

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Untersuchungen zur mechanischen Thrombektomie  
beim Carotis T Verschluss**

von Daniela Stefanie Frahm

aus München

München 2015

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. Andrea Fischer

Angefertigt im Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Mentor: Dr. med. Sascha Prothmann

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Andrea Fischer

**Korreferent/en:** Univ.-Prof. Dr. Walter Hermanns

Tag der Promotion: 18. Juli 2015

Für meine Familie...

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
1.	<b>Schlaganfall in der Humanmedizin .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Ätiologie und Klassifikation .....	2
1.2.	Risikofaktoren und Prävention.....	3
1.3.	Symptome .....	6
1.4.	Diagnose, Differentialdiagnosen und Schweregrad.....	8
1.4.1.	Diagnose.....	8
1.4.2.	Differentialdiagnosen.....	11
1.4.3.	Einteilung des Schweregrads .....	12
1.4.3.1.	National Institutes of Health Stroke Scale .....	12
1.4.3.2.	Modifizierte Rankin Skala .....	13
1.4.3.3.	Barthel Index .....	14
1.5.	Therapie.....	14
1.5.1.	Intravenöse Lysetherapie .....	15
1.5.2.	Intraarterielle Lysetherapie .....	16
1.5.3.	Mechanische Rekanalisation.....	18
1.5.4.	TIMI, TICI .....	27
1.5.5.	Rehabilitation .....	28
1.6.	Carotis T Verschlüsse .....	29
2.	<b>Schlaganfall in der Veterinärmedizin .....</b>	<b>31</b>
2.1.	Ursachen und Prädisposition.....	31
2.1.1.	Angiostrongylose .....	32
2.2.	Symptome .....	33
2.3.	Diagnose und Differentialdiagnosen.....	35
2.4.	Therapie.....	36
2.5.	Prognose .....	37
2.6.	Rückenmarksinfarkte .....	38
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>41</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>61</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>74</b>

<b>VI.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>75</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>76</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>97</b>
<b>IX.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>103</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGAST	Arbeitsgruppe Geriatrisches Assessment
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
BASICS	Basilar Artery International Cooperation Study
BI	Barthel-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BQS	Institut für Qualität und Patientensicherheit
BW	body weight
CCT	cranial computer tomography
CE	EG-Zeichen (Europäische Gemeinschaft). CE zeigt die Einhaltung von Anforderungen zur Gewährleistung von Gesundheitsschutz, Sicherheit und Umweltschutz an.
cm	Centimeter
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial
CT	computer tomography / Computertomographie
DWI	diffusion-weighted imaging
DW-MRT	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EMS	Emergency Management of Stroke
EMT	endovascular mechanical thrombectomy, endovaskuläre mechanische Thrombektomie
et al.	et alia (und andere)
FAST	face, arm, speech time
FCEM	fibrocartilaginöse embolische Myelopathie
FDA	Food and Drug Administration

g	Gramm
IA	intraarterial / intraarteriell
ICA	internal carotid artery
ICH	intracerebral hemorrhage
IMS	Interventional Management of Stroke
INR	international normalized ratio
IQR	interquartile range
IV	intravenous / intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MCA	middle cerebral artery (divided into segments: M1, M2, M3, M4); Arteria cerebri media (1. - 4. Abschnitt)
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mm Hg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol pro Liter
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9
MMX	Multimarker Index
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands
MRI / MRT	magnetic resonance imaging / Magnetresonanztomographie
MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Using Embolectomy
mRS	modified Rankin Scale / modifizierte Rankin Skala
NIH	National Institutes of Health

NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OR	odds ratio
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PWI	Perfusion-weighted imaging
PW-MRT	perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
Reha	Rehabilitation, Rehabilitationseinrichtung
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	subarachnoidal bleeding
SD	standard deviation
SICH	symptomatic intracerebral hemorrhage
SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
SWIFT	Solitaire™ With the Intention For Thrombectomy
SWIFT Prime	Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
THRILL	Thrombectomy in stroke patients ineligible for iv tPA
TIA	transient ischemic attack / transitorische ischämische Attacke
TIBI	Thrombolysis in Brain Ischemia Score
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction Score
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Score
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	tissue plasminogen activator
Trevo	Thrombectomy Revaskularization of large Vessel Occlusions
U	Units

## I. EINLEITUNG

"Mein Hund hatte gerade einen Schlaganfall." So, oder so ähnlich lauten des Öfteren Anrufe im Notdienst von Tierarztpraxen und Kliniken. Aber gibt es den klassischen Schlaganfall beim Tier überhaupt? Auf was für Symptome muss man achten?

Ein Schlaganfall ist eine plötzlich auftretende Erkrankung des Gehirns, die durch eine akute fokale Unterversorgung des Gehirns verursacht wird. Diese kommt entweder durch einen Gefäßverschluss oder eine Hirnblutung zustande und führt zu einem Ausfall von Hirnfunktionen. In der Humanmedizin ist der Schlaganfall ein häufig vorkommender Symptomenkomplex, der vierhäufigste Todesgrund und die häufigste Ursache für Langzeitbehinderung (BRODERICK et al., 1998; GO et al., 2014). Die genaue Prävalenz von Schlaganfällen bei Hunden und Katzen ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass die Häufigkeit des Auftretens bei Hunden deutlich niedriger ist als beim Menschen (WEßMANN et al., 2009). Durch eine immer höhere Verfügbarkeit von MRT in der Veterinärmedizin in der heutigen Zeit werden Schlaganfälle bei Hunden jedoch immer öfter erkannt und diagnostiziert (GAROSI & MCCONNELL, 2005; WEßMANN et al., 2009).

Laut einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 sterben bei einem Verschluss eines großen Hirngefässes durchschnittlich etwa 1,9 Millionen Neuronen und etwa 13,8 Billionen Synapsen und Axone mit einer Gesamtlänge von 12 Kilometern ab (SAVER, 2006). Deshalb gilt bei Diagnostik und Therapie: "Time is Brain". Je eher die Patienten nach Symptombeginn gezielt therapiert werden können, desto besser sind die Chancen auf ein gutes Langzeitoutcome. Therapeutisch stehen heute eine thrombolytische Therapie mit tPA und die mechanische Rekanalisation mit Stentretrievern im Vordergrund, diese Behandlungen gehören in der Humanmedizin mittlerweile zum Standard einer Schlaganfallbehandlung.

Ziel dieser Arbeit war es, die mechanische Thrombektomie beim Carotis T Verschluss zu evaluieren und im Literaturteil eine vergleichende Darstellung des Schlaganfalls in der Human- und Veterinärmedizin zu erstellen.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Schlaganfall in der Humanmedizin

#### 1.1. Ätiologie und Klassifikation

Ursache für einen ischämischen Schlaganfall (Apoplexie) kann ein Hirninfarkt infolge arterieller Durchblutungsstörungen des Gehirns sein, meist ausgelöst durch eine Kardioembolie oder am zweithäufigsten wegen arterieller sklerotischer Veränderungen oder einer Stenose.

Zur Klassifikation von Schlaganfällen in der Humanmedizin hat sich nachstehende **TOAST-Klassifikation** (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) durchgesetzt. Sie wurde 1993 für oben stehende Studie entwickelt (ADAMS et al., 1993) und ist das am meisten genutzte Klassifikationssystem für Schlaganfälle. Unterschieden wird zwischen fünf Gruppen:

1. **Makroangiopathien** bei höhergradigen Stenosen ( $> 50\%$ ) oder einem Verschluss einer hirnversorgenden Arterie durch arteriosklerotischen Plaque oder thrombotischen Gefäßverschluss und dadurch hämodynamisch bedingte Minderperfusion. In der Bildgebung zeigt sich ein kortikaler, zerebellärer, Hirnstamm- oder subkortikaler Infarkt, in der Regel  $> 1,5\text{cm}$ .
2. **Mikroangiopathien** bei Lipohyalinose der kleinen Gefäße. Sie kann zum Verschluss der Gefäße führen und einen lakunären Infarkt verursachen. Anamnestisch können Hypertonus oder Diabetes mellitus vorliegen, eine akute cerebrale kortikale Störung fehlt. In der Bildgebung können ein subkortikaler oder Hirnstamminfarkt  $< 1,5\text{cm}$  darstellbar sein.
3. **Kardiale Embolien** entstehen bei Vorliegen einer kardial bedingten Emboliequelle, wie Vorhofflimmern, offenes Foramen ovale, Mitralklappenstenose, kardialen Thromben, Sick-Sinus-Syndrom oder dem Vorhandensein von künstlichen Herzklappen. In der Bildgebung sieht man Läsionen wie bei Makroangiopathien beschrieben und es sind Infarkte in verschiedenen Stromgebieten möglich.
4. **Andere Ätiologie** bei nicht-arteriosklerotischen Vaskulopathien wie Vaskulitis, spontane oder traumatische Dissektion, Gerinnungsstörungen und anderen hämatologischen Erkrankungen.

5. **Unklare Ätiologie** bei Hirninfarkten unbekannter Ursache oder wenn mehrere konkurrierende Ursachen gefunden werden.

## 1.2. Risikofaktoren und Prävention

Bestimmte Faktoren bzw. Vorerkrankungen erhöhen das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Eine Veränderung des Lebensstils und gleichzeitige pharmakologische Behandlung von hohem Blutdruck, Diabetes mellitus und Dyslipidämie wird bei Risikopatienten zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen empfohlen (FUENTES et al., 2012).

Zu **hoher Blutdruck** ( $> 160/90$  mm Hg bei mindestens zwei unabhängigen Messungen) gilt als ein großer Risikofaktor in Bezug auf Schlaganfall (LAWES et al., 2004). Um Hypertonie entgegen zu wirken sollten Patienten ihren Lebensstil ändern, weniger Tabak- und Alkoholkonsum, Gewichtsreduktion, mehr Bewegung, weniger Salz, dafür mehr Obst und Gemüse zu sich nehmen (EBRAHIM et al., 2006). Auch eine medikamentöse Behandlung mit verschiedenen Pharmaka wie z. B. Betablockern oder ACE-Hemmern kann bei der Senkung des Blutdrucks helfen und so das Auftreten eines Schlaganfalls verhindern.

Bei Patienten mit **Diabetes mellitus** steigt das Risiko eine Atherosklerose zu entwickeln und sie haben eine höhere Prävalenz für Hypertonie, Adipositas und Dyslipidämie (FUENTES et al., 2012). Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist 2-6 mal höher bei Diabetespatienten (ALMDAL et al., 2004). Der Blutzucker muss kontrolliert werden, aber noch wichtiger für die Schlaganfallprävention ist eine strikte Kontrolle des Blutdrucks und die Gabe von Statinen.

**Hohe Cholesterinlevel** erhöhen das Risiko für einen Schlaganfall. Die Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration fand ein um 25 % höheres Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei einer Erhöhung um jedes mmol/L des Cholesterinspiegels (ZHANG et al., 2003). Das US Women's Pooling Project beschreibt einen ähnlich hohen Anstieg für das Risiko bei Frauen im Alter von 30 bis 54 Jahren (HORENSTEIN et al., 2002). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Statine effektiv den Cholesterinspiegel und dadurch auch das Risiko für einen Schlaganfall um 27 bis 32 % senken (SEVER et al., 2003; COLLINS et al., 2004). Bei regelmäßiger Bewegung erhöht sich der HDL-Cholesterinspiegel und der LDL- und Triglyceridspiegel senken sich.

**Tabakkonsum** wird, vor allem bei atherothrombotischer Ursache (WOLF et al.,

1988; PAUL et al., 2004) und bei jungen Patienten (BHAT et al., 2008), mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht. Zusätzlich besteht ein synergistischer Effekt bei gleichzeitigem erhöhten Blutdruck, Diabetes mellitus, oraler Einnahme von Verhütungsmitteln oder mangelnder Bewegung. Als präventive Maßnahme kann hier nur ein rauchfreies Leben gelten.

Exzessiver **Alkoholkonsum** ( $> 60\text{g}/\text{Tag}$ ) ist ein Risikofaktor für alle Schlaganfalltypen. Das Risiko für einen Schlaganfall bei wenig ( $< 12\text{g}/\text{Tag}$ ) oder moderatem ( $12\text{-}24\text{g}/\text{Tag}$ ) Alkoholkonsum ist geringer als bei totaler Alkoholabstinenz (GILL et al., 1986; REYNOLDS et al., 2003).

**Ernährung** spielt eine wichtige Rolle. Wenig Salz und Fett zusammen mit regelmäßiger Aufnahme von Fisch, Ballaststoffen, Obst und Gemüse werden mit einem signifikant geringerem zerebrovaskulären Risiko in Verbindung gebracht. Eine bewegungsarme Lebensweise kann zu zerebrovaskulären Erkrankungen führen und steht in Verbindung mit Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas und Diabetes mellitus (FUENTES et al., 2012). Personen, die körperlich aktiv sind und viel Bewegung haben, haben ein geringeres Risiko einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden (LEE et al., 2003; WENDEL-VOS et al., 2004). Die generelle Empfehlung des NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health liegt bei 30 Minuten moderater Bewegung an einigen Tagen pro Woche (ANONYMUS, 1996).

Die Prävalenz für eine asymptomatische **Carotisstenose** nimmt mit dem Alter zu. Nach einer 15 Jahre dauernden Weiterverfolgung der Patienten erleiden danach 16,6 % einen Schlaganfall (NADAREISHVILI et al., 2002). Es gibt zwei Möglichkeiten der Therapie, medikamentös oder chirurgisch via Endarterektomie bzw. endovaskulär mit Angioplastik und Stent-Implantation. Ein operativer Eingriff wird nur in bestimmten Fällen empfohlen, je nach Alter, Lebenserwartung und perioperativem Risiko (BROTT et al., 2011), denn auch während eines Eingriffs besteht das Risiko eines Schlaganfalls, gemäß der CREST Studie (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial) (BROTT et al., 2010). Bei der SPACE 2 (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) Studie werden momentan Ergebnisse von aktueller medikamentöser Behandlung mit antithrombozytären und blutdrucksenkenden Medikamenten und Statinen mit den Ergebnissen von endovaskulärer Therapie oder offener chirurgischer Revaskularisation verglichen (FUENTES et al., 2012).

**Herzerkrankungen** sind eine der häufigsten Ursachen für einen Schlaganfall durch eine entstehende Kardioembolie bei der sich intrakardial Thromben bilden, die dann in den Körperkreislauf abgeschwemmt werden. Es wird geschätzt, dass einer von sechs Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern vorkommt (HART & HALPERIN, 1999), was die Ursache bei fast der Hälfte aller kardioembolischen ischämischen Schlaganfälle darstellt (SACCO et al., 1997). Für eine Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern wird der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score herangezogen (siehe Tabelle 1). Er dient auch, anhand der individuellen Risikofaktoren, zur Klärung ob eine antithrombotische Therapie indiziert ist. Bei einem Score von 0 (niedriges Risiko) empfehlen die Leitlinien eine Blutverdünnung mit Acetylsalicylsäure, bei einem Score von 1 (mittleres Risiko) liegt die Entscheidung über die Art der antithrombotischen Therapie im Ermessen des Arztes und bei einem Score von > 1 (hohes Risiko) wird eine Therapie mit Blutverdünnern, z. B. Marcumar empfohlen (OLESEN et al., 2012).

**Tabelle 1 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score**

Risikofaktor	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Punktevergabe
C = Congestive Herzinsuffizienz	1
H = Hypertonie	1
A = Alter zwischen 65-74 Jahre	1
A = Alter > 75 Jahre	2
D = Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub> = Vorangegangener Schlaganfall / TIA	2
Weibliches Geschlecht	1
VASc = Vaskuläre Krankheit (z. B. Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1

Die Mitralklappenstenose ist ein Herzklappenfehler, bei dem die Öffnung der Mitralklappe eingeengt ist, in Folge dessen kann es zu Thrombenbildung und einer dadurch resultierenden systemischen Embolie kommen, wie bei einem ischämischen Schlaganfall. Bis zu 40 % der Patienten mit Mitrastenose entwickeln

zusätzlich Vorhofflimmern und bei Patienten mit schwerer Mitralklappenstenose und einer Erweiterung des linken Atriums  $\geq 55$  mm sollten Gerinnungshemmer verschrieben werden (BONOW et al., 2008). Die Engstelle in der Mitralklappe kann mittels Ballonvalvuloplastie oder durch den Ersatz mit einer künstlichen Klappe chirurgisch behoben werden.

Nach einem Herzinfarkt besteht in den ersten 14 Tagen danach ein erhöhtes Risiko der Thrombenbildung. Vor allem, wenn der linke Ventrikel von dem Myokardinfarkt betroffen ist besteht ein höheres Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Auch bei einer Dilatation des linken Ventrikels besteht erhöhte Emboliegefahr, Thromben können hierbei durch Stase des Blutes im Ventrikel entstehen (FUENTES et al., 2012).

Andere Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls stellen die Hormonersatztherapie und orale Verhütungsmittel dar, wobei Letzteres immer noch zur Debatte steht, weil zu diesem Thema keine randomisierten Studien vorhanden sind. Bei einer Hormonersatztherapie steigt das Schlaganfallrisiko um bis zu 30 % (GABRIEL et al., 2005), dieses Risiko ist nicht altersbezogen und Progesteronersatz in Verbindung mit Östrogen verdoppelt das Risiko venöser Thrombembolien (SARE et al., 2008).

Eine Meta-Analyse der Homocysteine Studies Collaboration aus dem Jahr 2002 und verschiedene wissenschaftliche Abhandlungen haben einen Zusammenhang zwischen Hyperhomocystämie und Schlaganfällen bestätigt (ANONYMUS, 2002; CASAS et al., 2005). Bei dem Thymidin-Thymidin (TT) Genotyp besteht ein um 21 % erhöhtes Risiko eine ischämische Herzerkrankung zu bekommen und ein, statistisch nicht signifikant, erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (WALD et al., 2002). Eine wissenschaftliche Abhandlung hat bestätigt, dass es nicht genug Beweise dafür gibt, ob eine Behandlung mit Folsäure und Vitamin B-Supplementierung, die den Homocysteinspiegel beeinflussen, einen erneuten Schlaganfall verhindern kann (MARTI-CARVAJAL et al., 2009).

### 1.3. Symptome

Bei einem Schlaganfall wird der Blutfluss in den Gefäßen des Gehirns unterbrochen und dadurch verlieren Patienten Gehirnfunktionen oder sie verändern sich. Ein Schlaganfall ist immer ein Notfall, bei dem sofortige medizinische Hilfe notwendig ist um ein möglichst gutes Outcome zu erreichen. In einer großen australi-

schen Studie von 2003 erhielten nur 60 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt Thrombolyse innerhalb der Richtlinien der British Heart Foundation, zum Teil weil es zu erheblichen Verspätungen beim Absetzen des Notrufs nach dem Beginn der Symptomatik kam (KELLY et al., 2003). Ein frühzeitiges Erkennen von Schlaganfallsymptomen und eine rasche Aktivierung des medizinischen Systems sind essentiell (HANDSCHU et al., 2003).

Hauptsymptome, die von Anrufern genannt werden sind Sprachstörungen (25,5 %), motorische Defizite (21,9 %) und Bewusstseinsstörungen (14,8 %). In vielen Fällen wird ein Sturz (21,2 %) als das eigentliche Problem genannt. Sensorische Defizite (7,8 %) und Schwindel (5,6 %) wurden selten erwähnt (HANDSCHU et al., 2003). In einer anderen Studie wurden folgende Symptome genannt: Sprachstörungen (41 %), Schwäche in einer Gliedmaße (38 %), verändertes Bewusstsein (28 %), Sturz (17 %), hängende Gesichthälfte (11 %) und Taubheitsgefühl (9 %), andere Symptome waren Kopfschmerzen, Schwindel und Schwanken (MOSLEY et al., 2007). Vor allem bei einem plötzlichen Einsetzen der Symptomatik sollte medizinische Hilfe gesucht werden.

Die oben genannten Symptome haben folgende Ursachen:

1. **Hypovolämie** bezeichnet einen gesunkenen Perfusionsdruck, etwas weniger Blutfluss in bestimmten Bereichen des Hirns, der Sauerstoffgehalt im Blut des Gehirns ist dabei aber normal. Ursache hierfür ist in der Regel eine Stenose oder ein embolischer Verschluss (SUWANWELA & KOROSHETZ, 2007).
2. Bei einer **Penumbra** ist der Blutfluss noch weiter verlangsamt und es entstehen erste neurologische Defizite. Dieses Stadium ist reversibel wenn der Blutfluss wieder hergestellt wird, je länger dies andauert desto mehr Schäden können bleiben (SUWANWELA & KOROSHETZ, 2007).
3. Beim **Zelltod** kommt es zu irreversiblen Schäden an Gefäßwänden und bei einer Rekanalisation kommt das Blut nicht mehr bei den distal liegenden Geweben an ("no-reflow-phenomenon"), noch dazu kann das wieder strömende Blut aus den geschädigten Gefäßen austreten und zu einer Hirnblutung und dadurch sekundären Hirnschädigung führen (SUWANWELA & KOROSHETZ, 2007).

Als **TIA** (Transiente Ischämische Attacke) wird ein nur vorübergehender Verschluss bzw. verringelter Blutfluss bezeichnet. Es kommt danach zu einer kom-

pletten Erholung, ohne bleibende Symptome, innerhalb von 24 Stunden ab Beginn der Symptomatik (SUWANWELA & KOROSHETZ, 2007).

## **1.4. Diagnose, Differentialdiagnosen und Schweregrad**

### **1.4.1. Diagnose**

Ein Gefäßverschluss, der zu einem Schlaganfall führen kann, kann mittels verschiedener bildgebender Verfahren dargestellt werden. Die Untersuchung der Gehirnareale ist essentiell um intracraniale Blutungen auszuschließen und eine geeignete Therapie anwenden zu können. Nach der initialen Präsentation des Patienten stehen eine gründliche Anamnese, neurologische Untersuchung und verschiedene bildgebende Verfahren im Vordergrund.

#### Computertomographie (CT):

Das CT ist eine röntgenbasierte Schnittbilddiagnostik zur Darstellung einer eventuellen cerebralen Blutung oder ischämischer Veränderungen. Ein Vorteil des CT ist, dass es in fast allen Krankenhäusern 24 Stunden am Tag verfügbar ist. Im CT kann man früh ischämische Veränderungen und Läsionen sehen. Die Sensitivität des CT während der ersten sechs Stunden einer zerebralen Ischämie lag beim ECASS Redaktionsausschuss bei 64 % mit einer Genauigkeit von 67 % (VON KUMMER et al., 2001). Es wurde ein systematischer Score entwickelt, um ischämische Veränderungen beim CT einzuordnen, der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) (BARBER et al., 2000). Für ASPECTS wird das Mediagebiet in zehn Untersuchungsbereiche auf zwei CT Axialschnitten aufgeteilt, einschließlich: Nucleus caudatus, Lobus insularis, Nucleus lentiformis, Capsula interna und sechs andere Regionen ("M1"- "M6"). Der Score wird berechnet indem man von insgesamt zehn jeweils einen Punkt für jede Region abzieht, die eine ischämische Hypodensität aufweist. Dementsprechend würde ein komplett normales Mediagebiet einen Score von "10" erhalten und ein vollständiger Mediainfarkt einen Score von "0" (PEXMAN et al., 2001). Ein ASPECTS-Score von sieben oder weniger wird mit einer schlechten klinischen Erholung nach drei Monaten in Verbindung gebracht.

Die Sensitivität und Spezifität für CT (ohne Kontrastverstärkung) bzw. MRT für die Schlaganfalldiagnostik ist laut einer Studie von 2007 in Tabelle 2 und 3 aufgeführt (CHALELA et al., 2007).

**Tabelle 2 Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls**

	Sensitivität	Spezifität
CT-Scan (ohne Kontrast-verstärkung)	16 %	96 %
MRT-Scan	83 %	98 %

**Tabelle 3 Diagnose eines hämorrhagischen Schlaganfalls**

	Sensitivität	Spezifität
CT-Scan (ohne Kontrast-verstärkung)	89 %	100 %
MRT-Scan	81 %	100 %

Laut Chalela et al. ist MRT besser für den Nachweis einer akuten Ischämie geeignet als CT, im MRT sind akute und chronische Blutungen besser erkennbar. MRT sollte laut Chalela et al. für eine gute Diagnostik bei Schlaganfallpatienten bevorzugt verwendet werden (CHALELA et al., 2007).

#### Magnetresonanztomographie (MRT):

MRT ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper. Es basiert auf den Prinzipien der Kernspinresonanz, bei der durch ein Magnetfeld Atomkerne in den Zellen angeregt werden, und wird daher auch als Kernspintomographie bezeichnet.

Das diffusion-weighted imaging (DWI) basiert auf der MRT-Technik. DWI kann sich frei bewegende Protonen in Geweben erkennen (BUONANNO et al., 1983). DWI ist höchst sensitiv in Bezug auf ischämische Veränderungen im Hirngewebe, sensitiver als CT (FIEBACH et al., 2002), man benötigt aber auch etwas mehr Zeit, um die Bilder zu erhalten (LANSBERG et al., 2000), was ein Nachteil des DWI ist. Mit DWI können ischämische Läsionen früher erkannt werden als mit anderen MRT Sequenzen (LIU et al., 2000).

Perfusion-weighted imaging (PWI) kann dafür verwendet werden die Hirnperfusion zu messen, indem es Informationen über die kapillare Perfusion im Gehirn

darstellt (BAIRD & WARACH, 1998). Diese Technik identifiziert Regionen des Gehirns mit signifikant reduziertem Blutfluss (YOSHIURA et al., 1999). Mit PWI können auch Informationen über Penumbra und möglicherweise zu rettendes Gewebe erhalten werden (GOMORI & COHEN, 2005), damit hat PWI das Potential das Outcome von ischämischem Hirngewebe zu prognostizieren (LIU et al., 2000).

Das beträchtliche Potential beider MRI-Techniken wird beschränkt durch die benötigte Zeit und Verfügbarkeit. Viele klinische Zentren haben nicht die Möglichkeit DWI oder PWI durchzuführen oder es fehlt an Personal um die erhaltenen Bilder zu interpretieren.

#### Angiographie:

Bei der Angiographie werden Gefäße mit Hilfe diagnostischer Bildgebungsverfahren wie CT oder MRT dargestellt, wofür häufig ein Kontrastmittel in das Blutgefäßsystem injiziert wird. Auf dem Bild der aufgenommenen Körperregion zeichnet sich dann der mit dem Kontrastmittel gefüllte Gefäßinnenraum ab. Bei einem Schlaganfallpatienten kann so die exakte Stelle des Gefäßverschlusses im Gehirn lokalisiert werden und Angiographie kann auch einen Hinweis auf das Outcome geben (GONZALEZ et al., 2012). Mit Hilfe von Angiographie kann im Falle eines Gefäßverschlusses auch die mechanische Extraktion der Thromben vorgenommen werden. Nach einer Entfernung wird ein Kontrollangiogramm erstellt, um den Blutfluss der Gehirnarterien zu beurteilen und nach dem Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score (Einteilung siehe 1.5.4 TIMI, TICI) einzustufen.

#### Plasmabiomarker:

Es gibt verschiedene Plasmabiomarker, die bei einem akuten Schlaganfall erhöht sind oder Hinweise darauf geben können. Diese Biomarker werden aus Blutproben der Patienten gewonnen und analysiert. Ein akuter Schlaganfall wird mit einer Erhöhung von Entzündungs- und nicht entzündungshemmenden Mediatoren im Serum in Verbindung gebracht, wie zum Beispiel Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) (PERINI et al., 2001), Markern von verminderter Hämostase und Thrombose (von Willebrand Faktor) (TAKANO et al., 1992) und Markern von Gliaaktivität wie S100 $\beta$  (BUTTNER et al., 1997; MARTENS et al., 1998).

MMP-9 ist eine Kollagenase, die mit der Zerstörung von Plaquematrix und Endothelschädigung in Zusammenhang steht. Eine Erhöhung erfolgt bei verschiedenen pathologischen Umständen, einschließlich Entzündung, Atherosklerose, Tumoren, Metastasen und ischämischen Schlaganfall (MONTANER et al., 2003). Eine Erhöhung von Brain Natriuretic Peptide (BNP) ist während der ersten 24 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall beschrieben worden (LYNCH et al., 2004). Das D-Dimer ist ein Zerfallsprodukt von Fibringewebe nach Faktor XIII Stabilisation und weist auf eine Thrombusbildung hin (WHITELEY et al., 2008). Eine Erhöhung des D-Dimers kommt bei allen klinischen Vorfällen mit vermehrter Thrombusformation und/oder Fibrinolyse vor, wie beispielsweise Venenthrombose, Lungenembolie und disseminierter intravasaler Gerinnung. Es wurde nachgewiesen, dass das D-Dimer nach cerebraler Ischämie oder subarachnoidal Blutung erhöht ist (TAKANO et al., 1992; BARBER et al., 2004). S100 $\beta$  ist ein Calcium bindendes Protein, dass in Glia und Schwannschen Zellen vorkommt (WHITELEY et al., 2008) und die Astrozytenaktivität widerspiegelt. S100 $\beta$  ist nach einem Schlaganfall und Gehirnverletzungen erhöht (LYNCH et al., 2004).

In einer Studie von 2010 wurden BNP, D-Dimer, MMP-9 und S100 $\beta$  als potentielle Biomarker für Schlaganfälle untersucht. Aus diesen vier Markern wurde ein Multimarker Index (MMX) errechnet, dieser war bei Schlaganfallpatienten signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Der MMX konnte allerdings nicht zwischen akutem ischämischen Schlaganfall und akuter cerebraler Blutung unterscheiden. Ein ischämischer Schlaganfall wurde nicht alleine durch einen der Biomarker diagnostiziert, MMX kann laut der Studie nur bei der Diagnosefindung helfen (KIM et al., 2010). Auch eine andere Studie von 2004 (LYNCH et al., 2004) kommt zu dem Schluss, dass biochemische Marker aus dem Blut nur bei der Diagnose einer akuten cerebralen Ischämie helfen und eventuell dazu beitragen können Schlaganfallpatienten schneller an eine geeignete Institution mit einem spezialisierten Team zu überweisen.

#### **1.4.2. Differentialdiagnosen**

Neben einem Schlaganfall kommen natürlich auch andere Differentialdiagnosen in Betracht, die mit einer vollständigen Anamnese und Diagnostik ausgeschlossen oder bestätigt werden müssen.

Eine Metaanalyse von 2013 hat 29 Studien mit insgesamt 8839 Patienten unter-

sucht (GIBSON & WHITELEY, 2013). Ungefähr drei Viertel der Patienten mit einem vermuteten Schlaganfall erhielten letztendlich die Diagnose Schlaganfall (insgesamt 5977 Patienten, davon 78,1 % mit ischämischem, 11,2 % mit hämorrhagischem Schlaganfall und für 10,8 % wurde kein Schlaganfalltyp angegeben). Allgemein umfassten die Differentialdiagnosen neurologische und nicht neurologische Störungen, die fünf meistgenannten waren Anfall, Synkope, Sepsis, Migräne und Hirntumoren. In der Metaanalyse werden noch einige andere Differentialdiagnosen genannt, wie funktionelle, metabolische oder neuropathologische Störungen, Schwindel, Demenz, extra- oder subdurale Blutungen, Drogen und Alkohol, transiente globale Amnesie, Myelopathien (Spinalstenose, zervikale Myelopathie, Demyelination, Spinaltrauma), Parkinson, Enzephalopathie und Trauma (GIBSON & WHITELEY, 2013).

Eine andere systematische Literaturübersicht fand heraus, dass Patienten mit akuter fazialer Lähmung, einer Schwäche im Arm mit Absinken des Arms oder Änderungen der Sprache eine größere Wahrscheinlichkeit hatten an einem Schlaganfall zu leiden (odds ratio (OR) 5,5, 95 % CI: 3,3-9,1) (GOLDSTEIN & SIMEL, 2005). Das Fehlen von allen drei Anzeichen kann hilfreich sein beim identifizieren von Patienten, bei denen es eher unwahrscheinlich ist, dass sie einen Schlaganfall erlitten haben (OR of stroke 0,39, 95 % CI: 0,25-0,61). Diese Ergebnisse formen die Basis für den "face, arm, speech time (FAST) Test", eine schnelle und einfache klinische Evaluation für Patienten mit einem vermuteten Schlaganfall (GOLDSTEIN & SIMEL, 2005).

### **1.4.3. Einteilung des Schweregrads**

#### **1.4.3.1. National Institutes of Health Stroke Scale**

Der National Institutes of Health Stroke Scale oder NIH Stroke Scale (NIHSS) dient der detaillierten neurologischen Analyse unter anderem von Schlaganfallpatienten. Mit diesem Score kann das neurologische Defizit, das durch einen Schlaganfall verursacht wurde objektiv und quantitativ beurteilt werden. Dabei kann der Score als Verlaufsparameter, zur Beurteilung der Therapiemöglichkeiten oder zur Stellung einer Prognose bei Schlaganfallpatienten herangezogen werden.

Bei jeder einzelnen Frage wird eine bestimmte Fähigkeit mit den Punkten 0-4 bewertet, wobei 0 typischerweise für normale Funktion und jede darüber hinausgehende Punktzahl für eine gewisse Einschränkung steht. Mit der Summe der

Punkte aus allen Fragen (1-11) entsteht der individuelle NIHSS-Score, wobei eine maximale Anzahl von 42 Punkten möglich ist, die niedrigste mögliche Summe ist 0 (BROTT et al., 1989; POWERS, 2001). Im Anhang befindet sich ein kompletter Fragebogen (Anhang 1). Bewertet werden mit den Fragen unter anderem Bewusstseinslage, Motorik von Armen und Beinen, Sensibilität, Sprache und der Neglect, eine Störung der Aufmerksamkeit infolge einer Hirnläsion. Ursprünglich wurde der NIHSS als ein "Werkzeug" der Wissenschaft konzipiert um die Basisdaten von Patienten in klinischen Studien über akuten Schlaganfall zu erfassen. Mittlerweile hat sich der Score auch als klinisches "Werkzeug" durchgesetzt und wird zur Beurteilung von Patienten mit neurologischem Defizit herangezogen.

#### **1.4.3.2. Modifizierte Rankin Skala**

Die modifizierte Rankin Skala (mRS) ist eine Skala, die das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall beschreibt. Sie ist ein Maß für die Qualifizierung des neurologischen Defizits in klinischen Studien und auch im Rahmen der medizinischen Qualitätssicherung nach BQS (Institut für Qualität und Patientensicherheit). Die Skala wurde erstmals 1957 von Rankin beschrieben (RANKIN, 1957), die derzeit allgemein verwendete Modifikation wurde 1988 von van Swieten et al. dargestellt (VAN SWIETEN et al., 1988). Die Skala von 0 bis 6 beschreibt den Bereich von vollständiger Gesundheit bis zum Tod (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4 Einteilung des mRS Score**

<b>mRS Score</b>	<b>Definition</b>
0	Keine Symptome, kein neurologisches Defizit nachweisbar.
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten. Neurologisches Defizit: Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt. Neurologisches Defizit: leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie.

3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen. Neurologisches Defizit: mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit und/oder mittelschwerer Aphasie.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen. Neurologisches Defizit: schwerer Apoplex und/oder komplett Aphasie.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe. Neurologisches Defizit: invalidisierender Apoplex.
6	Tod

#### 1.4.3.3. Barthel Index

Der Barthel-Index (BI) dient zur Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten und systematischen Erfassung von Selbstständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit. Entwickelt wurde der Index 1965 von der Physiotherapeutin Barthel und der Ärztin Mahoney zur Beurteilung des funktionellen Status von Patienten mit neuromuskulären und muskuloskelettalen Erkrankungen (MAHONEY & BARTHEL, 1965) (Anhang 2). Es werden unter anderem Punkte vergeben für Essen, Waschen, Laufen und An- / Auskleiden, wobei minimal 0 Punkte (komplette Pflegebedürftigkeit) und maximal 100 Punkte (Selbstständigkeit) erreicht werden können. Mit dem *Hamburger Manual* (LUBKE et al., 2004) wurden einzelne Punkte des BI genauer definiert, um so die Aussagefähigkeit einer Punktzahl zu erhöhen. Im Anhang findet sich ein Formblatt zum BI (Anhang 3).

#### 1.5. Therapie

Die Therapie bei akutem Schlaganfall zielt darauf ab, die Ursache des Gefäßverschlusses so schnell wie möglich zu beseitigen, dadurch den Blutfluss wieder herzustellen und Folgeschäden so gering wie möglich zu halten. Durch eine Therapie sollen die Symptome rückläufig sein bevor es zu schwerer Behinderung oder Tod kommt. Das Zeitfenster für eine Reperfusionstherapie, in der Hirngewebe gerettet werden kann, ist allerdings knapp bemessen. Bei akuten Schlaganfallsymptomen

sollten die Patienten schnellstmöglich auf eine Stroke Unit überwiesen werden. Patienten, die auf einer Stroke Unit behandelt werden, haben eine geringere Mortalität und Morbidität als solche, die auf eine normale Krankenstation kommen (GILLIGAN et al., 2005).

### **1.5.1. Intravenöse Lysetherapie**

Unter thrombolytischen Mitteln versteht man Pharmaka, die Thromben aufbrechen können. Für eine solche thrombolytische Therapie wurde früher Aspirin und heute rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) verwendet, welches von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA im Juni 1996 für akute Schlaganfalltherapie zugelassen wurde. Dieses Mittel wird intravenös appliziert mit einer Dosis von 0,9 mg/kg KG, insgesamt max. 90 mg, 10 % der Menge wird als Bolus und der Rest innerhalb der folgenden 60 Minuten gegeben. Sussmann und Fitch waren die ersten, die über die Verwendung von Fibrinolysin zur Thrombolyse bei cerebralen Arterienverschlüssen berichteten (SUSSMAN & FITCH, 1958). Del Zoppo et al. führten 1992 eine multizentrische klinische Studie über die Verwendung von rt-PA mit 139 Patienten durch. Danach sind der Ort des Verschlusses, die Zeit bis zur Rekanalisation und die Zeit bis zur Behandlung wichtige Variablen der Intervention mit rt-PA bei akutem Schlaganfall (DEL ZOPPO et al., 1992). Daraufhin wurde 1996 eine randomisierte Doppelblindstudie mit 624 Patienten von der National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group durchgeführt (ANONYMUS, 1995), die erstmals den Nachweis für den Nutzen von intravenösem rt-PA bei ischämischem Schlaganfall erbrachte. Eine Behandlung mit IV rt-PA innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn verbesserte das klinische Outcome drei Monate nach Schlaganfall trotz eines erhöhten Risikos für intracerebrale Blutungen (6,4 %) im Vergleich zur Placebogruppe (0,6 %). Die Mortalität nach drei Monaten in der rt-PA Gruppe war 17 %, in der Placebogruppe 21 %.

Je eher rt-PA nach Beginn der Symptomatik gegeben wird, desto größer ist der Nutzen (VAN SWIETEN et al., 1988; HIGASHIDA et al., 2003). Mit der Lysetherapie musste innerhalb der ersten drei Stunden ab Beginn der Symptomatik begonnen werden, seit Oktober 2008 wurde das Zeitfenster für IV Lysetherapie von drei auf viereinhalb Stunden erweitert, aufgrund der Ergebnisse der ECASS III Studie (European Cooperative Acute Stroke Study) (HACKE et al., 2008). Die wichtigsten Kontraindikationen für eine Lysetherapie sind intracerebrale Blutung,

subarachnoidale Blutung, INR > 1,7, orale Einnahme von Antikoagulantien, erhöhter Blutdruck, erhöhter Blutzucker oder eine erfolgte Operation in den letzten 14 Tagen. Diese Faktoren müssen vor einer Therapie per Anamnese, Blutuntersuchung und CT ausgeschlossen werden. Dadurch soll das Risiko für eine intracraniale Blutung infolge einer IV Lysetherapie minimiert werden. Bei ausgedehnten oder sehr hartnäckigen Thromben kann das Lysemittel diese oft nur unzureichend oder gar nicht auflösen, weil es nur an den Rändern des thrombotischen Materials angreifen kann. So bleibt das Gefäß weiterhin verschlossen, Hirngewebe wird so noch länger unversorgt und kann weiter absterben. Insgesamt wird in der Literatur eine niedrige Erfolgsrate von IV Lyse beim Verschluss großer Gefäße beschrieben bzw. bei einer großen Zahl der Fälle vom Unvermögen die Thromben aufzulösen (DEL ZOPPO et al., 1992). In einer Studie von Riedel et al. wurde gezeigt, dass IV Lyse so gut wie kein Rekanalisationspotential hat, wenn der Thrombus eine Länge von 8mm überschreitet (RIEDEL et al., 2011).

### 1.5.2. Intraarterielle Lysetherapie

Intraarterielle (IA) Lysetherapie zielt darauf ab, das thrombuslösende Medikament unter Angiographiekontrolle direkt vor Ort an der Stelle des Gefäßverschlusses anzuwenden um die systemischen Risiken und Nebenwirkungen so weit wie möglich zu minimieren, vor allem in Bezug auf intracraniale Blutungen.

Es gab eine erste Serie erfolgreicher Rekanalisationen bei akutem Schlaganfall in Heidelberg bei Patienten mit Basilarisverschluss. Urokinase wurde hier in die Basilarisarterie injiziert und bei 44 % der Patienten konnte das verschlossene Gefäß wieder geöffnet werden. 50 % der Patienten erholten sich gut während alle Patienten ohne Rekanalisation starben (HACKE et al., 1988).

1998 wurde eine randomisierte Doppelblindstudie mit 105 Patienten durchgeführt um zu ermitteln ob IA Lysetherapie bei akutem Schlaganfall sicher und effektiv ist um den Blutfluss wieder herzustellen. Diese Studie war **PROACT I** (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism), in der nach cerebraler Arteriographie Verschlüsse des Mediasegments (M1 und M2) mit Placebo oder Prourokinase, die fibrinspezifisch ist, behandelt wurden. Die Prourokinase wurde über zwei Stunden via Katheter direkt in den Thrombus injiziert, dazu bekamen die Patienten 2000 U IV Bolus Heparin, gefolgt von 500 U/Stunde für vier Stunden. Nach zwei Stunden erreichten 20 % der Patienten mit IA Lyse einen Thrombolysis in Myocardial In-

farction (TIMI) Score von 3 (Einteilung siehe 1.5.4. TIMI, TICI) im vorher verschlossenen Gefäß, während es in der Kontrollgruppe nur 2 % waren (DEL ZOPPO et al., 1998).

In der randomisierten **PROACT II** Studie wurde Prourokinase bei 180 Patienten an 54 medizinischen Zentren weiter getestet. Innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn wurde Patienten mit einem Mediaverschluss IA Prourokinase plus Heparin, bzw. nur Heparin in der Kontrollgruppe, verabreicht. In der mit IA Lyse behandelten Gruppe erreichten 40 % einen Rankin Score von 2 oder weniger nach 90 Tagen versus 25 % in der Kontrollgruppe (Einteilung siehe 1.4.3.2. Modifizierte Rankin Skala). Die Mortalität zwischen beiden Gruppen war vergleichbar, aber das Risiko einer intracranialen Blutung in den ersten 24 Stunden war mit 10 % höher in der Lysegruppe, als in der Kontrollgruppe (2 %) (FURLAN et al., 1999).

Im Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial wurde IV mit IA Lyse kombiniert. Als Initialtherapie wurde in dieser Studie bei 35 Patienten ein Bolus rt-PA bzw. Placebo intravenös gegeben, gefolgt von Angiographie und intraarteriell verabreichtem t-PA falls indiziert. Die Ergebnisse waren aussichtsreich, mit einer höheren Rekanalisationsrate und keinem signifikanten Anstieg an hämorrhagischen Komplikationen verglichen mit der Placebo/IA Gruppe (LEWANDOWSKI et al., 1999).

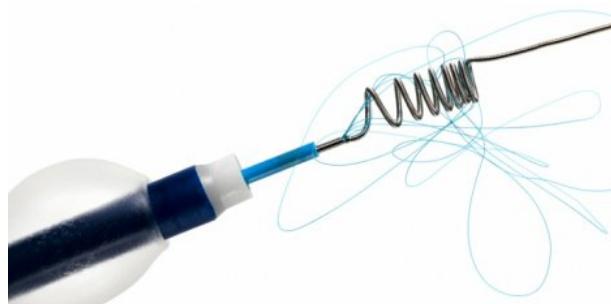
Die Thrombolytische Therapie hat insgesamt das Potential das Outcome von Patienten mit cerebraler Ischämie zu verbessern. Trotzdem führen die Daten auch zu dem Ergebnis, dass andere, effektivere und risikoärmere Behandlungsmethoden für Schlaganfallpatienten benötigt werden um eine zielgerichtete Therapie anwenden zu können, vor allem bei proximalen Gefäßverschlüssen. Kontrollierte Tests für IV und IA Lysemittel und mechanischen Hilfsmitteln haben gezeigt, dass Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes ein besseres klinisches Outcome erreichen, verglichen mit Patienten ohne Rekanalisation (SMITH et al., 2005; FLINT et al., 2007). Speziell bei Verschlüssen des Carotis T kann die Thrombuslast erheblich sein, so dass bloße Lysetherapie oft unzureichend ist (siehe Kapitel 1.6. Carotis T Verschlüsse).

### **1.5.3. Mechanische Rekanalisation**

Bei der mechanischen Rekanalisation geht es darum, den Thrombus mit Hilfe von

verschiedenen mechanischen Instrumenten unter Angiographiekontrolle aus dem verschlossenen Gefäß zu entfernen und so den Blutfluss wieder herzustellen. Die intraarterielle Thrombektomie ist allgemein eine gut beschriebene Prozedur und erste Erfahrungen damit gehen zurück bis ins Jahr 1965 zu einer Arbeit von Fogarty und Cranley (FOGARTY & CRANLEY, 1965) über periphere Thrombektomien. Es gibt aktuell einige Studien und neu entwickelte Instrumente für den Zweck der mechanischen Rekanalisation.

Die Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Studie hat den **MERCI Retriever** (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) (siehe Abb. 1) bei Carotis T Verschlüssen angewendet und damit gute Rekanalisationsergebnisse erzielt (SMITH et al., 2005). Die Nitinolspirale wird nach der Punktions der Femoralarterie durch einen Ballon-Führungskatheter bis zur verschlossenen Gefäßstelle vorgeschoben, dort entfaltet sich die korkenzieherartige Form, der Thrombus wird mit einer Schlinge erfasst, herausgezogen und in den Führungskatheter eingesaugt. In den MERCI Studien I und II wurde gezeigt, dass mechanische Thrombusentfernung, innerhalb von acht Stunden nach Symptombeginn, technisch wirksam ist um eine Rekanalisation des Gefäßes zu erreichen, mit einer ähnlichen Komplikationsrate wie in der NINDS rt-PA Studie (MARTINEZ et al., 2004). In der Multi MERCI Studie war das klinische Outcome 90 Tage nach Intervention signifikant besser und die Mortalität niedriger bei Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation, als bei Patienten ohne Rekanalisation (SMITH, 2006). Der MERCI Retriever wurde 2004 von der FDA als erstes mechanisches Instrument zugelassen um Thromben bei Schlaganfallpatienten aus den verschlossenen Gefäßen zu extrahieren. Auch in Europa bekam das Instrument eine entsprechende Zulassung.



**Abb. 1** MERCI Retriever, V-Serie

(Bildquelle: [http://www.medgadget.com/2008/07/v\\_series\\_neuro\\_clot\\_retrievers\\_from\\_concentric.html](http://www.medgadget.com/2008/07/v_series_neuro_clot_retrievers_from_concentric.html))

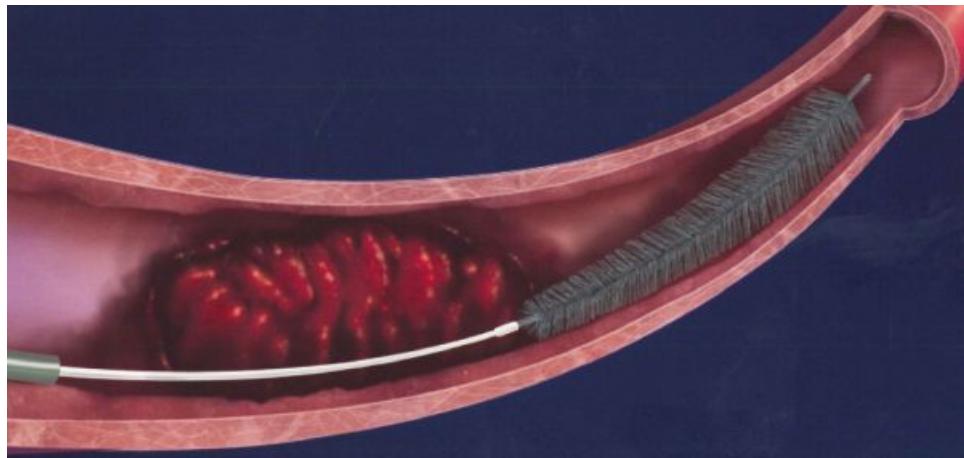
Ein anderes, speziell zum Zweck der Thrombusextraktion entwickeltes, Instrument ist das **Penumbra System®** (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) (siehe Abb. 2). Das System wurde im Penumbra Pivotal Stroke Trial (ANONYMUS, 2009) auf Sicherheit und Wirksamkeit geprüft und die Ergebnisse dieser Studie führten 2008 zur Zulassung durch die FDA, in Europa bekam das System im Jahr 2006 eine CE-Zertifizierung. Das Penumbra System® hat eine doppelte Herangehensweise um die Thrombuslast zu senken bzw. zu eliminieren. Ansaugen und verdichten des Thrombus, gefolgt vom Fragmentieren mit einem Separator und dem Herausziehen mit Hilfe eines ringförmigen Instruments in dem der Thrombus oder Thrombusteile mit Haken fixiert und dann mit Hilfe eines Soges herausgezogen werden. Es gibt mehrere Instrumente, die mit einer ähnlichen Technik arbeiten und in der Literatur erwähnt werden, Lutsep et al. verwendeten eine 60ml Spritze um einen Unterdruck zu erzeugen und den Thrombus per Katheter aus dem Gefäß zu saugen (LUTSEP et al., 2002) und Imai et al. entfernten den Thrombus mit einer Mikroschlinge (IMAI et al., 2006).



**Abb. 2** Penumbra System® (Bildquelle: <http://www.penumbrainc.com>)

Auch der **Phenox Clot Retriever** (phenox GmbH, Bochum, Deutschland) (siehe Abb. 3) wurde zur Entfernung von Thromben aus Gehirnarterien entwickelt und bekam im Oktober 2006 eine europäische Zulassung für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. Er basiert auf einer Bürstenstruktur, diese Fasern entfalten sich nach Ausbringen des Retrievers aus dem Mikrokatheter und nehmen beim Zurückziehen, bei gleichzeitiger Aspiration am Führungskatheter, den

Thrombus mit. Der PhenoX Clot Retriever wurde erprobt und für sicher und effektiv bei der mechanischen Thrombektomie bei akuten Schlaganfallpatienten gefunden (PROTHMANN et al., 2012). Jedoch gab es laut Prothmann et al. bei ausschließlicher Verwendung dieses Systems eher geringe Rekanalisationsraten (54,5 % TICI 2b/3), in Kombination mit anderen Instrumenten wurde eine etwas bessere Rekanalisation (72,8 %) erreicht.

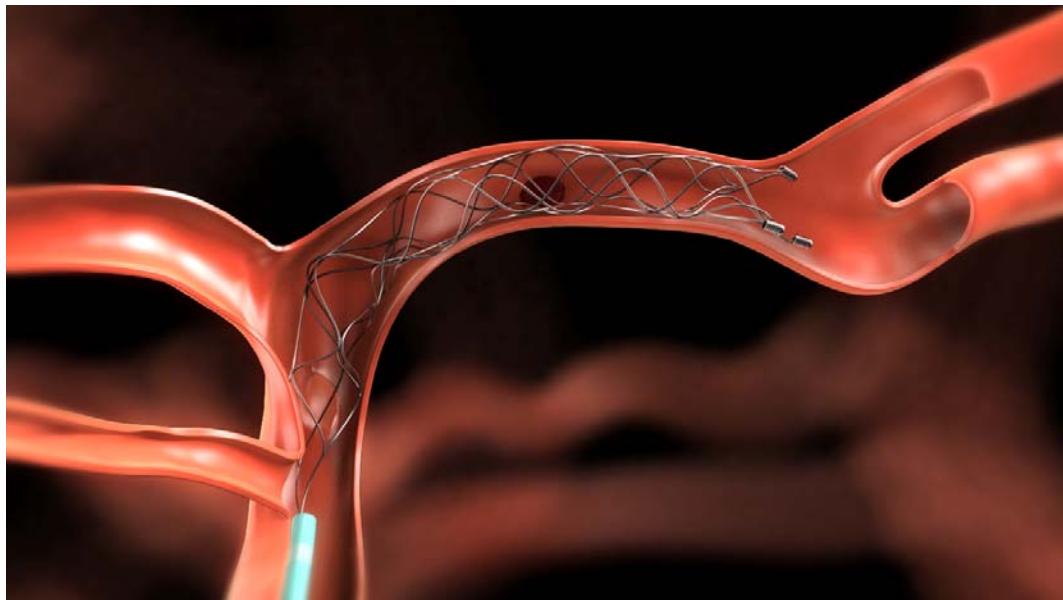


**Abb. 3** PhenoX Clot Retriever

(Bildquelle: <http://www.medizinal-technik.ch/de/vaskular/neuroradiologie/pcr+E2%80%93+phenoX+clot+retriever>)

Mit dem **Solitaire™ Stent retriever** (Covidien, ev3 Endovascular Inc., Plymouth, MN, USA) (siehe Abb. 4) kann das verschlossene Gefäß vorübergehend gestentet werden und das Thrombusmaterial dann zusammen mit dem Stent aus dem Gefäß gezogen werden. Auch ein permanentes Stenting ist damit möglich. Ursprünglich gab es nur einen einfachen Solitaire™ AB Stent, der für die Behandlung von intracranialen Aneurysmen entwickelt worden war, dieser Stent bleibt nach Freisetzung im Gefäß mit dem Applikationsdraht verbunden bis zur elektrolytischen Ablösung und Freisetzung. Der Solitaire™ FR Stent ist die zur mechanischen Thrombektomie zugelassene Version, dieser Stent ist auf einen speziellen Führungsdraht montiert und auch ablösbar. In einem Fallbericht (PEREZ et al., 2012) wurde mit diesem Stent, im Rahmen einer Zufallsentdeckung eine akut okkludierte Arteria cerebri rekanalisiert. Dies war der erste erfolgreiche Einsatz eines Solitaire Stents für diesen Zweck und gab den Anstoß für die Entwicklung einer ganz neuen Generation von Instrumenten, den Stentretrievern. Das Solitaire™-System wurde in der SWIFT-Studie (Solitaire

with the intention for thrombectomy) mit dem MERCI Retriever verglichen. Die Studie wurde im Juli 2011 vorzeitig gestoppt, primärer Studienendpunkt war, einer Vorgabe der Zulassungsbehörden entsprechend, die erfolgreiche Gefäßrekanalisation ohne symptomatische intracraniale Blutung, dies wurde mit dem Solitaire<sup>TM</sup>-System bei 60,7 % und mit dem MERCI Retriever bei 24,1 % aller Patienten erreicht (SAVER et al., 2012a).



**Abb. 4** Solitaire<sup>TM</sup> Retriever (Bildquelle: <http://www.ev3.net/neuro/intl/flow-restoration/solitaire-fr-revascularization-device.htm>)

Der **Trevo<sup>®</sup> Retriever** (Thrombectomy REvaskularization of large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke) (siehe Abb. 5) wird durch einen Führungskatheter bis zum Gefäßverschluss vorgeschoben, nach Ausbringen aus dem Katheter entfaltet sich ein maschenartiges Netz, das den Thrombus gefangen hält und so kann der Thrombus aus dem Gefäß entfernt werden. Die TREVO II Studie von 2012 hat das Trevo<sup>®</sup> Pro Retrieval System (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) mit dem zugelassenen MERCI Retriever verglichen. Sie sollte zeigen, ob das Trevo<sup>®</sup> System geeignet ist um Thromben aus den Gefäßen zu entfernen und so den Blutfluss wieder herzustellen. In dieser Studie wurde die höchste Revaskularisationsrate in einer randomisierten Studie über Instrumente zur Embolektomie erzielt. Die Rekanalisation nach Anwendung des Verfahrens mit dem Trevo<sup>®</sup> Retriever (92 %) war signifikant höher als mit dem MERCI Retriever (76,7 %). Der Anteil der Patienten mit als gut einzuschätzenden Aussichten auf ein unab-

hängiges Leben (mRS 0-2) war in der Trevo®-Gruppe nach 90 Tagen signifikant höher als in der mit dem MERCI-System behandelten Vergleichsgruppe (40 % versus 22 %) (NOGUEIRA et al., 2012). Im August 2012 wurde der Trevo® Pro Retriever offiziell von der FDA zugelassen.



Copyright © 2014 Stryker  
NV00007167.AA

Illustration of Trevo® XP ProVue Retriever In Vivo  
Image courtesy of Stryker Neurovascular

**Abb. 5** Trevo® XP ProVue Retriever System

(Bildquelle: <http://www.strykerneurovascular.com/products/ais/trevo-xp-provue-retriever-4x20mm>)

Während der Intervention mit mechanischen Instrumenten kann es zu Komplikationen wie Dissektion der Gefäßwand, Perforation des Gefäßes und intracranialen Blutungen kommen oder zum Abschwemmen des Thrombus oder fragmentierten Thrombusteilchen, die dann in distalen Gefäßabschnitten wieder zu einem Verschluss führen können.

Eine andere mechanische Methode ist das permanente intracraniale Stenting, es kann beispielsweise nach IA Lyse angewendet werden um ein Lumen durch den Thrombus zu schaffen. Levy et al. publizierte eine retrospektive Fallserie in der intracraniales Stenting bei Thromben von Schlaganfallpatienten angewendet wurde (LEVY et al., 2006). Bei diesen gesetzten Stents besteht danach allerdings erneut die Gefahr eines Verschlusses innerhalb des Implantats.

Eine Metaanalyse mit 53 Studien und 2066 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfallgeschehen zeigte, dass es einen starken Zusammenhang zwischen

erfolgreicher Rekanalisation und einem guten funktionellen Outcome und einer verringerten Mortalität gibt (RHA & SAVER, 2007). Eine erfolglose Rekanalisation und die Altersgruppe nach Jahrzehnten prognostizierte signifikant die 90-Tage Mortalität (FLINT et al., 2007), die erfolgreiche Rekanalisation der Arteria carotis interna blieb ein positiver Einflusswert für das 90-Tage Outcome (mRS = 0-2) und ein negativer Einflusswert der 90-Tage Mortalität (FLINT et al., 2007).

Eine Kombination von IV Lysetherapie, zur Überbrückung der Zeit vom initialen CT bis zur Angiographie, und mechanischer Rekanalisation könnte eine effektive Behandlungsstrategie für akute Verschlüsse von großen intracranialen Gefäßen sein. Passende Patienten für mechanische Rekanalisation sind laut Rouchaud et al. solche mit isoliertem Mediaverschluss und Patienten, die gleichzeitig mit Lysetherapie behandelt werden. Diese Faktoren sollten als Einschlusskriterien bei zukünftigen randomisierten Studien berücksichtigt werden (ROUCHAUD et al., 2011). Nach Rouchaud et al. hat mechanische Rekanalisation eine gute Wirksamkeit und stellt eine sichere Methode zur Behandlung von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall dar.

Im Jahr 2013 wurden drei randomisierte Studien veröffentlicht, die endovaskuläre Behandlung allein oder zusammen mit IV Lyse versus IV Lyse allein verglichen haben. Diese Studien waren Synthesis Expansion (Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke), IMS III (Interventional Management of Stroke), und MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Using Embolectomy) (CICCONE et al., 2011; BRODERICK et al., 2013; KIDWELL et al., 2013).

**Synthesis**, eine italienische, randomisierte, multizentrische Studie mit 362 Patienten verglich IV Lyse mit endovaskulärer Therapie (ohne IV Lyse). Das Outcome nach 90 Tagen (mRS  $\leq$  1) war in der endovaskulären Gruppe mit 30,4 % schlechter als in der Lysegruppe mit 34,8 %. Auch die Mortalität nach 90 Tagen war in der Lysegruppe (9,9 %) geringer als in der endovaskulären Gruppe (14,4 %). Die Schlussfolgerung der Studie war, dass bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall die endovaskuläre Therapie der intravenösen Behandlung mit t-PA nicht überlegen ist (CICCONE et al., 2013).

**IMS III** ist eine internationale, randomisierte Phase 3 Studie mit 656 Patienten,

die IV Lyse kombiniert mit endovaskulärer Behandlung mit IV Lyse allein verglich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der endovaskulären Therapie und der IV Lyse bezüglich des mRS Scores  $\leq 2$  (40,8 % und 38,7 %). Auch die Mortalitätsraten nach 90 Tagen und symptomatischen intracranialen Blutungen innerhalb von 30 Stunden waren in beiden Gruppen ähnlich. Insgesamt konnte, bezüglich des Outcomes, kein Vorteil bei der Verwendung von zusätzlicher endovaskulärer Therapie verglichen mit der Standard-Lysetherapie allein gesehen werden (BRODERICK et al., 2013).

**MR RESCUE** ist eine randomisierte, multizentrische Phase 2b Studie in Nordamerika in der Patienten mit mechanischer Embolektomie oder Standardtherapie behandelt wurden. Bei allen Patienten wurde ein CT oder MRT des Gehirns durchgeführt, dies ermöglichte eine Einteilung nach dem Vorhandensein einer zu rettenden Penumbra (57,6 %) versus keiner Penumbra. Die insgesamt 118 Patienten wurden in vier Gruppen aufgeteilt: Embolektomie/Penumbra (34 Patienten), Standardtherapie/Penumbra (34 Patienten), Embolektomie/keine Penumbra (30 Patienten) und Standardtherapie/keine Penumbra (20 Patienten). Der mittlere mRS Score zwischen den Gruppen Embolektomie und Standardtherapie war nicht verschieden (3,9 versus 3,9). Bei Patienten mit einer zu rettenden Penumbra war Embolektomie gegenüber der Standardtherapie nicht überlegen. Auch bezüglich der Mortalitätsrate nach 90 Tagen, der symptomatischen und asymptomatischen Blutungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (KIDWELL et al., 2013).

Das Ergebnis bezüglich der mechanischen Rekanalisation wurde in den drei oben beschriebenen Studien negativ bewertet, aber laut Pierot et al. haben alle drei Studien einige Mankos bezüglich ihrer klinischen Bedeutung (PIEROT et al., 2013). Laut Pierot et al. sind die hauptsächlichen Schwachpunkte dieser Studien ihr langer Aufnahmezeitraum und wenige Patienten in den Zentren pro Jahr (bei Synthesis 3,5, bei IMS III ungefähr 2 und bei MR RESCUE 0,7 Patienten pro Zentrum pro Jahr). Es gab eine unzureichende präoperative Bildgebung einschließlich dem Fehlen von CT oder MRT, um einen Verschluss einer großen Arterie nachzuweisen und keine Evaluation von möglicherweise zu rettendem Hirngewebe mit Perfusions-CT oder -MRT (bei IMS III und Synthesis). Bei Synthesis und MR-RESCUE wurde IV Lyse gegen endovaskuläre Behandlung allein verglichen, dies erscheint nicht die beste Lösung zu sein, denn eine kombinierte Behandlung

(endovaskuläre Methode plus IV Lyse) ermöglicht eine frühe Behandlung und ein positives Zusammenspiel von chemischer und mechanischer Thrombolyse ist möglich. Die endovaskulären Techniken waren heterogen und die meisten davon werden heute nicht mehr angewendet. Die IA Administration von fibrinolytischen Mitteln und die Behandlung mit Thrombektomieinstrumenten der ersten Generation sind veraltet aufgrund der Entwicklung von Instrumenten der stentbasierten, zweiten Generation. Der klinische Einfluss dieser neuen Instrumente wurde mittlerweile in einigen Studien veranschaulicht (SAVER et al., 2012b; FRIEDRICH et al., 2014). Eine Analyse von IMS III, Synthesis und MR RESCUE zeigt welche Schritte als nächstes unternommen werden müssen um die Rolle der endovaskulären Therapie bei akutem ischämischen Schlaganfall wirklich bewerten zu können (PIEROT et al., 2013). Schlüsselemente neuer Studien sollten laut Pierot et al. eine Auswahl der Patienten (klinischer Status, initiales Ausmaß der ischämischen Läsion, Darstellung des arteriellen Verschlusses) und die zu bewertenden therapeutischen Methoden sein.

Aktuell wurden große randomisierte Studien gestartet, die die Wirksamkeit der Instrumente zur mechanischen Rekanalisation beweisen sollen. 2010 startete **MR CLEAN** (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands), eine multizentrische, randomisierte klinische Studie in den Niederlanden (FRANSEN et al., 2014). Sie soll den Effekt von intraarterieller Therapie auf das funktionale Outcome der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall infolge eines proximalen intracranialen arteriellen Gefäßverschlusses beurteilen. Zusätzlich soll die Sicherheit der intraarteriellen Therapie und der Effekt von verschiedenen mechanischen Behandlungsverfahren auf die Rekanalisation bewertet werden. In dieser Studie werden Patienten mit einer intraarteriellen Therapie (IA Lyse mit Alteplase oder Urokinase und/oder mechanischen Verfahren) oder keiner intraarteriellen Therapie behandelt. Die mechanischen Verfahren beziehen sich auf Retraktion, Aspiration, Sonolyse oder die Verwendung eines Stentretrievers. Patienten mit einem intracranialen proximalen arteriellen Gefäßverschluss, die innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Symptomatik behandelt werden können, sind relevant. Insgesamt wurden 500 Patienten in die Studie eingeschlossen, dieses Ziel wurde bereits im März 2014 erreicht. Primärer Endpunkt ist der mRS Score nach 90 Tagen und als weitere Zielvorgaben werden der NIHSS nach 24 Stunden, die Durchgängigkeit des Ge-

fäßes nach 24 Stunden, die Infarktgröße an Tag 5 und das Auftreten großer Blutungen innerhalb der ersten fünf Tage untersucht. Ein positives Ergebnis dieser Studie könnte in Zukunft zu einer absoluten Verringerung an schlechtem Outcome um 10 % führen.

Im November 2012 startete die randomisierte **SWIFT Prime** (Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke) Studie (ANONYMUS, 2012b), in der Patienten, die einen akuten ischämischen Schlaganfall aufgrund eines großen Gefäßverschlusses erleiden, aufgenommen werden. Die Patienten werden innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn entweder mit IV Lyse (rt-PA) und dem Solitaire™ FR Retriever oder nur mit IV Lyse behandelt. Mit dieser Studie soll festgestellt werden ob Patienten der Lyse / Solitaire™-Gruppe weniger Behinderung aufgrund des Schlaganfalls haben, als solche, die allein mit IV Lyse behandelt wurden. Primärer Endpunkt ist der mRS Score nach 90 Tagen und sekundäre Ergebnisvariablen sind die Mortalität und die funktionale Eigenständigkeit nach 90 Tagen ( $mRS \leq 2$ ) und eine Änderung des NIH Stroke Scale  $27 \pm 6$  Stunden nach der Randomisierung. Die Studie wird voraussichtlich im September 2018 abgeschlossen werden. Es gibt noch weitere Studien, die mechanische Thrombektomie mit einer Standardbehandlung vergleichen, dabei wird jeweils dazu oder vorher IV Alteplase gegeben (ANONYMUS, 2012a, 2012c; BRACARD et al., 2013; VAN DER HOEVEN et al., 2013; CAMPBELL et al., 2014). Und die **BASICS** Studie (Basilar Artery International Cooperation Study) (VAN DER HOEVEN et al., 2013) untersucht die Behandlung von Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris.

In der **THRILL** Studie (Thrombectomy in stroke patients ineligible for iv tPA) (ANONYMUS, 2014) wird bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall, die für IV Lyse nicht in Frage kommen, die Sicherheit und Effektivität der Stentretriever als einer Gruppe mit bester medizinischer Pflege allein verglichen, bis zu 8 Stunden nach Symptombeginn. Die Studie startete im März 2014 und wird an klinischen Zentren in Deutschland und Österreich durchgeführt. Primärer Studienendpunkt ist eine Veränderung des mRS nach  $90 \pm 14$  Tagen, weitere Ergebnisse sind das neurologische Outcome ( $mRS \leq 2$ , NIHSS  $\geq 10$ ) und der Gesundheitszustand nach  $90 \pm 14$  Tagen, das Infarktvolumen (basierend auf CT oder MRT) und die erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b oder 3)  $30 \pm 6$  Stunden nach der Behand-

lung.

#### 1.5.4. TIMI, TICI

Um den Erfolg einer Rekanalisation messen zu können wird ein Beurteilungssystem benötigt inwieweit der Blutfluss bis in die distalen Gefäßanteile und Endaufzweigungen, im vormals verschlossenen Gefäß, wieder hergestellt wurde. Nur weil der Thrombus entfernt werden konnte ist das nicht automatisch mit einer kompletten Reperfusion des betroffenen Hirngewebes gleichzusetzen. Ein Teil der Reperfusion kann auch mittels Kollateralen erreicht werden. Im Kommentar "TIMI, TIBI, TICI: I Came, I Saw, I Got Confused" (TOMSICK, 2007) wird auf die Entstehung und Anwendung verschiedener Scores zur Beurteilung des wieder hergestellten Blutflusses eingegangen.

Mori et al. beschrieb als erster ein System, das die Rekanalisation und Perfusion nach intravenöser Anwendung von rt-PA bewertete (MORI et al., 1992). Zeumer et al. beschrieb eine komplette, partielle oder keine Rekanalisation, erläuterte aber nicht das Ausmaß der erreichten Perfusion und auch nicht den Blutfluss in distalen Gefäßaufzweigungen (ZEUMER et al., 1993).

Der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score (TIMI-STUDY-GROUP, 1985) (siehe Tabelle 5) beschreibt die Perfusion und den Blutfluss in distalen Gefäßteilen vor und nach der Therapie und wurde zum Standard für die Beschreibung von kardialer Reperfusion und Wirksamkeit von Verfahren. Er wurde für die intracraniale Thrombolyse verwendet obwohl der TIMI Score nicht explizit gleichzeitig auf die Rekanalisation und den distalen Perfusionseffekt ein geht.

**Tabelle 5 Definition des TIMI Score** (TIMI-STUDY-GROUP, 1985)

<b>TIMI Score</b>	<b>Definition</b>
0	Keine Perfusion
1	Perfusion hinter dem initialen Verschluss, aber die distalen Aufzweigungen füllen sich nicht
2	Perfusion mit unvollständiger oder langsamer Füllung der distalen Gefäßteile

	len Aufzweigungen
3	Komplette Perfusion mit Füllung aller distalen Aufzweigungen, M 3, 4 eingeschlossen

Im Anschluss an PROACT-II (FURLAN et al., 1999) versuchten Higashida et al. die Benennung der Wiederherstellung des Blutflusses zu standardisieren und beschrieben den Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score (HIGASHIDA et al., 2003) (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6 Definition des TICI Score (HIGASHIDA et al., 2003):**

TICI Score	Definition
0	Keine Perfusion, kein antegrader Fluss hinter dem Verschluss
1	Minimale Perfusion hinter dem initialen Verschluss, aber eingeschränkte distale Füllung der Aufzweigungen mit wenig oder langsamer distaler Perfusion
2a	Perfusion von < 2/3 des Versorgungsgebietes der vormals verschlossenen Arterie
2b	Komplette, aber langsame Perfusion des Versorgungsgebietes der vormals verschlossenen Arterie
3	Vollständige, normale Perfusion mit Füllung aller distalen Aufzweigungen

### 1.5.5. Rehabilitation

Nach einem Schlaganfall werden Patienten mit bestehender Symptomatik in der Regel in einer Rehabilitationseinrichtung (Reha) weiter versorgt. Dort müssen Patienten nach einem Schlaganfall, je nach Symptomatik, vieles wieder neu erlernen, wie Laufen, Sprechen und Handhabungen um alltägliches Leben wieder meistern zu können. Dort werden Patienten in der Regel auch psychologisch be-

treut um zu lernen mit dem Leidensdruck, der mit einer möglichen bleibenden Behinderung durch einen Schlaganfall einhergeht, umzugehen. In den ersten 3 Monaten nach dem Schlaganfall ist die Regeneration am stärksten, aber auch danach geht die Erholung weiter vonstatten, wenn auch langsamer (SUWANWELA & KOROSHETZ, 2007).

Ein interessanter neuer Ansatz um das Laufen nach einer halbseitigen Lähmung wieder zu erlernen und zu verbessern wird von Rondeau et al. beschrieben (RONDEAU et al., 2010). Diese Studie wurde in Québec, Kanada, mit einem speziell trainierten Hund durchgeführt. Dieser Trainingshund wurde in der Reha für das Lauftraining eingesetzt, als Gehhilfe um Gehgeschwindigkeit und Gangbild der Patienten zu verbessern. Vier Personen mit Hemiparese nahmen daran teil, sie trainierten über drei Wochen, vier mal die Woche jeweils 60 Minuten mit dem Hund. Bei normalen Gehstöcken oder Gehhilfen kann man laut der Studie oft ein gewichtsverlagertes Laufen bei den Patienten sehen, sie stützen sich zu sehr auf den Stock, gehen langsamer oder beugen sich nach vorne. Um den Erfolg des Trainings mit dem Hund zu messen wurden das Gangbild beurteilt und die Gehgeschwindigkeit herangezogen. Bei drei von vier Personen war die Gehgeschwindigkeit signifikant erhöht nach dem Training mit dem Hund. Alle vier Patienten zeigten eine Verbesserung ihres Gangbildes und waren deutlich schneller mit dem Hund als mit dem Gehstock. Zusammen mit dem Hund waren die Gehbewegungen flüssiger, man sah ein normales Gangbild und größere Schritte. Insgesamt kam die Studie zu dem Ergebnis, dass ein Trainingshund eine interessante alternative Herangehensweise und ein vielversprechender Ansatz für das Gehtraining in der Reha ist und eine effektive Gehhilfe nach einem Schlaganfall sein kann (RONDEAU et al., 2010).

### **1.6. Carotis T Verschlüsse**

Ein akuter Verschluss der terminalen Aufzweigung der Arteria carotis interna, dem Carotis T, ist eines der schwersten Schlaganfallsyndrome. Ein Carotis T Verschluss steht in Zusammenhang mit großen ischämischen Gebieten, schwerwiegenden neurologischen Defiziten, einer hohen Mortalitätsrate und einem schlechten klinischen Outcome (JANSEN et al., 1995; WUNDERLICH et al., 2005).

Ein Verschluss des Carotis T reduziert die kollaterale Zirkulationskapazität durch den Circulus arteriosus cerebri und geht oft mit einer erheblichen Thrombuslast

einher (JANSEN et al., 1995), so dass bloße Lysetherapie oft unzureichend ist. Die Effektivität einer Therapie mit IV Lyse bezüglich der Rekanalisationsraten ist bei großen Gefäßverschlüssen eher bescheiden (HACKE et al., 1998; MATTLE et al., 2008) und Jansen et al. berichten von einer Rekanalisationsrate von nur 12,5 % bei Carotis T Verschlüssen nach IV / IA Lyse (JANSEN et al., 1995). In einer Studie von Lin et al. (Carotis T) lag die Rekanalisationsrate mit IA Lyse allein bei 17,6 %, wogegen bei Patienten, die mit dem MERCI Retriever und zusätzlicher IA Lyse behandelt wurden, 85,7 % TIMI 2/3 erreichten. Nach einer mechanischen Rekanalisation liegen die Rekanalisationsraten bei Carotis T Verschlüssen zwischen 63 % und 78,6 % (FLINT et al., 2007; SMITH et al., 2008; FESL et al., 2011).

Das klinische Outcome bei Carotis T Verschlüssen ist im Vergleich zu anderen großen Gefäßverschlüssen, wie beispielsweise Mediaverschlüssen deutlich schlechter. In der Multi MERCI Studie (SMITH et al., 2008) beispielsweise wurde bei MCA M1 (Arteria cerebri media, 1. Abschnitt) Verschlüssen ein gutes Outcome (mRS 0-2) von 36 % und bei MCA M2 (2. Abschnitt) Verschlüssen von 50 % erreicht. Und Galimannis et al. (GALIMANIS et al., 2012) berichteten über ein gutes Outcome bei 52,2 % (M1) respektive 64,1 % (M2). Bei Carotis T Verschlüssen rangiert das Outcome (mRS 0-2) nach mechanischer Rekanalisation zwischen 21,4 % und 39 % (FLINT et al., 2007; SMITH et al., 2008; FESL et al., 2011), wogegen nach IV und/oder IA Lyse sogar nur 16 % (JANSEN et al., 1995) respektive 17 % (BECK et al., 2012) der Patienten ein gutes Outcome erreichten. In einer observativen Studie von Wunderlich et al. (WUNDERLICH et al., 2005) wurden Patienten mit einem Carotis T Verschluss mit IV Lyse oder konservativer Therapie (27/42 Patienten) behandelt. Alle Patienten mit konservativer Therapie hatten ein schlechtes Outcome (mRS 3-6). Eine schnelle spontane Rekanalisation wurde bei keinem dieser Patienten beobachtet, sechs Stunden nach Symptombeginn war bei einem Patient (4 %) das Gefäß zum Teil oder vollständig rekanalisiert und nach 24 Stunden bei acht (30 %) Patienten. Dagegen konnte bei der IV Lyse Gruppe eine deutlich höhere Rekanalisationsrate beobachtet werden, bei 5 Patienten (33 %) war das Carotis T schon 30 Minuten nach Symptombeginn zum Teil oder vollständig rekanalisiert und nach 24 Stunden bei insgesamt acht Patienten (53 %). In dieser Gruppe erreichten 20 % der Patienten ein gutes Outcome (mRS 0-2).

Eine fehlgeschlagene Rekanalisation der Arteria carotis interna prognostiziert dazu eine höhere Mortalität nach 90 Tagen (FLINT et al., 2007). Die Mortalitätsraten 90 Tage nach mechanischer Rekanalisation bei Carotis T Verschlüssen liegen zwischen 42,9 % und 46 % (FLINT et al., 2007; SMITH et al., 2008; FESL et al., 2011), mit konservativer Therapie (IV und/oder IA Lyse) wurden Mortalitätsraten bis zu 53 % beschrieben (JANSEN et al., 1995; ZAIDAT et al., 2002).

Die Kombination von IV Lyse und mechanischer Thrombektomie scheint eine effektive Behandlungsstrategie, für akute Verschlüsse großer Gefäße, zu sein. In der Multi MERCI Studie, Teil I (SMITH, 2006) wurde gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit IV Lyse, gefolgt von mechanischer Thrombektomie ein akzeptables Sicherheitsprofil hat. Patienten, die mit mechanischer Embolektomie behandelt werden, haben ein vergleichbares Risiko für Komplikationen wie Patienten, die mit IV, IA oder kombinierter IV und IA Lyse behandelt werden (SMITH et al., 2005). Außerdem sollten Patienten mit einem Schlaganfall aufgrund eines großen Gefäßverschlusses so schnell wie möglich zu einem spezialisierten Schlaganfallzentrum, das mechanische Thrombektomie bereitstellen kann, überwiesen werden (ECKERT, 2009).

## **2. Schlaganfall in der Veterinärmedizin**

### **2.1. Ursachen und Prädisposition**

Schlaganfälle können ischämisch oder hämorrhagisch bedingt sein, wobei letztere deutlich seltener auftreten. Als die häufigsten Ursachen für Schlaganfälle bei Hund und Katze werden Hyperadrenokortizismus, chronische Nierenerkrankungen und Hypertension genannt (GAROSI et al., 2005a; WESSMANN et al., 2009; PUTSCHBACH, 2013). Atherosklerose wird als eine Komplikation einer Hypothyreose und damit als Auslöser von cerebrovaskulären Erkrankungen gewertet (FANKHAUSER et al., 1965; SUZUKI, 1972; PATTERSON et al., 1985; LIU et al., 1986). In einer neueren Studie von Garosi et al. (GAROSI et al., 2005a) wurde die Schilddrüsenfunktion bei 33 Hunden mit ischämischem Schlaganfall getestet und keiner dieser Hunde hatte eine primäre Hypothyreose.

Des Weiteren sind Herzerkrankungen, Hyperthyreose (vor allem bei Katzen) (ALTAY et al., 2011), Diabetes mellitus, Parasitenmigration und parasitäre

Thromben (z.B. bei *Dirofilaria immitis*) (PATTON & GARNER, 1970; KOTANI et al., 1975), Gerinnssel (Tumor-, Fett-, Luft-, Blut-) und septische Emboli ursächlich für ischämische Schlaganfälle (THOMAS, 1996; WEISSMANN et al., 2009). Kent et al. fanden als eine seltene Ursache von Thrombosen beim Hund, einen Verschluss von Blutgefäßen mit neoplastischen Zellen bei Fällen von intravaskulären Lymphomen (KENT et al., 2001). Insgesamt kann jedoch nur in ca. 50 % aller Schlaganfälle überhaupt eine zugrunde liegende Erkrankung gefunden werden (GAROSI et al., 2005a; GAROSI, 2010).

Ursachen für hämorrhagische Infarkte können spontane Rupturen der kleinen Blutgefäße sein (MUHLE et al., 2004; SUBRAMANIAM & HILL, 2005) oder Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen (Rattengift, immunmediierte Thrombozytopenie, Koagulopathien), wie bei Angiostrongylose (GAROSI et al., 2005b; WEISSMANN et al., 2006) (siehe Kapitel 2.1.1.). Auch Hypertension, nekrotisierende Vaskulitis (SASAKI et al., 2003), vaskuläre Malformationen, die eher selten in der Veterinärmedizin vorkommen (WEISSMANN et al., 2009), tumorassoziierte Blutungen (FANKHAUSER et al., 1965; LONG et al., 2003) oder Schädel-Hirn-Traumata sind mögliche Ursachen.

McConnell et al. (MCCONNELL et al., 2005) haben ein gehäuftes Vorkommen männlicher Hunde mit cerebrovaskulären Erkrankungen (58 %) beobachtet und Cavalier King Charles Spaniel (18 %) und Greyhounds (15 %) waren in einer Studie mit 33 Hunden mit Hirninfarkten überrepräsentiert (GAROSI et al., 2005a). Bei Hunden kleinerer Rassen ( $\leq 15\text{kg}$ ) war es wahrscheinlicher, dass sie einen regionalen Kleinhirninfarkt erlitten und Hunde großer Rassen ( $> 15\text{kg}$ ) waren anfälliger für lakunäre Thalamus- oder Mittelhirninfarkte (GAROSI et al., 2005a). Infarkte kommen typischerweise bei mittelalten bis alten Hunden vor (MCCONNELL et al., 2005).

### **2.1.1. Angiostrongylose**

*Angiostrongylus vasorum* (A. vasorum), der französische Herzwurm, ist ein Fadenwurm, der in der rechten Herzkammer und den Pulmonalarterien bei domestizierten Hunden und wildlebenden Verwandten parasitiert. Migrierende Larven von A. vasorum wurden in vielen Geweben gefunden, unter anderem dem Gehirn und Rückenmark, neurologische Symptome können als Folge von Blutungen oder einer Embolie im zentralen Nervensystem auftreten (PERRY et al., 1991;

PATTESON et al., 1993; GAROSI et al., 2005b). Eine Infektion mit *A. vasorum* kann zu Gerinnungsdefiziten führen, dadurch eine intracraniale Blutung auslösen und zu einem hämorrhagischen Infarkt im Hirngewebe führen.

Garosi et al. beschreiben eine Fallserie bei drei Hunden (GAROSI et al., 2005b) mit intracranialen Blutungen. Die Hunde wurden mit subakuten neurologischen Symptomen vorgestellt. Im MRT wurden multiple Hirnblutungen diagnostiziert und ein Gerinnungsprofil zeigte eine Verbrauchskoagulopathie, wie sie bei chronischer disseminierter Gerinnung vorkommt. Bei einem Hund wurden erst postmortem multifokale Infektionsherde mit Nematoden in der Lunge gefunden, nach Untersuchung stellte sich heraus, dass es sich um *A. vasorum* handelte. Bei den anderen beiden Hunden wurde eine Kotuntersuchung nach der Baermann-Wetzel Methode (Larvenauswandlerverfahren) durchgeführt und auch hier bestätigte sich eine *A. vasorum* Infektion. Beide Hunde wurden mit Fenbendazol und einer davon zusätzlich mit einer Plasmatransfusion behandelt. Erneute Gerinnungstests waren innerhalb einer Woche wieder im Normbereich. Die neurologische Untersuchung war bei beiden Hunden innerhalb von sechs Wochen wieder normal. Diese Fallstudie zeigt, dass eine *A. vasorum* Infektion als eine mögliche Ätiologie bei intracranialen Blutungen bei Hunden in Betracht gezogen werden sollte.

Wessmann et al. berichten über Hirn- und Rückenmarksblutungen im Zusammenhang mit einer *A. vasorum* Infektion bei vier Hunden (WEßMANN et al., 2006). Die Hunde wurden mit reduziertem Allgemeinbefinden, Anfällen, Rückenschmerzen und Paresen vorgestellt. Im MRT wurden multifokale Blutungen im zentralen Nervensystem diagnostiziert, bei drei der Hunde wurden Läsionen im Gehirn und bei zwei im Rückenmark gefunden. Der Liquor enthielt hohe Konzentrationen an Proteinen, ein Hinweis auf eine Erythrophagie. Alle Hunde hatten eine Koagulopathie, Lungenblutungen verschiedenen Ausmaßes und in der Kotuntersuchung wurden Larven von *A. vasorum* gefunden.

## 2.2. Symptome

Ein Schlaganfall sollte bei Hunden mit einem perakuten Einsetzen von fokalen und nicht progressiven Gehirnfehlfunktionen in Betracht gezogen werden (GAROSI, 2010). Charakteristischerweise treten die neurologischen Symptome perakut bis akut auf (BOGOUSSLAVSKY et al., 1988), gefolgt von einer kurzen

Plateauphase und nach 24-72 Stunden kommt es gewöhnlich zu ersten Besserungen der Symptome (PLATT & GAROSI, 2003). Selten kann es sekundär zu einem Ödem in den ersten 24-72 Stunden und damit auch erst einmal zu einer Verschlechterung und einem Andauern der Symptomatik über mehrere Tage kommen (KITAGAWA et al., 2005). Die neurologischen Dysfunktionen sind meistens fokal und asymmetrisch und hängen von der Lokalisation und der Ausbreitung der Läsion ab (JOSEPH, 1988; GAROSI et al., 2005a; ALTAY et al., 2011). Diese Anzeichen sind nicht allein typisch für cerebrovaskuläre Erkrankungen oder einen bestimmten Schlaganfalltyp (JOSEPH, 1988).

Läsionen des Vorderhirns können mit Anfällen, Kreislaufen, zentraler Blindheit, kontralateralen Hemiparesen und verzögerten Stellreflexen einhergehen; Kleinhirnläsionen können mit Hypermetrie, Vestibularsyndrom oder Opisthotonus in Verbindung gebracht werden; und Hirnstammläsionen können zu ipsilateralen Defiziten der Hirnnerven, Hemi- oder Tetraparesen und Kopfschiefhaltung führen (JOSEPH, 1988; ALTAY et al., 2011).

In einer Studie von Goncalves et al. (GONCALVES et al., 2011) wurden Hunde in drei Kategorien eingeteilt, je nach Lokalisation des Infarkts im Thalamus beim MRT. Hunde mit paramedianen Infarkten hatten vor allem vestibuläre Dysfunktionen, mit ventrolateralen Läsionen zeigten die Hunde Kreislaufen und hatten kontralaterale propriozeptive Defizite und mit dorsalen ausgedehnten Läsionen wurden Hunde mit Ataxie, Kreislaufen und kontralateralen Einschränkungen des Drohreflexes vorgestellt.

Beim hämorrhagischen Infarkt kann es anfänglich zu einer signifikanten, progressiven Verschlechterung der Symptome kommen, meist als Konsequenz eines sich entwickelnden, erhöhten intracranialen Druckes (PUTSCHBACH, 2013). Typische klinische Anzeichen für Hämatome sind Anfälle und Verwirrtheit (PLATT & GAROSI, 2003).

Bilden sich bei einem Gehirninfarkt die neurologischen Ausfallserscheinungen innerhalb von 24 Stunden wieder vollständig zurück spricht man nicht von einem Schlaganfall sondern von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), einer vorübergehenden Durchblutungsstörung der Gehirns (DE RISIO & PLATT, 2010; GAROSI, 2010).

### 2.3. Diagnose und Differentialdiagnosen

Zur Diagnostik geeignet sind vor allem MRT und CT, mit Hilfe dieser Bildgebung ist es möglich Differentialdiagnosen auszuschließen, die Diagnose Infarkt zu bestätigen und die genaue Lokalisation und Ausbreitung der Läsion zu bestimmen (WESSMANN et al., 2009). Das MRT ist dabei die deutlich sensitivere Diagnostik und erste Wahl zur Früherkennung von Infarkten, erste Veränderungen sind hier schon nach einer Stunde sichtbar, während das CT innerhalb der akuten Phase in der Regel noch unauffällige Befunde liefert (BRANT-ZAWADZKI et al., 1986; GAROSI & MCCONNELL, 2005).

Das Diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT) verbessert die Frühdiagnostik und die Sensitivität und Spezifität bezüglich akuter Infarktdiagnostik (WESSMANN et al., 2009). Auch das Alter der Infarkte kann mit MRT-Techniken bestimmt werden. Häufige Lokalisationen für Infarkte sind nach Platt und Garosi der Nucleus caudatus, die tiefen mittleren Thalamuskerne und die graue Substanz, aber auch jede andere Lokalisation ist möglich (PLATT & GAROSI, 2003). Perfusions-gewichtetes MRT (PW-MRT) kann zusätzlich zu DW-MRT eingesetzt werden und zeigt das Volumen des unversorgten Gewebes im ischämischen Kern und der umgebenden Penumbra (WESSMANN et al., 2009).

Angiographie kann beim ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden, beispielsweise um eine vaskuläre Malformationen zu erkennen und Gradientenechosequenzen werden zur Diagnostik von hämorrhagischen Schlaganfällen empfohlen (MCCONNELL et al., 2005; WESSMANN et al., 2009).

Zusätzlich zur bildgebenden muss eine weiterführende Diagnostik für die zugrunde liegende Ursache des Infarkts durchgeführt werden. Beispielsweise ein Tumorscreening, multiple Blutdruckmessungen, Kotuntersuchungen (auf Angiostrongylus vasorum (GAROSI et al., 2005b; WESSMANN et al., 2006)), ein großes Labor, Urinuntersuchung, Untersuchungen auf endokrine Erkrankungen, Herzabklärung mit Elektrokardiogramm und ein Gerinnungsprofil (GAROSI, 2010). Eine Liquorpunktion wird die Diagnose Infarkt nicht bestätigen, kann aber helfen eine entzündliche Erkrankung auszuschließen (THOMAS, 1996).

Als Differentialdiagnosen kommen Neoplasien, ein Schädel-Hirn-Trauma und ein entzündliches Geschehen in Frage (PUTSCHBACH, 2013). Auch beim Vestibularsyndrom werden gleiche bzw. ähnliche neurologische Symptome gezeigt wie

bei einem Schlaganfall.

## 2.4. Therapie

Derzeit ist keine spezifische Therapie beim Schlaganfall bei Hund und Katze bekannt, die den Ausgang positiv beeinflusst, jedoch erholen sich die meisten Tiere allein mit guter Pflege innerhalb von einigen Wochen (GAROSI et al., 2005a). Zusätzlich muss, wenn möglich, die zugrunde liegende Ursache therapiert werden (GAROSI & MCCONNELL, 2005). Ziel einer symptomatischen Therapie ist es den arteriellen Blutfluss und damit auch die Durchblutung des ZNS aufrecht zu erhalten. Durch eine adäquate Geweboxygenierung, der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdruckes bzw. gegebenenfalls der angemessenen Regulation des Blutdruckes bei Hypertension und dem Managen von neurologischen (z.B. epileptischen Anfällen) und nicht-neurologischen Komplikationen wird ein weiterer Gewebsuntergang verhindert (GAROSI et al., 2005a).

Eine thrombolytische Therapie mit tPA ist aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos und des engen Anwendungs-Zeitfensters (nur sinnvoll innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik) in der Tiermedizin sehr umstritten (WESSMANN et al., 2009). Gesicherte Erkenntnisse darüber ob, durch entsprechende Präparate, Thromben beim Hund überhaupt aufgelöst werden können, fehlen (ANONYMUS, 2013). Eine fibrinolytische Therapie mit tPA wurde in der Veterinärmedizin bei Aortenthrombosen angewendet, 50 % der hierbei behandelten Katzen erleiden eine Rethrombose trotz anschließender Therapie mit Aspirin (PION, 1988). Und es gibt eine Studie über die Anwendung von tPA bei Katzen mit ischämischem Myocardinfarkt (LEFER et al., 1988), mit dem Ergebnis, dass tPA in Kombination mit einem Thromboxan-Synthetasehemmer das Ausmaß des Schadens in ischämischem, myokardialem Gewebe reduzieren kann. Weder tPA noch Thromboxan-Synthetasehemmer allein konnten den Anteil an nekrotischem Gewebe im ischämischen Myocard verkleinern.

Eine prophylaktische Therapie mit Aspirin kann versucht werden, jedoch gibt es noch keine kontrollierten Studien, die eine Aussage über die Wirkung zulassen (GAROSI & MCCONNELL, 2005; GAROSI, 2010).

Corticosteroide haben keinen nachgewiesenen positiven Effekt und wirken sich eher negativ wegen möglicher Komplikationen (Infektionen, gastrointestinale Probleme, Hyperglykämie) aus (GAROSI & MCCONNELL, 2005). Hypergly-

kämie hat einen negativen Einfluss auf das Outcome bei Hunden mit Kopfverletzungen und sollte deshalb vermieden werden (SYRING et al., 2001). Des Weiteren führt Hyperglykämie bei experimenteller intracranialer Blutung zu schwerwiegenden Hirnödemen und damit zum Zelltod um die Hämatome herum (SUBRAMANIAM & HILL, 2005). Tiere mit hämorrhagischen Infarkten müssen intensiv überwacht werden und, bei bestehendem erhöhten intracranialen Druck, aggressiv mit einer hirndrucksenkenden Therapie (Mannitol oder hypertone NaCl, Oberkörperhochlage) behandelt werden (BAGLEY et al., 1996).

Eine mechanische Rekanalisation, beispielsweise mit Stentretrievern, wurde beim Tier bisher noch nicht beschrieben, auch nicht im Tiermodell.

## 2.5. Prognose

Die Prognose ist abhängig von der Schwere der neurologischen Defizite, der Lokalisation und Ausdehnung des Infarktes und einer möglichen zugrunde liegenden Ursache (GAROSI & MCCONNELL, 2005). Generell ist die Prognose als günstig anzusehen, wenn keine ursächliche Erkrankung gefunden werden kann (WESSMANN et al., 2009) und die meisten Tiere erholen sich innerhalb von einigen Wochen. Tiere, bei denen eine Grundursache identifiziert werden konnte, haben im Schnitt eine kürzere Überlebensdauer und ein erhöhtes Risiko, erneut einen Infarkt zu erleiden (GAROSI et al., 2005a). Auch Restsymptome können, je nach Ausmaß und Ort der Gehirnläsion, durchaus bestehen bleiben. Tiere mit einem hämorrhagischen Infarkt weisen im Schnitt eine höhere Mortalitätsrate auf (BOGOUSSLAVSKY et al., 1988; GAROSI, 2010; GREDAL et al., 2013).

In einer Studie von Garosi et al. (GAROSI et al., 2005a) wurden die beschriebenen Fälle mindestens drei Monate weiter verfolgt, 23/33 Hunden überlebten den Schlaganfall, sieben davon hatten ein exzellentes Outcome, was bedeutete, dass die Hunde nach der Episode neurologisch wieder normal waren. Neun Hunde hatten ein gutes Outcome, sie waren neurologisch immer noch auffällig, aber die Symptome hatten sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Hirninfarktdiagnose gebessert. Sieben Hunde hatten ein schlechtes Outcome, hier besserte sich ihr Zustand nicht oder sie zeigten wiederkehrende neurologische Symptome aufgrund von vermuteten oder bestätigten nachträglichen Infarkten. 10/33 Hunden verstarben, fünf wurden euthanasiert weil sich die Symptome nicht besserten und fünf starben oder wurden wegen der Schwere der Grunderkrankung eingeschläfert.

Gredal et al. untersuchten das Überleben und klinische Outcome von 22 Hunden mit einem ischämischen Schlaganfall, der mit Hilfe von MRT diagnostiziert wurde, dabei hatten die Hunde eine ausreichende bis gute Prognose (GREDAL et al., 2013). Trotzdem sollten laut Gredal et al. die Besitzer über das Risiko eines akuten Todes innerhalb der ersten 30 Tage und der Möglichkeit von erneuten neurologischen Vorfällen im Falle des initialen Überlebens aufgeklärt werden. Die Sterblichkeit war in dieser Studie bei Läsionen der rechten Seite erhöht. Das klinische Outcome war bei sieben Hunden exzellent, bei ihnen besserten sich die Symptome deutlich oder verschwanden ganz innerhalb des ersten Monats. Bei zwei dieser Hunde wurde von den Besitzern ein Mangel an Selbstvertrauen als andauerndes Symptom beschrieben. Zwölf Hunde hatten ein schlechtes Outcome, fünf dieser Hunde (23 %) starben innerhalb von 30 Tagen an den Folgen des Schlaganfalls und sieben zeigten erneut akute neurologische Symptome innerhalb der Nachbeobachtungszeit, davon wurde bei zwei Hunden ein erneuter Infarkt im MRT bestätigt (7-8 Monate nach dem ersten Schlaganfall), die anderen fünf wurden eingeschläfert wegen eines vermuteten erneuten Schlaganfalls. Die Zeit vom ersten, mit MRT bestätigten, Schlaganfall bis zum zweiten, vermuteten oder bestätigten, Schlaganfall variierte zwischen 6 und 17 Monaten (Mittelwert 9,8 Monate; Medianwert 8 Monate). Insgesamt starben dreizehn Hunde, die die ersten 30 Tage zunächst überlebten, vor dem Ende der Studie (mediane Überlebenszeit 505 Tage), sieben wurden euthanasiert wegen erneuter neurologischer Symptome, einer wurde eingeschläfert wegen einer Lebererkrankung und einer wegen Arthritis, bei drei Hunden blieb die Todesursache unbekannt. Vier Hunde waren am Ende der Studie immer noch am Leben. Die Seite der Läsion war ein statistisch signifikanter Einflusswert auf das Überleben 30 Tage nach dem Schlaganfall. Hunde mit einer Läsion der linken Seite hatten eine 16,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben ( $p = 0,002$ ). Bei einer Läsion der linken Seite betrug die mediane Überlebenszeit 602 Tage während es bei einer Läsion der rechten Seite nur 24 Tage waren.

## 2.6. Rückenmarksinfarkte

Die fibrocartilaginöse embolische Myelopathie (FCEM) ist ein bei Hunden und Katzen bekanntes Syndrom mit einer akuten Ischämie des Rückenmarks und daraus resultierenden Rückenmarksinfarkten. Ätiologisch kommt der Infarkt durch eine Embolisation der Rückenmarksgefäße mit fibrocartilaginösem Material, aus

dem Nucleus pulposus der Bandscheiben, zustande (HAWTHORNE et al., 2001; NAKAMOTO et al., 2009; DE RISIO & PLATT, 2010). Die genaue Pathogenese dieser Erkrankung ist aber nach wie vor unklar (NAKAMOTO et al., 2008; DE RISIO & PLATT, 2010). Beim Menschen wurde erstmals 1961 über diese Erkrankung berichtet und bis heute sind nur wenige Fälle beschrieben (MCLEAN et al., 1995; DAVIS & KLUG, 2000; RUGILO et al., 2003). Griffiths berichtete 1973 erstmals über einen Fall von FCEM beim Hund (GRIFFITHS, 1973) und es gibt Berichte über einzelne Fälle bei verschiedenen Tierarten (ADASKA & LYNCH, 2004; LANDOLFI et al., 2004; SEBASTIAN & GILES, 2004; RICCI et al., 2010).

Die klinische Präsentation kann ähnlich sein wie bei anderen akuten Erkrankungen des Rückenmarks, beispielsweise ein Trauma oder Bandscheibenvorfall (TURNER et al., 1995). Symptomatisch stehen neurologische Symptome, je nach Lokalisation (Abschnitt und Seite des Rückenmarks) und Ausmaß der Läsion, im Vordergrund.

Es gibt keinen diagnostischen Test für dieses Krankheitsbild, eine definitive Diagnose ist ausschließlich histopathologisch möglich (DUNIE-MERIGOT et al., 2007). Antemortem kann man die Krankheit nur per Ausschlussverfahren diagnostizieren. Der diagnostische Plan sollte eine ausführliche neurologische Untersuchung, eine Liquoranalyse und ein CT bzw. MRT beinhalten (ABRAMSON et al., 2005; GRUNENFELDER et al., 2005; DE RISIO & PLATT, 2010). Vor allem das MRT kann bei der Diagnose einer ischämischen Myelopathie helfen und Differentialdiagnosen ausschließen. Differentialdiagnostisch müssen unter anderem Traumata, thrombotische Embolien (eventuell in Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie), Neoplasien, Myelitis und ein Bandscheibenvorfall in Betracht gezogen werden.

Bei einer FCEM sind die neurologischen Defizite und die Prognose abhängig von der anatomischen Lage und Ausdehnung des Infarkts im Rückenmark (LITTLE, 1994; DE RISIO & PLATT, 2010). Einige Berichte beschreiben einen negativen prognostischen Faktor der FCEM inklusive einem Verlust des Tiefenschmerzes, Liquorveränderungen, einer Schwellung des Rückenmarks und keiner Verbesserung innerhalb der ersten beiden Wochen der Erkrankung (CAUZINILLE & KORNEGAY, 1996; GANDINI et al., 2003). Das Fehlen des Tiefenschmerzes nach einer Rückenmarksverletzung ist ein Hinweis auf eine schlechte Prognose

und steht signifikant in Zusammenhang mit einer bilateralen Schädigung der grauen und weißen Substanz (GANDINI et al., 2003).

In einer retrospektiven Studie von Dunié-Mérigot et al. (DUNIE-MERIGOT et al., 2007) wurden 26 Fälle von Hunden mit Verdacht auf FCEM untersucht. Dabei haben die Autoren beobachtet, dass 67 % der Patienten nach 30 Tagen eine Verbesserung ihrer Symptome zeigten und 88 % der vormals gehunfähigen Patienten ihre Gehfähigkeit zurück erlangt hatten. Auch Patienten mit Läsionen der grauen und weißen Substanz zeigten Anzeichen eines neurologischen Fortschritts.

In einer Studie von Dasari et al. (DASARI et al., 2007) wurden bei Versuchsratten bei einer Rückenmarksverletzung humane mesenchymale Nabelschnurstammzellen eingesetzt, was zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Funktionen führte. Chung et al. (CHUNG et al., 2013) transplantierten erstmals humane mesenchymale Nabelschnurzstammzellen in das Rückenmark eines Hundes mit Verdacht auf FCEM. Auch hier verbesserten sich die motorischen Funktionen und deshalb sind Chung et al. der Meinung, dass diese Therapieform einen positiven Effekt auf FCEM-Patienten mit einem Verlust des Tiefenschmerzes haben kann.

### **III. PUBLIKATION**

Das folgende Manuskript “Mechanical Thrombectomy in acute occlusion of the carotid-T: a retrospective single center study in 51 patients” wurde am 3. Juli 2014 von „Clinical Neuroradiology“ zur Veröffentlichung angenommen.

The following manuscript entitled “Mechanical Thrombectomy in acute occlusion of the carotid-T: a retrospective single center study in 51 patients” has been accepted for publication in „Clinical Neuroradiology“ on July 3rd, 2014.

Submitted: 26 February 2014 / Accepted: 3 July 2014.

Clin Neuroradiol DOI 10.1007/s00062-014-0322-6

Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.

Clinical Neuroradiology is the official Journal of the German, Austrian and Swiss Societies of Neuroradiology.

## **Mechanical thrombectomy in acute occlusion of the carotid-T: a retrospective single center study in 51 patients**

Daniela Frahm<sup>1</sup>, Silke Wunderlich<sup>2</sup>, Mirjam I. Schubert<sup>1</sup>, Holger Poppert<sup>2</sup>, Justus F. Kleine<sup>1\*</sup>, Sascha Prothmann<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany;

<sup>2</sup> Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Neurological Clinic and Policlinic, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

\* Justus F. Kleine and Sascha Prothmann contributed equally to this work.

**Short title:** Mechanical Thrombectomy in acute occlusion of the carotid-T

**Key words:** Mechanical thrombectomy · Acute ischemic stroke · Carotid T occlusion · Endovascular therapy · Recanalization · Outcome

## ***Abstract***

### **Background and Purpose**

Acute occlusion of the carotid-T is associated with large ischemic lesions, poor outcome and up to 53% mortality with conservative therapy. Endovascular mechanical thrombectomy (EMT) is a promising alternative treatment of large vessel occlusion. Here, we examine feasibility, safety and efficiency of EMT in acute ischemic stroke due to carotid-T-occlusion.

### **Methods**

Single center, retrospective analysis of 51 consecutive patients with acute occlusion of the carotid-T, treated by EMT within six hours after symptom onset. Most patients (42/51) were treated with stentretrievers, 33 with stentretrievers only. Recanalization was assessed by the TICI score. Early and mid-term clinical outcome was evaluated by NIHSS- and mRS-scores, respectively.

### **Results**

Successful recanalization (TICI 2b/3) was achieved in 78.4% (40/51). Good clinical outcome (mRS 0-2) was observed in 24.4% of patients, and only in patients treated successfully (TICI 2b/3). Stentretrievers yielded higher recanalization rates, and better clinical outcomes than non-stentretriever devices. Twelve patients died (29.3%) during the 90-day observation period. Clinically relevant procedure-related complications occurred in two patients, consisting in one vessel perforation with a microwire, and one symptomatic parenchymal haemorrhage after initiation of antiplatelet therapy following the inadvertent detachment of a stentretriever. Another symptomatic haemorrhage, not directly procedure-related, occurred in one additional patient.

### **Conclusion**

EMT in acute carotid-T-occlusion is efficient, yielding high recanalization rates, and reasonably safe, with a low rate of clinically relevant complications. Successful recanalization seems to be a prerequisite for good clinical outcome in this severe condition.

## ***Introduction***

Acute occlusion of the terminal bifurcation of the internal carotid artery (ICA), the "carotid-T", is among the severest stroke syndromes, associated with large ischemic areas, severe neurological deficits and poor clinical outcome [1, 2]. With conservative treatment, mortality rates up to 53% [1-3] have been reported. Presently, intravenous thrombolysis with rTPA (i.v.-rTPA) is the standard recanalizing treatment targeting carotid-T-occlusions. Successful recanalization is associated with higher chances for good clinical outcome [4]. The efficacy of i.v.-rTPA in terms of recanalization rates in large vessel occlusion, however, is modest [5-9]: although delayed recanalization rates (24h after i.v.-rTPA) of up to 59-66% [3] have been reported in ICA-occlusion [10], the presumably more relevant rate of *early* recanalization is much lower, at about 4 to 12% [11, 12].

Several trials on endovascular mechanical thrombectomy (EMT) employing different thrombectomy devices such as the MERCI-retriever, the Penumbra aspiration system [13-16], and, in particular and more recently, so-called "stentretrievers" like the Solitaire reported promising results, with much higher recanalization rates in major vessel occlusions. Data on the clinical outcome after EMT in intracranial ICA- [13, 17-19], and, in particular, carotid-T-occlusion, however, is limited, in the latter to two retrospective studies [19, 20], a subgroup analyses of a larger case series [21], and the Multi-MERCI-trial, which specifically investigated the MERCI-retriever [13].

In the present study, we analyse technical success and clinical outcome of a relatively large series of patients with acute carotid-T-occlusion treated by EMT, mostly with stentretrievers.

## ***Methods***

### **Patients**

From the prospective stroke data base run by our institution (a tertiary care university hospital with a dedicated stroke centre and 24/7 neurointerventional service) we selected all consecutive patients subjected to EMT in the period from 08/2007 to 04/2012 with (i) acute ischemic stroke due to (ii) complete carotid-T-occlusion, as diagnosed by initial CT-angiography and subsequently confirmed by

the first diagnostic series of digital subtraction angiography (DSA) during the interventional procedure; (iii) presentation within 6 h after symptom onset. According to institutional policies, all patients with proven carotid-T occlusion presenting within the 6 h time limit were eligible for EMT, unless initial imaging revealed extensive early ischemic signs or infarct demarcation. No age limits were applied. 51 patients meeting these criteria were treated during the observational period and are included in the present study.

#### Therapeutic regime and endovascular procedures

All patients were subjected to a native cranial CT-scan and CT-angiography immediately after presentation and initial neurological examination. “Bridging” therapy with i.v.-rTPA (0.9 mg/kg BW, max 90 mg) was then initiated in all eligible patients. Endovascular therapy was performed under general anesthesia on a biplane system (Allura Xper FD20/10, Philips, Amsterdam, The Netherlands) by one of four neuroradiologists according to established techniques. Via an 8F guide catheter, an aspiration catheter and a microcatheter were advanced to the occlusion site. No balloon-equipped guide catheters were used. Once the thrombus was reached, it was either fragmented and aspirated (Penumbra aspiration system), or passed by the microcatheter and mechanically extracted after deployment of the retriever system. Table 1 lists the various devices, which were in use. The sample includes nine patients, from the beginning of the series, who were treated with non-stentretriever devices only, and another 9 patients, in whom stentretrievers were used as an adjunct to non-stentretriever devices. Over short time, stentretrievers became the dominant class of devices for EMT in our institution, and 33 procedures of the present series were performed with stentretrievers only. Additional intraarterial thrombolysis was applied in 8 cases at the discretion of the acting neurointerventionalist (Table 2). In four instances, a stent was permanently implanted into the extra- or intracranial ICA or the MCA.

#### Technical and clinical assessment

Recanalization was rated according to the Thrombolysis in Cerebral Infarction Score (TICI) [22]. Successful recanalization was defined as TICI 2b or 3 (TICI 2b: > 2/3 of the affected territory reperfused). Procedural complications were defined as any device-related complication (vascular perforation, arterial dissection or thrombus dislocation into an initially uninvolved vascular territory)

and any other adverse event directly related to the procedure (e.g. relevant groin hematoma) associated with an NIHSS-score deterioration of  $\geq 4$  points or requiring surgical intervention. Postinterventional CT or MRI scans were acquired in case of clinical worsening, and routinely in all patients 12 h after the intervention. Symptomatic intracranial haemorrhage (SICH) was defined as any haemorrhage associated with a  $\geq 4$ -point deterioration of the NIHSS score within 24 hours.

NIHSS-scores were assessed by trained neurologists at presentation and at discharge from our hospital. In 10 patients, NIHSS data could not be retrieved. Early neurological improvement was defined as an NIHSS-decrease of at least 4 points and “excellent recovery” as a decrease of at least 10 points [13]. Mid-term functional outcome was measured by the modified Rankin Scale (mRS). The mRS was evaluated at three months after the intervention by standard interview ( $n = 15$ ) or, alternatively, derived from the medical reports of the respective rehabilitation facilities ( $n = 26$ ). In 10 patients, mRS data could not be obtained in this retrospective analysis.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (release 20.0.0, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany). Analyses included descriptive statistics,  $\chi^2$  and Fisher's exact tests, and nonparametric Mann-Whitney-U test with two independent samples. Correlations between non-normally distributed variables were assessed by Spearman's rank order correlation coefficient. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## **Results**

51 patients were included in this study. Patient demographics, baseline characteristics and technical and clinical outcome data are summarized in Table 2.

### Technical results

Overall, successful recanalization (TICI 2b/3) was achieved in 40 of 51 patients (78.4%). Considerably higher recanalization rates were achieved in procedures in which stentretrievers were employed (85.7%) than in procedures without

stentretrievers (44.4%,  $p = 0.015$ ). There was a trend towards higher recanalization rates after bridging with i.v.-rTPA, but this was not statistically significant.

Time from symptom onset to the beginning of the procedure averaged 209.9 min (median 185.5 min, range 80-404 min), with no significant difference between patients who were and were not successfully recanalized. The mean procedure duration from groin puncture to final recanalization status in TICI 2b/3 patients was  $87 \pm 58$  min. Procedures in which recanalization failed (TICI 0-2a) tended to take longer ( $118 \pm 86$  min,  $p = 0.16$ ). Likewise, the use of more than one thrombectomy device (23 of 51 patients, 70% TICI 2b/3), and the additional administration of intraarterial rTPA (8 of 51 cases, 63% TICI 2b/3) were both, though non-significantly, associated with somewhat lower recanalization rates.

### Clinical outcome

Overall, the median NIHSS at presentation was 18 (range 3-35, Table 2). After EMT, the NIHSS improved to a median of 8 at discharge across all patients (range 0-23). Early NIHSS improvement ( $\Delta$  NIHSS  $\geq 4$ ) was observed in 52.9% of TICI 2b/3 patients, but in only 22.2% after failed recanalization (Table 2). Moreover, “excellent recovery” ( $\Delta$  NIHSS  $\geq 10$ ) was achieved by 23.5% of patients after successful, but in none after failed recanalization. Accordingly, there was a significant correlation between TICI-scores and NIHSS-improvement ( $p = 0.032$ , Spearman).

Good clinical outcome (mRS  $\leq 2$ ) was achieved by 24% of patients for whom mRS-data were available. 36.6% had a poor outcome (mRS 5-6), and overall mortality (mRS = 6) was 29.3% (Table 2, Figure 1). Most importantly, good clinical outcome was attained solely after successful recanalization (29.4% of TICI 2b/3 patients vs. 0% of TICI 0-2a patients). In contrast, the rate of poor clinical outcome (mRS 5-6) and, in particular, overall mortality were not significantly different between TICI 0-2a and TICI 2b/3 patients (28.6% vs. 38.2%, and 18.2% vs. 15%, respectively).

Procedures with stentretriever employment yielded better clinical results than procedures without. Early NIHSS improvement ( $\Delta$  NIHSS  $\geq 4$ ) was observed in 50%, and “excellent recovery” ( $\Delta$  NIHSS  $\geq 10$ ) in 22.2% of cases, in which stentretrievers had been used, but in only 28.6%, and 0%, respectively, after

procedures without stentretrievers. Good mRS-outcome was observed in 28.6% after stentretriever-procedures, but never after interventions without stentretriever employment. Owing to the small number of procedures without stentretriever employment, these differences did not reach statistical significance.

Longer procedural duration was associated with worse clinical mid-term outcome ( $p < 0.01$ , Spearman). In contrast, data showed no significant correlation between clinical outcome and the time from symptom onset to final recanalization status in both the entire sample and, specifically, also TICI2b/3 patients.

#### Procedural complications / Haemorrhage

Directly procedure-related complications occurred in 8 patients (15.7%) but all but two were clinically insignificant according to predefined criteria. Clinically insignificant complications consisted in small subarachnoid haemorrhages (SAH,  $n = 2$ ), dissection of the internal carotid artery ( $n = 2$ ), in one case requiring stenting, but with no discernable impact on outcome, and 2 instances of thrombus dislocation. In both these cases the dislocated thrombus could be retrieved by additional thrombectomy manoeuvres, leaving no evidence of related infarction in subsequent control imaging. As a relevant complication, vessel perforation by the microwire occurred in one TICI 2a-patient, who subsequently died with malignant hemispheric infarction. Although the perforation induced only minor SAH, which did not lead to a recognizable further short-term (within 24 h) deterioration of the heavily compromised patient (pre-interventional NIHSS 35) and hence did not qualify as SICH, it cannot be excluded that this event contributed to the fatal outcome. Finally, the most severe complication resulted from an inadvertent detachment of a stentretriever, apparently due to a break of the attachment point at the distal end of the carrier wire. This patient was treated by tiofibran to prevent clot formation in the inadvertently deployed stent, and subsequently developed severe haemorrhage leading to death. Another - post-procedural, not device-related – SICH occurred in one additional patient who was under full-dose anticoagulatory therapy with phenprocoumon, a warfarin analogon, prior to therapy.

## ***Discussion***

The present analysis assessed efficiency, safety, and clinical results of EMT in carotid-T-occlusion. The main findings can be summarized as follows: 1. EMT was technically efficient, with an observed overall recanalization rate of almost 78% in our series. 2. Stentretrievers were more efficient than previous devices, with successful recanalization achieved in 85.7% as compared to 44.4% in the present sample. 3. EMT appeared to be reasonably safe, with a low rate of clinically relevant procedural complications. 4. Excellent neurological recovery and good mid-term functional outcome were observed only after successful recanalization.

The overall recanalization rate of 78.4% TICI2b/3 is considerably higher than that of the carotid-T-occlusion subsample of the multi-MERCI-trial (65% TIMI 2-3) [13], of a smaller retrospective study also using the MERCI-retriever (46.2% TIMI 2-3) [20], and of two more recent studies using various modes of endovascular therapy, who reported 62.7% and 70% TIMI 2-3 for their (partially overlapping) carotid-T subsamples [21, 23]. Since a substantial proportion of TIMI 2 patients would probably not meet the more stringent criterion of “success” according to the TICI scale applied here (TICI 2b/3), the actual discrepancy between our and these previous data is likely to be higher than suggested by the numerical differences alone.

The higher technical success rate in our sample can be attributed to the equipment employed. In contrast to those previous studies, stentretrievers were used in the large majority of our procedures. Stentretrievers have been shown to be technically more effective (and to yield better clinical results) than the MERCI-retriever in randomized trials [24, 25], and are widely considered the most advanced class of thrombectomy devices available. Corroborating this notion, recanalization rates reached with stentretrievers were almost twice as high as that of previous devices in our series. Additional thrombolytic therapy, either i.v. or i.a., yielded no significant improvement of recanalization rates, in line with previous findings [23].

The recanalization rates observed here in carotid-T-occlusion, in particular the 85.7% TICI2b/3 achieved with stentretrievers, are similar to recanalization rates generally reported for EMT with stentretrievers, for instance in the MCA, which

are in the range of 70 to 90% [24, 26, 27]. This is distinct from systemic thrombolysis, in which recanalization rates are not only substantially lower - early recanalization rates with i.v.-rTPA alone are in the order of 30% for the MCA and of 4-10% for the ICA [11, 12] - but also depend strongly on thrombus size and, consequently, on the site of occlusion [28, 29]. This discrepancy can be said to reflect the different working principle of the approaches: stentretrievers are designed to engage and retract the thrombus, if possible, as a whole, rather than to fragment or dissolve it. Moreover, stentretrievers are available in different sizes, which, to some degree, adapt to different vessel (and hence thrombus) diameters. It seems possible, that technical evolution may lead to further diversification of thrombectomy equipment, leading to more specific devices that better suit different vessel anatomies and thrombi with different mechanical properties, thus further enhancing technical efficiency.

The potential benefits of EMT have to be weighed against its inherent risks. Our data indicate that EMT in carotid-T-occlusion has acceptable safety, when preferentially conducted with stentretrievers, confirming previous reports on stentretrievers that did not focus on carotid-T-occlusions [24-26]. Specifically, the rate of SICH was low at 3.9%, and only one of the two instances of SICH occurred in the wake of a device-related complication, following the initiation of antiplatelet therapy after inadvertent deployment of a solitaire-device. Of note, the EMT-dedicated Solitaire device has meanwhile been technically modified and does no longer include a detachment zone as a potentially weak spot, further reducing the risk of such complications.

In our study, TICI 0-2a-patients were on average significantly older than patients with successful recanalization (Table 2). This finding may be related to the often more elongated and tortuous vessels of older patients, which can make endovascular access more difficult and might interfere with device deployment and the mechanical properties of the retriever system. However, a comparable age-dependency of recanalization rates has not been observed in previous EMT-studies [30, 31], and unless confirmed by future trials, this finding should not be overemphasized. Indeed, a satisfactory recanalization rate of 64.3% was still observed in older patients ( $> 80$  y). From another perspective, the lower age of TICI 2b/3-patients might raise concern, that their relatively favourable outcome was rather age-related than due to recanalization. However, there were TICI 2b/3

patients of advanced age ( $> 80$ ,  $n = 2$ ) who achieved good clinical outcome and thus potentially benefitted from successful recanalization. Moreover, in a simple, bivariate logistic regression model using age and recanalization success as covariates, both variables were independently associated with good clinical outcome ( $p < 0.05$ ).

In our sample, the overall rate of good clinical outcome was 24.4%. In spite of our higher recanalization rates, this rate is in a similar range as reported in previous studies for various recanalizing treatment modalities in carotid-T-occlusion including the MERCI-retriever (33%) [13], i.a. thrombolytics (12-17%) [1, 32], combinations of i.a. thrombolysis and various modes of EMT (13.3 to 23%) [19-21, 23] and i.v.-rTPA (12 to 20%) [2, 3, 10]. Thus, there is a discrepancy between high recanalization efficiency and comparably modest clinical outcome after EMT. Notwithstanding the fact, that there is no one-to-one relationship between recanalization success and clinical outcome, however, our data clearly corroborate the importance of recanalization in carotid-T-occlusion. Outcome data after recanalizing treatments are substantially better than with purely conservative therapy, for which the likelihood to regain functional independency has been shown to be practically zero [2, 10]. In our study, none of the patients, in whom recanalization failed, showed “excellent recovery” or had a good medium term functional outcome (mRS 0-2). That recanalization is associated with better clinical outcome has been shown for various treatment modalities and different vascular occlusion patterns in the large-scale meta-analysis of Rha and Saver [4], and was also observed previously in carotid-T-occlusion [2, 23]. Of note, the higher technical efficiency of stentretrievers seemed to result in better clinical outcome scores in comparison with other devices, although these effects did not reach statistical significance, presumably owing to the low number of interventions performed without stentretrievers.

In our sample, observed mortalities after successful and after failed recanalization were almost equal. This may raise concern that the relatively high recanalization rates were achieved only by unduly aggressive interventional approaches, at the cost of severe, sometimes lethal, side effects. This, however, is unlikely for several reasons: First, clinically relevant procedural complications were equally low in both TICI 0-2a- and TICI 2b/3-patients. Second, procedures took longer, and more devices were employed, on average, in TICI 0-2a patients, indicating

that recanalization failed in these patients in spite of extended efforts and the use of more complex, and hence more complication-prone interventional approaches. Third, and most importantly, at 29.3%, overall mortality in our sample is actually relatively low. For instance, it is considerably lower than the 45% observed in the carotid-T-subsample of the multi-MERCI-trial [13], and also lower than in multiple previous studies on various treatment modalities in carotid-T-occlusion, including purely conservative treatment and systemically applied rTPA, which reported mortality rates of 37.3 to 53% [1, 20, 21, 32]. Thus, it can be said that mortality was relatively low in our sample even after failed recanalization, rather than unacceptably high in spite of successful recanalization.

The present study is a retrospective observational study and has corresponding limitations. Outcome data are partially incomplete. Stentretrievers were used in the great majority of cases, but interventional procedures were not standardized and consequently heterogeneous. Clinically relevant procedural complications were rare, but we cannot exclude that there are additional EMT-associated negative side effects which might contribute to the discrepancy between high recanalization rates and relatively modest clinical outcome. In this context, the observed correlation between longer procedural duration and less favourable outcome needs to be considered again: although we clearly favour the explanation, that this relation simply reflects the extended attempts of interventionalists to achieve recanalization in more difficult and unfavourable cases (see above), it cannot be excluded that overly persistent efforts and associated factors (e.g. prolonged global anesthesia) do have, by themselves, relevant negative side effects, especially if they eventually fail. It remains a challenge for future studies and for interventionalists to establish reliable criteria for when to initiate or to refrain from EMT, but also for when to terminate, if chances to succeed turn out to be low. All in all, the present data cannot conclusively prove that the higher recanalization rates achievable with EMT bring significant clinical benefit (in comparison with i.v.-rTPA). On the other hand, our outcome data compare favourably with previous carotid-T case series employing systemic thrombolysis, and there is no evidence for frequent and grave deleterious side effects of EMT that might outweigh the potential benefit of recanalization.

***Conclusion***

Stroke due to carotid-T-occlusion is a potentially devastating disorder, in which the chance of good clinical outcome depends strongly on successful recanalization, and systemic thrombolysis alone is likely to fail. EMT is, at the present time, the most effective recanalizing therapy, appears to be reasonably safe, and should be considered as an important treatment option - in combination with i.v.-rTPA in eligible, and as first-line therapy in i.v.-rTPA ineligible patients. Further refinement of this still novel technique may optimize recanalization rates and safety and contribute to better clinical outcomes in this life-threatening condition.

### References

1. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1995;16(10):1977-86.
2. Wunderlich MT, Stolz E, Seidel G, Postert T, Gahn G, Sliwka U et al. Conservative medical treatment and intravenous thrombolysis in acute stroke from carotid T occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):355-61. doi:10.1159/000088063.
3. Georgiadis D, Oehler J, Schwarz S, Rousson V, Hartmann M, Schwab S. Does acute occlusion of the carotid T invariably have a poor outcome? *Neurology*. 2004;63(1):22-6.
4. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):967-73. doi:10.1161/01.STR.0000258112.14918.24.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
7. Fieschi C, Hacke W, Kaste M, Toni D, Lesaffre E. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. ECASS Study Group. *Lancet*. 1997;350(9089):1476; author reply 7.
8. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(2):379-83. doi:10.1161/STROKEAHA.107.492348.
9. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L et

- al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2005;36(10):2121-5. doi:10.1161/01.STR.0000182099.04994.fc.
10. Beck C, Cheng B, Krutzelmann A, Rosenkranz M, Gerloff C, Fiehler J et al. Outcome of MRI-based intravenous thrombolysis in carotid-T occlusion. *Journal of neurology.* 2012. doi:10.1007/s00415-012-6472-z.
11. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Annals of neurology.* 1992;32(1):78-86. doi:10.1002/ana.410320113.
12. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochhar P et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2010;41(10):2254-8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592535.
13. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2008;39(4):1205-12.
14. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2006;27(6):1177-82.
15. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2009;40(8):2761-8.
16. Perez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bazner H, Henkes H. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *Journal of neurointerventional surgery.* 2011. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010149.
17. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation.*

2007;38(4):1274-80.

18. Watanabe M, Mori T, Imai K, Izumoto H. Endovascular interventions for patients with serious symptoms caused by embolic carotid T occlusion. *Neurologia medico-chirurgica*. 2011;51(4):282-8.
19. Fesl G, Wiesmann M, Patzig M, Holtmannspoetter M, Pfefferkorn T, Dichgans M et al. Endovascular mechanical recanalisation of acute carotid-T occlusions: a single-center retrospective analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011;34(2):280-6. doi:10.1007/s00270-010-9980-1.
20. Lin R, Vora N, Zaidi S, Aleu A, Jankowitz B, Thomas A et al. Mechanical approaches combined with intra-arterial pharmacological therapy are associated with higher recanalization rates than either intervention alone in revascularization of acute carotid terminus occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2092-7. doi:10.1161/STROKEAHA.108.544783.
21. Galimaris A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(4):1052-7. doi:10.1161/STROKEAHA.111.639112.
22. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(8):e109-37. doi:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
23. Fischer U, Mono ML, Schroth G, Jung S, Mordasini P, El-Koussy M et al. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013;20(7):1017-24, e87. doi:10.1111/ene.12094.
24. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. doi:10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

25. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R et al. SOLITAIRE with the intention for thrombectomy (SWIFT) trial: design of a randomized, controlled, multicenter study comparing the SOLITAIRE Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ischaemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2012. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00856.x.
26. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(10):2802-7. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001232.
27. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(8):1836-40. doi:10.1161/STROKEAHA.110.584904.
28. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(6):1775-7. doi:10.1161/STROKEAHA.110.609693.
29. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):948-54. doi:10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba.
30. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(7):1432-8.
31. Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(1):158-62. doi:10.1161/01.STR.0000106761.94985.8B.

32. Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP, Loher TJ, Stepper F, Schroth G et al. Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):739-42.

**Table 1** Different kinds of devices used

Kind of device, (a total of n devices)	Device	Number of employed devices (n)
Stentretriever, (n = 54)	Solitaire™ Stentretriever <sup>1</sup>	35
	Trevo® Pro System <sup>2</sup>	14
	pRESET <sup>3</sup>	3
	Separator 3D <sup>4</sup>	2
Microwire retriever, (n = 11)	Phenox Clot Retriever <sup>3</sup>	9
	MERCI Retriever <sup>2</sup>	2
Aspiration system	Penumbra <sup>4</sup>	9

List of the manufacturers of the devices:

<sup>1</sup> Covidien, ev3 Endovascular Inc., Plymouth, MN, USA

<sup>2</sup> Stryker Corporate, Kalamazoo, Michigan, USA

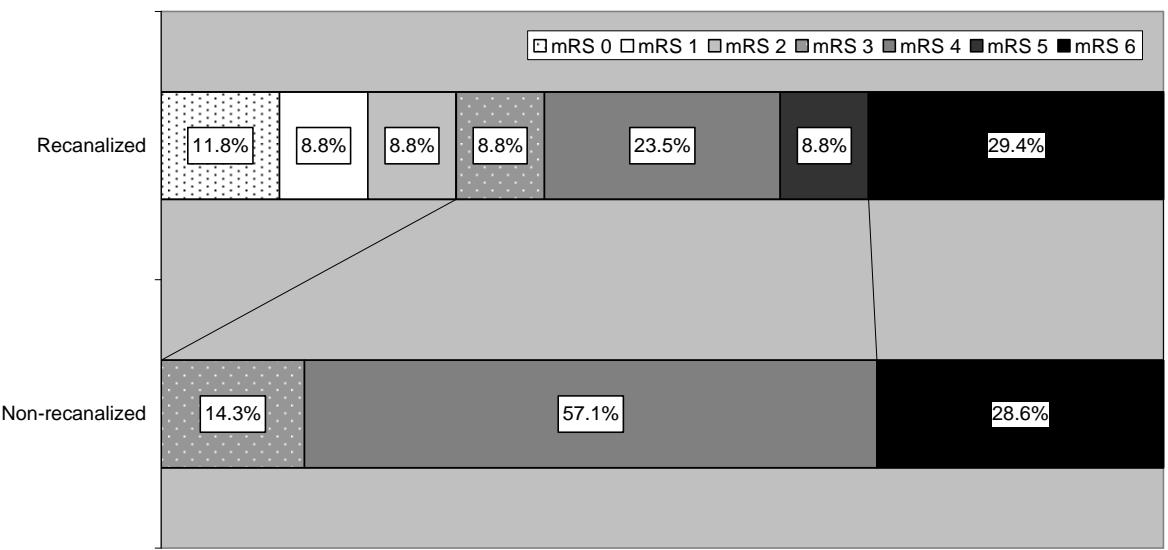
<sup>3</sup> phenox, Bochum, Germany

<sup>4</sup> Penumbra Inc., Alameda, CA, USA

**Table 2** Characteristics of patients and group comparison between TICI 0-2a and TICI 2b/3

Variables	Overall (n = 51)	TICI 0-2a (n = 11)	TICI 2b-3 (n = 40)	Significance
Age (years), median (range)	72 (23-94)	80 (41-94)	64.5 (23-90)	p = 0.024 <sup>2</sup>
Female, n (%)	26 (51%)	6 (54.5%)	20 (50%)	ns
Time symptom onset to treatment (min), mean (SD; range)	209.9 (79.1; 80-404)	235.1 (100.4; 135-404)	203.73 (73.4; 80-355)	ns
Time treatment to recanalization (min), mean (SD; range)	92.3 (60.8; 12-301)	117.89 (68.3; 34-219)	86.5 (58.4; 12-301)	ns
Time symptom onset to recanalization (min), mean (SD; range)	300.9 (95.8; 121-498)	344.75 (86.6; 201-420)	291.46 (96.1; 121-498)	ns
NIHSS on admission, median (range)	18 (3-35)	16 (10-35)	18 (3-25)	ns
NIHSS on discharge, median (range)	8 (0-23)	11 (8-20)	6.5 (0-23)	ns
NIHSS improvement $\geq$ 4, n/n (%) <sup>1</sup>	20/43 (46.5%)	2/9 (22.2%)	18/34 (52.9%)	p = 0,054 <sup>2</sup>
NIHSS improvement $\geq$ 10, n/n (%) <sup>1</sup>	8/43 (18.6 %)	0/9 (0 %)	8/34 (23.5%)	p = 0,097 <sup>2</sup>
Bridging rTPA, n (%)	33 (64.7%)	6 (54.5%)	27 (67.5%)	ns
I.A. thrombolysis (additional), n (%)	8 (15.7%)	3 (27.3%)	5 (12.5%)	ns
More than one device used, n (%)	23 (45.1%)	7 (63.6%)	16 (40 %)	ns
mRS after 90 days/ after rehabilitation				
Independent (mRS 0-2), n/n (%) <sup>1</sup>	10/41 (24.4%)	0/7 (0 %)	10/34 (29.4%)	ns
Acceptable (mRS 3-4), n/n (%) <sup>1</sup>	16/41 (39.1%)	5/7 (71.4%)	11/34 (35.5%)	ns
Poor (mRS 5-6), n/n (%) <sup>1</sup>	15/41 (36.6%)	2/7 (28.6%)	13/34 (38.2%)	ns
90-day mortality, n/n (%)	12/41 (29.3%)	2/7 (28.6%)	10/34 (29.4%)	ns
SICH, n (%)	1 (1.96%)	1 (9.1%)	0 (0%)	p = 0,014 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> In case of missing data number of patients with data available are indicated as n/n. Group comparison with regard to significance (p value) was performed by Mann-Whitney-U (<sup>2</sup>) or  $\chi^2$  test as appropriate.



**Fig. 1** Clinical outcome according to recanalization status. Outcome was measured with modified Rankin Scale (mRS 0-2: independent, mRS 3-4: acceptable, mRS 5-6: poor)

## IV. DISKUSSION

Ein Schlaganfall ist tendenziell immer eine schwerwiegende Diagnose, für den Patienten in der Humanmedizin genauso wie für den Patientenbesitzer in der Tiermedizin. In der Humanmedizin steht der Schlaganfall an vierter Stelle der Sterblichkeitsgründe und ist die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung bei Erwachsenen (BRODERICK et al., 1998; GO et al., 2014). Die genaue Prävalenz von Schlaganfällen bei Hunden und Katzen ist unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass die Häufigkeit des Auftretens bei Hunden deutlich niedriger ist als beim Menschen (WESSMANN et al., 2009). An der Universität von Glasgow sind beispielsweise 1,5-2 % der neurologischen Überweisungen Schlaganfälle (WESSMANN et al., 2009). Die immer höhere Verfügbarkeit von MRT in der Veterinärmedizin bedeutet jedoch auch, dass Schlaganfälle bei Hunden immer öfter erkannt und diagnostiziert werden (GAROSI & MCCONNELL, 2005; WESSMANN et al., 2009).

Hämorrhagische Infarkte sind in Human- und Tiermedizin deutlich seltener als ischämische Infarkte. In der Humanmedizin sind 87 % der Schlaganfälle ischämisch, während nur 10 % hämorrhagisch sind, 3 % sind durch subarachnoidale Blutungen bedingt (GO et al., 2014). Bei Hunden scheint die relative Häufigkeit ähnlich zu sein (MCCONNELL et al., 2005). Eine beim Tier seltene vaskuläre Erkrankung, die zu einer intracranialen Blutung führen kann ist die cerebrale Amyloidangiopathie (UCHIDA et al., 1990), sie wird von Amyloidablagerungen in den Gehirnarterien hervorgerufen, die die Arterienwände schwächen. Dies ist ein verbreiteter Grund für intracraniale Blutungen beim Menschen (AUER & SUTHERLAND, 2005).

Beim Menschen können TIAs einem (in der Regel thrombotisch bedingten) Schlaganfall vorausgehen (BOGOUSSLAVSKY et al., 1988), dies wird auch beim Hund vermutet (JOSEPH, 1988; MCCONNELL et al., 2005), wurde aber bisher noch nicht untersucht. Platt und Garosi vermuten, dass TIAs gelegentlich als Vorboten von Infarkten auftreten, zum Beispiel als sich schnell wieder auflösende fokale Defizite bei mittelalten bis alten Hunden (PLATT & GAROSI, 2003).

Die meisten Arten von cerebrovaskulären Episoden, die beim Menschen beobach-

tet wurden, konnten auch beim Hund dokumentiert werden (FANKHAUSER et al., 1965), jedoch ist die Genesung von diesen cerebrovaskulären Erkrankungen beim Tier wohl etwas eindrucksvoller als beim Menschen, weil Tiere ein weniger prominentes Pyramidenbahnsystem haben (DE LAHUNTA, 1983). Die meisten Tiere erholen sich nur mit guter Pflege innerhalb von einigen Wochen (GAROSI et al., 2005a), wogegen beim Menschen häufig eine langwierige Reha und lebenslange medikamentöse Therapie bleiben. Und selbst dann bleibt beim Menschen oft eine mehr oder weniger gravierende Behinderung zurück.

### ***Gefäßversorgung***

Die Hauptarterien, die das Groß- und Kleinhirn versorgen sind bei Mensch und Hund die gleichen (GAROSI & MCCONNELL, 2005). Jedoch ist die arterielle Versorgung des Circulus arteriosus cerebri bei Hunden grundlegend anders als beim Menschen und anderen Primaten. Beim Menschen stellt die Arteria carotis interna die Hauptquelle für die Blutversorgung des Gehirns dar, während beim Hund nur der proximale Anteil dieses Gefäßes daran beteiligt ist (ALTAY et al., 2011), zusätzlich erhält der Circulus arteriosus cerebri einen beträchtlichen Blutanteil von Anastomosen aus zahlreichen, ausgedehnten Verzweigungen der Arteria carotis externa und Arteria basilaris (JEWELL, 1952; ANDERSON & KUBICEK, 1971; THOMAS, 1996). Der Circulus arteriosus cerebri, ventral des Gehirns gelegen, sammelt Blut von zuführenden Arterien, in der Regel von der paarigen Arteria carotis interna, der paarigen Arteria vertebralis und der Arteria basilaris. Die Funktion dieses Arterienkreises ist es einen konstanten Blutdruck in den Endarterien des Gehirns aufrecht zu erhalten. Beim Hund wird das Gehirn von drei paarigen Cerebralarterien aus dem Circulus arteriosus cerebri versorgt, die jeweils für die Perfusion von großen und einander überlappenden Gebieten zuständig sind (THOMAS, 1996).

Bei der Katze ist die Blutversorgung des Gehirns wiederum anders als beim Hund, was zu einer unterschiedlichen Läsionsverteilung führt (ALTAY et al., 2011). Bei Katzen verkümmert der proximale Anteil der Arteria carotis interna bald nach der Geburt und der Circulus arteriosus cerebri wird von Anastomosen mit der Arteria maxillaris, einschließlich eines Rete mirabile (ein Netzwerk von Arteriolen) und den Pharyngealarterien versorgt, die aus der Arteria carotis externa entspringen. Somit ist die Hauptquelle der Blutversorgung des Gehirns bei der Katze die Arteria carotis externa, ein Rete mirabile kommt beim Hund nicht vor

(NICKEL et al., 1991; KING, 2004).

Der Circulus arteriosus cerebri ist bei Katzen kein geschlossener Ring wegen einer fehlenden rostralen Arterie, die bei anderen Spezies normalerweise vorkommt. Auch ist die Richtung des Blutflusses in der Arteria basilaris weg vom Circulus arteriosus cerebri, so dass das maxillare Blut aus den externen Carotisarterien zum ganzen Gehirn verteilt wird, außer dem kaudalen Anteil des Hirnstamms, der über die Vertebralarterien versorgt wird (GILLILAN, 1976; NICKEL et al., 1991; THOMAS, 1996).

Im Vergleich zum Menschen haben die Vertebralarterien des Hundes eine größere Bedeutung bezüglich der gesamten Blutversorgung des Gehirns, indem sie den rostralen Thalamus, Hypothalamus und den kaudalen Hirncortex durchspülen (JEWELL, 1952; WELLENS et al., 1975). Wegen der zahlreichen intracranialen Anastomosen sichern viele alternative Routen eine adäquate Blutversorgung des Gehirns des Hundes und schützen dieses so vor den Folgen eines großen Gefäßverschlusses (JEWELL, 1952). Diese Unterschiede machen den Hund unbrauchbar für viele experimentelle Modelle für cerebrale ischämische Schlaganfälle und könnten erklären warum cerebrovaskuläre Erkrankungen beim Hund seltener vorkommen als beim Menschen (GAROSI & MCCONNELL, 2005).

Bei Hunden unterscheidet sich auch die Blutversorgung des Thalamus von der des Menschen. Die Studie von Goncalves et al. (GONCALVES et al., 2011) beschreibt die allgemeine Anatomie des Thalamuskerns von Hunden um so das Verständnis für den Zusammenhang zwischen der Verteilung der Schlaganfallläsionen und dem Outcome zu verbessern. Hunde wurden in drei Kategorien eingeteilt, je nach Lokalisation des Infarkts im Thalamus beim MRT. Hunde mit paramedianen Infarkten hatten vor allem vestibuläre Dysfunktionen, mit ventrolateralen Läsionen zeigten die Hunde Kreislaufen und hatten kontralaterale propriozeptive Defizite und mit dorsalen ausgedehnten Läsionen wurden Hunde mit Ataxie, Kreislaufen und kontralateralen Einschränkungen des Drohreflexes vorgestellt. Interessanterweise war, im Gegensatz zum Menschen, vestibuläre Ataxie das am meisten beschriebene neurologische Defizit bei dieser Reihe von Tieren mit Läsionen in allen Regionen des Thalamus.

### ***Ursachen***

Eine zugrunde liegende Ursache für einen Schlaganfall kann nicht immer identifiziert werden, weder bei Mensch noch Hund (WESSMANN et al., 2009).

Kardioembolische Schlaganfälle wegen Vorhofflimmern oder Septummissbildungen sind ein häufiger Grund für Schlaganfälle beim Menschen (SILA, 2006); beim Hund wird dagegen selten darüber berichtet und die Prävalenz für kardioembolische Schlaganfälle beim Hund ist unbekannt (GAROSI et al., 2005a; GAROSI & MCCONNELL, 2005). Klinische Anzeichen, die mit kleinen zerebralen Thromben vereinbar sind, kommen häufiger bei Rassen mit einer Prädisposition für Mitralklappeninsuffizienzen vor (PEDERSEN, 2000).

Chronische Hypertension, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus sind die Hauprisikofaktoren für Arterienverkalkungen beim Menschen. Atherosklerose wird generell als seltes Phänomen beim Hund gesehen (FOX et al., 2000), es wurde aber schon darüber berichtet, vor allem bei Hunden mit Hypothyreose (HESS et al., 2003) und Minischnauzern mit idiopathischer Hyperlipoproteinämie (ROGERS et al., 1975; PATTERSON et al., 1985; LIU et al., 1986). Bei post mortem Untersuchungen wurde herausgefunden, dass Diabetes mellitus bei Hunden mit Atherosklerose häufiger verbreitet ist als bei Hunden ohne Atherosklerose (HESS et al., 2003). Trotzdem werden, im Gegensatz zum Menschen, Infarkte bei Hunden selten mit Atherosklerose in Verbindung gebracht, aber wenn sie auftritt wird sie als eine Komplikation der Hypothyreose gewertet (FANKHAUSER et al., 1965; SUZUKI, 1972; PATTERSON et al., 1985; LIU et al., 1986). Bei der Katze tritt Atherosklerose selten auf (HOENIG et al., 2003) und wurde auch in einer retrospektiven Studie mit 16 Katzen von Altay et al. (ALTAY et al., 2011) nicht als eine Ursache für einen Schlaganfall gefunden.

In der westlichen Welt ist arterielle Hypertension ein großer Risikofaktor für Schlaganfälle beim Menschen. Bluthochdruck fördert intracerebrale Blutungen und Makro- und Mikroangiopathien, die zu einem Schlaganfall führen können (DUFOUIL et al., 2001). Garosi et al. haben eine Prävalenz von Hypertension von weniger als 30 % bei 33 Hunden mit ischämischem Schlaganfall gefunden (GAROSI et al., 2005a). Falls eine Hypertension bei diesen Hunden vorlag, wurde eine andere zugrunde liegende Ursache dafür gefunden, vor allem chronische Nierenerkrankung oder Hyperadrenokortizismus (DUKES, 1992). Andere Gründe für

eine Hypertension waren Phäochromocytome. Über Greyhounds wurde berichtet, dass sie einen deutlich höheren mittleren arteriellen Blutdruck haben als andere Hunderassen und auch andere hämodynamische Verhältnisse als Mischlingshunde (COX et al., 1976; BODEY & MICHELL, 1996). Diese beschriebenen Unterschiede ähneln den hämodynamischen Veränderungen, die bei experimentell ausgelöster Hypertension bei Tieren, und im Frühstadium von essentieller Hypertonie beim Menschen beobachtet wurden (COX et al., 1976). In einer Studie von Garosi et al. waren Greyhounds eine der beiden überrepräsentierten Rassen (GAROSI et al., 2005a). Eventuell sollte für diese Rasse ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in Betracht gezogen werden.

### ***Prädisposition***

Spaniel und vor allem der Cavalier King Charles Spaniel scheinen für cerebrovaskuläre Episoden prädisponiert zu sein, weil für diese Rasse ein erhöhtes Vorkommen an Gehirninfarkten dokumentiert wurde (MCCONNELL et al., 2005). Die Gründe dafür sind unklar, könnten aber mit der Prävalenz für Herzerkrankungen, Gerinnungsstörungen und einer veränderten Thrombozytenmorphologie zusammenhängen (TARNOW et al., 2003). Auch die Inzidenz einer anatomischen Variation, der Chiari Malformation, ist bei dieser Rasse erhöht (LU et al., 2003). Die Chiari Malformation kann den vertebral-basilaren Blutfluss verändern und dadurch eventuell zur Schlaganfallveranlagung beitragen (GAROSI et al., 2005a).

In einigen tiermedizinische Studien konnte keine Prädisposition bezüglich Alter, Geschlecht oder Rasse festgestellt werden (JOSEPH, 1988; GAROSI et al., 2005a). McConnell et al. haben dagegen ein größeres Vorkommen männlicher Hunde mit cerebrovaskulären Erkrankungen (58 %) beobachtet, dies wurde schon in früheren Studien beobachtet und auch beim Menschen wird in einigen Studien ein gehäuftes Risiko für Schlaganfälle bei Männern gesehen (BAGLEY et al., 1988; SASAKI et al., 2003; MCCONNELL et al., 2005). Dagegen schreibt die American Heart Association in ihrem jährlichen Bericht (GO et al., 2014), dass Frauen ein höheres lebenslanges Risiko haben einen Schlaganfall zu erleiden als Männer - eine von fünf Frauen (20-21 %) und einer von sechs Männern (14-17 %) (SESHADRI et al., 2006). Dies könnte mit der insgesamt längeren Lebenserwartung von Frauen zusammen hängen. Frauen haben eine geringere Inzidenz als Männer einen altersbedingten Schlaganfall zu erleiden. Daten der Framingham Studie (PETREA et al., 2009) zeigen, dass weiße Frauen zwischen 45 und 84 Jah-

ren ein geringeres Schlaganfallrisiko haben als Männer, dies kehrt sich allerdings mit zunehmendem Alter um. Frauen > 85 Jahre haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko verglichen mit gleichaltrigen Männern. Zum gleichen Ergebnis kam eine schwedische Studie, Frauen haben hier ein geringeres Schlaganfallrisiko als Männer im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, aber zwischen 75 und 85 Jahren kehrt sich dieser Zusammenhang um (ROTHWELL et al., 2005).

### ***Diagnostik***

Die bildgebende Diagnostik zur Bewertung eines Schlaganfalls in der Humanmedizin ist deutlich fortgeschritten als bei Haustieren (BERTOLINI, 2011). Für die Einschätzung eines Schlaganfalls beim Menschen steht eine multimodale Bildgebung mit CT und MRT zur Verfügung. Sie schließt die Darstellung des Gefäßverschlusses, den kompensatorischen Kollateralfluss, daraus resultierende hämodynamische Zustände und die sich daraus ergebenden neurovaskulären Verletzungen mit ein (BERTOLINI, 2011). Zusätzlich können Regionen mit dem ischämischen Kern und dem eventuell zu rettenden Gewebe der Penumbra identifiziert werden (KIDWELL & WINTERMARK, 2010). In der Veterinärmedizin wird fortschrittliche CT-Technologie immer öfter verfügbar und eröffnet dadurch neue Möglichkeiten einer nichtinvasiven Bildgebung des Gehirns auch bei kleinen Tieren (BERTOLINI & PROKOP, 2011). Trotz allem werden, anders als in der Humanmedizin, in der Tiermedizin auch häufig die Kosten einer solchen Diagnostik gegen den Nutzen abgewogen und so wird es vermutlich auch weiterhin eine hohe Dunkelziffer bezüglich der wirklichen Inzidenz von Schlaganfällen bei Hund und Katze geben.

### ***Therapie***

Eine Möglichkeit in der Schlaganfalltherapie ist eine künstlich induzierte Untertemperatur. Beim Tiermodell hatte eine milde Hypothermie einen neuroprotektiven Effekt (MAIER et al., 1998). Maier et al. führten eine Studie durch um die optimale Temperatur und Dauer der Hypothermie bei einem Schlaganfall und deren Auswirkung auf die Infarktgröße und das neurologische Outcome zu ermitteln. Hierfür wurde bei Ratten die Arteria cerebri media verschlossen, danach wurden sie unter der bestehenden Hirnischämie bei 37°C (Kontrollgruppe), 33°C oder 30°C für unterschiedlich lange Zeit in Narkose gehalten, gefolgt von einer Aufwärm- und Reperfusionsphase. Der neurologische Score der hypothermischen

Tiere war signifikant besser, als der der Kontrollgruppe, eine milde Hypothermie von 33°C oder 30°C war neuroprotektiv. Allerdings wurden 33°C besser toleriert und diese Tiere erholten sich nach der Anästhesie schneller. Eine zwei Stunden andauernde Hypothermie reduzierte die Läsionen um 59 %, eine Stunde um 84 % und eine 30-minütige Hypothermie zeigte keinerlei Wirkung. Bezuglich der Infarktgröße hatte nur eine zweistündige Untertemperatur einen Effekt, während eine oder eine halbe Stunde keinen Einfluss darauf hatten. Deshalb kommen Mai er et al. zu dem Schluss, dass eine milde Hypothermie für ein bis zwei Stunden aufrecht erhalten werden muss um einen neuroprotektiven Effekt zu haben und einem ischämischen Zelltod aufgrund von Nekrosen entgegen wirken zu können.

Erfahrungen bei humanen Schlaganfallpatienten zeigen, dass Hypothermie ein neuer Therapieansatz bei einer akuten cerebralen Ischämie sein könnte (KAMMERSGAARD et al., 2000; SCHWAB, 2005). Die Kerntemperatur ist ein kritischer Punkt bezüglich der Schwere neuraler Schäden (CORBETT & THORNHILL, 2000), so hilft eine Hypothermie Nervenschäden zu verhindern, und im Gegensatz dazu verschlimmert eine Erhöhung der Körpertemperatur den Schaden, wie unter anderem Kim et al. an einem Rattenmodell getestet haben (KIM et al., 1996). Ungefähr 50 % der humanen Patienten entwickeln innerhalb der ersten beiden Tage nach einem Schlaganfall Fieber und haben danach ein schlechteres Outcome und eine erhöhte Mortalität als nicht-febrile Patienten (HAJAT et al., 2000). Deshalb ist es bei der Therapie von Schlaganfallpatienten wichtig Fieber entgegen zu wirken oder die Körpertemperatur sogar über einige Zeit künstlich abzusenken.

Eine thrombolytische Therapie mit tPA gehört in der Humanmedizin, bei dafür geeignete Patienten, zum Standard in der Schlaganfalltherapie. Eine humanmedizinische Studie über tPA weist darauf hin, dass eine thrombolytische Therapie definitiv förderlich ist, wenn das Mittel innerhalb der ersten 3 Stunden intravenös gegeben wird (ANONYMUS, 1995). Seit Oktober 2008 wurde das Zeitfenster für IV Lysetherapie von drei auf viereinhalb Stunden erweitert aufgrund der Ergebnisse der ECASS III Studie (HACKE et al., 2008). Dieses kritische Zeitfenster macht den Einsatz einer thrombolytischen Therapie in der veterinärmedizinischen Neurologie unrealistisch (GAROSI & MCCONNELL, 2005), weil viele der tierischen Patienten oft erst sehr spät nach Symptombeginn beim Tierarzt vorgestellt werden, zu spät für eine thrombolytische Therapie nach heutigem Erkenntnis-

stand. Eine Behandlung mit tPA ist aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos und des engen Anwendungs-Zeitfensters in der Tiermedizin sehr umstritten (WESSMANN et al., 2009). Gesicherte Erkenntnisse darüber ob, durch entsprechende Präparate, Thromben beim Hund überhaupt aufgelöst werden können, fehlen (ANONYMUS, 2013). Eine fibrinolytische Therapie mit tPA wurde in der Veterinärmedizin bei Aortenthrombosen angewendet, aber nicht zur Behandlung von ischämischem Schlaganfall (PION, 1988). Pion berichtet auch, dass 50 % der behandelten Katzen, trotz anschließender Therapie mit Aspirin, eine Rethrombose erleiden. Und es gibt eine Studie über die Anwendung von tPA bei Katzen im ischämischen Myocardinfarktmodell (LEFER et al., 1988), mit dem Ergebnis, dass tPA in Kombination mit einem Thromboxan-Synthetasehemmer das Ausmaß des Schadens in ischämischem, myokardialem Gewebe reduzieren kann. Weder tPA noch Thromboxan-Synthetasehemmer allein konnten den Anteil an nekrotischem Gewebe im ischämischen Myocard verkleinern.

In einer Studie von Overgaard et al. (OVERGAARD et al., 1993) wird rt-PA an einem Rattenmodell mit embolischem Schlaganfall getestet. Dabei wurde das Gebiet der Arteria carotis interna mit unterschiedlichen künstlichen Thromben verschlossen. 15 Minuten nach der Embolisation wurden 19 Tiere mit tPA und 20 Tiere mit Salzlösung behandelt. Mittels Angiographie wurde das Ausmaß des Verschlusses vor und nach der Behandlung dargestellt und das Infarktvolumen gemessen. Bei Tieren, die mit tPA behandelt wurden, konnte teilweise eine Rekanalisation erreicht werden, dagegen konnte keines der Tiere der Kontrollgruppe rekanalisiert werden. Mit einer thrombolytischen Therapie konnte das Infarktvolumen in einer der Gruppen von 72,8 % auf 20,9 % reduziert werden. Ein Drittel der Tiere erreichten eine komplette Rekanalisation. Es wurden keine hämorrhagischen Komplikationen beobachtet. Insgesamt reduzierte eine frühe thrombolytische Therapie das Infarktvolumen, dieser Effekt war aber von einer erfolgreichen Rekanalisation abhängig. Diese Studie ist nur bedingt auf das wahre Leben übertragbar. Patienten werden eher selten so kurz nach Symptombeginn in einer Klinik vorstellig und können deshalb meist erst deutlich später behandelt werden, noch dazu sollte eine ausführliche Diagnostik durchgeführt werden und deshalb ist eine derart schnelle Therapie unrealistisch bei Mensch und Tier.

Bei Ratten wurde auch ein späterer Therapiebeginn mit tPA getestet (OVERGAARD et al., 1994), dabei wurden wiederum künstliche Thromben ver-

wendet und die Ratten 15-240 Minuten nach Embolisation mit tPA bzw. Salzlösung behandelt. Die thrombolytische Therapie reduzierte wiederum signifikant das Infarktvolumen und die Ratten hatten einen besseren klinischen Score vor der Tötung (zwei Tage nach Embolisation) bei einer Behandlung bis zu zwei Stunden nach Symptombeginn. Die Autoren meinen, dass die Behandlung sogar noch nach vier Stunden hätte förderlich sein können.

Es gibt einige Studien zu Tiermodellen für thrombotische Gefäßverschlüsse vor allem an Ratten und Kaninchen (OVERGAARD et al., 1992; BUSCH et al., 1997; KIETTHUBTHEW et al., 1997; THIAGARAJAN & BENEDICT, 1997; KRUEGER & BUSCH, 2002), aber auch an Hunden und Affen (BROWN et al., 1995; KITO et al., 2001; ZU et al., 2013). Diese Modelle spiegeln allerdings nicht die realen Gefäßverhältnisse beim Menschen wieder.

In den Studien von Gross (GROSS, 1997), Ringer et al. (RINGER et al., 2004) und Gralla et al. (GRALLA et al., 2006) wurden Schweine als Modell verwendet, weil die Gefäße dieser Tiere für die Standardgröße der humanmedizinischen Instrumente groß genug sind und weil Schweine dem Menschen ähnliche hämodynamische Bedingungen und Vitalparameter bieten. Die Thromben wurden bei Gralla et al. unter Vollnarkose gezielt in verschiedene Arterien eingebracht, die den menschlichen Gehirnarterien ähneln. Die Lingualarterie kann als ein Modell für die mittlere Gehirnarterie (MCA) verwendet werden und die Arteria carotis interna des Schweins wird als ein Modell für die humane Arteria basilaris genommen. Die Lokalisation des Thrombus und der daraus resultierende Gefäßverschluss wurde dann mit Angiographie dargestellt (GRALLA et al., 2006). Was bei diesem und auch keinem anderen Tiermodell untersucht wurde ist eine Anwendung von Instrumenten, die zur mechanischen Rekanalisation dieser Gefäße geeignet sind. Zumindest gibt es nach Wissen der Autorin keine veröffentlichten Berichte oder Studien zu diesem Thema.

Bei der mechanischen Rekanalisation geht es darum den Thrombus, mit verschiedenen mechanischen Instrumenten, unter Angiographiekontrolle aus dem verschlossenen Gefäß zu entfernen und so den Blutfluss wieder herzustellen. In der Humanmedizin gehört dies mittlerweile fest zur Schlaganfalltherapie und es gibt diverse Studien über den Zusammenhang zwischen mechanischer Rekanalisation und dem Outcome der humanen Patienten. Die intraarterielle Thrombektomie ist eine gut beschriebene Methode und die ersten Erfahrungen damit gehen bis ins

Jahr 1965 auf eine Arbeit von Fogarty und Cranley (FOGARTY & CRANLEY, 1965) zurück.

### ***Carotis T Verschlüsse***

In der Veterinärmedizin werden diagnostizierte Schlaganfälle aufgrund eines Gefäßverschlusses und daraus folgendem Infarkt nicht einem bestimmten Gefäß zugeordnet. In der Humanmedizin wird die Durchgängigkeit der einzelnen Gefäße genau geprüft und so kann ein Verschluss in der Regel einem oder mehreren bestimmten Gefäßen zugeordnet werden. Vor allem Verschlüsse des Carotis T zählen zu den schwer behandelbaren Schlaganfällen aufgrund der häufig sehr hohen Thrombuslast.

In dieser Studie waren die Haupterkenntnisse, dass endovaskuläre mechanische Thrombektomie (EMT) technisch wirksam und, mit einer niedrigen Komplikationsrate, angemessen sicher ist und Stentretriever effizienter waren als früher angewendete Instrumente. Außerdem konnte ein gutes mittelfristiges Outcome nur nach einer erfolgreichen Rekanalisation beobachtet werden.

Die Rekanalisationsrate von 78,4 % TICI 2b/3 ist deutlich höher als in der Carotis T Untergruppe der Multi-MERCI-Studie (65 % TIMI 2-3) (SMITH et al., 2008), einer kleinen retrospektiven Studie, in der der MERCI-Retriever verwendet wurde, (46,2 % TIMI 2-3) (LIN et al., 2009) und zwei aktuelleren Studien mit verschiedenen Methoden endovaskulärer Therapien, die über 62,7 % und 70 % TIMI 2-3 für ihre Carotis T Untergruppen berichteten (GALIMANIS et al., 2012; FISCHER et al., 2013). Tatsächlich dürfte die wirkliche Diskrepanz zwischen unserer und vorhergehender Studien noch höher sein als die eigentlichen Zahlen vermuten lassen, da ein beträchtlicher Anteil der TIMI 2 Patienten nicht die strikteren Kriterien von TICI 2b/3 für eine erfolgreiche Rekanalisation erfüllen würde.

Die bessere technische Erfolgsrate in dieser Studie könnte auf die verwendeten Instrumente zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien wurden bei dem Großteil unserer Behandlungen Stentretriever eingesetzt. Es wurde bereits gezeigt, dass Stentretriever technisch wirksamer sind und bessere klinische Resultate erzielen als beispielsweise der MERCI-Retriever in randomisierten Studien (NOGUEIRA et al., 2012; SAVER et al., 2012a) und sie werden allgemein als fortschrittlichste, momentan erhältliche, Klasse der Thrombektomieinstrumente betrachtet. Diese Ansicht wird auch dadurch bestätigt, dass die Rekanalisationsra-

ten in unserer Serie, die mit Stentretrievern erreicht wurden, fast doppelt so hoch waren als mit anderen Instrumenten. Eine zusätzliche thrombolytische Therapie, entweder IV oder IA, brachte keine signifikante Verbesserung der Rekanalisationsraten, was mit bisherigen Erkenntnissen übereinstimmt (FISCHER et al., 2013). Bei der Verwendung von systemischer Thrombolyse allein sind die Rekanalisationsraten bei Verschlüssen der Arteria carotis interna bedeutend niedriger, um die 4-10 % (DEL ZOPPO et al., 1992; BHATIA et al., 2010), dies hängt allerdings auch stark von der Thrombusgröße und dem Ort des Verschlusses ab (SAQQUR et al., 2007; RIEDEL et al., 2011). Diese Diskrepanz zwischen den Behandlungsmethoden reflektiert die unterschiedliche Herangehensweise: Stentretriever sind so konzipiert, dass sie den Thrombus erfassen und, falls möglich, im Ganzen entfernen anstatt ihn zu fragmentieren und aufzulösen. Stentretriever sind in verschiedenen Größen erhältlich, die sich bis zu einem gewissen Grad an unterschiedliche Gefäß-, und dadurch auch Thrombusdurchmesser, anpassen.

Die Vorteile von EMT müssen gegen ihre Risiken aufgewogen werden. Unsere Daten indizieren, dass EMT bei Carotis T Verschlüssen, bei hauptsächlicher Verwendung von Stentretrievern, eine akzeptable Sicherheit hat. Dies bestätigen frühere Studien über Stentretriever, die nicht auf Carotis T Verschlüsse fokussiert waren (NOGUEIRA et al., 2012; SAVER et al., 2012a; PEREIRA et al., 2013). Vor allem die Rate an symptomatischen intracranialen Blutungen war in unserer Studie mit 3,9 % gering und nur eine von zwei symptomatischen Blutungen insgesamt wurde durch eine Komplikation mit einem Instrument hervorgerufen, dabei wurde eine Antikoagulanztherapie eingeleitet, nach dem unbeabsichtigten Ablösen eines Solitaire-Instruments. Dieses wurde zwischenzeitlich technisch modifiziert und enthält keine Ablösungszone mehr.

In dieser Studie lag die Quote für gutes klinisches Outcome insgesamt bei 24,4 %. Trotz unserer höheren Rekanalisationsraten liegt diese Rate in einem ähnlichen Bereich wie bei vorhergehenden Studien mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden bei Carotis T Verschlüssen, einschließlich dem MERCI-Retriever (33 %) (SMITH et al., 2008), IA Thrombolyse (12-17 %) (JANSEN et al., 1995; ARNOLD et al., 2003), Kombinationen von IA Thrombolyse und verschiedenen Verfahren der EMT (13,3-23 %) (LIN et al., 2009; FESL et al., 2011; GALIMANIS et al., 2012; FISCHER et al., 2013) und IV rt-PA (12-20 %)

(GEORGIADIS et al., 2004; WUNDERLICH et al., 2005; BECK et al., 2012). Folglich gibt es eine Abweichung zwischen den hohen Rekanalisationsraten und dem vergleichsweise bescheidenen Outcome nach EMT. Trotz allem bekräftigen unsere Daten deutlich die Bedeutung der Rekanalisation bei Carotis T Verschlüssen. Die Outcomedaten nach der Rekanalisationsbehandlung sind wesentlich besser als mit konservativer Therapie allein, bei letzterer wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Wiedererlangen der funktionalen Unabhängigkeit praktisch gegen Null geht (WUNDERLICH et al., 2005; BECK et al., 2012). In unserer Studie erzielte keiner der Patienten, bei dem eine Rekanalisation scheiterte, eine "exzellente Besserung" oder auch nur ein gutes mittelfristiges Outcome (mRS 0-2). In einer großangelegten Metaanalyse von Rha und Saver (RHA & SAVER, 2007) wurde gezeigt, dass die Rekanalisation mit einem besseren klinischen Outcome bei verschiedenen Behandlungsmethoden und unterschiedlichen Gefäßverschlüssen assoziiert wird. Dies wurde auch bei früheren Arbeiten zu Carotis T Verschlüssen berichtet (WUNDERLICH et al., 2005; FISCHER et al., 2013).

Die Mortalitätsraten nach erfolgreicher und fehlgeschlagener Rekanalisation waren in unserer Studie fast gleichwertig. Die relativ hohen Rekanalisationsraten wurden jedoch nicht durch eine übermäßig aggressive Vorgehensweise bei den Interventionen, auf Kosten von schweren oder gar tödlichen Nebenwirkungen, erreicht. Zum einen waren die klinisch relevanten Komplikationen in beiden Gruppen (TICI 0-2a und TICI 2b/3) gleich niedrig und die Behandlung von TICI 0-2a Patienten dauerte in der Regel länger, dabei wurden im Schnitt mehr Instrumente verwendet. Dies deutet darauf hin, dass die Rekanalisation bei diesen Patienten, trotz großer Bemühungen und der Verwendung von komplexeren und damit komplikationsträchtigeren Behandlungsmethoden, fehlschlug. Und zum anderen ist die Mortalitätsrate in unserer Studie mit 29,3 % insgesamt relativ gering. Sie ist beispielsweise deutlich niedriger als die 45 % der Carotis T Untergruppe der Multi-MERCI-Studie (SMITH et al., 2008) und auch geringer als in zahlreichen vorhergehenden Arbeiten über verschiedene Behandlungsmethoden bei Carotis T Verschlüssen, einschließlich rein konservativer Therapien und systemisch verabreichtem rt-PA, wo Mortalitätsraten von 37,3-50 % (JANSEN et al., 1995; ARNOLD et al., 2003; LIN et al., 2009; GALIMANIS et al., 2012) beschrieben sind.

Ein Schlaganfall aufgrund eines Carotis T Verschlusses ist eine potentiell verheerende Funktionsstörung, wobei die Chancen auf ein gutes klinisches Outcome stark von einer erfolgreichen Rekanalisation abhängig sind. EMT ist zum heutigen Zeitpunkt die effektivste Behandlungsmethode, die sicher zu sein scheint und, in Kombination mit IV rt-PA, bei geeigneten Patienten, in Betracht gezogen werden sollte.

### ***Perspektiven***

Ein erneuter Schlaganfall ist eine bekannte Komplikation beim Menschen, 12 % der Schlaganfallpatienten erleiden innerhalb des ersten Jahres und 30 % innerhalb von fünf Jahren erneut einen Schlaganfall (HANKEY et al., 1998; HANKEY, 2003). Auch bei Hunden wurde über rezidivierende Schlaganfälle berichtet (GAROSI et al., 2005a). Gredal et al. unterstreichen die Wichtigkeit, die Risikofaktoren bei Hunden, gerade wegen der Gefahr eines erneuten Schlaganfalls, zu untersuchen, bis dato gab es dazu keine Untersuchung in der veterinärmedizinischen Literatur (GREDAL et al., 2013). Auf jeden Fall sind weitere Studien nötig um das Verständnis für cerebrovaskuläre Erkrankungen beim Hund zu verbessern (WESSMANN et al., 2009) und die Prognose einzuschätzen.

Insgesamt sollten in Human- und Tiermedizin gleichermaßen die Perspektiven für Schlaganfallpatienten verbessert werden, dazu müssten Tierärzte und Patientenbesitzer für das mögliche Auftreten von Schlaganfällen sensibilisiert werden. In der Humanmedizin sollten die Einschlusskriterien für die verschiedenen Therapieformen genauer formuliert werden. In der Veterinärmedizin werden eine thrombolytische Therapie mit tPA und die mechanische Rekanalisation auch in nächster Zeit eher experimentell bleiben, auch wegen der Kosten. Trotzdem sollte versucht werden die Therapiemöglichkeiten bei Mensch und Tier auszuschöpfen damit ein besseres Langzeitoutcome für Patienten erreicht werden kann. Des Weiteren wäre es wichtig gezieltere Prognosen stellen können.

## **V. ZUSAMMENFASSUNG**

Ein Schlaganfall ist eine plötzlich auftretende Erkrankung des Gehirns, die entweder durch einen Gefäßverschluss oder eine Hirnblutung verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer Unterversorgung des Gehirns mit möglichen folgenden Ausfällen der Gehirnfunktionen. Beim Menschen ist der Schlaganfall der vierthäufigste Todesgrund und die häufigste Ursache für Langzeitbehinderung bei Erwachsenen. Akute Carotis T Verschlüsse werden bei konservativer Therapie mit ausgedehnten ischämischen Läsionen, einem schlechten Outcome und bis zu 53 % Mortalität in Verbindung gebracht.

Die endovaskuläre mechanische Thrombektomie ist eine vielversprechende alternative Behandlung bei großen Gefäßverschlüssen. Bei dieser Therapiemethode wird versucht, das verschlossene Gefäß mit mechanischen Instrumenten, wie den Stentretrievern, zu rekanalisieren und den Thrombus dabei möglichst restlos zu entfernen. In dieser Arbeit wurden die Daten von 51 Patienten, die aufgrund eines akuten Carotis T Verschlusses mechanisch rekanalisiert wurden, retrospektiv untersucht. Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b/3) wurde bei 78,4 % (40/51) erreicht. Ein gutes klinisches Outcome (mRS 0-2) wurde bei 24,4 % der Patienten beobachtet und auch nur bei denjenigen, die erfolgreich rekanalisiert werden konnten (TICI 2b/3). Mit Stentretrievern wurde eine höhere Rekanalisationsrate und ein besseres klinisches Outcome erzielt als mit anderen mechanischen Instrumenten. Zwölf Patienten (29,3 %) starben während des Beobachtungszeitraums (90 Tage). Klinisch relevante, prozedurbezogene Komplikationen traten bei zwei Patienten auf, eine Gefäßperforation mit einem Mikrodraht und eine symptomatische parenchymale Blutung nach Einleitung einer Antikoagulanztherapie aufgrund eines unbeabsichtigten Ablösens eines Stentretrievers.

Ziel der retrospektiven Analyse war es, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effizienz der mechanischen Thrombektomie bei akutem ischämischen Schlaganfall infolge eines Carotis T Verschlusses zu untersuchen. Das Ergebnis war, dass die mechanische Thrombektomie hohe Rekanalisationsraten erzielt, wirksam und, mit einer niedrigen Komplikationsrate, angemessen sicher ist. Eine erfolgreiche Rekanalisation scheint die Voraussetzung für ein gutes klinisches Outcome zu sein.

## VI. SUMMARY

Stroke is an acute disease of the brain either induced by an occlusion of a vessel or a cerebral haemorrhage. Thereby it leads to a critical shortage of blood in the brain with possible deficiencies of the brain functions. In humans stroke is the forth leading cause of death and the most common cause of long-term disability in adults. Acute occlusion of the carotid-T is associated with large ischemic lesions, poor outcome and up to 53 % mortality rate with conservative therapy.

Endovascular mechanical thrombectomy is a promising alternative in the treatment of major vessel occlusion. With this therapy an attempt is being made to recanalize the occluded vessel with the help of mechanical instruments such as stentretrievers and to remove the thrombus in total when possible. In this study data of 51 patients, that were treated with mechanical thrombectomy because of an acute occlusion of the carotid-T, were analysed retrospectively. Successful recanalization (TICI 2b/3) was achieved in 78.4% (40/51). Good clinical outcome (mRS 0-2) was observed in 24.4% of patients, and only in patients treated successfully (TICI 2b/3). Stentretrievers yielded higher recanalization rates and better clinical outcomes than non-stentretriever devices. Twelve patients died (29.3%) during the 90-day observation period. Clinically relevant procedure-related complications occurred in two patients, consisting in one vessel perforation with a microwire, and one symptomatic parenchymal haemorrhage after initiation of antiplatelet therapy following the inadvertent detachment of a stentretriever.

The aim of this retrospective analysis was to examine feasibility, safety and efficiency of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke due to carotid-T-occlusion. As a result mechanical thrombectomy yielded high recanalization rates and proved to be efficient and reasonably safe, with a low rate of clinically relevant complications. Successful recanalization seems to be a prerequisite for good clinical outcome.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Abramson CJ, Garosi L, Platt SR, Dennis R, McConnell JF. Magnetic resonance imaging appearance of suspected ischemic myelopathy in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 225-9.
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- Adaska JM, Lynch S. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in a Sumatran tiger (*Panthera tigris sumatrae*). *J Zoo Wildl Med* 2004; 35: 242-4.
- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422-6.
- Altay UM, Skerritt GC, Hilbe M, Ehrenspurger F, Steffen F. Feline cerebrovascular disease: clinical and histopathologic findings in 16 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 89-97.
- Anderson WD, Kubicek W. The vertebral-basilar system of dog in relation to man and other mammals. *Am J Anat* 1971; 132: 179-88.
- ANONYMUS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- ANONYMUS. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996; 276: 241-6.
- ANONYMUS. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
- ANONYMUS. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761-8.
- ANONYMUS. PISTE: A Randomised Controlled Clinical Trial of Adjunctive Mechanical Thrombectomy Compared With Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischaemic Stroke Due to an Occluded Major Intracranial Vessel. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745692>: 2012a:

ANONYMUS. Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME). <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01657461>: 2012b:

ANONYMUS. The THERAPY Trial: The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01429350>: 2012c:

ANONYMUS. Schlaganfall beim Hund gar nicht so selten. VETimpulse 2013; 19: 4.

ANONYMUS. Comparison of Thrombectomy and Standard Care for Ischemic Stroke in Patients Ineligibility for Tissue Plasminogen Activator Treatment (THRILL). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135926?term=thrill&rank=1>: 2014:

Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP, Loher TJ, Stepper F, Schroth G, Brekenfeld C, Sturzenegger M, Remonda L. Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 739-42.

Auer RN, Sutherland GR. Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. *Can J Neurol Sci* 2005; 32 Suppl 2: S3-12.

Bagley RS, Anderson WI, de Lahunta A, Kallfelz FA, Bowersox TS. Cerebellar infarction caused by arterial thrombosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 785-7.

Bagley RS, Harrington ML, Pluhar GE, Keegan RD, Greene SA, Moore MP, Gavin PR. Effect of craniectomy/durotomy alone and in combination with hyperventilation, diuretics, and corticosteroids on intracranial pressure in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1996; 57: 116-9.

Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 583-609.

Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35: 1421-5.

Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; 355: 1670-4.

Beck C, Cheng B, Krutzelmann A, Rosenkranz M, Gerloff C, Fiehler J, Thomalla G. Outcome of MRI-based intravenous thrombolysis in carotid-T

- occlusion. *J Neurol* 2012;
- Bertolini G, Prokop M. Multidetector-row computed tomography: technical basics and preliminary clinical applications in small animals. *Vet J* 2011; 189: 15-26.
- Bertolini G. Canine ischaemic stroke: current status and future directions. *Vet J* 2011; 188: 9-10.
- Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 2008; 39: 2439-43.
- Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochhar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254-8.
- Bodey AR, Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 116-25.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-92.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1-142.
- Bracard S, Ducrocq X, Guillemin F, Hosseini K. THRACE Investigators: THRACE: randomized trial and cost effectiveness evaluation on thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: AWMP4
- Brant-Zawadzki M, Pereira B, Weinstein P, Moore S, Kucharczyk W, Berry I, McNamara M, Derugin N. MR imaging of acute experimental ischemia in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 7-11.
- Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khouri J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minneci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998; 29: 415-21.

- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-70.
- Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNI S/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke* 2011; 42: e420-63.
- Brown WR, Moody DM, Stump DA, Deal DD, Anderson RL. Dog model for cerebrovascular studies of the proximal-to-distal distribution of sequentially injected emboli. *Microvasc Res* 1995; 50: 105-12.
- Buonanno FS, Pykett IL, Brady TJ, Vielma J, Burt CT, Goldman MR, Hinshaw WS, Pohost GM, Kistler JP. Proton NMR imaging in experimental ischemic infarction. *Stroke* 1983; 14: 178-84.
- Busch E, Kruger K, Hossmann KA. Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat. *Brain Res* 1997; 778: 16-24.
- Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-5.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B, Parsons MW, Christensen S, Churilov L, Dowling RJ, Dewey H, Brooks M, Miteff F, Levi C, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Kleinig T, Scroop R, Chryssidis S, Barber A, Hope A, Moriarty M, McGuinness B, Wong AA, Coulthard A, Wijeratne T, Lee A, Jannes J, Leyden J, Phan TG, Chong W, Holt ME, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. A multicenter, randomized, controlled study

- to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke* 2014; 9: 126-32.
- Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005; 365: 224-32.
- Cauzinille L, Kornegay JN. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord in dogs: review of 36 histologically confirmed cases and retrospective study of 26 suspected cases. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 241-5.
- Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293-8.
- Chung WH, Park SA, Lee JH, Chung DJ, Yang WJ, Kang EH, Choi CB, Chang HS, Kim DH, Hwang SH, Han H, Kim HY. Percutaneous transplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in a dog suspected to have fibrocartilaginous embolic myelopathy. *J Vet Sci* 2013; 14: 495-7.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M. SYNTHESIS expansion: design of a nonprofit, pragmatic, randomized, controlled trial on the best fast-track endovascular treatment vs. standard intravenous alteplase for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2011; 6: 259-65.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
- Corbett D, Thornhill J. Temperature modulation (hypothermic and hyperthermic conditions) and its influence on histological and behavioral outcomes following cerebral ischemia. *Brain Pathol* 2000; 10: 145-52.
- Cox RH, Peterson LH, Detweiler DK. Comparison of arterial hemodynamics in the mongrel dog and the racing greyhound. *Am J Physiol* 1976; 230: 211-8.
- Dasari VR, Spomar DG, Gondi CS, Sloffer CA, Saving KL, Gujrati M, Rao JS, Dinh DH. Axonal remyelination by cord blood stem cells after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: 391-410.

- Davis GA, Klug GL. Acute-onset nontraumatic paraplegia in childhood: fibrocartilaginous embolism or acute myelitis? *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 551-4.
- De Lahunta A. Veterinary neuroanatomy and clinical neurology: Philadelphia: WB Saunders 1983: 130-55.
- De Risio L, Platt SR. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 859-69.
- del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78-86.
- del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998; 29: 4-11.
- Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001; 56: 921-6.
- Dukes J. Hypertension: a review of the mechanisms, manifestations, and management. *J Sm Anim Pract* 1992; 33: 119-29.
- Dunie-Merigot A, Huneault L, Parent J. [Fibrocartilaginous embolic myelopathy in dogs: a retrospective study]. *Can Vet J* 2007; 48: 63-8.
- Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001561.
- Eckert B. Acute stroke therapy 1981-2009. *Klin Neuroradiol* 2009; 19: 8-19.
- Fankhauser R, Luginbuhl H, McGrath JT. Cerebrovascular disease in various animal species. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 127: 817-60.
- Fesl G, Wiesmann M, Patzig M, Holtmannspoetter M, Pfefferkorn T, Dichgans M, Brueckmann H. Endovascular mechanical recanalisation of acute carotid-T occlusions: a single-center retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 280-6.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-

- weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2206-10.
- Fischer U, Mono ML, Schroth G, Jung S, Mordasini P, El-Koussy M, Weck A, Brekenfeld C, Findling O, Galimantis A, Heldner MR, Arnold M, Mattle HP, Gralla J. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1017-24, e87.
- Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007; 38: 1274-80.
- Fogarty TJ, Cranley JJ. Catheter Technic for Arterial Embolectomy. *Ann Surg* 1965; 161: 325-30.
- Fox PR, PETRIE JP, SUTER PF. Peripheral vascular disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th edn: Eds S. J. Ettinger and E. C. Feldman. W. B. Saunders, Philadelphia 2000: 964-81.
- Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YB, Majoie CB, Dippel DW. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 343.
- Friedrich B, Kertels O, Bach D, Wunderlich S, Zimmer C, Prothmann S, Forschler A. Fate of the penumbra after mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 972-7.
- Fuentes B, Gallego J, Gil-Nunez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Diez-Tejedor E, Alonso de Lecinana M, Alvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Casado I, Castellanos M, Castillo J, Davalos A, Diaz-Otero F, Egido JA, Lopez-Fernandez JC, Freijo M, Garcia Pastor A, Gil F, Irimia P, Maestre J, Masjuan J, Marti-Fabregas J, Martinez-Sanchez P, Martinez-Vila E, Molina C, Nombela F, Ribo M, Rodriguez-Yanez M, Rubio F, Serena J, Simal P, Vivancos J. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia* 2012; 27: 560-74.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003-11.
- Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women.

Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002229.

Galimianis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, Meier N, De Marchis GM, Brekenfeld C, El-Koussy M, Mattle HP, Arnold M, Schroth G, Gralla J. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke* 2012; 43: 1052-7.

Gandini G, Cizinauskas S, Lang J, Fatzer R, Jaggy A. Fibrocartilaginous embolism in 75 dogs: clinical findings and factors influencing the recovery rate. *J Small Anim Pract* 2003; 44: 76-80.

Garosi L, McConnell JE, Platt SR, Barone G, Baron JC, de Lahunta A, Schatzberg SJ. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005a; 19: 725-31.

Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 521-9.

Garosi LS, Platt SR, McConnell JF, Wrayt JD, Smith KC. Intracranial haemorrhage associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in three dogs. *J Small Anim Pract* 2005b; 46: 93-9.

Garosi LS. Cerebrovascular disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 65-79.

Georgiadis D, Oehler J, Schwarz S, Rousson V, Hartmann M, Schwab S. Does acute occlusion of the carotid T invariably have a poor outcome? *Neurology* 2004; 63: 22-6.

Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 114-8.

Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986; 315: 1041-6.

Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 239-44.

Gillilan LA. Extra- and intra-cranial blood supply to brains of dog and cat. *Am J Anat* 1976; 146: 237-53.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM,

- Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Mussolini ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
- Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005; 293: 2391-402.
- Gomori JM, Cohen JE. Imaging of cerebral perfusion in acute stroke. *Neurol Res* 2005; 27 Suppl 1: S50-2.
- Goncalves R, Carrera I, Garosi L, Smith PM, Fraser McConnell J, Penderis J. Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. *Vet J* 2011; 188: 39-43.
- Gonzalez RG, Lev MH, Goldmacher GV, Smith WS, Payabvash S, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Camargo EC, Dillon WP, Furie KL. Improved outcome prediction using CT angiography in addition to standard ischemic stroke assessment: results from the STOPStroke study. *PLoS One* 2012; 7: e30352.
- Gralla J, Schroth G, Remonda L, Fleischmann A, Fandino J, Slotboom J, Brekenfeld C. A dedicated animal model for mechanical thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1357-61.
- Gredal H, Toft N, Westrup U, Motta L, Gideon P, Arlien-Soborg P, Skerritt GC, Berendt M. Survival and clinical outcome of dogs with ischaemic stroke. *Vet J* 2013; 196: 408-13.
- Griffiths IR. Spinal cord infarction due to emboli arising from the intervertebral discs in the dog. *J Comp Pathol* 1973; 83: 225-32.
- Gross DR. Thromboembolic phenomena and the use of the pig as an appropriate animal model for research on cardiovascular devices. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 195-203.
- Grunenfelder FI, Weishaupt D, Green R, Steffen F. Magnetic resonance imaging findings in spinal cord infarction in three small breed dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 91-6.
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216-22.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Second*

- European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352: 1245-51.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 359: 1317-29.
- Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000; 31: 410-4.
- Handschi R, Poppe R, Rauss J, Neundorfer B, Erbguth F. Emergency calls in acute stroke. Stroke 2003; 34: 1005-9.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke 1998; 29: 2491-500.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2003; 16 Suppl 1: 14-9.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999; 131: 688-95.
- Hawthorne JC, Wallace LJ, Fenner WR, Waters DJ. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in miniature schnauzers. J Am Anim Hosp Assoc 2001; 37: 374-83.
- Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. J Vet Intern Med 2003; 17: 489-94.
- Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34: e109-37.
- Hoenig M, Wilkins C, Holson JC, Ferguson DC. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. Am J Vet Res 2003; 64: 299-303.
- Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. Stroke 2002; 33: 1863-8.
- Imai K, Mori T, Izumoto H, Takabatake N, Kunieda T, Shimizu H, Watanabe M. Clot removal therapy by aspiration and extraction for acute embolic carotid occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 1521-7.

- Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1977-86.
- Jewell PA. The anastomoses between internal and external carotid circulations in the dog. *J Anat* 1952; 86: 83-94.
- Joseph RJ, Greenlee, M.S., Carrillo, J.M., Kay, W.J. Canine cerebrovascular disease: clinical and pathological findings in 17 cases. *Journal of the American Animal Hospitalisation Association* 1988; 24: 569-76.
- Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2251-6.
- Kelly AM, Kerr D, Patrick I, Walker T. Call-to-needle times for thrombolysis in acute myocardial infarction in Victoria. *Med J Aust* 2003; 178: 381-5.
- Kent M, Delahunta A, Tidwell AS. MR imaging findings in a dog with intravascular lymphoma in the brain. *Vet Radiol Ultrasound* 2001; 42: 504-10.
- Kidwell CS, Wintermark M. The role of CT and MRI in the emergency evaluation of persons with suspected stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 21-8.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-23.
- Kietthubthew S, Kisanuki A, Asada Y, Marutsuka K, Funahara Y, Sumiyoshi A. Pulmonary microthromboembolism by injection of sonicated autologous blood in rabbits with splenic artery ligations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28 Suppl 3: 138-40.
- Kim MH, Kang SY, Kim MC, Lee WI. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke. *Ann Clin Lab Sci* 2010; 40: 336-41.
- Kim Y, Busto R, Dietrich WD, Kraydieh S, Ginsberg MD. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1996; 27: 2274-80; discussion 81.
- King AS. *Physiological and clinical anatomy of the domestic mammals*. 3rd ed.: Oxford (UK): Wiley-Blackwell 2004: 1-8.

- Kitagawa M, Okada M, Kanayama K, Sakai T. Traumatic intracerebral hematoma in a dog: MR images and clinical findings. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 843-6.
- Kito G, Nishimura A, Susumu T, Nagata R, Kuge Y, Yokota C, Minematsu K. Experimental thromboembolic stroke in cynomolgus monkey. *J Neurosci Methods* 2001; 105: 45-53.
- Kotani T, Tomimura T, Ogura M, Yoshida H, Mochizuki H. [Cerebral infarction caused by *Dirofilaria immitis* in three dogs (author's transl)]. *Nihon Juigaku Zasshi* 1975; 37: 379-90.
- Krueger K, Busch E. Protocol of a thromboembolic stroke model in the rat: review of the experimental procedure and comparison of models. *Invest Radiol* 2002; 37: 600-8.
- Landolfi JA, Saunders GK, Swecker WS. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in a calf. *J Vet Diagn Invest* 2004; 16: 360-2.
- Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP. Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology* 2000; 54: 1557-61.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-85.
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-81.
- Lefer AM, Mentley R, Sun JZ. Potentiation of myocardial salvage by tissue type plasminogen activator in combination with a thromboxane synthetase inhibitor in ischemic cat myocardium. *Circ Res* 1988; 63: 621-7.
- Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, Gupta R, Hanel RA, Sauvageau E, Jovin TG, Guterman LR, Hopkins LN. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery* 2006; 58: 458-63; discussion -63.
- Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khouri J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598-605.
- Lin R, Vora N, Zaidi S, Aleu A, Jankowitz B, Thomas A, Gupta R, Horowitz M, Kim S, Reddy V, Hammer M, Uchino K, Wechsler LR, Jovin T. Mechanical approaches combined with intra-arterial pharmacological therapy are associated with higher recanalization rates than either intervention alone in revascularization of acute carotid terminus occlusion. *Stroke* 2009; 40: 2092-7.

- Little PB. Central nervous system rendezvous--canine acute posterior paresis. *Can Vet J* 1994; 35: 517-8.
- Liu SK, Tilley LP, Tappe JP, Fox PR. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 227-32.
- Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, Ostergaard L, Roivainen R, Nuutinen J, Perkiö J, Kononen M, Hamalainen A, Vanninen EJ, Soimakallio S, Kuikka JT, Aronen HJ. Cerebral hemodynamics in human acute ischemic stroke: a study with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging and SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 910-20.
- Long SN, Michieletto A, Anderson TJ, Williams A, Knottenbelt CM. Suspected pituitary apoplexy in a German shorthaired pointer. *J Small Anim Pract* 2003; 44: 497-502.
- Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. *Vet Rec* 2003; 153: 260-3.
- Lubke N, Meinck M, Von Renteln-Kruse W. [The Barthel Index in geriatrics. A context analysis for the Hamburg Classification Manual]. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 316-26.
- Lutsep HL, Clark WM, Nesbit GM, Kuether TA, Barnwell SL. Intraarterial suction thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 783-6.
- Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 57-63.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
- Maier CM, Ahern K, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke* 1998; 29: 2171-80.
- Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2363-6.
- Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006612.

- Martinez H, Zoarski GH, Obuchowski AM, Stallmayer MJ, Papangelou A, Airan-  
Java S. Mechanical thrombectomy of the internal carotid artery and  
middle cerebral arteries for acute stroke by using the retriever device.  
AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 1812-5.
- Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D,  
Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G,  
Baumgartner RW. Comparison of intraarterial and intravenous  
thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery  
sign. Stroke 2008; 39: 379-83.
- McConnell JF, Garosi L, Platt SR. Magnetic resonance imaging findings of  
presumed cerebellar cerebrovascular accident in twelve dogs. Vet Radiol  
Ultrasound 2005; 46: 1-10.
- McLean JM, Palagallo GL, Henderson JP, Kimm JA. Myelopathy associated with  
fibrocartilaginous emboli (FE): review and two suspected cases. Surg  
Neurol 1995; 44: 228-34; discussion 34-5.
- Montaner J, Rovira A, Molina CA, Arenillas JF, Ribo M, Chacon P, Monasterio J,  
Alvarez-Sabin J. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the  
extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. J Cereb  
Blood Flow Metab 2003; 23: 1403-7.
- Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K,  
Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen  
activator in acute carotid artery territory stroke. Neurology 1992; 42: 976-  
82.
- Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Dewey H. Stroke symptoms and the  
decision to call for an ambulance. Stroke 2007; 38: 361-6.
- Muhle AC, Kircher P, Fazer R, Scheidegger J, Lang J, Jaggy A. Intracranial  
haemorrhage in an eight-week-old puppy. Vet Rec 2004; 154: 338-9.
- Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term  
risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic  
carotid artery stenosis. Arch Neurol 2002; 59: 1162-6.
- Nakamoto Y, Ozawa T, Katakabe K, Nishiya K, Mashita T, Morita Y, Yasuda N,  
Ishii Y, Nakaichi M, Itamoto K. Usefulness of an early diagnosis for the  
favorable prognosis of fibrocartilaginous embolism diagnosed by magnetic  
resonance imaging in 10 small- to middle-sized dogs. Vet Res Commun  
2008; 32: 609-17.
- Nakamoto Y, Ozawa T, Katakabe K, Nishiya K, Yasuda N, Mashita T, Morita Y,  
Nakaichi M. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord diagnosed by  
characteristic clinical findings and magnetic resonance imaging in 26  
dogs. J Vet Med Sci 2009; 71: 171-6.

- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 3rd ed.: Berlin (Hamburg): Paul Parey 1991: 218.
- Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231-40.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-9.
- Overgaard K, Sereghy T, Boysen G, Pedersen H, Hoyer S, Diemer NH. A rat model of reproducible cerebral infarction using thrombotic blood clot emboli. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 484-90.
- Overgaard K, Sereghy T, Boysen G, Pedersen H, Diemer NH. Reduction of infarct volume by thrombolysis with rt-PA in an embolic rat stroke model. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 383-93.
- Overgaard K, Sereghy T, Pedersen H, Boysen G. Effect of delayed thrombolysis with rt-PA in a rat embolic stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 472-7.
- Patterson JS, Rusley MS, Zachary JF. Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 499-503.
- Patteson MW, Gibbs C, Wotton PR, Day MJ. *Angiostrongylus vasorum* infection in seven dogs. *Vet Rec* 1993; 133: 565-70.
- Patton CS, Garner FM. Cerebral infarction caused by heartworms (*Dirofilaria immitis*) in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1970; 156: 600-5.
- Paul SL, Thrift AG, Donnan GA. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis* 2004; 2: 67-80.
- Pedersen HD (2000) Mitral Valve Prolapse in the Dog. Pathogenesis, pathophysiology, diagnosis and comparative aspects of early myxomatous mitral valve disease. The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark
- Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafe A, Castano C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Besselmann M, Moreno A, Schroth G. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 2802-7.

- Perez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bazner H, Henkes H. Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: e32.
- Perini F, Morra M, Alecci M, Galloni E, Marchi M, Toso V. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2001; 22: 289-96.
- Perry AW, Hertling R, Kennedy MJ. Angiostrongylosis with disseminated larval infection associated with signs of ocular and nervous disease in an imported dog. *Can Vet J* 1991; 32: 430-1.
- Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009; 40: 1032-7.
- Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-42.
- Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P. Mechanical thrombectomy after IMS III, synthesis, and MR-RESCUE. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1671-3.
- Pion PD. Feline aortic thromboemboli and the potential utility of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988; 18: 79-86.
- Platt SR, Garosi L. Canine cerebrovascular disease: do dogs have strokes? *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 337-42.
- Powers DW. Assessment of the stroke patient using the NIH stroke scale. *Emerg Med Serv* 2001; 30: 52-6.
- Prothmann S, Lockau H, Dorn F, Poppert H, Forschler A, Zimmer C, Liebig T. The phenox clot retriever as part of a multimodal mechanical thrombectomy approach in acute ischemic stroke: single center experience in 56 patients. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 190763.
- Putschbach K, Brühschwein A. (2013) Infarkt und Schlaganfall bei Hund und Katze. In: 26. Bayrische Tierärztetage 2013, Rosenheim. 182-6
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-15.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-88.

- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967-73.
- Ricci E, Cavicchio P, Cantile C. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in a lion (*Panthera leo*). *J Zoo Wildl Med* 2010; 41: 334-7.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775-7.
- Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Site-specific thromboembolism: a novel animal model for stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 329-32.
- Rogers WA, Donovan EF, Kociba GJ. Lipids and lipoproteins in normal dogs and in dogs with secondary hyperlipoproteinemia. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 166: 1092-100.
- Rondeau L, Corriveau H, Bier N, Camden C, Champagne N, Dion C. Effectiveness of a rehabilitation dog in fostering gait retraining for adults with a recent stroke: a multiple single-case study. *NeuroRehabilitation* 2010; 27: 155-63.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-83.
- Rouchaud A, Mazighi M, Labreuche J, Meseguer E, Serfaty JM, Laissy JP, Lavallee PC, Cabrejo L, Guidoux C, Lapergue B, Klein IF, Olivot JM, Abboud H, Simon O, Schouman-Claeys E, Amarenco P. Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2011; 42: 1289-94.
- Rugilo CA, Uribe Roca MC, Zurru MC, Pontello GA, Gatto EM. [Acute reversible paraparesis secondary to probable fibrocartilaginous embolism]. *Neurologia* 2003; 18: 166-9.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous

- thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948-54.
- Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2031-41.
- Sasaki M, Pool R, Summers BA. Vasculitis in a dog resembling isolated angiitis of the central nervous system in humans. *Vet Pathol* 2003; 40: 95-7.
- Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006; 37: 263-6.
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira R, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. SOLITAIRE with the intention for thrombectomy (SWIFT) trial: design of a randomized, controlled, multicenter study comparing the SOLITAIRE Flow Restoration device and the MERCI Retriever in acute ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2012a;
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012b; 380: 1241-9.
- Schwab S. Therapy of severe ischemic stroke: breaking the conventional thinking. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 Suppl 2: 169-78.
- Sebastian MM, Giles RC. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in a horse. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004; 51: 341-3.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37: 345-50.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Sila CA. Heart diseases and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 23-7.
- Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432-8.

- Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1177-82.
- Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-12.
- Subramaniam S, Hill MD. Controversies in medical management of intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 2005; 32 Suppl 2: S13-21.
- Sussman BJ, Fitch TS. Thrombolysis with fibrinolysis in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc* 1958; 167: 1705-9.
- Suwanwela N, Koroshetz WJ. Acute ischemic stroke: overview of recent therapeutic developments. *Annu Rev Med* 2007; 58: 89-106.
- Suzuki M. Experimental cerebral atherosclerosis in the dog. I. A morphologic study. *Am J Pathol* 1972; 67: 387-402.
- Syring RS, Otto CM, Drobatz KJ. Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1124-9.
- Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23: 194-8.
- Tarnow I, Kristensen AT, Texel H, Olsen LH, Pedersen HD. Decreased platelet function in Cavalier King Charles Spaniels with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 680-6.
- Thiagarajan P, Benedict CR. Inhibition of arterial thrombosis by recombinant annexin V in a rabbit carotid artery injury model. *Circulation* 1997; 96: 2339-47.
- Thomas WB. Cerebrovascular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 925-43.
- TIMI-Study-Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *TI MI Study Group. N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
- Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 382-4.
- Turner PV, Percy DH, Allyson K. Fibrocartilaginous embolic myelopathy in a cat. *Can Vet J* 1995; 36: 712-3.

- Uchida K, Miyauchi Y, Nakayama H, Goto N. Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. *Nihon Juigaku Zasshi* 1990; 52: 605-11.
- van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, Ciccone A, Mazighi M, Michel P, Muir KW, Obach V, Puetz V, Wijman CA, Zini A, Kappelle JL. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14: 200.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-7.
- von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001; 219: 95-100.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
- Wellens DL, Wouters LJ, De Reese RJ, Beirnaert P, Reneman RS. The cerebral blood distribution in dogs and cats. An anatomical and functional study. *Brain Res* 1975; 86: 429-38.
- Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 787-98.
- Wessmann A, Lu D, Lamb CR, Smyth B, Mantis P, Chandler K, Boag A, Cherubini GB, Cappello R. Brain and spinal cord haemorrhages associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in four dogs. *Vet Rec* 2006; 158: 858-63.
- Wessmann A, Chandler K, Garosi L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *Vet J* 2009; 180: 290-303.
- Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2008; 39: 2902-9.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-9.
- Wunderlich MT, Stolz E, Seidel G, Postert T, Gahn G, Sliwka U, Goertler M. Conservative medical treatment and intravenous thrombolysis in acute stroke from carotid T occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 355-61.

- Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG. Advanced MR techniques: diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 439-53.
- Zaidat OO, Suarez JI, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, Paras VH, Selman WR, Landis DM. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1821-6.
- Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 1993; 35: 159-62.
- Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563-72.
- Zu QQ, Liu S, Xu XQ, Lu SS, Sun L, Shi HB. An endovascular canine stroke model: middle cerebral artery occlusion with autologous clots followed by ipsilateral internal carotid artery blockade. *Lab Invest* 2013; 93: 760-7.

## VIII. ANHANG

### Anhang 1 Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	<p>(0) <b>Wach</b>, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) <b>Benommen</b>, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) <b>Somnolent</b>, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) <b>Koma</b>, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p> <p><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
1b	Orientierung	<p><b>Frage nach Monat und Alter</b></p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolging von Aufforderungen	<p><b>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</b></p> <p>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplett Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i></p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplett Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.</p> <p>(1) partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) komplett Hemianopsie.</p> <p>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i></p>
4	Facialisparese	<p>(0) normal.</p> <p>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab).</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>

6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sek. in der 30° Position).  (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).  (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).  (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.  (4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.  (1) in einer Extremität vorhanden.  (2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p><i>Anmerkung:</i>  <i>wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>  <i>wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i></p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.  (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.  (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.  (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.  (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.  (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.  (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.  (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i></p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.  (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.  (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i></p>

## Anhang 2 Barthel-Index nach Mahoney & Barthel (1965)

<b>Essen</b>	komplett selbständig oder selbständige PEG-Beschickung /-Versorgung	<b>10</b>
	Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG-Beschickung /-Versorgung	<b>5</b>
	kein selbständiges Einnehmen und keine MS/PEG-Ernährung	<b>0</b>
<b>Aufsetzen &amp; Umsetzen</b>	komplett selbständig aus liegender Position in (Roll-) Stuhl und zurück	<b>15</b>
	Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)	<b>10</b>
	erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)	<b>5</b>
	wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert	<b>0</b>
<b>Sich waschen</b>	vor Ort komplett selbständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren	<b>5</b>
	erfüllt "5" nicht	<b>0</b>
<b>Toilettenbenutzung</b>	vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettentstuhl inkl. Spülung / Reinigung	<b>10</b>
	vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettentstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich	<b>5</b>
	benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettentstuhl	<b>0</b>
<b>Baden / Duschen</b>	selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein- / Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen	<b>5</b>
	erfüllt "5" nicht	<b>0</b>
<b>Aufstehen &amp; Gehhen</b>	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken / Gehstützen) gehen	<b>15</b>
	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen	<b>10</b>
	mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl	<b>5</b>
	erfüllt "5" nicht	<b>0</b>
<b>Treppensteigen</b>	ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken / Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen	<b>10</b>
	mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter	<b>5</b>
	erfüllt "5" nicht	<b>0</b>

<b>An- und Auskleiden</b>	zieht sich in angemessener Zeit selbstständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z. B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus	<b>10</b>
	kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbstständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind	<b>5</b>
	erfüllt "5" nicht	<b>0</b>
<b>Stuhlkontinenz</b>	ist stuhlkontinent, ggf. selbstständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung	<b>10</b>
	ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / AP-Versorgung	<b>5</b>
	ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent	<b>0</b>
<b>Harninkontinenz</b>	ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontinenz / versorgt seinen DK komplett selbstständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)	<b>10</b>
	kompensiert seine Harninkontinenz selbstständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems	<b>5</b>
	ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harninkontinent	<b>0</b>

<b>Summe</b>	Max. 100 Pkte.	
--------------	----------------	--

**Anhang 3** Vergleich: Original / (AGAST) - Hamburger Manual zum Barthel-Index (AGAST = Arbeitsgruppe Geriatrisches Assessment)

Original / (AGAST) -Version		Hamburger Manual	
ESSEN		ESSEN	
10	unabhängig in angemessener Zeit ab Tablett	10	komplett selbständig <u>oder</u> selbständige Ernährung über MS/PEG
5	einige Hilfe notwendig	5	Hilfe bei der Vorbereitung nötig, aber selbständiges zum-Mund-Führen und Einnehmen von Speisen und Getränken <u>oder</u> Hilfe bei Ernährung über MS/PEG
0	erfüllt „5“ nicht	0	kein selbständiges zum-Mund-Führen <u>oder</u> Einnehmen von Speisen und Getränken <u>und keine</u> MS/PEG-Ernährung
TRANSFER BETT-ROLLSTUHL UND ZURÜCK		AUFSETZEN & UMSETZEN	
15	sich unabhängig aus Rollstuhl ins Bett legen und zurück in den Rollstuhl	15	dito komplett selbständig aus liegender Position in Stuhl / Rollstuhl und zurück
10	in der ein oder anderen o.g. Phase geringe Hilfe (AGAST: <i>gleichaltriger Lebenspartner</i> ) oder Beaufsichtigung	10	Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)
5	unabhängig vom Liegen in den Sitz, Transfer in Rollstuhl aber erhebliche Hilfe oder getragen	5	erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe <u>oder</u> professionelle Hilfe)
0	erfüllt „5“ nicht	0	wird aufgrund seiner körperlichen oder sonstigen Befindlichkeit nicht aus dem Bett transferiert
PERSÖNLICHE HYGIENE		SICH WASCHEN	
5	selbständig bis auf aufwendige Frisuren	5	vor Ort selbständig incl. notwendiger Vor- und Nachbereitungen
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht
TOILETTENBENUTZUNG		TOILETTENBENUTZUNG	
10	selbständig incl. Bettpfannenreinigung	10	vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettensitz incl. Spülung / Reinigung
5	Hilfe wegen Gleichgewicht, Kleidung oder Benutzen von Toilettentuch erforderlich	5	vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettensitzbenutzung oder Spülung / Reinigung erforderlich
0	erfüllt „5“ nicht	0	benutzt weder Toilette noch Toilettensitz
SELBSTÄNDIGES BADEN		BÄDEN / DUSCHEN	
5	selbständig Vollbad / Duschbad nehmen und sich reinigen (AGAST: <i>einseifen</i> )	5	selbständig Vollbad <u>oder</u> Duschbad nehmen incl. Ein- / Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht
GEHEN AUF FLUREBENE		AUFSTEHEN & GEHEN	
15	mind. 50 m Gehen (ggf. mit Gehstützen) aber ohne Hilfe, Überwachung oder Gehwagen; selbständig „aufsetzen“ und hinsetzen	15	ohne Hilfe oder Aufsicht vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen selbständig gehen

10	geht mit wenig Hilfe oder Überwachung 50 m	10	ohne Hilfe oder Aufsicht <b>vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens selbständig gehen</b>
5	kann Rollstuhl komplett selbständig bedienen	5	ggf. <b>mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen</b> <b>alternativ: Strecken im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl bewältigen</b>
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht
<b>TREPPIENSTEIGEN</b>		<b>TREPPIENSTEIGEN</b>	
10	kann eine Reihe von Stufen ohne Hilfe und Überwachung herauf- oder herabsteigen	10	steigt ohne Aufsicht oder Hilfe Treppen über <b>mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter</b>
5	benötigt hierbei Hilfe oder Überwachung	5	steigt <b>mit Aufsicht oder Laienhilfe</b> Treppen über <b>mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter</b>
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht
<b>AN- UND AUSKLEIDEN</b>		<b>AN- UND AUSKLEIDEN</b>	
10	zieht sich incl. Korsett und Bruchbändern selbständig an und aus	10	zieht sich <b>in angemessener Zeit</b> Tageskleidung und Schuhe (sowie ggf. benötigte Hilfsmittel – ATS, Prothesen etc.) <b>selbständig an und aus</b>
5	benötigt beim An- und Ausziehen Hilfe, führt in angemessener Zeit mind. die Hälfte der Tätigkeiten selbst durch	5	kleidet mindestens den <b>Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus</b> , sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind
0	erfüllt „5“ nicht	0	erfüllt „5“ nicht
<b>STUHLKONTINENZ</b>		<b>STUHLKONTINENZ</b>	
10	ist stuhlkontinent und kann selbständig Zäpfchen oder Klistier benutzen	10	ist <b>stuhlkontinent</b> , ggf. <b>selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen und Anus-praeter-Versorgung</b>
5	ist gelegentlich stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe beim Benutzen eines Zäpfchens oder Klistiers	5	ist durchschnittlich <b>nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent</b> oder benötigt Hilfe bei <b>rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung</b>
0	erfüllt „5“ nicht	0	ist durchschnittlich <b>mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent</b>
<b>URINKONTINENZ</b>		<b>HARNKONTINENZ</b>	
10	Tag und Nacht harnkontinent, DKVersorgung und Reinigung ggf. selbständig	10	ist <b>harnkontinent oder kompensiert Harninkontinenz / versorgt DK komplett selbständig und mit Erfolg</b> (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)
5	ist gelegentlich inkontinent oder kann nicht lange genug auf Bettpfanne warten oder schnell genug zur Toilette kommen oder benötigt Hilfe bei externer Harnableitung	5	<b>kompensiert seine Harninkontinenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg</b> (durchschnittlich <b>nicht mehr als 1x/Tag Einnässen</b> von Kleidung oder Bettwäsche) <b>oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems</b>
0	erfüllt „5“ nicht	0	ist durchschnittlich <b>mehr als 1x/Tag harninkontinent</b>

## **IX. DANKSAGUNG**

Bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern Frau Prof. Fischer und Herrn Dr. Prothmann, die mir diese Dissertation ermöglicht haben und durch Ihre Anmerkungen wertvolle Denkanstöße für die Entstehung dieser Arbeit gegeben haben. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Kleine und Frau Mirjam Schubert für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Veröffentlichung der Publikation.

Stefanie Weber war stets eine große Hilfe bei der Literaturlbeschaffung und der Beantwortung diverser Fragen bezüglich dem Aufbau und der Abgabe der Dissertation. Und auch bei Miriam Wächter möchte ich mich für einen Teil der Literatur bedanken.

Allen Freunden und Kollegen gilt mein Dank fürs Zuhören und Aufmuntern, vor allem Nadine Pfeiffer, die mich dazu bewegt hat endlich in den Endspurt zu gehen.

Mein Dank geht natürlich auch an meinen Mann Lars Frahm, er stand immer hinter mir, hat mich bei allem unterstützt und viel Geduld mit mir bewiesen. Unser Sohn Niklas Frahm hat mich abgelenkt, aufgemuntert und zum Lachen gebracht.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Gisela und Werner Bach, die mich immer und bei allem in meinem Leben unterstützt haben, immer an mich geglaubt und nie an mir gezweifelt haben. Mama und Babsi danke ich fürs Korrektur lesen und Papa für die stets schnelle Lösung von zahllosen computertechnischen Problemen.