

Ortenau Klinikum Lahr

Institut für Radiologie und Neuroradiologie

**Vergleich unterschiedlicher Techniken der mechanischen  
Thrombektomie beim Schlaganfall: Systematische Analyse  
in einem in vitro Flussmodell**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Gemidji, Sergei**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Brodoefel  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Bender

Tag der Disputation: 14.03.2024

***Für meine lieben Eltern***

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Definition und Epidemiologie .....	9
1.2 Anatomische Grundlagen .....	9
1.3 Infarktkern und Penumbra .....	11
1.4 Diagnostik .....	11
1.5 Graduierung der Reperfusion .....	13
1.6 Reperfusionstherapie .....	15
1.7 Systeme der mechanischen Therapie .....	16
1.8 Distale Embolien und Thrombuskomposition.....	20
1.9 Klinische Relevanz, Ziel und Fragestellung der Studie.....	21
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
2.1 In vitro Flussmodell .....	24
2.2 Herstellung von standardisierten Thromben .....	27
2.3 Angiographie .....	31
2.4 Verwendete Thrombektomie- <i>Devices</i> .....	32
2.5 Einschwenken des Thrombus in das M1-Segment .....	34
2.6 Durchführung der Thrombektomien .....	34
2.7 Auswertungsmethoden .....	37
2.7.1 Rekanalisationserfolg .....	37
2.7.2 Distale Embolien .....	37
2.7.3 Datenauswertung.....	38
2.8 Ethik .....	39
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1 Versuchsreihe 1 .....	40
3.1.1 Rekanalisation .....	40
3.1.2 Mikroembolien (< 1 mm) .....	41

3.1.3	Fragmente ( $\geq 1$ mm) .....	45
3.2	Versuchsreihe 2 .....	48
3.2.1	Rekanalisation .....	48
3.2.2	Mikroembolien ( $< 1$ mm) .....	49
3.2.3	Fragmente ( $\geq 1$ mm) .....	53
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	55
3.3.1	Versuchsreihe 1 .....	55
3.3.2	Versuchsreihe 2 .....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
4.1	Limitationen und Vorzüge des Experiments .....	57
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	59
4.3	Schlussfolgerung .....	67
4.4	Ausblick.....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>80</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACA</b> .....	Arteria cerebri anterior
<b>ACI</b> .....	Arteria carotis interna
<b>ACM</b> .....	Arteria cerebri media
<b>ADAPT</b> .....	<i>A Direct Aspiration First Pass Technique</i>
<b>CBF</b> .....	Zerebraler Blutfluss ( <i>cerebral blood flow</i> )
<b>CT</b> .....	Computertomographie
<b>CTA</b> .....	Computertomographische Angiographie
<b>CTP</b> .....	Computertomographische Perfusionsmessung
<b>eTICI</b> .....	<i>Expanded Thrombolysis in Cerebral Infarction Score</i>
<b>F</b> .....	<i>French</i>
<b>FDA</b> .....	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IQR</b> .....	Interquartilsabstand ( <i>interquartile range</i> )
<b>IVT</b> .....	Intravenöse Thrombolyse
<b>mRS</b> .....	<i>Modified Rankin Scale</i>
<b>MRT</b> .....	Magnetresonanztomographie
<b>MT</b> .....	Mechanische Thrombektomie
<b>mTICI</b> .....	<i>Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score</i>
<b>NIHSS</b> .....	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
<b>TICI</b> .....	<i>Thrombolysis in Cerebral Infarction Score</i>
<b>TIMI</b> .....	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction Score</i>

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Vorderer Kreislauf in der Digitalen Subtraktionsangiographie..	10
<b>Abbildung 2:</b> Flussmodell .....	25
<b>Abbildung 3:</b> Versuchsaufbau .....	26
<b>Abbildung 4:</b> Vorderer Kreislauf im Modell .....	27
<b>Abbildung 5:</b> Thrombenherstellung in Silikonschläuchen .....	29
<b>Abbildung 6:</b> Aus porzinem Vollblut und Thrombin hergestellter Thrombus ...	29
<b>Abbildung 7:</b> Kontrolle des Thrombusdurchmessers.....	30
<b>Abbildung 8:</b> Waschen der Thromben in einer Kochsalzlösung .....	30
<b>Abbildung 9:</b> Biplanare Angiographieanlage .....	31
<b>Abbildung 10:</b> Angiographisches Ausgangsbild im Modell .....	32
<b>Abbildung 11:</b> Thrombotisch verschlossenes M1-Segment im Modell .....	34
<b>Abbildung 12:</b> Koaxialsystem .....	36
<b>Abbildung 13:</b> Präsenz von Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 1) .....	41
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl der Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 1) .....	42
<b>Abbildung 15:</b> Präsenz von Fragmenten ( $\geq$ 1 mm) (Versuchsreihe 1) .....	45
<b>Abbildung 16:</b> Anzahl der Fragmente ( $\geq$ 1 mm) (Versuchsreihe 1) .....	46
<b>Abbildung 17:</b> Präsenz von Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 2) .....	49
<b>Abbildung 18:</b> Anzahl der Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 2) .....	50
<b>Abbildung 19:</b> Präsenz von Fragmenten ( $\geq$ 1 mm) (Versuchsreihe 2) .....	53
<b>Abbildung 20:</b> Anzahl der Fragmente ( $\geq$ 1 mm) (Versuchsreihe 2) .....	54

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> TIMI Score .....	13
<b>Tabelle 2:</b> TICI Score .....	14
<b>Tabelle 3:</b> mTICI Score .....	14
<b>Tabelle 4:</b> eTICI Score .....	15
<b>Tabelle 5:</b> Thrombektomieerfolg (Versuchsreihe 1) .....	40
<b>Tabelle 6:</b> Thrombektomieerfolg (Versuchsreihe 2) .....	48

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Definiert wird der Schlaganfall als eine vaskuläre Erkrankung des Gehirns, die infolge einer Ischämie oder einer Hirnblutung zu einer plötzlichen Schädigung von Hirngewebe führt (1). Mit ca. 80 % sind die ischämischen Schlaganfälle deutlich häufiger als die hämorrhagischen Infarkte mit ca. 20 % (2). Weltweit ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache und der zweithäufigste Grund für Behinderungen (3). Jährlich erleiden in Deutschland ca. 262 000 Menschen einen Schlaganfall, wovon etwa 66 000 wiederholte und ca. 196 000 erstmalige Schlaganfälle sind (4). Laut Feigin et al. beträgt das Lebenszeitrisko für erwachsene Männer und Frauen ab 25 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden ca. 25 % (5).

## 1.2 Anatomische Grundlagen

Die Blutversorgung des Gehirns wird über einen vorderen und hinteren Kreislauf gewährleistet. Der vordere Kreislauf bezieht seine Blutzufuhr über die paarig angelegte Arteria carotis interna (ACI) (Karotisstromgebiet). Der hintere Kreislauf wird von der ebenfalls paarig angelegten Arteria vertebralis bzw. nach der Fusion beider Vertebralarterien von der Arteria basilaris gespeist (vertebro-basiläres Stromgebiet). Beide Kreisläufe stehen im Bereich der Schädelbasis durch den sogenannten Circulus arteriosus cerebri in Verbindung. Die ACI teilt sich im terminalen, supraklinoidalen Segment (Pars cerebralis) im Bereich der Schädelbasis in ihre 2 endständigen Äste, die Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA), auf (siehe Abbildung 1, S.10). Dabei stellt die ACM die direkte seitwärts gerichtete Fortsetzung der ACI dar. Die ACA zeigt in der Regel einen hierzu rechtwinkligen Ursprung nach medial gerichtet. Aus diesem Grund wird die ACI-Aufzweigung auch als Karotis-T bezeichnet.



**Abbildung 1:** Vorderer Kreislauf in der Digitalen Subtraktionsangiographie  
a) Arteria carotis interna, b) Arteria cerebri anterior, c) Arteria cerebri media (M1-Segment),  
d) Truncus superior (M2-Segment), e) Truncus inferior (M2-Segment)  
(Quelle: Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Ortenau Klinikum Lahr)

Die ACM wird in ihrem Verlauf von der Hirnbasis bis zur Hirnoberfläche üblicherweise in 4 Segmente unterteilt. Zunächst verläuft der Hauptstamm der ACM entlang der Hirnbasis als Pars sphenoidalis (M1-Segment) und gibt hier kleine perforierende Äste an die Stammganglien und kortikospinalen Trakte ab. Das M1-Segment teilt sich in 4 unterschiedlich häufige Varianten auf: Bifurkation, Trifurkation, Aufzweigung in 4 nahezu gleich starke Äste oder es besteht ein einzelner Stamm ohne gleichmäßig starke Verzweigung (6). Die häufigste Variante ist in ca. 64-90 % der Fälle die Bifurkation (7). Hier teilt sich die ACM in einen sogenannten Truncus superior und Truncus inferior. Anschließend verläuft die ACM als Pars insularis (M2-Segment) durch den Sulcus lateralis vorbei an der Insula. Der weiter distale Verlauf entlang des Operculums wird als Pars opercularis (M3-Segment) bezeichnet. Die kortikalen Endäste der ACM an der Großhirnrinde bilden die Pars terminalis (M4-Segment). Der Truncus inferior stellt in den meisten Fällen den dominanten Ast der ACM dar und versorgt den

Temporallappen und einen Großteil des Parietallappens (6). Im Territorium des Truncus superior liegt der Frontallappen und je nach Dominanz größere oder kleinere Anteile des Parietallappens.

### **1.3 Infarktkern und Penumbra**

Der zerebrale Blutfluss (CBF) beträgt im Normalfall ca. 50-60 ml/100 g Gewebe/min (8). Senkungen des CBF auf Werte bis zu 20 ml/100 g/min können aufgrund der zerebralen Autoregulation noch folgenlos toleriert werden (9). Bei einer Hirndurchblutung zwischen 20 ml/100 g/min und 8-10 ml/100 g/min treten neurologische Funktionsstörungen auf, die jedoch nach einer raschen Wiederherstellung der normalen Durchblutung reversibel sein können (9). Kommt es infolge eines Gefäßverschlusses zu einer Ischämie mit Reduktion der Durchblutung unter ein kritisches Niveau von 8 ml/100 g/min, folgt ein irreversibler Zelluntergang (8). Auch eine zeitnahe Revaskularisation kann das betroffene Hirngewebe nicht mehr retten. Hierbei spricht man vom Infarktkern, der im Zentrum der Ischämie liegt. Je nach kollateraler Blutversorgung zeigt sich im ischämischen Areal ein zu den Randzonen ansteigender Durchblutungsgradient mit hier gestörtem Funktions-, jedoch noch erhaltenem Strukturstoffwechsel des Hirngewebes (9). Diese Randzone des Infarktgebiets unmittelbar angrenzend an den Infarktkern wird als Penumbra (*tissue at risk*) bezeichnet und ist durch eine rasche Wiederherstellung der Durchblutung vor einem endgültigen Zelltod noch zu retten (9).

### **1.4 Diagnostik**

Zu den wichtigsten Standbeinen der Schlaganfalldiagnostik zählt zum einen die klinische Untersuchung und zum anderen die neuroradiologische Bildgebung. Mit der Einführung der Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (CT) konnte, vergleichbar zur Magnetresonanztomographie (MRT), ein multimodales Untersuchungsprotokoll, bestehend aus einer nativen CT, einer computertomographischen Angiographie (CTA) und einer computertomographischen Perfusionsmessung (CTP), etabliert werden (6). Aufgrund der unterschiedlichen

Therapiekonzepte ist im ersten Schritt der Diagnostik die Differenzierung zwischen einem ischämischen Schlaganfall und einer intrakraniellen Blutung von zentraler Bedeutung. Hierfür wird in der Regel die native kraniale CT eingesetzt.

Die CTP ist eine Methode, mit deren Hilfe der Blutfluss durch das Gehirn infolge einer dynamischen CT-Messung mit An- und Abflutung von Kontrastmittel durch das Hirnparenchym quantifiziert werden kann (10). Hierdurch können mithilfe einer speziellen *Software* farbkodierte, funktionelle Karten der Hirndurchblutung erstellt und anschließend interpretiert werden (11). Das Ziel der CTP in der Schlaganfalldiagnostik ist eine möglichst genaue Abschätzung der Größe des Infarktkerns und der Penumbra. Fußend auf eine Meta-Analyse von 5 randomisierten Studien (12-16), die den klinischen Benefit einer mechanischen Thrombektomie (MT) bei proximalen Verschlüssen im vorderen zerebralen Kreislauf im frühen Zeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn belegt (17), spielt die CTP in der Frühdiagnostik nur eine untergeordnete Rolle und wird für den routinemäßigen Einsatz zur Selektion von Patienten für eine Thrombektomie innerhalb des 6 Stunden Zeitfensters nicht empfohlen (18). Einen wichtigen Stellenwert hat die CTP im erweiterten Zeitfenster > 6 Stunden. Zwei randomisierte Studien (*DEFUSE 3* und *DAWN*), die ein relevantes *Mismatch* zwischen Infarktkern (definiert als rCBF < 30 %) und Penumbra (Tmax > 6 Sekunden) bzw. zwischen der Größe des Infarktkerns und der Schwere der Klinik (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) als Selektionskriterium für eine MT festlegten, konnten belegen, dass ausgewählte Patienten mit einem ACI- oder M1-Verschluss auch in einem Zeitfenster bis zu 16 bzw. 24 Stunden von einer MT profitieren können (19, 20). Zu den Einschlusskriterien nach *DEFUSE 3* gehört ein Zeitfenster von 6-16 Stunden, ein Infarktkernvolumen < 70 ml, ein Penumbravolumen ≥ 15 ml und ein *Mismatch* ≥ 1,8 (Penumbra zu Kern Ratio). Die Einschlusskriterien für eine MT im verlängerten Zeitraum bis zu 24 Stunden werden nach *DAWN* folgendermaßen definiert: Alter < 80 Jahre, NIHSS ≥ 10, Infarkt-Volumen < 31 ml; Alter < 80 Jahre, NIHSS ≥ 20, Infarkt-Volumen 31-50 ml; Alter ≥ 80 Jahre, NIHSS ≥ 10, Infarkt-Volumen ≤ 20 ml.

Der NIHSS ist ein weit verbreitetes, standardisiertes Testverfahren zur Einschätzung der Schwere eines Schlaganfalls. Im klinischen Alltag wird dieser

insbesondere im Rahmen der Akut-, aber auch zur Verlaufsdagnostik, eingesetzt. Er reicht von einem Punktwert 0 (unauffällig bzw. kein neurologisches Defizit) bis 42 (maximal schweres Defizit) (21).

Vervollständigt wird das multimodale CT-Untersuchungsprotokoll durch eine angiographische Darstellung der extra- und intrakraniellen, hirnversorgenden Arterien. Mit Hilfe dieser können mögliche thrombotische Verschlüsse oder hämodynamisch relevante Stenosen exakt lokalisiert werden.

## 1.5 Graduierung der Reperfusion

Zur Graduierung der Ergebnisse einer Rekanalisationstherapie wurden in der Vergangenheit verschiedene Klassifikationen eingeführt, die anhand der digitalen Subtraktionsangiographie eine standardisierte Bewertung der zerebralen Reperfusion nach erfolgter Intervention erlauben. Der im neuroradiologischen Alltag mit als erstes verwendete Reperfusionsscore war der aus der Kardiologie übernommene *Thrombolysis in Myocardial Infarction Score* (TIMI). Zu den heute gängigen Graduierungssystemen gehören der *Thrombolysis in Cerebral Infarction Score* (TICI), der *Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score* (mTICI) und der *Expanded Thrombolysis in Cerebral Infarction Score* (eTICI), die anhand der nachfolgenden Tabellen näher erklärt werden (siehe Tabelle 1-4, S.13-15).

### **Table 1: TIMI Score**

*Thrombolysis in Myocardial Infarction Score (TIMI). Standardisierter Score zur Graduierung der zerebralen Reperfusion nach erfolgter endovaskulärer Rekanalisationstherapie.*

*(Quelle: übersetzt und modifiziert nach Zaidat et al., 2013 (22))*

<b>TIMI</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>0</b>	Keine Perfusion: kein antegrader Fluss hinter der Okklusion
<b>1</b>	Penetration: schwacher antegrader Fluss über den Verschluss hinaus, jedoch mit unvollständiger Füllung der distalen Äste
<b>2</b>	Partielle Perfusion: verzögerter bzw. verlangsamter antegrader Fluss mit vollständiger Füllung der distalen Äste
<b>3</b>	Komplette Perfusion: normaler antegrader Fluss mit zeitgerechter Füllung sämtlicher distaler Äste

**Tabelle 2: TICI Score**

Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (TICI). Standardisierter Score zur Graduierung der zerebralen Reperfusion nach erfolgter endovaskulärer Rekanalisationstherapie.

(Quelle: übersetzt und modifiziert nach Higashida et al., 2003 (23))

TICI	Beschreibung
0	Keine Perfusion: kein antegrader Fluss hinter der Okklusion
1	Penetration mit minimaler Perfusion: Kontrastmittelpenetration hinter dem Verschluss mit minimaler Kontrastierung des zerebralen Gefäßbettes distal der Okklusion
2a	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung weniger als 2/3 des gesamten Gefäßterritoriums
2b	Partielle Perfusion: komplette, jedoch verlangsamte Füllung des Gefäßterritoriums
3	Komplette Perfusion: normaler antegrader Fluss mit zeitgerechter Füllung sämtlicher distaler Äste sowie normale Abflutung des Kontrastmittels

**Tabelle 3: mTICI Score**

Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (mTICI). Standardisierter Score zur Graduierung der zerebralen Reperfusion nach erfolgter endovaskulärer Rekanalisationstherapie.

(Quelle: übersetzt und modifiziert nach Zaidat et al., 2013 (22))

mTICI	Beschreibung
0	Keine Perfusion: kein antegrader Fluss hinter der Okklusion
1	Penetration: antegrader Fluss über den initialen Verschluss hinaus, jedoch nur mit minimaler Füllung der distalen Äste
2a	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung weniger als 50 % des Gefäßterritoriums des initial okkludierten Gefäßes
2b	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung mehr als 50 % des Gefäßterritoriums des initial okkludierten Gefäßes
3	Komplette Perfusion: normaler antegrader Fluss mit zeitgerechter Füllung sämtlicher distaler Äste sowie normale Abflutung des Kontrastmittels

**Tabelle 4:** eTICI Score

Expanded Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (eTICI). Standardisierter Score zur Graduierung der zerebralen Reperfusion nach erfolgter endovaskulärer Rekanalisationstherapie.

(Quelle: übersetzt und modifiziert nach Liebeskind et al., 2019 (24))

eTICI	Beschreibung
0	Keine Perfusion: kein antegrader Fluss hinter der Okklusion
1	Reduzierter Thrombus ohne distale Reperfusion
2a	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung von 1-49 % des Gefäßterritoriums
2b50	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung von 50-66 % des Gefäßterritoriums
2b67	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung von 67-89 % des Gefäßterritoriums
2c	Partielle Perfusion: unvollständige Perfusion mit Füllung von 90-99 % des Gefäßterritoriums
3	Komplette Perfusion von 100 %

## 1.6 Reperfusionstherapie

„Time is brain“. Der wichtigste Punkt einer erfolgreichen Reperfusionstherapie des ischämischen Schlaganfalls ist der frühzeitige Beginn einer Behandlung mit dem unmittelbaren Ziel der raschen Wiederherstellung eines Blutflusses zu den ischämischen, jedoch noch nicht infarzierten Hirnarealen. Die 2 Hauptsäulen der heutigen Therapie des ischämischen Schlaganfalls sind die intravenöse Thrombolyse (IVT) und die MT. Die 1995 in *The New England Journal of Medicine* publizierte *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA-Studie* (NINDS) zeigte für Patienten, die innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn eine systemische Lysetherapie mittels Alteplase (*engl. recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)*) erhielten, einen Benefit bezüglich des klinischen Outcomes in den ersten 3 Monaten (25). Daraufhin wurde die IVT für die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls zugelassen und war bis zum Jahr 2015 die einzige leitliniengerechte Reperfusionstherapie. Die *European Cooperative Stroke-Studie* (ECCAS III) aus dem Jahr 2008, eine randomisierte, placebokontrollierte Studie, zeigte einen positiven Effekt der IVT

bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn (26). Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die sich im Lysezeitfenster von 4,5 Stunden befinden und nach Ausschluss der absoluten Lyse-Kontraindikationen, eine IVT erhalten (27). In Anlehnung an jüngere positive Studienergebnisse können auch ausgewählte Patienten in einem verlängerten Zeitraum von 4,5-9 Stunden nach Symptombeginn oder im unklaren Zeitfenster von einer IVT profitieren (28-30). Eine deutlich limitierte Wirkung zeigt die IVT bei Verschlüssen der großen hirnversorgenden Arterien. Hier findet sich eine erfolgreiche Rekanalisationsrate von lediglich ca. 30 % (31). Dies ist darauf zurückzuführen, dass ab einer Thrombuslänge von 8 mm so gut wie keine Chance auf eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation durch eine alleinige IVT besteht (32). Seit dem Jahr 2015 erweist sich die MT beim ischämischen Schlaganfall als hochwirksame Methode zur Behandlung von schweren Schlaganfällen. Nach der Publikation 5 multizentrischer, randomisiert kontrollierter Studien, die allesamt die Überlegenheit der MT gegenüber der alleinigen IVT zeigten (12-16), wurde die Therapie großer Schlaganfälle mit relativ proximaler Lage der Emboli im vorderen zerebralen Gefäßbett quasi revolutioniert und die MT im Jahr 2015 in die S1-Leitlinie zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls aufgenommen. Die Methode erfuhr in entwickelten Gesundheitssystemen eine rasche Verbreitung und verbesserte die Prognose besonders schwerer Schlaganfälle deutlich (33).

## **1.7 Systeme der mechanischen Therapie**

Im Laufe der letzten Jahre erfuhr die mechanische Therapie großer Gefäßverschlüsse im vorderen zerebralen Kreislauf mit der Zulassung diverser Thrombektomie-*Devices* eine rasante Entwicklung. Grundsätzlich können die verschiedenen Systeme der mechanischen Therapie, abhängig vom Angriffspunkt im Gefäß, grob in 3 Gruppen unterteilt werden (34):

- Distale Systeme
- Proximale Systeme
- On-the-Spot-Systeme

Die distalen Systeme setzen hinter dem thrombotischen Verschluss an. Dabei muss der Thrombus zunächst passiert werden und das *Device* hinter dem Verschluss parkiert werden. Anschließend wird durch einen Rückzug des Systems versucht, das thrombotisch verschlossene Gefäß zu rekanalisieren. Bekanntester und zugleich historisch bedeutendster Vertreter dieses Systems ist der 2004 von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassene MERCI-Retriever (Concentric Medical, Mountain View, USA), der einen Meilenstein für die moderne Thrombektomieverfahren darstellt. Die heutige moderne Thrombektomie fußt insbesondere auf den Einsatz von proximalen und On-the-spot-Systemen. Zu den proximalen Systemen, die proximal des Thrombus ihre Wirkung entfalten, zählen vor allem die Aspirationskatheter. Selbstexpandierende Stent-Retriever, die innerhalb des Thrombus entfaltet und anschließend samt Thrombus entfernt werden, werden den On-the-spot-Systemen zugeordnet (34). Unter den Vertretern der Stent-Retriever ist insbesondere der Solitaire FR (Medtronic, Irvine, USA) zu nennen. Er war der erste weit verbreitete Stent-Retriever und wurde im Jahr 2012 von der FDA zugelassen. In der SWIFT-Studie aus dem Jahr 2012 konnte bezüglich der Reperfusionrate, der Mortalität und des klinischen Outcomes eine deutliche Überlegenheit des Solitaire FR gegenüber dem MERCI-Retriever demonstriert werden (35). Hierbei zeigte der Solitaire FR im Rahmen einer *Core-Lab*-Auswertung eine signifikant höhere Rekanalisationsrate (TIMI 2 oder 3) als der MERCI-Retriever (69 % vs. 30 %;  $p < 0,0001$ ). Die Mortalitätsrate nach 90 Tagen betrug in der Solitaire-Gruppe 17 % und in der Merci-Gruppe 38 % ( $p = 0,02$ ). Ein gutes klinisches Outcome wurde in der SWIFT-Studie folgendermaßen definiert: *modified Rankin Scale* (mRS)  $< 2$  nach 90 Tagen und/oder Verbesserung des NIHSS-Scores um mindestens 10 Punkte und/oder ein unveränderter mRS, wenn der mRS vor dem Schlaganfall  $> 2$  war. Dies wurde beim Solitaire FR in 58 % und beim MERCI-Retriever in 33 % erreicht ( $p = 0,017$ ). Der mRS ist eine im klinischen Alltag und in Studien verwendete Skala zur Objektivierung der Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall. Er reicht von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod). Ein Wert von 2 entspricht einer leichten Behinderung im Alltag (der Patient kann sich jedoch ohne Hilfe versorgen) (36). Aufgrund der überragenden Ergebnisse der Solitaire-Gruppe,

wurde die Studie nach 113 von 200 vorgesehenen Patienten vorzeitig abgebrochen (35). Die ebenfalls im Jahr 2012 publizierte randomisierte TREVO 2-Studie, die den TREVO Stent-Retriever (einem dem Solitaire ähnelnden Stent-Retriever) direkt mit dem MERCI-Retriever verglich, zeigte für den TREVO Stent-Retriever gute Ergebnisse bezüglich Reperfusion, Outcome und Mortalität sowie eine Überlegenheit gegenüber dem MERCI-Retriever (37).

Neben der Stent-Retriever-Thrombektomie hat sich im Laufe der Zeit die Aspirationstherapie als zweites Standbein der modernen Thrombektomie durchgesetzt. Hier ist insbesondere die *A Direct Aspiration First Pass Technique* (ADAPT) zu erwähnen, mit der zunächst versucht wird, ein thrombotisch verschlossenes Hirngefäß alleinig durch eine Aspiration über einen Katheter zu rekanalisieren. Die im Jahr 2014 publizierte einarmige *ADAPT Fast*-Studie zeigte für die ADAPT-Technik vergleichbare Ergebnisse zu den Studien, die alleinig einen Stent-Retriever nutzten (38): Bei 98 rekrutierten Patienten konnte durch eine alleinige Aspiration eine erfolgreiche Rekanalisation (definiert als  $TICI \geq 2b$ ) in 78 % der Fälle erreicht werden. War die alleinige Aspiration frustrierend, wurden Stent-Retriever zur Unterstützung eingesetzt, womit die Rekanalisationsrate auf 95 % angehoben werden konnte. Die Rate an mRS-Ergebnissen  $\leq 2$  nach 90 Tagen betrug 40 %. Spätestens nach dem Durchbruch der MT als Leitlinientherapie im Jahr 2015 kam vermehrt die Frage auf, welcher der beiden Techniken die Überlegenere ist. Die Stent-Retriever-Thrombektomie oder die ADAPT-Technik? Diese Frage untersuchten insbesondere 2 Studien, die ASTER-Studie aus dem Jahr 2017 sowie die COMPASS-Studie aus dem Jahr 2019. Dabei kam die ASTER-Studie, die insgesamt 381 Patienten mit einem großen thrombotischen Verschluss im vorderen zerebralen Kreislauf einschloss, zu dem Ergebnis, dass sich beide Techniken bezüglich einer  $mTICI \geq 2b$ -Reperusionsrate (85,4 % bei ADAPT vs. 83,1 % bei Stent-Retriever;  $p = 0,53$ ) und einem mRS  $\leq 2b$ -Ergebnis nach 90 Tagen (45,3 % bei ADAPT vs. 50,0 % bei Stent-Retriever;  $p = 0,38$ ) nicht signifikant voneinander unterschieden (39). Die COMPASS-Studie, eine ebenfalls groß angelegte und randomisierte Studie legte ihren Schwerpunkt auf den Vergleich beider Techniken in Bezug auf ein gutes klinisches Ergebnis (definiert als mRS  $\leq 2$  nach 90 Tagen). Auch hier

zeigte sich bei insgesamt 270 rekrutierten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken (52 % bei ADAPT vs. 50 % bei Stent-Retriever) (40).

Motiviert durch die positiven Ergebnisse der Stent-Retriever- und Aspirations-thrombektomie kamen in den letzten Jahren eine Vielzahl an neuen Stent-Retriever und Aspirationkatheter auf den Markt. Basierend auf beide Techniken, wurden mit dem Ziel noch bessere Rekanalisations- und klinische Ergebnisse zu erzielen, diverse Techniken mit der kombinierten Nutzung von Stent-Retriever und Aspirationskatheter entwickelt. Die 2021 publizierte und randomisierte ASTER 2-Studie verglich in einem Kopf zu Kopf-Vergleich die kombinierte Technik bestehend aus Stent-Retriever- und Aspirationstherombektomie versus der alleinigen Stent-Retriever-Thrombektomie als primäre Rekanalisationstechnik und kam zu der Schlussfolgerung, dass die kombinierte Technik zu keiner signifikanten Verbesserung einer nahezu oder vollständigen Rekanalisationsrate im Sinne eines eTICI 2C/3-Ergebnisses am Ende der Thrombektomieprozedur führt (64,5 % bei der kombinierten Technik vs. 57,9 % bei der alleinigen Stent-Retriever-Thrombektomie;  $p = 0,17$ ) (41). Wichtig zu erwähnen ist, dass in dieser Studie beide Techniken pro Thrombektomie jeweils 3 Rekanalisationsversuche mit der jeweiligen primär untersuchten Technik hatten. War der 3. Rekanalisationsversuch frustriert, konnte auf eine sogenannte *Rescue*-Therapie umgestiegen werden und eine andere Methode (u.a auch eine Angioplastie mit oder ohne Stentimplantation) zur Hilfe genommen werden. Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass bei der kombinierten Technik seltener die *Rescue*-Therapie genutzt werden musste um ein eTICI 2C/3-Ergebnis zu erreichen (19,2 % vs. 26,7 %;  $p = 0,048$ ). Zudem war die Rate an eTICI 2b50/2c/3- (86,2 % vs. 72,2 %;  $p < 0,001$ ) und eTICI 2c/3-Ergebnissen (59,6 % vs. 49,5 %;  $p = 0,04$ ) innerhalb der ersten 3 Versuche ohne *Rescue*-Therapie bei der kombinierten Technik signifikant höher, die Prozedurzeiten unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied beider Techniken bezüglich des klinischen Outcomes. Laut den Autoren, besaß die Studie möglicherweise eine zu niedrige Power um kleinere Unterschiede zwischen beiden Techniken zu zeigen und unterstützt mit den oben

beschriebenen Daten möglicherweise andere Studien (42-45), die von einer höheren Wirksamkeit der kombinierten Technik im Vergleich zur alleinigen Stent-Retriever-Thrombektomie berichteten (41). Letztlich besteht bis heute kein eindeutiger Konsens darüber, welche der unterschiedlichen Techniken bezüglich der Effektivität, Sicherheit und des klinischen Outcomes die besten Ergebnisse liefert.

## **1.8 Distale Embolien und Thrombuskomposition**

Thrombusfragmentierungen und distale Embolisationen während der Thrombektomie sind bekannte und gefürchtete Komplikationen der mechanischen Rekanalisationstherapie, die das klinische Ergebnis ungünstig beeinflussen können (46). So konnten z.B. Gascoy et al. in einer prospektiven monozentrischen Studie, die 144 Patienten mit einem großen Gefäßverschluss im vorderen zerebralen Kreislauf inkludierte, einen Zusammenhang zwischen einer höheren Mortalitätsrate und distalen Embolisationen zeigen (47). Zu beachten ist, dass es sich bei den in klinischen Studien angiographisch registrierten Embolien wahrscheinlich um größere in die Peripherie getragene Makroembolien handelt. Vorherige in vitro Studien zeigten jedoch, dass es sich bei der Mehrzahl der Thrombektomie-assoziierten Embolien um multiple, angiographisch nicht darstellbare Mikroembolien handelt (48-50). Diese Mikroembolien finden in den gängigen klinischen Studien meist keine Berücksichtigung, haben aber durch einen mutmaßlich verursachten „Embolieschauer“ eine mögliche Assoziation zu schlechten klinischen Ergebnissen (50). Letztlich ist der Grad des Einflusses der Mikroembolien auf das klinische Ergebnis bis heute nicht zweifelsfrei geklärt (50). Neben den unterschiedlichen Thrombektomietechniken scheint auch die Komposition des Hauptthrombus ein wichtiger Faktor bezüglich des Embolierisikos darzustellen (49). So untersuchten Kaesmacher et al. bei 85 Thrombektomiepatienten die geborgenen Thromben histologisch auf ihre Komposition und konnten dabei feststellen, dass den Patienten mit multiplen Embolisationen eher die Erythrozyten-reicheren, leicht extrahierbaren Thromben zuzuordnen waren, während die stabileren, schwerer zu thrombektomierenden Thromben,

zu weniger Embolisationen führten (51). Im letzteren Fall handelt es sich um organisiertere, Fibrin-reichere Thromben, für deren Extraktion in der Regel mehr Rekanalisationsversuche nötig sind, als es bei Erythrozyten-reicheren Thromben der Fall ist (52).

## **1.9 Klinische Relevanz, Ziel und Fragestellung der Studie**

Aufgrund ihres jungen Alters ist die technische Durchführung der MT noch wenig standardisiert und weicht von Interventionalist zu Interventionist bzw. Institut zu Institut teils erheblich voneinander ab. Bei der klassischen MT wird ein sogenannter großvolumiger Führungskatheter in die proximale ACI der betroffenen Seite vorgebracht und hier als Plattform für weitere Interventionsschritte geparkt. Hiernach wird in vielen Fällen eine Kombination bestehend aus Aspirationskatheter, Mikrokatheter und Mikrodraht bis an den Thrombus herangeführt. Je nach Untersucherpräferenz erfolgt häufig zunächst der Versuch, den Embolus einzig mit Hilfe des Aspirationskatheters durch Anlage eines Vakuums zu aspirieren. Alternativ wird der Gefäßverschluss mittels Mikrodraht und Mikrokatheter traversiert und anschließend ein Stent-Retriever über dem Verschluss freigesetzt. Dieser wird nach einer geringen Wartezeit ebenso unter Anlage eines Vakuums am Aspirationskatheter in diesen zurückgezogen. Bei den oben erwähnten großvolumigen Führungskathetern besteht die Auswahl zwischen einfachen Modellen und solchen, welche an ihrem distalen Ende das Aufblasen eines Ballons erlauben. Durch letzteren kann die ACI temporär vollständig abgedichtet und so der Blutfluss in Richtung Gehirn kurzweilig unterbunden werden. Der Vorteil eines Flussarrestes im Karotissystem bei der Thrombektomie wird darin gesehen, dass im Rahmen der mechanischen Bergung vom Hauptthrombus abbrechende Thrombusanteile nicht mit einem antegraden Blutfluss in die Peripherie des Gefäßbettes getragen werden, sondern vielmehr statisch bleiben und im Rahmen der Aspiration durch den Aspirationskatheter schlussendlich geborgen werden können. Über die Vorzüge des Einsatzes von Ballonführungskatheter wie eine höhere Rate an *First-Pass*-Rekanalisationen, eine kürzere Prozedurzeit, bessere klinische Ergebnisse und einem geringeren Risi-

ko der Thrombusfragmentation bzw. der distalen Embolisation wurde von mehreren Studien berichtet (50, 53-56). Nachteile der Ballonführungskatheter liegen in ihrer geringeren Flexibilität und somit häufig eingeschränkter Platzierbarkeit sowie in Begrenzung ihres Innenlumens. Beide Nachteile gehen hierbei auf die konstruktive Notwendigkeit eines Zweitlumens für die Inflation und Deflation des Ballons zurück. Insgesamt werden die Ballonführungskatheter aus diesen Gründen und mitunter der potentiellen Gefahr von Komplikationen in Form von Dissektionen oder eines sekundären Karotisverschlusses teils zurückhaltend von den behandelnden Ärzten eingesetzt (in ca. 50 % der Fälle (57)).

Ein weiterer technischer Trend im Rahmen der MT besteht in dem Einsatz immer großvolumigerer Aspirationskatheter. Hiermit verbindet sich die Erwartung, dass Thromben durch großvolumigere Aspirationskatheter besser und mit weniger Abriss von Thrombusanteile geborgen werden können. Ausgerechnet die neuesten und großvolumigsten Aspirationskatheter sind jedoch mit den wenigsten der aktuell auf dem Markt verfügbaren Ballonführungskatheter kompatibel. Insofern sind neuroradiologische Interventionalisten gegenwärtig häufig zu einer grundsätzlichen Entscheidung gezwungen: Verwendung eines Ballonführungskatheters mit dem gleichzeitigen Einsatz eines herkömmlichen Aspirationskatheters der älteren Generation versus Verzicht auf einen Ballonführungskatheter mit der Möglichkeit des Einsatzes eines sehr großvolumigen Aspirationskatheters. Bislang kann diese Entscheidung auf keine belastbaren Daten gestützt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, in einem standardisierten Kopf zu Kopf-Vergleich der beiden oben skizzierten Systeme eine Gleichwertigkeit oder eventuelle Überlegenheit einer der beiden technischen Varianten hinsichtlich der Reperfusionsergebnisse und der Komplikationsrate in Form von peripheren Embolien zu demonstrieren. Die Arbeit soll diesbezüglich in einem direkten Vergleich beider Techniken (Stent-Retriever, Ballonführungskatheter und Aspirationskatheter mit geringerem Lumen versus Stent-Retriever, Standard-Führungskatheter und großvolumiger Aspirationskatheter der neueren Generation) folgende Fragen beantworten:

- 1. Gibt es zwischen beiden Methoden einen relevanten Unterschied bezüglich der Rate an vollständigen Rekanalisationen?**
- 2. Wie unterscheiden sich beide Methoden bezüglich der Häufigkeit der beobachteten Mikro- und Makroembolien?**
- 3. Findet sich zwischen beiden Methoden ein wesentlicher Unterschied bezüglich der Anzahl der entstandenen Mikro- und Makroembolien?**
- 4. Was bedeuten die Ergebnisse für den klinischen Alltag?**

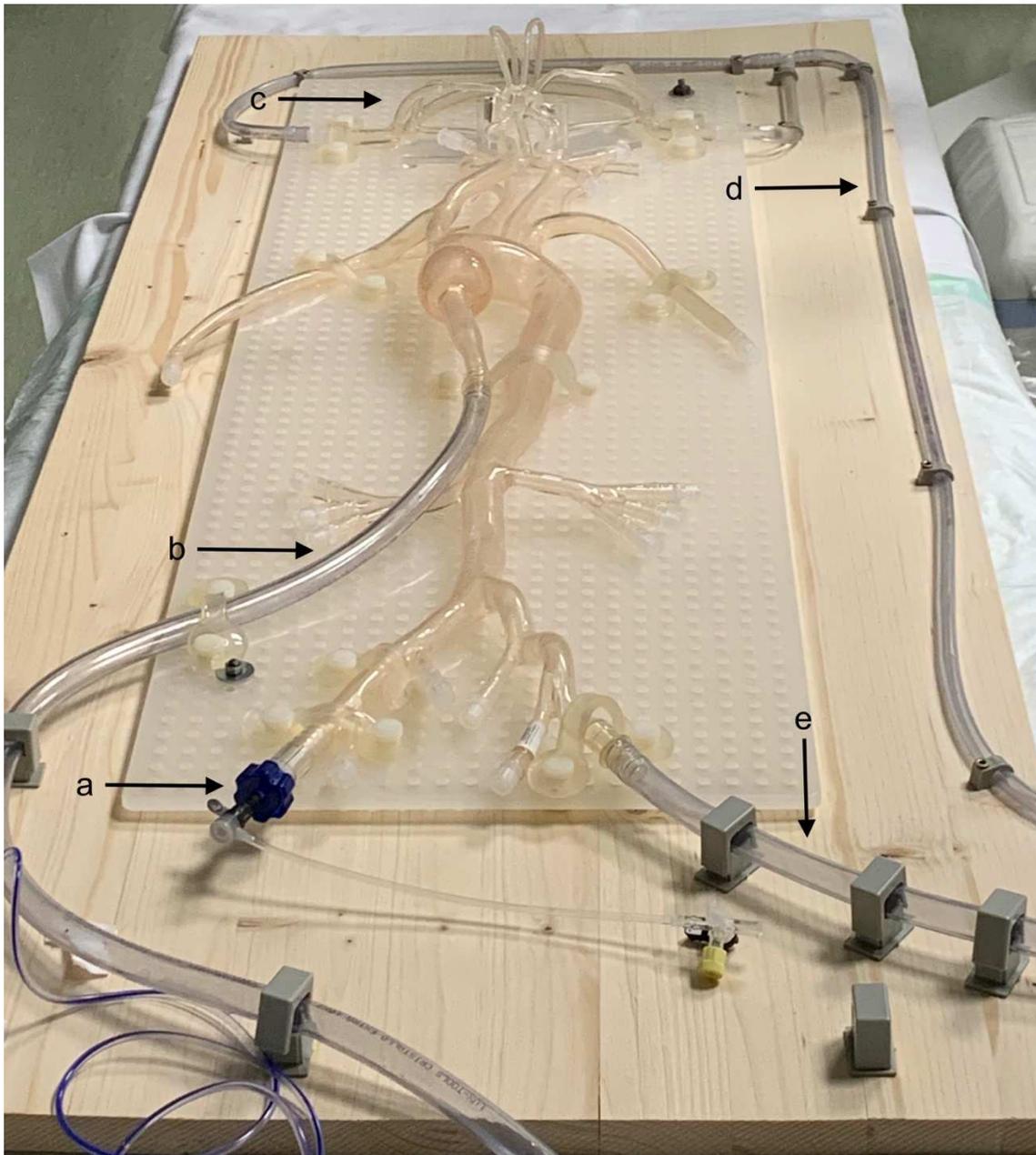
Hierzu werden in einem in vitro Flussmodell jeweils 15 Thrombektomien mit den oben skizzierten unterschiedlichen Methoden unter Standardbedingungen durchgeführt. Als Thromben dienen hierbei mittels des Wirkstoffs Thrombin fabrizierte Thromben aus Schweineblut. Bei beiden Verfahren wird der technische Erfolg im Sinne von vollständigen Rekanalisationen und insbesondere die Frage nach der Häufigkeit und Anzahl von peripheren Embolien im Rahmen der Thrombektomiemanöver durch eine angiographische und visuelle Kontrolle sowie durch das Erfassen des Thrombektomiemanövers mittels Kamera untersucht. Darüber hinaus werden potentiell anfallende Embolien durch eines distal des zerebralen Gefäßbettes eingebrachten Filters quantifiziert. Die Ergebnisse werden statistisch verglichen.

**Durchführung einer zweiten Versuchsreihe:** Während der Durchführung der oben skizzierten Experimente wurde durch uns überraschenderweise festgestellt, dass bereits die Freisetzung des Stent-Retriervers zur Entstehung einer erheblichen Anzahl an Mikroembolien führte. Zudem zeigten sich auch vereinzelt Makroembolien bzw. größere Fragmente zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter. Daraufhin entschlossen wir uns dazu, eine zweite Versuchsreihe durchzuführen. Hierbei wurde die Technik aus der ersten Versuchsreihe mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stentrückzug in den Aspirationskatheter einer modifizierten Technik mit der frühzeitigen Ballonentfaltung bereits vor der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter gegenübergestellt. Anhand von jeweils 10 Thrombektomien wurden die identischen Fragestellungen aus der ersten Versuchsreihe untersucht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 In vitro Flussmodell

Das Institut für Radiologie und Neuroradiologie des Ortenau Klinikums Lahr verfügt über ein komplexes Silikonmodell (United Biologics, Irvine, USA) mit hochgetreuer Nachbildung der zerebralen und supraaortalen Gefäße, der Aorta sowie der arteriellen Beckenachsen. Das Flussmodell besitzt neben einem Zufluss im Bereich der ascendierenden Aorta über zwei Abflüsse, einen aortalen über die linke Iliakalarterie und einen zerebralen, welcher wiederum die Flüssigkeit aus den einzelnen zerebralen Ästen ausleitet (siehe Abbildung 2, S.25). An der rechten Iliakalarterie befindet sich eine großvolumige Schleuse, die das Einbringen und Auswechseln von verschiedenen Thrombektomie-*Devices* erlaubt. Zudem finden sich am Modell jeweils 2 seitlich ausgerichtete, schlauchförmige Zugänge an den Karotiden, die ferner für das Einschwemmen von Thromben von Bedeutung sind. Das Modell wurde in Anlehnung an vorherige Studien (58-60) über eine Pumpe (DC Runner 1.1, Aqua Medic, Bissendorf, DEU) mit einer nicht-newtonschen, vom Fließverhalten dem Blut ähnelnden Flüssigkeit gespeist. Hierfür wurde ein Gemisch aus 60% destilliertem Wasser (Aqua Dest, Medicalcorner24, Oer-Erkenschwick, DEU) und 40 % Glycerol (Glycerol 85%; Fischar, Saarbrücken, DEU) hergestellt. Ein Heizstab (Sous Vide Garer IPX7, AUCMA, CHN) garantierte eine konstante Temperatur von ca. 37 Grad Celsius. Um Standardbedingungen zu schaffen, wurden durch die Regulation der Pumpstärke sowie das zusätzliche Abklemmen des iliakalen Abflusses mittels einer herkömmlichen chirurgischen Klemme annähernd physiologische Werte bezüglich Blutdruck und Flussgeschwindigkeit in der ACI geschaffen. Die Flussgeschwindigkeit betrug nach dopplersonographischer Kontrolle ca. 100 cm/s. Der arterielle Druck wurde vor jeder Versuchsreihe invasiv mit Monitoring via eines in der rechtsseitigen ACI parkierten Katheters (4F Vertebraliskatheter, Cordis, Miami Lakes, USA) über die rechts inguinal lokalisierte Schleuse gemessen. Dieser betrug in unseren Experimenten durchgehend etwa 130 mmHg.



**Abbildung 2:** Flussmodell

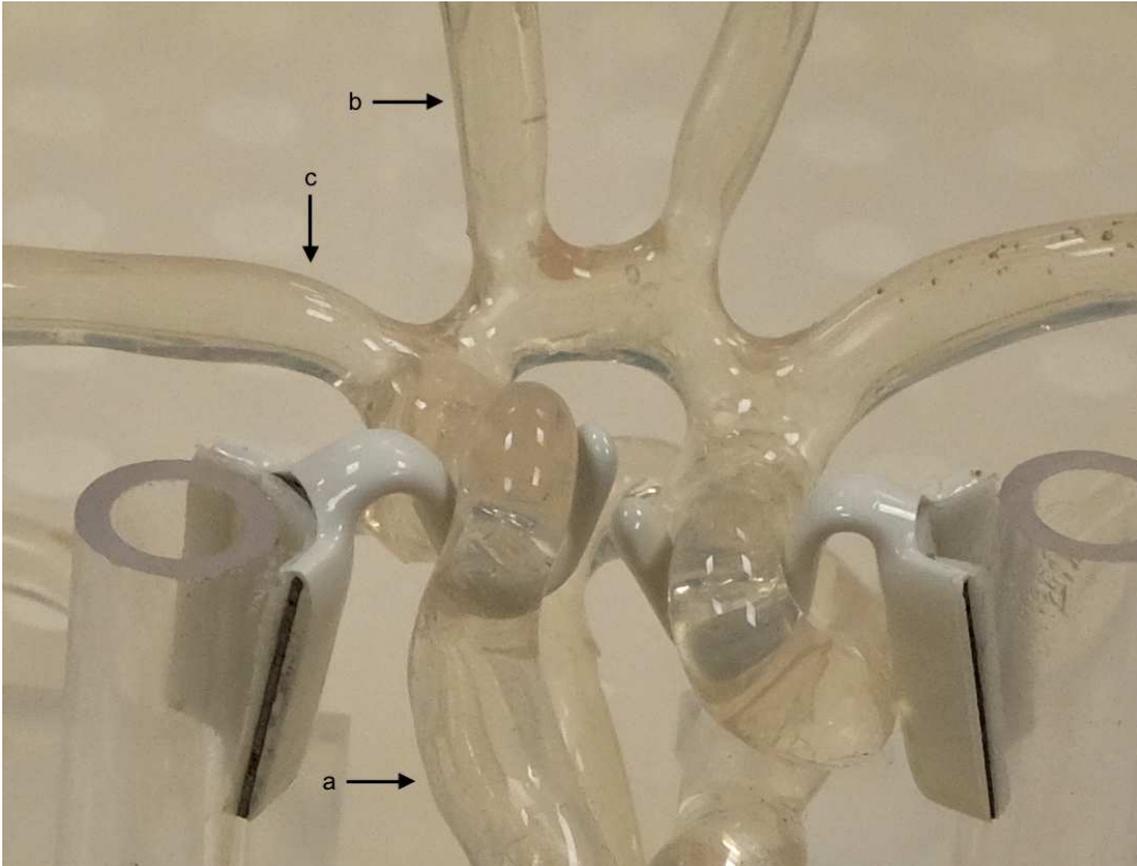
a)Schleuse, b)aortaler Zufluss, c)zerebrales Gefäßbett, d)zerebraler Abfluss, e)iliakaler Abfluss  
(Quelle: eigene Aufnahme)

An dem Ende des zerebralen Abflusses wurde ein handelsübliches Küchensieb befestigt. Um mögliche Embolien während den einzelnen Thrombektomiemanövern abzufangen, quantifizieren und messen zu können, wurde letzteres zusätzlich mit einem äußerst engmaschigen Edelstahlgeflecht (Drahtgewebe, TIMESETL, CHN) ausgekleidet (siehe Abbildung 3, S.26). Zudem wurde hierdurch der Übertritt von Thrombusfragmenten in die Pumpe verhindert.



**Abbildung 3:** Versuchsaufbau  
 a)iliakaler Abfluss, b)zerebraler Abfluss, c)Sieb, d)Heizstab, e)Pumpe mit aortalem Zufluss  
 (Quelle: eigene Aufnahme)

Über dem zerebralen Gefäßbett wurde mithilfe eines Stativs eine hochauflösende Kamera (iPhone 11, Apple, Cupertino, USA) befestigt, die die Thrombektomiemanöver in Form von Videoaufnahmen dokumentierte. Abbildung 4 auf Seite 27 zeigt den vorderen zerebralen Kreislauf im Gefäßmodell bestehend aus ACI, ACM und ACA. Der Innendurchmesser des rechten M1-Segments betrug in unserem Modell ca. 2,3 mm, ähnlich dem in der Literatur zu findenden Durchschnittswert von ca. 2,5 mm (6).



**Abbildung 4:** Vorderer Kreislauf im Modell

a) Arteria carotis interna, b) Arteria cerebri anterior, c) Arteria cerebri media (M1-Segment)  
(Quelle: eigene Aufnahme)

## 2.2 Herstellung von standardisierten Thromben

Wie in Kapitel 1.8 erwähnt, gibt es Hinweise darauf, dass die Effektivität der Thrombektomie von der Thrombuskomposition abhängig ist. Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf dem Vergleich potentieller distaler Embolien lag, war es das Ziel, relativ weiche, Thrombozyten-reiche Thromben herzustellen. Diese neigen bekanntermaßen häufiger zu distalen Embolien als es bei härteren, Fibrin-reichen Thromben der Fall ist. Hierdurch sollten die verwendeten *Devices* bzw. untersuchten Techniken bezüglich ihrer protektiven Wirkung gegen distale Embolien besser diskriminiert werden. Um für jeden Versuch Standardbedingungen zu schaffen, war es Grundvoraussetzung Thromben herzustellen, die in ihrer Komposition und Größe identisch und reproduzierbar waren. Zur Generierung der Thromben wurde porcines Vollblut verwendet. In einem ersten Schritt wurden zunächst mehrere 3,0 ml Gerinnungsröhrchen (S-

Monovette, Sarstedt, Nümbrecht, DEU) mit porzinem Frischblut gefüllt, welches während der üblichen Tierschlachtung in einem regionalen Schlachthof gewonnen wurde. Dieses wurde daraufhin unverzüglich in die Klinik transportiert. Durch das in den Gerinnungsröhrchen enthaltene Natriumcitrat (3,2%), konnte die Blutgerinnung während der kurzen Transportzeit zwischen Schlachthof und Klinik inhibiert werden. Anschließend wurde das Citratblut aus den Gerinnungsröhrchen in Reagenzgläsern gesammelt (ca. 9 ml pro Reagenzglas). Zur Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung des Natriumcitrats wurde in einem nächsten Schritt in jedes Reagenzglas ca. 0,24 ml Calciumchlorid (Calciumchlorid (0,5 M), Serag-Wiessner, Naila, DEU) dazugegeben (61).

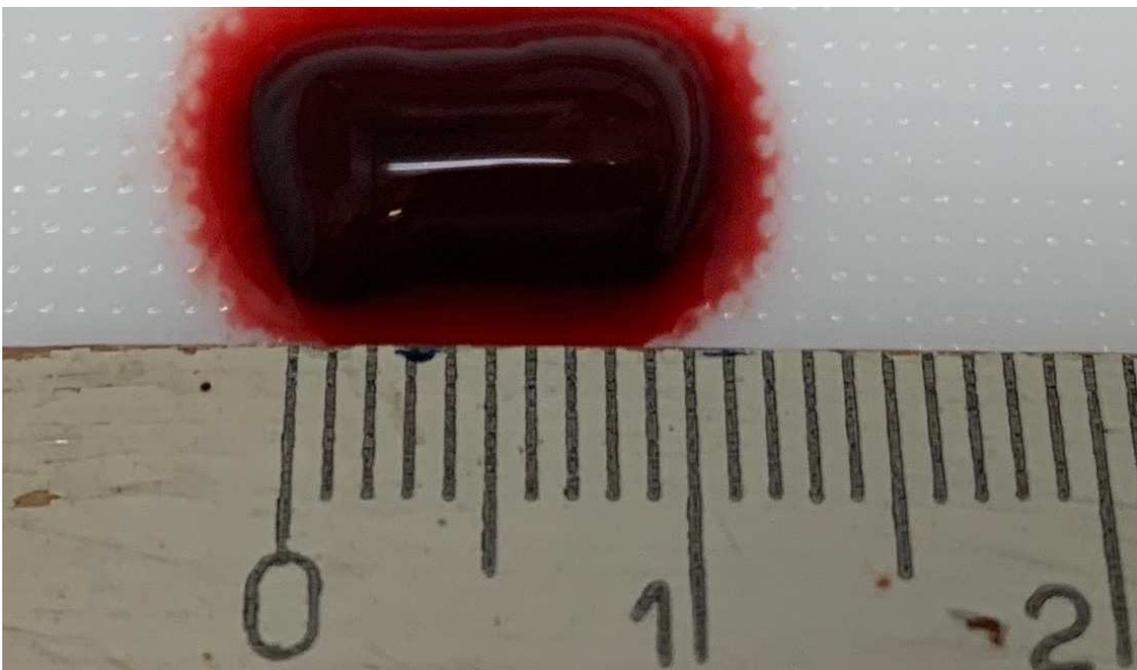
In Anlehnung an die Studie von Gralla et al. wurden anschließend 25 IE Thrombin (Flowseal, Baxter, Deerfield, USA) pro 10 ml Blut in einer Spritze miteinander vermischt und für 10 Sekunden vorsichtig geschüttelt (62). Als nächstes wurde das Blut über einen Dreiwegehahn in Silikonschläuche (Silikonschlauch, Antrella, CHN) mit einem Innendurchmesser von 4 mm injiziert und für 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert (siehe Abbildung 5, S.29). Im Gegensatz zu Graller et al. wurde zur Thrombusherstellung kein bovines, sondern ein in unserer Abteilung vorrätiges humanes Thrombinpräparat verwendet. Wie Doria et al. in einer randomisierten Studie zeigen konnten, besteht bezüglich der hämostatischen Wirkung kein relevanter Unterschied zwischen bovinem und humanem Thrombin (63).

Nach einer Inkubationszeit von 60 Minuten wurde das geronnene Thrombusmaterial mithilfe einer Pinzette vorsichtig aus den Schläuchen entnommen und mit einem Skalpell in mehrere, möglichst exakt gleich lange, ca. 10 mm messende Thromben gekürzt (siehe Abbildung 6, S.29). Der gewünschte Durchmesser von 4 mm wurde unter Zuhilfenahme eines Messzirkels (Tasterzirkel, InstrumenteNrw, Ertstadt, DEU) kontrolliert (siehe Abbildung 7, S.30). Anschließend wurden die Thromben für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und in einer Kochsalzlösung gewaschen (siehe Abbildung 8, S.30) (62). Vor dem Einsatz im Flussmodell erfolgte eine erneute, abschließende Begutachtung der Thromben. Nicht der Norm entsprechende Thromben wurden verworfen. Auf

diese Weise konnten standardisierte Thromben mit einer Länge von 10 mm und einem Durchmesser von 4 mm hergestellt werden.



**Abbildung 5:** Thrombenherstellung in Silikonschläuchen  
(Quelle: eigene Aufnahme)



**Abbildung 6:** Aus porzinem Vollblut und Thrombin hergestellter Thrombus  
(Quelle: eigene Aufnahme)



**Abbildung 7:** Kontrolle des Thrombusdurchmessers  
(Quelle: eigene Aufnahme)



**Abbildung 8:** Waschen der Thromben in einer Kochsalzlösung  
(Quelle: eigene Aufnahme)

## 2.3 Angiographie

Sämtliche Versuche wurden realitätsnah an einer hochmodernen, biplanaren Angiographieanlage (Artis zee, Siemens, München, DEU) durchgeführt (siehe Abbildung 9). Ein großes Augenmerk wurde auf den Strahlenschutz gerichtet. Neben der Einstellung eines dosissparenden Programms wurde auf eine strikte Einhaltung von Strahlenschutzmaßnahmen wie z.B. das Tragen von Strahlenschutzkleidung und der Verwendung eines Bleiglasses geachtet. Das Untersuchungsfeld wurde auf das Nötigste eingeblendet. Ferner wurde auf den Einsatz von Bildserien möglichst verzichtet und das Prinzip der gepulsten Durchleuchtung mit einer Pulszahl von 7,5 Pulse pro Sekunde angewandt. Aufgrund des vergleichsweise geringen Volumens bzw. der geringen Dicke des Modells lag das Luftkerma pro Versuch bei Werten von 1-2 mGy. Dies ist ein Bruchteil der Dosis, die bei einer tatsächlichen MT generiert wird. Insgesamt bestand damit quasi keine Strahlenbelastung für den Untersucher.



**Abbildung 9:** Biplanare Angiographieanlage  
(Quelle: eigene Aufnahme)

Nach Einbringen eines Thrombus in das Gefäßmodell (siehe Kapitel 2.5, S.34) wurde vor den Thrombektomiemanövern realitätsnah ein röntgenangiographisches Ausgangsbild erstellt, das den M1-Verschluss dokumentierte (siehe Abbildung 10). Zudem erfolgte nach jeder Thrombektomie eine angiographische Erfolgskontrolle.



**Abbildung 10:** Angiographisches Ausgangsbild im Modell

\* zeigt einen rechtsseitigen M1-Verschluss. Durch den Kontrastmittelabbruch wird das proximale Ende des Thrombus erkennbar. Das distale Ende ist, wie im klinischen Alltag auch, in der Regel nicht abgrenzbar.

(Quelle: eigene Abbildung)

## 2.4 Verwendete Thrombektomie-Devices

Zur Durchführung der Thrombektomieversuche wurden folgende *Devices* verwendet:

Stent-Retriever: **Solitaire X** von Medtronic (Irvine, USA) mit einer Arbeitslänge von 40 mm, einem Diameter von 4 mm und einer Gesamtlänge von 50 mm.

Aspirationskatheter der älteren Generation: **React 68** von Medtronic (Irvine, USA) mit einer Arbeitslänge von 132 cm, einem Innendurchmesser von 0,068 inch (1,73 mm) und einem Außendurchmesser von 6,3 French (F).

Aspirationskatheter der neueren Generation: **React 71** von Medtronic (Irvine, USA) mit einer Arbeitslänge von 132 cm, einem Innendurchmesser von 0,071 inch (1,80 mm) und einem Außendurchmesser von 6,5 F.

Ballonführungskatheter: **Merci** von Stryker (Kalamazoo, USA) mit einer Arbeitslänge von 95 cm, einem Innendurchmesser von 0,085 inch (6,4 F) und einem Außendurchmesser von 9 F.

Konventioneller Führungskatheter: **Neuron Max** von Penumbra (Alameda, USA) mit einer Arbeitslänge von 90 cm, einem Innendurchmesser von 0,088 inch (2,24 mm) und einem Außendurchmesser von 8 F.

Mikrokatheter: **Headway 21** von MicroVention Terumo (Aliso Viejo, USA) mit einer Arbeitslänge von 156 cm, einem Innendurchmesser von 0,021 inch (0,53 mm) und einem proximalen Außendurchmesser von 2,5 F bzw. distal von 2,0 F.

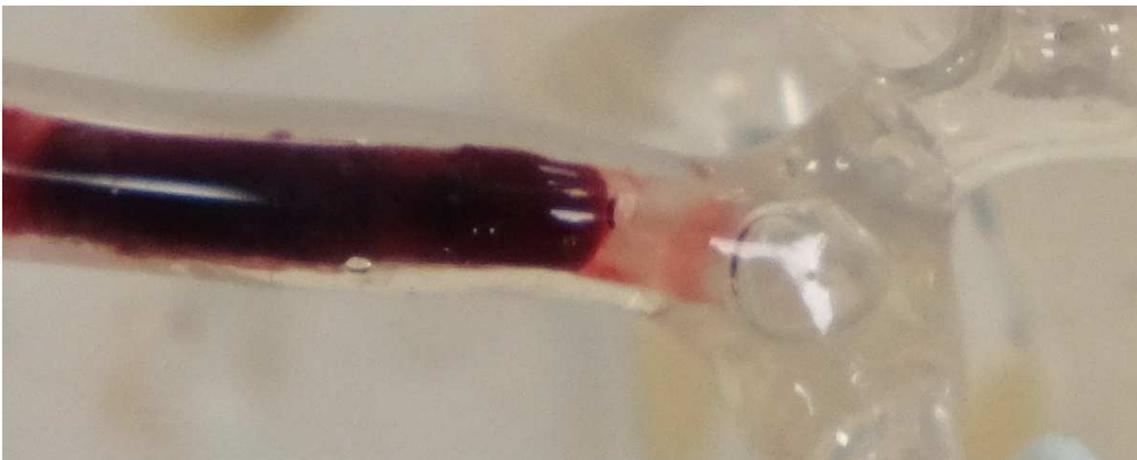
Mikrodraht: **Synchro2** von Stryker (Kalamazoo, USA) mit einer Arbeitslänge von 300 cm und einem Durchmesser von 0,014 inch (0,36 mm).

Neben den oben beschriebenen Thrombektomie-*Devices* wurde ein 0,035 inch Führungsdraht (Glidewire) mit einer Arbeitslänge von 150 cm der Firma Terumo (Shibuya, JPN) und ein 5 F Bern-Katheter (Impress) mit einer Arbeitslänge von 125 cm der Firma MeritMedical (South Jordan, USA) eingesetzt.

Sämtliche Materialien wurden zu Studienzwecken freundlicherweise vom Institut für Radiologie und Neuroradiologie des Ortenau Klinikums Lahr zur Verfügung gestellt. Nach jedem Thrombektomiemanöver wurde der Stent-Retriever sorgsam in einer Kochsalzlösung gereinigt. Zudem wurden die Kathetersysteme über hämostatische Y-Ventile (Rotierendes Hämostaseventil, Abbott Vascular, Santa Clara, USA) durch Druckinfusionen dauerhaft gespült. Sofern keine offensichtlichen Schäden an den *Devices* zu beobachten waren, wurden diese für mehrere Versuche wiederverwendet.

## 2.5 Einschwemmen des Thrombus in das M1-Segment

Unter Zuhilfenahme einer 20 ml Spritze (Injekt Luer Solo, Braun, Melsungen, DEU) wurde zunächst etwas Glycerollösung und anschließend der Thrombus vorsichtig in einen 6 mm innendurchmessenden Silikonschlauch aspiriert. Daraufhin wurde der Silikonschlauch über eine Schlauchverbindung mit dem in Kapitel 2.1 erwähnten seitlichen Karotizugang konnektiert. Bei laufender Pumpe wurde die Glycerollösung samt Thrombus langsam in das Lumen der rechten Karotide eingespritzt. Der Thrombus folgte nun dem antegrad gerichteten Flüssigkeitsstrom und verschloss das M1-Segment der rechtsseitigen ACM (siehe Abbildung 11). Um eine mögliche Fehlembolisation in die ACA zu verhindern, war es wichtig, letztere währenddessen abzuklemmen.



**Abbildung 11:** Thrombotisch verschlossenes M1-Segment im Modell  
(Quelle: eigene Aufnahme)

## 2.6 Durchführung der Thrombektomien

Für jeden Versuch wurde das rechte M1-Segment als Verschlussort festgelegt. Die in dieser Arbeit verglichenen Methoden waren kombinierte Techniken. In der ersten Versuchsreihe wurde die Methode, bestehend aus Stent-Retriever, Ballonführungskatheter und Aspirationskatheter mit geringerem Lumen, der kombinierten Technik, bestehend aus Stent-Retriever und einem großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation, gegenübergestellt. Um den

großvolumigen Aspirationskatheter aufzunehmen, wurde im letzteren Fall ein konventioneller Führungskatheter verwendet.

### **Erste Versuchsreihe:**

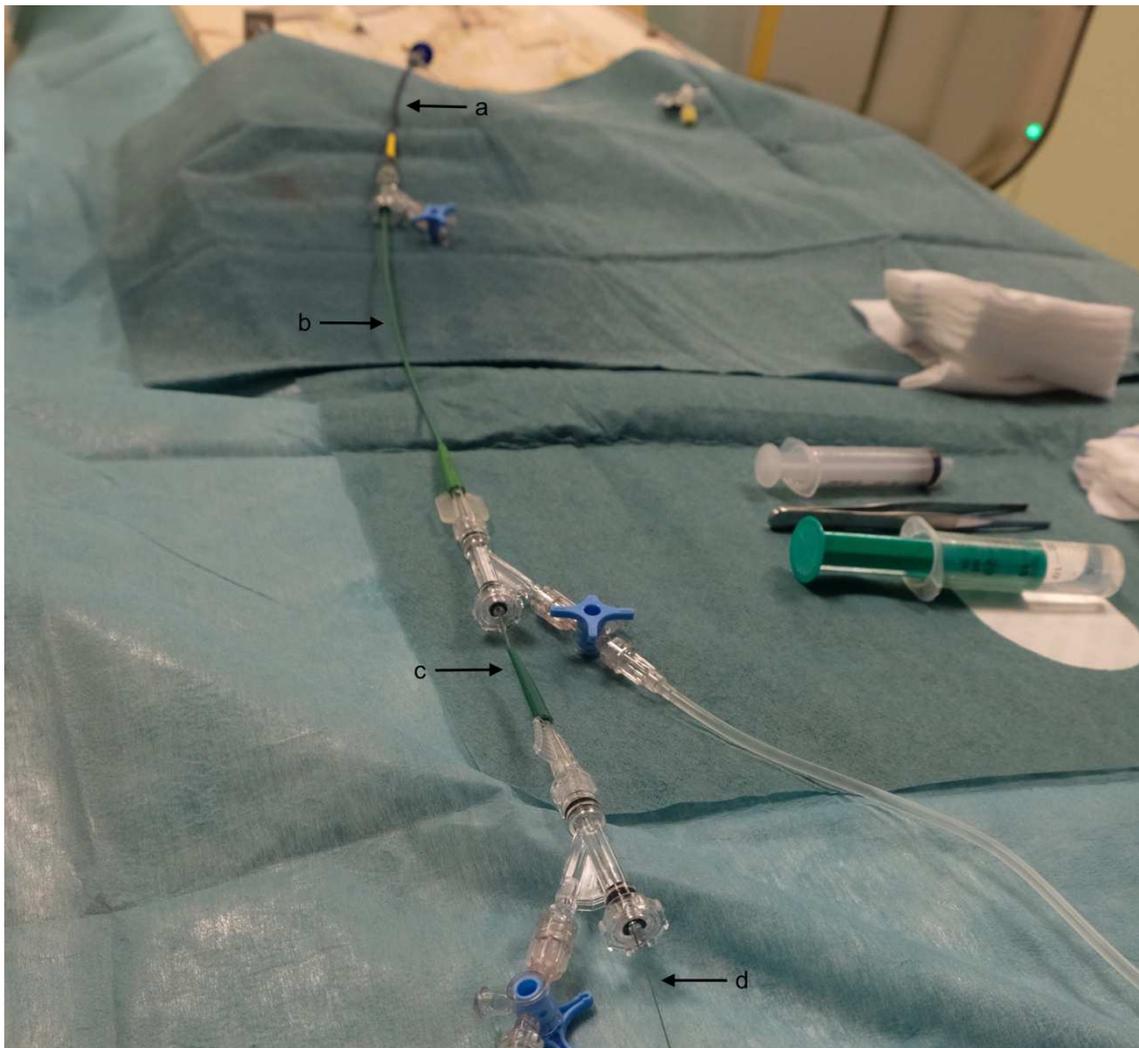
**Schritt 1:** Einbringen eines Koaxialsystems bestehend aus Führungskatheter, Bern-Katheter und Führungsdraht. Mit stets führender Drahtspitze und Nachführen von Bern- und Führungskatheter wird durch die Aorta navigiert und anschließend der Bern-Katheter mit seiner präformierten Spitze in Richtung des zu erwartenden Ostiums des Truncus brachiocephalicus ausgerichtet. Daraufhin wird die rechte ACI mit dem Draht sondiert und Bern- sowie Führungskatheter nachgeschoben. Abschließend wird, je nach durchgeführter Methode, der konventionelle Führungskatheter oder der Ballonführungskatheter in der proximalen ACI parkiert.

**Schritt 2:** Über den in der ACI platzierten Führungskatheter wird ein weiteres Koaxialsystem, bestehend aus großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation (über den konventionellen Führungskatheter) oder normkalibrigen Aspirationskatheter der älteren Generation (über den Ballonführungskatheter), Mikrokatheter und Mikrodraht, eingebracht (siehe Abbildung 12, S.36) und bis in die ACI vorgeschoben.

**Schritt 3:** Traversieren des M1-Verschlusses mittels Draht. Nachführen des Mikrokatheters. Die Spitze des Mikrokatheters wird distal des Verschlusses platziert. Entfernung des Drahts. Einführen des Stent-Retrievers in den Mikrokatheter. Der Stent-Retriever wird innerhalb des Mikrokatheters soweit vorgeschoben, bis der proximale und distale Stentmarker den Thrombus vollständig überbrücken. Durch langsamen Rückzug des Mikrokatheters wird der Stent-Retriever innerhalb des Thrombus entfaltet.

**Schritt 4:** Nach einer kurzen Wartezeit von ca. 3 Minuten erfolgt das eigentliche Thrombektomiemanöver. Hierfür wird der Aspirationskatheter bis an das proximale Ende des Thrombus herangeschoben und, je nach untersuchter Methode, der Ballon am distalen Ende des Führungskatheters entfaltet. Durch eine 60 ml Vakuumspritze (VacLok, MeritMedical, South Jordan, USA), die über ein Y-

Ventil mit dem Aspirationskatheter verbunden ist, wird ein kontinuierlicher Sog am Aspirationskatheter gewährleistet und der Stent-Retriever samt eingefangenen Thrombus langsam in den Aspirationskatheter hineingezogen. Anschließend wird das Y-Ventil am Aspirationskatheter abgeschraubt, der Stent-Retriever samt Mikrokatheter geborgen und der Aspirationskatheter noch einmal rasch händisch kräftig aspiriert. Abschließend erfolgt eine Ballondeflation am Führungskatheter.



**Abbildung 12:** Koaxialsystem  
Koaxialsystem bestehend aus a) Führungskatheter, b) Aspirationskatheter, c) Mikrokatheter und d) Mikrodraht  
(Quelle: eigene Aufnahme)

## **Zweite Versuchsreihe:**

In einer zweiten Versuchsreihe wurden 2 prinzipiell identische Methoden, jeweils bestehend aus Stent-Retriever, Ballonführungskatheter und Aspirationskatheter der älteren Generation, miteinander verglichen. Der Unterschied beider Techniken bestand lediglich im unterschiedlichen Zeitpunkt der Balloninflation und der Stenteinwirkzeit. Die erste Methode entsprach der Ballonkatheter-unterstützten Technik aus der ersten Versuchsreihe. Bei der zweiten Methode wurde der Ballon am Führungskatheter bereits unmittelbar vor der Thrombus-Sondierung mittels Draht und Mikrokatheter entfaltet und die Thrombektomie, mit dem Verzicht einer 3-minütigen Einwirkzeit des Stent-Retrievers durchgeführt.

## **2.7 Auswertungsmethoden**

### **2.7.1 Rekanalisationserfolg**

Pro Methode wurden in der ersten Versuchsreihe 15 und in der zweiten Versuchsreihe 10 Thrombektomien durchgeführt. War das M1-Segment nach dem ersten Manöver weiterhin verschlossen, durften maximal 2 weitere Rekanalisationsversuche durchgeführt werden. Bestand nach dem 3. Versuch weiterhin ein Verschluss, wurde die Thrombektomie als frustran gewertet. So ergaben sich pro Methode höchstens 45 Versuche für die erste und maximal 30 Versuche für die zweite Versuchsreihe. Ein maximaler Rekanalisationserfolg wurde dementsprechend mit 15 Versuchen in der ersten und 10 Versuchen in der zweiten Versuchsreihe erreicht. Für ein erfolgreich rekanalisiertes M1-Segment wurde eine 1 notiert und ein weiterhin bestehender Verschluss mit 0 vermerkt.

### **2.7.2 Distale Embolien**

Es wurde zwischen messbaren Fragmenten ( $\geq 1$  mm) und sehr kleinen, nicht messbaren Mikroembolien ( $< 1$  mm) differenziert. Nach jeder Thrombektomie wurde das Sieb am zerebralen Abfluss auf mögliche Embolien begutachtet. Das

Auftreten von Mikroembolien oder Fragmenten wurde jeweils mit einer 1 dokumentiert. Konnten keine Fragmente oder Mikrothromben beobachtet werden, wurde dies mit einer 0 festgehalten. Traten Embolien auf, wurde die jeweilige Anzahl notiert. Ferner wurden die Fragmente ( $\geq 1$  mm) aus dem Sieb entfernt und bezüglich ihrer Länge gemessen. Dabei wurde die Länge in Millimeter angegeben.

Da in der ersten Versuchsreihe die Durchführungsschritte bis zur Thrombusaspiration und dem Stentrückzug bei beiden Methoden identisch waren, wurden erst ab dem Beginn der Aspiration und des Stentrückzugs, dem eigentlichen Thrombektomiemanöver, die potentiell anfallenden Embolien dokumentiert.

Im Gegensatz dazu bestanden zwischen den verglichenen Methoden der zweiten Versuchsreihe bereits technische Unterschiede zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und der Stentfreisetzung. Dementsprechend wurden hier, bereits ab dem Zeitpunkt der Traversierung des Verschlusses mittels Draht und Mikrokatheter, sämtliche Embolien erfasst und in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

### **2.7.3 Datenauswertung**

Die gewonnenen Daten wurden zunächst als absolute Zahlen in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel, Version 2016, Redmond, USA) aufgenommen und deskriptiv beschrieben. Die statistische Auswertung und die Erstellung der Grafiken erfolgte mithilfe der Statistik-Software GraphPad-Prism (GraphPad Software, Version 9, San Diego, USA). Zur Berechnung statistischer Unterschiede bezüglich der Anzahl der Mikro- und Makroembolien wurde bei normalverteilten Daten und Varianzhomogenität der parametrische ungepaarte t-Test verwendet und die Ergebnisse anhand von Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Lag keine Normalverteilung oder eine Varianzhomogenität vor, wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. In diesem Fall wurden die Ergebnisse durch den Median und Interquartilsabstand (IQR) beschrieben. Die Prüfung der Normalverteilung erfolgte mithilfe des D'Agostino-Pearson-Tests und die der Varianzhomogenität durch den Einsatz

des F-Tests. Zur Analyse der Embolisations- und Rekanalisationsrate wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Eine statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert.

## **2.8 Ethik**

Gemäß der Promotionsordnung und der Satzung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ist ein Ethik-Votum für die vorliegende Studie nicht erforderlich. Es wurde keinerlei Forschung am Menschen betrieben. Es wurde zu keinem Zeitpunkt in die körperliche oder psychische Integrität eines Menschen eingegriffen und keine Körpermaterialien bzw. Daten verwendet, die sich einem Menschen zuordnen lassen.

Darüber hinaus ist auch keine Tierversuchsgenehmigung erforderlich. Das in dieser Arbeit verwendete Schweineblut wurde von einem regionalen Schlachthof bezogen und entspricht dem Blut, welches völlig unabhängig von der durchgeführten Studie bei der üblichen gewerblichen Schweineschlachtung anfällt. Der gewöhnliche Ablauf der Tierschlachtung wurde zu keinem Zeitpunkt und in keiner Weise durch die Studie beeinflusst.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Versuchsreihe 1

Im Folgenden wird die Kombinationstechnik, bestehend aus Ballonführungskatheter, Stent-Retriever und Aspirationskatheter der älteren Generation als Methode A und die Kombinationstechnik, bestehend aus konventionellem Führungskatheter, Stent-Retriever und großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation als Methode B definiert.

#### 3.1.1 Rekanalisation

**Tabelle 5:** Thrombektomieerfolg (Versuchsreihe 1)

Erfolgreiche Rekanalisation pro Versuchsanzahl in absoluten Zahlen und in %.

Methode A: Kombinationstechnik bestehend aus Ballonführungskatheter, Stent-Retriever und normalkalibrigen Aspirationskatheter der älteren Generation.

Methode B: Kombinationstechnik bestehend aus konventionellem Führungskatheter, Stent-Retriever und großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation.

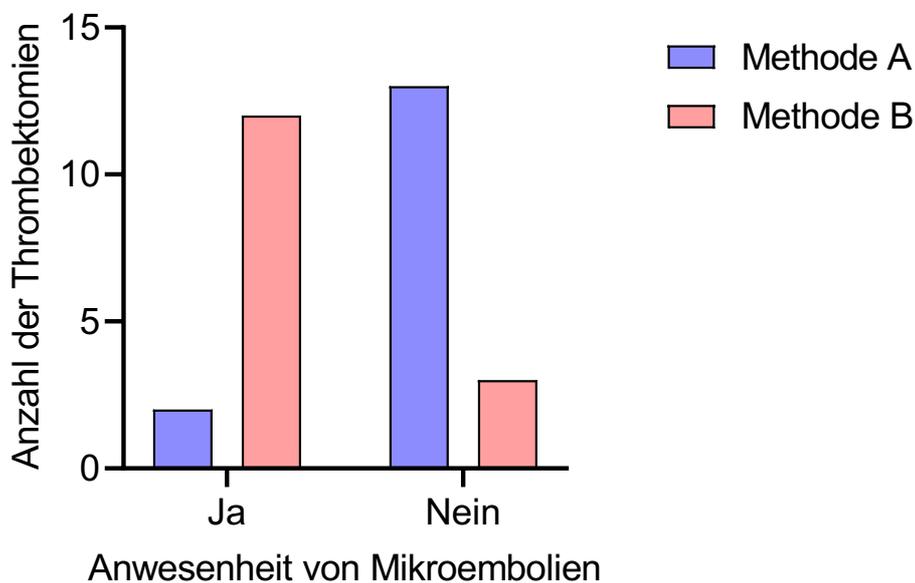
(Quelle: eigene Tabelle)

	Erfolgreiche Rekanalisation	Anzahl der Versuche	In %
<b>Methode A</b>	15	15	100
<b>Methode B</b>	15	15	100

Wie in Tabelle 5 dargestellt, konnte das thrombotisch verschlossene M1-Segment sowohl bei der Methode A als auch bei der Methode B in allen 15 durchgeführten Thrombektomien erfolgreich wiedereröffnet werden (100%). Bei beiden Methoden war das Zielgefäß bereits nach dem ersten Versuch vollständig rekanalisiert. Ein zweiter oder gar ein dritter Rekanalisationsversuch war in keiner der durchgeführten Thrombektomien nötig. Bezüglich der Rekanalisationsrate bzw. des technischen Erfolgs ergab sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ( $p = 1,0$ ).

### 3.1.2 Mikroembolien (< 1 mm)

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens und der Anzahl der registrierten Mikroembolien unterschieden sich die Methoden A und B erheblich voneinander. Bei der Methode A wurden in 2 von 15 (13,3 %) durchgeführten Thrombektomien Mikroembolien mit der Anzahl 1 und 2 beobachtet. Im Vergleich hierzu traten bei der Methode B in 12 von 15 (80 %) Fällen, und somit signifikant häufiger ( $p = 0,0007$ ), Mikroembolien auf (siehe Abbildung 13). Die Anzahl der aufgetretenen Mikroembolien pro Thrombektomie reichte hierbei von 1 bis 12.



**Abbildung 13:** Präsenz von Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 1)  
Vergleich zwischen den Methoden A und B bezüglich der Häufigkeit der entstandenen Mikroembolien bei jeweils 15 durchgeführten Thrombektomien.  
Methode A: Kombinationstechnik bestehend aus Ballonführungskatheter, Stent-Retriever und normkalibrigen Aspirationskatheter der älteren Generation.  
Methode B: Kombinationstechnik bestehend aus konventionellem Führungskatheter, Stent-Retriever und großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation.  
(Quelle: eigene Abbildung)



Auffallend zu beobachten war das Phänomen, dass die Mehrzahl der insgesamt registrierten Mikroembolien, unabhängig von der eingesetzten Technik, während der Stententfaltung freigesetzt wurden. Hierbei zeigte sich, dass der Thrombus durch die Entfaltung der Stentmaschen quasi „durchgeschnitten“ wurde und zur Entstehung von multiplen Mikroembolien führte.

Durch die Entfaltung des Stents kam es in sämtlichen durchgeführten Thrombektomien zu einer partiellen Rekanalisation des M1-Segments mit partieller Wiederherstellung eines antegraden Flusses. Im Zuge dessen wurde eine Vielzahl an Mikroembolien generiert und unkontrolliert in das periphere zerebrale Gefäßbett geschwemmt.

Dieses für uns unerwartete Ereignis konnte sowohl bei der Methode A als auch bei der Methode B in 15 von 15 (100 %) durchgeführten Thrombektomien registriert werden.

Darüber hinaus war zu beobachten, dass der Vorschub von Draht und Mikrokateter während der Thrombus-Passage zur Entstehung einzelner weniger Mikroembolien führte, die anschließend ebenfalls in die Peripherie getragen wurden.

Auch dieses Ereignis wurde, identisch zu den registrierten Embolien während der Stententfaltung, in sämtlichen durchgeführten Thrombektomien der Methode A und B beobachtet.

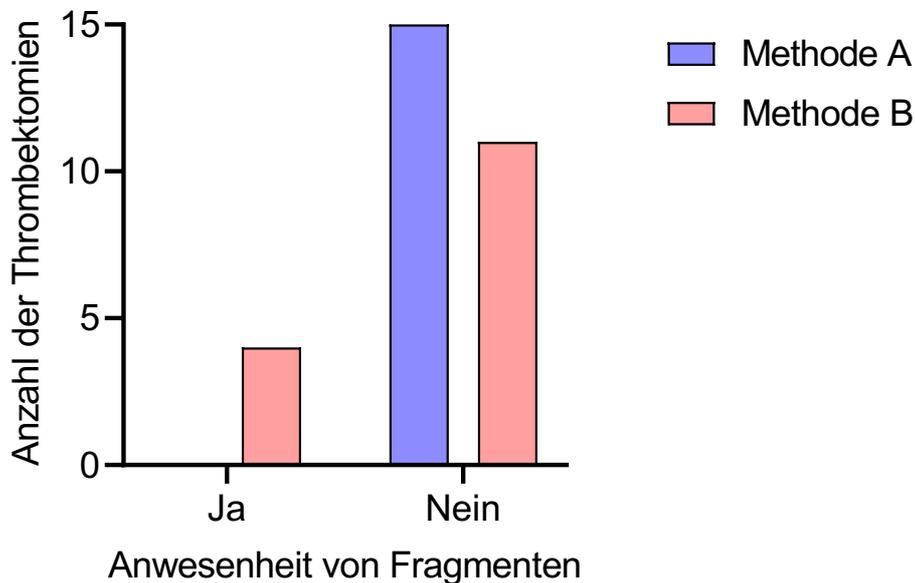
Die in diesem Zusammenhang entstandenen Thromben wurden, wie bereits in Kapitel 2.7.2 erläutert, nicht näher quantifiziert und nicht in die statistische Auswertung der ersten Versuchsreihe mitaufgenommen. Diesbezüglich wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt.

Neben dem Zeitpunkt der Stentfreisetzung und der Thrombus-Passage entstand der übrige Anteil der registrierten Mikrothromben während des Stentrückzugs in den Aspirationskatheter. Dabei wurde beobachtet, dass kleine Mikrothromben vom gefangenen Hauptthrombus quasi abgeschert wurden und in die Peripherie embolisieren konnten (bezüglich Häufigkeit und Anzahl siehe Abbildung 13 und 14, S.41 und S.42).

Durch die Inflation des Ballons am distalen Ende des Führungskatheters und mit dem hierdurch entstandenen Flussarrest im Karotissystem zeigte sich bei der Methode A eine nahezu vollständige Stase in der ACM und der Großteil der entstandenen Mikrothromben konnte, ohne in die Peripherie zu embolisieren, durch den Aspirationskatheter geborgen werden.

Demgegenüber fanden sich bei der Methode B, trotz des Einsatzes eines großvolumigeren Aspirationskatheters in Anzahl und Häufigkeit signifikant mehr Mikroembolien, die in das periphere zerebrale Gefäßbett geschwemmt wurden.

### 3.1.3 Fragmente ( $\geq 1$ mm)



**Abbildung 15:** Präsenz von Fragmenten ( $\geq 1$  mm) (Versuchsreihe 1)  
Vergleich zwischen den Methoden A und B bezüglich der Häufigkeit der entstandenen Fragmente bei jeweils 15 durchgeführten Thrombektomien.  
Methode A: Kombinationstechnik bestehend aus Ballonführungskatheter, Stent-Retriever und normalkalibrigen Aspirationskatheter der älteren Generation.  
Methode B: Kombinationstechnik bestehend aus konventionellem Führungskatheter, Stent-Retriever und großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation.  
(Quelle: eigene Abbildung)

Wie in Abbildung 15 dargestellt, zeigte sich bei der Methode A in keiner (0 %) der durchgeführten Thrombektomien ein größeres embolisiertes Fragment, wohingegen bei der Methode B in 4 von 15 (26,67 %) Fällen größere Fragmente festgestellt wurden. Bei einem p-Wert von 0,0996 bestand hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden. Die Summe der abgrenzbaren Fragmente bei der Methode B betrug 5 und der Median 0 (IQR 1 - 0). Bei 3 von 4 Embolisierungen wurde jeweils 1 Fragment registriert und in einem Fall 2. Zusammenfassend wurden zwar mehr Fragmente bei der Methode B festgestellt, eine statistische Signifikanz bestand jedoch auch hier nicht ( $p = 0,0996$ ) (siehe Abbildung 16, S.46).



Fragmente während der Thrombus-Passage kein relevanter Unterschied zwischen beiden Methoden festgestellt. Bei der Methode A wurde dieses Ereignis in 4 von 15 (26,67 %) und bei der Methode B in 3 von 15 (20 %) Fällen beobachtet. Wie bereits erwähnt, wurden die während der Thrombus-Passage registrierten Makroembolien in der statistischen Auswertung der ersten Versuchsreihe nicht berücksichtigt.

Im Gegensatz zu den multiplen registrierten Mikroembolien wurden zum Zeitpunkt der Stententfaltung keine abgerissenen Thrombusfragmente beobachtet.

## 3.2 Versuchsreihe 2

Im Folgenden wird die Kombinationstechnik, bestehend aus Stent-Retriever, Aspirationskatheter der älteren Generation und Ballonführungskatheter mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stentrückzug und einer Stenteinwirkzeit von 3 Minuten (identisch zur Methode A aus der ersten Versuchsreihe) als Methode C definiert. Die Technik bestehend aus Stent-Retriever, Aspirationskatheter der älteren Generation und Ballonführungskatheter mit der Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter und vor der Stententfaltung, jedoch mit dem Verzicht einer relevanten Stenteinwirkzeit wird als Methode D bezeichnet.

### 3.2.1 Rekanalisation

**Tabelle 6:** Thrombektomieerfolg (Versuchsreihe 2)

Erfolgreiche Rekanalisation pro Versuchsanzahl in absoluten Zahlen und in %.

Methode C: Konventionelle Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stent-Rückzug.

Methode D: Modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit der Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung.

(Quelle: eigene Tabelle)

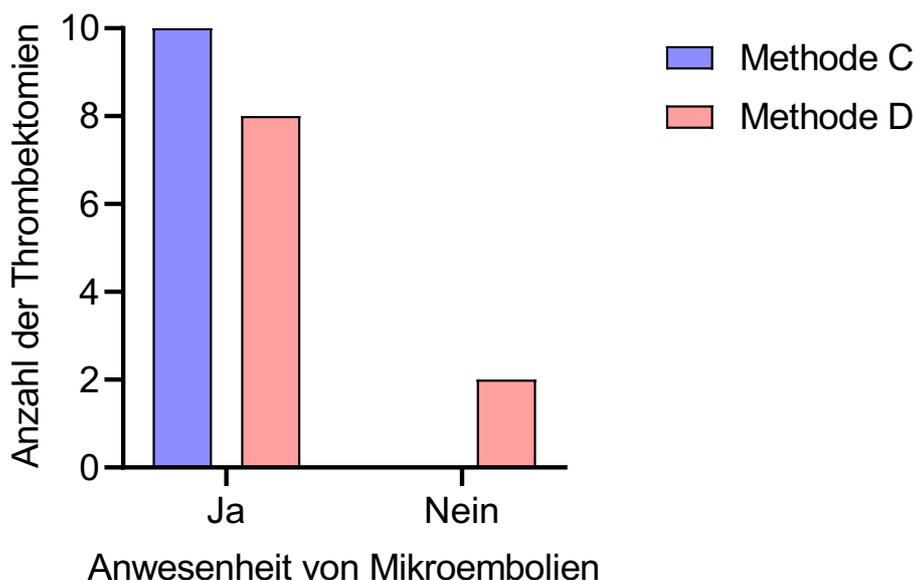
	Erfolgreiche Rekanalisation	Anzahl der Versuche	In %
<b>Methode C</b>	10	10	100
<b>Methode D</b>	10	10	100

Auch in der zweiten Versuchsreihe konnte das verschlossene Zielgefäß in allen 10 durchgeführten Thrombektomien der Methode C und Methode D erfolgreich rekanalisiert werden (100%). Bei beiden Methoden war das M1-Segment bereits nach dem ersten Thrombektomieversuch vollständig rekanalisiert. Ein zweiter oder ein dritter Rekanalisationsversuch war bei keiner der durchgeführten Thrombektomien nötig. Bezüglich der Rekanalisationsrate bzw. des technischen Erfolgs ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ( $p = 1,0$ ) (siehe Tabelle 6).

### 3.2.2 Mikroembolien (< 1 mm)

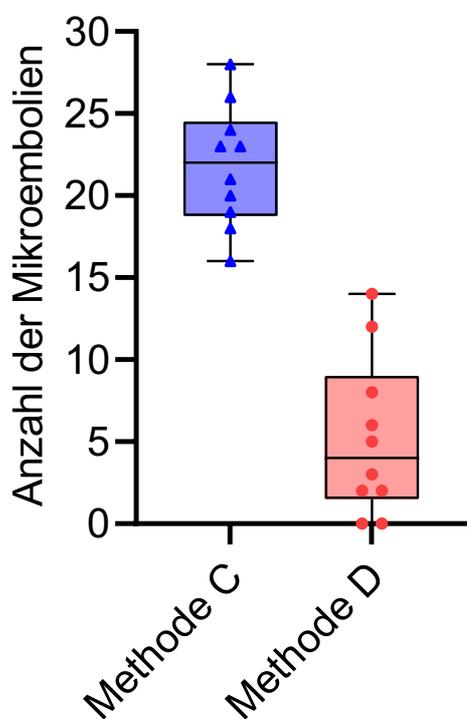
Bei der Methode C wurden in 10 von 10 (100 %) durchgeführten Thrombektomien Mikroembolien registriert. Bei der Methode D zeigten sich in 8 von 10 (80 %) Fällen distale Mikrothromben (siehe Abbildung 17). Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ( $p = 0,4737$ ).

Noch einmal zum Verständnis, bei der Versuchsreihe 1 wurden die Embolien erst nach der Stententfaltung bzw. ab dem Zeitpunkt der Thrombusextraktion dokumentiert. Bei der hier beschriebenen Versuchsreihe 2 wurden sämtliche Embolien festgehalten, also auch Embolien, die bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter sowie während der Stententfaltung registriert wurden.



**Abbildung 17:** Präsenz von Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 2)  
Vergleich zwischen den Methoden C und D bezüglich der Häufigkeit der entstandenen Mikroembolien bei jeweils 10 durchgeführten Thrombektomien.  
Methode C: Konventionelle Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stent-Rückzug.  
Methode D: Modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit der Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung.  
(Quelle: eigene Abbildung)

In Bezug auf die Anzahl der entstandenen Mikroembolien wurde jedoch eine bemerkenswerte Differenz festgestellt. Das Minimum der registrierten Mikroembolien pro Thrombektomie betrug bei der Methode C 16 und das Maximum 28. In den 8 Fällen der distalen Embolisation wurde bei der Methode D pro Thrombektomie ein Minimum von 2 und ein Maximum von 14 Mikrothromben registriert. Die Summe der entstandenen Mikroembolien bei der Methode C betrug 218 und der Mittelwert  $21,80 \pm 3,71$ . Bei der Methode D traten signifikant weniger ( $p = < 0,0001$ ) Mikroembolien auf, im Durchschnitt  $5,20 \pm 4,85$  und in der Summe 52 (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Anzahl der Mikroembolien (< 1 mm) (Versuchsreihe 2)  
 Vergleich zwischen den Methoden C und D bezüglich der Anzahl der entstandenen Mikroembolien pro Thrombektomie anhand eines Box-Plot-Diagramms.  
 Methode C: Konventionelle Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stent-Rückzug.  
 Methode D: Modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit der Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung.  
 (Quelle: eigene Abbildung)

Identisch zur ersten Versuchreihe wurde beobachtet, dass die Entfaltung des Stent-Retrievers sowohl bei der Methode C als auch bei der Methode D in sämtlichen durchgeführten Thrombektomien zur Entstehung multipler Mikrothromben führte. Diese konnten bei der Methode D durch eine frühzeitige Inflation des Ballons am Führungskatheter jedoch größtenteils an einer peripheren Embolisation gehindert und erfolgreich durch den Aspirationskatheter abgesaugt werden.

Im Vergleich hierzu bestand bei der Methode C bekanntermaßen keine protektive Wirkung durch den Ballonführungskatheter zum Zeitpunkt der Stententfaltung, sodass die im Rahmen der Stententfaltung entstandenen Mikrothromben, durch den partiell wiederhergestellten antegraden Fluss, in sämtlichen Fällen unkontrolliert in die Peripherie geschwemmt wurden.

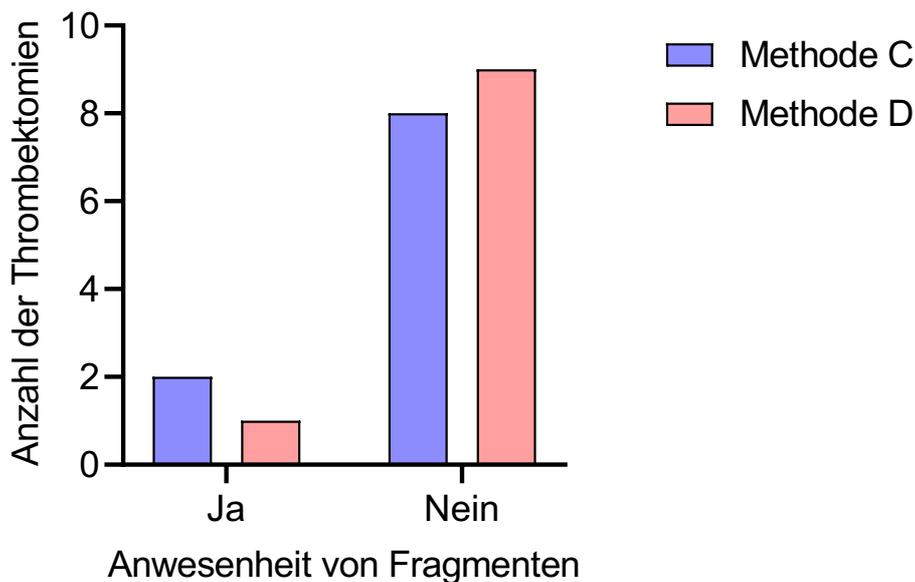
Die frühzeitige Inflation des Ballons am Führungskatheter führte im Vergleich zur klassischen Ballonführungskatheter-unterstützten Methode C zwar zu einer insgesamt signifikanten Reduzierung der Anzahl an Mikroembolien, dennoch wurden auch bei der Methode D in der Mehrzahl der Fälle (80 % bei der Methode D vs. 100 % bei der Methode C) Mikroembolien beobachtet.

Bei der Methode D zeigte sich bei einem Median von 4 eine relativ hohe Anzahl an Mikroembolien während den ersten beiden Thrombektomiemanövern (12 und 14). Dies ist mutmaßlich dadurch zu erklären, dass in beiden Fällen der Aspirationskatheter aus technischen Gründen nicht bis unmittelbar an den Thrombus herangeschoben werden konnte und hierdurch, anders als in den übrigen Thrombektomien, eine okkludierende Wirkung des Aspirationskatheters auf das ACA-Ostium nicht vorlag. Dadurch bestand ein kräftiger *Cross-Flow* von der linken Hemisphäre mit folglich etwas abgeschwächter Wirkung des Ballonkatheters und vergleichsweise etwas erhöhter Embolisationsneigung während den beiden Thrombektomien.

Darüber hinaus war zu beobachten, dass bei beiden Methoden der Vorschub von Draht und Mikrokatheter bis in das M2-Segment während der Thrombus-Sondierung vereinzelt zu wenigen Mikroembolien führte und letztere, trotz der frühen Balloninflation, nicht mehr vor einer distalen Embolisation zu retten waren. Korrespondierend zur Methode A aus der ersten Versuchsreihe zeigte sich durch den Einsatz des Ballonkatheters ein effektiver Schutz bezüglich einer distalen Embolisation zum Zeitpunkt des Stentrückzugs in den Aspirationskatheter.

### 3.2.3 Fragmente ( $\geq 1$ mm)

In Bezug auf die Embolisationsrate der großen Fragmente bestand zwischen der Methode C und D kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,9999$ ). Bei der Methode C wurden in 2 von 10 (20 %) Thrombektomien und bei der Methode D in einem Fall (10 %) embolisierte Fragmente festgestellt (siehe Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Präsenz von Fragmenten ( $\geq 1$  mm) (Versuchsreihe 2)  
Vergleich zwischen den Methoden C und D bezüglich der Häufigkeit der entstandenen Fragmente bei jeweils 10 durchgeführten Thrombektomien.  
Methode C: Konventionelle Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe mit der Balloninflation unmittelbar vor dem Stent-Rückzug.  
Methode D: Modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit der Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung.  
(Quelle: eigene Abbildung)

In Anbetracht der Fragment-Anzahl fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ( $p = 0,7368$ ). Die Summe der Fragmente bei der Methode C betrug 3 und der Median 0 (IQR 0,25 - 0) mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 2 Fragmenten pro Embolisation. Bei der Methode D zeigte sich im Einzelfall der Fragmentembolisation lediglich 1 Fragment bei einem Median von 0 (IQR 0 - 0) (siehe Abbildung 20, S.54).



Des Weiteren entstanden bei beiden Methoden keine Fragmente bzw. Makroembolien während der Stententfaltung innerhalb des Thrombus.

Die Fragmente bei der Methode C wurden mit einer Länge von ca. 1 mm, 2 mm und 4 mm gemessen. Das Einzelfragment bei der Methode D zeigte eine Länge von ca. 3 mm.

### **3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **3.3.1 Versuchsreihe 1**

Der Verzicht auf einen Ballonführungskatheter zwecks Einsatzmöglichkeit eines speziell großen Aspirationskatheters führte im Vergleich zur Verwendung eines Ballonführungskatheters in Kombination mit einem herkömmlich kalibrigen Aspirationskatheter der älteren Generation zu einer signifikant höheren Rate an Mikroembolisationen (80 % vs. 13,3 %;  $p = 0,0007$ ) sowie einer signifikant höheren Anzahl an Mikroembolien pro Thrombektomie (Median 5 vs. 0;  $p < 0,0001$ ).

In Bezug auf die Rate (26,67 % vs. 0 %;  $p = 0,0996$ ) und die Anzahl (Median 0 vs. 0;  $p = 0,0996$ ) der registrierten Fragmente wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken festgestellt.

Die Rate an vollständigen Rekanalisationen des M1-Segments bereits nach dem ersten Thrombektomiemanöver betrug bei beiden Methoden 100 % ( $p = 1,0$ ).

Eine für uns unerwartete und zugleich wichtige Beobachtung aus der ersten Versuchsreihe war, dass die Mehrzahl der registrierten Mikroembolien, unabhängig von der eingesetzten Technik, zum Zeitpunkt der Stententfaltung freigesetzt wurden. Dieses Begleitereignis wurde bei beiden Techniken in sämtlichen durchgeführten Thrombektomien beobachtet. Wie bereits zuvor beschrieben, wurden die im Zusammenhang mit der Stentfreisetzung beobachteten Embolien nicht in der statistischen Auswertung der ersten Versuchsreihe berücksichtigt.

### 3.3.2 Versuchsreihe 2

Um einen möglichen protektiven Effekt des Ballonkatheters schon zum Zeitpunkt der Stententfaltung zu evaluieren, wurden in einer zweiten Versuchsreihe sämtliche, inklusive der während der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter sowie der zum Zeitpunkt der Stentfreisetzung beobachteten Embolien in der Auswertung berücksichtigt. In diesem zweiten Experiment wurden bei den verglichenen Methoden jeweils Ballonführungskatheter verwendet, wobei der Ballon einmal in klassischer Weise kurz vor dem Stentrückzug in den Aspirationskatheter und ein anderes mal frühzeitig vor der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter entfaltet wurde.

Die modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit der Balloninflation bereits vor der Thrombus-Passage und Stentfreisetzung führte im Vergleich zur konventionellen Technik zu einer signifikanten Reduzierung der Anzahl an Mikroembolien pro Thrombektomie (Mittelwert  $5,20 \pm 4,85$  vs.  $21,80 \pm 3,71$ ;  $p < 0,0001$ ), wohingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an Mikroembolisationen beobachtet wurde (80 % vs. 100 %;  $p = 0,4737$ ). Insbesondere die hohe Anzahl an Mikroembolien, die bei der klassischen Ballonführungskatheter-unterstützten Technik während der Stentfreisetzung beobachtet wurde, konnte durch eine frühzeitige Balloninflation effektiv gesenkt werden.

In Bezug auf die Rate (10 % vs. 20 %;  $p > 0,9999$ ) und die Anzahl (Median 0 vs. 0;  $p = 0,7368$ ) der registrierten Fragmente wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken festgestellt.

Die Rate an vollständigen Rekanalisationen des M1-Segments bereits nach dem ersten Thrombektomiemanöver betrug, identisch zur ersten Versuchsreihe, bei beiden Techniken 100 % ( $p = 1,0$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Limitationen und Vorzüge des Experiments

Generell ist zu beachten, dass *in vitro* Experimente nicht alle Facetten der *in vivo* Situation simulieren können. Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf dem Vergleich distaler Embolien in Abhängigkeit unterschiedlicher Techniken lag, haben wir relativ weiche, Thrombozyten-reiche Thromben, bestehend aus einem Gemisch aus Schweineblut und Thrombin, verwendet. Hierdurch sollten die eingesetzten *Devices* bzw. untersuchten Techniken bezüglich ihrer protektiven Wirkung gegen distale Embolien besser diskriminiert werden. Diese roten Thromben neigen bekanntermaßen häufiger zur Fragmentierung, ähneln in ihrer Komposition zum Teil den Thromben aus der klinischen Routine und wurden bereits in zahlreichen Studien verwendet (62, 64, 65). Letztlich handelt es sich bei den hier verwendeten Thromben aber um künstlich hergestellte Blutgerinnsel aus Schweineblut, die nicht die komplette Bandbreite der humanen *in vivo* Thromben abbilden und auch in ihrer Zusammensetzung der Blutbestandteile nicht 1 zu 1 mit menschlichen Thromben zu vergleichen sind.

Ferner sind die Silikonwände des verwendeten Gefäßmodells in ihren Oberflächeneigenschaften mit den Charakteristika der Gefäßintima nicht gleichzusetzen und somit kann eine mögliche Thrombus-Intima-Interaktion im Gefäßmodell nicht nachgestellt werden. Dies zeigt sich an der in allen Versuchsaufbauten 100%igen Thrombektomie-Erfolgsquote, welche *in vivo* undenkbar ist.

In Anlehnung an frühere Studien wurde zur Simulation des physiologischen Blutflusses eine Glycerollösung als Blutersatzflüssigkeit eingesetzt (58-60). Diese zeigte bezüglich der Viskosität eine Annäherung an Frischblut, eine komplette *in vivo* Simulation war jedoch auch hier nicht möglich. Des Weiteren konnten Einflussfaktoren wie z.B. die Wirkung einer potentiellen Lysetherapie oder einer Thrombozytenaggregationshemmung und nicht zuletzt, mögliche Gefäßspasmen oder Verkalkungen in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Neben dem technischen Erfolg bzw. der Rekanalisationsrate wurde in der vorliegenden Promotionsarbeit insbesondere der Aspekt der Thrombus-

fragmentierung bzw. der peripheren Embolisation im Rahmen der durchgeführten in vitro Thrombektomien untersucht. Zwar ist als entscheidender Faktor für ein positives klinisches Outcome eine schnellstmögliche und möglichst vollständige Rekanalisation anzusehen, dennoch haben Thrombusfragmentierungen und periphere Embolisationen, die wiederum kleinere periphere Gefäßverschlüsse bzw. ischämische Hirninfarkte verursachen können, einen wichtigen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Die in dieser Arbeit beobachteten größeren Fragmente ( $\geq 1$  mm) sind durchaus vergleichbar mit denen, die im klinischen Alltag angiographisch noch abzugrenzen sind. Demgegenüber entziehen sich kleinste Mikroembolien in der Regel der angiographischen Darstellung, können jedoch insbesondere in den Endstromgebieten der Gefäßterritorien möglicherweise zu multiplen kleinen bzw. lakunären Infarkten mit einer Verschlechterung des klinischen Outcomes führen. Ein wesentlicher Vorteil der hier durchgeführten in vitro Studie gegenüber klinischen Studien war zum einen die Möglichkeit, Mikroembolien, die im Rahmen der MT in das periphere zerebrale Gefäßbett geschwemmt wurden, durch ein Sieb abzufangen und zu quantifizieren. Hierdurch war es möglich, einen direkten Vergleich zwischen den untersuchten Thrombektomietechniken zu ziehen. Darüber hinaus konnte aufgrund der Transparenz des Silikonmodells sowie des Einsatzes der visuellen Kontrolle mithilfe einer Digitalkamera eine Aussage bezüglich des Ortes und des Zeitpunktes der Thrombusfragmentierung im Rahmen der Interaktion zwischen Thrombus und Thrombektomie-*Devices* getroffen werden, die in dieser Form in der klinischen Routine oder in klinischen Studien nicht möglich ist.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Durch die Publikation 5 randomisierter Studien im Jahr 2015, die allesamt in *The New England Journal of Medicine* erschienen sind und oft als „*Big-Five*“ zusammengefasst werden (12-16), wurde die Behandlung großer ischämischer Schlaganfälle, verursacht durch proximale Gefäßverschlüsse im vorderen zerebralen Kreislauf, quasi revolutioniert und die MT als hochwirksame Methode der Rekanalisationstherapie in die Leitlinientherapie aufgenommen. Daraufhin erfuhr die Therapieform der MT mit der Einführung unterschiedlicher Thrombektomietechniken und -Devices in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung. Aufgrund ihres jungen Alters ist die MT jedoch noch wenig standardisiert und die eingesetzten Methoden bzw. Techniken weichen je nach Präferenz des Interventionalisten deutlich voneinander ab. Vor dem Hintergrund der in Kapitel 1.9 beschriebenen Fragestellungen und klinischen Bedeutung bzw. Problematik, wurden in der vorliegenden *in vitro* Studie Kombinationstechniken der MT an einem Flussmodell bezüglich Rekanalisationserfolg und distaler Embolisation miteinander verglichen.

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Kombinationstechnik, bestehend aus Stent-Retriever und Aspirationskatheter der älteren Generation (Innendurchmesser: 0,068 inch) mit der Verwendung eines Ballonführungskatheters, der Methode, bestehend aus großvolumigen Aspirationskatheter der neueren Generation (Innendurchmesser: 0,071 inch) und Stent-Retriever mit dem Verzicht eines Ballonführungskatheters, gegenübergestellt.

Da die Mehrzahl der Ballonführungskatheter großvolumige Aspirationskatheter nicht aufnehmen und allesamt infolge ihrer Steifigkeit oft nur unter großen Mühen zu platzieren sind, spiegelt der Vergleich dieser Ansätze eine tägliche Entscheidungssituation für Neuro-Interventionalisten wieder. Bis heute existieren keine uns bekannten Daten, auf die diese Entscheidung begründet werden kann.

Vergleicht man die Ergebnisse beider Techniken, so konnte in beiden Fällen ein thrombotisch verschlossenes M1-Segment in jeweils 15 von 15 (100%) durch-

geführten Thrombektomien wiedereröffnet werden. Zudem zeigte sich bei beiden Techniken bereits nach dem ersten Thrombektomiemanöver eine vollständige Rekanalisation. Ein statistischer Unterschied zwischen beiden Systemen bezüglich der Rekanalisationsrate fand sich somit nicht ( $p = 1,0$ ).

Identisch hohe Rekanalisationsraten ohne einen statistischen Unterschied zeigten sich auch in der zweiten Versuchsreihe. Hier konnte sowohl bei der klassischen als auch bei der modifizierten Ballonführungskatheter-unterstützten Thrombektomie jeweils eine Rekanalisationsrate von 100 % erreicht werden. Auch hier war ein zweiter oder gar ein dritter Rekanalisationsversuch bei sämtlichen Thrombektomien nicht erforderlich.

Wie oben erwähnt, sind die hier beobachteten Rekanalisationsraten jedoch mit äußerster Vorsicht zu betrachten und als unrealistisch hoch einzuordnen. Auch andere *in vitro* Studien beschreiben einen bezüglich der Rekanalisationsrate teils deutlichen Unterschied zwischen ihren *in vitro* Ergebnissen und den Ergebnissen aus klinischen Studien. So berichten z.B. Mokin et al., die den Rekanalisationserfolg verschiedener Thrombektomietechniken in einem *in vitro* Flussmodell untersuchten, über eine außergewöhnlich hohe Rekanalisationsrate bei der Technik der direkten Thrombusaspiration (ADAPT) (66). Hier zeigte sich bereits nach dem ersten Thrombektomiemanöver in 15 von 15 (100 %) durchgeführten Thrombektomien eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b/3) mit einem TICI 3-Wert in 87 % der Fälle. Auch Chueh et al. gehen in ihrer *in vitro* Studie, die den Zusammenhang zwischen verschiedenen Thrombektomietechniken und der Entstehung von distalen Embolien untersuchte, von einer wahrscheinlichen Überschätzung der Wirksamkeit von verschiedenen Thrombektomietechniken im *in vitro* Experiment aus (49). Hier wurde bei der SOLUMBRA- und ADAPT-Technik bereits nach dem ersten Rekanalisationsversuch in 8 von 8 (100 %) durchgeführten *in vitro* Thrombektomien eine vollständige Rekanalisation erreicht.

Diese derart hohen Rekanalisationsraten liegen a.e. in der Natur des *in vitro* Modells begründet, welches, wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, infolge der glatten Wände den Flussaspekt betont und den Aspekt der Adhäsion an der

Gefäßwand nicht miterfasst. Ein weiterer Aspekt, der erklärend für die auffällig hohen Rekanalisationsraten in Betracht zu ziehen ist, ist die Komposition der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Thromben. Bei letzteren handelte es sich um relativ weiche, Erythrozyten-reiche Thromben, die bekanntermaßen leichter bzw. durch weniger Thrombektomiemanöver zu extrahieren sind (52).

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit entgegen den gängigen klinischen Studien keine *Scores* zur Beurteilung der Reperfusion angewandt. Es wurde lediglich das verschlossene M1-Segment bezüglich einer Rekanalisation mit Ja oder Nein beurteilt. Die während den Thrombektomien entstandenen Embolien wurden aus dem Gefäßmodell ausgeschwemmt und quantifiziert, eine genaue Graduierung der Reperfusion war folglich nicht möglich.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass ein direkter Transfer unserer Rekanalisationsergebnisse auf die Real-Situation nicht möglich ist.

In Bezug auf die Rate ( $p = 0,0996$ ) und Anzahl ( $p = 0,0996$ ) der registrierten großen Fragmente ( $\geq 1$  mm) bzw. Makroembolien wurde in der ersten Versuchsreihe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Ballonkatheter-unterstützten Technik und der Technik mit dem Einsatz eines großvolumigen Aspirationskatheters (bei gleichzeitigem Verzicht auf einen Ballonkatheter) festgestellt. Dennoch zeigte sich die Tendenz, dass die Technik mit großvolumigen Aspirationskatheter bei gleichzeitigem Verzicht auf einen Ballonführungskatheter häufiger zu Makroembolien führt.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Makroembolien sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus vorangegangenen *in vitro* Studien. So konnten z.B. Mokin et al. beobachten, dass es zwischen der Ballonführungskatheter-unterstützten Technik mit Stent-Retriever (15 %), der Technik mit dem Verzicht auf einen Ballonführungskatheter und der Verwendung eines Aspirationskatheters sowie eines Stent-Retrievers (24 %) und der Technik unter dem Einsatz eines Standardführungskatheters mit Stent-Retriever (16 %) bezüglich der Rate an distalen Embolisationen (in das Territorium des primär verschlossene Gefäßes) keinen signifikanten Unterschied gab (66). Im Gegensatz hierzu wurden in der oben genannten Studie bei der Ballonführungskatheter-unterstützten Technik signifi-

kant weniger Embolisationen in ein neues, primär nicht betroffenes Gefäßterritorium beobachtet. Die in dieser in vitro Studie verwendeten Verschluss-Thromben waren bezüglich der Komposition vergleichbar mit den eingesetzten Thromben aus unserer Studie. In der genannten Studie wurden die Embolien nicht näher quantifiziert und es wurde nicht zwischen Makro- und Mikroembolien unterschieden. Eine distale Embolisation wurde als angiographischer Nachweis eines neuen distalen Verschlusses in der post-Thrombektomie-Kontrolle definiert. Da sich Mikroembolien in der Regel dem angiographischen Nachweis entziehen, ist bei den in dieser Studie registrierten distalen Embolien mutmaßlich größtenteils von Makroembolien auszugehen. Auch wenn die hier verwendeten Techniken/*Devices* nicht 1 zu 1 übereinstimmen, sind unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen dieser Studie gut vergleichbar.

Eine weitere in vitro-Studie untersuchte den Einfluss der proximalen Flusskontrolle durch einen Ballonführungskatheter auf das Embolisationsrisiko (50). Dabei wurde zum einen ein Ballonführungskatheter und zum anderen ein Standardführungskatheter, jeweils mit dem Einsatz des MERCI-Retrievers und des Trevo sowie Solitaire Stent-Retrievers, verwendet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden hier neben weichen auch harte Thromben eingesetzt. Die Studie konnte zeigen, dass der Einsatz eines Ballonführungskatheters im Rahmen der Stent-Retriever-Thrombektomie bei härteren Thromben zu einer signifikanten Reduzierung der Makroembolien (> 1 mm) führte ( $p < 0,01$ ). Hierbei konnte durch den proximalen Flussarrest die Rate der registrierten harten Makroembolien um ein 18-faches reduziert werden. Vergleichsweise hierzu zeigte sich bei den weichen Thromben (vergleichbar mit den in unserer Studie verwendeten Thromben) durch den Einsatz eines Ballonführungskatheter eine geringere Verbesserung um das 2-fache. Da in der vorliegenden Promotionsarbeit ausschließlich weiche und keine harten Thromben eingesetzt wurden und sich die verwendeten Techniken/*Devices* zum Teil deutlich voneinander unterscheiden, sind beide Arbeiten bezüglich des Einflusses eines Ballonführungskatheter auf die Entstehung von Makroembolien im Rahmen der MT nicht uneingeschränkt miteinander vergleichbar. Nichtsdestotrotz wird unsere Beobachtung, dass die Verwendung eines Ballonführungska-

theters bei der Thrombektomie relativ weicher Thromben zu tendentiell weniger Makroembolien führt, durch diese Studie gestützt.

In Zusammenschau mit den oben beschriebenen Studien scheint der Einsatz eines Ballonführungskatheters in der Gesamtheit (unter Einbeziehung der Ergebnisse für weiche und harte Verschluss-Thromben) einen effektiven Schutz vor Makroembolien zu bieten.

Die Tatsache, dass insbesondere die Entstehung größerer Makroembolien häufiger zu inkompletten Reperfusionsergebnissen führt, ist vermutlich ursächlich für die publizierten besseren klinischen Ergebnisse unter dem Einsatz der Ballonführungskatheter. Entgegen der heute mehrheitlich vertretenen Auffassung, dass der Einsatz eines Ballonführungskatheters einen effektiven Schutz gegen distale Embolien bietet (50, 53-56), zweifeln einzelne Studien einen solchen Effekt an (67, 68). Diese Diskrepanz ist mutmaßlich dadurch zu erklären, dass es sich bei den letzteren genannten Studien ausschließlich um klinische Studien handelt, bei denen insbesondere die Mikroembolien in der angiographischen Darstellung nicht registriert wurden (69).

Bereits frühere in vitro Studien (49, 50) zeigten, dass es sich bei dem Großteil (> 90 %) der im Rahmen der Stent-Retriever-Thrombektomie registrierten Embolien um Mikroembolien handelt (69). Dieses wichtige Erkenntnis wird durch unsere Beobachtungen gestützt. Unter diesem Gesichtspunkt steht das klinische Ergebnis möglicherweise auch in einem nicht zu unterschätzenden Zusammenhang mit angiographisch nicht zu registrierenden Mikroembolien.

In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte festgestellt werden, dass im Vergleich der untersuchten Methoden die Technik mit der Zuhilfenahme eines großvolumigen Aspirationkatheters unter Verzicht auf einen Ballonführungskatheter zu einer signifikant höheren Rate an Mikroembolisationen führte ( $p = 0,0007$ ). Zudem zeigten sich bei letzterer Technik signifikant mehr Mikroembolien als bei der Kombinationstechnik, die einen kleinvolumigeren Aspirationskatheter unter dem gleichzeitigen Einsatz eines Ballonführungskatheters verwendete ( $p < 0,0001$ ).

Chueh et al. untersuchten in einer in vitro Studie unterschiedliche Techniken der Stent-Retriever-Thrombektomie sowie die ADAPT-Technik bezüglich des Embolisationsrisikos (49). Hierbei wurde festgestellt, dass sowohl die Ballonführungskatheter-unterstützte Technik mit Stent-Retriever als auch die Technik mit dem Verzicht auf einen Ballonführungskatheter und der Verwendung eines Aspirationskatheters sowie eines Stent-Retrievers (SOLUMBRA-Technik) das Embolisationsrisiko insgesamt wirksam senken können. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde bei der hier eingesetzten Ballonführungskatheter-unterstützten Technik kein zusätzlicher Aspirationskatheter verwendet. Es zeigte sich, dass der Einsatz eines Ballonführungskatheters, bei der Thrombektomie relativ weicher Thromben, die Gesamtzahl der Embolien im Vergleich zu den anderen Techniken signifikant um mindestens das 2-fache ( $p < 0,0001$ ) senkte. Insbesondere die Anzahl an „kleinsten“ Mikroembolien wurde hierdurch erheblich reduziert. Diese Beobachtung deckt sich gut mit unseren Ergebnissen.

Des Weiteren konnte auch durch eine prospektive Beobachtungsstudie festgestellt werden, dass der Einsatz eines Ballonführungskatheters effektiv vor peripheren Mikroembolien schützt (70). Hier konnte bei selektierten Patienten, die erfolgreich durch eine Thrombektomie behandelt und anschließend einer MRT-Untersuchung unterzogen wurden, anhand von hochauflösenden diffusionsgewichteten Sequenzen beobachtet werden, dass der Einsatz eines Ballonführungskatheters die Anzahl an peripheren Mikroembolien signifikant senken kann.

Darüber hinaus scheint die SOLUMBRA-Technik einen positiven Effekt auf das Embolisationsrisiko im Rahmen der Extraktion harter Thromben zu haben und die ADAPT-Technik kann die Anzahl größerer Embolien senken (49). In Zusammenschau der Ergebnisse ist die Kombination aus Ballon- und Aspirationskatheter mutmaßlich die effektivste Methode um das Embolisationsrisiko bei der Stent-Retriever-Thrombektomie zu reduzieren. Dabei bietet insbesondere der Ballonführungskatheter einen wirksamen Schutz vor Mikroembolien.

Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse festzuhalten, dass der positive Effekt eines Ballonführungskatheters auf periphere Embolisationen bei der Stent-Retriever-Thrombektomie nicht durch den Einsatz eines sehr großvolumigen Aspirationskatheters unter dem Verzicht auf einen Ballonführungskatheter wettzumachen ist.

Zu unserer Überraschung konnte während der ersten Versuchsreihe beobachtet werden, dass die Mehrzahl der insgesamt registrierten Mikroembolien, unabhängig von der eingesetzten Technik, während der Stententfaltung freigesetzt wurden. Hierbei zeigte sich, dass der Thrombus durch die Entfaltung der Stentmaschen quasi „durchgeschnitten“ wurde, es hierdurch zu einer partiellen Wiederherstellung eines antegraden Flusses in der ACM kam und eine Vielzahl an kleinsten, angiographisch nicht detektierbaren Embolien, in die Peripherie geschwemmt wurden. Das Phänomen der Wiederherstellung eines Teilflusses im Gefäßsystem durch die Stententfaltung und die hiermit verbundene Entstehung kleiner Embolien wurde auch in einer früheren in vitro Studie in ähnlicher Weise beobachtet (50). Es ist zu vermuten, dass diese Mikroembolien in einer in vivo Situation einen „Embolieschauer“ in den Endstromgebieten verursachen und somit das klinische Ergebnis mutmaßlich negativ beeinflussen.

Sowohl während der Stententfaltung als auch zum Zeitpunkt der Thrombus-Sondierung besteht bei der konventionellen Ballonführungskatheter-unterstützten Kombinationstechnik aus der ersten Versuchsreihe keine Protektion gegen distale Embolien durch den Ballonführungskatheter. Da scheinbar eine Korrelation zwischen dem Grad der Embolisation und der Schwere der neurologischen Komplikationen besteht (71), haben die in dieser frühen Phase der MT entstehenden Embolien möglicherweise einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Vor diesem Hintergrund wurde in einer zweiten Versuchsreihe die konventionelle Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe mit einer modifizierten Form dieser Technik in einem Kopf zu Kopf-Vergleich verglichen. Der Unterschied der hier untersuchten Techniken bestand lediglich im unterschiedlichen Zeitpunkt der Balloninflation und der Stenteinwirkzeit. Bei

der modifizierten Technik wurde der Ballon bereits unmittelbar vor der Thrombus-Sondierung inflatiert und der Thrombus ohne relevante Einwirkzeit des Stent-Retrievers extrahiert. Im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe wurden hier sämtliche registrierten Embolien in die statistische Auswertung mitaufgenommen.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass durch eine frühzeitige Inflation des Ballons bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und Stententfaltung eine signifikante Reduzierung der Anzahl an Mikroembolien erreicht wurde ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren zeigten sich bei beiden Techniken wenige embolisierte Fragmente ( $\geq 1\text{mm}$ ), im Median jeweils 0 und ohne einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,7368$ ).

Die hier beschriebenen Ergebnisse untermauern die in der ersten Versuchsreihe beobachtete protektive Wirkung des Ballonführungskatheters gegen distale Embolisationen. Insbesondere durch die Inflation des Ballons vor der Stententfaltung konnte eine signifikante Anzahl an Mikroembolien an einer distalen Embolisation gehindert werden.

Die in dieser Studie angewandte modifizierte Ballonführungskatheter-unterstützte Technik ähnelt in ihrer Durchführung der 2018 von Goto et al. vorgestellten Kombinationstechnik *A Stent-Retrieving into an Aspiration Catheter with Proximal Balloon* (ASAP)-Technik, bei der ebenfalls bereits vor der Thrombus-Sondierung und Stententfaltung der Ballon inflatiert wurde (72). Bei dieser Technik wurde eine  $\text{TICI} \geq 2\text{b-First-Pass-Reperfusion}$  in 78 % der Fälle erreicht. Insgesamt lag die Rate an erfolgreichen  $\text{TICI} \geq 2\text{b-Rekanalisationen}$  bei 95 % und die Rate an kompletten  $\text{TICI 3-Ergebnissen}$  bei 67 %. Des Weiteren zeigte sich ein mRS-Score von 0-2 nach 3 Monaten in 76 % der Fälle. In Zusammenschau der vielversprechenden Ergebnisse von Goto et al. und unseren in vitro Beobachtungen, scheint die Technik mit einer frühzeitigen Balloninflation bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung eine sichere Technik mit guten Reperfusionsergebnissen zu sein, die insbesondere die Zahl der distalen Embolisationen signifikant senken kann.

### 4.3 Schlussfolgerung

Im Vergleich zu einem großvolumigen Aspirationskatheter in Kombination mit einem Standard-Führungskatheter zeigt sich die Kombination aus Ballonführungskatheter und einem konventionell durchmessenden Aspirationskatheter zumindest hinsichtlich einer Vermeidung von Embolien überlegen. Der Unterschied war in unserer Arbeit derart frappierend, dass eine etwas längere Interventionszeit für die Platzierung der allgemein weniger handlichen bzw. steiferen Ballonführungskatheter in Kauf zu nehmen ist und letztere, sofern technisch möglich, insbesondere zur Minimierung des Embolisationsrisikos ein fester Bestandteil der Stent-Retriever-Thrombektomie sein sollten. Darüber hinaus kann durch eine frühzeitige Inflation des Ballons bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter und insbesondere vor der Entfaltung des Stent-Retrievers die Anzahl an Mikroembolien zusätzlich gesenkt werden.

### 4.4 Ausblick

Eine wichtige Beobachtung unserer und vorangegangener in vitro Studien ist, dass es sich bei dem Großteil der im Rahmen der Stent-Retriever-Thrombektomie registrierten Embolien um multiple, angiographisch nicht detektierbare Mikroembolien ( $< 1$  mm) handelt, die einen negativen Einfluss auf das klinische Ergebnis haben können. Der genaue Effekt von Mikroembolien auf das klinische Outcome ist jedoch im Gegensatz zu der Wirkung von Makroembolien bis heute nicht abschließend geklärt. Diesbezüglich wären gegebenenfalls zukünftige tierexperimentelle in vivo Studien weiterführend, um schlussendlich, eine Optimierung der Thrombektomie-*Devices* und -Techniken bezüglich ihrer Sicherheit zu erreichen.

Darüber hinaus war eine nicht unwesentliche Beobachtung dieser Studie, dass der Thrombus durch die Radialkraft und das *Design* des verwendeten Solitaire-Stents während der Stententfaltung quasi „durchgeschnitten“ wurde und dies zur Entstehung multipler Mikroembolien führte.

Diese Beobachtung wirft die Frage nach alternativen Stent-*Designs* auf. Eine zukünftige Lösung zur Minimierung peripherer Embolien könnte die Verwendung von Stent-Retriever mit einem integrierten Filtersystem am distalen Stent-Ende sein. Ein Beispiel hierfür ist der im Jahr 2022 für den europäischen Markt zugelassene NeVa NET-Stent der Firma Vesalio (Nashville, USA), welcher an seinem geschlossenen distalen Stentende ein Filtersystem integriert hat. In einer ersten, 2023 publizierten *in vitro* Studie wurde berichtet, dass der NeVa NET-Stent im Vergleich zum offen endenden Solitaire-Stent zu signifikant weniger Makroembolien ( $> 1$  mm) und einer nicht signifikant höheren *First-Pass*-Rekanalisationsrate führt (73). Die Gesamtzahl der registrierten Embolien (inklusive der Embolien mit einer Größe  $< 1$  mm) unterschied sich jedoch nicht signifikant voneinander. Zur genaueren Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit derartiger Stent-Technologien sind weitere *in vitro* Untersuchungen, insbesondere aber auch randomisierte klinische Studien notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Spätestens seit dem Jahr 2015 erweist sich die mechanische Thrombektomie bei großen Gefäßverschlüssen im vorderen zerebralen Kreislauf als hochwirksame Methode zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Aufgrund ihres jungen Alters ist die technische Durchführung jedoch noch wenig standardisiert und weicht von Interventionalist zu Interventionalist teils erheblich voneinander ab. Am häufigsten wird hierzu eine Kombinationstechnik bestehend aus Stent-Retriever und Aspirationskatheter angewendet und zusätzlich, je nach Untersucherpräferenz und technischer Möglichkeit, ein unterstützender Ballonführungskatheter eingesetzt. Mit letzterem sowie mit dem Einsatz immer größerer Aspirationskatheter verbindet sich jeweils die Erwartung, dass hierdurch das Risiko einer Thrombusfragmentierung bzw. einer distalen Embolisation minimiert wird. Ausgerechnet die neuesten und großvolumigsten Aspirationskatheter sind jedoch mit den wenigsten der aktuell auf dem Markt verfügbaren Ballonführungskatheter kompatibel. Insofern sind neuroradiologische Interventionalisten gegenwärtig häufig zu einer grundsätzlichen Entscheidung gezwungen: Verwendung eines Ballonführungskatheters mit dem gleichzeitigen Einsatz eines herkömmlichen Aspirationskatheters der älteren Generation versus Verzicht auf einen Ballonführungskatheter mit der Möglichkeit des Einsatzes eines sehr großvolumigen Aspirationskatheters. Bislang kann diese Entscheidung auf keine belastbaren Daten gestützt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, in einem standardisierten Kopf zu Kopf-Vergleich der beiden hier skizzierten Methoden eine Gleichwertigkeit oder eventuelle Überlegenheit einer der beiden technischen Varianten hinsichtlich der Reperfusionsergebnisse und der Komplikationsrate in Form von peripheren Embolisationen zu untersuchen.

Hierzu wurden in einem in vitro Flussmodell jeweils 15 Thrombektomien mit den oben skizzierten Methoden unter Standardbedingungen durchgeführt. Als Thromben dienten hierbei mittels des Wirkstoffs Thrombin fabrizierte Gerinnsel aus Schweineblut. Bei beiden Verfahren wurde der technische Erfolg im Sinne

von vollständigen Rekanalisationen eines verschlossenen M1-Segments und insbesondere die Frage nach der Häufigkeit und Anzahl von peripheren Embolien untersucht.

Bei der Kombinationstechnik, bestehend aus großvolumigen Aspirationskatheter und Stent-Retriever mit dem gleichzeitigen Verzicht auf einen Ballonführungskatheter wurde eine signifikant höhere Rate an Mikroembolisationen ( $< 1$  mm) (80 % vs. 13,3 %;  $p = 0,0007$ ) sowie eine signifikant höhere Anzahl an Mikroembolien pro Thrombektomie (Median 5 vs. 0;  $p < 0,0001$ ) beobachtet. In Bezug auf die Rate (26,67 % vs. 0 %;  $p = 0,0996$ ) und die Anzahl (Median 0 vs. 0;  $p = 0,0996$ ) der registrierten größeren Fragmente ( $\geq 1$  mm) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken festgestellt, dennoch zeigte sich die Tendenz, dass die Technik mit dem Verzicht auf einen Ballonführungskatheter trotz des Einsatzes eines großvolumigen Aspirationskatheters mutmaßlich häufiger zu Fragmentembolisationen führt. Die Rate an vollständigen Rekanalisationen des M1-Segments bereits nach dem ersten Thrombektomiemanöver betrug bei beiden Methoden 100 % ( $p = 1,0$ ), welche in Zusammenschau mit klinischen Studien als unrealistisch hoch zu werten ist und in erster Linie in der Natur eines in vitro Experiments begründet liegt.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Ballonführungskatheter-unterstützte Technik aus der ersten Versuchsreihe modifiziert und der oben beschriebenen klassischen Methode in einem direkten Vergleich gegenübergestellt. Der Unterschied der hier untersuchten Techniken bestand lediglich im unterschiedlichen Zeitpunkt der Balloninflation und der Stenteinwirkzeit. Bei der modifizierten Technik wurde der Ballon bereits unmittelbar vor der Thrombus-Sondierung inflatiert und der Thrombus ohne relevante Einwirkzeit des Stent-Retrievers extrahiert. Im Gegensatz zur Versuchsreihe 1 (Dokumentation der Embolien erst ab dem Zeitpunkt der Thrombusextraktion) wurden in der Versuchsreihe 2 sämtliche Embolien, also auch registrierte Embolien während der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Hierbei zeigte sich anhand von jeweils 10 durchgeführten Thrombektomien, dass durch eine Inflation des Ballons bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage und vor der Stententfaltung eine signifikante Reduzierung der Anzahl an Mikroembolien erreicht wurde (Mittelwert  $21,80 \pm 3,71$  vs.  $5,20 \pm 4,85$ ;  $p < 0,0001$ ), wohingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an Mikro- (100 % bei der klassischen Technik vs. 80 % bei der modifizierten Technik;  $p = 0,4737$ ) und Fragmentembolisationen (20 % bei der klassischen Technik vs. 10 % bei der modifizierten Technik;  $p > 0,9999$ ) sowie der Rate an vollständigen M1-Rekanalisationen (100 % vs. 100 %;  $p = 1,0$ ) zu beobachten war. Des Weiteren fanden sich bei beiden Techniken insgesamt wenige embolisierte Fragmente (Median 0 vs. 0;  $p = 0,7368$ ) ohne einen signifikanten Unterschied.

Als abschließendes Fazit ist festzuhalten, dass im Vergleich zu einem großvolumigen Aspirationskatheter in Kombination mit einem Standard-Führungskatheter sich die Kombination aus Ballonführungskatheter und einem konventionell durchmessenden Aspirationskatheter zumindest hinsichtlich einer Vermeidung von Embolien überlegen zeigt. Der Unterschied war in unserer Arbeit derart frappierend, dass eine etwas längere Interventionszeit für die Platzierung der allgemein weniger handlichen bzw. steiferen Ballonführungskatheter in Kauf zu nehmen ist und letztere, sofern technisch möglich, insbesondere zur Minimierung des Embolisationsrisikos ein fester Bestandteil der Stent-Retriever-Thrombektomie sein sollten. Darüber hinaus kann durch eine frühzeitige Inflation des Ballons bereits zum Zeitpunkt der Thrombus-Passage mittels Draht und Mikrokatheter und insbesondere vor der Entfaltung des Stent-Retrievers die Anzahl an Mikroembolien zusätzlich gesenkt werden.

# Literaturverzeichnis

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet* (London, England). 2017;389(10069):641-54.
2. Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie - FORTSCHR NEUROL PSYCHIAT*. 2002;70:657-62.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burdens of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
4. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*. 2010;37(07):333-40.
5. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *The New England journal of medicine*. 2018;379(25):2429-37.
6. Riedel C. Verschluss der Arteria cerebri media. In: Jansen O, Brückmann H, editors. *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 7-17.
7. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Jr., Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery*. 1981;54(2):151-69.
8. Trenkler J. Der akute ischämische Schlaganfall. *Der Radiologe*. 2008;48(5):457-73.
9. Klötzsch C, Röther J. Zerebrale Ischämie: Pathophysiologie, Klassifikation, Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Peter B, editor. *Klinische Neurologie*. 4 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. p. 823-9.
10. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*. 2005;36(9):e83-99.
11. Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology*. 2019;93(20):888-98.
12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285-95.

- 13.** Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2296-306.
- 14.** Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1019-30.
- 15.** Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1009-18.
- 16.** Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Van Den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372:11-20.
- 17.** Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10029):1723-31.
- 18.** Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
- 19.** Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*. 2018;378(1):11-21.
- 20.** Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):708-18.
- 21.** Ortiz GA, Sacco RL. National institutes of health stroke scale (nihss). *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. 2007:1-9.
- 22.** Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
- 23.** Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37.
- 24.** Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):433-8.

- 25.** National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
- 26.** Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
- 27.** Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie [online]. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2022. [Available from: <https://dgn.org/leitlinie/akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls>]. [Letzter Zugriff 05.04.2023].
- 28.** Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malhotra K, Sarraj A, Barreto AD, Köhrmann M, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in the unwitnessed or extended therapeutic time window. *Neurology*. 2020;94(12):e1241-e8.
- 29.** Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10262):1574-84.
- 30.** Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10193):139-47.
- 31.** Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8.
- 32.** Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stिंगele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-7.
- 33.** Einecke D. Schlaganfall: Sofortige Thrombektomie oder erst Thrombolyse? *CardioVasc*. 2016;16(4):21-.
- 34.** Kreuzsch A, Knauth M. Mechanische Rekanalisationsmaterialien. In: Jansen O, brückmann H, editors. *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 86-94.
- 35.** Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9849):1241-9.

- 36.** Herndon RM. Handbook of neurologic rating scales. New York: Demos medical publishing; 1997.
- 37.** Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9849):1231-40.
- 38.** Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(4):260-4.
- 39.** Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(5):443-52.
- 40.** Turk AS, 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10175):998-1008.
- 41.** Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L, et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(12):1158-69.
- 42.** McTaggart RA, Tung EL, Yaghi S, Cutting SM, Hemendinger M, Gale HI, et al. Continuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE): a technique which improves outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(12):1154-9.
- 43.** Kaesmacher J, Maegerlein C, Zibold F, Wunderlich S, Zimmer C, Friedrich B. Improving mTICI2b reperfusion to mTICI2c/3 reperfusions: A retrospective observational study assessing technical feasibility, safety and clinical efficacy. *European radiology*. 2018;28(1):274-82.
- 44.** Humphries W, Hoit D, Doss VT, Elijevich L, Frei D, Loy D, et al. Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(2):90-4.
- 45.** Di Maria F, Kyheng M, Consoli A, Desilles JP, Gory B, Richard S, et al. Identifying the predictors of first-pass effect and its influence on clinical outcome in the setting of endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: Results from a multicentric prospective registry. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2021;16(1):20-8.

- 46.** Wong GJ, Yoo B, Liebeskind D, Baharvahdat H, Gornbein J, Jahan R, et al. Frequency, Determinants, and Outcomes of Emboli to Distal and New Territories Related to Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(7):2241-9.
- 47.** Gascou G, Lobotesis K, Machi P, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Stent retrievers in acute ischemic stroke: complications and failures during the perioperative period. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(4):734-40.
- 48.** Chueh JY, Wakhloo AK, Gounis MJ. Effectiveness of mechanical endovascular thrombectomy in a model system of cerebrovascular occlusion. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(10):1998-2003.
- 49.** Chueh JY, Puri AS, Wakhloo AK, Gounis MJ. Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(2):197-202.
- 50.** Chueh JY, Kühn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ. Reduction in distal emboli with proximal flow control during mechanical thrombectomy: a quantitative in vitro study. *Stroke*. 2013;44(5):1396-401.
- 51.** Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(5):991-8.
- 52.** Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, et al. The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(4):643-8.
- 53.** Zaidat OO, Mueller-Kronast NH, Hassan AE, Haussen DC, Jadhav AP, Froehler MT, et al. Impact of Balloon Guide Catheter Use on Clinical and Angiographic Outcomes in the STRATIS Stroke Thrombectomy Registry. *Stroke*. 2019;50(3):697-704.
- 54.** Velasco A, Buerke B, Stracke CP, Berkemeyer S, Mosimann PJ, Schwindt W, et al. Comparison of a Balloon Guide Catheter and a Non-Balloon Guide Catheter for Mechanical Thrombectomy. *Radiology*. 2016;280(1):169-76.
- 55.** Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2016;133(23):2279-86.
- 56.** Jahan R. Solitaire flow-restoration device for treatment of acute ischemic stroke: safety and recanalization efficacy study in a swine vessel occlusion model. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(10):1938-43.

- 57.** Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, Fiorella D, Pereira VM, Goyal M, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(4):335-9.
- 58.** Tanyildizi Y, Payne E, Gerber T, Seidman L, Heimann A, Kempfski O, et al. In vitro testing of a funnel-shaped tip catheter model to decrease clot migration during mechanical thrombectomy. *Scientific reports.* 2020;10(1):633.
- 59.** Nonn A, Kirschner S, Figueiredo G, Kramer M, Nikoubashman O, Pjontek R, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-Diverting Stent-Assisted Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms. *Neurosurgery.* 2015;77(1):126-36.
- 60.** Madjidyar J, Pineda Vidal L, Larsen N, Jansen O. Influence of Thrombus Composition on Thrombectomy: ADAPT vs. Balloon Guide Catheter and Stent Retriever in a Flow Model. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2020;192(3):257-63.
- 61.** Gauger K. Untersuchung der Effizienz von Systemen zur Thrombektomie an Modellen für den akuten ischämischen Schlaganfall [online]. Medizinische Dissertation. Universität Kiel, 2014. URN: urn:nbn:de:gbv:8-diss-168501. [Letzter Zugriff 18.02.2023].
- 62.** Gralla J, Schroth G, Remonda L, Fleischmann A, Fandino J, Slotboom J, et al. A dedicated animal model for mechanical thrombectomy in acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2006;27(6):1357-61.
- 63.** Doria C, Fischer CP, Wood CG, Li PM, Marra S, Hart J. Phase 3, randomized, double-blind study of plasma-derived human thrombin versus bovine thrombin in achieving hemostasis in patients undergoing surgery. *Current medical research and opinion.* 2008;24(3):785-94.
- 64.** Ulm AJ, Khachatryan T, Grigorian A, Nogueira RG. Preclinical Evaluation of the NeVaTM Stent Retriever: Safety and Efficacy in the Swine Thrombectomy Model. *Interventional neurology.* 2018;7(5):205-17.
- 65.** Kan I, Yuki I, Murayama Y, Viñuela FA, Kim RH, Vinters HV, et al. A novel method of thrombus preparation for use in a swine model for evaluation of thrombectomy devices. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2010;31(9):1741-3.
- 66.** Mokin M, Setlur Nagesh SV, Ionita CN, Levy EI, Siddiqui AH. Comparison of modern stroke thrombectomy approaches using an in vitro cerebrovascular occlusion model. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2015;36(3):547-51.
- 67.** Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, et al. Balloon guide catheter improves revascularization and clinical outcomes with

the Solitaire device: analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2014;45(1):141-5.

**68.** Ahn JH, Cho SS, Kim SE, Kim HC, Jeon JP. The Effects of Balloon-Guide Catheters on Outcomes after Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Strokes : A Meta-Analysis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2019;62(4):389-97.

**69.** Chueh JY, Kang DH, Kim BM, Gounis MJ. Role of Balloon Guide Catheter in Modern Endovascular Thrombectomy. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2020;63(1):14-25.

**70.** Schönfeld MH, Kabiri R, Kniep HC, Meyer L, McDonough R, Sedlacik J, et al. Effect of Balloon Guide Catheter Utilization on the Incidence of Sub-angiographic Peripheral Emboli on High-Resolution DWI After Thrombectomy: A Prospective Observational Study. *Frontiers in neurology*. 2020;11:386.

**71.** Sprouse LR, 2nd, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *Journal of vascular surgery*. 2005;41(6):950-5.

**72.** Goto S, Ohshima T, Ishikawa K, Yamamoto T, Shimato S, Nishizawa T, et al. A Stent-Retrieving into an Aspiration Catheter with Proximal Balloon (ASAP) Technique: A Technique of Mechanical Thrombectomy. *World neurosurgery*. 2018;109:e468-e75.

**73.** Li J, Tiberi R, Bhogal P, Buhk JH, Behme D, Tomasello A, et al. Impact of stent-retriever tip design on distal embolization during mechanical thrombectomy: a randomized in vitro evaluation [online]. *J Neurointerv Surg*. 2023. DOI: 10.1136/jnis-2023-020382. [Letzter Zugriff 25.11.2023].

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde im Institut für Radiologie und Neuroradiologie des Ortenau Klinikums Lahr unter der Hauptbetreuung von Herrn Prof. Dr. Harald Brodoefel und der Zweitbetreuung von Herrn Prof. Dr. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Harald Brodoefel.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Harald Brodoefel von mir eigenständig durchgeführt. Die Herstellung der Thromben erfolgte selbständig durch mich.

Die statistische Auswertung wurde eigenständig durch mich durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Lahr, den 20.06.2023

Sergei Gemidji

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Harald Brodoefel danken. Ihnen gebührt der größte Dank. Vielen Dank für Ihre ausgezeichnete Betreuung und Ihre stetige Verfügbarkeit bei jeglichen Fragen, die mich während der Promotionsphase beschäftigten. Ohne Ihre großartige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht realisierbar gewesen.

Herrn Prof. Dr. Marius Horger danke ich vielmals für die Übernahme der Zweitbetreuung.

Meinen lieben Eltern danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung in jeder Lebenssituation.

Nicht zuletzt möchte ich meiner liebevollen Ehefrau Sixtina meinen herzlichen Dank aussprechen. Danke für deine unermüdliche Unterstützung, die unendliche Geduld und den stets motivierenden Zuspruch während der Promotionszeit.