

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinikum Bremen - Mitte, Bremen
(Direktor: PD Dr. med. P. Papanagiotou)

Primäre Aspirationsthrombektomie in der endovaskulären Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls

Dissertation

*zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Lukas Meyer
geb. am 10.11.1989 in Bremen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II-III
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Zusammenfassung	1
1.1 Deutsch.....	1
1.2 Englisch	2
2. Einleitung	3
2.1 Bedeutung der Schlaganfalltherapie.....	3
2.2 Pathophysiologie und Therapieprinzip des Schlaganfalls	3
2.3 Meilensteine der Schlaganfalltherapie.....	4
2.3.1 Intravenöse Thrombolyse	4
2.3.2 Intraarterielle Thrombolyse	5
2.3.3 Mechanische Thrombektomie	6
2.4 Studienlage der Mechanischen Thrombektomie	14
2.5 Fragestellungen und Zielsetzungen.....	16
3. Patienten und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Periinterventionelle Datenerhebung	19
3.2.1 Neurologischer Status	19
3.2.2 Angiographische Ergebnisse	21
3.2.3 Komplikationen	22
3.2.4 Dauer der Intervention	23
3.3 Indikationsstellung	23
3.4 Ablauf der Mechanischen Thrombektomie	25
3.5 Evaluation der Aspirationskatheter	29
3.6 Statistische Auswertung.....	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Grunddaten des Patientenkollektivs	31
4.2 Klinisches Outcome	34
4.3 Angiographische Ergebnisse	36
4.4 Komplikationen	36
4.5 Dauer der Intervention	37

4.6 Analyse der Subgruppen	38
4.6.1 Erfolgreiche Primäre Aspirationstherombektomie	38
4.6.2 Einsatz des sekundären Stent Retrievers	41
4.6.3 Evaluation der Aspirationskatheter	42
5. Diskussion.....	47
5.1 Klinisches Outcome	48
5.2 Angiographische Ergebnisse	49
5.3 Komplikationen	49
5.4 Dauer der Intervention	51
5.5 Analyse der Subgruppen	52
5.6 Limitationen	57
5.7 Schlussfolgerung und Ausblick	58
6. Bibliografie	60
7. Publikationen	74
8. Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Aspirationskatheter der Firma Penumbra
ACE64	Aspirationskatheter der Firma Penumbra
A.	It.: Arteria
BA	engl.: Basilar Artery
CT	Computertomographie
CTA	CT - Angiographie
DAC	engl.: Distal Access Catheter
FDA	engl.: Food and Drug Administration
IAT	Intraarterielle Thrombolyse
ICA	engl.: Internal Carotid Artery
ICH	engl.: Intracerebral Hemorrhage
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	modified Rankin Scale
MT	Mechanische Thrombektomie
mTIMI	modified Thrombolysis in Myocardial Infarction
MCA	engl.: Middle Cerebral Artery
NHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PACS	engl.: Picture Archiving and Communication System
Penumbra	griech.: Halbschatten
PCA	engl.: Posterior Cerebral Artery
Prim.	Primär
SD	engl.: Standard Deviation
Sek.	Sekundär
sICH	engl.: symptomatic Intracerebral Hemorrhage
tICA	engl.: terminal Internal Carotid Artery
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
rt-PA	engl.: recombinant tissue plasminogen activator
VA	engl.: Vertebral Artery
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abb.-Nr.:	Beschriftung:	Seite:
1.	MERCI Retriever und Distal Access Catheter	7
2.	Darstellung der Katheter und Seperatorgrößen	8
3.	Darstellung des Penumbra Aspirationssystems	8
4.	Kanten-Effekt an der A. ophthalmica	9
5.	Thrombektomie mittels Stent Retriever	10
6.	Stent Retriever mit sichtbarem Thrombus	11
7.	Thrombektomie mittels Aspirationskatheter	12
8.	Aspirationskatheter mit sichtbarem Thrombus	12
9.	Kathetermodelle der Firma Penumbra	13
10.	Einsatzbereich der Kathetermodelle	13
11.	Ergebnisse der Stent Retriever Studien	14
12.	Verschluss der MCA mit Aspirationskatheter	23
13.	Aufbau des Penumbrasystems	25
14.	Navigation eines Aspirationskatheters	27
15.	Prä- und Postinterventionelle CTA der MCA	27
16.	Thrombektomie mit einem Stent Retriever	28
17.	Aufteilung Prim. Aspirationsthrombektomien	31
18.	Verteilung der Geschlechter im Patientenkollektiv	31
19.	Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen	32
20.	Verteilung des NHISS - Scores bei Klinikaufnahme	32
21.	Verteilung des mRS - Scores bei Klinikaufnahme	33
22.	Anzahl und Lokalisation der Gefäßverschlüsse	33
23.	Patientenanteil mit Kombinationstherapie	34
24.	Narkoseform im Patientenkollektiv	34
25.	mRS bei Klinikaufnahme und Entlassung	35
26.	Patienten mit gutem klinischen Outcome	35
27.	Postinterventionelle Rekanalisierungsergebnisse	36
28.	Übersicht der Komplikationen	36
29.	Boxplot der Rekanalisierungszeiten	37
30.	Rekanalisierungszeiten in 3 Zeitgruppen	37
31.	Patienten mit gutem klinischen Outcome	38

32.	Postinterventionelle Rekanalisierungsergebnisse	39
33.	Boxplot der Rekanalisierungszeiten	40
34.	Rekanalisierungszeiten in 3 Zeitgruppen	40
35.	Ursachen für den Einsatz eines sek. Stent Retrievers	41
36.	Häufigkeit der verwendeten Aspirationskathetermodelle	42
37.	Gründe für den sek. Einsatz eines Stent Retrievers nach Prim. Aspiration in Abhängigkeit vom Kathetermodell	43

Tabellenverzeichnis

Tbl.-Nr.:	Beschriftung:	Seite:
1.	Einschlusskriterien der Studie	18
2.	Ausschlusskriterien der Studie	18
3.	National Institute of Health Stroke Scale	20
4.	Modified Rankin Scale	21
5.	TICI Score nach Higashida et al.	22
6.	Grunddaten der Prim. Aspirationen	38
7.	Grunddaten der Prim. Aspirationen und sek. Stent Retriever	41
8.	Ergebnisvergleich der Kathetermodelle	42
9.	Anteil der erfolgreichen Prim. Aspirationen mit gutem Rekanalisierungsergebnis in der MCA und tICA	44
10.	Statistischer Einfluss der Verschlusslokalisation auf die erfolgreiche Primäre Aspiration	44
11.	Erfolgreiche Prim. Aspiration in der MCA mit dem ACE und ACE 64 Katheter	45
12.	Statistischer Einfluss des Kathetermodells auf die erfolgreiche Prim. Aspiration	45
13.	Erfolgreiche Prim. Aspiration in der tICA mit dem ACE und ACE64-Katheter	46
14.	Statistischer Einfluss des Kathetermodells auf eine erfolgreiche Prim. Aspiration in der tICA.	46
15.	Technische Entwicklung der Aspirationskatheter	55

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsch

„Primäre Aspirationstherombektomie in der endovaskulären Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls“

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, zu analysieren, ob die „Primäre Aspirationstechnik“ eine sichere und effektive Methode der ersten Wahl für interkraniale arterielle Gefäßverschlüsse in der Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls ist.

Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 107 Patienten mit akuten großen arteriellen interkranialen Gefäßverschlüssen in der vorderen oder hinteren Strombahn in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit der „Primären Aspirationstechnik“ unter Verwendung des Penumbra ACE oder ACE64 Katheters behandelt. Alle Daten wurden retrospektiv erhoben und analysiert.

Das neurologische Outcome wurde anhand der National Institute of Health Stroke Scale und der modified Rankin Scale bei Klinikaufnahme und Entlassung evaluiert. Das Rekanalisierungsergebnis wurde direkt nach der Intervention angiographisch beurteilt. Des Weiteren wurden Komplikationen, die Interventionsdauer und die Ergebnisse der beiden Aspirationskatheter analysiert.

Ergebnisse

Die „Primäre Aspirationstechnik“ war in 65% (70/107) der Fälle erfolgreich. In 37 Fällen (35%) wurde zusätzlich ein sekundärer Stent Retriever verwendet. Ein gutes klinisches Outcome ($mRS \leq 2$) bei Entlassung erreichten 50 der 107 Patienten (47%). Ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis ($TICI \geq 2b$) wurde in 88,8% der Patienten erreicht. Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts lag bei 15% (16/107).

In der Subgruppe der erfolgreichen Primären Aspirationen erreichten 58,6% (41/70) der Patienten ein gutes neurologisches Outcome bei Klinikentlassung, alle Patienten (70/70) wiesen ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis auf, die Komplikationsrate lag bei 5,7% (4/70) und die mediane Interventionsdauer von Leistenpunktion bis zur Rekanalisierung betrug 32 Minuten.

In Abhängigkeit von der Verschlusslokalisation gab es mit der Primären Aspirationstechnik eine 2,3-fach höhere Chance, eine erfolgreiche Rekanalisierung ($TICI \geq 2b$) in der Arteria cerebri media zu erreichen als in der terminalen Arteria carotis interna.

Der Vergleich der Katheter (ACE vs. ACE64) in den unterschiedlichen Gefäßen ergab eine 4-fach höhere Chance, mit dem ACE64 eine erfolgreiche Rekanalisierung ($TICI \geq 2b$) in der Arteria cerebri media zu erzielen.

Schlussfolgerung

Die „Primäre Aspirationstechnik“ ist eine sichere und effektive endovaskuläre Thrombektomiemethode. Bei erfolgreicher Aspirationstherombektomie sind die Hauptvorteile eine hohe Rate von Patienten mit gutem neurologischen Outcome und erfolgreicher Rekanalisierung, eine geringe Anzahl von Komplikationen und eine schnelle Durchführbarkeit.

1.2 Englisch

”Primary Aspiration Technique in the endovascular treatment of acute ischemic stroke“

Purpose

To investigate the “Primary Aspiration Technique” as an initial approach for intracranial artery occlusions in the treatment of acute ischemic stroke.

Patients and Methods

A total of 107 patients with acute large vessel occlusions located either in the anterior or posterior circulation were included in the study. All patients were treated with the “Primary Aspiration Technique” by using the Penumbra ACE or ACE64 catheter. All data were retrospectively captured and analyzed.

The neurological outcome was evaluated by using the National Institute of Health Stroke Scale and the modified Rankin Scale at admission and discharge. The result of the recanalisation was angiographically assessed directly after the intervention. Furthermore, complications, time of intervention and the results of the both aspiration catheters were analyzed.

Results

The “Primary Aspiration Technique” alone was successfully used in 65% (70/107) of the cases. In 37 cases the Stent Retriever as a secondary device was additionally applied. A good neurological outcome (mRS \leq 2) was achieved in 50 of the 107 patients (47%) at discharge. A successful recanalisation rate (TICI \geq 2b) was reached by 88.8% of the patients. The in-hospital mortality was 15% (16/107).

In the subgroup of patients with successful Primary Aspiration 58.6% (41/70) reached a good neurological outcome at discharge, all patients (70/70) achieved a successful recanalisation result (TICI \geq 2b), there were 4 complications (5.7%) and the median time from groin puncture to recanalisation was 32 minutes.

Depending on the site of the occlusion there was a 2.3 higher chance of receiving a successful recanalisation (TICI \geq 2b) in the middle cerebral artery than in the terminal internal carotid artery when primary aspiration technique was successful.

Comparing the catheters (ACE vs. ACE64) in different vessels there was 4.0 higher chance of receiving a successful recanalisation (TICI \geq 2b) in the middle cerebral artery with the ACE64.

Conclusion

The “Primary Aspiration Technique” is a safe and effective endovascular thrombectomy method. The main advantages of successful Primary Aspiration are a high rate of favourable neurological outcome and successful recanalisation, a small number of complications and the fast procedure time.

2. Einleitung

2.1 Bedeutung der Schlaganfalltherapie

Der Schlaganfall ist einer der häufigsten Ursachen für vermeidbare und dauerhafte Behinderung, sowie Demenz und Tod in der westlichen Welt (BAKHAI, 2004). Das mittlere Alter eines Schlaganfallpatienten liegt bei ca. 70 Jahren mit einer in den letzten Jahrzehnten zunehmenden Inzidenz in jüngeren Jahren (KISSELA et al., 2012). Im Jahre 2013 waren Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache und machten damit ca. 12% der gesamten Todesfälle weltweit aus. In den USA erleidet durchschnittlich alle 40 Sekunden ein Mensch einen Schlaganfall und alle 4 Minuten stirbt jemand an den Folgen. Schätzungsweise belaufen sich die Inzidenzen jedes Jahr auf ca. 795 000 neue oder rekurrente Schlaganfälle in den USA und eine Million in der Europäischen Union (MOZAFFARIAN et al., 2016). Patienten, die einen Schlaganfall überleben, leiden aufgrund von bleibenden Behinderungen in der Mehrzahl unter Einschränkungen im sozialen und beruflichen Bereich. Die dadurch entstehenden hohen Kosten für Rehabilitation und Arbeitsunfähigkeit belasten das Gesundheits - und Arbeitssystem. In Anbetracht der Prognose des zukünftigen demographischen Wandels der Weltbevölkerung hin zu einer immer älter werdenden Population werden sich die Kosten im direkten Zusammenhang mit Schlaganfallpatienten in den nächsten 20 Jahren schätzungsweise verdreifachen. Im Rahmen dieser zukünftigen sozialen und ökonomischen Belastungen wird die primäre Prävention, sowie die Minderung der Schlaganfallsterblichkeit und Langzeitbehinderung durch evidenzbasierte Akutbehandlung und Rehabilitation eine unausweichliche medizinische Aufgabe sein (OVBIAGELE et al., 2013).

2.2 Pathophysiologie und Therapieprinzip des Schlaganfalls

Der Schlaganfall wird nach seiner Pathophysiologie in zwei Gruppen eingeteilt: der ischämische und der hämorrhagische Schlaganfall.

Die ischämische Form macht mit 80-95% die Mehrheit der akuten Schlaganfälle aus und manifestiert sich durch eine akute umschriebene Mangeldurchblutung eines Hirnbereiches. Ursächlich für diese Form können sein: Thromben, Embolien, systemische Hypoperfusion und venöse Thrombosen. Beim

hämorrhagischen Schlaganfall kommt es zu einer Gefäßruptur und einer akuten intrakraniellen Blutung. Zwei Formen werden hierbei unterschieden: Die intracerebrale Parenchymblutung und die subarachnoidale Blutung. Sowohl beim ischämischen als auch beim hämorrhagischen Schlaganfall kommt es je nach Topografie des betroffenen Gewebes zu unterschiedlich schweren neurologischen Ausfällen, die je nach Form und Therapiemöglichkeit des Schlaganfalls temporär oder dauerhaft verbleiben (DEB et al., 2009).

Während eines akuten ischämischen Schlaganfalls entstehen in dem betroffenen Infarktareal zwei unterschiedlich schwer betroffene Areale: Der innenliegende Infarktkern mit schwerer Ischämie und irreversibler Nekrose sowie die außenliegende Schicht, bezeichnet als Penumbra (griech.: Halbschatten) mit kritischer aber noch reversibler Dysfunktion. Die Funktionalität des Gewebes der Penumbra kann bei Wiederherstellung der Blutversorgung innerhalb von Stunden nach Symptombeginn wiedergewonnen werden und stellt somit das Primärziel des Behandlungsansatzes eines ischämischen Schlaganfalls dar (DEB et al., 2009).

2.3 Meilensteine der Schlaganfalltherapie

2.3.1 Intravenöse Thrombolyse

Bei der intravenösen Thrombolyse (IVT) wird versucht, den Thrombus mit einem Medikament systemisch zu lysieren, um so das verschlossene Hirngefäß zu reperfundieren und die zerebrale Blutversorgung wieder herzustellen. Die größte Gefahr hierbei stellt die Einblutung in den stark geschädigten Infarktkern dar, sodass es zu einer hämorrhagischen Transformation des Infarktareals kommt (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011).

Schon im Jahre 1963 wurde von Meyer et al. versucht, Schlaganfälle bei Katzen und Affen experimentell mit tierischem Humanplasmin zu behandeln (MEYER et al., 1963). Zwei Jahre später veröffentlichten sie eine Studie mit 73 Patienten, in der Heparin und Heparin plus Streptokinase verglichen wurde (MEYER et al., 1965). Limitierende Faktoren solcher frühen Studien waren vor allem die nicht vorhandene Möglichkeit, intracerebrale Blutungen mittels Bildgebung wie der Computertomographie (CT) auszuschliessen, sowie der Einschluss in die Studie von Patienten mit zu langem Zeitfenster nach Symptombeginn (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011).

Die ersten großen Meilensteine in der Schlaganfalltherapie waren 1994 die Einführung von spezialisierten neurologischen Schlaganfallstationen (engl.: Stroke Units) sowie 1995 die NINDS-Studie (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*), die erstmalig ein verbessertes klinisches Outcome mit der Gabe von rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) innerhalb von 3 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie nachweisen konnte (NINDS, 1995; FIEHLER, GERLOFF, 2015; LANGHORNE et al., 1993). In den folgenden Jahren konnten weitere Studien die Wirksamkeit der rt-PA Therapie auch mit längerem Behandlungsfenster mit bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn belegen (HACKE et al., 2008). Auch wurde festgestellt, dass die IVT umso besser wirkt, je schneller sie appliziert wird und mit größerem Zeitintervall das Risiko-Nutzenprofil ungünstig wird. (HACKE et al., 2008; LEES et al., 2010; SAVER, LEVINE, 2010). Dennoch trafen die Indikationskriterien für eine systemische IVT aufgrund des kurzen Behandlungszeitfensters (3 bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn) und versorgungsstruktureller Probleme nur auf die Minderheit der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zu (ALBERS, OLIVOT, 2007; HIRSCH et al., 2009; FONAROW et al., 2011). Weiterhin konnte auch nachteilig festgestellt werden, dass die intravenöse Thrombolyse bei großen und langen Gefäßverschlüssen den Thrombus nicht effektiv auflösen konnte (GROTTA, HACKE, 2015; RAI et al., 2015; RAI et al., 2016; RIEDEL et al., 2011; ZHU et al., 2014).

2.3.2 Intraarterielle Thrombolyse

Die lokale Intraarterielle Thrombolyse (IAT) war der erste Versuch, Patienten mit großen thrombembolischen Gefäßverschlüssen effektiver zu behandeln (SPIOTTA et al., 2015). Hierfür wurde mittels eines Kathetersystems der Thrombus sondiert, um dann das Thrombolytikum direkt in den Thrombus zu applizieren, um so eine höhere Wirkstoffkonzentration am Thrombus bei niedriger systemischer Konzentration zu erreichen (IMS INVESTIGATORS, 2004; JANSEN, BRÜCKMANN, 2011). Seit den ersten Erfahrungsberichten der IAT 1982 durch Zeumer et al. war PROACT II die einzige randomisierte placebokontrollierte Studie, die mit dem Fibrinolytikum Pro-Urokinase sowie zusätzlicher Gabe von Heparin ein verbessertes klinisches Outcome mit

vergrößertem Behandlungszeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn beweisen konnte (FURLAN et al., 1999; ZEUMER et al., 1982). Weitere Studien zur IAT zeigten zwar ebenfalls eine Verbesserung der Rekanalisierung, dennoch konnte sich die IAT mittels Pro-Urokinase nicht flächendeckend durchsetzen und wurde im Gegensatz zu der IVT von der US-Amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (engl.: Food and Drug Administration) bis heute nicht zugelassen (DEL ZOPPO et al., 1998; HIRSCH et al., 2009; OGAWA et al., 2007; SPIOTTA et al., 2015). Nachteile der IAT gegenüber der IVT, die zu diesem Umstand führten, waren unter anderem die benötigten spezialisierten Neurointerventionsteams mit Räumlichkeiten für endovaskuläre Eingriffe sowie die damit verbundenen zeitlichen Verzögerungen durch die Angiographie, die Mikrokatheterplatzierung und ihre Risiken (BALASUBRAMAIAN et al., 2015). Dennoch ist seit der PROACT II Studie die IAT eine interventionelle Therapieoption, sowohl für die vordere, als auch die hintere Gefäßstrombahn (BRANDT et al., 1996; ERNST et al., 2000; HACKE et al., 1988; SUAREZ et al., 1999). Auch wurden weitere IAT-Ansätze mit z.B. intraarterieller Gabe von rt-PA oder Abiximab verfolgt (ABOU-CHEBL et al., 2005).

2.3.3 Mechanische Thrombektomie

Die Mechanische Thrombektomie (MT) wurde anfänglich als zusätzliche Methode zur IAT mit Mikrodrähten durchgeführt, wobei der Versuch der wiederholten Perforation des Thrombus zur Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes führen sollte (SPIOTTA et al., 2015). Ebenso wurden Ballon-Katheter, welche ursprünglich für die Angioplastie von Gefäßen gedacht waren, intrakraniell platziert und wiederholt im Thrombus aufgeblasen, um so eine Rekanalisierung herbeizuführen (RINGER et al., 2001). Mit der zunehmenden endovaskulären Therapieerfahrung und der rasanten technischen Evolution von Thrombektomie Devices entwickelte sich die MT zu einem eigenständigen Therapiekonzept (PIEROT et al., 2015).

MERCI Retriever

2004 wurde mit dem MERCI Retriever (Concentric Medical, Mountain View, USA; siehe **Abb. 1, S. 7**) das erste offizielle Thrombektomie Device eingeführt. Dieses war charakterisiert durch ein korkenzieherartig geformtes Drahtende,

das über einen Mikrokatheter distal des Thrombus platziert wurde um anschließend durch Zurückziehen den Thrombus im Ganzen zu entfernen. Während des Rückzugsmanövers des MERCI Retrievers mit dem eingefangenen Thrombus wurde über einen weiter proximal platzierten Führungskatheter ein Ballon aufgeblasen (Pfeil **Abb. 1**), welcher temporär den Blutfluss aufhob, um so die Gefahr von neuen distalen Embolien während der Rekanalisierung zu minimieren. Jedoch wirkte sich sowohl die lange Entfernung des Thrombus bis zum Führungskatheter als auch der Kraftvektor beim Rückzug einschränkend auf die Biomechanik der Thrombusentfernung aus (CHUEH et al., 2013; SMITH et al., 2008; SPIOTTA et al., 2015).

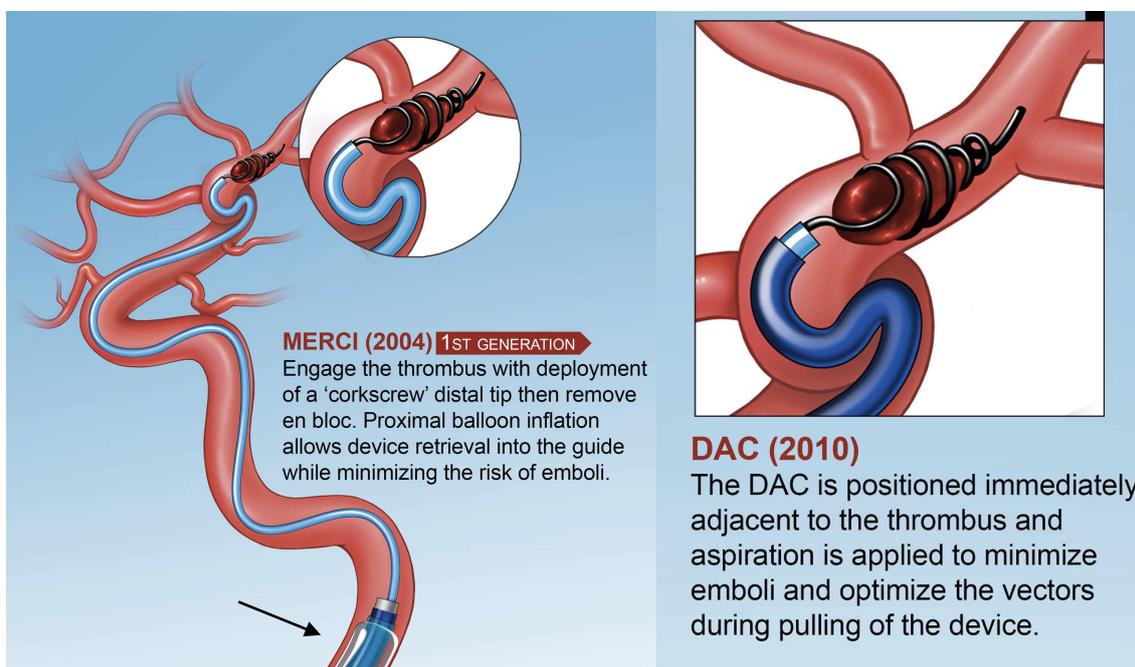


Abb. 1 nach (SPIOTTA et al., 2015) - Links Darstellung des korkschieberartig geformten MERCI Retrievers (Concentric Medical, Mountain View, USA) im Moment der Thrombusretraktion. Rechts mit zusätzlicher Abbildung (dunkelblau) des Distal Access Catheter (Concentric Medical, Mountain View, USA), der es erlaubt, den Thrombus direkt in den Katheter einzuführen und dann gemeinsam zurückzuziehen.

2010 wurde mit dem DAC (engl.: Distal Access Catheter; Concentric Medical, Mountain View, USA) ein Katheter entwickelt, der weiter distal platziert werden konnte (siehe **Abb. 1**). Der DAC garantierte so einen stabileren Zugang mit dem MERCI Retriever zum Gefäßverschluss und auch einen besseren Kraftvektor für die Thrombusretraktion. Der Katheter wurde später auch für eine direkte Aspiration am Thrombus während des Rückzugsmanövers eingesetzt und beugte so nicht nur neue distale Embolien vor, sondern bildete auch die

Grundlage für spätere Thrombektomieansätze (JANKOWITZ et al., 2012; SPIOTTA et al., 2015; SPIOTTA et al., 2011).

Penumbra Aspirationssystem

Das Penumbra Aspirationssystem (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) befand sich seit etwa 2006 in der klinischen Erprobung (ALFKE, JANSEN, 2006), erhielt 2007 Zulassung der FDA und basierte auf wiederholten Zerkleinerungsmanövern des Thrombus durch einen Separator (siehe **Abb. 3**). Zusätzlich sollte kontinuierliche Aspiration vermeiden, dass die Thrombusfragmente zu neuen distalen Embolien führen. Das Penumbra Aspirationssystem wurde für unterschiedliche Gefäßgrößen mit entsprechenden Katheterdurchmessern und Separatoren entwickelt (siehe **Abb. 2**), um sowohl distale als auch proximale Thromben zu rekanalisieren (The Penumbra Pivotal Stroke Trial, 2009). Durch eine Vergrößerung des Katheterdurchmessers konnte 2009 mit dem Penumbra 054 Aspirationskatheter (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) die Aspirationskraft am Thrombus verstärkt und eine effektivere Rekanalisierung erreicht werden.

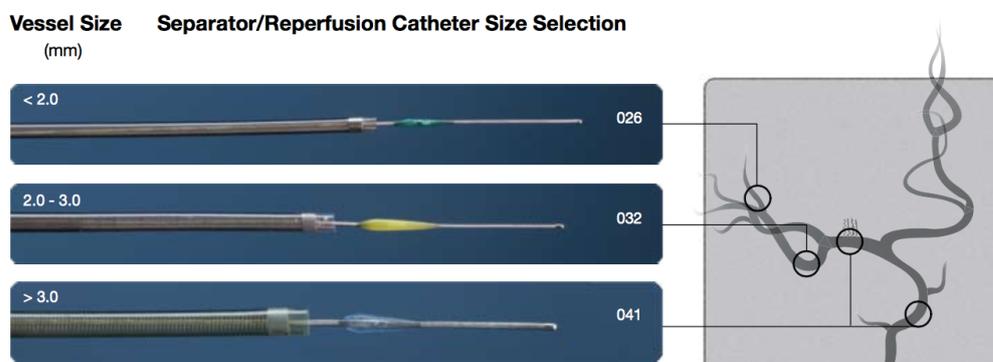


Abb. 2 - Darstellung der Katheter und Separatorgrößen für unterschiedliche Gefäße. Mit freundlicher Abdruckgenehmigung der Firma Penumbra Inc., Alameda, CA, USA.

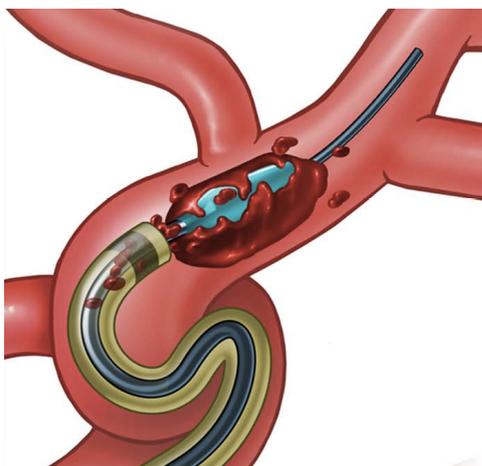


Abb. 3 nach (SPIOTTA et al., 2015) - Darstellung des Penumbra Aspirationssystem (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) bei gleichzeitiger Zerkleinerung des Thrombus mittels Separator und kontinuierlicher Aspiration entstehender Thrombusfragmente.

Der große Vorteil des Penumbra Aspirationsystems gegenüber dem MERCI Retriever war, dass dieser vor Ort am Thrombus blieb und nicht mit jedem Rekanalisierungsversuch replaziert werden musste. Nachteilig am größeren Durchmesser des Penumbra 054 (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) war die schwierigere Navigation zum Verschlussort, wofür häufig ein koaxiales System notwendig wurde. Dieses koaxiale System resultierte in einem mehr konischen Konstrukt, was den „Kanten-Effekt“ (siehe **Abb. 4**), vor allem an der Arteria ophthalmica, verbesserte (SPIOTTA et al., 2015; YOO et al., 2012).

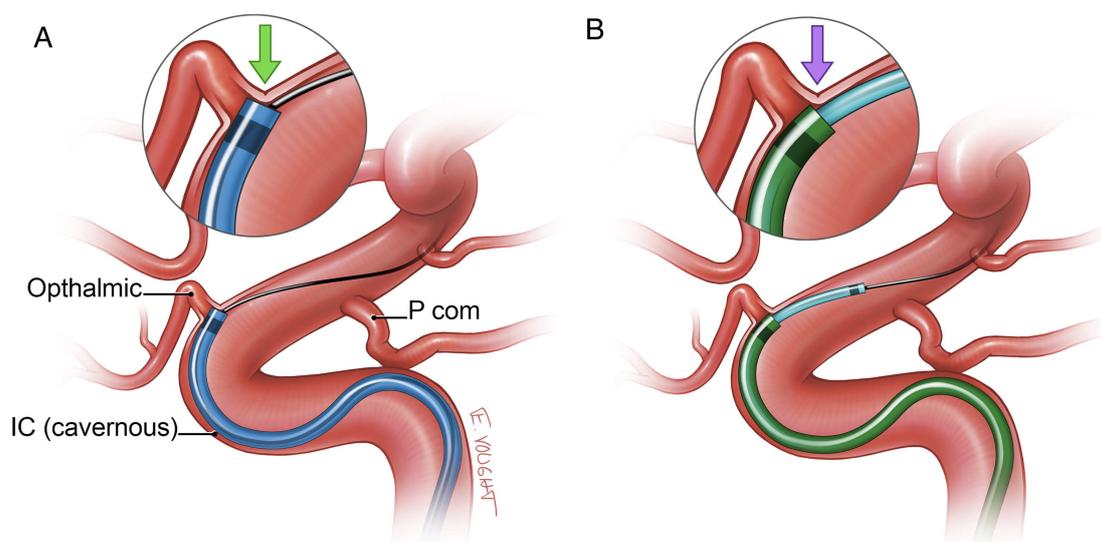


Abb. 4 nach (SPIOTTA et al., 2015) - A) Darstellung des „Kanten-Effekts“ der A. ophthalmica im Bereich des Karotissiphons. B) Durch Verwendung eines Koaxialen-Systems kann die Kante der A. ophthalmica passiert werden.

Stent Retriever

Um das Jahr 2010 wurden die Stent Retriever als nächste Generation der Thrombektomie Devices vorgestellt (PAPANAGIOTOU et al., 2010). Zu ihnen gehörten Modelle wie: Solitaire (ev3 Endovascular, Plymouth, Minnesota, USA), Trevo Pro (Stryker Neurovascular, Kalamazoo Michigan, USA) und das REVIVE system (Codman & Shurtleff Inc, Massachusetts, USA) (BALASUBRAMAIAN et al., 2015; SPIOTTA et al., 2015). Stent Retriever, wie der Solitaire (ev3 Endovascular, Plymouth, Minnesota, USA), bestehen aus sich selbstexpandierenden röhrenförmigen Metallkörben. Sie werden in einem Mikrokatheter so navigiert, dass sie sich innerhalb des Thrombus öffnen und so den Blutfluss wiederherstellen. Anschließend wird der Stent Retriever mit dem

Thrombus in seiner Gesamtheit zurückgezogen und geborgen (siehe **Abb. 5**). Im erfolgreichen Fall führte dies so zur Thrombektomie (PAPANAGIOTOU et al., 2010; PEREIRA et al., 2013; PIEROT et al., 2015; RAYCHEV, SAVER, 2012). Durch zusätzliche Aspiration mit einer Spritze, einer Aspirationspumpe oder einem ballongeführten Führungskatheter konnte die Haftung des Thrombus am Stent Retriever beim Rückzugmanöver verbessert und Komplikationen durch distale Embolien reduziert werden (CHUEH et al., 2013; MADJIDYAR et al., 2015; PIEROT et al., 2015; SPIOTTA et al., 2015). Eine weitere Entwicklung innerhalb der Stent Retriever war die Möglichkeit, einen großen Aspirationskatheter (siehe **Abb. 5**) direkt zum Thrombus zu navigieren. So konnte der Stent Retriever inklusive Thrombus direkt in den Katheter und zusammen mit diesem zurückgezogen werden und lief weniger Gefahr, auf dem Rückweg zu fragmentieren. (DESHAIES, 2013; HUMPHRIES et al., 2015; LEE et al., 2013).

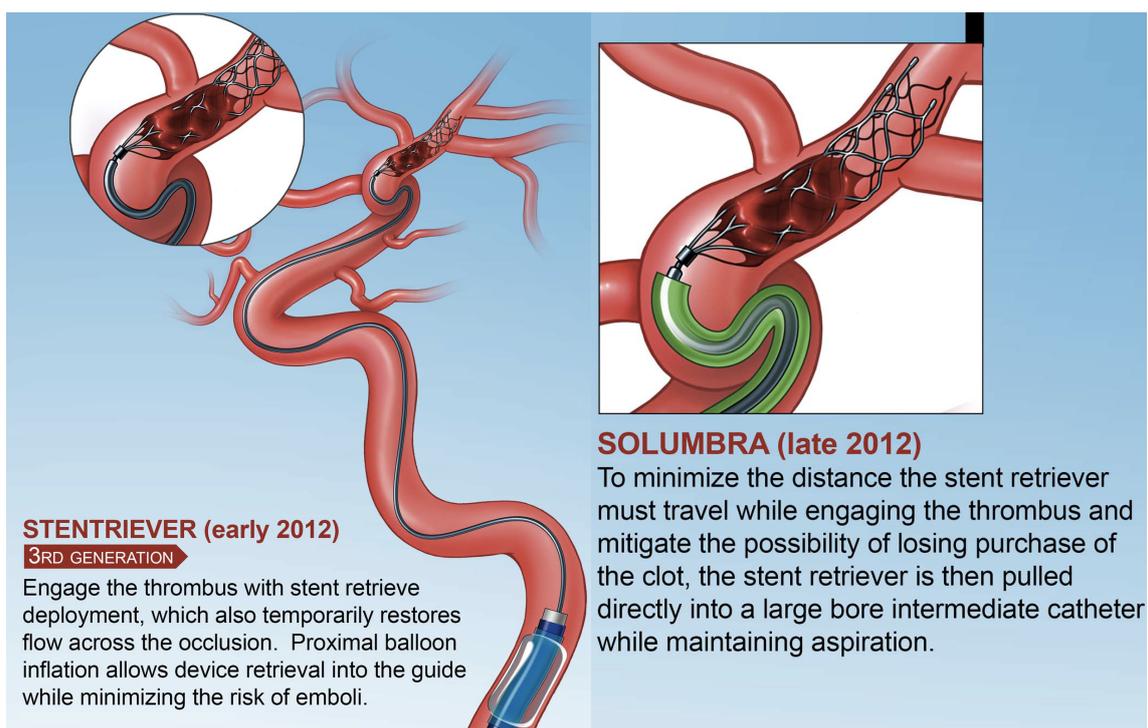


Abb. 5 nach (SPIOTTA et al., 2015) - Entwicklung der Thrombektomie mittels Stent Retriever.

Links: mit proximalem Ballonkatheter, um neue distale Embolien während des Manövers zu vermeiden. Rechts: Stent Retriever wird durch direktes Zurückziehen und zusätzlicher Aspiration in einen großen Führungskatheter früher geborgen, um so ein Ablösen aus dem Stent zu vermeiden.



Abb. 6 nach (PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016) - Abbildung eines Stent Retrievers nach erfolgreicher Thrombektomie mit sichtbarem Thrombus im Stent Retriever.

Primäre Aspirationstechnik

Die Entwicklung von coaxialen Systemen machten es möglich, große Aspirationskatheter wie dem 054 Penumbra (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) an den Thrombus zu navigieren (siehe **Abb. 7**). Basierend auf diesen technischen Fortschritten und der zunehmenden Erfahrung der Operateure entwickelte sich 2012 eine neue Technik, bei der lediglich der Thrombus mittels Aspiration über die besagten Katheter abgesaugt wurde (siehe **Abb. 8**) (FREI et al., 2013; TURK et al., 2014a; TURK et al., 2014b; YOO et al., 2012).

Seither wurden immer weitere Aspirationskatheter für unterschiedliche Gefäße entwickelt (siehe **Abb. 10, S. 13**), bei denen vor allem der innere Durchmesser und damit die Aspirationskraft an der Katheterspitze variierte. Vorteil größerer Katheter ist, dass bei ausbleibender Rekanalisierung ohne Probleme ein Stent Retriever über den schon am Thrombus liegenden Aspirationskatheter vorgeschoben werden kann. Die Penumbra-Katheter sind so konfiguriert, dass sie zwei unterschiedliche Durchmesser (proximal und distal) haben (siehe **Abb. 9, S. 13**) und so spezielle Aspirations- und Fließeigenschaften aufweisen. (HU, STIEFEL, 2016; KOWOLL et al., 2016; SPIOTTA et al., 2015).

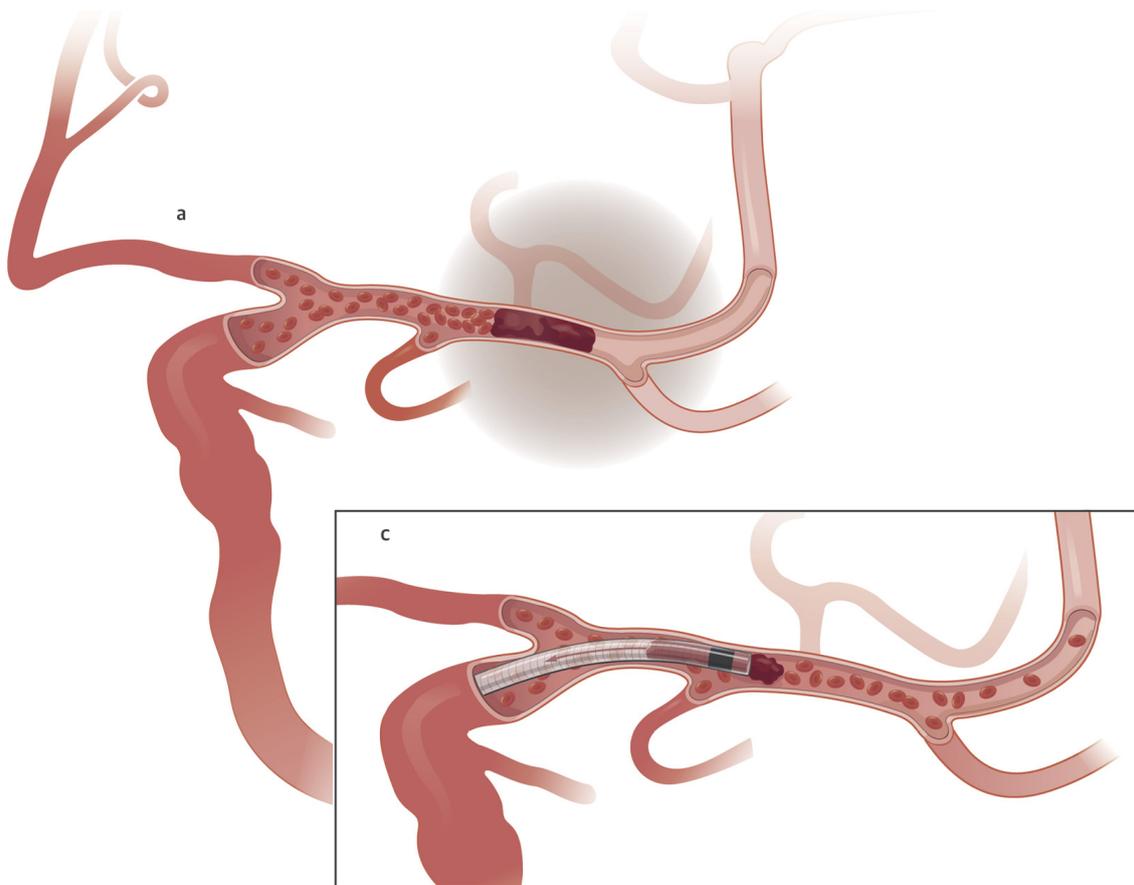


Abb. 7 - (nach PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016) - a) Beispielhafte Darstellung eines Verschlusses in der A. cerebri media. c) Thrombektomie via Aspirationskatheter.



Abb. 8 nach (PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016) - Abbildung eines am Stück aspirierten Thrombus in Relation zum Aspirationskatheter.

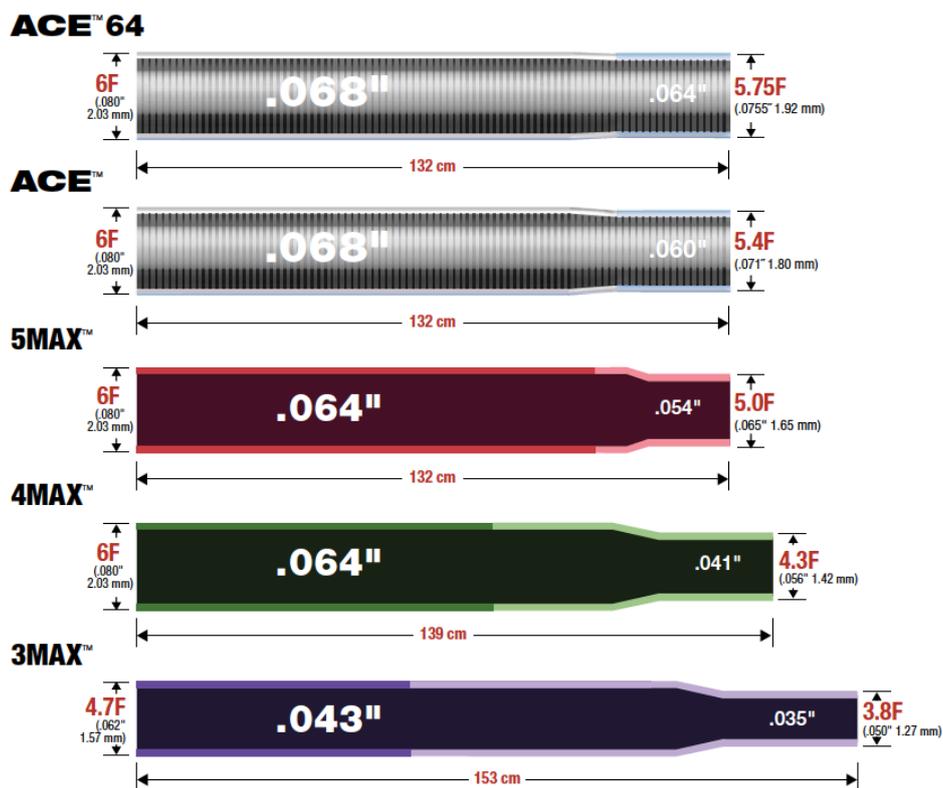


Abb. 9 - Abbildung der verschiedenen großen Kathetermodelle der Firma Penumbra. In dieser Studie wurden der ACE und der ACE64 verwendet (mit freundlicher Abdruckgenehmigung der Firma Penumbra Inc., Alameda, CA, USA).

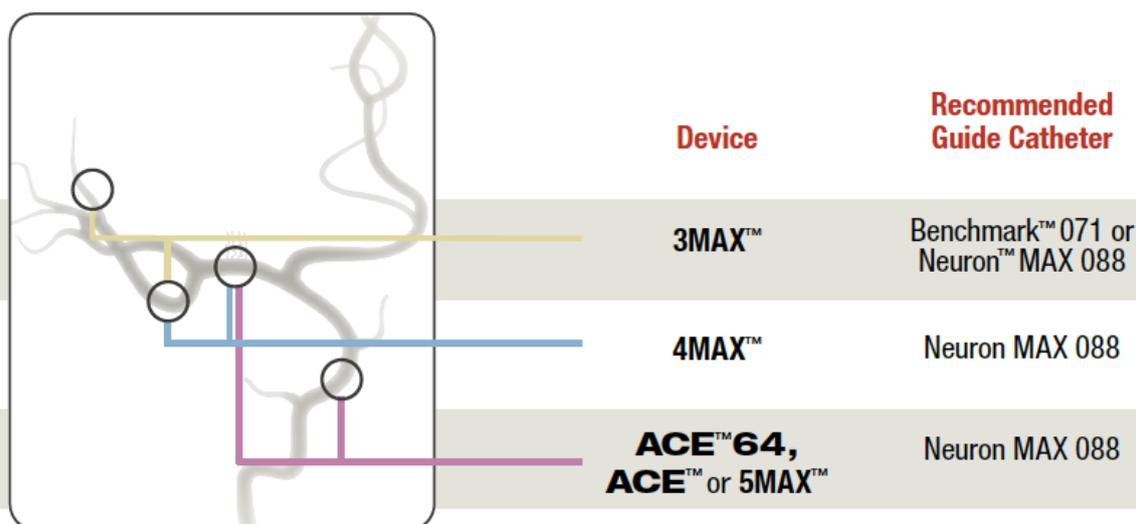


Abb. 10 - Abbildung der verschiedenen großen Kathetermodelle der Firma Penumbra mit schematischer Darstellung ihres jeweiligen Einsatzbereiches (mit freundlicher Abdruckgenehmigung der Firma Penumbra Inc., Alameda, CA, USA).

2.4 Studienlage der Mechanischen Thrombektomie

Im Gegensatz zu den schnellen und vielversprechenden technischen Entwicklungen in der MT dauerte es lange, bis 2013 die ersten drei kontrollierten, randomisierten Studien (IMS III, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE) zu den Thrombektomie Devices der ersten Generation publiziert wurden. Alle drei Studien enttäuschten jedoch und konnten nicht die erwartete Überlegenheit der MT gegenüber der IVT belegen (BRODERICK et al., 2013; CICCONE et al., 2013; KIDWELL et al., 2013). Ende 2014 und Anfang 2015 wurden fünf weitere unabhängige, kontrollierte, randomisierte Studien (ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN, REVASCAT, SWIFT-PRIME) zur MT publiziert. Alle fünf Studien zeigten eine Überlegenheit im klinischen Outcome der Patienten mit endovaskulärer Schlaganfalltherapie in Kombination mit oder ohne IVT gegenüber der alleinigen IVT (CAMPBELL et al., 2014; DEMCHUK et al., 2015; FRANSEN et al., 2014; MOLINA et al., 2015; SAVER et al., 2015).

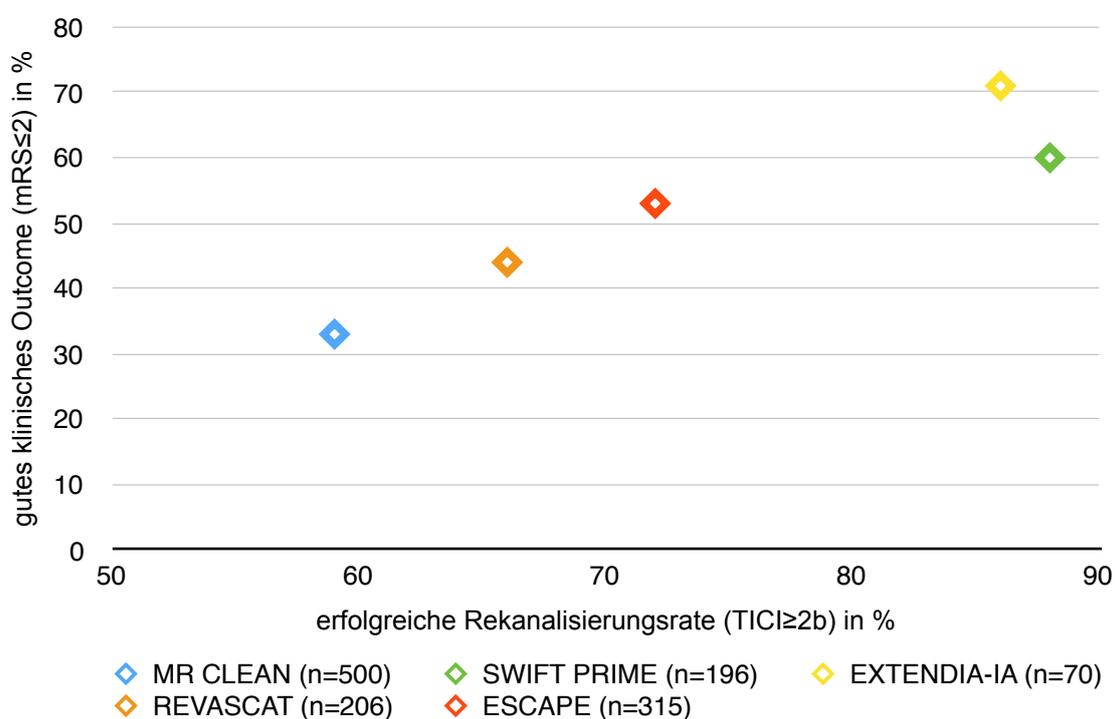


Abb. 11 (nach THOMALLA, FIEHLER, 2016) - Verhältnis zwischen erfolgreicher Rekanalisierungsrate und gutem klinischen Outcome der erfolgreichen fünf großen randomisierten Studien (TICI= Thrombolysis in Cerebral Infarction, mRS=modified Rankin Scale).

Durch diese überzeugenden Ergebnisse folgte Ende 2015 die Ergänzung der Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ um die „Rekanalisierende Therapie“ mittels Mechanischer Thrombektomie (DGN, 2015). In der retrospektiven Analyse zur Frage, warum die ersten drei Studien nicht die erwarteten positiven Ergebnisse ergaben, konnte festgestellt werden, dass der Selektion von geeigneten Patienten für eine MT besondere Bedeutung beigemessen werden musste. Wichtig für ein gutes Ergebnis einer MT waren: 1.) eine bildgebende Selektion mittels CTA, um Patienten mit großen Gefäßverschlüssen zu identifizieren (DEMCHUK et al., 2014), 2.) erfolgreiche Rekanalisierungsergebnisse durch den Gebrauch von einheitlichen und neusten Thrombektomie Devices, wie den Stent Retrievern (NOGUEIRA et al., 2012; PIEROT, DERDEYN, 2015; SAVER et al., 2012), 3.) ein möglichst kleines Zeitintervall zwischen Symptom und Interventionsbeginn (KHATRI et al., 2014) und 4.) eine einheitliche Messung des Rekanalisierungsergebnisses anhand der angiographischen TICI-Skala (ZAIDAT et al., 2013) in Korrelation mit einem guten Klinischen Outcome (TOMSICK et al., 2015).

Durch den nahezu ausschließlichen Gebrauch von Stent Retrievern in den beschriebenen fünf erfolgreichen Studien haben sich diese als Mittel der Wahl mit hohen Raten an erfolgreichen Rekanalisierungsergebnissen, gutem klinischen Outcome, einer geringen Rate an intrakraniellen Blutungen sowie geringer Sterblichkeit durchgesetzt (PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016; THOMALLA, FIEHLER, 2016). Die Analyse des zusätzlichen Einsatzes von IVT (nach leitliniengerechter Indikation bzw. Kontraindikation) bei einer MT ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Aktuell konnten erste Studien keinen direkten Vorteil durch zusätzlichen IVT Einsatz bei der MT feststellen. Nachteile, wie eine Verzögerung des Thrombektomiebeginns oder häufigere Komplikationen durch die Kombinationstherapie, wie z.B. symptomatische intracerebrale Blutungen, waren statistisch ebenso nicht signifikant erhöht (BROEG-MORVAY et al., 2016; COUTINHO et al., 2017; KASS-HOUT et al., 2014; LEKER et al., 2015; WEBER et al., 2016).

2.5 Fragestellungen und Zielsetzungen

Wie einleitend beschrieben wird die Bedeutung der ohnehin schon wichtigen Forschung im Bereich der Schlaganfalltherapie in den kommenden Jahren zunehmen. Auch ist eine deutliche Diskrepanz ersichtlich zwischen der rasanten technischen Entwicklung im Bereich der MT und der noch geringen Anzahl an aktuellen Erfahrungsberichten und Studien.

Die hier vorgelegte Studie aus der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums Bremen-Mitte soll einen systematischen Erfahrungsbeitrag zu den neuesten Entwicklungen der MT mit dem Penumbra Aspirationskatheter ACE/ACE64 (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) leisten. Die Ergebnisse werden in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext gesetzt, kritisch diskutiert und ausblickend resümiert.

Folgende Fragestellungen und Zielsetzungen sollen behandelt und beantwortet werden:

1. Ist die Primäre Aspirationsthrombektomie eine effektive und sichere Methode zur endovaskulären Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls ?
 2. Was sind die potentiellen Vorteile der Primären Aspirationsthrombektomie?
 3. In welchen Situationen kann bei der Primären Aspirationsthrombektomie die zusätzliche Behandlung mit einem sekundären Stent Retriever notwendig werden?
 4. Evaluation der verwendeten Aspirationskathetermodelle in Bezug auf die Effektivität in Abhängigkeit des Verschlussortes.
-

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2015 wurden in der Abteilung für Neuroradiologie des Krankenhauses Bremen-Mitte (Direktor: PD Dr. med. Papanagiotou) 204 Patienten aufgrund eines symptomatischen akut ischämischen Schlaganfalls mit einer endovaskulären Mechanischen Thrombektomie therapiert. Im Rahmen der retrospektiven Analyse dieser Studie erfüllten insgesamt 107 Patienten die Einschlusskriterien (siehe **Tbl. 1 und 2, S. 18**). Von den in der Neuroradiologischen Abteilung thrombektomierten Patienten wurden nur die Patienten in der Studie berücksichtigt, die mit der Primären Aspirationstechnik behandelt wurden. Ein periinterventioneller Wechsel des Thrombektomie Devices, vom Aspirationskatheter zu einem Stent Retriever stellte ebenfalls ein Einschlusskriterium dar.

Die Auswahl und Auswertung der Patienten erfolgte anhand der Dokumentationen und Interventionsprotokollen der Neuroradiologischen und Neurologischen Abteilung. Aus dem SAP-System wurden archivierte Arztbriefe, Befunde und Dokumente des stationären Aufenthalts eingesehen. Die digital archivierten Bildgebungen der Interventionen wurden im PACS-System (engl.: Picture Archiving and Communication System) ausgewertet.

Folgende Parameter wurden bei der Patientenanalyse erfasst: Geschlecht, Alter, Lokalisation des Gefäßverschlusses, systemische intravenöse Thrombolyse, Thrombektomie Methode, Modell des Aspirationskatheters, Narkoseart, Dauer der Intervention, postinterventioneller angiographischer Rekanalisierungstatus (TICI-Score), neurologischer Aufnahme-(mRS-Score, NHISS) bzw. Entlassungszustand (mRS-Score) und Komplikationen der Intervention. In der Analyse der Subgruppen wurden zum einen die erfolgreichen Primären Aspirationen und zum anderen der Patientenanteil mit Einsatz eines sekundären Stent Retriever analysiert. Des Weiteren wurden die unterschiedlichen Aspirationskatheter statistisch evaluiert.

Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Diagnose	Akut symptomatischer ischämischer Schlaganfall
Bildgebung	Nachweis einer zerebralen Ischämie bzw. eines Gefäßverschlusses in der CT und CTA
Verschlusslokalisation	Große Verschlüsse der vorderen oder hinteren Strombahn
Zeitfenster	Interventionsbeginn innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn
Patientenalter	18 - 95 Jahre
Endovaskuläre Therapie	Mechanische Thrombektomie
Thrombektomie Methode	Primäre Aspirationstherapie, mit oder ohne Einsatz eines sekundären Stent Retrievers
Medikamentöse Therapie	Wenn möglich intravenöse Thrombolysen (Indikationsstellung nach aktueller Leitlinien 2015)
Aspirationskatheter	Penumbra ACE oder ACE64 (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA)
Stent Retriever	Ohne Vorgabe

Tbl. 1 - Einschlusskriterien der Studie.**Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien	
Diagnose	Hämorrhagischer Schlaganfall
Bildgebung	Intracerebrale Blutung
Verschlusslokalisation	Distale Verschlüsse
Zeitfenster	Unklares Zeitfenster
Thrombektomie Methode	Primäre Stent Retriever - Thrombektomie

Tbl. 2 - Ausschlusskriterien der Studie.

3.2 Periinterventionelle Datenerhebung

Die periinterventionelle Datenerhebung bezog sich vor allem auf den neurologischen Status (NIHSS, mRS), das Rekanalisierungsergebnis (TICI), die Komplikationen und die Dauer der Intervention.

3.2.1 Neurologischer Status

Während des gesamten Krankenhausaufenthalts der Patienten wurden die klinisch-neurologischen Untersuchungen durch zertifizierte Neurologen durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen und der Evaluierung des Krankheitsverlaufs des Patienten wurde die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) bei Aufnahme und die „modified Rankin Scale“ (mRS) bei Aufnahme und Entlassung erhoben.

National Institutes of Health Stroke Scale

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, siehe **Tbl. 3, S. 20**) wurde 1989 vom National Institutes of Neurological Disorders And Stroke als objektive neurologische Untersuchungsskala für Therapiestudien des akuten Schlaganfalls konzipiert (BROTT et al., 1989). Die Skala dient einer systematischen Beurteilung des neurologischen Defizits eines akuten Schlaganfallpatienten. Auf dem Niveau einer nicht-linearen Ordinalskala mit einem Punktesystem von 0 bis 42 werden die neurologischen Ausfälle anhand von 13 Parametern wie z.B. Bewusstsein, Sprache, Motorik und Sensibilität evaluiert (SPILKER et al., 1997). Es konnte auch gezeigt werden, dass die NIHSS signifikant mit der angiographischen Nachweisbarkeit und Lokalisationen eines zerebralen Gefäßverschlusses korreliert (FISCHER et al., 2005). Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass aus der initialen NIHSS eines Patienten eine Vorhersage bezüglich seiner Genesung bzw. bleibenden Behinderungen abgeleitet werden kann (ADAMS et al., 1999). Außerdem wurde in einer großen Metaanalyse randomisierter Schlaganfallstudien festgestellt, dass Schlaganfallpatienten mit einer NIHSS zwischen 5 und 24 bei gegebener Indikation signifikant von einer IVT profitieren (MISHRA et al., 2010).

Neurologischer Parameter	NIHSS Befund / Score
1. Bewusstseinslage	0 = wach / 1 = somnolent (Reaktion auf geringe Stimuli) / 2 = stuporös (Reaktion auf wiederholte, starke Stimuli) / 3 = komatös
2. Orientierung	Alter? Monat? 0 = beide Antworten richtig / 1 = eine Antwort richtig / 2 = keine Antwort richtig
3. Aufforderungen Augen öffnen, Augen schließen	0 = beide Aufforderungen korrekt befolgt / 1 = eine Aufforderung korrekt befolgt / 2 = keine Aufforderung korrekt befolgt
4. Blickwendung	0 = normal / 1 = partielle Parese / 2 = forcierte Deviation
5. Gesichtsfeld	0 = normal / 1 = Quadrantenanopsie oder visueller Neglect / 2 = komplette Hemianopsie / 3 = bilaterale Hemianopsie oder Blindheit
6. Mimik	0 = normal / 1 = geringe Assymetrie (Mundast) / 2 = partielle faziale Parese (Mundast) / 3 = komplette faziale Parese
7. Armmotorik	0 = kein Absinken (oder Amputation) / 1 = Absinken in 10 Sekunden / 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich / 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft / 4 = Plegie
8. Beinmotorik	0 = kein Absinken (o. Amputation) / 1 = Absinken in 5 Sekunden / 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich / 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft / 4 = Plegie
9. Ataxie	0 = normal oder wegen Paresen nicht zu beurteilen / 1 = in einer Extremität / 2 = in zwei oder mehr Extremitäten
10. Sensibilität	0 = normal / 1 = partieller Sensibilitätsverlust / 2 = schwerer bis vollständiger Verlust
11. Sprache	0 = keine Aphasie / 1 = Einschränkung von Wortflüssigkeit, Verständnis / 2 = schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck / 3 = globale Aphasie oder stumm
12. Sprechen	0 = normal (oder intubiert) / 1 = verwaschen, aber verständlich / 2 = unverständlich oder stumm
13. Neglect	0 = normal / 1 = partieller Neglect (unimodal) / 2 = kompletter Neglect (multimodal)

Tbl. 3 - NIHSS zur Beschreibung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall (NINDS, 2003).

Modified Rankin Scale

Die modified Rankin Scale (siehe **Tbl. 4, S. 21**) ist eine der meist angewandten, standardisierten Messskalen für das Ausmaß der klinisch-neurologischen Behinderung eines Patienten nach einem Schlaganfall (QUINN et al., 2009). Die mRS beschreibt die Beeinträchtigung des Patienten im Alltag, anhand einer Ordinalskala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod infolge des Schlaganfalls). Die mRS hat sich in großen Studien (HACKE et al., 1995) etabliert und wird auch heute in aktuellen Schlaganfallstudien (FRANSEN et al., 2014), meist mit dem vereinfachten Ergebnis mRS 0-2 ($mRS \leq 2$) und mRS 3-6 ($mRS \geq 3$) angegeben. Dabei wird eine $mRS \leq 2$ als ein gutes klinisches Outcome des Patienten definiert. Zur Evaluierung des Patienten mit seiner Symptomatik zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme wird die mRS ebenfalls als Verlaufspareter (z.B. nach Entlassung und nach 90 Tagen) erhoben, um den Therapieerfolg und die Rehabilitation zu evaluieren.

modified Rankin Scale	Definition
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung: kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkungen trotz Symptomen: unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung: bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung: unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung: bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Tabelle 4 - Einteilung der mRS erstmals 1957 von Rankin (RANKIN, 1957) beschrieben, heute in der von van Swieten (VAN SWIETEN et al., 1988) modifizierten Version verwendet.

3.2.2 Angiographische Ergebnisse

Zu der Beurteilung der angiographischen Rekanalisierungsergebnisse wurde der Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) Score verwendet (siehe **Tbl. 5, S. 22**). Dieser wurde direkt im Anschluss nach der Thrombektomie mit der letzten angiographischen Bildserie erhoben.

Der TICI Score ist ein Bewertungssystem für zerebrale Gefäßrekanalisierungen und wurde erstmals 2003 beschrieben (HIGASHIDA et al., 2003). Er stellte eine Weiterentwicklung des zuvor für koronare Rekanalisierungseingriffe entwickelten Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Scores (TIMI STUDY GROUP, 1985) bzw. des modified Thrombolysis in Myocardial Infarction (mTIMI) Scores (QURESHI et al., 2001) dar. Der ursprüngliche TIMI Score beschreibt die Perfusionsverhältnisse an einem verschlossenen Gefäßabschnitt vor und nach einer Intervention anhand einer Punkteskala von 0 (=keine Perfusion) bis 3 (vollständige Perfusion). Nachdem der TIMI Score auch Anwendung in der angiographischen Bewertung für zerebrale Rekanalisierungen fand (FURLAN et al., 1999), stellten Higashida et al. den TICI Score vor, um für zukünftige Thrombolyse-Studien ein standardisiertes Bewertungssystem, angepasst an die zerebrale Gefäßsituation, zu etablieren (HIGASHIDA et al., 2003). Beim TICI Score steht nicht allein der verschlossene Gefäßabschnitt im Fokus, viel mehr wird die erfolgreiche Rekanalisierung daran bewertet, ob distal des

Gefäßverschlusses das gesamte Gefäßterritorium eröffnet ist und die Perfusion im Hemisphärenvergleich zeitgleich ist. Da seit Etablierung des TICI Scores unterschiedliche Auslegungen und Definitionen in der Literatur verwendet wurden (FUGATE et al., 2013), soll betont werden, dass in dieser Studie der ursprüngliche Score von Higashida et al. verwendet wurde (HIGASHIDA et al., 2003). Wie auch in den meisten anderen Studien definiert, wurde ein Ergebnis von TICI $\geq 2b$ als erfolgreiche Rekanalisierung definiert (TURK et al., 2014a).

TICI Score	Perfusion	Beschreibung
0	Keine Perfusion	Kein anterograder Fluss hinter dem Verschlussort
1	Penetration mit minimaler Perfusion	Das Kontrastmittel passiert den Verschlussort, füllt aber nicht das gesamte zerebrale Gefäßbett distal des Verschlusses für die Dauer der angiographischen Serie aus
2	Partielle Perfusion	Das Kontrastmittel passiert den Verschlussort, füllt aber nicht das gesamte zerebrale Gefäßbett distal des Verschlusses aus; jedoch ist der Kontrastmittelzufluss in das Gefäß distal des Verschlusses und/oder der Kontrastmittelabfluss aus dem distalen Gefäß merklich langsamer als der Kontrastmittelzu- oder -abfluss aus vergleichbaren Gebieten, die nicht durch das verschlossene Gefäß perfundiert werden, z.B. die kontralaterale Hirnarterie oder Gefäßbett proximal des Gefäßverschlusses
2a		Nur teilweise Füllung (2/3) des gesamten Gefäßterritoriums
2b		Komplette Füllung des gesamten erwarteten Gefäßterritoriums, aber die Füllung ist langsamer als normal
3	Komplette Perfusion	Anterograder Fluss im Gefäßbett distal des Verschlusses erfolgt so rasch wie am Verschlussort, und der Kontrastmittelabfluss aus dem betroffenen Gefäßterritorium ist so schnell wie aus einem unbeteiligten Gefäßterritorium desselben Gefäßes oder kontralateralen Hirnarterie

Tbl. 5 (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011) - Ursprüngliche Definition des TICI Scores nach Higashida et al.

3.2.3 Komplikationen

Die Fälle wurden auf Komplikationen durchsucht und analysiert. Hierbei wurden unterschiedliche Komplikationen während der Intervention und im Verlauf des Krankenhausaufenthalts festgehalten: Die iatrogene Dissektion, als durch den Operateur während der Intervention verursachter und angiographisch darstellbarer Einriss der Gefäßinnenwand, die neue distale Embolie als verschleppter oder durch Fragmentation entstandener neuer distaler Verschluss

in der Peripherie des ursprünglich verschlossenen Gefäßes sowie des Weiteren symptomatische intracerebrale Hämorrhagie (sICH), definiert als klinische Verschlechterung (≥ 4 Punkte auf der NIHSS) des Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Thrombektomie mit Nachweis von hämorrhagischer Transformation in der CT-Verlaufskontrolle (FURLAN et al., 1999).

3.2.4 Dauer der Intervention

Die Rekanalisierungsdauer wurde von der Hautpunktion in der Leiste bis zum endgültigen Rekanalisierungsergebnis definiert. Faktoren, die die Interventionszeit beeinflussten, waren vorwiegend eine technisch schwierige Sondierung des Zugangs-oder Zielgefäßes, sowie ein eventueller Wechsel des Thrombektomie Devices vom Aspirationskatheter zum Stent Retriever als Indikator für eine zeitaufwendige Thrombektomie.

3.3 Indikationsstellung

Allgemeine Indikationskriterien

Für die Indikationsstellung einer MT waren im Allgemeinen von entscheidender Bedeutung: Der neurologische Status des Patienten, die Bildgebung mit Lokalisierung des Gefäßverschlusses und Beurteilung des Infarktmaßes, der Ausschluss von Kontraindikationen sowie das Zeitfenster von Symptombeginn bis zur Intervention.

Bildgebende Diagnostik

Bei allen Patienten erfolgte im Rahmen der bildgebenden Diagnostik eines akuten Schlaganfalls und der Indikationsstellung für eine Thrombektomie eine native Computertomographie (CT). Durch die hohe und schnelle Verfügbarkeit sowie rasche Durchführbarkeit ist die CT als sicheres und nicht-invasives Verfahren nach wie vor das Mittel der Wahl für die Diagnostik des akut ischämischen Schlaganfalls. Durch die CT konnten intrakranielle Hämorrhagien als Kontraindikation für eine IVT oder MT dargestellt bzw. ausgeschlossen werden und Ischämiezeichen früh registriert werden (PAPANAGIOTOU et al., 2014).



Abb. 12 (mit freundlicher Bereitstellung von PD Dr. med. Papanagiotou) - Verschluss der A. cerebri media mit sichtbarer Spitze des Aspirationskatheters am Thrombus (schwarzer Pfeil).

Des weiteren erhielten alle Patienten nach Ausschluss einer intrakraniellen Hämorrhagie eine Computertomographische Angiographie (CTA). Hierbei kann mit Hilfe der computertomographischen spiralförmigen Schichtbildgebung sowie mit venös zugeführtem jodhaltigen Kontrastmittel die intrakraniellen Arterien und Venen kontrastiert und differenziert beurteilt werden. Im Falle eines Gefäßverschlusses kann so charakteristischer Weise ein Abbruch des kontrastierten Gefäßes in seinem Verlauf darstellt und genau lokalisiert werden (**Abb. 12**). Ebenso dient die CTA auch dazu, eine prognostische Aussage anhand der Blutversorgung des Infarktgebiets und der Penumbra durch Kollateralarterien zu treffen. Alle CT-Angiographien erfolgten an einem 16-Zeilen-Computertomographen der Firma Phillips Healthcare (Hamburg, Deutschland).

3.4 Ablauf der Mechanischen Thrombektomie

Anästhesiologische Betreuung

Die MT wurde individuell je nach Zustand des Patienten anästhesiologisch betreut. Bei niedriger Agitationsschwelle und Unruhe des Patienten erfolgte aus Sicherheitsgründen eine Vollnarkose. Bei ruhigen Patienten ohne Bewegungsdrang reichte eine Wachnarkose im Sinne einer Sedierung aus.

Intravenöse Thrombolyse

Je nach Indikationen und Kontraindikationen wurde eine systemische intravenöse Lysetherapie durchgeführt. Bei gegebener Indikation erhielten die Patienten leitliniengerecht innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eine intravenöse Therapie mit rt-PA (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90 mg, (DGN, 2015)). Folglich gab es Patienten, die entweder alleinig mittels Thrombektomie behandelt wurden oder eine Kombinationstherapie erhielten.

Primäre Aspirationstherombektomie

Der Zugang für die Thrombektomie wurde perkutan, bevorzugt über die rechte A. femoralis communis, durchgeführt. Unter sterilen Bedingungen erfolgte die Punktion und nach Seldinger-Technik das Einbringen einer 6-7F(French)-Schleuse, über die dann alle weiteren Thrombektomieinstrumente transfemorale eingeführt wurden (**Abb. 13**) (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011).

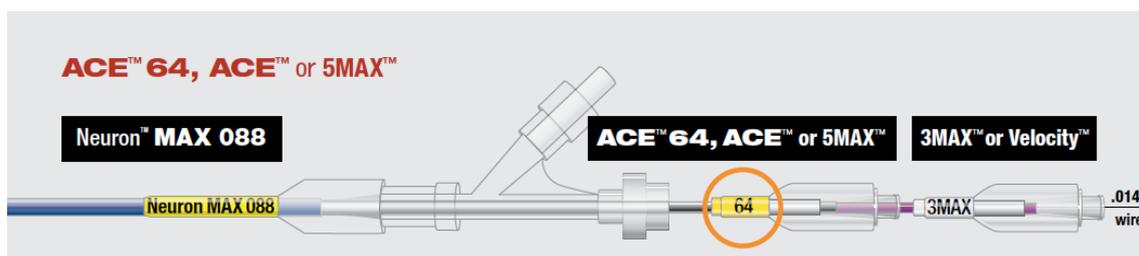


Abb. 13 - Schematische Darstellung des Aufbaus des Penumbra Systems (mit freundlicher Abdruckgenehmigung von Penumbra Inc., Alameda, CA, USA).

Zunächst wurde ein Führungskatheter (Neuron MAX 088; Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) eingebracht und bei einer anterioren Zirkulationsstörung die A. carotis interna sondiert. Anschließend wurde der Gefäßverschluss durch angiographische Serien mit Kontrastmittel exakt lokalisiert (siehe **Abb. 15 (a)** -

S. 27). Der Führungskatheter (siehe **Abb. 14 - Nr. 1, S. 27**) wurde so weit wie möglich in die A. carotis interna vorgeschoben, normalerweise bis zur Schädelbasis oder dem petrosen Segment. Nun wurde der eigentliche Aspirationskatheter zum Zielgefäß navigiert. Dies geschah über einen Mikrodraht (siehe **Abb. 14 - Nr. 2, S. 27**) und einen zusätzlichen Mikrokatheter (siehe **Abb. 14 - Nr. 3, S. 27**; Velocity microcatheter, Penumbra Inc., Alameda, CA, USA). Jede Art von Navigation eines der Katheter oder des Führungsdrahts fand unter angiographischer Kontrolle statt. Der Führungsdraht und der Mikrokatheter wurden vorsichtig hinter den Thrombus platziert.

Anschließend wurde der Aspirationskatheter (siehe **Abb. 14 - Nr. 4, S. 27**) über den sicher liegenden Führungsdraht und Mikrokatheter vorgeschoben, bis zum Angrenzen an den Thrombus (TURK et al., 2014b). Mikrokatheter und Führungsdraht wurden vorsichtig entfernt und die Aspiration über manuelles Abziehen einer Spritze (20 - 60ml) oder vornehmlich über die Penumbra Aspirationspumpe, als Teil des Penumbra Aspirationssystems, durchgeführt (YOO et al., 2012). Die optimale Position der Katheterspitze am Thrombus bestätigte dem Operateur ein erschwertes Zurückziehen des Katheters unter Aspiration oder ein sanftes Vorschieben, was als Hinweis auf Thrombuskontakt gewertet wurde (SPIOTTA et al., 2015). Nach einer Wartezeit von etwa drei Minuten wurde der Katheter unter weiterhin laufender Aspiration zurückgezogen. Je nach angiographischem Befund mit keinem, teilweise oder komplett reperfundiertem Gefäß (siehe **Abb. 15 (b) - S. 27**), wurde das Aspirationsmanöver wiederholt bzw. beendet.

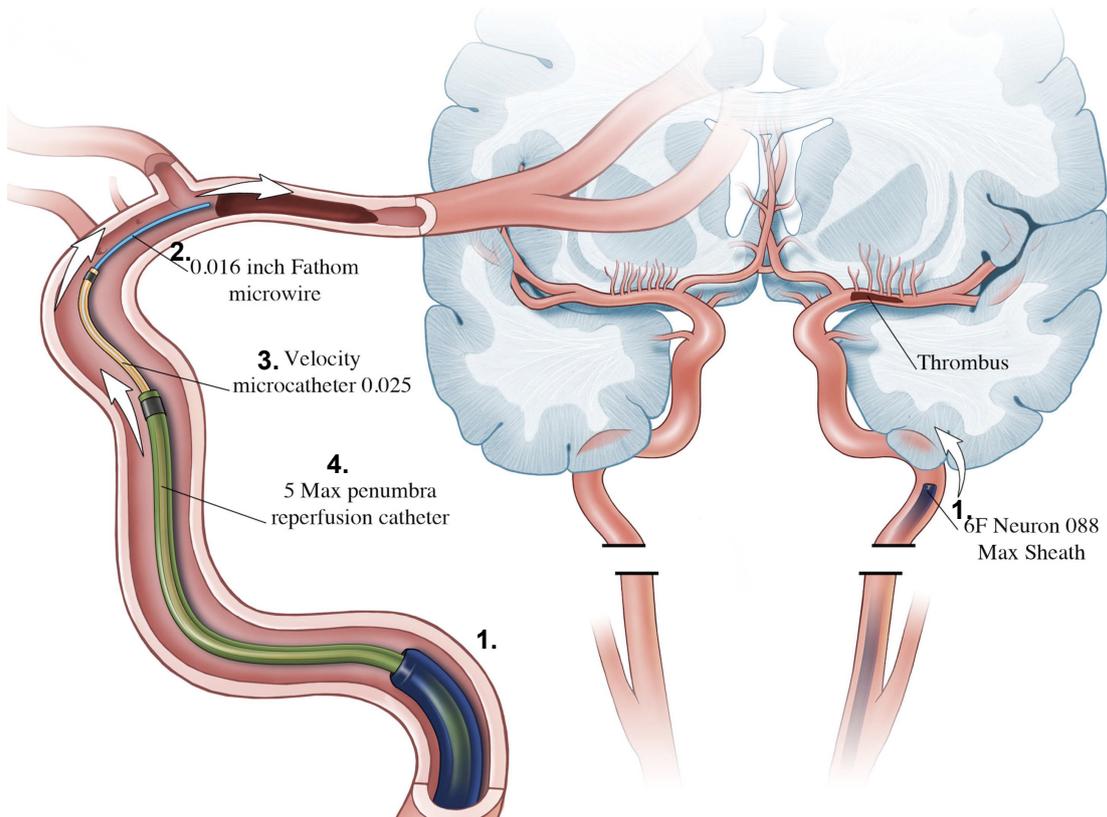


Abb. 14 (nach TURK et al., 2014b) - Abbildung einer Aspirationskatheternavigation zum Gefäßverschluss (1.= Führungskatheter; 2.= Mikrodraht; 3.= Mikrokatheter; 4. = Aspirationskatheter).



Abb. 15 - (mit freundlicher Bereitstellung von PD Dr. med. Papanagiotou) - Prä- und Postinterventionelle Angiographie: a) A. cerebri media (M1) Verschluss; b) erfolgreiche Rekanalisierung mit sichtbarem Penumbra ACE Katheter.

Sekundärer Stent Retriever - Einsatz

Nach mehrfach erfolglosen Aspirationsmanövern und Entschluss des Operateurs kam ein Stent Retriever zum Einsatz. Der Grund für den Wechsel des Devices wurde retrospektiv anhand des angiographischen Datenmaterials und der Interventionsberichte eruiert. Beim Wechsel zum Stent Retriever konnte der Aspirationskatheter weiterhin nun als Führungskatheter dienen und musste nicht gewechselt werden. Unter angiographischer Kontrolle wurde der Mikrokatheter so hinter den Thrombus platziert, dass mit Hilfe von Markierungen genau der Katheterabschnitt mit dem Stent Retriever im Bereich des Verschlusses lag. Durch alleiniges Zurückziehen des Mikrokatheters entfaltet sich nun der Stent nach und nach exakt im Thrombus (siehe **Abb. 16**). Nach einer Wartezeit von 3 Minuten wurde der Stent Retriever, meist unter Aspiration, zurückgezogen. Je nach Rekanalisierungsstatus wurde das Manöver wiederholt.

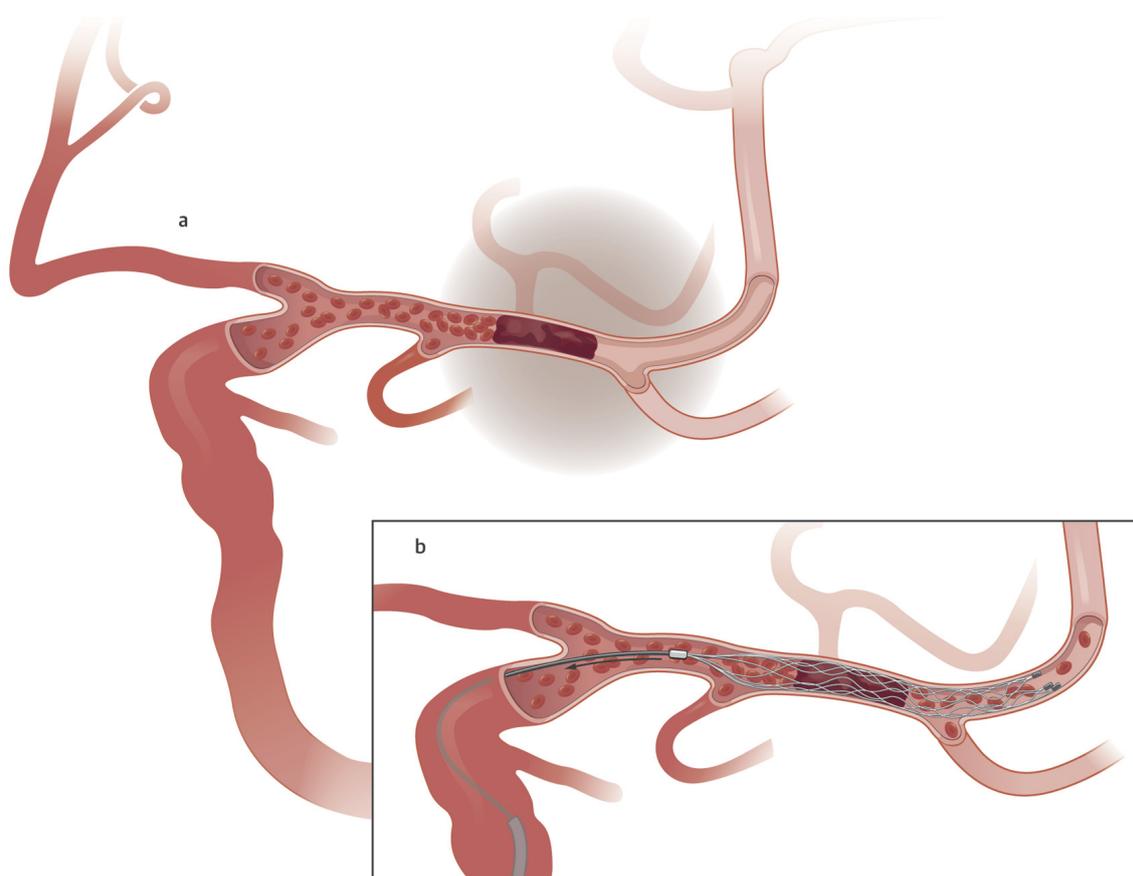


Abb. 16 - (nach PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016) - a) Beispielhafte Darstellung eines Verschlusses der A. cerebri media. b) Thrombektomie mit einem Stent Retriever.

3.5 Evaluation der Aspirationskatheter

Bei dem Patientenkollektiv kamen zwei Aspirationskatheter der Firma Penumbra zum Einsatz: Der Penumbra ACE und der neuere Penumbra ACE64 (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA). Der Hauptunterschied zwischen beiden Kathetern war der Durchmesser des Endlumens (siehe **Abb. 9, S. 13**). In der Abteilung für Neuroradiologie des Krankenhauses Bremen-Mitte wurde Anfang des Jahres 2015 der ACE nach und nach durch den ACE64 Katheter ersetzt. Zuerst wurde die Häufigkeit der eingesetzten Katheter im Patientenkollektiv retrospektiv ermittelt. Anschließend wurde mittels statistischer Analyse überprüft, inwiefern die Verschlusslokalisierung selbst Einfluss auf eine erfolgreiche Primäre Aspiration hatte. Im nächsten Schritt wurde die gleiche Analyse für die unterschiedlich großen Katheter in Bezug auf ihre Effektivität in den unterschiedlichen großen Gefäßen durchgeführt.

3.6 Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten wurde das Programm Microsoft Excel 2011 Version 14.5.5 für Mac verwendet. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Microsoft Windows.

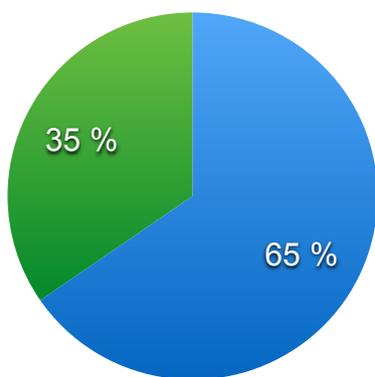
Deskriptive Daten wurden anhand von Größen wie Median, Mittelwert, Standardabweichung, absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt. Zur grafischen Darstellung der Interventionszeiten wurden Boxplot-Diagramme verwendet. Die Skalenwerte des Klinischen Outcomes (mRS), vor und nach der Behandlung, wurden mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben auf Signifikanz hinsichtlich der zentralen Tendenzen geprüft. Für kategoriale Variablen (Todesfälle, Komplikationen) der nicht normalverteilten Daten der Aspirationskathetermodelle (ACE, ACE64) wurde mit dem Exakten Test nach Fisher überprüft, ob die zwei Stichproben derselben Verteilung entstammen. Für die kontinuierlichen Variablen (TICI, mRS, Interventionszeit) wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt. Die logistische Regression ermöglichte die Analyse von Beziehungen zwischen Einflussfaktoren (Verschlusslokalisierung, Effektivität des Kathetermodells in Abhängigkeit der Verschlusslokalisierung) auf ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis bei erfolgreicher Primärer Aspiration. Hierfür wurde die Odds Ratio als

Chancenverhältnis herangezogen. Mit der Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle der Odds Ratio wurde beurteilt, ob erhaltene Ergebnisse signifikant waren. Bei allen Tests wurden kleiner als 0,05 auftretende p-Werte als signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Grunddaten des Patientenkollektivs

Diese retrospektive Studie umfasst 107 Patienten mit einem symptomatischen, ischämischen Schlaganfall. Bei allen Patienten wurde eine Indikation für eine endovaskuläre MT gestellt. Die initiale Thrombektomie-Methode war die Primäre Aspirationstherapie. Wenn notwendig, wurden zusätzlich sekundäre Thrombektomie Manöver mit Stent Retriever durchgeführt.



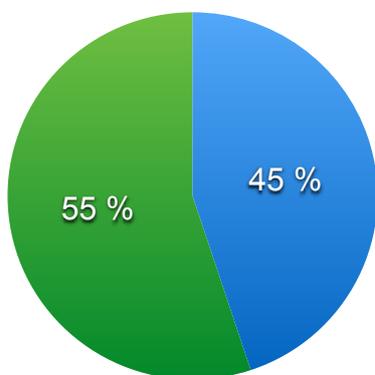
● PAT (n = 70)

● PAT + Sekundärer Stent Retriever (n = 37)

Abb. 17 - Primäre Aspirationstherapie im Zeitraum 01/2014 - 12/2015 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Bremen-Mitte.

Geschlechts und Altersverteilung

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs (n=107) lag bei 71,4 Jahren (SD \pm 13,129) mit einem Median von 74 Jahren. Die Spannweite des Patientenkollektivs betrug 24 bis 95 Jahre.



● Männer (n=48)

● Frauen (n=59)

Abb. 18 - Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb des Patientenkollektivs.

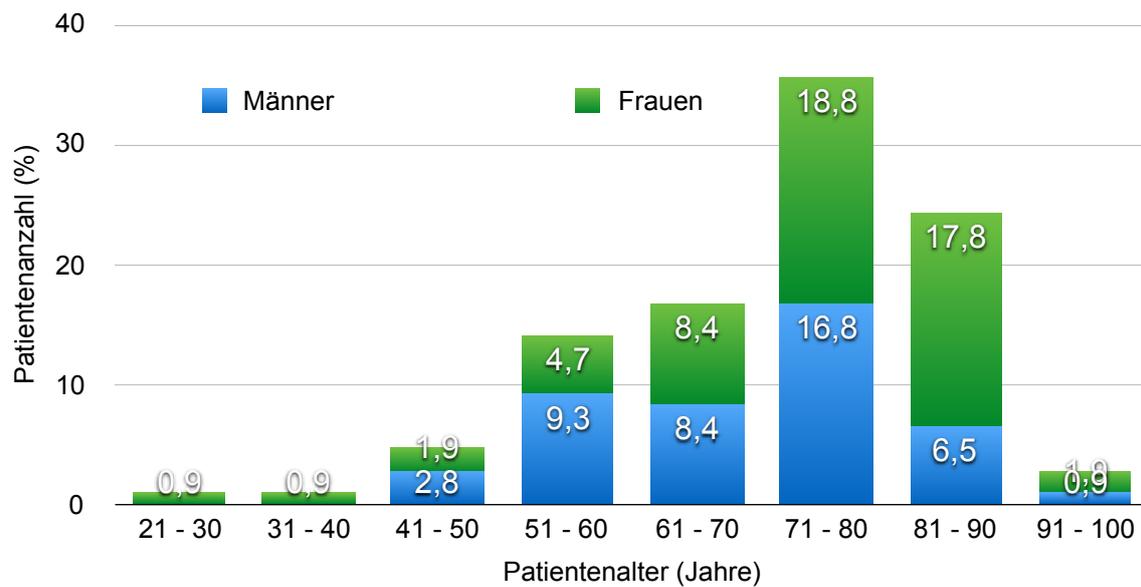


Abb. 19 - Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen.

National Institutes of Health Stroke Scale

Die initiale mittlere NHISS im Patientenkollektiv lag bei 13,88 (SD \pm 5,665) und der Median bei 15 Punkten (1-29).

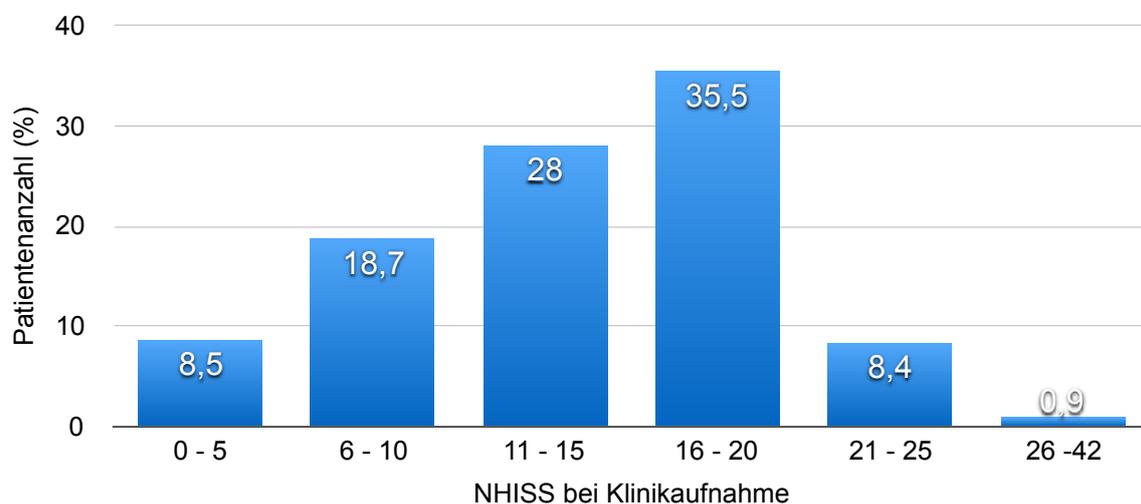


Abb. 20 - Verteilung des NHISS - Scores bei Klinikaufnahme.

Modified Rankin Scale

Bei Klinikaufnahme wiesen die Patienten in der initialen klinisch-neurologischen Untersuchung einen mittleren mRS von 4,36 (SD \pm 0,84) und einen Median von 5 (1-5) auf.

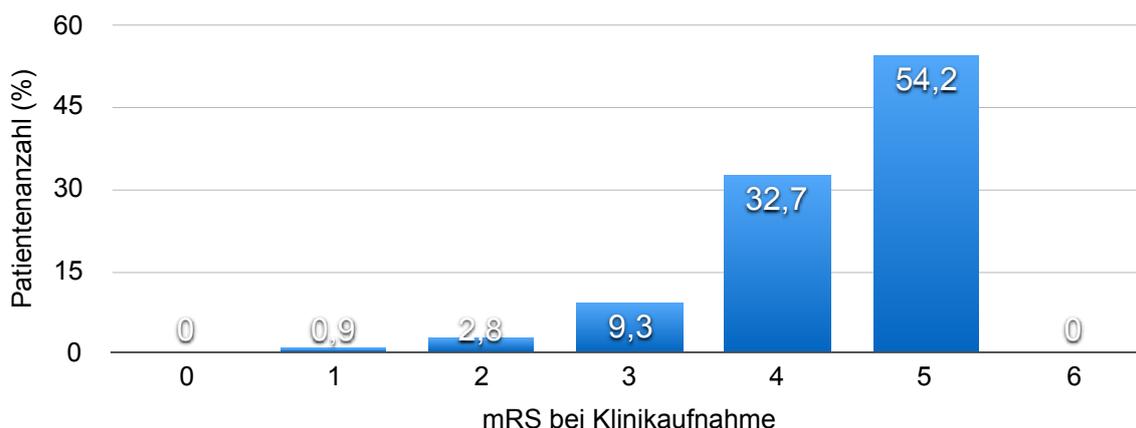


Abb. 21- Verteilung des mRS - Scores bei Klinikaufnahme.

Lokalisation des Gefäßverschlusses

Die lokalisierten Gefäßverschlüsse des Patientenkollektivs wurden in die der vorderen und der hinteren Strombahn unterteilt. In der vorderen Strombahn wurden am häufigsten Verschlüsse in der Arteria cerebri media (MCA = Middle Cerebral Artery) mit den Segmenten M1 (56/107) und M2 (7/107) registriert. Eine weitere Prädilektionsstelle für einen Gefäßverschluss lag in der terminalen Strombahn der Arteria carotis interna (28/107, tICA = terminal Internal Carotid Artery). In der hinteren Strombahn lagen die Verschlüsse vor allem in der Arteria basilaris (13/107, BA = Basilar Artery). In der Arteria vertebralis (2/107, VA = Vertebral Artery) und Arteria cerebri posterior (1/107, PCA = Posterior Cerebral Artery) fanden sich 3 Verschlüsse.

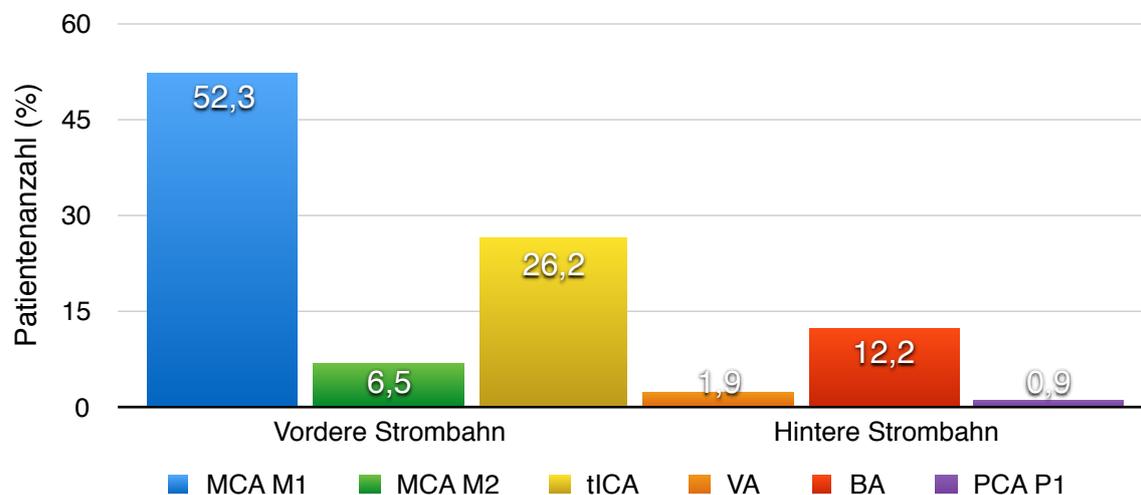


Abb. 22 - Anzahl und Lokalisation der Gefäßverschlüsse innerhalb der Strombahnen.

Intravenöse Thrombolyse

In der Analyse der angewendeten Therapiestrategien, bestehend aus IVT und MT sowie alleiniger MT, zeigte sich folgende Aufteilung des Patientenkollektivs.

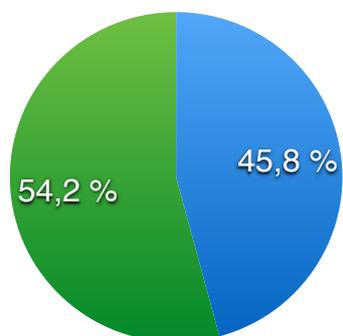


Abb. 23 - Patientenanteil mit Kombinationstherapie und alleiniger Mechanischer Thrombektomie.

● IVT und MT (n=49) ● Alleinige MT (n=58)

Anästhesiologische Betreuung

Im Rahmen der anästhesiologischen Betreuung reichte beim Großteil der Patienten eine Wachnarkose im Sinne einer Sedierung aus. Das gesamte Patientenkollektiv teilte sich im Einzelnen wie folgt auf:

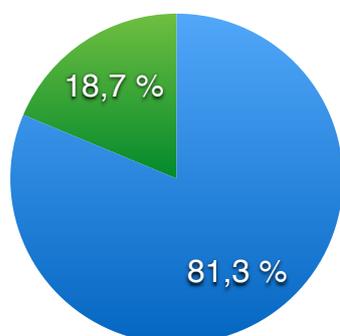


Abb. 24 - Patientenanteil mit Sedierung und Vollnarkose.

● Sedierung (n=87) ● Vollnarkose (n=20)

4.2 Klinisches Outcome

Bei der Entlassung der Patienten wurde, wie bei der Klinikaufnahme, die mRS erhoben. Diese repräsentierte das frühe klinisch-neurologische Outcome (**Abb. 25, S.35**). Die Todesfälle (mRS = 6) während des Krankenhausaufenthalts beliefen sich insgesamt auf 15 % (16/107).

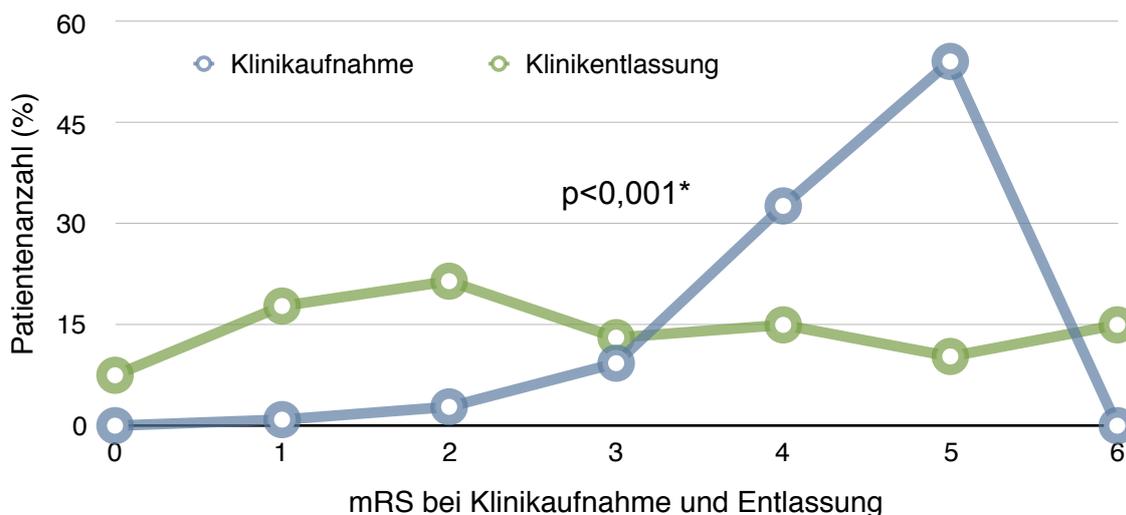


Abb. 25 - Verteilung des mRS - Scores bei Klinikaufnahme und Entlassung (*Wilcoxon Test).

Die mittlere mRS bei Klinikentlassung hatte sich im Vergleich zur Klinikaufnahme (mittlere mRS 4,36; SD \pm 0,84) um 1,35 Punkte auf 3,01 signifikant verbessert (SD \pm 1,881; $p < 0,001$). Der Median verbesserte sich um 2 Punkte von 5 auf 3 bei Klinikentlassung. Ein gutes Klinisches Outcome wurde als $mRS \leq 2$ definiert und erreichte insgesamt 46,7% (50/107) des Patientenkollektivs.

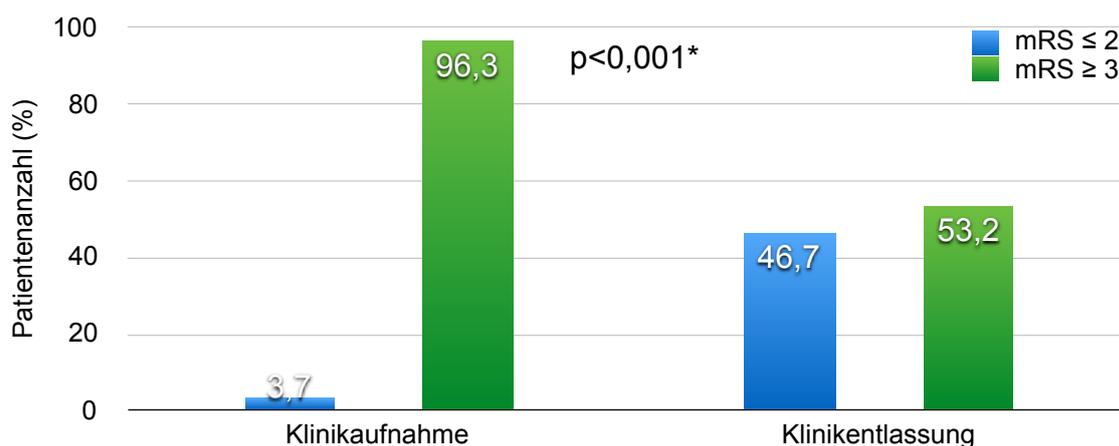


Abb. 26 - Patienten mit gutem klinischen Outcome ($mRS \geq 2$) nach der Thrombektomie (*Wilcoxon-Test).

4.3 Angiographische Ergebnisse

Durch die Primäre Aspirationsthrombektomie konnte bei 88,8% der Patienten ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) erreicht werden,. Dies entsprach 95 von 107 Patienten. Das beste Rekanalisierungsergebnis im Sinne eines TICI-Scores von 3 konnte bei 72% der Patienten (77/107) erreicht werden.

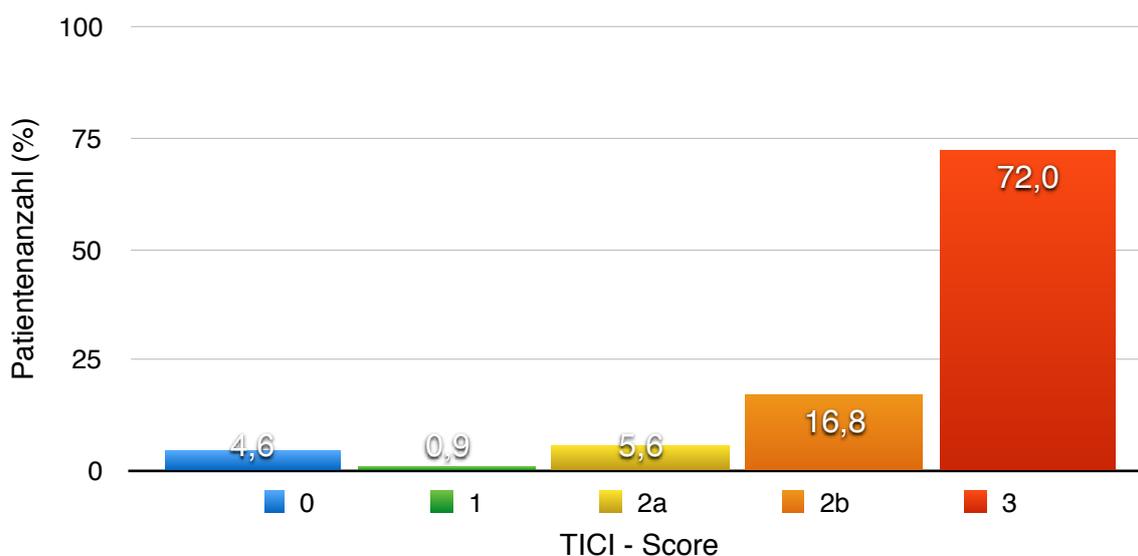


Abb. 27 - Postinterventionelle Rekanalisierungsergebnisse.

4.4 Komplikationen

Die Komplikationsrate der Intervention belief sich auf symptomatische intracerebrale Blutungen (2/12), iatrogene Gefäßdissektionen (4/12) und neue distale Embolien (6/12).

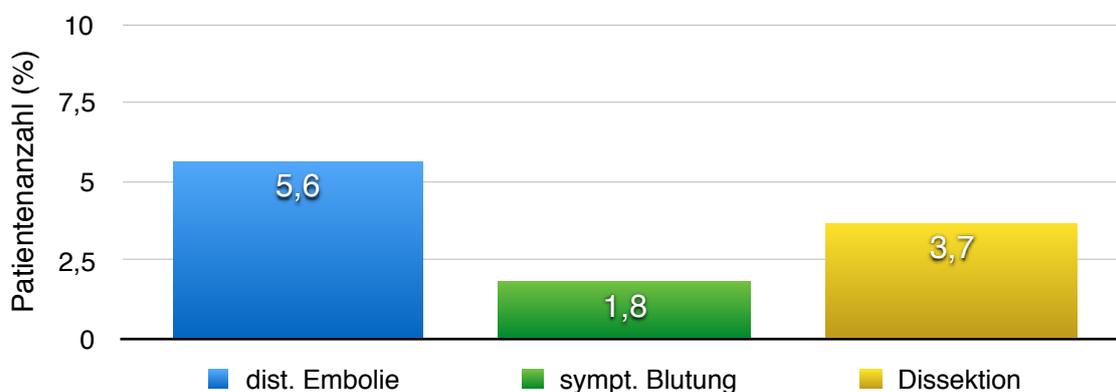


Abb. 28 - Übersicht der Komplikationen.

4.5 Dauer der Intervention

Der Mittelwert der Rekanalisierungsdauer (Leistenpunktion bis endgültiges Rekanalisierungsergebnis) lag bei 45,65 Minuten (SD \pm 21,208) und der Median bei 41 Minuten. Die Zeitspanne lag zwischen 16 und 105 Minuten. Bei 32,7% (35/107) der Thrombektomien konnte eine Rekanalisierung in unter 30 Minuten erreicht werden. Fast 50% des Patientenkollektivs erreichten die Wiedereröffnung des Gefäßes in unter 40 Minuten.

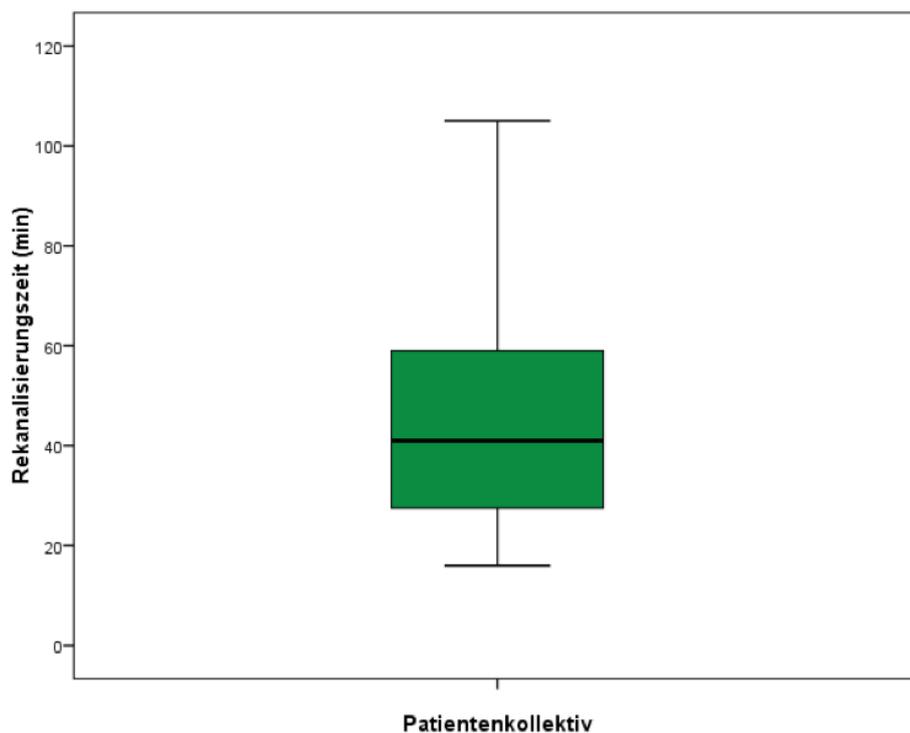


Abb. 29 - Boxplot der Rekanalisierungszeiten des gesamten Kollektivs.

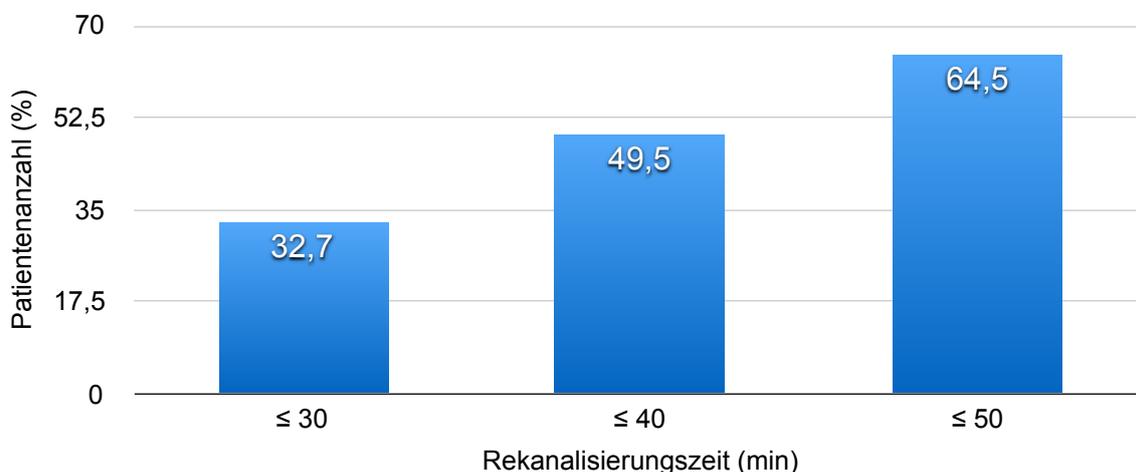


Abb. 30 - Überblick der Rekanalisierungszeiten in 3 Zeitgruppen.

4.6 Analyse der Subgruppen

4.6.1 Erfolgreiche Primäre Aspirationsthibrombektomie

Bei 65,4% der Patienten (70/107) führte die Primäre Aspiration erfolgreich zur Rekanalisierung des Gefäßverschlusses.

Charakteristika:	Erfolgreiche Primäre Aspirationsthibrombektomie (n=70)
Alter (Median (Range))	72,5 (24-95)
Geschlecht (%(n))	Männlich: 44,3 (31/70)
Verschlusslokalisation (%(n))	Vordere Strombahn: MCA (M1): 57,1 (40/70) MCA (M2): 8,6 (6/70) tICA: 21,4 (15/70) Hintere Strombahn: VA: 2,9 (2/70) BA: 8,6 (6/70) PCA: 1,4 (1/70)
NHSS Aufnahme (Median (Range))	13,5 (1-25)
mRS _{≤2} Aufnahme (%(n))	4 (1-5)
IVT (%(n))	51,4 (36/70)

Tbl. 6 - Grunddaten des Patientenanteils mit erfolgreicher Primärer Aspiration.

Klinisches Outcome

Die mittlere mRS bei Klinikentlassung verbesserte sich signifikant zur Klinikaufnahme (mittlere mRS 4,24; SD ± 0,924) um 1,74 Punkte auf 2,5 (SD± 1,751; p<0,001). Der Median verbesserte sich um 2 Punkte von 4 auf 2 bei Klinikentlassung. Ein gutes Klinisches Outcome erreichten insgesamt 58,6% (41/70) des Patientenkollektivs. Insgesamt wurden 5 Todesfälle (7,1%) in dieser Gruppe verzeichnet.

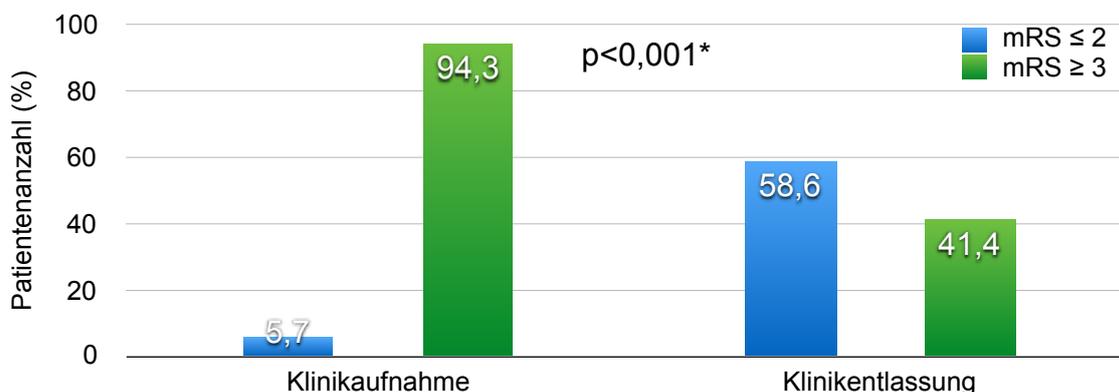


Abb. 31 - Patienten mit gutem klinischen Outcome (mRS ≥ 2) bei Entlassung (*Wilcoxon-Test).

Angiographische Ergebnisse

Alle Patienten (70/70) mit erfolgreicher Primärer Aspiration erreichten ein Rekanalisierungsergebnis von TICI-Score \geq 2b. Bei insgesamt 59 von 70 Patienten konnte der höchste Rekanalisierungsscore von TICI 3 verzeichnet werden.

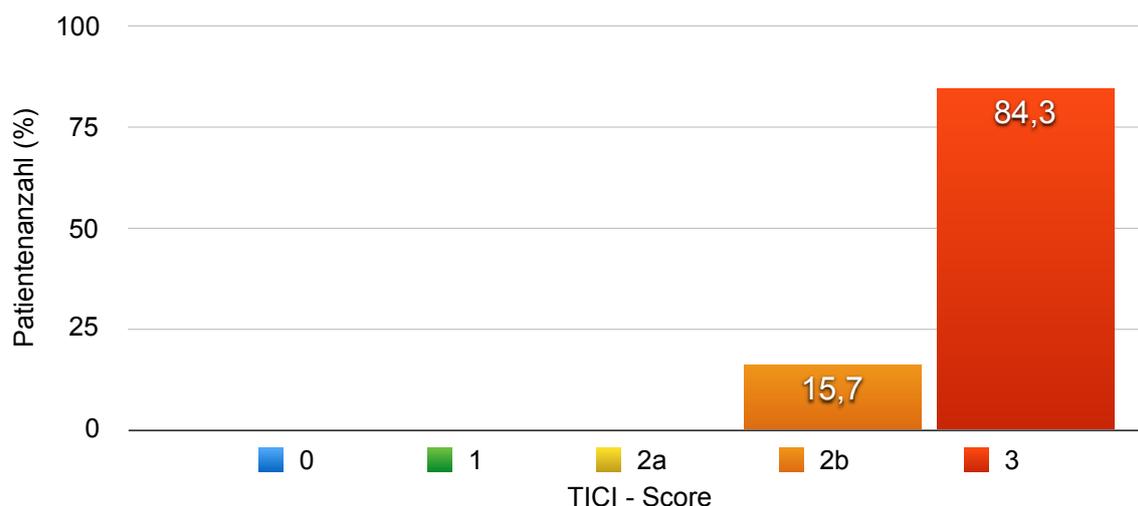


Abb. 32 - Postinterventionelle Rekanalisierungsergebnisse.

Komplikationen

Es kam insgesamt zu 4 iatrogenen Dissektionen (5,7%) in der Subgruppe der Alleinigen Primären Aspirationsthorombektomien.

Dauer der Intervention

Die mittlere Interventionszeit der erfolgreichen Primären Aspirationsthorombektomien lag bei 37,37 Minuten (SD \pm 17,294) und der Median bei 32,5 Minuten (16-105). Bei 48,6% (34/70) der Patienten konnte eine Rekanalisierung in unter 30 Minuten erreicht werden.

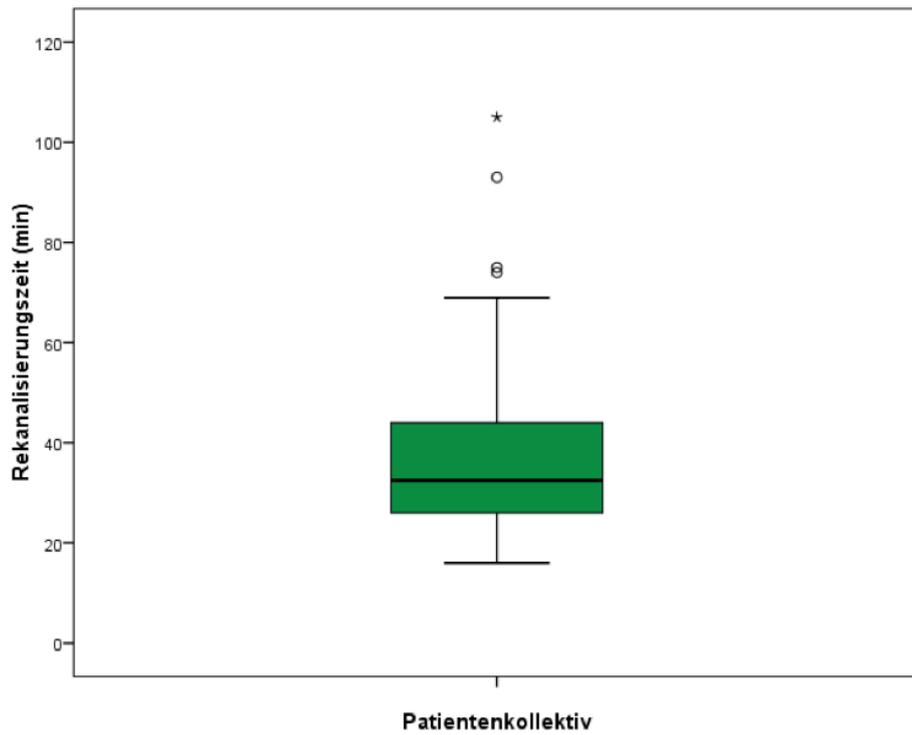


Abb. 33 - Boxplot der Rekanalisierungszeiten der erfolgreichen Primären Aspirationen.

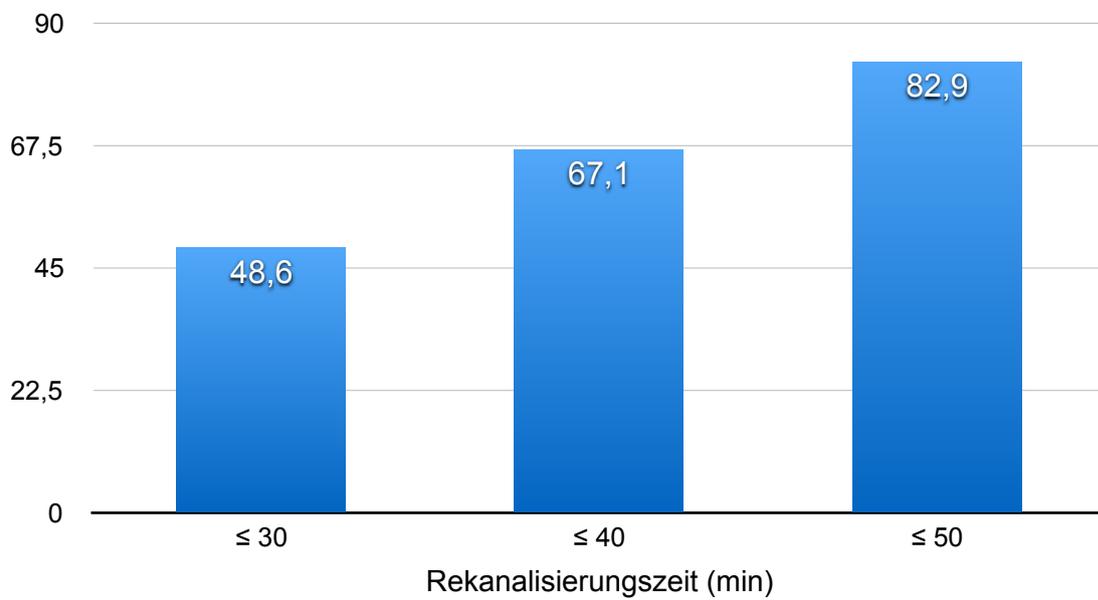


Abb. 34 - Überblick der Rekanalisierungszeiten in 3 Zeitgruppen.

4.6.2 Einsatz des sekundären Stent Retrievers

Bei 70 Patienten (65,4%) führte die erfolgreiche Primäre Aspiration zur Rekanalisierung des Gefäßverschlusses und Thrombektomie. Bei den restlichen 37 Patienten (34,6%) des Kollektivs wurden zusätzlich zu der Primären Aspiration sekundäre Thrombektomie Manöver mit einem Stent Retriever durchgeführt.

Durch den zusätzlichen Einsatz des Stent Retrievers erreichten noch 68% ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) und 24% ein gutes klinisches Outcome (mRS \leq 2).

Charakteristika:	Primäre Aspiration + Sekundärer Stent Retriever (n=37)
Alter (Median (Range))	76 (45-93)
Geschlecht (%(n))	Männlich: 45,9 (17/37)
Verschlusslokalisation (%(n))	Vordere Strombahn: MCA M1: 43,2 (16/37) MCA M2: 2,7 (1/37) tICA: 35,1 (13/37) Hintere Strombahn: BA: 18,9 (7/37)
NHSS Aufnahme (Median (Range))	16 (4-29)
mRS \leq 2 bei Aufnahme (%(n))	5 (3-5)
IVT (%(n))	31.5 (13/37)

Tbl. 7 - Grunddaten der Patienten mit Primärer Aspiration und sekundärem Stent Retriever.

Bei der Analyse, wann zum Stent Retriever gewechselt wurde, waren insgesamt zwei Situationen während der Intervention ausschlaggebend. Zum einen, dass nach dem Versuch der Primären Aspirationsthrombektomie keine Rekanalisierung (13/34) erreicht werden konnte und zum anderen, dass nur eine Teilrekanalisierung (24/34) erzielt wurde.

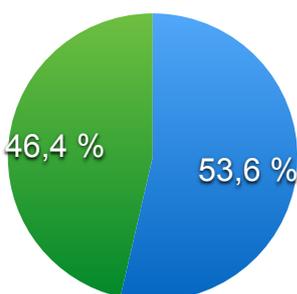
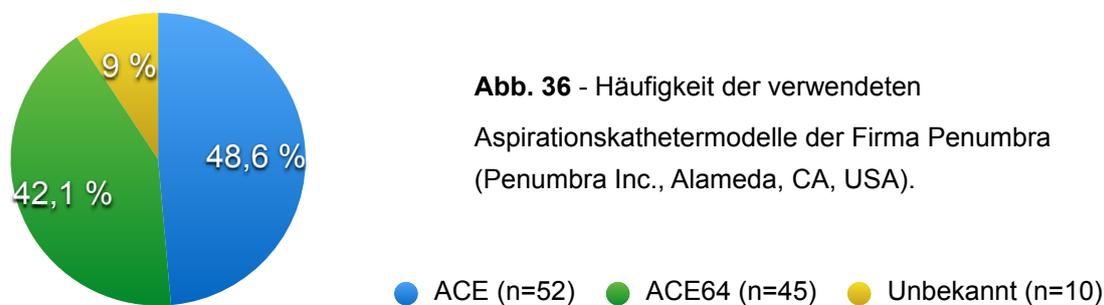


Abb. 35 - Ursachen für den Wechsel vom Aspirationskatheter zum Stent Retriever.

● Teilrekanalisierung (n=24) ● Keine Rekanalisierung (n=13)

4.6.3 Evaluation der Aspirationskatheter

In der Umstellungsphase des Penumbra ACE auf den Penumbra ACE64 war bei 10 Fällen eine genaue Zuordnung des Modells retrospektiv nicht mehr möglich. Die restlichen Fälle teilten sich wie folgt auf:



Interventionelle Ergebnisse

Bei Betrachtung der interventionellen Ergebnisse gab es bei den beiden unterschiedlichen Aspirationskathetern mit Blick auf das klinische Outcome und die Interventionszeit keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Interventionszeit von 34 Minuten war beim ACE64 um 8 Minuten kürzer als beim ACE mit 42 Minuten. Die Rekanalisierungsrate (TICI $\geq 2b$) lag beim ACE64 mit 93,3% um 8,7 Prozentpunkte höher. Die Todesfälle zeigten einen Trend zur Signifikanz, mit 9 Fällen beim ACE und 3 Fällen beim ACE 64.

	ACE:	ACE64:	p-Wert:
TICI $\geq 2b$ (%(n)):	84,6 (44/52)	93,3 (42/45)	0,490 *
mRS ≤ 2 (%(n)):	46,2 (42/52)	48,9 (22/45)	0,285 *
Mediane Interventionszeit (min(R)):	42 (16-96)	34 (19-105)	0,416 *
Todesfälle (%(n)):	17,3 (9/52)	6,7 (3/45)	0,133 **
Prozedurale Komplikation (%(n)):	15,4 (8/52)	6,7 (3/45)	0,213 **

Tbl. 8 - Ergebnisvergleich der Kathetermodelle. (* U-Test nach Mann-Whitney / ** Exakter Test nach Fisher)

Bei den 37 Patienten mit primärer Aspirationsthrombektomie und sekundärem Einsatz eines Stent Retrievers waren 21 Interventionen mit dem ACE-Katheter durchgeführt wurden. Bei Primärer Aspiration mit dem ACE 64 wurde in 9 Fällen

ein Stent Retriever anschließend eingesetzt. 7 Fälle waren retrospektiv nicht mehr zuzuordnen. In der Analyse der Situationen, warum ein sekundärer Stent Retriever zum Einsatz kam, waren zwei Gründe ursächlich: Eine Teilrekanalisierung oder ein erfolgloser Eröffnungsversuch des verschlossenen Gefäßabschnitts. Beim ACE waren signifikant mehr Teilrekanalisierungen für den Systemwechsel ursächlich als beim ACE64. Keinen statisch signifikanten Unterschied gab es bei den erfolglosen Eröffnungen.

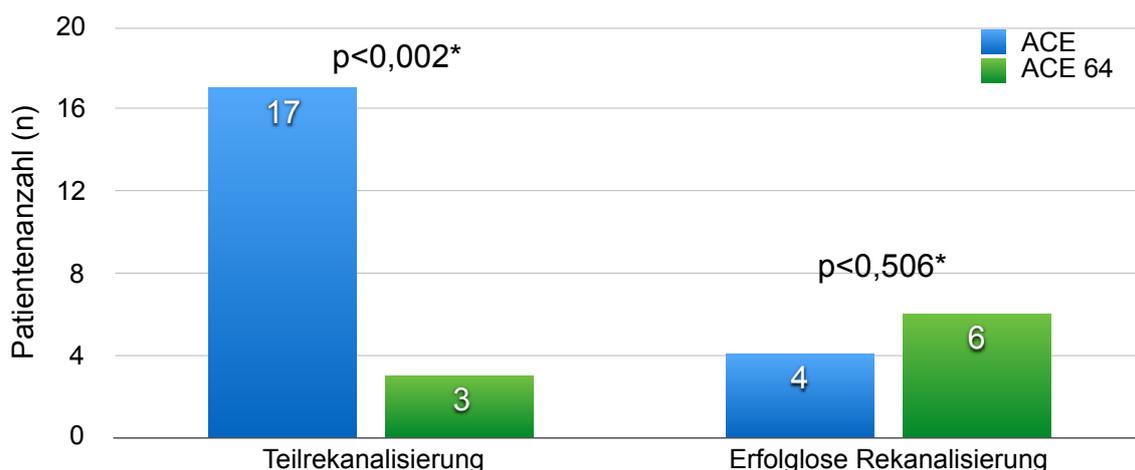


Abb. 37 - Gründe für den sekundären Einsatz eines Stent Retrievers nach Primärer Aspiration in Abhängigkeit vom Kathetermodell (*Exakter Test nach Fisher).

Wechselwirkung von Verschlusslokalisierung und Katheter

Bei der vergleichenden Analyse der Verschlusslokalisationen und der Primären Aspiration waren unterschiedliche Ergebnisse zu verzeichnen. Die vordere Strombahn, mit der höchsten Patientenfallzahl am Gesamtkollektiv, wies vergleichend in der MCA mit 92% (58/63) eine höhere erfolgreiche Rekanalisierungsrate (TICI \geq 2b) auf als in der tICA mit 75% (21/28). Bei weiterer Analyse dieser Fälle mit erfolgreichem Rekanalisierungsergebnis in der MCA und tICA, in Bezug auf erfolgreiche Primäre Aspiration ohne sekundären Stent Retriever Einsatz, gab es prozentuale Unterschiede. Von den insgesamt 63 Verschlüssen in der MCA wurde bei 73% der Patienten (46/63) eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit gutem angiographischen Rekanalisierungsergebnis erzielt. In der tICA mit insgesamt 28 Verschlüssen konnte dieses Ergebnis bei 53,5% (15/28) erreicht werden.

Lokalisation des Gefäßverschlusses:	TICI \geq 2b der MCA-Verschlüsse:	Erfolgreiche Primäre Aspiration der TICI \geq 2b:	TICI \geq 2b & erfolgreiche Primäre Aspiration:
MCA (n=63)	92 % (58/63)	79,3% (46/58)	73% (46/63)
tICA (n=28)	75% (21/28)	71,4% (15/21)	53,5% (15/28)

Tbl. 9 - Anteil der erfolgreichen Primären Aspirationen mit gutem angiographischen Rekanalisierungsergebnis in der MCA und tICA.

Die statistische Analyse zeigte einen Trend zur Signifikanz ($p=0,072$), dass die Verschlusslokalisierung einen Einflussfaktor für eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit gutem angiographischen Rekanalisierungsergebnis darstellt. Verschlüsse in der MCA hatten eine 2,3-fach erhöhte Chance, dieses Ergebnis zu erreichen.

	Odds Ratio:	Koinfidenzintervall:	p-Wert:
Verschlusslokalisierung (MCA / tICA)	2,345	0,927 - 5,931	0,072

Tbl. 10 - Statistischer Einfluss der Verschlusslokalisierung auf eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit gutem Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b).

Einfluss des Katheterdurchmessers in der MCA

Der ACE-Katheter erreichte bei 30 Patienten mit MCA-Verschluss eine erfolgreiche Rekanalisierungsrate von 90,9% (30/33). Von diesen 30 Patienten war in 73,3% der Fälle (22/30) die Primäre Aspiration erfolgreich, was eine Gesamtrate von 66,6% (22/33) ergab.

Der ACE64-Katheter erreichte bei 27 Patienten mit MCA-Verschluss eine erfolgreiche Rekanalisierung von 96,3% (26/27). Von diesen 27 Patienten war in 92,3% der Fälle (24/26) die Primäre Aspiration erfolgreich, was eine Gesamtrate von 88,9% (24/27) ergab.

Lokalisation des Gefäßverschlusses & Kathetermodell	TICI \geq 2b der MCA-Verschlüsse	Erfolgreiche Primäre Aspiration der TICI \geq 2b	TICI \geq 2b & erfolgreiche Primäre Aspiration der MCA-Verschlüsse
ACE 64 & MCA (n=27)	96,3% (26/27)	92,3% (24/26)	88,9% (24/27)
ACE & MCA (n=33)	90,9% (30/33)	73,3% (22/30)	66,6% (22/33)

Tbl. 11 - Erfolgreiche Primäre Aspiration mit erfolgreichem angiographischen Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) in der MCA mit dem ACE und ACE 64 Katheter.

Die statistische Analyse zeigte einen Trend zur Signifikanz ($p=0,053$), dass das Kathetermodell ACE64 einen Einflussfaktor für eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit erfolgreichem angiographischen Rekanalisierungsergebnis in der MCA darstellte. Verschlüsse in der MCA hatten mit dem ACE64 eine 4-fach erhöhte Chance, dieses Ergebnis zu erreichen.

	Odds Ratio:	Koinfidenzintervall:	p-Wert:
Kathetereffektivität in der MCA	4,0	0,985 - 16,246	0,053

Tbl. 12 - Statistischer Einfluss des Kathetermodells auf eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit erfolgreichem Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) in der MCA.

Einfluss des Katheterdurchmessers in der tICA

Im Bereich der tICA erreichten 13 von 18 Patienten eine erfolgreiche Rekanalisierungsrate mit dem ACE-Katheter, von denen wiederum in 69,2% der Fälle (9/13), die Primäre Aspiration erfolgreich war. Die Gesamtrate betrug 50% (9/18).

Mit dem ACE64-Katheter erreichten 5 von 7 Patienten in der tICA eine erfolgreiche Rekanalisierungsrate, von denen wiederum in 80% der Fälle (4/5), die Primäre Aspiration erfolgreich war. Die Gesamtrate betrug 57,1% (4/7).

Lokalisation des Gefäßverschlusses & Kathetermodell	TICI \geq 2b der MCA-Verschlüsse	Erfolgreiche Primäre Aspiration der TICI \geq 2b	TICI \geq 2b & erfolgreiche Primäre Aspiration der tICA-Verschlüsse
ACE 64 & tICA (n=7)	71,4% (5/7)	80% (4/5)	57,1% (4/7)
ACE & tICA (n=18)	72,2% (13/18)	69,2% (9/13)	50% (9/18)

Tbl. 13 - Erfolgreiche Primäre Aspiration mit erfolgreichem angiographischen Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) in der tICA mit dem ACE und ACE64-Katheter.

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,749$), dass die Wahl des Kathetermodells einen Einflussfaktor für eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit gutem angiographischen Rekanalisierungsergebnis in der tICA darstellt. Verschlüsse in der tICA hatten mit dem ACE64 eine 1,3-fach erhöhte Chance dieses Ergebnis zu erreichen.

	Odds Ratio:	Koinfidenzintervall:	p-Wert:
Kathetereffektivität in der tICA	1,333	0,230 - 7,743	0,749

Tbl. 14 - Statistischer Einfluss des Kathetermodells auf eine erfolgreiche Primäre Aspiration mit gutem Rekanalisierungsergebnis (TICI \geq 2b) in der tICA.

5. Diskussion

Die Mechanische Thrombektomie hat in den letzten Jahren rasante technische und klinische Entwicklungen durchlaufen. Nach anfänglich enttäuschenden Forschungsergebnissen konnten Ende 2014 Anfang 2015 in fünf großen randomisierten Schlaganfallstudien, unter Verwendung von Stent Retrievern, einheitlich positive Ergebnisse erzielt werden. Seit Ende 2015 ist die deutsche Leitlinie der „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ um die „Rekanalisierende Therapie“ (DGN, 2015) ergänzt worden und beinhaltet die Mechanische Thrombektomie als Mittel der Wahl bei großen thrombembolischen Gefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet. Mit steigenden erfolgreichen Rekanalisierungsraten, hohen Patientenanteilen mit gutem bis sehr gutem klinischen Outcome und geringen Risiken bzw. Komplikationsraten ist die Erwartungshaltung hoch. Nichtsdestotrotz steht die Therapie noch in den Anfängen und viele Antworten bezüglich der Patientenselektion, Indikation und der Wahl des individuell bestmöglichen Verfahrens bzw. Kombinationsverfahrens stehen noch aus.

Durch die einheitliche Verwendung von Stent Retrievern in den fünf großen randomisierten Studien hat sich das Device als gebräuchlichste Methode, basierend auf der größten Erfahrungsgrundlage, mit beachtlichen Ergebnissen durchgesetzt. Die technische Entwicklung der Aspirationstherapie hat in der letzten Zeit ebenso eine Beschleunigung erfahren und ist nun mit den leichter zu navigierenden und großlumigen Kathetern eine Alternative zu den Stent Retrievern geworden, jedoch ohne vergleichbaren Erfahrungswert. Die Frage nach der Wahl des richtigen Device für den richtigen Patienten bzw. warum manche Verschlüsse resistent gegenüber einer Methode sind rückt nun mehr ins Interesse der Thrombektomieforschung. Bei Stent Retrievern zählten zuletzt laut Erfahrungsberichten besonders harte Thromben und Verschlüsse mit großer Thrombuslast (z.B. der tICA und Bifurkationsthromben im Bereich der MCA oder BA) zu diesen resistenten Situationen (PAPANAGIOTOU, WHITE, 2016). Bei dieser Art von Gefäßverschlüssen waren teilweise auch nach wiederholten Manövern keine vollständigen Rekanalisierungen mit Stent Retrievern zu erreichen. Gerade für solche Situationen galt bislang die Primäre Aspirationstherapie als Alternativmethode.

5.1 Klinisches Outcome

Ein gutes klinisches Outcome ($mRS \leq 2$) bei Klinikentlassung wurde in dieser Studie bei 46% der Patienten erreicht. In der Analyse der Subgruppe mit erfolgreicher Primärer Aspiration war das Ergebnis mit 59% auffällig besser als das Gesamtkollektiv. Im Vergleich erreichten die großen Stent Retriever Studien ein klinisches Outcome zwischen 30% und 71% $mRS \leq 2$ (CAMPBELL et al., 2014; DEMCHUK et al., 2015; FRANSEN et al., 2014; MOLINA et al., 2015; SAVER et al., 2015). In drei vergleichbaren Studien, in denen auch Patienten mit Aspirationsthorbektomie therapiert wurden, konnte auch, wie in dieser Studie, der Schluß gezogen werden, dass die Gruppe der erfolgreichen Primären Aspirationen das beste klinische Outcome erzielte. (KOWOLL et al., 2015; ROMANO et al., 2017; VARGAS et al., 2016). In anderen Schlaganfallstudien stellt der klinische Endpunkt der Rehabilitation meist die mRS nach 90 Tagen dar. Die standardmäßige Evaluation des klinischen Outcomes nach 90 Tagen fehlt in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Ansatzes. Als Erfahrungswert ist bei Betrachtung vergleichbarer Studien mit Evaluation des mRS bei Klinikentlassung und nach 90 Tagen in der Regel noch eine Vergrößerung des Patientenanteils mit gutem klinischen Outcome ($mRS \geq 2$) zu verzeichnen. Bei Kabbasch et al. beispielsweise vergrößerte sich der Patientenanteil mit $mRS \leq 2$ von 30% bei Entlassung auf 43% nach 90 Tagen (KABBASCH et al., 2016). Ebenso bei Prothmann et al. verbesserte sich das klinische Outcome von 30% auf 39% (PROTHMANN et al., 2017). Dennoch ist dies nur eine hypothetische Entwicklungserwartung und als Erfahrungswert vergleichbarer Studien nicht direkt auf diese Studie zu übertragen. Gemessen an den vorliegenden Ergebnissen und im Vergleich zu schon genannten Ergebnissen der Stent Retriever Studien, lässt sich schlussfolgern, dass die erfolgreiche Primäre Aspiration zu einem hohen Patientenanteil mit gutem klinischen Outcome führen kann.

Die Mortalität betrug in dieser Studie 15% bis zum Ende des Klinikaufenthalts. Damit liegt das Ergebnis im Bereich vergleichbarer Studien zur Primären Aspiration mit Mortalitätsraten von ca. 5% bis zu 20% (KABBASCH et al., 2016; KOWOLL et al., 2015; ROMANO et al., 2017; VARGAS et al., 2016). In den großen randomisierten Stent Retriever Studien wurden Mortalitätsraten von 9% bis 21% beschrieben (THOMALLA, FIEHLER, 2016).

5.2 Angiographische Ergebnisse

In den großen randomisierten Schlaganfallstudien konnten Stent Retriever mit zuletzt erfolgreichen Rekanalisierungsraten (TICI \geq 2b) im Bereich von 59% bis 88% überzeugen (THOMALLA, FIEHLER, 2016). In der vorliegenden Studie erreichten 89% des Gesamtkollektivs eine erfolgreiche Rekanalisierungsrate von TICI \geq 2b. Damit liegt das Rekanalisierungsergebnis dieser Studie im sehr guten Bereich. Frei et al. erzielten 2013 in einer Studie mit 87 Teilnehmern und ersten Aspirationskathetern von Penumbra sehr ähnliche Ergebnisse von 91% TICI \geq 2b (FREI et al., 2013). Turk et al. erreichten mit der ADAPT FAST Studie 2014 (n=100) eine Rekanalisierungsrate von 95% TICI \geq 2b (TURK et al., 2014a). Ein Jahr später wurden in einer etwas kleineren europäischen Studie (n=54) ebenso erfolgreiche Rekanalisierungsraten von 93% TICI \geq 2b erreicht (KOWOLL et al., 2015). Ähnliche Rekanalisierungsergebnisse setzten sich auch in weiteren publizierten Erfahrungsberichten zur Aspirationstechnik fort. Vargas et al. berichteten zuletzt über Raten von 94% TICI \geq 2b (VARGAS et al., 2016).

5.3 Komplikationen

Die Komplikationsrate lag bei dieser Studie insgesamt bei 12% im Gesamtkollektiv und ist mit anderen Studien vergleichbar. Ähnliche Studien berichteten über Gesamtkomplikationsraten von 10% (KOWOLL et al., 2015), 10,5% (MÖHLENBRUCH et al., 2016), 2% (VARGAS et al., 2016), 13% (KABBASCH et al., 2016) und 9,8% (ROMANO et al., 2017).

In dieser Studie machte die distale Embolie einen Anteil von 5,6% der Gesamtkomplikationen aus. Diese Art von Komplikation galt historisch schon immer als gefürchtete Komplikation und potentieller Faktor für ein schlechtes klinisches Outcome (COSTALAT et al., 2012). Seit der Entwicklung der MT wurde sie schon mehrfach bei Stent Retrievern und Aspirationsthrombektomien beschrieben sowie in in-vitro Modellen analysiert (CHUEH et al., 2013; CHUEH et al., 2016; CHUEH et al., 2012; GASCOU et al., 2014; MOKIN et al., 2012; TURK et al., 2014b). Durch die mechanische Manipulation fragmentiert der Thrombus in kleine Teile, welche sich so als neue distale Embolien in wichtigen Kollateralkreisläufen, rettenswertem oder zuvor unbetroffenem Gewebe festsetzen können (CHUEH et al., 2016; KURRE et al., 2013b). Mit 6 Fällen ist

die Rate in dieser Studie vergleichsweise gering und kann nicht als Hochrisiko-Komplikation mit der Primären Aspiration assoziiert werden. Andere Studien zur Primären Aspiration erreichten vergleichbare Ergebnisse mit Raten von: 3,5% (JANKOWITZ et al., 2015), 6% (KOWOLL et al., 2015), 5,7% (LAPERGUE et al., 2016), 3% (KABBASCH et al., 2016), 1,9% (ROMANO et al., 2017). In einer experimentellen Studie probierten Chueh et al. in einem zerebrovaskulären Model, unterschiedliche Thrombuskonfigurationen in der MCA zu imitieren und das Risiko der distalen Embolie je nach angewendeter Thrombektomiemethode zu vergleichen. Das Ergebnis war sehr heterogen und stellte insgesamt ein signifikant erhöhtes Risiko für die Primäre Aspiration fest, eine neue distale Embolie zu verursachen. Anzumerken ist, dass es in einer Subgruppe der Primären Aspiration auch eine geringere Anzahl von neuen Verschlüssen gegenüber anderen Methoden gab. Neben den in-vitro sehr schwer nachzustellenden zerebrovaskulären Bedingungen muss auch berücksichtigt werden, dass das verwendete Kathetermodell 5MAX (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) mittlerweile veraltet ist und einen relativ kleinen distalen Diameter hat (CHUEH et al., 2016). Deswegen ist die Studie nicht mehr als aussagekräftig für die Primäre Aspiration einzustufen. Zwar haben neueste Studien immer wieder das Auftreten distaler Embolien als Komplikation gezeigt, jedoch in vergleichbar geringer Rate wie in der vorliegenden Studie.

Die je nach individueller Indikation applizierte IVT (46% in dieser Studie) stellte in Kombination mit der MT bzw. Primärer Aspiration keinen zusätzlichen Risikofaktor für intracerebrale Blutungen in dieser und anderen Studien dar (BHATIA et al., 2014). Zuletzt publizierte Studien konnten zu der Kombinationstherapie versus alleiniger MT weder einen Nachteil noch einen Vorteil feststellen (BROEG-MORVAY et al., 2016; COUTINHO et al., 2017; KASS-HOUT et al., 2014; LEKER et al., 2015; WEBER et al., 2016).

Basierend auf den unterschiedlichen mechanischen Gefäßwandmanipulationen der Primären Aspiration und Stent Retriever scheinen folgende verfahren-assoziierte Komplikationsrisiken zu existieren. Mehrere Tierstudien haben histopathologisch gezeigt, dass die Verwendung von Stent Retrievern vaskuläre Schäden durch die Thrombektomie verursachen (ARAI et al., 2016; NOGUEIRA et al., 2012). Auf der Grundlage von bildgebenden Verfahren zeigten weitere Studien eine Zunahme des arteriellen Diameters bzw. Verdickung von mit Stent Retrievern behandelten Gefäßen. Möglicherweise stellen diese

postinterventionellen Gefäßveränderungen, je nach Ausmaß der Verletzung, Faktoren für verfrühte atherosklerotische und hyperplastische Veränderungen des behandelten Gefäßabschnittes dar (KURRE et al., 2013a; POWER et al., 2014). Diese Beobachtung von Gefäßabnormalitäten nach MT mittels Stent Retriever ist zwar bisher nur tierexperimentell registriert, lässt aber durch die bekannterweise im Vergleich anatomisch dünneren zerebralen Gefäße beim Menschen einen noch größeren Schaden erwarten (KRINGS et al., 2011; WALMSLEY et al., 1983; YUKI et al., 2013). Peschillo et al. verglichen erstmals in einer Studie zum histopathologischen Gefäßschaden nach MT die Folgen von Primärer Aspiration und Stent Retriever. Sie kamen zum Ergebnis, dass beide Verfahren Schäden an der Gefäßwand nach einmaligem Rekanalisierungsmanöver anrichteten. Dennoch hatten die Stent Retriever eine deutlich höhere Rate an vaskulären Schäden, die alle Gefäßschichten betraf (PESCHILLO et al., 2016). Zusammenfassend darf die Primäre Aspiration als eine sichere Methode zur Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls mit geringer Komplikationsrate betrachtet werden und verursacht vermutlich eine geringere Rate an vaskulären Schäden als die Stent Retriever, deren Auftretshäufigkeit und Langzeitfolgen allerdings noch nicht abschließend geklärt sind.

5.4 Dauer der Intervention

Die mediane Rekanalisierungszeit von der femoralen Punktion bis zum endgültigen Thrombektomieergebnis lag bei 37 Minuten im Gesamtkollektiv. Das Ergebnis liegt damit im Bereich der meisten bislang publizierten Studien zur Primären Aspiration zwischen ca. 20 und 40 Minuten (KABBASCH et al., 2016; VARGAS et al., 2016). Wenige vergleichbare Studien lagen mit ihren Rekanalisierungszeiten über diesem Bereich, wie etwa die von Jankowitz et al., mit einer medianen Rekanalisierungszeit von 70 Minuten, sowie die Studie von Romano et al. mit einer mittleren Rekanalisierungszeit von 57 Minuten (JANKOWITZ et al., 2015; ROMANO et al., 2017). Studien mit Stent Retrievern benötigten zuletzt längere Rekanalisierungszeiten. Im Vergleich erscheint die erfolgreiche Primäre Aspiration schneller zur Rekanalisierung zu führen als die alleinige Verwendung von Stent Retrievern (GERBER et al., 2017).

Bei der Rekanalisierungszeit war der Effekt ebenfalls zu beobachten, dass bei selektiver Betrachtung der Fälle mit erfolgreicher Primärer Aspiration die

Ergebnisse noch besser waren als im Gesamtkollektiv. Die mediane Zeit der Fälle mit erfolgreicher Primärer Aspiration betrug in dieser Studie 32 Minuten und verbesserte sich, ähnlich wie bei vergleichbaren Studien, um etwa 7 bis 14 Minuten (KOWOLL et al., 2015; ROMANO et al., 2017; VARGAS et al., 2016). Natürlicherweise sind die Zeiten bei der zusätzlichen Verwendung eines Stent Retrievers länger, da hier zwei Interventionsmethoden verwendet wurden und offensichtlich ein schwieriger zu rekanalisierender Gefäßverschluss vorlag. Nichtsdestotrotz können beide Behandlungsansätze in Kombination, aber vor allem die erfolgreiche Primäre Aspiration, zu sehr kurzen Interventionszeiten und einer schnellen Rekanalisierung führen.

5.5 Analyse der Subgruppen

Einsatz des sekundären Stent Retrievers

In dieser Studie wurde in 35% der Fälle nach Primärer Aspiration sekundär ein Stent Retriever verwendet. In der retrospektiven Analyse der ursächlichen Gründe für Methodenwechsel konnten zwei Ursachen evaluiert werden: Eine Teilrekanalisierung oder keine Rekanalisierung nach Primärer Aspiration. Der Zeitpunkt des Methodenwechsels zum sekundären Stent Retriever war dem Operateur und seiner Erfahrung selbst überlassen. Kang et al. verglichen schon 2013 in einer zweiphasigen Studie eine Gruppe mit Primärer Aspiration ohne Devicewechsel auch bei komplizierten Rekanalisierungen mit einer Gruppe, in der in schwierigen Fällen sekundär auf einen Stent Retriever gewechselt wurde. Ihr Ergebnis zeigte ein besseres angiographisches Rekanalisierungsergebnis und einen höheren Anteil von Patienten mit gutem klinischen Outcome in der Gruppe mit Wechsel zum Stent Retriever (KANG et al., 2013). Ihre Schlussfolgerung, die Kombination der beiden Thrombektomiemethoden sei generell der alleinigen Primären Aspirationen überlegen, ist aufgrund der rasanten technischen Entwicklungen der Aspirationskatheter mit den herausragenden Ergebnissen nicht mehr aktuell.

Wie schon beschrieben, gibt es auf Seiten der Stent Retriever ebenfalls einen gewissen Anteil von Gefäßverschlüssen (harte Thromben, große Thrombuslast wie z.B bei Verschlüssen der tACI, Tri- bzw. Bifurkationsthromben), der resistent gegenüber diesem Thrombektomie Device erscheint. Bislang galt bei diesen Fällen die Primäre Aspiration als „Rescue Therapy“ (PAPANAGIOTOU, WHITE,

2016). Die Frage, warum in einem gewissen Anteil der Fälle mit der Primären Aspiration kein erfolgreiches oder befriedigendes Ergebnis zu erreichen ist, wurde bislang noch nicht geklärt. In dieser Studie konnte nach dem Einsatz des sekundären Stent Retrievers immerhin noch in 68% ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis und in 24% ein gutes klinisches Outcome erreicht werden. Es scheint, dass es verschiedene Faktoren gibt, die die Primäre Aspiration im Ergebnis beeinflussen und eine herausfordernde Thrombektomiesituation darstellen. Vargas et al. beschrieben ebenfalls diese Subgruppe von Patienten und diskutierten ursächlich komplexe Gefäßpathologien, wie z.B. atherosklerotische Veränderungen, die dann zu einer längeren Rekanalisierungszeit und insgesamt niedrigeren Thrombektomiequalität führen. Im Einklang mit dieser Theorie steht, dass sie ein signifikant höheres Alter in der Gruppe von Patienten mit sekundärem Stent Retriever beschrieben (VARGAS et al., 2016). Grundlegend ist zu diskutieren, inwieweit sich die Thrombuslast bzw. die histologische und morphologische Thrombuskonfiguration innerhalb der unterschiedlichen Gefäßkaliber darstellt und ob z. B. Gefäßverschlüsse in der tICA nicht allgemein eine schwierigere Thrombektomiesituation darstellen. In Bezug auf die Thrombuskonfiguration, im Sinne einer unterschiedlichen Konsistenz der Thromben, ist auch zu klären, inwiefern das Alter des Verschlusses, sowie eine eventuelle IVT eine thrombuskonfigurative und thrombektomieerleichternde Relevanz haben. In diesem Zusammenhang kamen Marder et al. in der histologischen Analyse von 25 Patienten mit Verschlüssen in der ICA oder MCA zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit (75%) der geborgenen Thromben fibrinreich waren (MARDER et al., 2006). Eine andere experimentelle Arbeit zur Auswirkung der Thrombushistologie auf die MT hat gezeigt, dass vor allem diese fibrinreichen Anteile einen Thrombus verhärten und mit niedrigeren Rekanalisierungsraten verbunden sind (YUKI et al., 2012). Offen ist auch die Frage, inwieweit die Primäre Aspiration die anschließende Rekanalisierung mit dem sekundären Stent Retriever erleichtert und ob es spezielle Verschlusscharakteristika für oder gegen eine Primäre Aspiration bzw. primären Stent Retriever Einsatz gibt. Zusammenfassend unterstützt diese Studie die Hypothese, dass bei erfolgreicher Durchführung die Primäre Aspiration als alleiniger Therapieansatz herausragende Rekanalisierungsraten und ein hoher Anteil von Patienten mit gutem klinischen Outcome erreicht werden können. In einer gewissen Anzahl

der Fälle mit Primärer Aspiration scheint der Einsatz eines sekundären Stent Retrievers als eine Art „Rescue Therapy“ notwendig zu werden, um teilweise noch erfolgreiche Rekanalisierungsergebnisse zu erzielen. Diese Strategie erscheint auch verfahrenstechnisch von Vorteil zu sein: 1.) es erfolgt die Navigation des Aspirationskatheters an den Verschlussort, 2.) das Aspirationsmanöver kann dann beliebig oft wiederholt werden, ohne erneute Navigation wie bei den Stent Retrievern, 3.) bei dem eventuellen Einsatz eines sekundären Stent Retrievers kann der Aspirationskatheter als ohnehin notwendiger Führungskatheter direkt genutzt werden und liegt schon an Ort und Stelle und 4.) die zweizeitige Vorgehensweise erscheint auch als ökonomisch sinnvoll. Turk et al. analysierten, dass Stent Retriever deutlich teurer sind in der Verwendung als Aspirationskatheter (TURK et al., 2014c; TURK et al., 2015).

Evaluation der Aspirationskatheter

Die Entwicklung der Aspirationskatheter machte große Fortschritte in den letzten Jahren. Hierbei veränderte sich vor allem der distale Durchmesser des Katheters bzw. der Katheterspitze und somit auch die am Thrombus wirkenden Aspirationskraft. Durch letzte technische Entwicklungen wurde es möglich, relativ große Katheter zu den Gefäßverschlüssen zu navigieren. Mit diesen großen Aspirationskathetern wurde zuletzt bei erfolgreicher Primärer Aspiration von herausragenden Ergebnissen berichtet mit Rekanalisierungsraten von annähernd 100% $TICI \geq 2b$ (KABBASCH et al., 2016; KOWOLL et al., 2015; MÖHLENBRUCH et al., 2016; VARGAS et al., 2016).

In einer Studie von Hu et al. von 2016 wurde die Aspirationskraft der Katheterspitze sowie die Flussrate der unterschiedlichen Kathetermodelle analysiert. Durch die Konfiguration des Penumbra-Katheters mit zwei unterschiedlichen Durchmessern und des vergleichbar großen distalen Durchmessers ergaben sich folgende Vorteile gegenüber Kathetern mit einfachen und kleineren Durchmessern. Die Aspirationskraft, die direkt am Thrombus wirkt, ergibt sich aus der Berechnung:

$$P = F/A$$

$$(P = \text{Pressure}; F = \text{Force}; A = \text{Area } (A = (\pi/4) \times D^2))$$

Bei gleichbleibendem Aspirationsdruck hat hier der Katheter mit dem größten Diameter bzw. mit der größten Fläche an der Katheterspitze, nach dem physikalischen Prinzip Kraft pro Fläche, auch die größte Aspirationskraft am Thrombus. Das Flusslumen ist direkt abgänglich vom Diameter und bei Kathetern mit einem einzigen Diameter proportional hierzu. Bei den Penumbra-Kathetern setzte sich das effektive Flusslumen aus den beiden unterschiedlichen Diametern über die Länge zusammen. Der ACE hatte mit einem distalen Diameter von 0,060 inch und einem proximalen Diameter von 0,068 inch sowohl die höchste Aspirationskraft an der Katheterspitze, als auch das höchste effektive Flusslumen von 0,066 inch mit einer Flussrate von 245ml/min (HU, STIEFEL, 2016). Dies macht deutlich, dass die Entwicklung zu größeren distalen Diametern sinnvoll und effektiv erscheint.

Interventionelle Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die Kathetermodelle ACE und ACE64 von Penumbra (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) verwendet. Der Unterschied der beiden Katheter liegt vor allem im distalen Durchmesser des Katheters. Der ACE64 hat einen größeren distalen Durchmesser als der ACE (siehe unten, **Tbl.15**). Dies führt dazu, dass die Aspirationsfläche der Katheterspitze und somit auch die direkt am Thrombus wirkende Aspirationskraft größer ist.

	5MAX (Penumbra)	ACE (Penumbra)	ACE64 (Penumbra)
distaler innerer Diameter (inch)	0,54	0,060	0,064
proximaler innerer Diameter (inch)	0,64	0,068	0,068
Länge (cm)	132	132	132

Tbl. 15 - Technische Entwicklung der Penumbra Aspirationskatheter (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA).

Im Vergleich der beiden Aspirationskathetermodelle ergaben sich in den Ergebnissen (Klinisches Outcome, Angiographische Rekanalisierungsrate, Komplikationen, Interventionsdauer) keine deutlichen statistisch-signifikanten Unterschiede. Eine leicht erhöhte nichtsignifikante Mortalitätsrate zeigte sich mit dem ACE.

Bei der Analyse der Ursachen für den Wechsel zum sekundären Stent Retriever in Bezug auf das Kathetermodell zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate von Teilrekanalisierungen mit dem ACE. Dies bestätigt die schon beschriebenen physikalischen Vorteile des ACE64 für eine höhere Effektivität.

Einfluss der Verschlusslokalisation

In dieser Studie wurde die Effektivität der Aspirationstherombektomie in Abhängigkeit von der Verschlusslokalisation analysiert. Die häufigsten Verschlüsse waren in der tICA und der MCA lokalisiert. Der ACE, wie auch der ACE64, werden beide für den Einsatz in der tICA und der MCA empfohlen. Laut Publikationen, basierend auf MRT-Diagnostik, liegen die Innendiameter für die MCA bei ca. 2,3-3,3 mm (KANE et al., 1996; SERRADOR et al., 2000; TARASOW et al., 2007; VALDUEZA et al., 1997) und der ICA bei ca. 4-6 mm (KREJZA et al., 2006; TARASOW et al., 2007). Die damit zusammenhängende Fragestellung war, ob die Katheter mit ihren relativ kleinen Lumen (ACE=0,060 inch (1,524 mm); ACE64=0,064 inch (1,6256 mm)) besser den Thrombus in Gänze aspirieren können, wenn sie das Gefäß (hier vor allem die MCA) annähernd ausfüllen und so eine höhere Effektivität haben. Die statistische Analyse der erfolgreichen Primären Aspiration zeigte, dass es in der MCA eine 2,3-fach erhöhte Chance gab, ein erfolgreiches Rekanalisierungsergebnis von $TICI \geq 2b$ zu erreichen. Dieses Ergebnis lässt schlussfolgern, dass die erfolgreiche Primäre Aspiration (unabhängig ob ACE oder ACE64) in Abhängigkeit von der Verschlusslokalisation generell eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rekanalisierung in der kleineren MCA als in der tICA hatte.

Einfluss des Katheterdurchmessers

In der vergleichenden Analyse der Effektivität der beiden Katheter im gleichen Gefäß ergab sich mit dem ACE 64 eine 4-fach erhöhte Chance ($p=0,053$), eine Rekanalisierungsrate von $TICI \geq 2b$ zu erreichen, als mit dem ACE. Der annähernd signifikant höhere Wirkungsgrad könnte durch den größeren distalen Katheterdiameter des ACE64 zu erklären sein, der durch eine größere Aspirationskraft am Thrombus und eine noch bessere Gefäßausfüllung eine höhere Rekanalisierungswahrscheinlichkeit bewirkt. In der tICA ergab sich bei jedoch kleiner Fallzahl kein deutlicher Unterschied in der Effektivität der beiden

Katheter. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der geringe Größenunterschied der Katheter in der relativ großen tICA nicht zum tragen kommt. Auch ist zu diskutieren, inwieweit die wachsende Erfahrung der Operateure im Umgang mit den Aspirationskathetern auf die Ergebnisse Einfluss nahm. Dieser Effekt könnte dazu geführt haben, dass der neuere ACE64 mit einer größeren Erfahrung und Übung verwendet wurde und so als alleiniger Faktor die besseren Ergebnisse des ACE64 unterstützte.

5.6 Limitationen

Die Patientenanzahl von 107 erscheint im ersten Augenblick als gering, ist aber im Vergleich zu ähnlichen Studien eher im oberen Feld angesiedelt. Durch den retrospektiven Ansatz und einer fehlenden Randomisierung sowie Kontrollgruppe sind die Ergebnisse dieser Studie und ihre Interpretation eingeschränkt. Beim klinischen Outcome fehlt die zur Vergleichbarkeit von neurologischen Studien eingeführte Reevaluation der mRS nach 90 Tagen. Die Katheteranalyse wurde durch die retrospektiv nicht eindeutige Modellzuordnung in zehn Fällen abgeschwächt. Des Weiteren fehlt eine unabhängige Auswertung des angiographischen Bildmaterials, weshalb eine ungewollt favorisierte Beurteilung von höheren TICI - Raten nicht auszuschließen ist.

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Primäre Aspirationstechnik eine sichere und effektive Methode zur Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls bei großen Gefäßverschlüssen ist. Bei erfolgreicher Primärer Aspirationsthrombektomie sind die Hauptvorteile eine hohe Rate von Patienten mit gutem neurologischen Outcome und erfolgreicher Rekanalisierung, eine geringe Anzahl von Komplikationen und kurze Interventionsdauer. Des Weiteren kann aus dieser und anderen vergleichbaren Studien abgeleitet werden, dass die Aspirationsthrombektomie als eigenständige Methode in der Mechanischen Thrombektomie vergleichbar gute Ergebnisse wie die der Stent Retriever erzielen kann. Um dies zu belegen, müssen jedoch erst große multizentrische und kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt werden, um die Ergebnisse der Aspirationsthrombektomie mit denen der Stent Retriever zu vergleichen.

Diese Studie zeigt auch, dass, wenn die Primäre Aspiration ohne Verwendung von sekundären Stent Retrievern erfolgreich ist, mit einem noch höheren Patientenanteil mit gutem klinischen Outcome sowie sehr hohen Raten von erfolgreichen Rekanalisierungsergebnissen gerechnet werden kann. Ein weiterer Vorteil der erfolgreichen Primären Aspiration ist die äußerst kurze Interventionsdauer, welche von größter Bedeutung ist, da das Grundprinzip jeder Schlaganfalltherapie „Time is Brain“ lautet. Dennoch glückt die Aspirationstechnik nicht in allen Fällen. In Zukunft wird es von Bedeutung sein, zu analysieren, welche Faktoren (wie z.B. Thrombushistologie, Verschlusslokalisierung, Gefäßpathologien, Kathetermodell) den Einsatz eines sekundären Stent Retrievers wahrscheinlich machen. So wäre es möglich, den Anteil erfolgreicher Primärer Aspirationsthrombektomie weiter zu erhöhen und eine weitere Vergrößerung der Gruppe mit exzellenten Rekanalisierungsergebnissen und gutem klinischen Outcome zu erzielen.

Im Rahmen der technischen Entwicklung der Aspirationskatheter hin zu immer größeren und leichter navigierbaren Kathetern wurde die Aspirationsthrombektomie deutlich effektiver und könnte ausblickend ebenfalls zu noch höheren Raten von erfolgreicher Primärer Aspiration führen. In der Analyse der Effektivität der Primären Aspirationstechnik in den beiden häufigsten Verschlusslokalisationen (MCA vs. tACI) war die Wirksamkeit in der kleinlumigeren MCA höher. Die Hypothese, dass der Aspirationskatheter

effektiver ist, je vollständiger er das Gefäßlumen ausfüllt, wurde auch durch die bessere Wirksamkeit des größeren Penumbra ACE64 (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) in der MCA bestätigt. Hieraus lässt sich schlußfolgern, dass die Größe des verschlossenen Gefäßes als auch der innere Durchmesser der Katheter die Aspirationseffektivität beeinflussen. Durch noch größere distale Diameter und somit besserer Gefäßausfüllung des Katheters würden adäquatere Aspirationskräfte auf die gefäßabhängige Thrombuslast wirken und Thromben häufiger in Gänze geborgen werden. Folglich könnten geringere Komplikationsraten durch weniger Fragmentation sowie noch bessere Rekanalisierungsergebnisse und eine höhere Rate an gutem klinischen Outcome erwartet werden.

6. Bibliografie

1. (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333:1581-1587
 2. (2009) The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40:2761-2768
 3. Abou-Chebl A, Bajzer CT, Krieger DW, Furlan AJ, Yadav JS (2005) Multimodal Therapy for the Treatment of Severe Ischemic Stroke Combining GPIIb/IIIa Antagonists and Angioplasty After Failure of Thrombolysis. *Stroke* 36:2286-2288
 4. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD (1999) Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53:126-131
 5. Albers GW, Olivot J-M Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *The Lancet* 369:249-250
 6. Alfke K, Jansen O (2006) Endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. *Hämostaseologie* 26:326-333
 7. Arai D, Ishii A, Chihara H, Ikeda H, Miyamoto S (2016) Histological examination of vascular damage caused by stent retriever thrombectomy devices. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 8:992-995
 8. Bakhai A (2004) The burden of coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics* 22 Suppl 4:11-18
 9. Balasubramanian A, Mitchell P, Dowling R, Yan B (2015) Evolution of Endovascular Therapy in Acute Stroke: Implications of Device Development. *J Stroke* 17:127-137
 10. Bhatia R, Shobha N, Menon BK, Bal SP, Kochar P, Palumbo V, Wong JH, Morrish WF, Hudon ME, Hu W, Coutts SB, Barber PA, Watson T, Goyal M, Demchuk AM, Hill MD (2014) Combined full-dose IV and endovascular thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Int J Stroke* 9:974-979
-

11. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W (1996) Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 27:875-881
 12. 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 (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893-903
 13. Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Buhlmann M, Pult F, Arnold M, Schroth G, Jung S, Mattle HP, Gralla J, Fischer U (2016) Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis. *Stroke* 47:1037-1044
 14. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864-870
 15. Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, Dowling RJ, Dewey H, Brooks M, Miteff F, Levi C, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Kleinig T, Scroop R, Chryssidis S, Barber A, Hope A, Moriarty M, McGuinness B, Wong AA, Coulthard A, Wijeratne T, Lee A, Jannes J, Leyden J, Phan TG, Chong W, Holt ME, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM (2014) A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke* 9:126-132
 16. Chueh J-Y, Kühn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ (2013) Reduction in Distal Emboli With Proximal Flow Control During Mechanical Thrombectomy. A Quantitative In Vitro Study 44:1396-1401
 17. Chueh JY, Wakhloo AK, Gounis MJ (2012) Effectiveness of mechanical endovascular thrombectomy in a model system of cerebrovascular occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1998-2003
-

18. Chueh JY, Puri AS, Wakhloo AK, Gounis MJ (2016) Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT. *J Neurointerv Surg* 8:197-202
 19. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904-913
 20. Costalat V, Lobotesis K, Machi P, Mourand I, Maldonado I, Heroum C, Vendrell JF, Milhaud D, Riquelme C, Bonafé A, Arquizan C (2012) Prognostic factors related to clinical outcome following thrombectomy in ischemic stroke (RECOAST Study). 50 patients prospective study. *European Journal of Radiology* 81:4075-4082
 21. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L, et al. (2017) Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: A pooled analysis of the swift and star studies. *JAMA Neurology*
 22. Deb P, Sharma S, Hassan KM Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17:197-218
 23. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998) PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke* 29:4-11
 24. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, Zaidat OO, Frei D, von Kummer R, Cockroft KM, Khatri P, Liebeskind DS, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP (2014) Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology* 273:202-210
 25. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, Eesa M, Ryckborst KJ, Kamal N, Patil S, Mishra S, Almekhlafi M, Randhawa PA, Roy D, Willinsky R, Montanera W, Silver FL, Shuaib A, Rempel J, Jovin T, Frei D, Sapkota B, Thornton JM, Poppe A, Tampieri D, Lum C, Weill A, Sajobi TT, Hill MD (2015) Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. *Int J Stroke* 10:429-438
-

26. Deshaies EM (2013) Tri-axial system using the Solitaire-FR and Penumbra Aspiration Microcatheter for acute mechanical thrombectomy. *J Clin Neurosci* 20:1303-1305
 27. DGN (2015) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015).
 28. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, Woo D, Kanter D, Jauch E, Carrozzella J, Spilker J, Broderick J (2000) Combined Intravenous and Intra-Arterial Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 31:2552-2557
 29. Fiehler J, Gerloff C (2015) Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Dtsch Arztebl International* 112:830-836
 30. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP (2005) NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 36:2121-2125
 31. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH (2011) Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation* 123:750-758
 32. Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YB, Majoie CB, Dippel DW (2014) MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:343
 33. Frei D, Gerber J, Turk A, McPherson M, Heck D, Hui F, Joseph G, Jahan R, Miskolczi L, Carpenter J, Grobelny T, Goddard J, Turner RD, Huddle D, Bellon R, Chaudry I (2013) The SPEED study: initial clinical evaluation of the Penumbra novel 054 Reperfusion Catheter. *J Neurointerv Surg* 5 Suppl 1:i74-76
 34. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF (2013) What is meant by "TICI"? *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1792-1797
 35. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama* 282:2003-2011
-

36. Gascou G, Lobotesis K, Machi P, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, Eker O, Mercier G, Mourand I, Arquizan C, Bonafe A, Costalat V (2014) Stent retrievers in acute ischemic stroke: complications and failures during the perioperative period. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:734-740
 37. Gerber JC, Daubner D, Kaiser D, Engellandt K, Haedrich K, Mueller A, Puetz V, Linn J, Abramyuk A (2017) Efficacy and safety of direct aspiration first pass technique versus stent-retriever thrombectomy in acute basilar artery occlusion—a retrospective single center experience. *Neuroradiology*:1-8
 38. Grotta JC, Hacke W (2015) Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke* 46:1447-1452
 39. Grunwald IQ, Walter S, Papanagiotou P, Krick C, Hartmann K, Dautermann A, Fassbender K, Haass A, Bolar LJ, Reith W, Roth C (2009) Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. *Eur J Neurol* 16:1210-1216
 40. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ (1988) Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 19:1216-1222
 41. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. (1995) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 274:1017-1025
 42. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008) Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 359:1317-1329
 43. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D (2003) Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34:e109-137
 44. Hirsch JA, Yoo AJ, Nogueira RG, Verduzco LA, Schwamm LH, Pryor JC, Rabinov JD, Gonzalez RG (2009) Case volumes of intra-arterial and intravenous treatment of ischemic stroke in the USA. *J Neurointerv Surg* 1:27-31
-

45. Hu YC, Stiefel MF (2016) Force and aspiration analysis of the ADAPT technique in acute ischemic stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 8:244-246
 46. Humphries W, Hoit D, Doss VT, Elijevich L, Frei D, Loy D, Dooley G, Turk AS, Chaudry I, Turner R, Mocco J, Morone P, Fiorella D, Siddiqui A, Mokin M, Arthur AS (2015) Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 7:90-94
 47. Investigators IS (2004) Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35:904-911
 48. Jankowitz B, Aghaebrahim A, Zirra A, Spataru O, Zaidi S, Jumaa M, Ruiz-Ares G, Horowitz M, Jovin TG (2012) Manual aspiration thrombectomy: adjunctive endovascular recanalization technique in acute stroke interventions. *Stroke* 43:1408-1411
 49. Jankowitz B, Grandhi R, Horev A, Aghaebrahim A, Jadhav A, Linares G, Jovin T (2015) Primary manual aspiration thrombectomy (MAT) for acute ischemic stroke: safety, feasibility and outcomes in 112 consecutive patients. *J Neurointerv Surg* 7:27-31
 50. Jansen O, Brückmann H (2011) Interventionelle Therapie des Schlaganfalls (Stuttgart New York, Thieme).
 51. Kabbasch C, Mohlenbruch M, Stampfl S, Mpotsaris A, Behme D, Liebig T (2016) First-line lesional aspiration in acute stroke thrombectomy using a novel intermediate catheter: Initial experiences with the SOFIA. *Interv Neuroradiol* 22:333-339
 52. Kane AG, Dillon WP, Barkovich AJ, Norman D, Dowd CF, Kane TT (1996) Reduced caliber of the internal carotid artery: a normal finding with ipsilateral absence or hypoplasia of the A1 segment. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1295-1301
 53. Kang D-H, Kim Y-W, Hwang Y-H, Park J, Hwang J-H, Kim Y-S (2013) Switching Strategy for Mechanical Thrombectomy of Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation. *Stroke* 44:3577-3579
 54. Kass-Hout T, Kass-Hout O, Mokin M, Thesier DM, Yashar P, Orion D, Jahshan S, Hopkins LN, Siddiqui AH, Snyder KV, Levy EI (2014) Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke? *World Neurosurg* 82:e453-458
-

55. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA (2014) Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13:567-574
56. 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 (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:914-923
57. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO (2012) Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 79:1781-1787
58. Kowoll A, Weber A, Mpotsaris A, Behme D, Weber W (2015) Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center. *J Neurointerv Surg* 8:230-234
59. Kowoll A, Weber A, Mpotsaris A, Behme D, Weber W (2016) Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center. *J Neurointerv Surg* 8:230-234
60. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigele J, Ustymowicz A, Hurst RW, Cucchiara BL, Messe SR (2006) Carotid Artery Diameter in Men and Women and the Relation to Body and Neck Size. *Stroke* 37:1103-1105
61. Krings T, Mandell DM, Kiehl T-R, Geibprasert S, Tymianski M, Alvarez H, terBrugge KG, Hans F-J (2011) Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol* 7:547-559
62. Kurre W, Pérez MA, Horvath D, Schmid E, Bätzner H, Henkes H (2013a) Does Mechanical Thrombectomy in Acute Embolic Stroke Have Long-term Side Effects on Intracranial Vessels? An Angiographic Follow-up Study. *CardioVascular and Interventional Radiology* 36:629-636
63. Kurre W, Vorlaender K, Aguilar-Perez M, Schmid E, Bätzner H, Henkes H (2013b) Frequency and relevance of anterior cerebral artery embolism caused by mechanical thrombectomy of middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1606-1611
-

-
64. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K (1993) Do stroke units save lives? *Lancet* 342:395-398
65. Lee JS, Hong JM, Lee SJ, Joo IS, Lim YC, Kim SY (2013) The combined use of mechanical thrombectomy devices is feasible for treating acute carotid terminus occlusion. *Acta Neurochir (Wien)* 155:635-641
66. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695-1703
67. Leker RR, Pikis S, Gomori JM, Cohen JE (2015) Is Bridging Necessary? A Pilot Study of Bridging versus Primary Stentriever-Based Endovascular Reperfusion in Large Anterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:1163-1167
68. Madjidyar J, Hermes J, Freitag-Wolf S, Jansen O (2015) Stent-thrombus interaction and the influence of aspiration on mechanical thrombectomy: evaluation of different stent retrievers in a circulation model. *Neuroradiology* 57:791-797
69. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, Ovbiagele B, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Vespa PM, Selco S, Rajajee V, Kim D, Sanossian N, Saver JL (2006) Analysis of Thrombi Retrieved From Cerebral Arteries of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 37:2086-2093
70. Meyer J, Gilroy J, Barnahrt M, al. e (1963) Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion. *Neurology* 13:927-937
71. Meyer J, Gilroy J, Barnahrt M, al. e (1965) Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Randomized evaluation of intravenous streptokinase.:200-213
72. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR (2010) Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 41:2612-2617
73. Möhlenbruch MA, Kabbasch C, Kowoll A, Broussalis E, Sonnberger M, Müller M, Wiesmann M, Trenkler J, Killer-Oberpfalzer M, Weber W, Mpotsaris A,
-

Bendszus M, Stampfl S (2016) Multicenter experience with the new SOFIA Plus catheter as a primary local aspiration catheter for acute stroke thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery*

74. Mokin M, Kass-Hout T, Levy EI (2012) Solitaire FR—A Promising New Device for Acute Ischemic Stroke Treatment. *World Neurosurgery* 78:557-558

75. Molina CA, Chamorro A, Rovira A, de Miquel A, Serena J, Roman LS, Jovin TG, Davalos A, Cobo E (2015) REVASCAT: a randomized trial of revascularization with SOLITAIRE FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset. *Int J Stroke* 10:619-626

76. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB (2016) Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 133:e38-60

77. NINDS (2003). National Institute of Health Stroke Scale (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)

78. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 380:1231-1240

79. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T (2007) Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38:2633-2639

80. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG (2013) Forecasting the Future of Stroke in the United States. A Policy Statement From the American Heart Association and American Stroke Association 44:2361-2375

81. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Politi M, Fassbender K, Haass A, Reith W (2010) Treatment of Acute Cerebral Artery Occlusion With a Fully Recoverable Intracranial Stent. A New Technique 121:2605-2606
 82. Papanagiotou P, Reith W, Kastrup A, Roth C (2014) Current Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *Interv Cardiol Clin* 3:145-167
 83. Papanagiotou P, White CJ (2016) Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *JACC Cardiovasc Interv* 9:307-317
 84. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Besselmann M, Moreno A, Schroth G, Alamovitch S, Arquizan C, Dohmen C, Killer-Oberpfalzer M, Broussalis E, Krause L, Lopez-Ibor L, Macho J, Amaro S, Menon B, Millán M, Miteff F, Faulder K, Piotin M, Weber R, Parrilla G (2013) Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44:2802-2807
 85. Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P (2016) A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg*
 86. Pierot L, Derdeyn C (2015) Interventionalist Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke*
 87. Pierot L, Soize S, Benaissa A, Wakhloo AK (2015) Techniques for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. From Intra-Arterial Fibrinolytics to Stent-Retrievers 46:909-914
 88. Power S, Matouk C, Casaubon LK, Silver FL, Krings T, Mikulis DJ, Mandell DM (2014) Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke. Effects of Embolism and Mechanical Thrombectomy on the Arterial Wall 45:2330-2334
 89. Prothmann S, Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Zimmer C, Kaesmacher J, Lucia K, Maegerlein C (2017) Aspiration thrombectomy in clinical routine interventional stroke treatment : Is this the end of the stent retriever era? *Clin Neuroradiol*
 90. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR (2009) Exploring the reliability of the modified rankin scale. *Stroke* 40:762-766
 91. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Kim SH, Shatla AA, Ringer AJ, Lopes DK, Guterman LR, Hopkins LN (2001) Intra-arterial third-generation recombinant
-

tissue plasminogen activator (reteplase) for acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 49:41-48; discussion 48-50

92. Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, Roberts T (2015) Intravenous thrombolysis outcomes in patients presenting with large vessel acute ischemic strokes--CT angiography-based prognosis. *J Neuroimaging* 25:238-242

93. Rai AT, Evans K, Riggs JE, Hobbs GR (2016) Intravenous thrombolysis of large vessel occlusions is associated with higher hospital costs than small vessel strokes: a rationale for developing stroke severity-based financial models. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 8:423-428

94. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. I. General considerations. *Scott Med J* 2:127-136

95. Raychev R, Saver JL (2012) Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke. *Neurol Clin Pract* 2:231-235

96. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011) The Importance of Size. Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length 42:1775-1777

97. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN (2001) Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 48:1282-1288; discussion 1288-1290

98. Romano DG, Cioni S, Vinci SL, Pero G, Comelli C, Comai A, Peschillo S, Mardighian D, Castellan L, Resta F, Piano MG, Comelli S, Barletta L, Puliti A, Leonini S, Bracco S (2017) Thromboaspiration technique as first approach for endovascular treatment of acute ischemic stroke: initial experience at nine Italian stroke centers. *J Neurointerv Surg* 9:6-10

99. Saver JL, Levine SR (2010) Alteplase for ischaemic stroke—much sooner is much better. *The Lancet* 375:1667-1668

100. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380:1241-1249

101. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R (2015) Solitaire with the Intention for Thrombectomy as

Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 10:439-448

102. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL (2000) MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* 31:1672-1678

103. 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 (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205-1212

104. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, Donnarumma R, Rapp K, Sailor S (1997) Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 29:384-392

105. Spiotta AM, Hussain MS, Sivapatham T, Bain M, Gupta R, Moskowitz SI, Hui FK (2011) The versatile distal access catheter: the Cleveland Clinic experience. *Neurosurgery* 68:1677-1686; discussion 1686

106. Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT, Turk AS (2015) Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. *J Neurointerv Surg* 7:2-7

107. Suarez JI, Sunshine JL, Tarr R, Zaidat O, Selman WR, Kernich C, Landis DMD (1999) Predictors of Clinical Improvement, Angiographic Recanalization, and Intracranial Hemorrhage After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 30:2094-2100

108. Tarasow E, Abdulwahed Saleh Ali A, Lewszuk A, Walecki J (2007) Measurements of the middle cerebral artery in digital subtraction angiography and MR angiography. *Med Sci Monit* 13 Suppl 1:65-72

109. Thomalla G, Fiehler J (2016) Endovaskuläre Schlaganfallbehandlung vor dem Hintergrund der aktuellen positiven klinischen Studien. *Der Nervenarzt* 87:433-448

110. TIMI Study Group (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 312:932-936

-
111. Tomsick TA, Yeatts SD, Liebeskind DS, Carrozzella J, Foster L, Goyal M, von Kummer R, Hill MD, Demchuk AM, Jovin T, Yan B, Zaidat OO, Schonewille W, Engelter S, Martin R, Khatri P, Spilker J, Palesch YY, Broderick JP (2015) Endovascular revascularization results in IMS III: intracranial ICA and M1 occlusions. *J Neurointerv Surg* 7:795-802
112. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, Spiotta A, Mokin M, Dewan M, Quarfordt S, Battenhouse H, Turner R, Chaudry I (2014a) ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 6:260-264
113. Turk AS, Spiotta A, Frei D, Mocco J, Baxter B, Fiorella D, Siddiqui A, Mokin M, Dewan M, Woo H, Turner R, Hawk H, Miranpuri A, Chaudry I (2014b) Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 6:231-237
114. Turk AS, Turner R, Spiotta A, Vargas J, Holmstedt C, Ozark S, Chalela J, Turan T, Adams R, Jauch EC, Battenhouse H, Whitsitt B, Wain M, Chaudry MI (2015) Comparison of endovascular treatment approaches for acute ischemic stroke: cost effectiveness, technical success, and clinical outcomes. *J Neurointerv Surg* 7:666-670
115. Turk AS, 3rd, Campbell JM, Spiotta A, Vargas J, Turner RD, Chaudry MI, Battenhouse H, Holmstedt CA, Jauch E (2014c) An investigation of the cost and benefit of mechanical thrombectomy for endovascular treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 6:77-80
116. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhaupl KM (1997) Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1929-1934
117. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604-607
118. Vargas J, Spiotta A, Fargen K, Turner R, Chaudry I, Turk A (2016) Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*
119. Walmsley JG, Campling MR, Chertkow HM (1983) Interrelationships among wall structure, smooth muscle orientation, and contraction in human major cerebral arteries. *Stroke* 14:781-790
-

-
120. Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, Heddier M, Stauder M, Stracke P, Berger K, Chapot R (2016) Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*
121. Yoo AJ, Frei D, Tateshima S, Turk AS, Hui FK, Brook AL, Heck DV, Hirsch JA (2012) The Penumbra Stroke System: a technical review. *J Neurointerv Surg* 4:199-205
122. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, Sayre JW, Murayama Y, Vinuela F (2012) The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:643-648
123. Yuki I, Kan I, Golshan A, Sohn J, Murayama Y, Vinters HV, Vinuela F (2013) A swine model to analyze arterial structural changes induced by mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:E87-90
124. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS (2013) Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. A Consensus Statement 44:2650-2663
125. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K (1982) [Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 107:728-731
126. Zhu W, Churilov L, Campbell BC, Lin M, Liu X, Davis SM, Yan B (2014) Does large vessel occlusion affect clinical outcome in stroke with mild neurologic deficits after intravenous thrombolysis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:2888-2893
-

7. Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden publiziert und in Form von Vorträgen präsentiert.

Publikation:

Meyer L, Politi M, Alexandrou M, Roth C, Brunner F, Kastrup A, Papanagiotou P. *Primary Aspiration Technique in Endovascular Stroke Treatment. Hell J Radiol* 2017; 2(2): 00-00.

Kongressbeitrag:

„Primary aspiration technique in acute stroke treatment with ACE 64 in 121 patients“

M. Alexandrou, M. Politi, **L. Meyer**, C. Roth, P. Papanagiotou; Bremen/DE
European Congress of Radiology; 1-5.03.2017, Wien, Österreich.

8. Danksagung

Für die Überlassung des außerordentlich aktuellen und interessanten Themas, die sehr gute Betreuung und flexible Unterstützung möchte ich Herrn PD. Dr. Papanagiotou besonders danken. Die unkomplizierte Herangehensweise und das Aufzeigen eines roten Fadens während der gesamten Zeit verschaffte mir eine sehr zuversichtliche Arbeitsatmosphäre. Ebenso danke ich auch dem gesamten Team der Neuroradiologie Bremen-Mitte das mir immer sehr freundlich und hilfsbereit zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich herzlichst meinen geliebten Eltern und meinen Geschwistern für die immer dagewesene und uneingeschränkte Unterstützung. Dieser Rückhalt hat mir geholfen die schwierigeren Phasen zu bewältigen und die Leichten zu genießen.
