinischen Erfolgskontrolle erfasst: Der NIHSS Score und der mRS Score.

3.4.1 NIHSS Score

Ein NIHSS Wert zum Entlassungszeitpunkt lag bei 71 der überlebenden Patienten vor, darunter waren 60 Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis und 11 Patienten mit Gefäßverschluss im hinteren Stromkreis.

Der durchschnittliche NIHSS Wert lag für Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis zum Entlassungszeitpunkt bei 8,3 (SD 5,7, Min 0, Max 22) und konnte im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt (durchschnittlicher NIHSS Wert 15,3) um 7 Punkte

gesenkt werden. Bei Patienten mit Gefäßverschluss im hinteren Stromkreis lag bei Entlassung ein durchschnittlicher NIHSS Wert von 7,0 (SD 7,0, Min 0, Max 25) vor und konnte im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt (durchschnittlicher NIHSS Wert 16,1) um 9,1 Punkte verbessert werden.

Insgesamt lag der NIHSS Wert bei Entlassung durchschnittlich bei 8,1 Punkten (SD 5,9, Min 0, Max 25) und konnte im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt (durchschnittlicher NIHSS Wert 15,5) um 7,4 Punkte gesenkt werden.

Eine Verbesserung des NIHSS Wertes um ≥ 5 Punkte oder ein NIHSS Wert von 0 oder 1 wurde als signifikante klinische Verbesserung und damit als gutes Ergebnis gewertet. Eine geringfügige Verbesserung des NIHSS Wertes um < 5 Punkte wurde als nicht signifikante klinische Verbesserung gewertet und zusammen mit einem gleichbleibenden oder verschlechterten Wert als schlechtes klinisches Ergebnis bewertet.

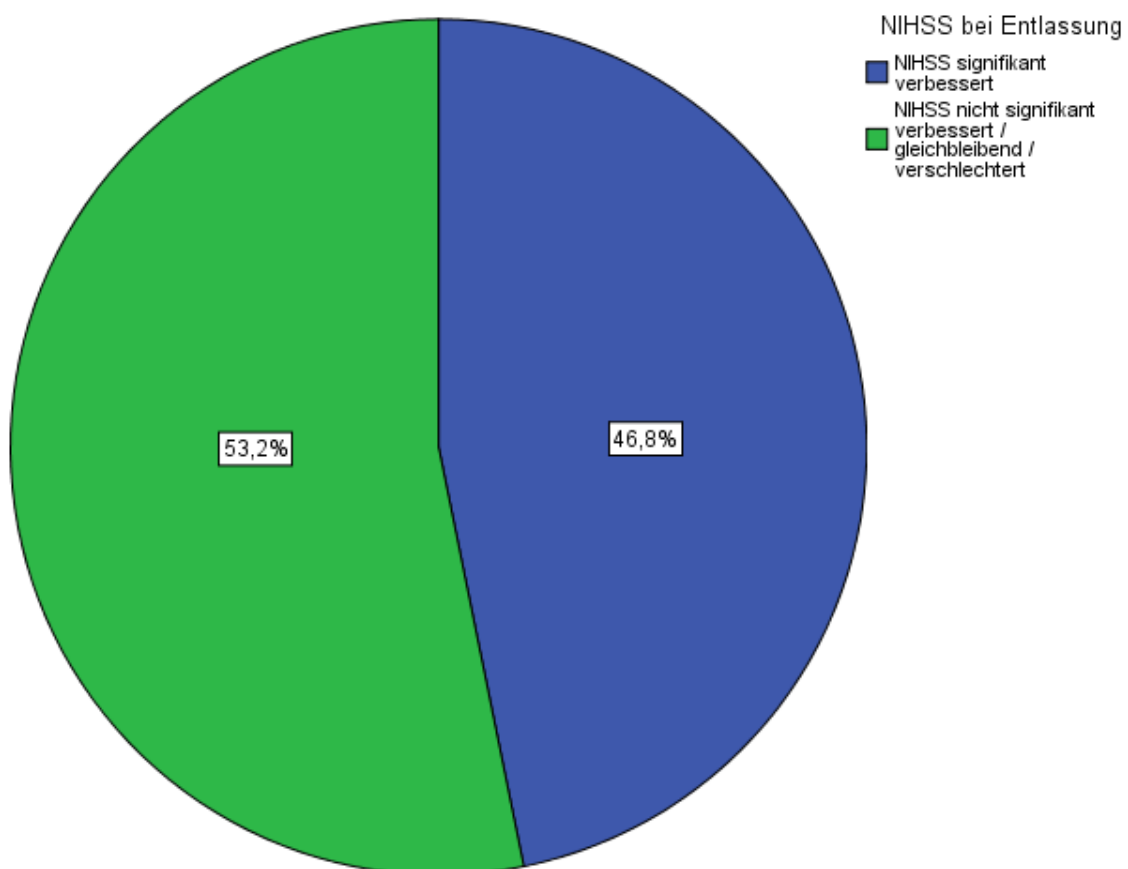


Abbildung 14 NIHSS-Werte bei Entlassung

In Abbildung 14 ist das Ergebnis dargestellt: 46,8 % der Patienten erreichten bei Entlassung eine im Sinne unserer Definition signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes.

Bei 53,2 % der Patienten verbesserte sich der NIHSS Wert nicht signifikant, blieb gleich oder verschlechterte sich.

3.4.2 mRS Score

Bei 77 der 104 Patienten wurde bei Entlassung aus dem Krankenhaus ein mRS Wert bestimmt. Der mittlere mRS Score bei Entlassung betrug 3,8 (SD 2,0, Median 4,0). Unter den Überlebenden (55 von 77) betrug der mittlere mRS Score bei Entlassung 3,0 (SD 1,7, Median 3,0). Abbildung 15 zeigt die Verteilung der mRS Werte bei Entlassung.

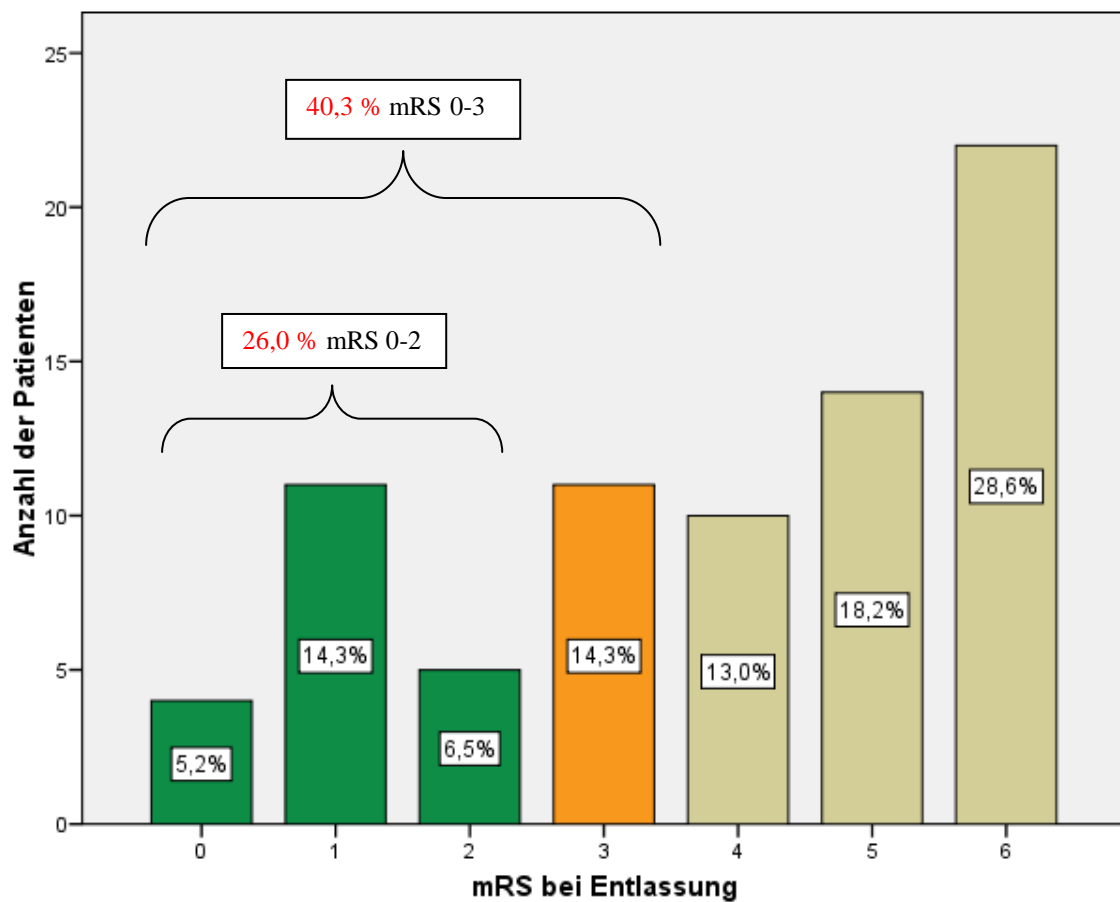


Abbildung 15 mRS bei Entlassung

Ein gutes klinisches Ergebnis im Sinne eines mRS Scores von 0-2 erreichten 26,0 % (20 von 77) der Patienten. Einen mRS Score von 0-3 erreichten 40,3 % (31 von 77) der Patienten.

3.4.3 Mortalität

24 der 104 Patienten verstarben im Krankenhaus (23,1 %). In der Patientengruppe mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis (n = 81) starben 13 Patienten (16 %). In der Patientengruppe mit Gefäßverschluss im vertebrobasilären Stromkreis (n = 23) starben 11 Patienten (47,8 %).

3.4.4 Outcome und Gefäßverschlusslokalisierung

Um den Einfluss der Gefäßverschlusslokalisierung auf die Verbesserung des NIHSS Wertes zu überprüfen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Bei Gruppe A lag ein Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis vor, bei Gruppe B ein Verschluss im hinteren Stromkreis. Anschließend wurde die Verbesserung des NIHSS Wertes für beide Gruppen bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass innerhalb der Gruppe A 54,8 % eine Verbesserung des NIHSS Wertes um 5 oder mehr Punkte oder einen NIHSS Wert von 0 oder 1 erreichten, während es in Gruppe B 19,0 % waren (vgl. Abbildung 16). Der Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,004$).

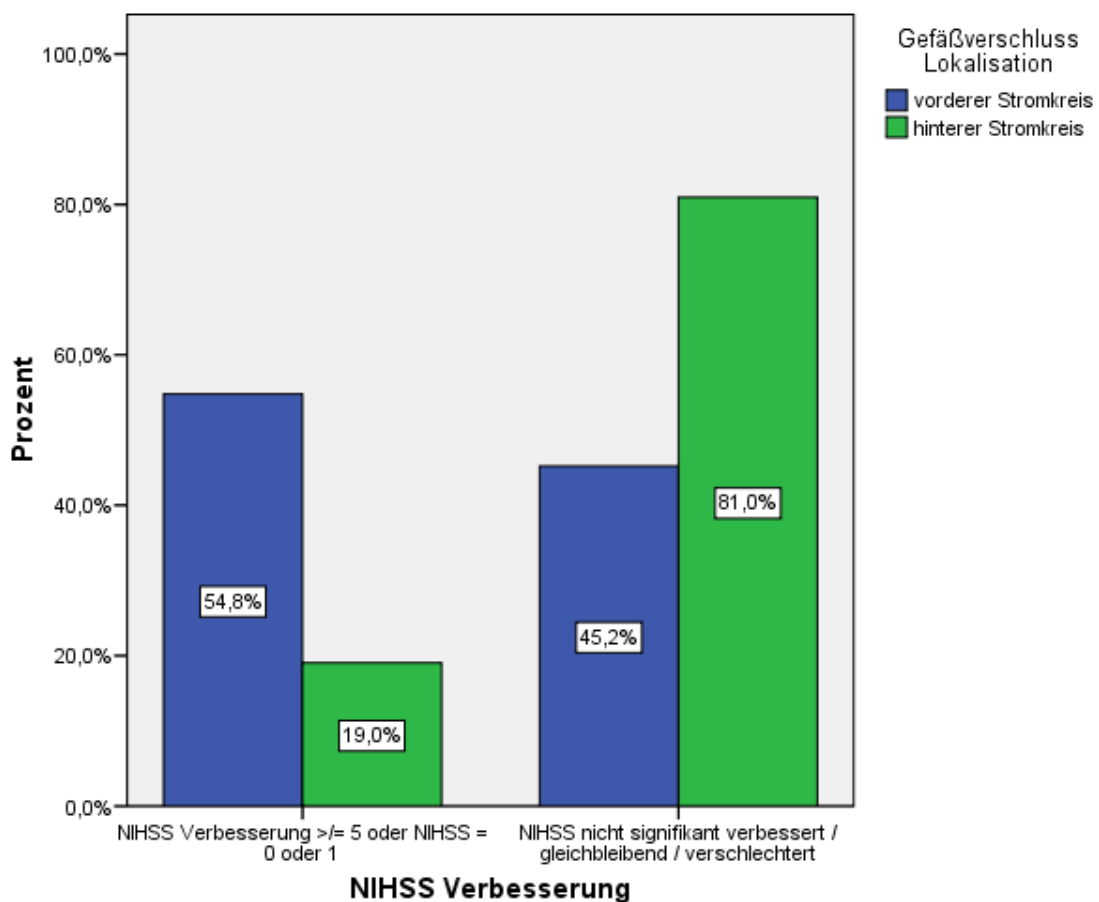


Abbildung 16 NIHSS Verbesserung in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisierung

Abbildung 17 zeigt die mRS Werte bei Entlassung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Gefäßverschlüsse. Von den Patienten, bei denen ein Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis vorlag, erreichten 29,0 % (18 von 62) ein gutes Outcome im Sinne eines mRS Scores von 0-2, während in der Patientengruppe mit Gefäßverschluss in hinteren Stromkreis 13,3 % (2 von 15) ein gutes Outcome erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,002$).

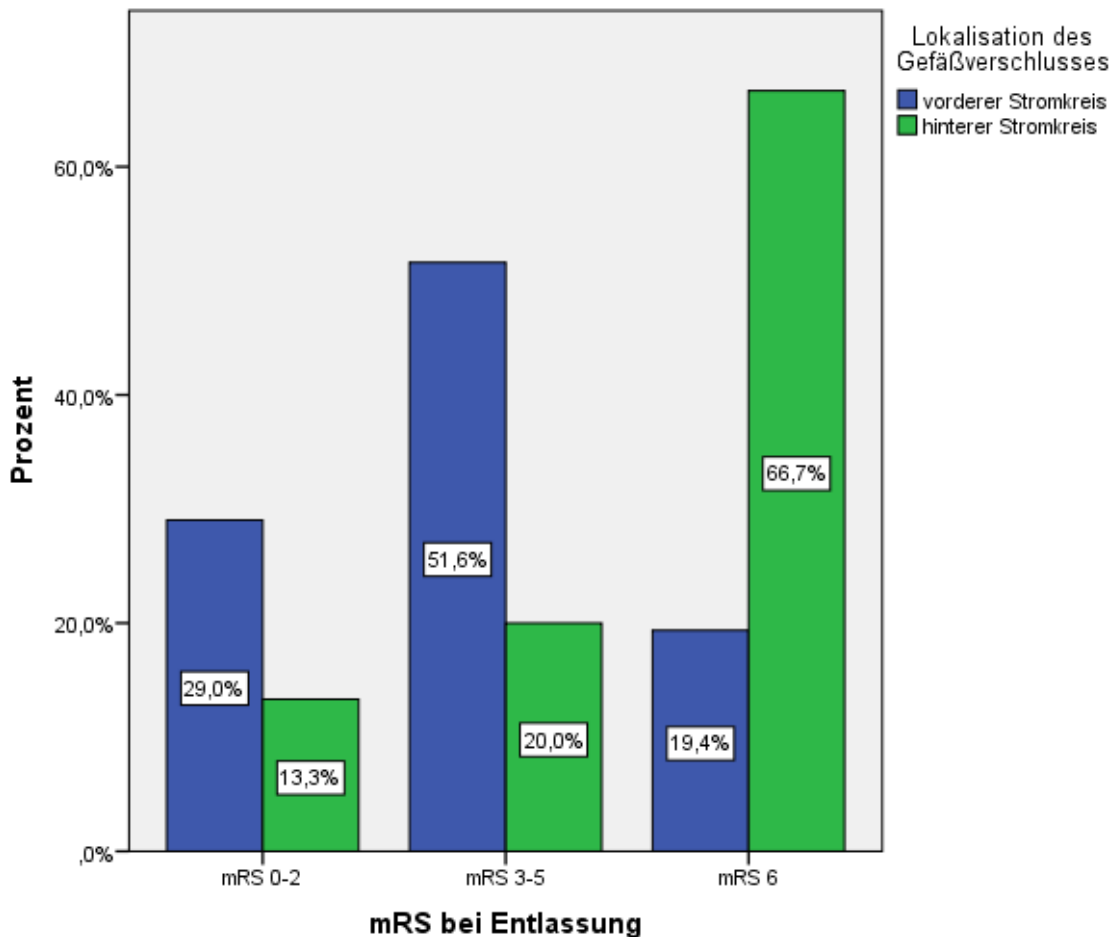


Abbildung 17 mRS bei Entlassung in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisierung

3.4.5 Outcome und Lysetherapie

Um festzustellen, ob eine Lysetherapie vor der endovaskulären mechanischen Behandlung das Outcome verbesserte, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Zu Gruppe A gehörten alle Patienten, die vor der endovaskulären Behandlung eine Lyse erhielten. Patienten, die nicht lysiert wurden, bildeten Gruppe B. Danach wurde der Anteil an Patienten, bei denen sich der NIHSS Wert signifikant verbesserte, für beide Gruppen bestimmt. Abbildung 18 gibt einen Überblick über die Ergebnisse. Innerhalb der Gruppe A erreichten 52,3 % eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes, 47,7 % erreichten

dies nicht. Innerhalb der Gruppe B erreichten 34,5 % eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes, 65,5 % erreichten dies nicht. Ein gutes Outcome wurde also häufiger erreicht, wenn eine Lysetherapie durchgeführt wurde. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,112$).

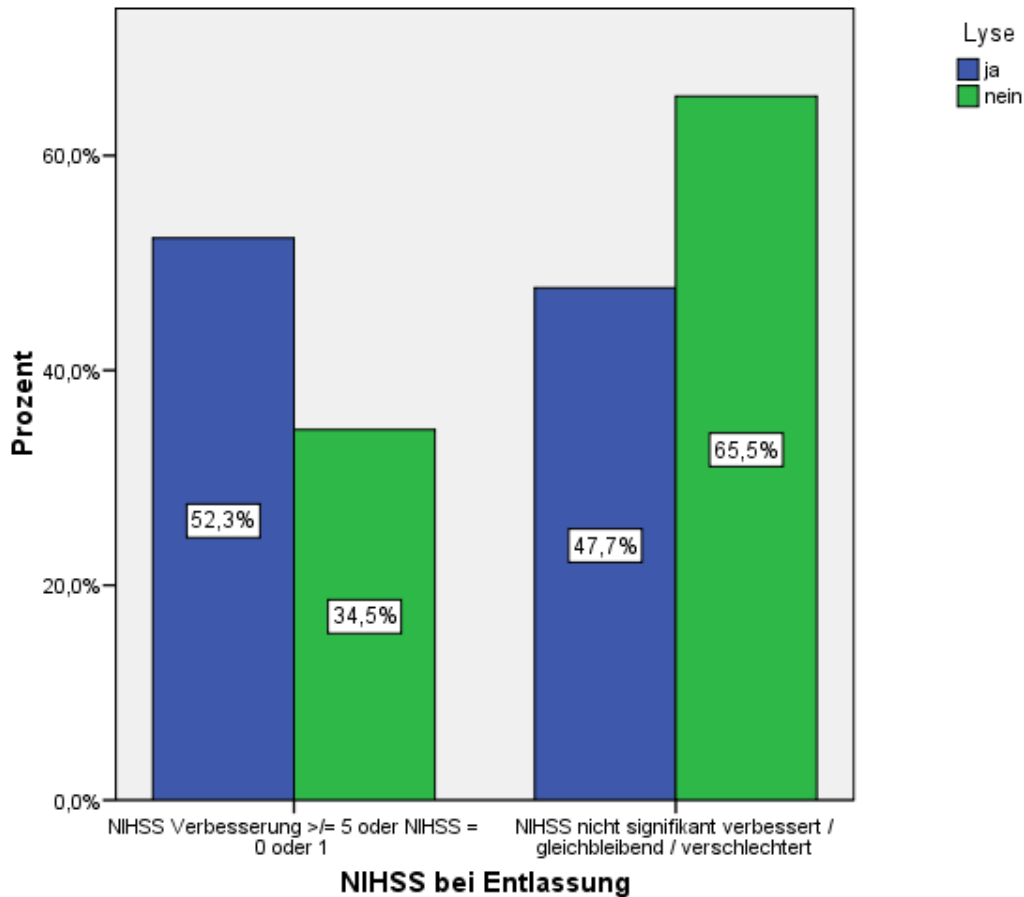


Abbildung 18 NIHSS Verbesserung bei Entlassung in Abhängigkeit von einer Lysetherapie

3.4.6 Outcome und Reperfusion

3.4.6.1 NIHSS und TICl

Abbildung 19 macht den Einfluss des Reperfusionsergebnisses auf den NIHSS Wert deutlich. So wurde eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes zu 90,9 % von Patienten mit einem sehr guten Reperfusionsergebnis (TICl 2b/3) erreicht und nur zu 9,1 % von Patienten mit einem schlechten Reperfusionsergebnis (TICl 0-2a). Eine nicht signifikante Verbesserung, einen gleichbleibenden NIHSS oder eine Verschlechterung des Wertes zeigten zu 64,0 % Patienten mit einem finalen TICl von 2b/3 und zu 36,0 % Patienten mit einem finalen TICl von 0-2a. Der Anteil an Patienten mit einem guten

Reperfusionsergebnis war also in der Gruppe mit signifikanter klinischer Verbesserung deutlich größer als in der Gruppe die keine signifikante klinische Verbesserung zeigte. Anders ausgedrückt: Ein gutes Reperfusionsergebnis (TICI 2b/3) korrelierte mit einem guten klinischen Outcome und ein schlechtes Reperfusionsergebnis (TICI 0-2a) führte häufiger zu einem schlechten klinischen Outcome (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,002$).

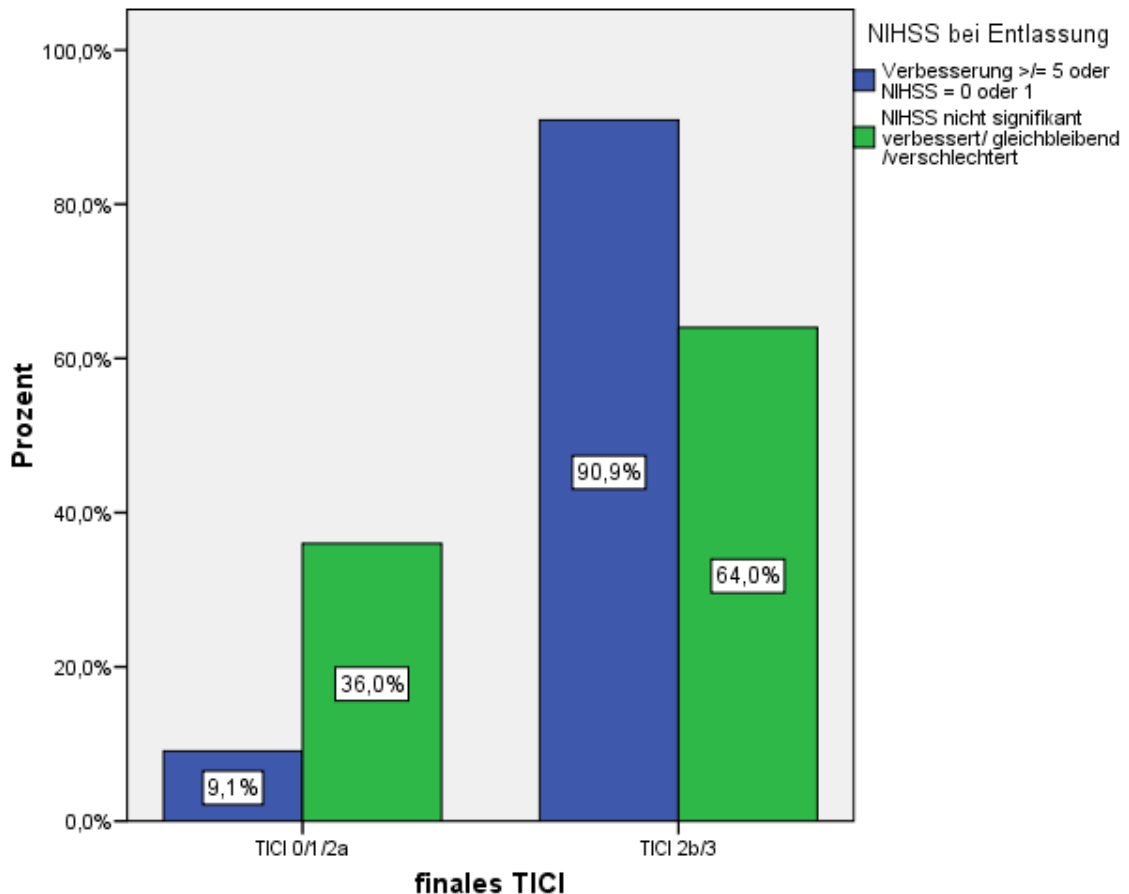


Abbildung 19 Reperfusionsergebnis (finales TICI) und NIHSS bei Entlassung

3.4.6.2 mRS und TICI

In Abbildung 20 wird der Einfluss des Reperfusionsergebnisses auf den mRS Wert bei Entlassung dargestellt. Ein guter mRS Wert (mRS 0-2) wurde häufiger von Patienten erreicht, die ein sehr gutes Reperfusionsergebnis (TICI 2b/3) zeigten (90,0 %) als von Patienten mit schlechtem Reperfusionsergebnis (TICI 0-2a) (10,0 %). Einen schlechten mRS Wert von 3-6 zeigten zu 70,2 % Patienten mit guter Reperfusion und zu 29,8 % Patienten mit schlechter Reperfusion. Der Anteil der Patienten mit guter Reperfusion war also in der Gruppe mit gutem mRS größer als in der Gruppe mit schlechtem mRS. In der

Gruppe mit schlechtem mRS war verhältnismäßig ein größerer Anteil an Patienten mit schlechtem TICI (29,8 %) als in der Gruppe mit gutem mRS (10,0 %). Ein gutes TICI führte häufiger zu einem guten mRS, ein schlechtes TICI führte häufiger zu einem schlechten mRS. Der Unterschied war statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,018$).

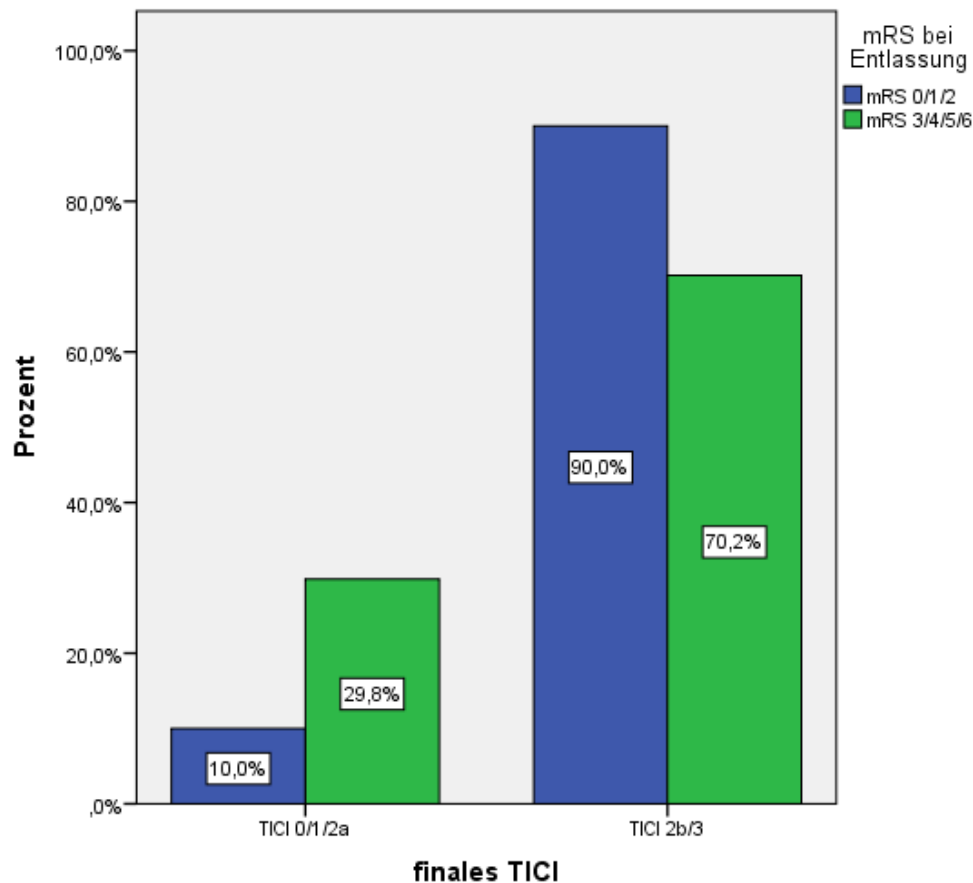


Abbildung 20 Reperfusionsergebnis (finales TICI) und mRS bei Entlassung

3.4.7 Outcome und Solitaire

3.4.7.1 NIHSS und Solitaire

Der Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des NIHSS Wertes und der Verwendung des Solitaire Stents als primäres MTE System ist in Abbildung 21 dargestellt. Von den Patienten, bei denen der Solitaire Stent als Mittel der ersten Wahl zur MTE verwendet wurde, erreichten 55,0 % ein gutes Outcome im Sinne einer signifikanten NIHSS Verbesserung. Von den Patienten, bei denen zunächst andere Devices zur MTE verwendet wurden, erreichten dies 43,6 %. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,7$).

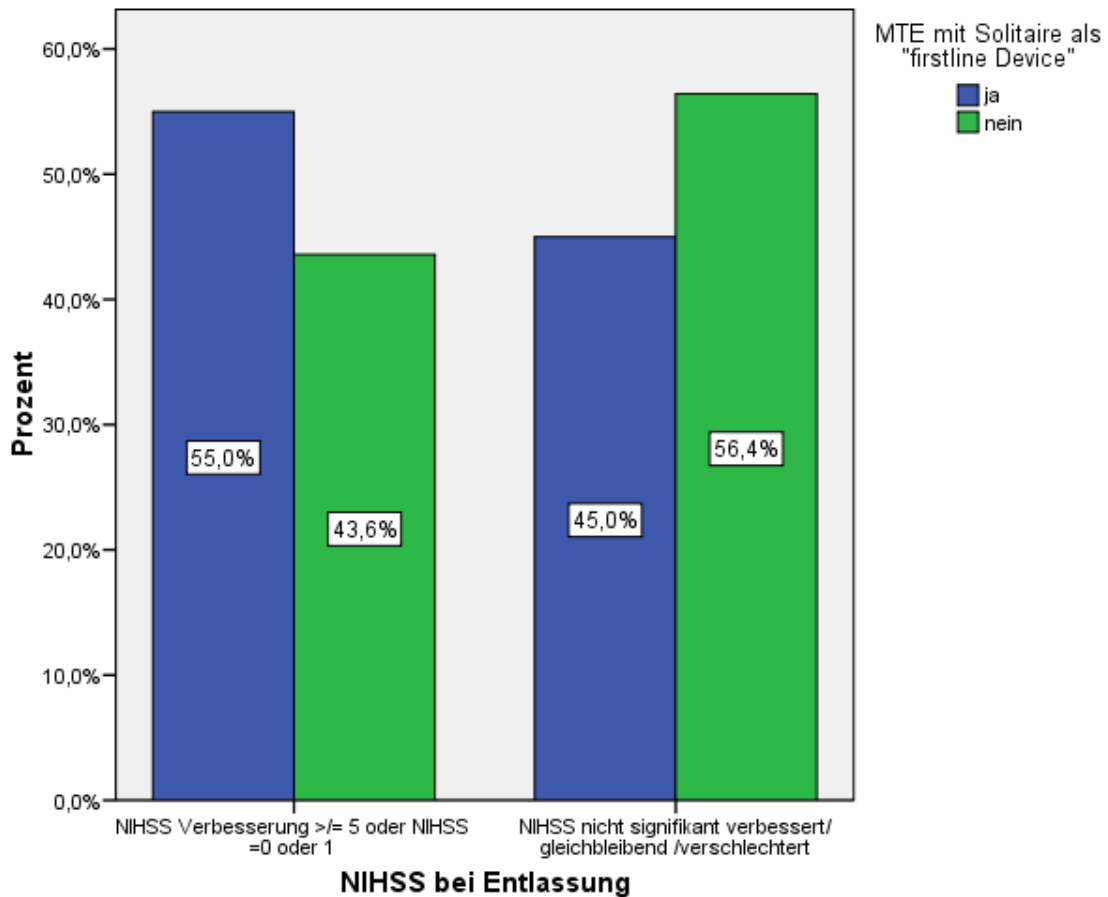


Abbildung 21 NIHSS bei Entlassung und Solitaire als "first-line Device" zur Mechanischen Thrombektomie

3.5 Infarktlokalisierung

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Infarktlokalisierungen der Patienten. Bei 25 von 104 Patienten (24,0 %) konnte kein Infarkt im Kontroll-CCT festgestellt werden, darunter waren 20 Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis und 5 Patienten mit Gefäßverschluss im hinteren Stromkreis. Bei 61 Patienten (58,7 %) zeigte sich ein Infarkt im vorderen Stromgebiet, bei 18 Patienten (17,3 %) war das hintere Stromgebiet betroffen.

Infarktlokalisierung	Anzahl	Prozent
Kein Infarkt	25	24,0
Mediateilinfarkt ohne Basalganglien	24	23,1
Mediateilinfarkt mit Basalganglien	7	6,7
Mediateilinfarkt mit Insula	3	2,9
kompletter Mediainfarkt mit Basalganglien	6	5,8
Basalganglien	16	15,4

Anteriorer Infarkt	1	1,0
Anterior- und Mediainfarkt	3	2,9
Thalamus	1	1,0
Posteriorer Infarkt	3	2,9
Kleinhirn	5	4,8
Komplettes hinteres Stromgebiet	3	2,9
Pons	4	3,8
Pons und Kleinhirn	3	2,9

Tabelle 7 Infarktlokalisationen

3.6 Komplikationen

In 2 Fällen kam es periprozedural zu einer Gefäßperforation mit dem Separator des Penumbra Aspirationssystem, welche zu einer symptomatischen intrakraniellen Blutung führte. 6 Patienten zeigten im CCT eine Subarachnoidalblutung, die sich jedoch nicht klinisch manifestierte. 2 davon traten bei der Freisetzung des Solitaire Stents auf, 3 waren auf die Perforation durch den Mikrodraht zurückzuführen und eine war unklarer Ursache.

Einmal konnte der Stent nicht freigesetzt werden. 4 Mal kam es zur einer Thrombusmigration, die allerdings bei folgenden Eingriffen durch Verwendung eines DAC vermieden werden konnte. Ein Vasospasmus trat bei 14 der behandelten Gefäße auf. Während des Zurückziehens ist ein Stent versehentlich abgebrochen. Es traten 3 Gefäßdissektionen auf, davon wurde keine durch den Solitaire Stent verursacht.

4 Diskussion

Um die in unserer Studie gewonnenen Ergebnisse in den derzeitigen Stand der Wissenschaft einordnen zu können, sollen hier nicht nur die eigenen Ergebnisse diskutiert werden, sondern diese auch mit ähnlich aufgebauten Studien verglichen werden. In einem 2012 veröffentlichten Review fassten Koh et al. 13 zwischen 2010 und 2012 publizierte Studien zusammen, in denen der Solitaire Stent zur mechanischen Thrombusextraktion beim akuten ischämischen Schlaganfall verwendet wurde, darunter unter anderem Studien von Roth, Castano, Brekenfeld und Machi (10, 16, 53, 63). Das Review umfasste 262 Fälle (41).

4.1 Patientenkollektiv

Von den 104 Patienten unserer Studie waren 51 männlich (49 %) und 53 weiblich (51 %). Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren. Insgesamt wurden 108 Gefäßverschlüsse behandelt. Davon lagen 78,7 % im vorderen und 21,3 % im hinteren Stromkreis. 18 Mal (16,7 %) war die distale A. carotis interna verschlossen. Zum Aufnahmezeitpunkt lag ein durchschnittlicher NIHSS Wert von 15,5 Punkten vor. In den 13 von Koh et al. überprüften Studien lag das Durchschnittsalter der Patienten zwischen 58,9 und 76,4 Jahren. 43,1 % der 262 Patienten waren weiblich. Insgesamt lag bei 79,4 % der Patienten ein Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis und bei 20,6 % der Patienten ein vertebrobasilärer Verschluss vor. 59 Mal war das T-Segment der A. carotis interna verschlossen (22,5 %). Der durchschnittliche NIHSS Wert bei Aufnahme variierte in den 13 Studien zwischen 14 und 21,4 Punkten (41). Insgesamt waren die Patientencharakteristika unserer Studie im Bezug auf Gefäßverschlussmuster, Durchschnittsalter und NIHSS Wert vor Behandlungsbeginn vergleichbar mit den 262 Fällen der 13 publizierten Studien. Der Frauenanteil in unserer Studie war etwas höher (51 % vs. 43,1 %), ein ACI Verschluss kam etwas seltener vor (16,7 % vs. 22,5 %). Dieser Vergleich ist in sofern wichtig, als dass der Behandlungserfolg und das klinische Outcome bei Schlaganfallpatienten von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lokalisation des Gefäßverschlusses und der Schwere des Schlaganfalls beeinflusst werden (59, 60, 67). So ist erwiesen, dass jüngere Patienten sich besser neurologisch erholen als ältere Patienten und häufiger ein gutes klinisches Outcome erreichen. Statistisch gesehen ist die Schlaganfallinzidenz und -prävalenz für Männer höher als für Frauen. In der Altersgruppe der unter 80-jährigen erleiden häufiger Männer einen Schlaganfall, bei den über 80-jährigen sind wohl auch aufgrund der höheren Lebenserwartung häufiger Frauen betroffen

(4, 74). In einem systematischen Review von 98 Artikeln über den Zusammenhang zwischen Geschlecht und Schlaganfall zeigte sich, dass bei Frauen häufiger ein fataler Krankheitsverlauf auftritt als bei Männern. Zudem gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass Männer häufiger ein gutes klinisches Outcome erreichen (74). Bei sehr schweren Schlaganfällen, die meist durch Verschluss eines großen Hirngefäßes und konsekutiver Durchblutungsstörung eines großen Hirnareals verursacht werden, ist die Chance ein gutes klinisches Outcome zu erreichen geringer. Hierbei korreliert der NIHSS Wert zum Aufnahmezeitpunkt mit der Größe des verschlossenen Gefäßes (21). So konnte zum Beispiel ein starker Zusammenhang zwischen einem Verschluss der ACI und einem schlechten klinischen Outcome festgestellt werden: In einer gepoolten Datenanalyse der Merci und Multi-Merci Studien wurden ein ACI Verschluss und ein hoher initialer NIHSS Wert als stärkste Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (60).

4.2 Prozedurale Daten

Im Rahmen einer retrospektiven Fallstudie evaluierten wir 108 konsekutive, in der neuroradiologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar nach einem Standard-Algorithmus durchgeführte Rekanalisationsprozeduren im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit der angewandten Behandlungsstrategie und -systeme. Nach klinischer Begutachtung durch einen Neurologen des hausinternen Schlaganfallteams erfolgte innerhalb eines 3 h-Zeitfensters (bis Mai 2009), beziehungsweise eines 4,5 h-Zeitfensters (nach Veröffentlichung von ECASS 3) und nach Ausschluss von Kontraindikationen eine intravenöse Lysetherapie. Im Falle eines persistierenden, CT-angiographisch gesicherten Verschlusses eines großen intrakraniellen Gefäßes folgte eine endovaskuläre Behandlungsprozedur. Im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts wurden sowohl die intraarterielle Lyse angewandt als auch mechanische Thrombusextraktionsmanöver mittels klassischer Thrombektomiesysteme (z.B. Merci Retriever, Penumbra System) und neuerer Selbstexpandierender Stents wie etwa dem Solitaire Stent durchgeführt. Das Prinzip des temporären Stentings wurde zur raschen Wiederherstellung eines Blutflusses angewandt. In manchen Fällen war die permanente Implantation eines Stents notwendig.

In dem von Koh et al. veröffentlichten Review wurden 13 Studien eingeschlossen, in denen wie in unserer Studie die Verwendung des Solitaire Stents zur mechanischen Thrombektomie bei akutem ischämischen Schlaganfall evaluiert wurde. Dabei handelte es sich um Studien mit unterschiedlichem Design, wie zum Beispiel prospektive und

retrospektive Fallstudien, in denen über eine Fallzahl von mindestens fünf Patienten berichtet wurde und spezielle Bewertungssysteme angewandt wurden, wie etwa der TIMI/TICI Score für den Rekanalisationserfolg und der NIHSS und mRS Score für das klinische Outcome. Das Zeitfenster für die endovaskuläre Therapie rangierte in den Studien zwischen 4,5 und 8 Stunden bei anterioren Gefäßverschlüssen und betrug 24 Stunden bei posterioren Gefäßverschlüssen. Mittels CT oder MRT wurden mögliche Blutungen und Infarktlokalisierung identifiziert (41). Da unsere Studie ebenfalls diese Voraussetzungen erfüllt, sind unsere Ergebnisse gut mit diesem Datenpool vergleichbar.

In 12 von 13 Studien des Reviews wurde innerhalb eines 4,5 h-Zeitfensters eine intravenöse Lysetherapie durchgeführt, während nur eine Studie ausschließlich Patienten mit Kontraindikation für die intravenöse Lysetherapie einschloss. Im Rahmen eines Bridgingkonzepts wurde bei 119 der 262 Patienten (45,4 %) eine intravenöse Lysetherapie vor Beginn der endovaskulären Behandlung durchgeführt. In unserer Studie waren dies 59 von 104 Patienten (57 %). Eine intraarterielle Lyse erhielten 31 % unserer Patienten.

4.3 Reperfusion

Wie bereits zu Beginn der Arbeit erwähnt, werden die positiven Effekte der Schlaganfalltherapie maßgeblich durch eine erfolgreiche Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes und Reperfusion des ischämischen Hirngewebes bestimmt (62).

Die intravenöse Gabe von rtPA innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn gilt als etablierte Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls (28). Dennoch sind die durch diese Standardtherapie erzielten Rekanalisationsraten gerade bei Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße eher gering und rangieren zwischen 10 % bei Patienten mit Verschluss der A. carotis interna und bis zu 30 % bei Patienten der A. cerebri media (62, 73). Darüber hinaus profitieren Patienten mit schweren klinischen Symptomen (NIHSS \geq 16) nicht von der gängigen Standardtherapie (33). Weitere Limitationen sind das relativ kurze Therapiezeitfenster sowie zahlreiche Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie wie zum Beispiel hohes Alter und kürzlich stattgefundenen Operationen. Die intraarterielle Lyse erweitert das Zeitfenster für Patienten mit Verschluss der A. cerebri media auf bis zu 6 Stunden, ist aber – obwohl sie in vielen Zentren als etablierte Standardtherapie gilt – weiterhin als eine „Off-Label“-Therapie anzusehen (57). PROACT II, die einzige randomisierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der

intraarteriellen Lyse beim akuten Schlaganfall, erreichte bei einer TIMI 2/3 Rekanalisationsrate von 66 % in 40 % ein gutes neurologisches Outcome und ist damit das Maß, an dem neue endovaskuläre Therapieverfahren gemessen werden (18, 24).

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl unterschiedlicher endovaskulärer Thrombektomiesysteme vorgestellt, die sich als effektiv in der Rekanalisation verschlossener intrakranieller Gefäße erwiesen haben. Diese Geräte werden meist jedoch erst nach Scheitern einer Lysetherapie oder bei Kontraindikationen für eine solche eingesetzt (34). In der MERCI Studie wurde eine gute Rekanalisationsrate, gemessen als TIMI 2/3, von 57,3 % mit dem Merci Device allein erreicht und lies sich durch Kombination mit intraarterieller Lyse auf 69,5 % steigern (68). In der Penumbra Pivotal Studie wurde eine TIMI 2/3 Rekanalisationsrate von 81,6 % angegeben (34).

Erst vor kurzem wurden selbstexpandierende Stents und die sogenannten Stent-basierten Thrombektomiesysteme („Stentretreiver“) für die Anwendung im Hirngefäßsystem entwickelt und stellen nun eine vielversprechende Alternative zu den klassischen Thrombektomiesystemen dar. Zu den Stentretreivern gibt es nur begrenzt Daten, meist in Form von Fallstudien mit relativ geringer Teilnehmerzahl. Dennoch zeichnet sich ab, dass mit diesen im Vergleich zu anderen, bereits früher zugelassenen Systemen wie Merci, Phenox und Penumbra höhere Rekanalisationsraten bei zugleich geringen Komplikationsraten erreicht werden können: So zeigten die im Februar 2012 veröffentlichten Ergebnisse der SWIFT Studie (s.o.), dass durch den Solitaire FR Stent häufiger gute Rekanalisationsraten unter Vermeidung intrazerebraler Blutungen erzielt werden können, als durch die Verwendung des Merci Retrievers (61 % vs. 24 % TIMI 2-3) (19). In einer Studie von Broussalis et al. wurde ebenfalls ein Vergleich zwischen den neueren Stentretreivern und dem bereits etablierten Merci System angestellt: Eine TICI 2b/3 Rekanalisation wurde bei 82 % der mittels Stentretreiver (Solitaire oder Trevo) behandelten Patienten und bei 62 % der Patienten der Merci Gruppe erreicht; die Rate an schweren intrazerebralen Blutungen war in der Stent Gruppe ebenfalls geriner (10 % vs. 28 %) (14).

In den 13 von Koh et al. in einem Review zusammengestellten Studien, bei denen der Solitaire Stent zum Einsatz kam, wurde insgesamt in 235 von 262 Fällen (89,7 %) eine als TIMI 2/3 oder TICI 2b/3 definierte Rekanalisation erreicht. Die Rekanalisationsraten variierten zwischen 66,7 % und 100 %: So konnten beispielsweise Machi et al. bei 50 von 56 Patienten (89 %) mit akutem ischämischen Schlaganfall durch das Solitaire FR

Revaskularisationsgerät zumindest eine TICI 2b Rekanalisation wiederherstellen (53). In unserer Studie erreichten wir mit einer TIMI 2/3, bzw. TICI 2b/3 Rekanalisationsrate von 92,6 %, bzw. 78,7 % vergleichbare Ergebnisse. Zudem konnten wir eine Tendenz zu besseren Reperfusionsergebnissen durch den Solitaire Stent feststellen. 12 % mehr Patienten erreichten einen TICI 2b/3 Fluss, wenn bei der mechanischen Thrombusentfernung zunächst der Solitaire Stent eingesetzt wurde als bei primärer Verwendung anderer Devices (90,4 % vs. 78 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch durch eine Lysetherapie konnte der Rekanalisationserfolg gesteigert werden: Patienten, die zusätzlich zur mechanischen endovaskulären Behandlung lysiert wurden, erreichten signifikant häufiger gute Rekanalisationsergebnisse als nicht lysierte Patienten (84,1 % vs. 65,7 %, $p = 0,034$).

Den oben beschriebenen positiven Zusammenhang zwischen Reperfusion und Outcome konnten wir mit unseren Daten bestätigen, da eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes (NIHSS Verbesserung ≥ 5 oder NIHSS = 0 oder 1) und ein gutes klinisches Outcome im Sinne eines $mRS \leq 2$ signifikant häufiger von Patienten erreicht wurde, die erfolgreich rekanalisiert wurden als von denen, die nicht erfolgreich rekanalisiert wurden. So lag bei 90,9 % der Patienten mit signifikanter Verbesserung des NIHSS Wertes und bei 90,0 % der Patienten mit einem $mRS \leq 2$ eine finale TICI 2b/3 Reperfusion vor ($p = 0,005$, bzw. $p = 0,018$).

Als weiterer wichtiger Faktor für den Erfolg einer Schlaganfalltherapie ist neben der Rekanalisation die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Reperfusion bekannt (35, 76). Eine potentielle Einschränkung der klassischen Thrombektomiegeräte ist, dass eine Reperfusion erst nach vollständiger Thrombusentfernung und Entfernung des Thrombektomiegerätes aus dem Zielgefäß, also gegen Ende der Intervention erfolgt. Stents haben hier den großen Vorteil, dass sie als temporärer endovaskulärer Bypass fungieren können, indem sie den Thrombus verdrängen und eine sofortige Rekanalisation des Gefäßes und somit eine schnelle Reperfusion des ischämischen Hirngewebes möglich machen (11, 43, 45, 75).

Im Jahre 2006 wurde zum ersten Mal eine „Off-Label“-Anwendung von Stents für die endovaskuläre Schlaganfalltherapie diskutiert (22). Zunächst wurden die Stents zur permanenten Implantation in ein verschlossenes Gefäß verwendet (44). Dadurch werden zwar hohe Rekanalisationsraten erzielt, aber durch die Notwendigkeit einer dauerhaften Thrombozytenaggregationshemmung steigt das Risiko für symptomatische intrakranielle

Blutungen und für Blutungskomplikationen bei sekundären Eingriffen, wie zum Beispiel der Dekompressionskraniotomie. Zudem besteht bei permanenter Stentimplantation das Risiko der Rethrombosierung, da der Thrombus nicht entfernt wird, sondern durch den Stent lediglich verdrängt und an die Gefäßwand gedrückt wird (44, 45).

Das Prinzip des temporären endovaskulären Bypasses wurde 2008 erstmals von Kelly et al. beschrieben (35). Dieser behandelte einen Patienten mit akutem Verschluss der A. cerebri media mit dem Enterprise Stent, der im nicht voll entfalteten Zustand einen Kanal für eine prompte Reperfusion bildete und danach wieder aus dem Gefäß zurückgezogen wurde. Anders als beim permanenten Stenting ist dabei keine dauerhafte antithrombotische Medikation notwendig.

Ein weiteres Konzept zur Verwendung selbstexpandierender Stents beim akuten ischämischen Schlaganfall wurde im Jahr 2009 von Liebig et al. vorgestellt (48): zunächst wird durch temporäres Stenting eine unmittelbare Reperfusion erreicht und anschließend durch Rückzug des um den Thrombus entfalteten Stents eine mechanische Thrombektomie durchgeführt. Seit dieser ersten Veröffentlichung im Jahr 2009 gab es einige Fallserien über die Verwendung des Solitaire Stents als sogenannten Stentretreiver. Der Solitaire AB Stent, welcher ursprünglich zur Stent-assistierten endovaskulären Therapie von Aneurysmen entwickelt wurde, war der erste selbstexpandierende Stent, der aufgrund seiner Materialeigenschaften auch nach vollständiger Entfaltung im Zielgefäß wieder zurückgezogen werden kann (39, 40, 49). Der Solitaire FR Stent ist die für Thrombektomie zertifizierte Version des Solitaire Stents und unterscheidet sich nicht von der AB Version. Sowohl für den Solitaire AB als auch für den Solitaire FR Stent wurde in Tierstudien und in kleinen Fallserien die technische Sicherheit und die Wirksamkeit in der Schlaganfallbehandlung belegt (15, 69, 72). Der Trevo Stent, welcher im Jahr 2012 FDA und CE Zulassung erreicht hat, ergänzt die Auswahl an Selbstexpandierenden Stents. In einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen den beiden SES Solitaire und Trevo ergaben sich in Bezug auf Rekanalisationsrate, Komplikationen und klinisches Outcome keine signifikanten Unterschiede (36, 56). In unserer Studie wurde zunächst der Solitaire AB Stent verwendet und anschließend – sobald diese verfügbar war – die Solitaire FR Version. Die Vorteile des Solitaire Stents sind zum einen die einfache technische Handhabbarkeit und seine hohe Flexibilität, so dass ein Vorschieben ins Zielgefäß auch bei geschlängeltem Gefäßverlauf meist problemlos durchgeführt werden kann. Im Gegensatz zum Merci Retriever (2,4 F) und Penumbra System (2,8-4,1 F) kann der Solitaire Stent

durch einen Mikrokatheter mit sehr kleinem Umfang freigesetzt werden (Rebar 18, 2,3 F) und ermöglicht so die Anwendung in kleinkalibrigen Gehirngefäßeabschnitten (41). Zum anderen konnte in einer Studie zur endovaskulären Schlaganfalltherapie von Brekenfeld et al. durch die Anwendung des Solitaire Stents die Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion verkürzt werden (10). Dies bestätigten Ergebnisse aus unserer Studie: Eine Untergruppenanalyse von 93 Patienten, bei denen eine mechanische Thrombektomie mit und ohne den Solitaire Stent als Mittel der ersten Wahl durchgeführt wurde, zeigte eine signifikante Reduktion der mittleren Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion (ART) durch die primäre Verwendung des Solitaire Stents (32,5 min. vs. 64,5 min., $p = 0,001$). Zudem zeigte sich in unserer Studie eine Tendenz zu kürzeren Angio-Reperfusionen-Zeiten im zeitlichen Verlauf: Bei Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt (08/09-02/10) behandelt wurden, konnten durchschnittlich signifikant kürzere ART Zeiten erreicht werden als bei früher (03/08-07/09) behandelten Patienten (41,7 min vs. 52,4 min, $p = 0,047$). Dies weist auf einen Lerneffekt der Behandler hin, die mit zunehmender Erfahrung den Stent noch effizienter einsetzen und so die Behandlungsmethode optimieren konnten.

Die mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Reperfusion rangierte in 10 der 13 in das Review von Koh et al. eingeschlossenen Studien zwischen 233 und 588 Minuten und betrug in unserer Studie 266,7 Minuten. Die mittlere Zeitdauer zwischen Angiobeginn (definiert als Zeitpunkt der Leistenarterienpunktion) und Reperfusion variierte zwischen 37 und 95,6 Minuten und lag in unserem Patientenkollektiv bei 47,2 Minuten. Die durchschnittliche Anzahl an Solitaire Stentfreisetzungen wurde in 10 der 13 Studien ermittelt und lag zwischen 1,4 und 2,5. In unserer Studie wurde der Stent durchschnittlich 2,48 Mal freigesetzt, der Median betrug lediglich 2 Applikationen. Eine Wiederherstellung des Blutflusses während oder nach der ersten Stentfreisetzung erreichten wir in unserer Studie in 72,2 % der Fälle, während oder nach der zweiten Stentfreisetzung waren es bereits 81,5 % und während oder nach der dritten Stentfreisetzung 85,4 % der Fälle.

4.4 Outcome

In unserer Studie wurde das Outcome anhand der NIHSS und mRS Skala bemessen. Ein gutes Outcome wurde zum einen als signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes (NIHSS Verbesserung ≥ 5 oder NIHSS = 0 oder 1) und zum anderen als mRS ≤ 2 bei Entlassung definiert.

Obwohl der technische Erfolg, bemessen an einer erfolgreichen TICI 2b/3 Reperfusion, sich nicht signifikant zwischen Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen und hinteren Kreislauf unterschied (80,0 % vs. 73,9 %), bestand ein Unterschied im klinischen Outcome zwischen den beiden Gruppen: während mehr als die Hälfte (54,8 %) der Patienten mit einem Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis eine (im Sinne unserer Definition) signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes erreichte, waren es in der Gruppe mit Gefäßverschluss im hinteren Stromkreis nur knapp ein Fünftel (19,0 %). Insgesamt lag eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes bei unseren Patienten in 46,8 % der Fälle vor. Die Mortalitätsrate bis zum Entlassungszeitpunkt war für die Gruppe mit Gefäßverschluss im hinteren Stromkreis deutlich höher als für die Patienten mit Verschlusslokalisation im vorderen Stromkreis (47,8 % vs. 16 %). Wahrscheinlich liegt dieser Unterschied in der Tatsache begründet, dass posteriore Infarkte häufig einen fatalen natürlichen Verlauf zeigen, welcher nur unzureichend durch eine Gefäßrekanalisation beeinflusst werden kann. Die Gesamtmortalität betrug 23,1 %. Von den 77 Patienten unserer Studie, bei denen zum Entlassungszeitpunkt ein mRS Wert bestimmt wurde, erreichten 26 % einen mRS Wert ≤ 2 und 29 % der Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis.

Bei 10 der 13 in das Review von Koh et al. eingeschlossenen Studien wurde ein gutes Outcome als Verbesserung des NIHSS Wertes um 10 oder mehr Punkte definiert. Dieses Ziel erreichten 102 von 196 der Patienten (52,0 %). Ein mRS Wert wurde 3 Monate nach Entlassung bei allen 262 Patienten bestimmt. 50,7 % der Patienten erreichten zu diesem Zeitpunkt einen mRS ≤ 2 . Die Gesamtmortalität betrug 11,1 % (29 von 262).

Das Outcome unserer Patienten war trotz vergleichbarer Reperfusionsergebnisse deutlich schlechter als bei den 262 Patienten der 13 in das Review einbezogenen Studien. So erreichten wir zwar auch in 46,8 % der Fälle eine im Sinne unserer Definition signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes und lagen damit nur geringfügig unter dem im Review angegebenen Wert von 52,0 %. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht vergleichbar, da ihnen unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe zugrunde lagen und in unserer Studie bereits Verbesserungen des NIHSS Wertes um 5 Punkte oder mehr als gutes Outcome gewertet wurden. Auch lagen uns keine mRS Werte 3 Monate nach, sondern nur zum Zeitpunkt der Entlassung vor. Die Gesamtmortalität in unserer Studie war doppelt so hoch wie bei den Studien des Reviews (23,1 % vs. 11,1 %), aber geringer als in PROACT II (25 %), der Multi-MERCI (34 %) und der Penumbra Pivotal Studie (32,8 %) (18, 34, 68). In

PROACT II wurde zwar ein $mRS \leq 2$ drei Monate nach Entlassung in 40 % der Fälle erreicht, jedoch wurden in die Studie ausschließlich Patienten mit akutem Verschluss der A. cerebri media eingeschlossen. In der Multi-Merci Studie erreichten 36 % ein gutes Outcome ($mRS \leq 2$) nach 3 Monaten, in der Penumbra Pivotal Studie waren es 25 %.

Eine mögliche Einschränkung der Aussagekraft unserer Ergebnisse zum Outcome liegt in einer lückenhaften Datenerhebung bei unseren Patienten begründet, die retrospektiv nicht mehr durchzuführen war. So lagen uns nur bei 77 der 104 Patienten NIHSS sowie mRS Werte bei Entlassung vor. Ein „Follow up“ nach drei Monaten fehlte.

Obwohl die erfolgreiche Reperfusion als mitunter wichtiger Faktor für ein gutes klinisches Outcome identifiziert wurde, besteht kein linearer Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern, da andere Faktoren wie Dauer und Schwere der Ischämie, Kollateralkreisläufe, zerebraler Perfusionsdruck, Lokalisation des Gefäßverschlusses und Größe des infarzierten Gewebes das klinische Outcome mit beeinflussen. Daher kann einer erfolgreichen Reperfusion verschiedene klinische Szenarios folgen: neurologische Verbesserung, Verschlechterung oder sogar Tod aufgrund eines durch die Reperfusion bedingten Hirnödems oder einer intrakraniellen Blutung (59).

4.5 Komplikationen

Bei vier unserer Patienten kam es während des Rückzugs des Solitaire Stents zu einer Thrombusmigration in zuvor unverschlossene Gefäße, welche jedoch später alle mit dem Solitaire Stent wieder eröffnet werden konnten. Bei diesen Patienten wurde während des Stentrückzugs kein gleichzeitiger Sog mittels eines distalen Zuführungskatheters ausgeübt. Nachdem bei den darauffolgenden Eingriffen die distale Aspiration standardmäßig eingeführt wurde, kam es nicht mehr zu einer solchen Thrombusverschleppung.

Der Stentrückzug konnte bei allen Prozeduren problemlos durchgeführt werden. Einmal konnte der Solitaire Stent – ebenso wie alle anderen endovaskulären Geräte – wegen eines abnorm geschlängelten Gefäßverlaufs nicht zur Verschlussstelle vorgeschoben werden. Bei einem Eingriff kam es versehentlich zur Ablösung des Stents vom Zuführungsdraht. Die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (definiert als NIHSS Verschlechterung um 4 Punkte oder mehr) nach dem endovaskulären Eingriff war mit 1,9 % (2 von 104 Patienten) deutlich geringer als bei anderen Studien mit intrakraniellen Stents und wurde von Koh et al. mit 6,8 % angegeben (11, 41, 45, 63). In beiden Fällen war die

symptomatische intrakranielle Blutung nicht auf den Solitaire Stent zurückzuführen, sondern auf eine Gefäßperforation mit dem Penumbra Separator. In unserer Studie gab es sechs Fälle mit nachgewiesener Subarachnoidalblutung, von denen zwei möglicherweise durch die Solitaire Stentablösung verursacht wurden, drei durch Gefäßperforation mit dem Mikrodraht und eine war unklarer Ursache. Bei keinem dieser sechs Patienten kam es zu klinischen Auswirkungen. Die Gefahr, bei Rückzug des entfalteten Stents einen Vasospasmus auszulösen, wurde bereits von Roth et al. beschrieben (63) und trat in unserer Studie bei 14 von 108 Gefäßen auf. Alle Fälle verliefen jedoch ohne negative Konsequenz für den betroffenen Patienten. Nach dem Rückzug des Solitaire Stents kam es in keinem Fall zu einer Dissektion des behandelten Gefäßes.

4.6 Fazit

Unsere Studie bestätigt, dass die Thrombektomie mit dem Solitaire Stent sicher und für die Rekanalisation akuter intrakranieller Gefäßverschlüsse gut geeignet ist. Die Behandlung eines akuten intrakraniellen Gefäßverschlusses mit dem Solitaire Stent vereint die Vorteile des permanenten Stentings, nämlich die unverzügliche Wiederherstellung eines Blutflusses nach Stentfreisetzung bei einer hohen Anzahl an Patienten, mit erfolgreicher Thrombusentfernung und ohne Bedarf an antithrombotischer Medikation. Gleichzeitig ist der Solitaire Stent neben Trevo der einzige Vertreter seiner Kategorie, der nach vollständiger Entfaltung im Zielgefäß wieder zurückgezogen werden kann. Unsere Daten bestätigten zudem die Überlegenheit des Stentretreivers gegenüber konventionellen, bereits davor zugelassenen Thrombektomiesystemen, indem durch primäre Verwendung des Solitaire Stents zur Thrombektomie eine signifikante Reduktion der Zeitspanne zwischen Angiobeginn und Reperfusion sowie eine höhere Rekanalisationsrate erreicht werden konnte. Aufgrund dieser guten Ergebnisse ist die Verwendung von Stentretreivern in unserem Zentrum nun die Therapie der ersten Wahl bei endovaskulären Eingriffen zur Behandlung akuter intrakranieller Gefäßverschlüsse.

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen. Zum einen war es nicht möglich, genügend Daten über Langzeitergebnisse der Patienten zu erhalten. In vielen Fällen fehlten Daten zum Symptombeginn sowie NIHSS und mRS Werte bei Aufnahme und Entlassung, die rückblickend nicht mehr bestimmt werden konnten. Zum anderen handelte es sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie sondern um eine retrospektive einzentrigte Fallstudie, so dass aufgrund der Studienmethode Limitationen in der Aussagekraft der

Ergebnisse bestehen. Dennoch zeigen unsere Ergebnisse den Bedarf auf, diese neue Behandlungsmethode des akuten ischämischen Schlaganfalls im Rahmen groß angelegter multizentrischer randomisierter Studien zu evaluieren und einen Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie durchzuführen.

4.7 Aktuelle Diskussion zum Thema konservative vs. endovaskuläre Schlaganfalltherapie

Die Veröffentlichung dreier aktuell hochrangig in *The New England Journal of Medicine* publizierter Studien im Frühjahr 2013, IMS-III, SYNTHESIS und MR RESCUE, löste eine verschärfte Debatte um die interventionelle Schlaganfalltherapie aus. Die drei Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die moderne endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Hinblick auf das klinische Outcome der behandelten Patienten keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur gängigen konservativen Standardtherapie erzielt. Hierbei sollten die besagten Studien und deren Ergebnisse jedoch etwas genauer unter die Lupe genommen werden. So wurde in IMS-III (656 Patienten) in der endovaskulären Behandlungsgruppe (434 Patienten) lediglich in 5 Fällen ein moderner Stent-Retriever eingesetzt; die anderen Patienten wurden mit veralteten und durch mehrere Studien (s.u.) als den neuen Stent-Retrievers unterlegen erwiesenen Devices wie dem Merci Retriever, EKOS Micro-Infusion Katheter, Penumbra System oder mittels lokaler intraarterieller Lyse behandelt. Auch in SYNTHESIS (362 Patienten) wurden nur 10 von 181 Patienten der Interventionsgruppe mittels eines Stentretreivers behandelt. Zudem erhielten die Patienten der endovaskulären Behandlungsgruppe kein Bridging mit intravenös verabreichtem rtPA, was erwiesenermaßen das Outcome verbessert und daher heute als allgemein anerkannte Maßnahme gilt. In MR RESCUE kam vor allem der Merci Retriever zum Einsatz; zudem wurde das Behandlungszeitfenster in der Interventionsgruppe von 6 h auf 8 h erweitert, was sicherlich eine Verschlechterung des Outcomes mitbedingte (5, 13, 38, 71).

Dabei wurde die Überlegenheit der Stent-Retriever gegenüber den älteren Systemen wie Merci oder Penumbra bereits durch zwei randomisierte Studien (TREVO 2 und SWIFT, Publikation im Fachjournal *The Lancet*) belegt (61, 65). Auch unsere Studie spiegelt dies wider: Von den Patienten, bei denen der Solitaire Stent zur mechanischen Thrombektomie angewendet wurde, erreichten 84,9 % ein gutes Reperfusionsergebnis im Sinne eines TIC1 2b/3 Wertes, während in der Patientengruppe, in der andere Systeme zur mechanischen

Thrombusentfernung genutzt wurden, nur 40,0 % ein gutes Reperfusionsergebnis erreichten ($p = 0,000$). Ein gutes Reperfusionsergebnis war in unserer Studie auch mit einem besseren Outcome assoziiert. So lag bei 90,9 % der Patienten mit signifikanter Verbesserung des NIHSS Wertes und bei 90,0 % der Patienten mit einem $mRS \leq 2$ eine finale TICI 2b/3 Reperfusion vor ($p = 0,005$, bzw. $p = 0,018$).

Eine Aussage, ob die moderne interventionelle Schlaganfalltherapie mittels Stent-Retriefern eine der gängigen konservativen Therapie ebenbürtige oder überlegene Wirkung haben kann, ist anhand von IMS III, SYNTHESIS und MR RESCUE folglich nicht zu treffen. Daher fordern Fachgesellschaften wie die *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*, die *Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)* und die *Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)*, Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in neu angelegte randomisierte Studien einzuschließen, in denen die moderne, dem aktuellen Stand der Forschung angemessene endovaskuläre Therapie mittels Stent-Retriefern der gängigen Standardtherapie gegenübergestellt wird (1).

Einige Studien mit dieser Zielsetzung sind Ende 2012 bereits angelaufen und aktuell in der Rekrutierungsphase, darunter (2):

- REVASCAT: *Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8 Hours.*
- SWIFT PRIME: *Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke.*

5 Zusammenfassung

Zur Verwendung von Stents beim akuten ischämischen Hirninfarkt gibt es zahlreiche Fallstudien mit meist geringer Fallzahl. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, dieses neue Konzept im Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit anhand von 108 Rekanalisationsprozeduren (bei 104 Patienten), die in der neuroradiologische Abteilung des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt wurden, retrospektiv zu evaluieren. Die zwischen März 2008 und Februar 2010 aufeinanderfolgenden 104 Patienten wurden mit dem Solitaire Stent alleine oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes behandelt. Zum Einsatz kamen intravenöse und intraarterielle Thrombolyse, mechanische Thrombektomie mittels klassischer Thrombektomiegeräte und selbstexpandierende Stents.

Die mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Reperfusion betrug 266,7 Minuten und zwischen Angiobeginn und Reperfusion 47,2 Minuten. Eine TIMI 2/3, bzw. TICI 2b/3 Rekanalisation konnte bei 92,6 %, bzw. 78,7 % der behandelten Gefäße erreicht werden. Dabei bestand ein Unterschied zwischen den Rekanalisationsergebnissen je nach Gefäßverschlusslokalisation: In der anterioren Zirkulation wurden zu 80,0 % TICI 2b/3 Reperfusionen erreicht, in der posterioren zu 73,9 %. Zudem erreichten lysierte Patienten signifikant häufiger eine TICI 2b/3 Reperfusion als nicht lysierte Patienten (84,1 % vs. 65,7 %, $p = 0,034$). Während oder nach der ersten Freisetzung des Solitaire Stents konnte bei 72,2 % der Gefäße zumindest eine TIMI 2 Perfusion hergestellt werden. Patienten, bei denen eine MTE mit dem Solitaire Stent als first-line Device durchgeführt wurde, erreichten in 12,4 % häufiger einen finalen TICI 2b/3 Fluss als diejenigen, die zunächst mit anderen Thrombektomie Devices behandelt wurden.

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus lag der NIHSS Wert durchschnittlich bei 8,1 Punkten. Eine signifikante Verbesserung des NIHSS Wertes (NIHSS Verbesserung ≥ 5 Punkte oder NIHSS = 0 oder 1 Punkt) wurde von 46,8 % aller Patienten und von 54,8 % der Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis erreicht. Einen mRS Wert ≤ 2 erreichten 26,0 % aller Patienten und 29,0 % der Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis, einen mRS Wert ≤ 3 erreichten 40,3 % der Patienten. Die Mortalitätsrate im Krankenhaus betrug 23,1 %, in der Patientengruppe mit anteriorem Gefäßverschluss 16 % und unter den Patienten mit vertebrobasilärem Gefäßverschluss 47,8 %. Lysierte Patienten erreichten tendenziell häufiger ein gutes Outcome im Sinne einer signifikanten Verbesserung des NIHSS Wertes als nicht lysierte Patienten (52,3 % vs. 34,5 %). Patienten mit sehr gutem Reperfusionsergebnis (TICI 2b/3)

erreichen häufiger eine signifikante NIHSS Verbesserung (90,9 % vs. 9,1 %, $p = 0,002$) und einen mRS Score ≤ 2 (90,0 % vs. 10,0 %, $p = 0,018$) als Patienten mit schlechtem Reperfusionsergebnis. Durch den Solitaire Stent als first-line Device zur MTE konnte bei 11,4 % mehr Patienten eine signifikante NIHSS Verbesserung erreicht werden als bei primärer Verwendung anderer MTE Geräte (55,0 % vs. 43,6 %). Im Kontroll-CCT zeigten sich bei 24 % der Patienten keine Anzeichen eines Infarktes, bei 58,7 % stellte sich ein Infarkt im vorderen Stromkreis, bei 17,3 % der Patienten im hinteren Stromgebiet dar. Nur einmal kam es bei der Anwendung des Stents zu einer ernsthaften Komplikation, einem unbeabsichtigten Abbruch des Stents vom Freisetzungsdraht. Unsere Ergebnisse waren vergleichbar mit denen anderer, ähnlich aufgebauter Studien, die die Verwendung des Solitaire Stents beim akuten ischämischen Schlaganfall evaluierten.

Fazit:

Mit unserem Konzept, den Solitaire Stent zur Bildung eines temporären endovaskulären Bypasses sowie als Stentretreiver zur MTE zu verwenden, erreichten wir bei unseren Patienten hohe Reperfusionraten (92,6 % TIMI 2/3) und eine signifikante Reduktion der Zeit zwischen Angiobeginn und Reperfusion durch primäre Verwendung des Solitaire Stents. Des Weiteren bestätigten unsere Ergebnisse den positiven Zusammenhang zwischen Reperfusion und Outcome. Zudem konnten wir einen Zusammenhang zwischen Gefäßverschlusslokalisation und Outcome der Patienten feststellen: Trotz vergleichbarer Reperfusionsergebnisse erreichten Patienten mit Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis signifikant häufiger ein gutes neurologisches Outcome sowie eine geringere Mortalitätsrate als Patienten mit vertebrobasilärer Okklusion.

Wir konnten bestätigen, dass die endovaskuläre Behandlung mit dem Solitaire Stent sicher und für die Rekanalisation intrakranieller Gefäßverschlüsse gut geeignet ist. Diese Ergebnisse sollen dazu beitragen, die Verwendung von Stents weiter in das Therapiekonzept des akuten ischämischen Schlaganfalls zu integrieren.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Penumbra System (Bildquelle: Website des Herstellers, http://www.penumbrainc.com)	18
Abbildung 2	Merci Retriever V-Version in einem Mikrokatheter und einem Ballonokklusionskatheter (Bildquelle: Website des Herstellers, http://www.concentric-medical.com/merci-retriever)	19
Abbildung 3	Phenox Clot Retriever Cage (Bildquelle: Phenox GmbH Bochum, http://www.phenox.info)	20
Abbildung 4	Solitaire Stent (Bildquelle: ev3/Covidien, http://www.ev3.net)	25
Abbildung 5	Lokalisation der Gefäßverschlüsse	36
Abbildung 6	Häufigkeitsverteilung: Anzahl der Solitaire Stentfreisetzungen	38
Abbildung 7	Einfache lineare Regression; ART in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der endovaskulären Behandlung	40
Abbildung 8	Box-Whisker-Plot-Diagramm; Patienten nach Behandlungszeitpunkt gruppiert und Angio-Reperfusionzeit in Minuten (ART)	41
Abbildung 9	Histogramm; Angio-Reperfusionzeit (ART) und Verwendung des Solitaire Stents als "first-line Device" zur Mechanischen Thrombusentfernung	42
Abbildung 10	Reperfusionsergebnis (TICI final) in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisation	44
Abbildung 11	Reperfusionsergebnis (finales TICI) und Lysetherapie	45
Abbildung 12	Verwendung des Solitaire Stents zur Mechanischen Thrombusentfernung (MTE) und Reperfusionsergebnis (finales TICI)	46
Abbildung 13	MTE mit Solitaire als "first-line Device" und finales TICI	47
Abbildung 14	NIHSS-Werte bei Entlassung	48
Abbildung 15	mRS bei Entlassung	49
Abbildung 16	NIHSS Verbesserung in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisation	50
Abbildung 17	mRS bei Entlassung in Abhängigkeit von der Gefäßverschlusslokalisation	51
Abbildung 18	NIHSS Verbesserung bei Entlassung in Abhängigkeit von einer Lysetherapie	52
Abbildung 19	Reperfusionsergebnis (finales TICI) und NIHSS bei Entlassung	53

Abbildung 20	Reperfusionsergebnis (finales TICI) und mRS bei Entlassung.....	54
Abbildung 21	NIHSS bei Entlassung und Solitaire als "first-line Device" zur Mechanischen Thrombektomie	55

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	geschätzter Verlust neuronaler Verschaltungen bei Verschluss einer großen Hirnarterie (64).....	6
Tabelle 2	Modified Ranking Scale	32
Tabelle 3	TIMI und TICI System (70)	33
Tabelle 4	Häufigkeit der zur MTE verwendeten endovaskulären Systeme	37
Tabelle 5	Reperfusion gesamt, bestimmt anhand der TIMI und TICI Skala	43
Tabelle 6	Reperfusionsergebnis und Anzahl der Stentfreisetzungen	45
Tabelle 7	Infarktlokalisationen.....	56

6.3 Literaturverzeichnis

1. Thrombektomie vs. Thrombolyse: Mehrere neue Studien, aber noch kaum Evidenz.
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie; [05/14/2013]; Available from:
<http://www.neuroradiologie.de/presse/pressemitteilungen/397-thrombektomie-vs-thrombolyse-mehrere-neue-studien-aber-noch-kaum-evidenz>.
2. ClinicalTrials.gov. U.S. National Institutes of Health; [cited 2013 05/14/2013];
Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=stent+stroke&Search=Search>.
3. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijndicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711. Epub 2007/04/14.

4. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90. Epub 2009/02/13.
5. Arand M. Schlaganfall per Stent behandeln? *Medical Tribune*. 2013;16:1.
6. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5. Epub 1981/11/01.
7. Beckmann R. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III). Ohio: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2012 [updated May 2, 2012; cited 2012 11.06.2012]; Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/IMS-III.htm.
8. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8. Epub 2010/09/11.
9. Bloom-Baglin R. Revaskularisierungsgerät von Covidien zur interventionellen Behandlung bei Schlaganfallstudie zugelassen [cited 2012 11.06.2012]; Available from: <http://www.pharma-zeitung.de/revaskularisierungsgerat-von-covidien-zur-interven.3886.php>.
10. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono ML, Weck A, Arnold M, El-Koussy M, Gralla J. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(7):1269-73. Epub 2011/05/14.
11. Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, Do DD, Remonda L, Mordasini P, Arnold M, Nedeltchev K, Meier N, Gralla J. Stent placement in acute cerebral artery occlusion: use of a self-expandable intracranial stent for acute stroke treatment. *Stroke*. 2009;40(3):847-52. Epub 2009/02/03.
12. Broderick JP. Should intravenous thrombolysis be considered the first option in pregnant women? *Stroke*. 2013;44(3):866-7. Epub 2013/02/09.

13. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):893-903. Epub 2013/02/09.
14. Broussalis E, Trinkka E, Hitzl W, Wallner A, Chroust V, Killer-Oberpfalzer M. Comparison of Stent-Retriever Devices versus the Merci Retriever for Endovascular Treatment of Acute Stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012. Epub 2012/07/14.
15. Castano C, Serena J, Davalos A. Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2009;15(2):209-14. Epub 2010/05/15.
16. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, Garcia MR, Domenech S, Davalos A. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke*. 2010;41(8):1836-40. Epub 2010/06/12.
17. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-8. Epub 2009/05/30.
18. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998;29(1):4-11. Epub 1998/01/28.
19. Doraswami U. SWIFT trial results presented at International Stroke Conference 2012 [cited 2012 07.08.2012]. Available from: <http://www.cxvascular.com/nn-latest->

news/neuro-news---latest-news/swift-trial-results-presented-at-international-stroke-conference-.

20. Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions with the Solitaire Stent: Single-Centre Experience with 108 Recanalization Procedures. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(1):70-7. Epub 2012/07/05.
21. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36(10):2121-5. Epub 2005/09/10.
22. Fitzsimmons BF, Becske T, Nelson PK. Rapid stent-supported revascularization in acute ischemic stroke. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2006;27(5):1132-4. Epub 2006/05/12.
23. Fogarty TJ, Cranley JJ. Catheter Technic for Arterial Embolectomy. *Annals of surgery.* 1965;161:325-30. Epub 1965/03/01.
24. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1999;282(21):2003-11. Epub 1999/12/11.
25. Gralla J, Brekenfeld C, Arnold M, Schroth G. Acute stroke: present and future of catheter-based interventions. *Herz.* 2008;33(7):507-17. Epub 2008/12/11.
26. Group TNIoNDaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke *The New England journal of medicine.* 1995;333(24):1581-7. Epub 1995/12/14.
27. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo JM. Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis.* 2000;10 Suppl 3:22-33. Epub 2000/08/15.

28. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29. Epub 2008/09/26.
29. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74. Epub 2004/03/16.
30. Hauck EF, Mocco J, Snyder KV, Levy EI. Temporary endovascular bypass: a novel treatment for acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(8):1532-3. Epub 2009/03/13.
31. Henkes H, Miloslavski E, Lowens S, Reinartz J, Liebig T, Kuhne D. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). *Neuroradiology*. 2005;47(3):222-8. Epub 2005/05/25.
32. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37. Epub 2003/07/19.
33. Ingall TJ, O'Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson TJ. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke*. 2004;35(10):2418-24. Epub 2004/09/04.
34. Investigators TPPST. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-8. Epub 2009/07/11.

35. Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. *Stroke*. 2008;39(6):1770-3. Epub 2008/04/05.
36. Khan AS, Qureshi AI. The Trevo Retriever thrombectomy device for acute ischemic stroke: is there room for another tool in the toolbox? *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2013;23(1):5-6. Epub 2012/08/24.
37. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, Demchuk AM, Martin R, Mauldin P, Dillon C, Ryckborst KJ, Janis S, Tomsick TA, Broderick JP. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2008;3(2):130-7. Epub 2008/08/19.
38. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):914-23. Epub 2013/02/12.
39. Klisch J, Eger C, Sychra V, Strasilla C, Basche S, Weber J. Stent-assisted coil embolization of posterior circulation aneurysms using solitaire ab: preliminary experience. *Neurosurgery*. 2009;65(2):258-66; discussion 66. Epub 2009/07/25.
40. Klisch J, Clajus C, Sychra V, Eger C, Strasilla C, Rosahl S, Gerlach R, Bar I, Hoch H, Herbon U, Borota L, Jonasson P, Liebig T. Coil embolization of anterior circulation aneurysms supported by the Solitaire AB Neurovascular Remodeling Device. *Neuroradiology*. 2010;52(5):349-59. Epub 2009/08/01.
41. Koh JS, Lee SJ, Ryu CW, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke: a systematic review. *Neurointervention*. 2012;7(1):1-9. Epub 2012/03/29.

42. Levy EI, Sauvageau E, Hanel RA, Parikh R, Hopkins LN. Self-expanding versus balloon-mounted stents for vessel recanalization following embolic occlusion in the canine model: technical feasibility study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(10):2069-72. Epub 2006/11/18.
43. Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco J. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009;40(11):3552-6. Epub 2009/08/22.
44. Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, Jovin TG, Guterman LR, Hopkins LN. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery*. 2006;58(3):458-63; discussion -63. Epub 2006/03/11.
45. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Jovin TG, Horowitz MB, Hopkins LN. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(5):816-22. Epub 2007/05/15.
46. Levy EI, Hanel RA, Howington JU, Nemes B, Boulos AS, Tio FO, Paciorek AM, Amlani S, Kagan-Hallett KS, Fronckowiak MD, Guterman LR, Hopkins LN. Sirolimus-eluting stents in the canine cerebral vasculature: a prospective, randomized, blinded assessment of safety and vessel response. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(4):688-94. Epub 2004/04/09.
47. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999;30(12):2598-605. Epub 1999/12/03.
48. Liebig T, Lockau H, Dorn F, Miloslavski E, Henkes H, editors. Stenting of thromboembolic stroke using a fully retrievable self expanding stent. Proceedings of the ABC-WIN Meeting of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; 11-16 January 2009; Val d'Isere, France.

49. Liebig T, Henkes H, Reinartz J, Miloslavski E, Kuhne D. A novel self-expanding fully retrievable intracranial stent (SOLO): experience in nine procedures of stent-assisted aneurysm coil occlusion. *Neuroradiology*. 2006;48(7):471-8. Epub 2006/06/08.
50. Liebig T, Reinartz J, Hannes R, Miloslavski E, Henkes H. Comparative in vitro study of five mechanical embolectomy systems: effectiveness of clot removal and risk of distal embolization. *Neuroradiology*. 2008;50(1):43-52. Epub 2007/10/13.
51. Liebig T, Lockau H, Reinartz J, Roth C, Güde T, Miloslavski E, Henkes H. Early Clinical Experiences With A New Thrombectomy Device For The Treatment Of Ischemic Stroke. *International Stroke Conference*; 20.-22.02.2008; New Orleans2008.
52. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(12):2866-71.
53. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Maldonado IL, Vendrell JF, Riquelme C, Bonafe A. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *Journal of neurointerventional surgery*. 2012;4(1):62-6. Epub 2011/10/13.
54. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*. 2008;39(2):379-83. Epub 2007/12/22.
55. McKay J, Mensah GA, Mendis S, Greenlund K. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. first ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
56. Mendonca N, Flores A, Pagola J, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, Miquel MA, Cardona P, Quesada H, Mora P, Alvarez-Sabin J, Molina C, Ribo M. Trevo versus Solitaire a Head-to-Head Comparison Between Two Heavy Weights of Clot Retrieval. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2012. Epub 2012/08/24.

57. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES, Jr., Heyer EJ, Gray WA, Higashida RT. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*. 2011;123(22):2591-601. Epub 2011/06/08.
58. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: Drugs, devices, and data. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(4):649-61. Epub 2009/03/13.
59. Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(5):859-75. Epub 2009/04/24.
60. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCİ) and Multi MERCİ Trials. *Stroke*. 2009;40(12):3777-83. Epub 2009/10/31.
61. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. Epub 2012/08/31.
62. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967-73. Epub 2007/02/03.
63. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Korner H, Romann MS, Reith W. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010;41(11):2559-67. Epub 2010/10/16.
64. Saver JL. Time is brain - quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6. Epub 2005/12/13.
65. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. SOLITAIRE with the intention for thrombectomy (SWIFT) trial: design of a

randomized, controlled, multicenter study comparing the SOLITAIRE Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ischaemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2012. Epub 2012/11/08.

66. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(6):1177-82. Epub 2006/06/16.

67. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8. Epub 2005/06/18.

68. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12. Epub 2008/03/01.

69. Stampfl S, Hartmann M, Ringleb PA, Haehnel S, Bendszus M, Rohde S. Stent placement for flow restoration in acute ischemic stroke: a single-center experience with the Solitaire stent system. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(7):1245-8. Epub 2011/05/21.

70. Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(2):382-4. Epub 2007/02/14.

71. von Kummer R, Gerber J. IMS-3, synthesis, and MR Rescue: no disaster, but down to earth. *Clinical neuroradiology*. 2013;23(1):1-3. Epub 2013/03/05.

72. Wehrsuetz M, Wehrsuetz E, Augustin M, Niederkorn K, Deutschmann H, Ebner F. Early single center experience with the solitaire thrombectomy device for the treatment of acute ischemic stroke. *Interventional neuroradiology : journal of*

peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences. 2011;17(2):235-40. Epub 2011/06/24.

73. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. AJNR American journal of neuroradiology. 1993;14(1):3-13. Epub 1993/01/01.

74. Wyller TB. Stroke and gender. The journal of gender-specific medicine : JGSM : the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia. 1999;2(3):41-5. Epub 2001/03/17.

75. Zaidat OO, Wolfe T, Hussain SI, Lynch JR, Gupta R, Delap J, Torbey MT, Fitzsimmons BF. Interventional acute ischemic stroke therapy with intracranial self-expanding stent. Stroke. 2008;39(8):2392-5. Epub 2008/06/17.

76. Zaidat OO, Suarez JI, Sunshine JL, Tarr RW, Alexander MJ, Smith TP, Enterline DS, Selman WR, Landis DM. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: correlation of angiographic recanalization with clinical outcome. AJNR American journal of neuroradiology. 2005;26(4):880-4. Epub 2005/04/09.

Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions with the Solitaire Stent: Single-Centre Experience with 108 Recanalization Procedures. Cerebrovasc Dis. 2012;34(1):70-7. Epub 2012/07/05.