Aus der Abteilung Neuroradiologie (Prof. Dr. med. M. Knauth) im Zentrum Radiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Endovaskulär interventionelles Notfallmanagement des akuten A. carotis-interna-Verschlusses.

Eine retrospektive Analyse.

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

> vorgelegt von Philip Hoth aus Wiesbaden

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth
II. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Mielke
III. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp
Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2013

# Abkürzungsverzeichnis

| ACA     | Arteria cerebri anterior                      |  |  |
|---------|---|--|--|
| ACC     | Arteria carotis communis                      |  |  |
| ACE     | Arteria carotis externa                       |  |  |
| ACI     | Arteria cerebri interna                       |  |  |
| ACM     | Arteria cerebri media                         |  |  |
| ASPECTS | Alberta stroke program early CT score         |  |  |
| ASS     | Acetylsalicylsäure                            |  |  |
| ATP     | Adenosintriphosphat                           |  |  |
| CBF     | Cerebral blood flow                           |  |  |
| CBV     | Cerebral blood volume                         |  |  |
| CEA     | Carotid endarterectomy                        |  |  |
| СТ      | Computertomographie                           |  |  |
| F       | French  |  |  |
| LDL     | Low density lipoprotein                       |  |  |
| MRT     | Magnetresonanztomographie                     |  |  |
| MTT     | Mean transit time                             |  |  |
| РТА     | Perkutane transluminale Angioplastie          |  |  |
| rt-PA   | Recombinant tissue-type plasminogen activator |  |  |
| SD      | Standard Deviation                            |  |  |
| TICI    | Thrombolysis in cerebral infarction           |  |  |
| ТРА     | Tissue-type plasminogen activator             |  |  |
| ТТР     | Time to peak                                  |  |  |

# Inhaltsverzeichnis

| 1 | Einl | tung 7   |  |  |  |
|---|------|--|--|--|--|
|   | 1.1  | Epidemiologie des Schlaganfalls  |  |  |  |
|   | 1.2  | Pathophysiologie des Schlaganfalls   |  |  |  |
|   | 1.3  | Bildgebende Diagnostik des akuten Schlaganfalls  |  |  |  |
|   |      | 1.3.1 Die Computertomographie  |  |  |  |
|   |      | 1.3.2 Die Magnetresonanztomographie  |  |  |  |
|   |      | 1.3.3 ASPECT-Score   |  |  |  |
|   | 1.4  | Atherosklerose   |  |  |  |
|   | 1.5  | Die Stenose der A. carotis interna   |  |  |  |
|   | 1.6  | Der akute Carotisverschluss  |  |  |  |
|   |      | 1.6.1 Dissektionen der A. carotis interna  |  |  |  |
|   | 1.7  | Rekanalisierende Therapie des akuten Schlaganfalls   |  |  |  |
|   | 1.8  | Fragestellung und Zielsetzung 15   |  |  |  |
| 2 | Pati | nten und Methoden 17   |  |  |  |
|   | 2.1  | Einschlusskriterien  |  |  |  |
|   | 2.2  | Datenerfassung   |  |  |  |
|   | 2.3  | Präinterventionelle Bildgebung und Infarktgröße  |  |  |  |
|   | 2.4  | Interventionszeiten  |  |  |  |
|   | 2.5  | Verschlusscharakteristika  |  |  |  |
|   | 2.6  | Intrakranieller Gefäßstatus  |  |  |  |
|   |      | 2.6.1 TICI Score   |  |  |  |
|   |      | 2.6.2 Qureshi Score  |  |  |  |
|   | 2.7  | Medikamentöse Lyse   |  |  |  |
|   | 2.8  | Methodik des Carotisstentings  |  |  |  |
|   |      | 2.8.1 Stentdesigns $\ldots \ldots 23$ |  |  |  |
|   |      | 2.8.2 Protektionssyteme  |  |  |  |
|   |      | 2.8.3 Risikofaktoren einer komplizierten Intervention  |  |  |  |

# Inhaltsverzeichnis

|      | 2.8.4  | Komplikationen  | 27   |  |  |  |
|------|--|---|--|--|--|--|
|      | 2.8.5  | Technik der Interventionen in der vorliegenden Arbeit   | 29   |  |  |  |
| 2.9  | Verwer   | ndete Software  | 31   |  |  |  |
| Erge | bnisse   |   | 33   |  |  |  |
| 3.1  | Patien   | tenkollektiv  | 33   |  |  |  |
| 3.2  | Versch   | lusscharakteristika   | 34   |  |  |  |
|      | 3.2.1  | Verschlussart und Stenosegrade  | 34   |  |  |  |
|      | 3.2.2  | Verschlusslängen  | 35   |  |  |  |
|      | 3.2.3  | Verschlusshöhen   | 35   |  |  |  |
| 3.3  | Anator   | mische Besonderheiten   | 35   |  |  |  |
| 3.4  | Zeiten   |   | 36   |  |  |  |
|      | 3.4.1  | Interventionszeiten   | 36   |  |  |  |
|      | 3.4.2  | Klinische Zeiten  | 36   |  |  |  |
| 3.5  | Medika   | amentöse Lyse   | 37   |  |  |  |
| 3.6  | Primäre Rekanalisationsrate  |   |  |  |  |  |
| 3.7  | Rekons   | struktionsergebnisse  | 40   |  |  |  |
| 3.8  | Zunah  | me des Infarktareals  | 40   |  |  |  |
| 3.9  | Protek   | tionsverfahren  | 43   |  |  |  |
| 3.10 | Interve  | entionskomplikationen   | 44   |  |  |  |
|      | 3.10.1   | Iatrogene Embolien  | 44   |  |  |  |
|      | 3.10.2   | Sonstige Komplikationen   | 46   |  |  |  |
| Disk | ussion   |   | 47   |  |  |  |
| 4.1  | Rekan  | alisation der A. carotis interna  | 47   |  |  |  |
| 4.2  | Techni   | k der endovaskulären Intervention   | 49   |  |  |  |
|      | 4.2.1  | Vorgehen bei Thrombembolien   | 49   |  |  |  |
|      | 4.2.2  | Vorgehen bei Dissektionen   | 50   |  |  |  |
| 4.3  | Metho  | discher Erfolg  | 52   |  |  |  |
|      | 4.3.1  | Prozedurale Aspekte   | 52   |  |  |  |
|      | 4.3.2  | Zeitfenster   | 54   |  |  |  |
| 4.4  | Schluss  | sfolgerung  | 55   |  |  |  |
| Zusa | mment  | fassung   | 56   |  |  |  |
|      | <ul> <li>2.9</li> <li>Erge</li> <li>3.1</li> <li>3.2</li> <li>3.3</li> <li>3.4</li> <li>3.5</li> <li>3.6</li> <li>3.7</li> <li>3.8</li> <li>3.9</li> <li>3.10</li> <li>Disk</li> <li>4.1</li> <li>4.2</li> <li>4.3</li> <li>4.4</li> <li>Zusa</li> </ul> | 2.8.4<br>2.8.5<br>2.9 Verwer<br><b>Erge</b><br>3.1 Patien<br>3.2 Versch<br>3.2.1<br>3.2.3<br>3.2.3<br>3.3 Anator<br>3.4 Zeiten<br>3.4.1<br>3.4.2<br>3.5 Medika<br>3.6 Primär<br>3.7 Rekons<br>3.8 Zunah<br>3.7 Rekons<br>3.8 Zunah<br>3.7 Rekons<br>3.8 Zunah<br>3.9 Protek<br>3.10 Interve<br>3.10.1<br>3.10.2<br><b>Dis</b><br><b>Sigen</b><br>4.1 Rekan<br>4.2 Techni<br>4.2 Techni<br>4.2 Techni<br>4.2 Schluss<br><b>Zus</b><br><b>K</b> | 2.8.4       Komplikationen         2.8.5       Technik der Interventionen in der vorliegenden Arbeit         2.9       Verwendete Software         2.9       Verwendete Software         3.1       Patientenkollektiv         3.2       Verschlusscharakteristika         3.2.1       Verschlussart und Stenosegrade         3.2.2       Verschlusshängen         3.2.3       Verschlusshöhen         3.4       Zeiten         3.4.1       Interventionszeiten         3.4.2       Klinische Zeiten         3.4.2       Klinische Zeiten         3.5       Medikamentöse Lyse         3.6       Primäre Rekanalisationsrate         3.7       Rekonstruktionsergebnisse         3.8       Zunahme des Infarktareals         3.9       Protektionsverfahren         3.10.1       latrogene Embolien         3.10.2       Sonstige Komplikationen         3.10.1       latrogene Embolien         3.10.2       Sonstige Komplikationen         4.1       Rekanalisation der A. carotis interna         4.2       Vorgehen bei Thrombembolien         4.2.1       Vorgehen bei Dissektionen         4.3       Methodischer Erfolg         4.3.1 |  |  |  |

| 6 | Abbildungsverzeichnis | 58 |
|---|-----------------------|----|
| 7 | Tabellenverzeichnis   | 59 |
| 8 | Literaturverzeichnis  | 60 |

# 1 Einleitung

#### 1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist mit einer jährlichen Inzidenz von 100-200 Fällen pro 100000 Einwohnern in den Industrienationen die dritthäufigste Todesursache und zudem der häufigste Grund einer frühzeitigen Invalidität. Er stellt damit, gemessen an den Gesamtkosten für das Gesundheitssystem, die teuerste Krankheit überhaupt dar. Die Symptomatik des Schlaganfalls ist in der überwiegenden Zahl der Fälle (80%) ischämisch durch den Verschluss einer Hirnarterie bedingt, ein kleinerer Anteil durch intrazerebrale Blutungen (15%) oder seltenere Ursachen (Schramm, 2005).

Die häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle sind mit 25,6% kardiogene Embolien, gefolgt von der Atherosklerose der großen hirnversorgenden Gefäße (20.9%) sowie der Mikroangiopathie (20,5%) (Grau et al., 2001).

# 1.2 Pathophysiologie des Schlaganfalls

Zum ischämischen Schlaganfall kommt es durch eine kritische Minderperfusion zerebralen Gewebes. Thrombembolie sowie hämodynamisches Versagen sind hierbei die zwei wesentlich verantwortlichen Hauptmechanismen. Während die Thrombembolie durch Gefäßverschluss zu einem abrupten Abfall des regionalen Blutflusses führt, entsteht ein hämodynamisches Versagen meist auf dem Boden einer zunächst über Kollateralen kompensierten Gefäßstenose. Treten weitere Faktoren wie eine systemische Hypotension oder ein erhöhter zerebraler Sauerstoffbedarf hinzu, so versagt diese Kompensation und eine ausreichende Perfusion kann nicht mehr gewährleistet werden (Jovin et al., 2008).

Durch die Reduktion des regionalen Blutflusses kommt es in den Zellen zu einem Mangel an den Hauptenergiesubstraten Sauerstoff und Glucose, wodurch die Verfügbarkeit von ATP abnimmt. Ohne ausreichende Energie ist die Aufrechterhaltung der intrazellulären Ionenkonzentrationen nicht mehr möglich. Ein zytotoxisches Ödem ist die Folge, bedingt durch den Einstrom von Wasser entlang des osmotischen Gradienten (Jovin et al., 2008). Leicht verzögert bricht durch die ischämische Schädigung des Gefäßendothels die Bluthirnschranke zusammen, was zu einer erhöhten Permeabilität für Makromoleküle und Blutzellen führt und ein vasogenes Ödem zur Folge hat (Bahn et al., 1996). Die Kombination aus vasogenem und zytotoxischem Ödem führt durch den raumfordernden Effekt im umliegenden Gewebe zu Beeinträchtigungen in Form von Gefäßkompression und erhöhtem intrakraniellem Druck (Jovin et al., 2008).

Normalerweise wird die Gehirnperfusion durch die zerebrale Autoregulation innerhalb enger Grenzen konstant gehalten. Auf eine Ischämie wird mit Vasodilatation, der Öffnung von Kollateralen und erhöhter Sauerstoffausschöpfung des Blutes reagiert. Der zerebrale Blutfluss (CBF) wird in ml pro 100g Hirnparenchym pro min angegeben. Ein CBF unter 20ml / 100g / min ist für das Hirngewebe noch für kurze Zeit tolerierbar, eine normale neuronale Aktivität ist jedoch nicht mehr möglich. Unter 10ml / 100g / min kommt es zum Membranversagen und Zelltod der Neurone (Powers et al., 1985). Somit ergibt sich ein Bereich zwischen 10 und 20ml / 100g / min, in dem das Hirngewebe zwar seine Funktion eingestellt hat, sich aufgrund intakter Zellstrukturen jedoch potentiell wieder erholen kann. Dieses Gewebe wird als Penumbra oder auch "tissue at risk" bezeichnet (Astrup et al., 1981). Im akuten Schlaganfall ist meist ein irreversibel geschädigter Infarktkern von der gerade noch ausreichend perfundierten Penumbra umgeben. Je länger die Zeit bis zur Reperfusion beträgt, desto weiter wird die Penumbra in den irreversibel geschädigten Infarktkern aufgenommen (Heiss and Rosner, 1983). In der Risiko-Nutzen-Abschätzung einer revaskularisierenden Therapie spielt das Ausmaß der Penumbra daher eine bedeutende Rolle (Veltkamp et al., 2012).

## 1.3 Bildgebende Diagnostik des akuten Schlaganfalls

Die Bildgebung bei Verdacht auf einen akuten Schlaganfall muss Antwort auf vier zentrale Fragen geben. Neben der Differenzierung zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer anderen nichtischämischen Ursache der Symptomatik muss sie mögliche Gefäßverschlüsse, die Infarktlokalisation und Ausdehnung sowie das Ausmaß der Penumbra darstellen können (Schramm, 2005).

#### 1.3.1 Die Computertomographie

Die momentane Standardbildgebung bei Verdacht auf einen akuten Schlaganfall ist die Computertomographie (CT). Der Ausschluss einer Blutung oder anderer Ursachen der neurologischen Symptomatik, wie ein tumoröses oder infektiöses Geschehen, lässt sich schnell und kostengünstig durchführen (Kidwell and Hsia, 2006). In Kombination mit der CT-Angiographie und der CT-Perfusion lassen sich wertvolle zusätzliche Informationen über die zerebrale Blutversorgung ermitteln (Veltkamp et al., 2012).

Bei der CT-Perfusion wird nach der venösen Applikation eines nichtionischen jodhaltigen Kontrastmittels ein sogenannter Volumendatensatz des Gehirns durch repetitive Aufnahmen berechnet, um die Dichteveränderung des Parenchyms während des Kontrastmitteldurchstroms zu bestimmen. Anhand dieser Daten kann eine Zeit-Dichte-Kurve erstellt werden, die unter anderem Aussagen über die Parameter 'zerebraler Blutfluss' (CBF), 'zerebrales Blutvolumen' (CBV) und 'mittlere Verweildauer des Kontrastmittels' (MTT) zulässt. Eine Visualisierung dieser Paramter erfolgt über farbkodierte Karten. Diverse Studien lassen vermuten, dass ein starkes CBV-Defizit dazu geeignet ist, den irreversibel geschädigten Infarktkern darzustellen (Kidwell and Hsia, 2006).

Die CT-Angiographie dient der Darstellung der großen extra- und intrakraniellen Arterien und Venen. Gefäßstenosen, Verschlüsse oder Aneurysmen können hiermit innerhalb einer einzigen Messung dargestellt werden. Die diagnostische Sensitivität für akute Ischämien wird dadurch deutlich erhöht (Schramm, 2005). Neben der Betrachtung von Schnittbildern ist es möglich, 3D-Rekonstruktionen des Circulus Willisii zu erstellen.

#### 1.3.2 Die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt bei Verfügbarkeit eine Alternative zur CT dar (Veltkamp et al., 2012). Die MRT ist in der Lage, eine akute Ischämie früher als in der CT darzustellen, allerdings ist sie meist schlechter verfügbar und mit höheren Kosten verbunden (Kidwell and Hsia, 2006). Durch die Verwendung verschiedener Wichtungen ist die MRT in der Lage, wertvolle diagnostische Informationen zu liefern.

Die Perfusionswichtung wird analog zur CT-Perfusion durch repetitive Aufnahmen während eines Kontrastmitteldurchstroms angefertigt. Aus dem zeitlichen Verlauf der Signalintensität wird eine Zeit-Intensitäts-Kurve errechnet.

In der Diffusionswichtung wird die Brownsche Molekularbewegung visualisiert. Da es durch das zytotoxische Ödem im Bereich des irreversibel geschädigten Infarktkerns zu einer Diffusionseinschränkung kommt, kann eine irreguläre Signalabweichung gemessen werden. Die Gegenüberstellung diffusions- bzw. perfusionsgewichteter Karten kann herangezogen werden, um die Größenverhältnisse zwischen Infarktkern und "tissue at risk" abzuschätzen (Bahn et al., 1996). Mit Hilfe der sogenannten Gradienten-Echo-Wichtung ist es möglich, akute Blutungen darzustellen. Dabei wird der paramagnetische Effekt von Blutabbauprodukten ausgenutzt, da er in Regionen mit akuter oder chronischer Einblutung zu einem Signalverlust führt (Kidwell and Hsia, 2006).

Die Magnetresonanzangiographie dient der Darstellung der zervikalen bzw. intrakraniellen Gefäße. Als Vorteil gegenüber der CT-Angiographie ist eine Bildmessung ohne Kontrastmittel möglich, die allerdings für eine Reihe von Flussartefakten anfällig ist. In diesem Fall ist für extrakranielle Aufnahmen auch der Einsatz eines Kontrastmittels möglich.

### 1.3.3 ASPECT-Score

Für die Planung des weiteren Vorgehens bei einem Infarktpatienten ist die Einschätzung der Ausdehnung des ischämischen Hirnareals essentiell. Der von Pexman et al. (2001) entwickelte ASPECT-Score ermöglicht diesbezüglich eine objektive Klassifikation anhand der quantitativ topographischen Untersuchung zehn verschiedener Hirnareale im Stromgebiet der ACM auf frühe ischämische Veränderungen. Bei einem maximal erreichbaren Punktwert von 10 (keine ischämischen Veränderungen) wird für jedes betroffene Areal ein Punkt abgezogen. Ursprünglich für die Bestimmung anhand nativer CT-Aufnahmen entwickelt, kann er auch analog bei der Verwendung von CBV- bzw. Diffusionseinschränkungskarten zur Anwendung kommen (Kim et al., 2010; Nezu et al., 2010).

# 1.4 Atherosklerose

Ein Großteil der akuten zervikalen Carotisverschlüsse entsteht auf dem Boden einer vorbestehenden atherosklerotischen Stenose der A. carotis interna (ACI). Die Pathogenese der Atherosklerose ist ein mehrstufiger Prozess, an dessen Ende die klinische Manifestation durch Plaqueruptur und Thrombose steht. Dies gilt insbesondere für Verschlüsse der ACI, da diese nur sehr selten kardioembolischen Ursprungs sind (Lammie et al., 1999).

Im Frühstadium der Atherosklerose kommt es durch eine Störung der Gefäßintegrität zur Einlagerung von Lipiden und Lipoproteinen (v.a. LDL) in die subintimale Schicht der Gefäßwand. Insbesondere Gefäßabschnitte, an denen es durch Störungen der laminaren Blutströmung zu Flussverwirbelungen kommt, sind Prädilektionsstellen. Gefäßaufzweigungen wie die Carotisbifurkation gehören daher zu den typischen Lokalisationen. So tritt die Mehrzahl der atherosklerotischen Läsionen im Umfeld von 2cm des bulbären Abschnitts der Carotis auf (Mernagh et al., 2002). Durch eine oxidative Modifizierung der Lipide kommt es zur Chemotaxis von Monozyten, die sich innerhalb der Gefäßwand zu Makrophagen differenzieren (Berliner et al., 1995). Nach der Aufnahme der oxidierten Lipoproteine imponieren diese im histologischen Bild als typische "Schaumzellen". Im weiteren Verlauf führt die kontinuierliche Sekretion von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren zur Ausweitung der Läsion auf die muskuläre Media des Gefäßes sowie zum fibrösen Umbau der Läsion. Die atherosklerotische Plaque ist die Folge. Sie besteht aus einer bindegewebigen Kappe, die die Läsion bestehend aus Entzündungszellen, glatten Muskelzellen und Lipiden umgibt. Ulzerationen oder Rupturen der fibrösen Kappe führen zur Thrombenbildung an deren Oberfläche. Diese Thromben können entweder distale Embolien verursachen, oder nach Organisation zur Vergrößerung der atherosklerotischen Plaque und kontinuierlicher Einengung des Gefäßlumens beitragen (Ross, 1999). Beim akuten Verschluss der ACI nach atherosklerotischer Prädisposition spielt vor allem die Einblutung in die Plaque aus neu gebildeten dünnwandigen Gefäßen eine bedeutende Rolle (Endo et al., 1996).

Die Risikofaktoren, an einer Atherosklerose zu erkranken, sind vielfältig. Neben der Prädisposition allein durch das Alter kommen Cholesterinspiegel, Zigarettenkonsum, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperhomocysteinämie sowie chronisch erhöhte Akute-Phase-Proteine als relevante Risikofaktoren in Betracht. Da der atherosklerotische Umbauprozess bereits nach kurzer Zeit irreversibel ist, liegt der medizinische Fokus auf der Prävention der Risikofaktoren (Riede et al., 2004).

#### 1.5 Die Stenose der A. carotis interna

Eine Carotisstenose kann über verschiedene Mechanismen zum Schlaganfall führen. Zum einen steigt mit zunehmendem Stenosegrad die Gefahr hämodynamischer Infarkte. Zum anderen kann es durch eine akute Plaqueruptur zu distalen Embolien oder zum lokalen Verschluss der Carotis kommen (Menees and Bates, 2011). Als Engstelle des Gefäßbettes stellt sie zudem eine Fangstelle für weiter proximal entstandenes embolisches Material dar. Eine klinische Einteilung der Carotisstenose erfolgt in symptomatische und asymptomatische Patienten.

Das jährliche Risiko, bei asymptomatischer Carotisstenose >50% einen Schlaganfall zu erleiden, liegt zwischen 1 und 4,3% (White, 2010). Liegt eine klinisch symptomatische Stenose vor, so ist das Schlaganfallrisiko signifikant höher. Dabei steigt das Risiko zunächst

mit zunehmendem Stenosegrad (Inzitari et al., 2000), nimmt jedoch bei höchstgradiger Stenose nahe dem Komplettverschluss wieder ab (Menees and Bates, 2011). Die Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose >50% bei Männern und Frauen älter als 65 Jahre liegt zwischen 5 und 10%. In 1% der Fälle liegen Stenosegrade über 80% vor (Goldstein et al., 2006). In Anbetracht dieser Häufigkeit ist es nicht erstaunlich, dass die Carotisstenose für bis zu 20% aller Schlaganfälle verantwortlich ist (Grau et al., 2001). Heutzutage gibt es zwei etablierte Therapieverfahren zur Prävention eines Schlaganfalls durch Beseitigung der Carotisstenose.

Mit der Carotis-Endarteriektomie (CEA) besteht eine operative Behandlungsoption. Die Ablagerungen im Inneren des Gefäßes werden hierbei chirurgisch ausgeschält. Als historisch ältestes Verfahren wurde ihre Überlegenheit gegenüber der rein medikamentösen Therapie für Stenosegrade >50% bei symptomatischen und >60% bei asymptomatischen Patienten in zwei großen Studien bewiesen (NASCET<sup>1</sup>, ECST<sup>2</sup>). Durch anatomische Kriterien (kontralateraler Carotisverschluss, vorangegangene CEA u.a.) sowie bestimmte Komorbiditäten (Herzinsuffizienz u.a.) gibt es jedoch eine Patientengruppe, die durch ein besonders hohes prozedurales Risiko auffällt (White, 2010).

Die neuere Verfahrensweise des Carotisstentings stellt die zweite invasive Behandlungsoption der Carotisstenose dar. Beim Stenting der Carotis wird ein sogenannter Stent (Gittergerüst in Röhrchenform, siehe 2.8.1) in das Gefäß eingebracht, um nach der Ballondilatation einer Stenose oder eines Verschlusses das Gefäß als Stütze dauerhaft offen zu halten. Gleichzeitig schützt er während und nach der Dilatation vor der Freisetzung embolischen Materials aus der umliegenden Gefäßwand. Das Carotisstenting wurde erstmals im Jahre 1989 durchgeführt. Nach anfänglichen Schwierigkeiten bei der Beherrschung insbesondere embolischer Komplikationen hat sich das Verfahren heute zu einer vielversprechenden Methodik entwickelt (Menees and Bates, 2011). Die Einführung verbesserter Stents und embolischer Protektionssysteme führte zur Durchführung diverser weiterer Studien (SAPPHIRE<sup>3</sup>, SPACE<sup>4</sup>, EVA-3S<sup>5</sup>, CREST<sup>6</sup>, ICSS<sup>7</sup>), um einen Erfolgsvergleich zur CEA zu ermöglichen. Insbesondere für Patienten mit hohem chirurgischem

<sup>5</sup>Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial <sup>6</sup>Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>European Carotid Surgery Trial

 $<sup>^3\</sup>mathrm{Stenting}$  and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Stent-Protected Percutaneous Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>International Carotid Stenting Study

Risikoprofil wurde sie als Alternative erprobt (Menees and Bates, 2011).

Trotz zahlreicher Studien ist die Frage, in welcher Situation die jeweilige Therapieform zu bevorzugen ist, nicht abschließend geklärt. Verschiedenste Kritikpunkte an den Studiendesigns, wie Unerfahrenheit der Interventionalisten oder die uneinheitliche Verwendung von Protektionssystemen (2.8.2), führen zu kontroversen Diskussionen. Dennoch steht außer Frage, dass das Carotisstenting bei chirurgischen Hochrisikopatienten in der Hand von erfahrenen Interventionalisten ein sicheres und in Zukunft aussichtsreiches Verfahren ist. Für Patienten mit normalem chirurgischen Risikoprofil sollte die Entscheidung von der Ausstattung und Erfahrung der jeweiligen Einrichtung für die jeweilige Methodik geleitet werden (White, 2010; Menees and Bates, 2011). In der Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen gelten für die Durchführung eines Carotisstentings derzeit folgende internen Richtlinien, die aus der CREST-Studie abgeleitet wurden:

- kontralaterale Carotisstenose/verschluss
- Patientenalter <70 Jahre
- Carotis-Restenose nach Operation
- hochgradige Stenose
- allgemeine Erkrankung mit erhöhtem OP-Risiko.

#### 1.6 Der akute Carotisverschluss

Der unbehandelte akute Verschluss der ACI ist mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Während lediglich 2-12% der betroffenen Patienten mit einer guten Erholung rechnen können, verbleiben 40-69% schwer behindert und 16-55% überleben den Verschluss nicht (Meyer et al., 1986). Seine Inzidenzrate wird auf 6 von 100000 Personen jährlich geschätzt (Flaherty et al., 2004). Während in der Prävention von Schlaganfällen für Patienten mit hochgradiger Stenose der ACI die Carotisendarteriektomie sowie das Carotisstenting in Frage kommen (Zhou et al., 2009), ist für den akuten Verschluss mit lebensbedrohlicher neurologischer Symptomatik noch kein interventionelles Verfahren etabliert (Papanagiotou et al., 2009). Da die operative Intervention mit einem verringerten zerebralen Blutfluss in der betroffenen Hemisphäre einhergeht und somit die Gefahr der Verschlimmerung der bereits bestehenden Ischämie groß ist, besteht die Notwendigkeit einer alternativen Therapie. Ein endovaskulärer Therapieansatz mit geringerer periprozeduraler Reduktion des zerebralen Blutflusses ist daher von besonderem Interesse (Lee et al., 2010).

Für den akuten Verschluss der ACI können zwei wesentliche Hauptmechanismen verantwortlich sein. Einerseits finden sich thrombembolische Verschlüsse, die entweder isoliert oder auf dem Boden einer vorbestehenden Stenose entstehen (Kap. 1.4), andererseits können Dissektionen der Gefäßwand zu einem akuten Verschluss führen.

#### 1.6.1 Dissektionen der A. carotis interna

Die Dissektion der ACI ist mit einer Inzidenz von 2,6 / 100000 ein seltenes Ereignis, tritt aber insbesondere bei jüngeren Patienten (durchschnittliches Patientenalter 40-46 Jahre) als Ursache von ca. 20% aller Schlaganfälle gehäuft auf (Zetterling et al., 2000).

Zur Dissektion kommt es, wenn sich durch einen Riss in der Intima der Carotis Blut zwischen den Gefäßwandschichten ausbreiten kann. Eine Einblutung unter die Tunica media oder die Adventitia ist ebenso möglich, ereignet sich jedoch sehr selten. Durch die Flusskräfte des Blutes kann sich die Dissektion daraufhin über weite Strecken ausweiten, und je nach Ausdehnung kann das intramurale Hämatom bis zum Verschluss des Gefäßes führen. Eine zerebrale Ischämie ist entweder durch diese hämodynamische Beeinträchtigung oder durch die Freisetzung thrombotischen Materials aus der Gefäßwand bedingt. Nach Okklusion des Gefäßes ist eine Rekanalisation entweder über das physiologische Lumen oder über ein sogenanntes "falsches Lumen" möglich, bestehend aus dem Raum zwischen losgelöster Intima und Tunica media des betroffenen Gefäßes (Stapf et al., 2000). Bei endovaskulären Interventionen muss dies berücksichtigt und vor der Stentapplikation die Positionierung im echten Lumen der Carotis gesichert werden.

Die Ursachen akuter Dissektionen der ACI sind meist traumatischer Natur, bedingt durch plötzliche externe Krafteinwirkung oder länger eingehaltene Zwangshaltungen des Halses. Ebenso scheinen atherosklerotische Veränderungen sowie angeborene Gefäßvarianten prädisponierende Faktoren darzustellen (Stapf et al., 2000). Häufig lässt sich rückblickend jedoch keine genaue Ursache feststellen, weshalb Carotisdissektionen oft auch als "spontan" klassifiziert werden.

# 1.7 Rekanalisierende Therapie des akuten Schlaganfalls

Neben dem Monitoring und der Behandlung vitaler Parameter, einer frühen Sekundärprophylaxe sowie der rehabilitativen Therapie stellt die frühe rekanalisierende Therapie einen wichtigen Baustein in der akuten Schlaganfallbehandlung dar (Veltkamp et al., 2012). Sie ist bei Verschlüssen der großen hirnversorgenden Gefäße der wichtigste Vorhersageparameter eines guten klinischen Outcomes (Ribo et al., 2006).

Um eine möglichst frühzeitige Reperfusion zu erreichen, gibt es verschiedene methodische Ansätze. Medikamentös ist es möglich, durch den Einsatz von gentechnologisch gewonnenem gewebsspezifischem Plasminogenaktivator (rt-PA) thrombotisches Material aufzulösen. Auf mechanischem Weg können verschiedene Thrombektomiekatheter zum Einsatz kommen. Zur Verfügung stehen beispielsweise spezielle Saugkatheter wie das Penumbra System® (Penumbra Inc.) oder das Amplatz GooseNeck<sup>TM</sup> Microsnare-Device.

Die derzeitigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen eine intravenöse medikamentöse Behandlung mit rt-PA in einem 4,5-Stunden-Zeitfenster. Eine intraarterielle Behandlung mit rt-PA zeigt bis zu einem 6-Stunden-Zeitfenster eine Verbesserung des Outcomes. Die Kombination einer intravenösen mit einer intraarteriellen Lysetherapie wird als sogenanntes "Bridging"-Konzept bezeichnet. Hierbei wird mit einer intravenösen Lyse begonnen, die bei unzureichender Rekanalisation nach einer Stunde um eine intraarterielle Lysetherapie ergänzt wird (Rubiera et al., 2011).

Der Einsatz mechanischer Thrombektomiekatheter ist in einzelnen Zentren in Erprobung und stellt derzeit noch keine Leitlinienempfehlung dar (Veltkamp et al., 2012).

Der akute zervikale Carotisverschluss nimmt in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung ein. Zum einen ist er durch seine anatomische Lage einer chirurgischen Intervention zugänglich, das Behandlungsspektrum der rekanalisierenden Therapie wird somit theoretisch erweitert. Zum anderen ist durch das großkalibrige Lumen und die folglich großen Thromben eine medikamentöse Thrombolyse erschwert (Jansen et al., 1995).

## 1.8 Fragestellung und Zielsetzung

Das Stenting der ACI ist in der Prävention des Schlaganfalls eine etablierte Methodik. Zahlreiche groß angelegte Studien haben eindeutig einen Gewinn an Lebensqualität für den Patienten belegt. Das Verfahren ist schnell und sicher durchführbar.

Wie jedoch verhält es sich, wenn anstatt einer Stenose ein akuter Verschluss der ACI

vorliegt? Der prinzipielle Nutzen einer Rekanalisation ist für Patienten mit ischämischem Insult und Perfusions-Diffusions-Mismatch in der MRT belegt worden (Uno et al., 2002). Der natürliche Verlauf unbehandelter akuter Verschlüsse ist verheerend und die Zeit bis zur Reperfusion für die meisten Patienten überlebensentscheidend.

Die Frage nach der Sicherheit und Durchführbarkeit des Carotisstentings bei einem akuten Schlaganfall durch Komplettverschluss der ACI ist bisher weitgehend unerforscht. Die Seltenheit des Ereignisses erschwert die Untersuchung. Wie häufig gelingt eine erfolgreiche Rekanalisation? Welche periprozeduralen Komplikationen sind besonders zu erwarten?

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse den klinischen Nutzen einer interventionellen Reperfusion der ACI bei akutem Komplettverschluss zu evaluieren. Neben einer Differenzierung der Verschlussarten nach deren Genese sollen periprozedurale Besonderheiten mit Bezug auf das methodische Vorgehen besonders berücksichtigt werden.

# 2 Patienten und Methoden

# 2.1 Einschlusskriterien

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden retrospektiv Patienten mit akutem zervikalem Verschluss der ACI gesucht, die folgende Kriterien erfüllten:

- Die Dauer von Beginn der ersten Symptome bis zur Intervention sollte maximal 360 Minuten betragen haben.
- Es sollte eine angiographische Bestätigung eines akuten kompletten oder funktionellen Verschlusses der ACI vorliegen.
- Der Patient sollte eine neurologische Symptomatik korrelierend mit der Seite des Verschlusses vorweisen.

Als Ursache des akuten Verschlusses wurden sowohl Dissektionen als auch thrombembolische Ereignisse mit aufgenommen. Patienten mit einem vorbestehenden Carotisverschluss der Gegenseite wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Interventionen erfolgten durch verschiedene Neuroradiologen des Universitätsklinikums Göttingen im Konsens mit den Neurologen des Hauses.

# 2.2 Datenerfassung

Die Datenarchivierung aller Interventionsprotokolle und sämtlichen Bildmaterials der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Göttingen erfolgt routinemäßig gemäß der Röntgenverordnung in einer digitalen Datenbank.

Zur Identifizierung der Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden alle Interventionsprotokolle der Datenbank im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 03.03.2011 mit dem Suchterminus

"Stent AND (verschluss OR okklusion OR dissektion) AND (ACI OR LCI OR RCI OR ACC OR LCC OR RCC)" durchsucht. Die Suchanfrage lieferte eine Vorauswahl von 268 Protokollen. Diese wurden nach Erfüllung der Einschlusskriterien selektioniert und im Anschluss unter Zuhilfenahme des Interventionsprotokolls sowie des angiographischen Bildmaterials ausgewertet. Die Krankenakten aus der Abteilung der Neurologie wurden bezüglich Geschlecht, Alter zum Interventionszeitpunkt und klinischer Initialsymptomatik geordert und eingesehen. Bei vier Patienten wurde zusätzlich das analoge Bildmaterial bestellt, da zum Interventionszeitpunkt noch keine Bilddigitalisierung durchgeführt worden war.

#### 2.3 Präinterventionelle Bildgebung und Infarktgröße

Vor der Auswertung der PTA wurde die präinterventionelle Bildgebung im Hinblick auf Gefäßvarianten und anatomische Besonderheiten sowie vorbestehende intrakranielle Gefäßverschlüsse begutachtet. Hierzu dienten die angiographischen Datensätze der CTund MRT-Untersuchungen.

Um das Ausmaß des bereits irreversibel geschädigten Hirnareals einschätzen zu können, wurden daraufhin die präinterventionellen CT-Perfusions- bzw. MRT-Diffusionskarten beurteilt (Abbildung 2.1). Areale mit signifikant erniedrigtem CBV bzw. deutlicher Diffusionseinschränkung wurden entsprechend der etablierten klinischen Anwendung als irreversibel geschädigtes Gewebe betrachtet. Hirnbereiche mit normalem CBV, jedoch erniedrigtem CBF und erhöhter MTT, wurden als "tissue at risk" angesehen.



**Abbildung 2.1** – CT-Perfusion: Mismatch zwischen CBV und CBF/MTT. Minderperfundierte Areale sind weiß umrandet.

Anhand der CBV- bzw. Diffusionseinschränkungs-Karten wurden daraufhin die präinterventionellen ASPECT-Scores (Pexman et al., 2001) bestimmt. Zur Beurteilung einer postinterventionellen Infarktzunahme im Vergleich zum bereits präinterventionell manifesten Infarktareal wurden die Verlaufsuntersuchungen des Neurokraniums herangezogen. Auch hier wurde erneut der ASPECT-Score bestimmt.

Anhand der Differenz der beiden ASPECT-Scores wurde das Ausmaß der postinterventionellen Infarktzunahme beurteilt. Eine Differenz von 0-2 wurde als keine bis geringe Zunahme angesehen. Eine Differenz von 3-4 oder >4 wurde als mäßige bzw. große Infarktzunahme klassifiziert.

Sämtliche bildbezogene Datenauswertungen erfolgten im Konsens mit einem erfahrenen Facharzt der Radiologie mit Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie. Abbildung 2.2 gibt einen Überblick über die einzelnen Auswertungsschritte.

#### 2.4 Interventionszeiten

Um eine Aussage über die Dauer der interventionellen Maßnahmen treffen zu können, wurden die in Tabelle 2.1 aufgeführten Zeitpunkte definiert. Die Auflistung erfolgt in der chronologischen Reihenfolge, die sich aus den meisten Interventionen ergab.

Bei einem Vorliegen hintereinandergeschalteter Carotisverschlüsse wurden zwei verschiedene Rekanalisationszeiten bestimmt, zum einen für den zervikalen Verschluss und zum anderen für die distale Okklusion. In einzelnen Fällen kam es vor, dass der Zeitpunkt der Rekanalisation vor dem Zeitpunkt der stentgeschützten PTA lag. Hierfür waren zwei Mechanismen verantwortlich. Einerseits konnte die Rekanalisation bereits durch eine manuelle Thrombusaspiration vor der eigentlichen Intervention erfolgt sein. Andererseits führte in einigen Fällen bereits die Sondierung des Verschlusses zur Rekanalisation.

Auf Grundlage der definierten Zeitpunkte wurden verschiedene Zeitfenster berechnet, die sich in klinische Zeiträume (ab Symptombeginn) sowie in interventionsspezifische Zeiträume (ab der ersten Bildaufnahme) unterteilen lassen. Die Erfassung der Interventionsdauer, der vergangenen Zeit bis zur Rekanalisation und des zeitlichen Aufwandes für den Weg zur Klinik waren Ziel der Erhebung.

#### 2.5 Verschlusscharakteristika

Anhand der unterschiedlichen angiographischen Morphologie wurde als Verschlussmechanismus entweder eine Thrombembolie oder eine Dissektion erfasst. Thrombembolien wurden weiter in rein embolische Okklusionen und solche auf dem Boden einer vor-



Abbildung 2.2 – Diagramm der Arbeitsschritte

| Zeitpunkt              | Beschreibung  |
|------------------------|---|
| FirstSymptoms          | Zeitpunkt des Beginns der klinischen Symptomatik                    |
| PACS-Time              | Zeitpunkt, zu dem die Untersuchung in das System eingetragen wurde  |
| FirstPicture           | Zeitpunkt, zu dem die erste Bildserie der Intervention entstand     |
| Stenttime              | Zeitpunkt des Bildes, auf dem der Stent zum ersten mal sichtbar war |
| Recanalisationtime     | Zeitpunkt, zu dem am lokalen/zervikalen ACI-Verschluss ein Fluss    |
|                        | wiederhergestellt war   |
| Fullrecanalisationtime | Zeitpunkt, zu dem die gesamte Carotis interna inklusive Carotis-T   |
|                        | wieder perfundiert war  |
| LastPicture            | Zeitpunkt, zu dem die letzte Bildserie der Intervention entstand    |

 Tabelle 2.1 – Definitionen der Interventionszeitpunkte

bestehenden Gefäßstenose eingeteilt. Die genaue Messung der Stenosegrade gestaltete sich retrospektiv anhand des vorhandenen Bildmaterials schwierig, da durch das initial fehlende Flussprofil erst nach Manipulation an der ACI Gefäßkalibervergleiche möglich waren. Der vorbestehende Stenosegrad wurde daher anhand früher Bildserien nach Rekanalisation durch einen erfahrenen Neuroradiologen in gering-, mittel- und hochgradig geschätzt. Zur näheren Charakterisierung wurden jeweils die Verschlusshöhen und -längen bestimmt, wie sie sich in den ersten Angiographieserien darstellten.



**Abbildung 2.3** – Dissektion der ACI. Typisches schweifförmiges Zulaufen des Gefäßlumens (schwarzer Pfeil).

# 2.6 Intrakranieller Gefäßstatus

Der intrakranielle Gefäßstatus wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Ziel war es, Veränderungen der intrazerebralen Zirkulation durch Komplikationen wie Embolisation zu erfassen und diese auf den gerade durchgeführten Interventionsschritt zurückführen zu können.

Zunächst wurde der Status vor Beginn interventioneller Maßnahmen dokumentiert. Hierzu wurden die CT- bzw. MRT-Angiographie und die erste Bildserie der Intervention herangezogen. Zwei weitere Zeitpunkte lagen nach der Rekanalisation des zervikalen Verschlusses sowie nach der Behandlung eines eventuell bestehenden distalen Carotisverschlusses. Eine letzte Erhebung fand nach Abschluss aller interventionellen Maßnahmen in der Abschlusserie statt. Auch hier erfolgte die Datenerhebung im Konsens mit einem erfahrenen Radiologen mit Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie.

### 2.6.1 TICI Score

Zur Klassifizierung intrakranieller Gefäßverschlüsse wurden die "Thrombolysis in Cerebral Infarction Perfusion Categories" (TICI) bestimmt, die von Higashida et al. (2003) als Klassifizierungssystem der intraarteriellen zerebralen Thrombolyse entwickelt worden sind (siehe Tabelle 2.2). Auch der Perfusionsstatus der ACI wurde nach diesem System beurteilt.

# 2.6.2 Qureshi Score

Um gleichzeitig Informationen über den intrakraniellen Kollateralisierungszustand zu dokumentieren, wurde auch der von Qureshi (2002) entwickelte Score bestimmt (siehe Tabelle 2.3). Diese Datenerhebung erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, als dass Mohammad et al. (2008) eine starke Korrelation des Qureshi-Scores mit dem anschließenden Infarktvolumen feststellen konnten.

### 2.7 Medikamentöse Lyse

Aktuelle Leitlinien empfehlen auch bei akutem Carotisverschluss den Einsatz medikamentöser Lyseverfahren (Veltkamp et al., 2012). In Abhängigkeit der vom Patienten präsentierten Klinik wurde in den Fällen der vorliegenden Arbeit neben einer reinen intravenösen oder intraarteriellen rt-PA-Applikation auch die kombinierte Lysetherapie

**Tabelle 2.2** – Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Perfusion Categories (Higashida et al. (2003), S. 117)

| Grade 0:  | No Perfusion. No antegrade flow beyond the point of occlusion.  |
|-----------|---|
| Grade 1:  | Penetration With Minimal Perfusion. The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run.  |
| Grade 2:  | Partial Perfusion. The contrast material passes beyond the obstruction and<br>opacifies the arterial bed distal to the obstruction. However, the rate of entry of<br>contrast into the vessel distal to the obstruction and/or its rate of clearance from<br>the distal bed are perceptibly slower than its entry into and/or clearance from<br>comparable areas not perfused by the previously occluded vessel, eg, the opposite<br>cerebral artery or the arterial bed cervical to the obstruction. |
| Grade 2a: | Only partial filling $(<\frac{2}{3})$ of the entire vascular territory is visualized.   |
| Grade 2b: | Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the filling is slower than normal.  |
| Grade 3:  | Complete Perfusion. Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs<br>as promptly as into the obstruction and clearance of contrast material from the<br>involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the<br>opposite cerebral artery.  |

nach dem "Bridging"-Konzept durchgeführt. Die periprozedural verabreichten Mengen an rt-PA wurden daher zum einen nach Applikationsart (i.v/i.a) und zum anderen nach vorliegender Dauer des Zeitfensters mit erfasst.

# 2.8 Methodik des Carotisstentings

Im Rahmen eines Carotisstentings gibt es eine Vielzahl materialtechnischer Optionen. Neben verschiedenen Stentdesigns sind diverse zerebrale Protektionssysteme auf dem Markt erhältlich.

# 2.8.1 Stentdesigns

Anders als bei der chirurgischen Behandlung eines Carotisverschlusses, bei der sämtliches Plaquematerial entfernt wird, verbleibt dieses bei der endovaskulären Angioplastie im Körper. Der während der Intervention freigesetzte Stent hat somit die Funktion, dauerhaft die Plaquestabilisation zu sichern und embolischen Komplikationen vorzubeugen. Aktuelle Stents werden entweder aus Nitinol (Nitinol-Titanium-Gemisch) oder rostfreiem Stahl

**Tabelle 2.3** – Qureshi Grading System for Angiographic Evaluation of Arterial Occlusions (Qureshi (2002), S. 1406)

| Grade 0                         |  | No occlusion   |  |  |
|---------------------------------|--|--|--|--|
| Grade 1                         | MCA occlusion (M3 segment)                                   | ACA occlusion (A2 or dis-<br>tal segments)   | 1 BA/VA branch occlusion                     |  |
| Grade 2                         | MCA occlusion (M2 seg-<br>ment)                              | ACA occlusion (A1 and A2 segments)   | $\geq 2 \; \mathrm{BA/VA}$ branch occlusions |  |
| Grade 3<br>Grade 3a<br>Grade 3b | N<br>Lenticulostriate arteries<br>No sparing of lenticulostr | MCA occlusion (M1 segment)<br>Lenticulostriate arteries spared and/or leptomeningeal collaterals visualized<br>No sparing of lenticulostriate arteries nor leptomeningeal collaterals visualized |  |  |
| Grade 4                         | ICA occlusion (collaterals<br>present)                       | CA occlusion (collaterals BA occlusion (partial fil-<br>resent) ling direct or via collate-<br>rals)   |  |  |
| Grade 4a<br>Grade 4b            | Collaterals fill ACA   | Retrograde filling*  |  |  |
| Grade 5                         | ICA occlusion (no collate-<br>rals)                          | BA occlusion (complete)  |  |  |

Diagrammatic representation of grades of increasing severity of arterial occlusion according to the proposed grading scheme. ACA, anterior cerebral artery; BA, basilar artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; \*, the predominant pattern of filling.

(Cobalt-Gemisch) gefertigt. Während Nitinol-Stents sich über ihr thermisches Gedächtnis bei Körpertemperatur ausdehnen, werden die Stahl-Stents über einen federartigen Mechanismus freigesetzt (Bosiers et al., 2008). Derzeit gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Designs, nach denen Stents entworfen werden.

Beim sogenannten "Open-cell-design" ist die Fläche zwischen den Stentmaschen relativ groß. Dies verleiht dem Stent eine größere Flexibilität bei der Anpassung an die natürliche Gefäßanatomie und führt dadurch zu weniger Knickstenosen an den distalen Stentenden. Durch die geringere Abdeckung des Plaquematerials ist allerdings die Gefahr embolischer Komplikationen größer als beim "Closed-cell-design". Bei diesem wird durch engere Maschen zu Ungunsten der Flexibilität eine höhere Plaqueabdeckung erreicht (Schillinger et al., 2008). Bosiers et al. (2007) konnten in ihrer Studie zeigen, dass insbesondere bei symptomatischen Patienten mit ACI-Stenose das "Closed-cell-design" dem "Open-celldesign" bei den postinterventionellen Komplikationen (Schlaganfall bis zu 30 Tage nach der Intervention) überlegen war.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Behandlung der zervikalen Carotisverschlüsse ausschließlich Carotid Wallstent (Boston Scientific Corp, Natick, MA) Stents verwendet. Es handelt sich hierbei um Stents aus rostfreiem Stahl im "Closed-cell-design".

#### 2.8.2 Protektionssyteme

Die Verursachung thrombembolischer Ereignisse im distal der Carotis gelegenen Gefäßbett stellt eine gefürchtete Komplikation der PTA dar. Die mechanische Irritation an der meist atherosklerotisch veränderten ACI birgt die Gefahr der Plaqueruptur und distalen Embolisation. Auch die Verwirbelungen des sonst laminaren Blutflusses, wie sie insbesondere bei Dissektionen beobachtet werden, sind prädisponierend für die Bildung intravasaler Blutgerinnsel. Aus diesem Grund wurden periinterventionelle neuroprotektive Verfahren entwickelt, um die Komplikationsrate möglichst gering zu halten (Kelso and Clair, 2008). Um thrombembolisches Material abzufangen, gibt es derzeit drei grundlegende Methoden.

Bei der distalen Flussblockade wird distal der Carotisstenose oder des Carotisverschlusses mit Hilfe eines Ballons das Gefäß okkludiert. Embolisches Material kann somit nicht mehr nach distal gelangen. Allerdings ist die zerebrale Blutzufuhr für die Zeit der Stentingprozedur von der Kollateralisierung über die Gegenseite abhängig. Eine kurzfristige Deflation des Ballons ist zwar möglich, setzt aber in der Konsequenz die Protektion außer Kraft. Bei der distalen Protektion mit Filtersystem wird hinter dem Verschluss eine Art Fangschirm aufgespannt, der nach der Intervention samt eventuell losgelöster Thromben geborgen werden kann. Der zerebrale Blutfluss der Carotis muss während der Intervention nicht unterbrochen werden. Zudem ist es noch möglich, während der Intervention diagnostische Serien anzufertigen. Beide distalen Protektionsverfahren haben den Nachteil, dass zum Zeitpunkt der Verschluss- oder Stenosesondierung mit Hilfe des Führungsdrahtes und während der Einbringung des Protektionssystems selbst keine Protektion besteht.

Das Prinzip der proximalen Protektion beruht auf einer temporären Flussumkehr oder Stase in der ACI. Nach Ballonblockade der ACC sowie der ACE wird am zervikalen Führungskatheter ein arteriovenöser Shunt zur Vena femoralis oder alternativ zur Vena jugularis gelegt. Um thrombembolisches Material abzufangen, kann ein extrakorporaler Blutfilter zwischengeschaltet werden. Da der arterielle Druck aus der kontralateralen ACI über den Circulus arteriosus Willisii den venösen Druck übersteigt, kommt es zur Flussumkehr. Die zervikale Protektion hat den Vorteil, bereits während der Sondierung der ACI einen Schutz vor zerebralen Embolien zu bieten. Allerdings ist wie bei der distalen Flussblockade die Blutversorgung des Gehirns während der Intervention von der Kollateralisation über die Gegenseite abhängig (Bosiers et al., 2008). Abbildung 2.4 stellt die Prinzipien der unterschiedlichen Protektionsverfahren schematisch dar.



**Abbildung 2.4** – Schematische Darstellung der Protektionsverfahren. a: distale Flussblockade; b: distales Filtersystem (anterograder Blutfluss); c: proximale Protektion (retrograder Blutfluss)

#### 2.8.3 Risikofaktoren einer komplizierten Intervention

Die Komplexität des Eingriffs wird von verschiedenen anatomischen Faktoren mitbestimmt. Macdonald et al. (2009) erfassten in ihrer Studie die Einschätzung 12 erfahrener Interventionalisten bezüglich anatomischer Besonderheiten und deren Schwierigkeitsgrad. Das Ergebnis waren 12 anatomische Faktoren, aus deren verschiedenen Kombinationen im Anschluss ein Risikoscore erstellt wurde und die sich wie folgt gruppieren:

- Erschwerter Zugang zur Läsion: Niedrige Bifurkationshöhe oder kurze ACC; verschlossene oder hochstenotische ACE; Stenose (>50%) der ACC; Coiling der ACC
- Komplikationsbehaftete Aortenbogenanatomie: schwere Atherosklerose des Aortenbogens; Truncus bicaroticus; Typ III Aortenbogen (<2cm zwischen höchster Stelle des Aortenbogens und Abgangshöhe des zu katheterisierenden Gefäßes); schwere Atherosklerose am Abgang der großen Gefäße
- *Risikofaktoren an der Läsionssstelle:* 99% Stenose der ACI (Blutfluss erhalten); Kinking der zervikalen oder distalen ACI; ausgeprägte Kalzifikation der Läsion.

Anatomische Varianten mit Relevanz für die Intervention wurden dokumentiert und anschließend nach ihrem Einfluss auf die technische Schwierigkeit der Intervention oder die intrazerebrale Blutversorgungssituation klassifiziert.

#### 2.8.4 Komplikationen

Das Carotisstenting birgt die Gefahr einer Reihe typischer Komplikationen, welche im Rahmen der Bild- und Protokollauswertungen erfasst wurden:

#### Gefäßspasmen

Die Gefäßmanipulation während der Intervention kann die Auslösung von Gefäßspasmen zur Folge haben (Abbildung 2.5), welche unter Umständen eine temporäre Okklusion des Gefäßes bedingen können. Durch die Stase des Blutflusses steigt wiederum die Gefahr einer Thrombose, weshalb bei persistierendem Spasmus die medikamentöse Antagonisierung mit Vasodilatatoren (Nitroglyzerin i.a, Calciumantagonisten i.a) erfolgt (Reith et al., 2004).



Abbildung 2.5 – Ausgeprägte Gefäßspasmen der ACI am distalen Stentende (schwarzer Pfeil) nach der PTA einer Dissektion.

# Stentfehllage

Bei einer Stentfehllage, z.B. bei unzureichender Abdeckung der Läsion, ist es möglich, zwei Stents überlappend zu verwenden. Beim eingesetzten Carotid Wallstent ist zudem unter gewissen Umständen eine Repositionierung möglich, wird jedoch aufgrund erhöhter Emboliegefahr vom Hersteller nicht empfohlen. Bei korrekter Lage sollte der Stent die komplette Läsion von der distalen ACC bis zu einem gesunden Segment der ACI überdecken. Dabei wird der Abgang der ACE vom Stent mit erfasst (Roubin et al., 2006).

#### In-Stent-Thrombose

Der thrombotische Verschluss des Stents kann als Früh- oder Spätkomplikation des Carotisstentings auftreten, ist aber unter akkurater kombinierter Thrombozytenaggregationshemmung ein sehr seltenes Ereignis. Asymptomatische Stentthrombosen können mit einer Erweiterung der Gerinnungshemmung auf Heparin behandelt werden. Für akute und symptomatische Thrombosen kommen die lokale medikamentöse Lysetherapie oder eine mechanische Rekanalisation in Frage. Die Kombination der lokalen Lyse mit einem Gp-IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker (Abciximab) stellt ebenfalls eine Option dar (Steiner-Böker et al., 2004).

#### Gefäßdissektion

Die Gefäßdissektion ist eine seltene Komplikation des Carotisstentings. Verursacht durch die mechanische Manipulation der Gefäßwand kann sie von der Flussreduktion bis zur

kompletten Okklusion führen. Durch die Verwendung weiterer Stents kann das Dissektat wieder angelegt werden (siehe auch Kapitel 1.6.1 S. 14).

#### Reperfusionssyndrom/Blutung

Das Reperfusionssyndrom kann sowohl nach einem Carotisstenting als auch nach anderen die zerebrale Blutzufuhr steigernden Interventionen auftreten. Meist geht ihm ein seit langem vorbestehender Gefäßverschluss voraus. Es handelt sich um ein klinisches Syndrom, bestehend aus transienten fokal-neurologischen Defiziten in Verbindung mit ipsilateralem migräneartigem Kopfschmerz. Häufig treten zusätzlich generalisierende fokal-motorische Anfälle und intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen auf. Die Pathogenese ist nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass eine gestörte zerebrale Autoregulation zu einer Hyperperfusion führt. Ebenso kommen hypertensive Phasen durch eine Irritation der Carotis-Barorezeptoren sowie ein mikrovaskuläres Versagen der Bluthirnschranke in Betracht.

Die Therapie des Reperfusionssyndroms besteht aus einer strikten Einstellung des Blutdrucks. Medikamente ohne direkten Einfluss auf den zerebralen Blutfluss oder mit konstriktivem Effekt auf die zerebralen Gefäße sind hierbei von Vorteil, da gewöhnliche Blutdruckmedikamente (direkte Vasodilatatoren, Calciumantagonisten) durch Vasodilatation die Hyperperfusion noch steigern könnten. Derzeit sind die beiden Sympatholytika Labetalol und Clonidin Mittel der Wahl (van Mook et al., 2005).

# **Distale Embolisation**

Die Einschwemmung thrombembolischen Materials in die ipsilaterale Zirkulation durch die Stentingprozedur ist eine gefürchtete Komplikation. Sie kann in einen manifesten Schlaganfall oder auch in eine langfristige Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen münden (Grunwald et al., 2004). Die Verwendung zerebraler Protektionssysteme wird bei der Behandlung von Carotisstenosen daher von einigen Autoren empfohlen (siehe auch Kapitel 2.8.2 S. 25).

Abbildung 2.6 zeigt die Embolisation eines A2-Segments (Tabelle 3.10 Nr. 6).

#### 2.8.5 Technik der Interventionen in der vorliegenden Arbeit

Zu Beginn der Intervention wurden zur akuten Thromboseprophylaxe 5000 IE Heparin, zur Vermeidung einer In-Stent-Thrombose zusätzlich ASS (500mg) sowie Clopidogrel (300-



Abbildung 2.6 – Angiographische Seitenaufnahme einer periinterventionellen Embolie der A. cerebri anterior. Embolisches Material erzeugt eine Aussparung des Kontrastmittels innerhalb des Gefäßlumens (schwarze Pfeile A-D).

450mg) verabreicht. In Abhängigkeit vom Zeitfenster sowie klinischen Parametern wurde nach Bemessen des Interventionalisten im Konsens mit den behandelnden Neurologen eine intravenöse Lysetherapie mit rt-PA eingeleitet.

Nach Punktion der rechten A. femoralis und Einbringung einer Schleuse in Seldingertechnik wurde ein Führungskatheter in die ACC der betroffenen Seite platziert. Die Verwendung eines Führungskatheters bietet den Vorteil, während der Intervention angiographische Aufnahmen anfertigen zu können und gleichzeitig einen stabilen Arbeitskanal bei häufigeren Wechselmanövern zu haben. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit kamen hauptsächlich Boston-Scientific-Mach1-Führungskatheter mit einem Außendurchmesser von 7 French (7F) zum Einsatz (n=21). In zwei Fällen wurde ein Cordis-Envoy-Katheter (6F) verwendet, bei zwei weiteren Patienten ein Vertebralis-Katheter (5F).

Nach angiographischer Bestätigung des Carotisverschlusses wurde dieser vorsichtig mit Hilfe eines Führungsdrahtes bis in einen distalen zervikalen Abschnitt passiert. Über den Führungsdraht erfolgte daraufhin die Einbringung eines Mikrokatheters, um durch eine angiographische Bildserie, insbesondere bei Vorliegen einer Dissektion, die Positionierung im echten Lumen des Gefäßes zu sichern. Im Anschluss wurde die stentgeschützte PTA durchgeführt. Bei verbleibender Reststenose wurde mit Hilfe eines Ballonkatheters nachdilatiert. In zwei Fällen wurde zuvor eine distale Protektion installiert. Eine Vordilatation war bei keinem der Patienten notwendig.

Zeigte die angiographische Erfolgskontrolle weitere intrazerebrale Verschlüsse, so wurde durch Verwendung des Penumbra-Aspirationssystems, teilweise in Kombination mit intraarterieller Lysetherapie, eine Wiedereröffnung angestrebt.

Nach erfolgter Intervention wurde der arterielle Zugang mit einem Verschlusssystem für 24 Stunden versorgt. Die postinterventionelle Thromboseprophylaxe bestand aus Clopidogrel (75mg/Tag) für 6 Wochen nach dem Eingriff und ASS (100mg/Tag) lebenslang.

Abbildung 2.7 dokumentiert die erfolgreiche interventionelle Therapie eines akuten atherosklerotisch-embolischen Verschlusses der A. carotis interna.

Die präinterventionelle Bildgebung zeigte ein deutliches CBV/CBF-Mismatch der rechten Hemisphäre. Nach Stentapplikation in die zervikale ACI wurde zusätzlich ein intrakranieller M1-Verschluss wiedereröffnet. Die Abschlussserie dokumentiert ein ausgezeichnetes Rekonstruktionsergebnis. Der auf der CBV-Karte vorab sichtbare Infarktkern hat sich im postinterventionellen CT nach 5 Tagen nicht vergrößert.

### 2.9 Verwendete Software

Die Grafiken der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Software Adobe Photoshop CS5, Adobe Illustrator CS5 sowie Microsoft Excel 2008 entworfen. Das Diagramm der Arbeitsschritte wurde in OmniGraffle 5.3 erstellt. Die Anfertigung der Vier-Felder-Tafeln, Scatter-Plots und der Box-Whisker-Plots erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Statistica Version 10 (StatSoft).



Abbildung 2.7 – A: Atherosklerotisch-embolischer Verschluss der ACI (schwarzer Pfeil); B: Wiederhergestelltes Gefäßlumen nach Stentapplikation; C: intrakranieller Tandem-M1-Verschluss (schwarzer Pfeil); D: Rekonstruktionsergebnis in der Abschlussserie; e-g: CBV, CBF und TTP zeigen ein ausgeprägtes Mismatch; h: Infarkt nach 5 Tagen

# 3 Ergebnisse

# 3.1 Patientenkollektiv

Es konnten letztlich 26 Patienten in die Studie aufgenommen werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Von den 26 Patienten waren 17 (65%) männlich und 9 (35%) weiblich. Die Altersspanne des Gesamtkollektivs reichte von 29 bis 83 Jahre. Der Median lag bei 64 Jahren. Das Alter der Frauen lag zwischen 29 und 76 Jahren, während die Männer zwischen 34 und 83 Jahre alt waren. 15 (58%) der Verschlüsse waren auf der linken Seite und 11 (42%) auf der rechten Seite lokalisiert. Die Verschlüsse auf der linken Seite (n=16) schlüsselten sich in 12 bei den Männern und 3 bei den Frauen auf. Die Verschlüsse auf der rechten Seite (n=11) waren mit 5 bei den Männern und 6 bei den Frauen vertreten.

Von den 26 akuten Verschlüssen waren 19 thrombembolisch bedingt. Diese differenzierten sich weiter in 18 Patienten mit hochgradiger Atherosklerose der ACI und einen Fall, in dem keine vorbestehende Stenose sichtbar war. Bei 7 Patienten lag eine Dissektion vor. Akute Verschlüsse der ACI mit gleichzeitiger Okklusion des M1-Segments der ACM lagen bei 18 Patienten vor. Hierzu zählen 5 Patienten, die zusätzlich einen weiteren distalen Carotisverschluss aufwiesen. Die Patienten mit Dissektion (Altersmedian 43 Jahre) waren im Schnitt jünger als die Patienten mit thrombembolischen Verschlüssen (Altersmedian 68 Jahre). Abbildung 3.1 stellt die Altersverhältnisse der Verschlussarten und die geschlechtsspezifische Seitenverteilung der Verschlüsse insgesamt graphisch dar.

Sämtliche Patienten zeigten eine akute neurologische Symptomatik. Eine Hemiparese oder Hemiplegie korrelierend mit der Seite des Verschlusses trat in 100% der Fälle auf. Eine Aphasie zeigte sich bei 13 (50%) Patienten, eine Dysarthrie bei 8 (31%), eine Blickwendung bei 6 (23%) und ein halbseitiger Neglect bei 2 (8%) Patienten.

Zum Todesfall wenige Tage nach der Intervention kam es bei 5 Patienten. Hiervon waren 3 Fälle durch die Infarktgröße bedingt, ein Fall durch eine letale raumfordernde Einblutung sowie ein Fall durch eine frühe In-Stent-Thrombose.



Abbildung 3.1 – Altersverteilung und geschlechtsspezifische Seitenverteilung

# 3.2 Verschlusscharakteristika

# 3.2.1 Verschlussart und Stenosegrade

Bei 17 Patienten lag eine Verschlussprädisposition durch eine hochgradige atherosklerotische Gefäßstenose vor. In einem Fall wurde eine mittelgradige Stenose beobachtet. Ein einzelner Patient mit thrombembolischer Okklusion zeigte keine bis geringgradige stenotische Veränderungen. Der Verschluss wurde in diesem Fall von einem großen Thrombus verursacht, der sich von der ACC bis in die ACI und ACE erstreckte. Der zeitliche Zusammenhang zu einer kurz zuvor durchgeführten Koronarangiographie lässt einen kardialen Ursprung vermuten. Sämtliche Dissektionen hatten keine bis geringgradig vorbestehende stenotische Einengungen der ACI.

 Tabelle 3.1 – Ausmaß der Stenosegrade

|                             | Stenosegrad |              |              |            |
|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| Verschlussart               | hochgradig  | mittelgradig | geringgradig | Row Totals |
| Atherosklerotisch-Embolisch | 17          | 1            | 0            | 18         |
| Embolisch                   | 0           | 0            | 1            | 1          |
| Dissektion                  | 0           | 0            | 7            | 7          |
| All Grps                    | 17          | 1            | 8            | 26         |

### 3.2.2 Verschlusslängen

Im Falle eines thrombembolischen Verschlusses wurde die angiographische Länge des Thrombus ausgemessen. Sie reichte von 0,2cm bis maximal 3cm.

Bei Dissektionen wurde stattdessen die Gesamtlänge der Dissektion beurteilt und vermessen. Sie reichte von 3cm bis maximal 6cm.

Abbildung 3.2 stellt die Ergebnisse der Messungen graphisch dar.



Abbildung 3.2 - Verschluss- und Dissektionslängen

# 3.2.3 Verschlusshöhen

Die Verschlusshöhe lag bei sämtlichen thrombembolischen Verschlüssen in unmittelbarer Nähe der Carotisgabel. Die maximale Entfernung der Okklusion zum Gabelursprung lag bei 1cm. Bei zwei Patienten war zusätzlich zur ACI die ACC betroffen, die Verschlusshöhe lag hierbei ca. 1cm proximal der Carotisgabel. Intraluminal flottierendes thrombotisches Material auf Verschlusshöhe war in zwei Fällen angiographisch sichtbar.

Bei Dissektionen wurde der Beginn der Lumeneinengung als Verschlusshöhe erfasst. Auch diese lag in unmittelbarer Umgebung der Carotisgabel mit einer maximalen distalen Entfernung von 1,5cm zur Bifurkation.

## 3.3 Anatomische Besonderheiten

Einige Patienten zeigten anatomische Besonderheiten mit Bezug zur betroffenen Seite des Carotisverschlusses (Tabelle 3.2).

| Variante                            | Anzahl | Prozent | Nummer        |
|-------------------------------------|--------|---------|---------------|
| supraaortales Kinking               | 4      | 15%     | 4, 12, 18, 20 |
| Truncus bicaroticus                 | 3      | 12%     | 19, 20, 26    |
| mäßige Gefäßelongation ohne Kinking | 1      | 4%      | 3             |
| kontralateraler Carotisverschluss   | 2      | 8%      | 11, 18        |
| embryonaler Posteriorabgang         | 2      | 8%      | 3, 6          |
| hypoplastisches A1-Segment          | 1      | 4%      | 8             |
| fehlende A. communicans anterior    | 1      | 4%      | 3             |

 Tabelle 3.2 – Anatomische Varianten

Eine Unterteilung erfolgt in beobachtete Varianten mit einem potentiellen Einfluss auf die technische Schwierigkeit der Intervention (obere 3) sowie Faktoren, die einen Einfluss auf die intrazerebrale Blutversorgungssituation nehmen können (untere 4).

# 3.4 Zeiten

#### 3.4.1 Interventionszeiten

Die durchschnittliche Interventionsdauer von der Aufnahme der ersten Bildserie bis zum Abschluss sämtlicher interventioneller Maßnahmen lag bei 85,5min (SD=50). Die schnellste Intervention war bereits nach 15min beendet, während die längste Intervention 223min benötigte.

Abbildung 3.3 teilt die Interventionsdauer in die zwei Zeiträume von der ersten Bildaufnahme bis zur Rekanalisation der ACI und von der Rekanalisation bis zur letzten Bildaufnahme auf. Während die Zeit bis zur Rekanalisation der A. carotis interna im Durchschnitt 30min (SD=23) betrug, benötigte der Rest der Intervention meist mehr Zeit mit 56min (SD=40) und unterlag einer größeren Streuung.

# 3.4.2 Klinische Zeiten

Die durchschnittliche Dauer von Beginn der klinischen Symptomatik bis zur ersten Bildaufnahme der Intervention lag bei 211min (SD=89). Bei zwei Patienten war die Dauer besonders kurz (0min, 22min). In ersten Fall präsentierte sich der akute Carotisverschluss als iatrogene Komplikation im Rahmen einer PTA eines akuten M1-Verschlusses (0min), im zweiten Fall wurde der Patient während der Vorbereitung einer kranialen Angiographie





Abbildung 3.3 – Box-and-Whisker-Plots intrainterventioneller Zeiträume

auf dem Angiographietisch symptomatisch (22min). Bei beiden Patienten war eine Dissektion die Ursache des Verschlusses.

Abbildung 3.4 stellt ausgewählte Interventions- und klinische Zeiten graphisch dar.

Tabelle 3.3 stellt die durchschnittliche Dauer der Interventionszeiträume mit keiner bis geringer Zunahme des manifesten Infarktareals denen mit einer mäßigen bis großen Zunahme gegenüber. Betrachtet man die einzelnen Zeiträume, so ging eine Infarktzunahme stets mit einem verlängerten Zeitfenster einher.

**Tabelle 3.3** – Verschiedene Zeitfenster (Durchschnitt) in Abhängigkeit von der Größe der Infarktzunahme

| Infarktzunahme             | Interventionsdauer<br>(min) | FirstPicture bis<br>Recanalisation<br>(min) | FirstSymptoms<br>bis FirstPicture<br>(min)                      | FirstSymptoms<br>bis LastPicture<br>(min) |
|----------------------------|-----------------------------|---|---|---|
| keine/gering<br>mäßig/groß | 76 (n=15)<br>107 (n=10)     | $23 (n=15) \\ 42 (n=10)$                    | $\begin{array}{c} 185 \ (n{=}13) \\ 240 \ (n{=}10) \end{array}$ | 253 (n=13)<br>347 (n=10)                  |
| All Grps                   | 88 (n=25)                   | 31 (n=25)                                   | 209 (n=23)  | 294 (n=23)                                |

# 3.5 Medikamentöse Lyse

In 18 von 26 Fällen wurde die Intervention durch die Gabe einer medikamentösen Lyse ergänzt. Während bei 12 Patienten eine Kombination aus intravenöser und intraarterieller Applikation im Rahmen des Bridging-Konzeptes erfolgte, wurden bei 3 Patienten nur

# 3 Ergebnisse



Abbildung 3.4 – Box-and-Whisker-Plots ausgewählter Interventionszeiträume

jeweils eine der beiden Applikationsarten angewandt.

Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die Zeitfenster, in denen die Interventionen stattfanden sowie die verwendeten Mengen an rt-PA.

Bis auf 3 Fälle (Nr. 5, 8, 23) wurde die intraarterielle Lyse stets im Anschluss an die Angioplastie der ACI in intrazerebrale Gefäße appliziert. Bei Nummer 23 führte die intraarterielle Lyse bereits zu einer partiellen Rekanalisation vor der Sondierung der ACI-Läsion.

Sofortige postinterventionelle CT-Aufnahmen zeigten in keinem der Fälle eine akute Blutung.

|     |                 | rt-PA-Menge |          |                |
|-----|-----------------|-------------|----------|----------------|
| Nr. | Zeitfenster (h) | i.v (mg)    | i.a (mg) | insgesamt (mg) |
| 1   | 3 - 4,5         | 20          | 58       | 78             |
| 2   | 3 - 4,5         | 6           | 14       | 20             |
| 5   | 0 - 3           | 10          | $55^{*}$ | 65             |
| 8   | 4,5 - 6         | 0           | $60^{*}$ | 60             |
| 9   | 0 - 3           | 20          | 20       | 40             |
| 10  | 3 - 4,5         | 7           | 13       | 20             |
| 11  | 3 - 4,5         | 10          | 30       | 40             |
| 12  | 4,5 - 6         | 61          | 20       | 81             |
| 13  | 3 - 4,5         | 10          | 0        | 10             |
| 14  | 3 - 4,5         | 50          | 15       | 65             |
| 16  | 3 - 4,5         | 50          | 17       | 67             |
| 17  | 3 - 4,5         | 35          | 15       | 50             |
| 18  | 3 - 4,5         | 70          | 0        | 70             |
| 22  | 4,5 - 6         | 10          | 10       | 20             |
| 23  | 3 - 4,5         | 0           | $20^{*}$ | 20             |
| 24  | 0 - 3           | 10          | 50       | 60             |
| 25  | 0 - 3           | 0           | 20       | 20             |
| 26  | 4,5 - 6         | 55          | 0        | 55             |

Tabelle 3.4 – Medikamentöse Lyse während der Interventionen

\*: mit einer Teilmenge wurde zunächst die Lyse des ACI-Verschlusses versucht.

### 3.6 Primäre Rekanalisationsrate

Eine Rekanalisation der zervikalen ACI gelang in 100% der Fälle, sowohl bei den thrombembolischen Verschlüssen als auch bei den Dissektionen. Bei einem Patienten mit atherosklerotisch-embolischem Verschluss gelang die vollständige Rekanalisation der Carotis aufgrund eines nachgeschalteten distalen thrombotischen Carotisverschlusses nicht.

Tabelle 3.5 zeigt die Rekanalisationsraten der präinterventionellen Verschlüsse der ACI und A. cerebri media.

|                      | А        | .CI    |          |
|----------------------|----------|--------|----------|
| Rekanalisation       | zervikal | distal | ACM (M1) |
| vollständig (TICI 3) | 26       | 4      | 4        |
| partiell (TICI 2a/b) | 0        | 0      | 12       |
| keine (TICI $0/1$ )  | 0        | 1      | 2        |
| All Grps             | 26       | 5      | 18       |

Tabelle 3.5 – Rekanalisationsraten der ACI und A. cerebri media

#### 3.7 Rekonstruktionsergebnisse

Nach Beendigung sämtlicher interventioneller Maßnahmen wurde in der Abschlussserie der intrakranielle Gefäßstatus und das Rekonstruktionsergebnis beurteilt. Residuelle Stenosen der gestenteten ACI waren in keinem Fall zu verzeichnen. Noch vorhandene Gefäßverschlüsse wurden nach dem TICI-Score klassifiziert und der finale Qureshi-Score bestimmt. Tabelle 3.6 veranschaulicht die Ergebnisse; der initiale zervikale Verschluss der ACI wird jeweils nicht separat mit aufgeführt. Die Nummerierung der einzelnen Fälle wird in allen folgenden Tabellen beibehalten.

## 3.8 Zunahme des Infarktareals

Zu einer mäßigen bis großen Zunahme des zu Beginn der Intervention vorbestehenden manifesten Infarktareals kam es in 10 von 25 Fällen (40%).

Die Klassifizierung der Infarktzunahme erfolgte anhand der Differenz der ASPECT-Scores aus präinterventioneller CBV- bzw. Diffusionseinschränkungskarte und der postinterventionellen Verlaufsuntersuchung im Nativ-CT (Abbildung 3.5). Bei einem Patienten musste aufgrund fehlender Perfusionsaufnahmen auf eine native CT-Untersuchung zur Bestimmung des präinterventionellen ASPECT-Scores zurückgegriffen werden.

# 3 Ergebnisse

| Fall     | Qureshi | Erste Serie: Gefäß(TICI)         | Abschlussserie: Gefäß(TICI)        | Qureshi |
|----------|---------|----------------------------------|------------------------------------|---------|
| 1        | 4b      | linke M1 (0)                     | linke M1 (2a)                      | 2       |
| $2^{*}$  | 4b      | rechte M1 $(0)$                  | rechte M1 (2a)                     | 2       |
| 3        | 4       | keine Verschlüsse                | rechte M1 (2a)                     | 2       |
| 4        | 4b      | rechte M1 $(0)$                  | rechte M1 $(0)$ , rechte A2 $(2b)$ | 3b      |
| 5        | 4b      | rechte M1 $(0)$                  | rechte M1 (2b), rechte A2 (2b)     | 1       |
| $6^{*}$  | 4       | linke Pcom unterversorgt         | linke M1 (2a)                      | 2       |
| 7        | 4b      | linke M1 $(0)$                   | linke M1 (2a)                      | 2       |
| 8        | 4b      | rechte M1 (0), linke ACA un-     | rechte M1 (2a)                     | 2       |
|          |         | terversorgt (A1 links hypoplas-  |                                    |         |
|          |         | tisch)                           |                                    |         |
| $9^{*}$  | 4       | keine Verschlüsse                | keine Verschlüsse                  | 0       |
| 10       | 4b      | linke M1 $(0)$                   | linke M1 $(2b)$                    | 1       |
| 11       | 4b      | distale RCI verschlossen, rechte | keine Verschlüsse                  | 0       |
|          |         | M1 (0)                           |                                    |         |
| 12       | 4b      | linke M1 $(0)$                   | linke M1 (2a)                      | 2       |
| 13       | 4b      | distale LCI verschlossen, linke  | keine Verschlüsse                  | 0       |
|          |         | M1 $(0)$ , linke A1 $(2b)$       |                                    |         |
| 14       | 4b      | distale LCI verschlossen, linke  | linke M2 $(1)$ , linke A2 $(0)$    | 2       |
|          |         | M1 (0)                           |                                    |         |
| $15^{*}$ | 4       | linke M1 (1)                     | linke M1 (2a)                      | 2       |
| 16       | 4b      | rechte M1 $(0)$                  | keine Verschlüsse                  | 0       |
| 17*      | 4       | linke M2 $(0)$                   | linke M2 $(1)$                     | 2       |
| 18       | 4b      | distale LCI verschlossen, linke  | distale LCI verschlossen, linke    | 4b      |
| 1.0.4    |         | M1(0)                            | M1(0)                              |         |
| $19^{*}$ | 4b      | distale RCI verschlossen, rechte | rechte M1 (2b), rechte A1 (2a),    | 1       |
| 20       | 41      | M1 (0), rechte A1 (2b)           | rechte A2 (0)                      | 0       |
| 20       | 4b      | rechte M1 (0)                    | keine Verschlusse                  | 0       |
| 21       | 4       | keine Verschlusse                | keine Verschlusse                  | 0       |
| 22       | 4b      | linke M1 $(0)$                   | linke M1 (2b)                      | 1       |
| 23       | 4       | keine Verschlusse                | keine Verschlusse                  | 0       |
| 24       | 4b      | linke M1 $(0)$                   | linke M1 (2b) $(2b)$               | 2       |
| 25       | 4       | linke M2 $(0)$                   | linke M2 (2b)                      | 1       |
| $26^{*}$ | 4       | linke M2 $(0)$                   | linke M2 (2b)                      | 1       |

 Tabelle 3.6 – Rekonstruktionsergebnisse nach Abschluss der Intervention

\*: ACI-Verschluss durch Dissektion.

Zu einer mäßigen Infarktzunahme kam es in 6 Fällen (Tabelle 3.6 Nr. 1, 7, 12, 17, 18, 22). Eine große Infarktzunahme wurde bei 4 Patienten beobachtet (Tabelle 3.6 Nr. 3, 6, 19, 23).



Tabelle 3.7 zeigt die Infarktzunahmegröße in Abhängigkeit vom Qureshi-Score des Rekonstruktionsergebnisses.

| Qureshi  | mäßig | groß        | keine/gering | Row Totals |
|----------|-------|-------------|--------------|------------|
| 0        | 0     | 1 (Fall 23) | 6            | 7          |
| 1        | 1     | 1 (Fall 19) | 4            | 6          |
| 2        | 4     | 2           | 5            | 11         |
| 3b       | 0     | 0           | 0            | 0          |
| 4b       | 1     | 0           | 0            | 1          |
| All Grps | 6     | 4           | 15           | 25         |

Tabelle 3.7 – Ausmaß der Infarktzunahme in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsergebnis

Auch das Rekonstruktionsergebnis Qureshi 3b wurde einmalig erreicht. Da in diesem Fall keine postinterventionelle Bildgebung vorlag, ist eine Infarktzunahme nicht belegbar, aber in Anbetracht des zerebralen Perfusionsstatus naheliegend. Die große Infarktzunahme im Fall 23 mit einem Qureshi-Score von 0 ist vermutlich multiplen Embolien im Endstromgebiet zuzuschreiben. In Fall 19 war höchstwahrscheinlich eine spät diagnostizierte postinterventionelle In-Stent-Thrombose für die Infarktzunahme verantwortlich.

## 3.9 Protektionsverfahren

Neben den aus der Literatur bekannten klassischen Protektionsverfahren (distaler Ballon oder Filter, proximale Protektion) wurde in der vorliegenden Arbeit die Aspiration thrombotischen Materials vor der Sondierung des Verschlusses zum Schutz vor Embolien durch die Stentingprozedur mit unter die Rubrik Protektion gezählt.

Tabelle 3.8 führt die verwendeten Protektionen und die jeweils vorliegenden Verschlussarten auf. Während der überwiegende Teil der Interventionen ohne Protektionssysteme durchgeführt wurde (n=18), kam in 3 Fällen eine distale Protektion (System Filterwire) zum Einsatz. Um thrombotisches Material vor der Sondierung zu entfernen, wurde in 5 Fällen ein Aspirationsversuch durchgeführt. Hierbei kam einmal das Penumbrasystem zum Einsatz, bei vier Patienten wurde manuell über den Führungskatheter aspiriert.

| Protektion                  | Atherosklerotisch-<br>Embolisch | Embolisch | Dissektion | Row<br>Totals |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------|------------|---------------|
| keine                       | 13                              | 0         | 5          | 18            |
| distal (Filterwire)         | 1                               | 0         | 2          | 3             |
| manuelle Thrombusaspiration | 3                               | 1         | 0          | 4             |
| Penumbra                    | 1                               | 0         | 0          | 1             |
| All Grps                    | 18                              | 1         | 7          | 26            |

Tabelle 3.8 – Verwendete Protektion nach Verschlussart

Tabelle 3.9 listet das Auftreten distaler Embolien unter den verwendeten Protektionssystemen auf.

Bei einem Patienten trat trotz Verwendung der distalen Protektion eine distale Embolie auf. Nach der Freisetzung des Stents und anschließender Nachdilatation kam es zu einer Verschlechterung des intrazerebralen Gefäßstatus durch einen akuten Verschluss der supraophthalmischen distalen Carotissegmente unter Einbezug des Carotis-T (M1-Verschluss präinterventionell vorbestehend). Während nach manueller Thrombusaspiration keine distalen Embolien beobachtet wurden, kam es durch den proximalen Einsatz des Penumbrasystems in einem Fall zu einem akuten Verschluss des Carotis-T (keine intrazerebralen Verschlüsse vorbestehend). Technische Schwierigkeiten bei der Sondierung des zervikalen Verschlusses hatten den Einsatz vor der Applikation des Stentsystems erfordert.

|                             | distale l |    |            |
|-----------------------------|-----------|----|------------|
| Protektion                  | nein      | ja | Row Totals |
| keine                       | 13        | 5  | 18         |
| distal (Filterwire)         | 2         | 1  | 3          |
| manuelle Thrombusaspiration | 4         | 0  | 4          |
| Penumbra                    | 0         | 1  | 1          |
| All Grps                    | 19        | 7  | 26         |

 Tabelle 3.9 – Auftreten distaler Embolien unter verschiedenen Protektionsverfahren

#### 3.10 Interventionskomplikationen

#### 3.10.1 latrogene Embolien

Zur Verursachung intrakranieller Embolien kam es in 7 von 26 Fällen (27%). Hiervon wurden 2 nach dissektionsbedingtem Verschluss der ACI beobachtet.

Tabelle 3.10 zeigt den Gefäßstatus vor und nach den stattgefundenen Embolien sowie den Zeitpunkt der Komplikation. Während sich 4 Embolisationen nach der Stentfreisetzung ereigneten, wurden 3 weitere durch die Verschlusssondierung ausgelöst. In 4 Fällen war das Carotis-T betroffen, verbunden mit der Problematik eines ausgedehnten hemisphärischen Perfusionsausfalls. Zum distalen Carotisverschluss ohne Einbeziehung des Carotis-T kam es bei einem Patienten. In 2 weiteren Fällen waren zum einen das M1-Segmente der A. cerebri media, zum anderen ein A2-Segment der A. cerebri anterior betroffen.

Zu einer mäßigen bis großen Zunahme des manifesten Infarktareals nach embolischen Komplikationen kam es in 4 Fällen (Tabelle 3.11). Eine Beurteilung der Zunahme war in einem Fall (Tabelle 3.10 Nr. 6) mangels Bildgebung nicht möglich.

| Nr. | Gefäßstatus prä (TICI)         | Zeitpunkt der Embolie     | Gefäßstatus post (TICI)       |
|-----|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1   | linke M1 $(0)$                 | nach Stentfreisetzung     | linkes Carotis-T $(0)$        |
| 2   | rechte M1 $(0)$                | nach Verschlusssondierung | rechtes Carotis-T $(0)$       |
| 3   | keine Verschlüsse              | nach Verschlusssondierung | rechtes Carotis-T $(0)$       |
| 4   | linke distale M1 $(0)$ , linke | nach Stentfreisetzung     | linke Carotis supraophthal-   |
|     | parietale M2 $(0)$             |                           | misch $(0)$ , Carotis-T $(0)$ |
| 5   | rechte M1 $(0)$                | nach Verschlusssondierung | rechte Carotissiphonschleife  |
|     |                                |                           | (0)                           |
| 6   | rechte M1 $(0)$                | nach Stentfreisetzung     | rechte M1 $(0)$ , rechte A2   |
|     |                                |                           | (2b)                          |
| 7   | keine Verschlüsse              | nach Stentfreisetzung     | linke M1 $(0)$                |

Tabelle 3.10 - Charakteristika der aufgetretenen distalen Embolien

Tabelle 3.11 - Infarktzunahme nach iatrogenen Embolien

| Mäßige bis große Infarktzunahme |      |    |            |            |
|---------------------------------|------|----|------------|------------|
| Embolie                         | nein | ja | prozentual | Row Totals |
| nein                            | 13   | 6  | 32%        | 19         |
| ja                              | 2    | 4  | 67%        | 6          |
| All Grps                        | 15   | 10 |            | 25         |

#### 3.10.2 Sonstige Komplikationen

Ein Gefäßspasmus der ACI am distalen Stentende trat in 3 von 26 Fällen (11%) auf. Während der Spasmus in einem Fall spontan abklang, wurde er in zwei Fällen durch die intraarterielle Applikation des Calciumkanalblockers Nimotipin (2mg/10mg) beendet.

Eine akute In-Stent-Thrombose mit jeweils letalem Verlauf trat in zwei Fällen (8%) auf. Aufgrund der ausgeprägten Infarktausdehnung wurde bei beiden Patienten auf eine Wiedereröffnung verzichtet.

Zur iatrogenen Dissektion der ACI im Anschluss an die Freisetzung des Stents kam es in einem Fall (4%). Sie war vergesellschaftet mit einer distalen Embolisation des Carotis-T (siehe Tabelle 3.10 Nr. 1).

Eine direkte postinterventionelle Blutung trat bei keinem der Patienten auf. Zur sekundären Hämorrhagisierung bis 3 Tage nach dem Infarktgeschehen kam es in 4 Fällen (15%), wobei jeder der betroffenen Patienten während der Intervention eine medikamentöse Lyse erhalten hatte. Zwei der Fälle waren aufgrund eines raumfordernden Charakters symptomatisch und therapiebedürftig.

Abbildung 3.6 gibt einen Gesamtüberblick über die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen.



Abbildung 3.6 – Aufgetretene Komplikationen geordnet nach ihrer Häufigkeit

# 4 Diskussion

Bei unzureichender zerebraler Blutversorgung über Kollateralen kann der akute Carotisverschluss einen Zustand mit maximalem "tissue at risk" darstellen. Eine schnelle Rekanalisation ist für den Patienten somit von immenser Bedeutung. Gleichzeitig kann jedoch bei ausreichender Kollateralisierung auch überhaupt keine Ischämie bestehen. Zwischen diesen beiden Extrempolen gilt es, das Infarzierungsrisiko gegenüber dem Interventionsrisiko abzuwägen.

Es gibt drei grundlegende Ansätze, einen akuten zervikalen Carotisverschluss zu behandeln. Neben der endovaskulären Therapie mittels Ballondilatation, Stents und mechanischer Thrombektomiekatheter kommen die chirurgische Rekanalisation sowie eine konservative Therapie mit medikamentöser Lyse in Frage. In der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Göttingen wird ein multimodaler Ansatz verfolgt, bestehend aus einer Kombination von medikamentöser und endovaskulärer Therapie.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Notfallstentangioplastie akuter Verschlüsse der ACI berichtet. Es konnten retrospektiv die Daten von 26 Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2005 bis einschließlich März 2011 im Universitätsklinikum Göttingen interventionell einer Notfall-Stent-PTA der A. carotis interna zugeführt wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Neben einer Differenzierung der Verschlussarten nach deren Genese in thrombembolische sowie dissektionsbedingte Okklusionen wurden periprozedurale Besonderheiten mit Bezug auf das methodische Vorgehen besonders berücksichtigt.

### 4.1 Rekanalisation der A. carotis interna

Ein akuter Verschluss der ACI tritt selten isoliert auf und ist häufig mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen vergesellschaftet. Die Rekanalisation eines Verschlusses der großen hirnversorgenden Gefäße stellt den Hauptvorhersageparameter eines guten klinischen Outcomes dar (Ribo et al., 2006). Die Überwindung oder Rekanalisation der verschlossenen ACI ist daher die Grundlage für alle weiteren interventionellen Maßnahmen und muss somit am Anfang jeglichen Therapieansatzes stehen.

Die chirurgische Carotis-Endarteriektomie ist das historisch älteste Verfahren und zeigte in der Vergangenheit gute lokale Rekanalisationsergebnisse nach akutem zervikalem Carotisverschluss. Meyer et al. (1986) führten in ihrer Studie 34 Patienten einer chirurgischen Behandlung zu und erreichten eine Rekanalisationsrate von 94%. Walters et al. (1987) konnten unter Verwendung derselben Operationsmethode eine Rekanalisationsrate von 100% (16 von 16 Patienten) verzeichnen. McCormick et al. (1992) waren in 24 von 42 Fällen (52%) erfolgreich, und auch Kasper et al. (2001) rekanalisierten 83% (24 von 29) ihrer Patienten.

Der Ansatz, in der Akutsituation auf eine alleinig medikamentöse Lyse zu setzen, war in der Vergangenheit wenig erfolgreich. Jansen et al. (1995) unternahmen bei 32 Patienten einen medikamentösen Rekanalisationsversuch. Während die eine Hälfte der Patienten Alteplase intravenös systemisch erhielt, wurde die Lyse (Alteplase oder Urokinase) in der anderen Hälfte superselektiv intraarteriell appliziert. Die Rekanalisationsrate lag jedoch in beiden Gruppen lediglich bei 12,5%. Endo et al. (1998) führten eine ähnliche Studie an 33 Patienten durch. Die systemische Lysetherapie führte hier sogar zu keiner einzigen Rekanalisation, eine lokale intraarterielle Lyse lediglich in 8 Fällen (24%). Auch Christou et al. (2002) untersuchten 20 Patienten und konnten nach intravenöser Applikation von TPA lediglich eine Rekanalisationsrate von 26% erreichen. Arnold et al. (2007) gelang es, durch die superselektive intraarterielle Injektion von rt-PA 25 von 43 Patienten (58%) zu rekanalisieren. In allen genannten medikamentösen Lyse-Studien wurden sowohl zervikale als auch distale Verschlüsse der ACI mit aufgenommen. Die alleinige medikamentöse systemische Lyse scheint nicht in der Lage zu sein, die langstreckigen Thrombosen in einer akzeptablen Zeit zu lysieren. Dies deckt sich mit den Erfahrungen von Riedel et al. (2011), die bedingt durch die geringe Angriffsfläche, welche sich dem Medikament bietet, eine kritische Thrombuslänge von 8mm postulieren, die durch eine systemische Lyse aufgelöst werden kann. Von den 19 thrombembolischen Okklusionen im vorliegenden Patientenkollektiv wären hiernach mindestens 9 Verschlüsse mit einer Länge von >1cm einer alleinigen systemischen Lyse nicht zugängig gewesen. Um auch eine intrazerebrale Lysewirkung erzielen zu können, ist jedoch insbesondere bei unzureichender Kollateralisierung über die Gegenseite die Überwindung der Zuflusshürde an der ipsilateralen ACI essentiell.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Rekanalisationsrate der zervikalen Verschlüsse von 100% erreicht. Dieses ausgezeichnete Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen aus anderen endovaskulären Studien, bei denen die Rekanalisation der ACI ebenso fast immer gelang (Wang et al., 2003; Imai et al., 2005; Jovin et al., 2005). Auch wenn durch den chirurgischen Eingriff ähnlich gute Rekanalisationsergebnisse der ACI erzielt wurden, so zeigt sich der Vorteil der endovaskulären Therapie vor allem in der Anschlussbehandlung distaler Verschlüsse. Insbesondere Okklusionen der ACM sind sehr häufig mit Verschlüssen der ACI vergesellschaftet, und sind im endovaskulären Ansatz noch einer Vielzahl therapeutischer Optionen wie intraarterieller lokaler Lyse oder mechanischer Thrombektomie in der selben Sitzung zugängig. In der vorliegenden Arbeit konnten von 18 nachgeschalteten M1-Verschlüssen lediglich 2 weder partiell noch vollständig rekanalisiert werden. Nicht zuletzt ist die endovaskuläre Vorgehensweise für chirurgische Hochrisikopatienten das komplikationsärmere Verfahren (Menees and Bates, 2011).

#### 4.2 Technik der endovaskulären Intervention

#### 4.2.1 Vorgehen bei Thrombembolien

Bei der endovaskulären Therapie werden zur Rekanalisation eines akuten thrombembolischen Carotisverschlusses teils sehr unterschiedliche Methodiken in der Literatur beschrieben, da es als historisch jüngstes Verfahren häufig zu technischen Neuerungen kommt.

Bellon et al. (2001) verfolgten den Ansatz, vor der Passage der Läsionsstelle zunächst eine partielle Rekanalisation der ACI mit Hilfe eines Thrombektomiekatheters durchzuführen. Erst nach der groben Entfernung thrombotischen Materials wurde die Läsionsstelle passiert und eine intrakranielle medikamentöse Lyse durchgeführt. Im Anschluss wurde die ehemals verschlossene ACI dann einer Ballondilatation unterzogen.

Im Gegensatz dazu entschlossen sich Wang et al. (2003), den Carotisverschluss vorerst außer Acht zu lassen und vor der Rekanalisation zunächst intrakranielle Gefäßverschlüsse medikamentös zu lysieren. Der Verschluss wurde hierzu zunächst ohne weitere Vorsichtsmaßnahmen passiert und erst am Ende der Intervention einer Ballon-Angioplastie zugeführt. In einigen Fällen wurde zusätzlich zur Dilatation ein Stent eingesetzt.

Jovin et al. (2005) versorgten sämtliche Carotisverschlüsse zunächst mit einem Stent, bevor sie ihre Aufmerksamkeit intrakraniellen Läsionen zuwendeten. Auf die Verwendung einer distalen Protektion wurde hierbei aus zeitlichen und methodischen Bedenken in fast allen Fällen bewusst verzichtet. Die primären Ziele waren unter anderem, einen verbesserten Zugang zu intrakraniellen Läsionen zu schaffen und durch eine verbesserte Hämodynamik die distale Rekanalisationsrate von Verschlüssen der ACM zu erhöhen.

Um einen maximalen Schutz vor embolischen Komplikationen zu erreichen, kombinierten Tsumoto et al. (2006) die proximale mit einer distalen Protektion bei hochgradigen Stenosen der ACI mit intraluminal sichtbarem Thrombus. Sie begründeten ihren Entschluss vor dem Hintergrund, dass das proximale Protektionssystem in einigen Fällen eine Flussumkehr nicht erreiche und die distale Protektion eine doppelte Absicherung darstelle ("Seat belt and air bag"-Prinzip, Parodi et al. (2002)).

Alle methodischen Ansätze wurden von einer theoretischen Abwägung der mit der Intervention verbundenen Risiken geleitet. Während in der einen Hälfte die Angst vor iatrogenen distalen Embolien überwog (Bellon et al., 2001; Tsumoto et al., 2006), wurde in der anderen Hälfte eine möglichst schnelle Rekanalisation in den Mittelpunkt gestellt (Wang et al., 2003; Jovin et al., 2005).

Ein akuter Carotisverschluss ist durch die Einflüsse verschiedener Paramter ein komplexes Ereignis. Der intrazerebrale Kollateralisierungszustand, intrakranielle Verschlüsse sowie der Verschlussmechanismus (Thrombembolie / Dissektion) und auch die vergangene Zeit seit Symptombeginn spielen bei der Planung des Vorgehens eine Rolle.

Die vorliegende Arbeit spiegelt daher wider, wie verschiedene bekannte Konzepte mit dem Ziel einer optimalen Patientenversorgung eingesetzt wurden. Es erfolgte stets eine situative Anpassung der Methodik an die klinische Situation. In 5 Fällen wurde vor der Mikrodraht-Passage der Läsionsstelle eine Thrombusaspiration durchgeführt, bei 2 Patienten wurde vor der Stentfreisetzung eine distale Protektion installiert, während vor der Lyse intrakranieller Verschlüsse stets zunächst die ACI gestentet wurde.

#### 4.2.2 Vorgehen bei Dissektionen

Im Gegensatz zu atherosklerotischen Verschlüssen der ACI treten Dissektionen gehäuft bei jüngeren Patienten mittleren Alters auf (Lavallée et al., 2007). Auch in der vorliegenden Arbeit waren die Dissektions-Patienten mit einem Altersmedian von 43 Jahren jünger als thrombembolische Patienten mit einem medianen Alter von 68 Jahren.

Die zerebrale Infarzierung im Rahmen von Dissektionen ist neben einer hämodynamischen Komponente bei inkomplettem Verschluss hauptsächlich thrombembolischer Natur (Lucas et al., 1998). Das subintimale falsche Lumen des Gefäßes gilt dabei durch verlangsamte Flussverhältnisse als eine Quelle thrombotischen Materials (Cohen et al., 2003). Aus diesem Grund wurde geschlussfolgert, bei Dissektionen ohne Komplettverschluss des Lumens die medikamentöse Antikoagulation als primäre Therapieform zu empfehlen (Lucas et al., 1998), womit in der Vergangenheit durchaus Erfolge verzeichnet werden konnten (Derex et al., 2000).

Die in dieser Arbeit vorliegenden Fälle unterscheiden sich hiervon jedoch insofern, als dass nur Fälle mit Komplettverschluss der ACI eingeflossen sind. Die hämodynamische Komponente tritt somit weiter in den Vordergrund. Zugleich lag bei 2 von 7 Patienten eine Tandemokklusion der ACM vor. Zur periinterventionellen Embolisation mit Okklusion des Carotis-T kam es bei einem Patienten während der Sondierung des Carotisverschlusses. Lavallée et al. (2007) testeten in ihrer Studie die Wirksamkeit einer intravenösen Thrombolyse gegen eine Stent-assistierte endovaskuläre Therapie. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die neben einem dissektionsbedingten ACI-Verschluss zusätzlich eine Okklusion der ACM vorwiesen. Die endovaskuläre Patientengruppe hatte ein bei weitem besseres Rekonstruktionsergebnis und damit verbundenes Outcome, das vor allem mit einer Wiedereröffnung der ACM assoziiert war. Erneut zeigte sich, dass durch den direkten Zugriff auf intrakranielle Läsionen nach dem Stenting der ACI die Interventionsergebnisse verbessert werden können.

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren alle Dissektionen durch den kompletten Lumenverschluss hämodynamisch relevant. In 2 Fällen lagen Tandemverschlüsse der ACM vor. Wie bei thrombembolischen Okklusionen stellt der Stent ein adäquates Gefäßkaliber wieder her und bedeckt gleichzeitig den arteriellen Wanddefekt. Die technische Vorgehensweise unterschied sich im Ablauf bei thrombembolischen Verschlüssen jedoch in zwei Punkten. Zum einen fand zunächst die Sicherung des echten Gefäßlumens im Anschluss an die Sondierung des Verschlusses statt. Zum anderen wurde bei der Nachdilatation des Stents ein deutlich defensiveres Vorgehen gewählt, um mögliches thrombembolisches Material im Gefäßwandniveau nicht in das eigentliche Gefäßlumen zu exprimieren. Lediglich bei unzureichender Spontanentfaltung des Stents fand daher eine vorsichtige Nachdilatation statt. Cohen et al. (2003) sahen potentielle Schwierigkeiten in der Sondierung des echten Lumens und in der häufigen Erfordernis, mehrere Stents zu implantieren, um großflächige Dissektionen komplett abzudecken. Während der vorliegenden Interventionen traten keine der von Cohen et al. erwarteten Schwierigkeiten auf. Lediglich bei einem Patienten mussten zwei Stents überlappend verwendet werden.

## 4.3 Methodischer Erfolg

Eine Intervention ist primär dann als methodisch erfolgreich anzusehen, wenn es gelingt eine Reperfusion der verschlossenen ACI zu erreichen. Im weiteren Verlauf muss sich jedes Verfahren jedoch daran messen lassen, ob es gelingt die weitere Transformation von Penumbra in den Infarktkern zu stoppen.

In der vorliegenden Arbeit gelang dies bei 15 von 25 Patienten (60%). In den Fällen, bei denen dies nicht gelang, sind mehrere ursächliche Faktoren zu berücksichtigen. Neben prozeduralen Aspekten ist vor allem das Zeitfenster zu hinterfragen, in dem die Intervention stattfand.

#### 4.3.1 Prozedurale Aspekte

Neben der Wiedereröffnung der ACI, welche in allen vorliegenden Fällen gelang, wurde im Anschluss die Rekonstruktion intrazerebraler Gefäße angestrebt. Der finale Qureshi-Score konnte durch den Einsatz von medikamentöser und mechanischer Lyse bei 13 Patienten auf 1 bzw. 0 gesenkt werden. Bei 10 dieser Patienten kam es daraufhin zu keiner oder lediglich einer geringen weiteren Infarktzunahme. Im Gegensatz dazu war ein finaler Score von 2 oder größer in 7 von 12 Fällen mit einer mäßigen oder großen Infarktzunahme vergesellschaftet. Nach diesen Daten könnte die Grenze zu einer methodisch erfolgreichen Intervention bei einem Qureshi-Score von 1 gezogen werden. Das Gelingen der intrakraniellen Gefäßrekonstruktion hat großen Einfluss auf den Erfolg der Intervention.

Thrombembolische Verschlüsse im terminalen Stromgebiet stellen eine mitunter schwer zu behandelnde Komplikation des akuten Carotisverschlusses dar. Umso mehr gilt es, eine iatrogene Embolisation zu unterbinden.

#### Protektionssysteme

Die Rolle der verschiedenen Protektionssysteme im Rahmen interventioneller Eingriffe an der ACI ist noch nicht abschließend geklärt. Während für das Carotisstenting bei Stenose der ACI einige wenige Studien auf den Nutzen einer Protektion hinweisen (Kelso and Clair, 2008), ist die Situation bei akutem Komplettverschluss noch weitestgehend unerforscht. Der Einsatz bleibt in beiden Situationen nach wie vor kontrovers diskutiert.

Welcher Protektionsmethode der Vorzug zu geben ist, sollte stets im Hinblick auf die

akute Gefäßsituation bewertet werden. Bei schlechtem intrazerebralem Kollateralisierungszustand kann die distale Protektion mit Filtersystem ihren Vorteil der kontinuierlichen Blutversorgung ausspielen. Ist die intrazerebrale Kollateralisierung ausreichend, so kommen die distale Flussblockade und die proximale Protektion in Frage. Bei schwierigen Gefäßverhältnissen mit stark gewundenen Verläufen ist das gut lenkbare distale Ballonblockadesystem flexibler einzubringen. Stellen Gefäßanomalien kein Hindernis dar, so kann auch das größere proximale System verwendet und die zusätzliche Protektion während der Sondierung genutzt werden (Bosiers et al., 2008).

Es gilt als anerkannt, bei elektiven Patienten mit frei flottierenden Thromben auf Höhe der ACI die Operation dem interventionellen Eingriff aufgrund einer hohen Embolisationsgefahr vorzuziehen. Passend hierzu stellt sich im Rahmen eines akuten Carotisverschlusses die Frage nach einer Protektion in besonderem Maße, da durch die Akutheit des Geschehens mit dem Vorliegen frischen und unorganisierten thrombotischen Materials gerechnet werden muss (Endo et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit kam es periinterventionell bei 7 von 26 Patienten zu angiographisch sichtbaren Embolien. Hiervon waren 4 Fälle durch den Verschluss des Carotis-T besonders schwerwiegend. Eine postinterventionelle Infarktzunahme nach iatrogener Embolie konnte lediglich bei zwei Patienten verhindert werden. Aus methodischen Gründen konnte das Ausmaß angiographisch unsichtbarer Mikroembolien nicht erfasst werden. Dass diese während jeglicher Manipulation an Carotisläsionen auftreten, wurde jedoch in zahlreichen Studien belegt (Grunwald et al., 2004).

Betrachtet man den Embolisationsmechanismus genauer, so wurden 4 Fälle nach der Stentfreisetzung beobachtet, weitere 3 waren auf die Sondierung des Verschlusses zurückzuführen. Für diese Sondierung, die einen kritischen Punkt in der Intervention darstellt, ist die proximale Protektion als einziges Verfahren, das zu diesem Zeitpunkt eine Protektion anbietet, von besonderem Interesse. Im vorliegenden Patientenkollektiv wäre bei lediglich einem Patienten die Einführung eines proximalen Protektionssystems aufgrund eines Embolus, der bis in die ACC reichte, nicht möglich gewesen. Bei weiteren 5 Patienten hätte die Gefäßanatomie durch supraaortales Kinking die Einbringung des großen Protektionssystems erschweren können. Unter einem erfahrenen Interventionalisten wäre somit die große Mehrheit der Patienten einer proximalen Protektion zugängig gewesen.

Im Hinblick auf eine mögliche Protektion sind Tandem-Carotisverschlüsse, bei denen

zwei hintereinander geschaltete Okklusionen vorliegen ebenfalls interessant. Theroretisch verhindert der distale Verschluss die Einschwemmung thrombotischen Materials in die intrazerebrale Zirkulation. Im vorliegenden Patientenkollektiv kam es bei keinem der 5 Tandemverschlüsse zu iatrogenen Embolien. Im klinischen Management dieser Situation könnte auf eine Protektion aus Gründen der Zeitersparnis somit unter Umständen verzichtet werden.

#### 4.3.2 Zeitfenster

Je länger ein zerebrales Areal einer kritischen Minderperfusion ausgesetzt ist, umso größer wird der Infarktkern, bis schließlich das gesamte "tissue at risk" untergegangen ist ("time is brain"). Auch in der vorliegenden Arbeit ging somit eine Ausdehnung des Zeitfensters mit einer Zunahme des Infarktareals einher.

Betrachtet man den zeitlichen Ablauf der Versorgung eines einzelnen Patientenfalles, so lassen sich zwei Hauptzeiträume voneinander trennen. Nach dem Transport in die Klinik erfolgt in einem zweiten Schritt die eigentliche Intervention. Im Falle einer postinterventionell sichtbaren mäßigen bis großen Infarktzunahme benötigte der Zeitraum von der ersten Symptomatik des Patienten bis zur ersten Bildserie der Intervention (der Transport in die Klinik) durchschnittlich 55min länger als in der Vergleichsgruppe ohne Infarktzunahme. Aber auch der Zeitraum von der ersten Bildserie bis zur letzten Bildserie (die eigentliche Intervention) nahm bei Infarktzunahme durchschnittlich 31min mehr Zeit in Anspruch. Somit kann eine durch Zeitverlust bedingte Infarktzunahme nicht allein auf einen verlängerten Transport in die Klinik zurückgeführt werden. Es stellt sich somit im Hinblick auf Optimierungsansätze in der Interventionsmethodik die Frage, bei welchen spezifischen Interventionsschritten die meiste Zeit verloren geht.

Schlüsselt man die einzelnen Schritte der Intervention weiter nach ihrer durchschnittlichen Dauer auf, so zeigt sich, dass die Rekanalisation der ACI bei weitem weniger Zeit in Anspruch nahm als die Behandlung der intrakraniellen Verschlüsse (30min vs 56min). Hierin spiegelt sich auch wider, dass die Wiederherstellung intrakranieller Verschlüsse oft problematisch war, während die Rekanalisation der ACI immer gelang und somit nicht das Hauptproblem darzustellen scheint. Eine filigranere Gefäßanatomie und aufwendigere Rekanalisationsmethoden mögen hierfür verantwortlich sein.

Es ergibt sich die dringliche Wichtigkeit, jegliche Verzögerung in der Interventionsdauer zu verhindern. Methodisch stellt insbesondere die Vermeidung embolischer Komplikationen die bedeutendste Rolle dar.

# 4.4 Schlussfolgerung

Die endovaskuläre Intervention ermöglicht bei der Behandlung eines akuten Carotisverschlusses eine sehr hohe Rekanalisationsrate und ist methodisch durchführbar. Sowohl thrombembolische als auch dissektionsbedingte Okklusionen können erfolgreich interventionell beseitigt werden. Das Ausmaß einer postinterventionellen Infarktzunahme hängt hierbei hauptsächlich von der Zeit bis zur Reperfusion und dem Gelingen einer intrakraniellen Gefäßrekonstruktion ab. Diese nimmt zugleich anteilsmäßig die meiste Zeit der Intervention in Anspruch. Intrakranielle Tandemverschlüsse, insbesondere der A. cerebri media, lagen in den untersuchten Fällen mit 69% sehr häufig vor und sind somit prognostisch als besonders ungünstig anzusehen. Dies deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren (Jovin et al., 2005; Miyamoto et al., 2008).

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren periinterventionelle thrombembolische Ereignisse die Hauptkomplikation der Interventionen. Das häufige Auftreten von Embolien während der Sondierung von Verschlüssen legt hierbei einen möglichen Nutzen von proximalen Protektionssystemen nahe.

# 5 Zusammenfassung

Der unbehandelte akute Verschluss der ACI ist mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (Meyer et al., 1986). Seine Inzidenzrate wird auf 6 von 100000 Personen jährlich geschätzt (Flaherty et al., 2004). Während bei der Behandlung der Carotisstenose das Carotisstenting ein etabliertes Verfahren ist, sind bisher wenige Erfahrungen mit der PTA akuter Komplettverschlüsse der ACI gesammelt worden.

Im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2011 wurden in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Göttingen 26 den Einschlusskriterien entsprechende Patienten mit akutem Komplettverschluss der A. carotis interna einer Notfall-PTA zugeführt. Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Analyse den klinischen Nutzen einer interventionellen Reperfusion der ACI bei akuter Okklusion zu evaluieren. Neben einer Differenzierung der Verschlussarten nach deren Genese wurden periprozedurale Besonderheiten mit Bezug auf das methodische Vorgehen besonders berücksichtigt.

Nach der Erfassung epidemiologischer und klinischer Merkmale aus der Patientenakte erfolgte die Auswertung der präinterventionellen Bildgebung. Je nach Verfügbarkeit wurden CT- bzw. MRT-Perfusions-Karten verwendet, um anhand des Perfusionsmismatch das Ausmaß von "tissue at risk" und bereits irreversibel geschädigtem Infarktkern einzuschätzen. Im Anschluss erfolgte die Sichtung der Interventionsbilder unter Berücksichtigung des Interventionsprotokolls, um Interventionszeiten, Verschlussart sowie Komplikationen zu erfassen. Zur Bewertung des Rekonstruktionsergebnisses diente zum einen der Qureshi-Score, zum anderen wurde für sämtliche Verschlüsse im Einzelnen der TICI-Score erhoben. Abschließend wurde anhand der postinterventionellen Bildgebung die finale Infarktgröße bestimmt.

Die Reperfusion der ACI gelang in 100% der Fälle. Von 26 akuten Verschlüssen der ACI waren 19 durch eine Thrombembolie bedingt, 7 waren auf eine Dissektion zurückzuführen. Die Technik der endovaskulären Vorgehensweise unterschied sich im vorliegenden Patientenkollektiv insofern, als dass bei Dissektionen neben der Sicherung des echten Lumens ein deutlich defensiveres Vorgehen bei der Nachdilatation gewählt wurde, um eventuell vorhandenes thrombembolisches Material im Gefäßwandniveau nicht in das Gefäß zu exprimieren. Bei beiden Verschlussursachen führte die gewählte Technik zur erfolgreichen Rekanalisation der ACI.

Durch das gehäufte Vorliegen intrakranieller Tandemverschlüsse ergab sich jedoch fast immer die Notwendigkeit einer intrakraniellen Gefäßrekonstruktion im Anschluss an die Reperfusion der ACI. Zum einen zeigt die genauere Betrachtung der Interventionszeiten, dass diese nachträgliche Reperfusion die meiste Zeit der Interventionen in Anspruch nahm. Zum anderen gelang intrakraniell meist nur eine eingeschränkte Wiederherstellung des Blutflusses. Trotz erfolgreicher Rekanalisation der ACI kam es in 40% der Fälle zu einer Zunahme des präinterventionell manifesten Infarktareals. Intrakranielle Tandemverschlüsse, insbesondere der A. cerebri media, wirken sich somit prognostisch besonders ungünstig aus. Dies deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren (Jovin et al., 2005; Miyamoto et al., 2008).

Die häufigste Komplikation der Eingriffe war mit 7 Fällen (27%) die distale Embolie. Von diesen wurden 3 nach der Verschlusssondierung und 4 im Anschluss an die Stentfreisetzung beobachtet. Zum Einsatz eines distalen Protektionssystems kam es bei 3 Patienten, wobei die Verhinderung einer Embolie in einem dieser Fälle misslang. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass bei Akutverschlüssen der ACI Protektionssysteme eine wichtige Rolle spielen könnten. Insbesondere die proximale Protektion bietet hierbei durch den Schutz während der Sondierung des ACI-Verschlusses einen vielversprechenden Ansatz.

# 6 Abbildungsverzeichnis

| 2.1 | CT-Perfusion: Mismatch zwischen CBV und CBF/MTT. Minderperfun-                      |    |
|-----|---|----|
|     | dierte Areale sind weiß umrandet  | 18 |
| 2.2 | Diagramm der Arbeitsschritte  | 20 |
| 2.3 | Dissektion der ACI. Typisches schweifförmiges Zulaufen des Gefäßlumens              |    |
|     | (schwarzer Pfeil).  | 21 |
| 2.4 | Schematische Darstellung der Protektionsverfahren. a: distale Flussblo-             |    |
|     | ckade; b: distales Filtersystem (anterograder Blutfluss); c: proximale Pro-         |    |
|     | tektion (retrograder Blutfluss)   | 26 |
| 2.5 | Ausgeprägte Gefäßspasmen der ACI am distalen Stentende (schwarzer                   |    |
|     | Pfeil) nach der PTA einer Dissektion.   | 28 |
| 2.6 | Angiographische Seitenaufnahme einer periinterventionellen Embolie der              |    |
|     | A. cerebri anterior. Embolisches Material erzeugt eine Aussparung des               |    |
|     | Kontrastmittels innerhalb des Gefäßlumens (schwarze Pfeile A-D). $\ . \ . \ .$      | 30 |
| 2.7 | A: Atherosklerotisch-embolischer Verschluss der ACI (schwarzer Pfeil); B:           |    |
|     | Wiederhergestelltes Gefäßlumen nach Stentapplikation; C: intrakranieller            |    |
|     | Tandem-M1-Verschluss (schwarzer Pfeil); D: Rekonstruktionsergebnis in               |    |
|     | der Abschlussserie; e-g: CBV, CBF und TTP zeigen ein ausgeprägtes                   |    |
|     | Mismatch; h: Infarkt nach 5 Tagen   | 32 |
| 3.1 | Altersverteilung und geschlechtsspezifische Seitenverteilung                        | 34 |
| 3.2 | Verschluss- und Dissektionslängen   | 35 |
| 3.3 | Box-and-Whisker-Plots intrainterventioneller Zeiträume                              | 37 |
| 3.4 | Box-and-Whisker-Plots ausgewählter Interventionszeiträume                           | 38 |
| 3.5 | Darstellung der verschiedenen postinterventionellen ASPECT-Scores in                |    |
|     | Abhängigkeit vom prä<br>interventionell bestehenden ASPECT-Score. Größere           |    |
|     | Kreise entsprechen mehreren Patienten gleichen ASPECT-Scores                        | 42 |
| 3.6 | Aufgetretene Komplikationen geordnet nach ihrer Häufigkeit $\ \ldots \ldots \ldots$ | 46 |
|     |   |    |

# 7 Tabellenverzeichnis

| 2.1  | Definitionen der Interventionszeitpunkte  | 21 |
|------|---|----|
| 2.2  | Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Perfusion Categories (Higa-  |    |
|      | shida et al. (2003), S. 117)  | 23 |
| 2.3  | $\label{eq:Qureshi} \mbox{ Grading System for Angiographic Evaluation of Arterial Occlusions}$  |    |
|      | (Qureshi (2002), S. 1406) $\dots \dots \dots$ | 24 |
| 3.1  | Ausmaß der Stenosegrade   | 34 |
| 3.2  | Anatomische Varianten   | 36 |
| 3.3  | Verschiedene Zeitfenster (Durchschnitt) in Abhängigkeit von der Größe   |    |
|      | der Infarktzunahme  | 37 |
| 3.4  | Medikamentöse Lyse während der Interventionen   | 39 |
| 3.5  | Rekanalisationsraten der ACI und A. cerebri media   | 40 |
| 3.6  | Rekonstruktionsergebnisse nach Abschluss der Intervention $\ldots \ldots \ldots$  | 41 |
| 3.7  | Ausmaß der Infarktzunahme in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsergebnis   | 42 |
| 3.8  | Verwendete Protektion nach Verschlussart  | 43 |
| 3.9  | Auftreten distaler Embolien unter verschiedenen Protektionsverfahren $\ . \ .$  | 44 |
| 3.10 | Charakteristika der aufgetretenen distalen Embolien $\ \ldots\ \ldots\ \ldots\ \ldots$  | 45 |
| 3.11 | Infarktzunahme nach iatrogenen Embolien   | 45 |

# 8 Literaturverzeichnis

- Arnold M, Kappeler L, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Fischer U, Keserue B, Remonda L, Schroth G, Mattle HP (2007): Recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis in middle cerebral artery and internal carotid artery occlusion: does sex matter? Stroke <u>38</u>, 1281–1285
- Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. Stroke <u>12</u>, 723–725
- Bahn MM, Oser AB, Cross DT (1996): CT and MRI of stroke. J Magn Reson Imaging  $\underline{6},$  833–845
- Bellon RJ, Putman CM, Budzik RF, Pergolizzi RS, Reinking GF, Norbash AM (2001): Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol <u>22</u>, 526–530
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ (1995): Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation <u>91</u>, 2488–2496
- Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C (2007): Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? Eur J Vasc Endovasc Surg <u>33</u>, 135–41– discussion 142–3
- Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P (2008): The impact of embolic protection device and stent design on the outcome of CAS. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther <u>20</u>, 272–279
- Christou I, Felberg RA, Demchuk AM, Burgin WS, Malkoff M, Grotta JC, Alexandrov AV (2002): Intravenous tissue plasminogen activator and flow improvement in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery occlusion. J Neuroimaging <u>12</u>, 119–123

- Cohen JE, Leker RR, Gotkine M, Gomori M, Ben-Hur T (2003): Emergent stenting to treat patients with carotid artery dissection: clinically and radiologically directed therapeutic decision making. Stroke <u>34</u>, e254–7
- Derex L, Nighoghossian N, Turjman F, Hermier M, Honnorat J, Neuschwander P, Froment JC, Trouillas P (2000): Intravenous tPA in acute ischemic stroke related to internal carotid artery dissection. Neurology <u>54</u>, 2159–2161
- Endo S, Hirashima Y, Kurimoto M, Kuwayama N, Nishijima M, Takaku A (1996): Acute pathologic features with angiographic correlates of the nearly or completely occluded lesions of the cervical internal carotid artery. Surg Neurol <u>46</u>, 222–228
- Endo S, Kuwayama N, Hirashima Y, Akai T, Nishijima M, Takaku A (1998): Results of urgent thrombolysis in patients with major stroke and atherothrombotic occlusion of the cervical internal carotid artery. AJNR Am J Neuroradiol <u>19</u>, 1169–1175
- Flaherty ML, Flemming KD, McClelland R, Jorgensen NW, Brown RD (2004): Populationbased study of symptomatic internal carotid artery occlusion: incidence and long-term follow-up. Stroke <u>35</u>, e349–52
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR et al. (2006): Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke <u>37</u>, 1583–633
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke <u>32</u>, 2559–2566
- Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C, Roth C, Struffert T, Reith W (2004): [Proximal protection systems using carotid artery stent]. Radiologe <u>44</u>, 998–1003
- Heiss WD, Rosner G (1983): Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. Ann Neurol <u>14</u>, 294–301

- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B et al. (2003): Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke <u>34</u>, e109–37
- Imai K, Mori T, Izumoto H, Watanabe M, Majima K (2005): Emergency carotid artery stent placement in patients with acute ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol <u>26</u>, 1249–1258
- Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ (2000): The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 342, 1693–1700
- Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K (1995): Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. AJNR Am J Neuroradiol <u>16</u>, 1977–1986
- Jovin TG, Gupta R, Uchino K, Jungreis CA, Wechsler LR, Hammer MD, Tayal A, Horowitz MB (2005): Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. Stroke <u>36</u>, 2426–2430
- Jovin TG, Demchuk AM, Gupta R (2008): Pathophysiology of acute Ischemic Stroke. Continuum (Minneap Minn) <u>14</u>, 1–18
- Kasper GC, Wladis AR, Lohr JM, Roedersheimer LR, Reed RL, Miller TJ, Welling RE (2001): Carotid thromboendarterectomy for recent total occlusion of the internal carotid artery. J Vasc Surg <u>33</u>, 242–9– discussion 249–50
- Kelso R, Clair DG (2008): Flow reversal for cerebral protection in carotid artery stenting: a review. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther <u>20</u>, 282–290
- Kidwell CS, Hsia AW (2006): Imaging of the brain and cerebral vasculature in patients with suspected stroke: advantages and disadvantages of CT and MRI. Curr Neurol Neurosci Rep <u>6</u>, 9–16
- Kim JT, Park MS, Choi KH, Nam TS, Choi SM, Lee SH, Kim BC, Kim MK, Cho KH (2010): The CBV-ASPECT Score as a predictor of fatal stroke in a hyperacute state. Eur Neurol <u>63</u>, 357–363

- Lammie GA, Sandercock PA, Dennis MS (1999): Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. Stroke <u>30</u>, 1319–1325
- Lavallée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, Houdart E, Amarenco P (2007): Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. Stroke <u>38</u>, 2270–2274
- Lee HO, Koh EJ, Choi HY (2010): Emergency Carotid Artery Stent Insertion for Acute ICA Occlusion. J Korean Neurosurg Soc <u>47</u>, 428–432
- Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D (1998): Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. Stroke <u>29</u>, 2646–2648
- Macdonald S, Lee R, Williams R, Stansby G, Delphi Carotid Stenting Consensus Panel (2009): Towards safer carotid artery stenting: a scoring system for anatomic suitability. Stroke <u>40</u>, 1698–1703
- McCormick PW, Spetzler RF, Bailes JE, Zabramski JM, Frey JL (1992): Thromboendarterectomy of the symptomatic occluded internal carotid artery. J Neurosurg <u>76</u>, 752–758
- Menees DS, Bates ER (2011): Symptomatic carotid artery stenosis: what is the preferred treatment? Pol Arch Med Wewn <u>121</u>, 35–39
- Mernagh JR, Fedoryshin J, Caco C (2002): Ultrasound of the carotid arteries: a pictorial review. Comput Med Imaging Graph <u>26</u>, 381–418
- Meyer FB, Sundt TM, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G (1986): Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. Ann Surg <u>203</u>, 82–89
- Miyamoto N, Naito I, Takatama S, Shimizu T, Iwai T, Shimaguchi H (2008): Urgent stenting for patients with acute stroke due to atherosclerotic occlusive lesions of the cervical internal carotid artery. Neurol Med Chir (Tokyo) <u>48</u>, 49–55– discussion 55–6

- Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, Slivka AP (2008): Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke. J Neuroimaging <u>18</u>, 262–267
- van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PAM, de Leeuw PW (2005): Cerebral hyperperfusion syndrome. Lancet Neurol <u>4</u>, 877–888
- Nezu T, Koga M, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K et al. (2010): Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. Neurology <u>75</u>, 555–561
- Papanagiotou P, Roth C, Grunwald IQ, Ahlhelm F, Ernst N, Haass A, Reith W (2009): [Carotid artery stenting for acute stroke]. Radiologe <u>49</u>, 335–339
- Parodi JC, Schönholz C, Ferreira LM, Mendaro E, Ohki T (2002): "Seat belt and air bag" technique for cerebral protection during carotid stenting. J Endovasc Ther <u>9</u>, 20–24
- Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2001): Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol <u>22</u>, 1534–1542
- Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME (1985): Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. J Cereb Blood Flow Metab 5, 600–608
- Qureshi AI (2002): New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. Neurosurgery <u>50</u>, 1405–14– discussion 1414–5
- Reith W, Struffert T, Dorenbeck U, Grunwald IQ (2004): [Technique and approach to carotid stenting]. Radiologe <u>44</u>, 985–990
- Ribo M, Alvarez-Sabín J, Montaner J, Romero F, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Molina CA (2006): Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. Stroke <u>37</u>, 1000–1004

- Riede UN, Schäfer HE, Werner M: Allgemeine und spezielle Pathologie.5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011): The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. Stroke <u>42</u>, 1775–1777
- Ross R (1999): Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 138, 419–420
- Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C (2006): Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. Circulation <u>113</u>, 2021–2030
- Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, Ibarra B, Piñeiro S, Meler P, Romero FJ et al. (2011): Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. Stroke <u>42</u>, 993–997
- Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, Macdonald S, Karnel F, Huber K, Minar E (2008): Does carotid stent cell design matter? Stroke <u>39</u>, 905–909
- Schramm P (2005): [CT diagnosis in acute cerebral ischemia]. Radiologe 45, 420–422–9
- Stapf C, Elkind MS, Mohr JP (2000): Carotid artery dissection. Annu Rev Med <u>51</u>, 329–347
- Steiner-Böker S, Cejna M, Nasel C, Minar E, Kopp CW (2004): Successful revascularization of acute carotid stent thrombosis by facilitated thrombolysis. AJNR Am J Neuroradiol <u>25</u>, 1411–1413
- Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Yamaga H, Itakura T (2006): Carotid artery stenting for stenosis with intraluminal thrombus. Neuroradiology <u>48</u>, 54–59
- Uno M, Harada M, Yoneda K, Matsubara S, Satoh K, Nagahiro S (2002): Can diffusionand perfusion-weighted magnetic resonance imaging evaluate the efficacy of acute

thrombolysis in patients with internal carotid artery or middle cerebral artery occlusion? Neurosurgery 50, 28-34

- Veltkamp R, Fiehler J, Grond M, Hacke W, Jungehülsing J, Lang W, Mattle H P, Nabavi D, Röther J, Seifert V, Weimar C: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
  In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; hrsg. v. der Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (Diener H C, Weimar C).
  5. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012, Seite 307-324
- Walters BB, Ojemann RG, Heros RC (1987): Emergency carotid endarterectomy. J Neurosurg <u>66</u>, 817–823
- Wang H, Lanzino G, Fraser K, Tracy P, Wang D (2003): Urgent endovascular treatment of acute symptomatic occlusion of the cervical internal carotid artery. J Neurosurg <u>99</u>, 972–977
- White CJ (2010): Carotid artery stent placement. JACC Cardiovasc Interv 3, 467–474
- Zetterling M, Carlström C, Konrad P (2000): Internal carotid artery dissection. Acta Neurol Scand <u>101</u>, 1–7
- Zhou W, Dinishak D, Lane B, Hernandez-Boussard T, Bech F, Rosen A (2009): Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions. J Vasc Surg <u>50</u>, 1314–1319

# Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. M. Knauth für die Überlassung des Themas und seine wissenschaftliche und persönliche Betreuung. Meinem Betreuer Herrn Dr. G. Schütze möchte ich für seine wissenschaftliche Unterstützung, Zuspruch und Offenheit meinen besonderen Dank aussprechen. Er gab mir immer das Gefühl, hinter mir und meiner Arbeit zu stehen. Auch Herrn M. Psychogios sowie allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie danke ich für die unkomplizierte Hilfe bei auftretenden Problemen. Den Mitarbeitern der Abteilung Medizinische Statistik möchte ich für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Daten danken. Auch den Mitarbeitern des Archivs danke ich für die stets schnelle Bereitstellung der Krankenakten und des analogen Bildmaterials.

# Lebenslauf

Am 25.02.1986 wurde ich, Philip Hoth, als erstes Kind von Karin Hoth (geborene Rösch) und Thomas Hoth in Wiesbaden (Hessen) geboren.

Von 1992 bis 1996 besuchte ich die Grundschule in Bretzenheim. Im Anschluss besuchte ich das Gymnasium am Römerkastell in Bad Kreuznach, bis ich im März 2005 meine allgemeine Hochschulreife erreichte.

Von April bis Juni 2005 ließ ich mich in der DRK-Lehranstalt Mainz zum Rettungssanitäter ausbilden. Darauf folgte ein Freiwilliges Soziales Jahr an der Rettungswache des Deutschen Roten Kreuzes in Bad Kreuznach, bis ich im April 2006 mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen in Niedersachsen begann.

Meine studienbegleitende Krankenpflegepraktikumszeit verbrachte ich im Diakonie Krankenhaus Bad Kreuznach. Im März 2008 legte ich mein erstes Staatsexamen an der Georg-August-Universität Göttingen ab.

Meine erste Famulatur absolvierte ich daraufhin in der Anästhesie des Heilig-Geist-Hospitals in Bingen am Rhein. Es folgten Famulaturen in der internistischen Abteilung des Krankenhauses St. Marienwörth in Bad Kreuznach sowie in der Psychiatrie und Dermatologie des Universitätsklinikums Göttingen. Meine letzte Famulatur absolvierte ich in der Praxis für Kinder- und Jugendheilkunde Dr. Glagau in Bad Kreuznach.

Im Oktober 2010 begann ich meine Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Knauth und unter der Betreuung durch Herrn Dr. G. Schütze in der neuroradiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen.

Im August 2011 begann ich das erste Tertial meines praktischen Jahres in der Neurologie des St. Bernward Krankenhauses in Hildesheim. Mein zweites internistisches Tertial absolvierte ich im Ameos Klinikum in Alfeld. Es folgte das chirurgische Tertial erneut am St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim.

Im November 2012 beendete ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen.