

Aus der

Abteilung für Neuroradiologie

Leiter: Professor Dr. med. Hartmut Brückmann

Am Institut für Radiologische Diagnostik. Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Reiser

Die endovaskuläre Behandlung der vertebrobasilären Thromboembolie

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Thomas Mayer

2004

Die endovaskuläre Behandlung der vertebrobasilären Thromboembolie

1	Einleitung	
1.1	Historischer Überblick zum Krankheitsbild der Basilaristhrombose	10
1.2	Anatomie des arteriellen vertebrobasilären Gefäßsystemes	
1.2.1	Das arterielle System des Hirnstammes	11
1.2.2	Arteriell Oberflächensystem der Medulla oblongata	12
1.2.2.1	A. cerebelli inferior posterior (PICA)	15
1.2.2.2	Arteria spinalis anterior im craniospinalen Übergang	15
1.2.2.3	Arteria spinalis posterior und posterolateralis im craniospinalen Übergang	16
1.2.3	Arteriell Binnensystem der Medulla oblongata und ihre Versorgungsgebiete	16
1.2.4	Pontines und mesencephales arterielles Oberflächensystem	
1.2.4.1	A. basilaris	17
1.2.4.2	A. cerebelli inferior anterior (AICA)	17
1.2.4.3	A. cerebelli superior (SCA)	18
1.2.5	Arteriell Binnensystem des pontinen und mesencephalen Hirnstammabschnittes	19
1.2.6	Aa. thalamoperforatores posteriores	19
1.2.7	Vertebrobasiläre Kollateralkreisläufe	20

1.3	Epidemiologie der Basilaristhrombose	21
1.4	Klinik der Basilaristhrombose	22
1.5	Entwicklung der lokalen Fibrinolysetherapie zur Behandlung vertebrobasilärer Thrombosen	
1.5.1	Erste klinische Anwendungen der Fibrinolyse	24
1.5.2	Dosisfindung und Standardisierung der lokalen Fibrinolyse bei akuter vertebrobasilärer Thrombose	25
1.5.3	Lokale intraarterielle Fibrinolyse bei vertebrobasilären Thrombose mit rt-PA	28
1.6	Blutplättchenaggregationshemmung, Antikoagulation und Plasminogenaktivatoren	29
1.7	Mikroanatomie der Neurovaskularisation	31
1.8	Zielsetzung	32
2	Methodik	
2.1	Präinterventionelle Diagnostik	34
2.1.1	Neurologische und Allgemeinmedizinische Untersuchung	35
2.1.2	Doppler- und Duplex-Sonographie	36
2.1.3	Computertomographie (CT)	37
2.1.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	38
2.2	Lokale intraarterielle Fibrinolyse	

2.2.1	Angiographie	39
2.2.2	Kathetertechnik	41
2.2.3	Fibrinolytika	42
2.3	Mechanische Rekanalisation	43
2.3.1	Aspiration	43
2.3.2	Retriever	44
2.3.3	Flussumkehr	48
2.3.4	Angiojet	50
2.3.5	Angioplastie und Stent	54
2.3.5.1	Stenosen des Zugangsweges	54
2.3.5.2	Lokale Stenosen	55
2.4	Thrombozytenhemmung	55
2.5	Auswertung	56
2.5.1	Prätherapeutischer Score	56
2.5.2	Angiographische Evaluation	58
2.5.3	Schnittbildauswertung	60
2.5.4	Statistik	60
2.6	Ethikvota und Aufklärung	61
3	Ergebnisse	
3.1	Retrospektive Analyse der intraarteriellen Fibrinolyse	62
3.1.1	Epimemiologie, Ätiologie, Verschlusslokalisation und Klinik	62

3.1.2	Rekanalisation	66
3.1.2.1	Einfluss von Ätiologie, Lokalisation und Kollateralisation	67
3.1.2.2	Einfluss der Thrombusgrösse	69
3.1.2.3	Einfluss des Fibrinolytikums	71
3.1.2.4	Einfluss der Kathetertechnik	72
3.1.2.5	Dauer der Fibrinolyse	73
3.1.3	Intracranielle Blutungen	78
3.1.3.1	Einfluss der vorbestehenden Symptomatik	80
3.1.3.2	Einfluss des Fibrinolytikums	80
3.1.4	Infarkte des hinteren Stromgebietes	83
3.1.4.1	Einfluss der vorbestehenden Symptomatik	84
3.1.4.2	Einfluss der Kollateralisation	84
3.1.4.3	Einfluss des Thrombusvolumens	85
3.1.4.4	Einfluss der Rekanalisation und der Thrombusmigration	86
3.1.5	Outcome	90
3.1.5.1	Einfluss von Geschlecht und Alter	91
3.1.5.2	Einfluss von Symptomatik und Zeitfenster	93
3.1.5.3	Einfluss von Ätiologie, Verschlusstyp und Kollateralisation	95
3.1.5.4	Einfluss der Thrombusgrösse	97
3.1.5.5	Einfluss der endovaskulären Technik und der Thrombolyse substanz	98
3.1.5.6	Einfluss der erfolgreichen Rekanalisation	99
3.1.5.7	Einfluss der intracraniellen Blutungen	100
3.1.5.8	Einfluss der Hirnstamminfarkte	100
3.1.6	Zusammenfassung der signifikanten Variablen der Fibrinolyse	106

3.2	Mechanische Rekanalisation	117
3.2.1	Absaugen mit einem Koaxialkatheter	117
3.2.2	Prospektive Studie zum Einsatz von Drahtretrievern und Flussumkehr bei Basilarisspitzen-Embolien	124
3.2.3	Prospektive Pilotstudie für den Einsatz des Angiojet bei ausgedehnten vertebrobasilären Thrombosen	129
3.2.3.1	Rekanalisation	130
3.2.3.2	Einblutungen	131
3.2.3.3	Klinisches Ergebnis	131
3.2.4	Ballon- und Stent-Angioplastie bei akuter vertebrobasilärer Thrombose	137
3.2.4.1	Rekanalisationsergebnisse	137
3.2.4.2	Klinische Ergebnisse	138
3.2.5	Vergleich der mechanischen Rekanalisation mit der Fibrinolyse	142
4	Diskussion	
4.1	Lokale intraarterielle Fibrinolyse	146
4.1.1	Diagnostik	147
4.1.2	Technik	148
4.1.3	Studiendesign	148
4.1.4	Rekanalisation	152
4.1.5	Intracranielle Blutungskomplikationen	153
4.1.6	Infarktmuster	154

4.1.7	Klinisches Ergebnis	156
4.2	Mechanische Rekanalisation	159
4.2.1	Thrombusfragmentation, Aspiration und Retraktion	160
4.2.2	Angiojet	162
4.2.3	Angioplastie und Stent	164
4.3	Ausblick	166
5	Zusammenfassung	167
6	Summary	171
7	Literatur	174

Abkürzungen

Aa.	Arteriae
AcomA	Arteria communicans anterior
ACT	Activated clotting time
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
BA	Arteria basilaris
BA caud	Arteria basilaris, caudales (proximales) Segment
BA mid	Arteria basilaris, mittleres Segment
BA top	Arteria basilaris, oberes (distales) Segment
BSSS	Brainstem Stroke Scale
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion weighted imaging
F	French
HT	Hämorrhagische Transformation
HU	Hounsfield Units
i.a.	intraarteriell
ICA	Arteria cerebri interna
ICB	intracranielle Blutung
IE	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
IVB	intraventrikuläre Blutung
KM	Kontrastmittel
LIF	lokale intrarterielle Fibrinolyse
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie

NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
P1-Segment	Proximaler Abschnitt der Arteria cerebri posterior bis zum Abgang der Arteria communicans posterior
P2-Segment	Abschnitt der Arteria cerebri posterior distal des Abganges der Arteria communicans posterior
PCA	Arteria cerebri posterior
PcomA	Ramus communicans posterior
PH	Parenchymatöses Hämatom
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rt-PA	recombinant tissue-Plasminogen Activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SCA	Arteria cerebelli superior
T	Tesla
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction (Score für die Gefäßrekanalisation)
TE	Echozeit
TR	Pulsrepetitionszeit
V1-Segment	Anfangsabschnitt der Arteria vertebralis bis zum Eintritt in das Foramen transversum VI
V2-Segment	Abschnitt der Arteria vertebralis vom Foramen transversum VI bis III
V3-Segment	Abschnitt der Arteria vertebralis im Bereich der Atlasschleifen
V4-Segment	Intraduraler Abschnitt der Arteria vertebralis
VA	Arteria vertebralis

1 EINLEITUNG

1.1 Historischer Überblick zum Krankheitsbild der Basilaristhrombose

Der akute vertebrobasiläre Verschluss, im klinischen Sprachgebrauch als „Basilaris-Thrombose“ bezeichnet, ist gekennzeichnet durch einen Verschluss der A. basilaris oder durch einen ein- oder doppelseitigen Verschluss der A. vertebralis. Ursache der Verschlüsse im distalen Drittel der A. basilaris ist meist eine kardiale oder auch eine arterio-arterielle Embolie (Abb. 2). Verschlüsse der proximalen A. basilaris und der Vertebralisarterien entstehen meist durch eine Thrombose auf dem Boden arteriosklerotischer Wandläsionen. Erste Publikationen über die Basilaristhrombose stammen von Hayem (1868) und Leyden (1882), die überwiegend über Basilaristhrombosen syphilitischer Genese berichteten. Bis zur Einführung der angiographischen Untersuchungstechnik vor etwa 75 Jahren konnte die Diagnose nur durch die Autopsie gesichert werden. Eine klinische Beschreibung des Krankheitsbildes versuchte erstmalig Gowers in seinem Lehrbuch (1888, zit. bei Gänshirt 1972). Er beschrieb damals folgende Symptome: Tetraparese, die oft asymmetrisch ist, Fazialislähmung, Störung der Artikulation und des Schluckens, laterale Blicklähmung. Es wurde auch schon eine Zuordnung bestimmter Symptome zu unterschiedlichen Verschlusslokalisationen versucht („Bei Verschluss des oberen Drittels der A. basilaris trete eine Ptosis und Pupillenstörung auf, dagegen keine horizontale Blicklähmung“). Gowers spricht auch das Locked-in-Syndrom an („Der Kranke kann in einem unvollständigen Koma liegen, aus dem er geweckt werden kann, um seine Augen zu öffnen, aber spricht nicht.“). Auch die verschiedenen initialen Verlaufsformen werden erwähnt („Der Beginn eines Basilarisverschlusses kündigt sich in der Regel in Form eines apoplektischen

Insultes an. Dieser kann flüchtig sein, oft rekurrend und allmählich intensiver werden.“).

In den Publikationen der folgenden sechzig Jahre finden sich keine neuen ätiologischen, klinischen oder untersuchungstechnischen Aspekte zum Krankheitsbild der Basilaristhrombose. Die Prognose galt als infaust mit Mortalitätsraten um 90% (Archer und Horenstein 1977; Labauge et al. 1981).

Eine intensivere Auseinandersetzung mit dem Krankheitsbild setzte in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ein und wurde durch die Arbeit von Kubik und Adams eingeleitet (Kubik und Adams 1946): Klinische und autoptische Befunde von Patienten mit Basilaristhrombose wurden einander gegenübergestellt. Die pathoanatomische Aufarbeitung der Fälle umfasste die Darstellung der angiologischen Situation sowie der Ausdehnung des Infarktes auf den Querschnitten des Hirnstamms in verschiedenen Höhen. Elf thrombotische Verschlüsse standen sieben embolischen Basilarisverschlüssen gegenüber. Der Anteil der Basilarisembolien war hier im Vergleich mit anderen späteren Studien hoch; so fand Castaigne (Castaigne et al. 1973) in einer klinisch-pathologischen Befundkorrelation nur eine Embolie unter achtzehn gesicherten Basilaristhrombosen.

1.2 Anatomie des arteriellen vertebrobasilären Gefäßsystemes

1.2.1 Das arterielle System des Hirnstammes

Da die klinischen Konsequenzen der Basilaristhrombose entscheidend durch die Hirnstammischämie bedingt sind, wird im folgenden die Anatomie der Hirnstammarterien detailliert dargestellt.

Die Arterien des Hirnstammes entspringen teils direkt aus der A. basilaris und den Aa. vertebrales, teils stammen sie aus deren Ästen: den Aa. spinales und den Aa. cerebellares. Diese bilden ein variables arterielles Oberflächensystem (extrinsisches System). Aus ihm geht orthogonal ein relativ uniformes arterielles Binnensystem (intrinsisches System) hervor, entsprechend der Lage ihrer Eintrittsstellen und ihrer Versorgungsgebiete können ventrale, laterale und dorsale Gefäße und Territorien unterschieden werden. Diese schmalkalibrigen Gefäße entsprechen in ihren Durchmessern denen von Arteriolen. Die ventrale (paramediane) Gruppe entspringt direkt aus den vertikal verlaufenden (paaren oder unpaaren) Aa. spinales anteriores, aus den Aa. vertebrales und aus der A. basilaris. Beim Erwachsenen legen diese perforierenden Arterien einen Weg von 2 cm und mehr zurück (Abb. 1), bevor sie in die Mittellinie eintreten (Gillilan 1964). Die lateralen und dorsalen Gruppen entspringen aus den circumferenten Ästen der Aa. vertebrales und der A. basilaris sowie aus den Aa. cerebellares.

1.2.2 Arteriell Oberflächensystem der Medulla oblongata

Die grundlegenden Arbeiten zur arteriellen Versorgung der Medulla oblongata stammen von Stopford (1916a; 1916b), Böhne (1927a; 1927b) und Foix (1925a; 1925b). Danach entspringen die Gefäße für die Medulla oblongata aus der A. vertebralis, A. cerebelli inferior posterior, A. spinalis posterior und A. spinalis anterior.

Die A. vertebralis gibt direkte feine Äste zur Medulla oblongata ab. Eine wichtige Eintrittsregion von Parenchymästen ist die Area retroolivaris oder paraolivaris (Lang 1983). Ferner wird die Medulla oblongata aus Ästen der A. cerebelli inferior posterior (PICA), der A. spinalis anterior und der A. spinalis posterior versorgt. Der kräftigste Ast der A. vertebralis ist die PICA, sie stellt den variabelsten Ast des gesamten vertebrobasilären Systems dar.

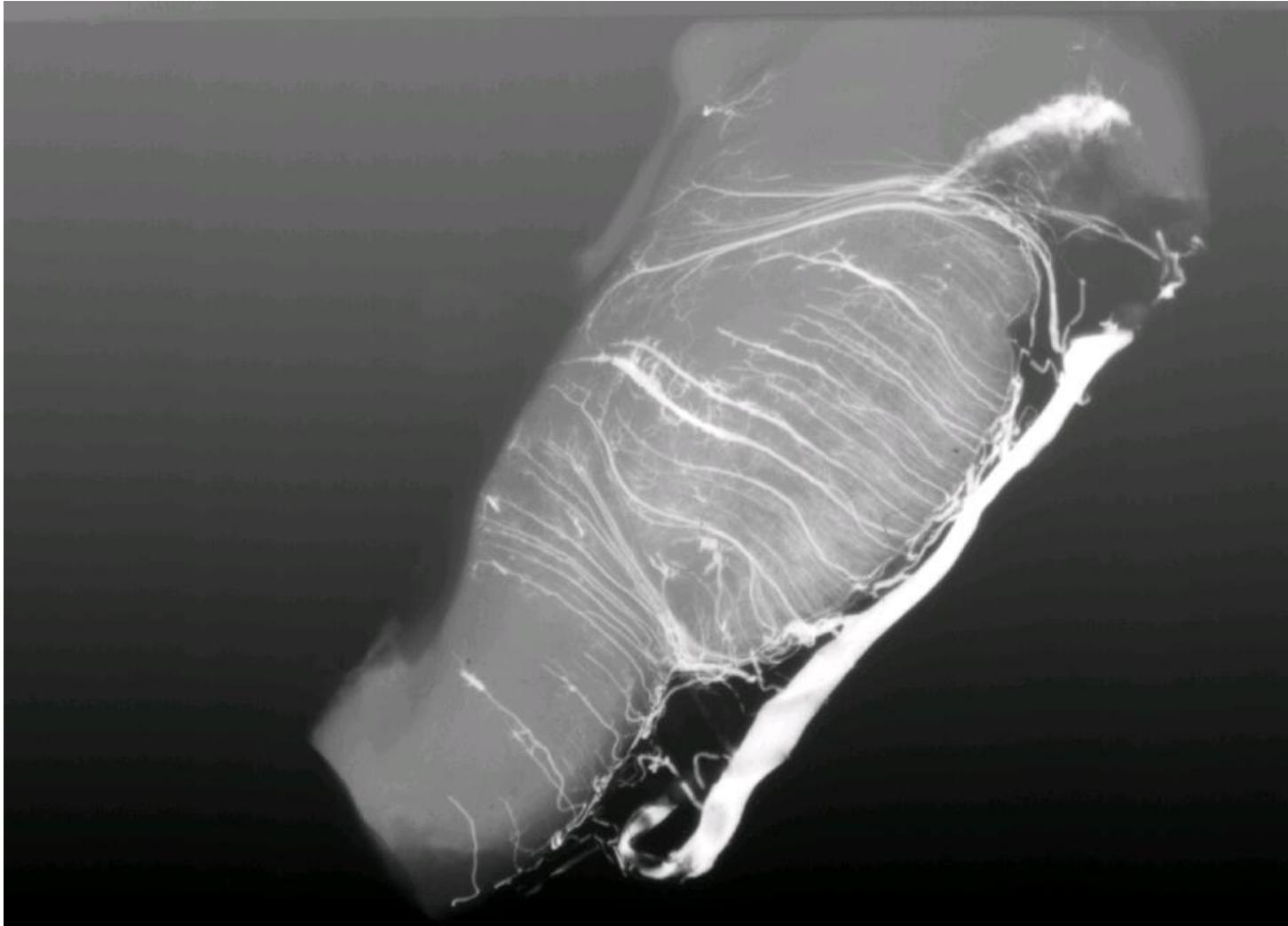


Abbildung1: Mikroradiographie H. Brückmann: Die Perforatoren der A. basilaris sind an der Oberfläche des Hirnstammes durch ein Netzwerk aus Kollateralen verbunden.

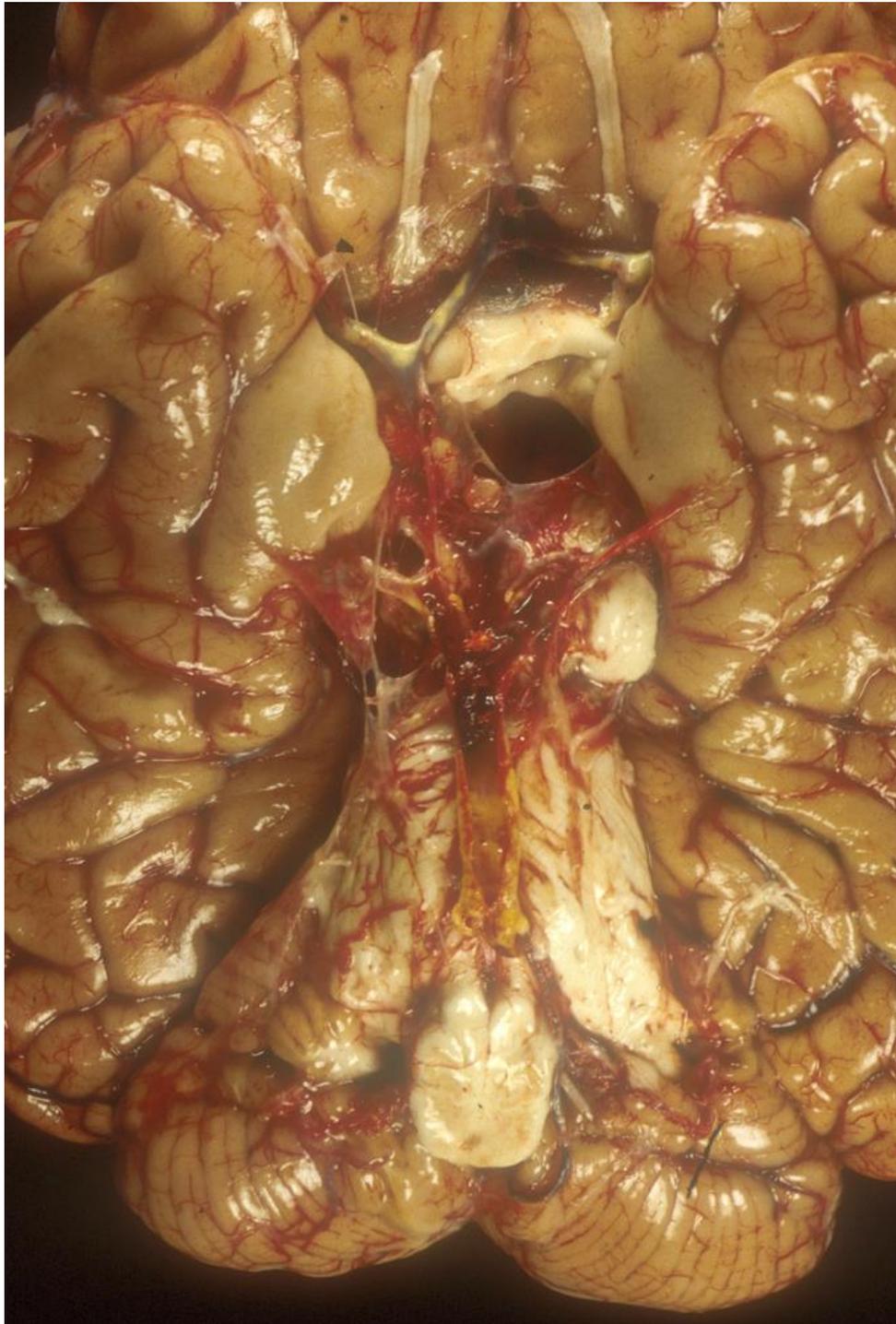


Abbildung 2: Y-förmiger Embolus in der Basilarisspitze, der in beide A.cerebri posteriores reicht.

1.2.2.1 A. cerebelli inferior posterior (PICA)

Die PICA entspringt in 80-90% (Krayenbühl und Yasargil 1957; Lang 1983) aus der A. vertebralis. Aus der A. basilaris geht sie in 10% der Fälle hervor.

Die segmentale Einteilung des Gefäßes in ein anteriores medulläres, laterales medulläres, posteriores medulläres, supratonsilläres und superiores retrotonsilläres Segment geht auf Huang und Wolf (1969) zurück.

Ein bis fünf Rami medullares laterales erreichen Seit- und Rückfläche der Medulla unterhalb der Olive. Ca. vier Rami medullares posteriores ziehen zur Dorsalfläche der Medulla oblongata (Brunner 1978). Bei hochabgehender A. cerebelli inferior posterior werden die postero-lateralen Anteile der Medulla oblongata vorwiegend von Ästen der A. vertebralis versorgt (Gillilan 1964).

1.2.2.2 Arteria spinalis anterior im craniospinalen Übergang

Die arterielle Versorgung des Rückenmarks erfolgt über die Rami spinales. Im Halswirbelsäulenbereich dienen die Aa. vertebrales, cervicales ascendentes, cervicales profundae und intercostales supremae als Zubringerarterien der Rami spinales. Aus den Rami spinales gehen vordere und hintere Radiculararterien hervor. Die vorderen Radiculararterien bilden in der Fissura mediana anterior die A. spinalis anterior (Thron 1988).

Auf Höhe der Medulla oblongata wird die anteromediale Gruppe von der A. spinalis anterior gespeist. Eine besondere Rolle spielen hier die cranialen Zuflüsse der intracraniellen Segmente der A. vertebralis zur A. spinalis anterior. Sowohl direkt aus diesen Zuflüssen wie auch aus dem Zusammenfluss zur A. spinalis anterior gehen Äste zum vorderen Umfang der Medulla oblongata hervor, die die anterolaterale und anteromediale Gruppe bilden (Stopford 1916b; Duvernoy 1978). Bereits Stopford (1916b) hatte darauf hingewiesen, dass die cranialen Zuflüsse zur A. spinalis anterior viele Variationen aufweisen können.

1.2.2.3 Arteria spinalis posterior und posterolateralis im craniospinalen Übergang

Die Aa. posterolaterales und posteriores können einem Ast der PICA entspringen (Duret 1873; Stopford 1916a) und gehen nur selten aus der A. vertebralis hervor (Stopford 1916a). Sie entsenden horizontal nach aussen kleine feine Ästchen in regelmässigen Abständen, ähnlich wie die A. spinalis anterior, die sich dann nach kurzem Verlauf teilen und in die Rückenmarksubstanz eindringen (Böhne 1927a). Nach Stephens und Stilwell (1969) existieren zahlreiche Anastomosen mit den spinalen Radikulararterien.

1.2.3 Arteriell System der Medulla oblongata und ihre Versorgungsgebiete

Es werden die Versorgungsgebiete der anterioren, lateralen und posterioren Gruppe unterschieden (Stopford 1916a; Gillilan 1964; Lazorthes 1966; Stephens und Stilwell 1969; Duvernoy 1978). Duvernoy (1978) unterteilt die anteriore Gruppe in eine anteromediale und anterolaterale Gruppe und unterscheidet zwischen langen und kurzen anteromedialen Arterien, wobei die kurzen nicht den Boden des 4. Ventrikels erreichen.

Die Arterien der lateralen Gruppe entstammen der PICA, AICA sowie den Ae. vertebrales. Die posteriore Gruppe entstammt der A. spinalis posterior, posterolateralis und der PICA. Je höher der Level in der Medulla oblongata, um so kleiner das Versorgungsgebiet der posterioren Gruppe.

1.2.4 Pontines und mesencephales arterielles Oberflächensystem

1.2.4.1 A. basilaris

Beide Aa. vertebrales vereinigen sich in 72% an der Vorderfläche der Medulla oblongata, in 9% an der Pons/Medulla-Grenze und in 19% auf dem Pons (Lang, 1983). Die häufig beobachteten Ausbiegungen der A. basilaris hängen im wesentlichen von hämodynamischen Faktoren ab (Haverling, 1974, zitiert bei Lang, 1983). Bei stärkerer linksseitiger A. vertebralis ist die A. basilaris häufiger nach rechts ausgebogen und umgekehrt. Wie bei den Vertebralarterien kommen auch bei der A. basilaris Fenestrations vor (Takahashi et al. 1973). Diese entstehen, wenn die Verschmelzung der anfangs bilateral angelegten longitudinalen Neuralgefäße ausbleibt. Gelegentlich ist die Duplikatur oder Fenestration mit Aneurysmata oder Basiliaristhrombosen assoziiert (Campos et al. 1987).

Aus der Dorsalseite der A. basilaris treten fast rechtwinklig die Rami ad pontem aus. Sie sind angiographisch selten darstellbar und wurden bislang im neuroradiologischen Schrifttum wenig beachtet. Auf die ausserordentliche Bedeutung ihrer Kenntnisse für neurochirurgische Eingriffe am Hirnstamm hatten Drake (1975) und Saeki und Rhoton (1977) hingewiesen. Etwa die Hälfte verlässt die dorsale und je 1/4 die Seitenfläche der A. basilaris (Saeki und Rhoton 1977). Die Zahl der Rami ad pontem variiert individuell und wird zwischen 2 und 9 Ästen auf jeder Seite des Pons (Adachi 1928, zitiert bei Brunner 1978; Böhne 1927b; Saeki und Rhoton 1977; Brunner 1978) angegeben.

1.2.4.2 A. cerebelli inferior anterior (AICA)

Die AICA entspringt zwischen unterem und mittlerem Drittel der A. basilaris (Atkinson 1949). In 60% geht sie gemeinsam mit der A. auditiva aus der A.

basilaris hervor (Stopford 1916a). Äste der A. cerebelli inferior anterior treten von der Seite in das Hirnstammparenchym ein. Sie geben schmale Äste zum Pons auf Höhe der Fasern des N. facialis ab und verteilen sich in der lateralen Zone des unteren pontinen Tegmentums (Böhne 1927a).

1.2.4.3 A. cerebelli superior (SCA)

Die A. cerebelli superior ist die konstanteste Kleinhirnarterie und zwischen 1,5 und 2,8mm weit (Hardy et al. 1980). Nach Lang (1983) weist die Arterie in 85% einen einstämmigen und 15% einen gedoppelten Ursprung auf. In 78% der Fälle entspringt die A. cerebelli superior aus dem oberen Teil der A. basilaris und in 22% aus dem proximalen Teil der A. cerebri posterior. Aus der A. cerebelli superior gehen dünne Zweige ab, die in die seitlichen Partien des Pons und den oberen Kleinhirnstiel eindringen (Duvernoy 1978; Brunner 1978). Weiterhin gehen Zweige aus der A. cerebelli superior zur Vierhügelplatte. In 60% tritt eine A. pontomesencephalica einige Millimeter nach dem Ursprung der A. cerebelli superior aus und gibt Zweige zum vorderen lateralen Umfang des Pons (Brunner 1978). Feine Zweige aus den seitlichen Randpartien der A. cerebelli superior ziehen zu den innen verstreut liegenden Massen der Pars basilaris pontis et mesencephali; grössere konstante und kräftige Äste, die von lateral und dorsal kommen und für die Kerne der Brücken- und Mittelhirnhaube bestimmt sind, ziehen vorwiegend zur lateralen Zone des oberen pontinen Tegmentum (Gillilan 1964; Böhne 1927b).

Das arterielle Oberflächensystem wird in antero-mediale und antero-laterale, laterale und posteriore Gruppen unterteilt (Duvernoy 1978). Die laterale Gruppe umfasst längere Äste der A. basilaris und Äste der A. cerebelli superior, AICA und PICA. Dazu gehört nach der Auffassung Duvernoys (1978) auch eine postero-laterale pontine Arterie, die aus der A. basilaris oder A. cerebelli superior abgehend im Sulcus pontomesencephalicus um den Pons verläuft und

oft von der A. cerebelli superior und ihren Zweigen verdeckt ist. Die posteriore Gruppe der Rami ad pontem umfasst dünne Äste der A. cerebelli superior, die in den Pons und den oberen Kleinhirnstiel eindringen.

1.2.5 Arteriellles Binnensystem des pontinen und mesencephalen Hirnstammabschnittes

Die wohl am häufigsten zitierte Einteilung der Rami ad pontem des arteriellen Binnensystems geht auf Untersuchungen von Foix und Hillemand (1926) zurück. Diese Autoren unterteilen die Vaskularisation des Pons in drei Versorgungsgebiete, wobei jeder dieser Abschnitte über eigene Blutzuflüsse verfügt: paramedian, lateral und posterior. Böhne (1927b) unterscheidet zwischen Rami ad pontem breves, Rami ad pontem longi und Rami ad pontem mediani.

Vier bis sechs paramediane Äste, die aus dem dorsalen Anteil der A. basilaris entspringen, dringen in die Pars basilaris pontis ein und versorgen die paramedian gelegenen Bahnen und pontine Kerne (Duvernoy, 1978).

Vier bis sechs kurze Circumferenzarterien entspringen aus der lateralen Wand der A. basilaris und versorgen die lateralen basalen Anteile des Pons und des Brachium pontis (Duvernoy 1978).

Die langen Circumferenzarterien (AICA und A. cerebelli superior) versorgen nach Foix und Hillemand (1926) den lateralen Anteil des Pons einschliesslich des lateralen Tegmentums.

1.2.6 Aa. thalamoperforatores posteriores

Sie entspringen vom interpedunculären Segment der A.cerebri posterior, zum Teil vom Endabschnitt der A.basilaris. Es handelt sich um zwei bis sechs kaliberschwächere Perforatoren, die in die Fossa interpeduncularis hineinziehen und nach cranial und dorsal gerichtet. Diese sind überwiegend einseitig angelegt und können dennoch zur bilateralen diencephalen Versorgung beitragen. Die grösseren Perforatoren sind angiographisch darstellbar.

1.2.7 Vertebrobasiläre Kollateralkreisläufe

Dem Circulus arteriosus Willisii kommt bei der Blutversorgung des Gehirns die wichtigste Aufgabe zur Umverteilung des Blutes bei Strömungshindernissen zu, allerdings ist der Circulus arteriosus Willisii als Anastomosensystem nur in 25% der Fälle ringsum voll funktionsfähig.

Die Versorgung des Basilarisstromgebietes durch Anastomosen zwischen der oberen und der unteren Kleinhirnarterie kann das Ausmass von Hirnstamminfarkten bei segmentaler Basilaristhrombose sehr begrenzt halten. Hierzu tragen sowohl die leptomeningealen Hemisphärenkollateralen der PICA wie auch der AICA zur A. cerebelli superior sowie die Kollateralen der Wurmäste der PICA mit der A. cerebelli superior bei. Anastomosen bestehen auch zwischen Ästen der drei Kleinhirnarterien, die piale Kollateralen im Bereich der Hirnstammoberfläche bilden, insbesondere in Höhe des Sulcus retroolivaris. Selbst die Perforatoren der A. basilaris können in ähnlicher Weise wie das primitive spinale arterielle System strickleiterartige Kollateralen in vertikaler Ausrichtung bilden und so kurzfristige Basilarisverschlüsse überbrücken (Brückmann 1994, Abb. 1).

Kollateralen im Gebiet des arteriellen Plexus quadrigeminalis verbinden die posterioren Perforatoren der A. cerebelli superior und der A. cerebri posterior miteinander (Brückmann 1994).

Im craniospinalen Übergang kann ein spinovertebraler Stealmechanismus durch Flussumkehr in der A. spinalis anterior einen intraduralen Vertebralisverschluss überbrücken.

Selten sind die Carotidobasilären Anastomosen, wie z.B. die A. trigemina primitiva so kräftig angelegt, dass sie eine Rolle spielen können.

Bei extracraniellen Vertebralisverschlüssen können Äste des Truncus thyreocervicalis und costocervicalis sowie okzipitovertebrale Anastomosen über die A. occipitalis externa in Höhe des ersten oder zweiten Halswirbelsegmentes einspringen.

1.3 Epidemiologie der Basilaristhrombose

Bis in die 80iger Jahre sind aus der Literatur Angaben zur Häufigkeit der vertebrobasilären Thrombosen nicht zu erhalten. Von der cerebrovaskulären Aachener Arbeitsgruppe (Ferbert et al. 1990) wurde versucht, die Häufigkeit der Erkrankung abzuschätzen. Hierbei wurden zunächst alle Fälle berücksichtigt, in denen die Basilaristhrombose anhand der Bildgebung (CT und Angiographie) gesichert werden konnte. (Ferbert 1990). Dabei fiel ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit der Diagnose Basilaristhrombose ab 1983 auf: Die erste erfolgreiche intraarterielle Fibrinolyse einer Basilaristhrombose (Zeumer et al. 1982) sowie die weiteren Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode (Zeumer et al. 1983; 1985) führten zu einem aktiveren Vorgehen, so dass häufiger Patienten mit Verdacht auf Basilaristhrombose angiographiert wurden. Geht man davon aus, dass die Abteilung Neurologie der RWTH Aachen für ca. 1 Million Einwohner der Stadt Aachen und der umliegenden Städte zuständig ist, so wurden in den Jahren 1983 bis 1987 jeweils zwischen sechs und siebzehn Patienten mit angiographisch gesicherter Basilaristhrombose behandelt. Zu dieser Zahl

kommen noch einige Patienten, bei denen wegen des länger bestehenden, schweren neurologischen Syndroms auf eine Angiographie verzichtet wurde. Und schliesslich ist davon auszugehen, dass insbesondere aus den umliegenden Städten nicht alle Patienten mit einer Basilaristhrombose überwiesen wurden, vor allem dann, wenn es sich um ältere Patienten handelte. Es kann also nur grob geschätzt werden, dass etwa zwanzig Patienten pro Jahr pro 1 Million Einwohner an einer Basilaristhrombose erkranken (Ferber et al. 1990).

1.4 **Klinik der Basilaristhrombose**

Betrachtet man die Vorbotensymptome (Prodromi) von Patienten mit einer Basilaristhrombose, so stehen Schwindel und Nacken-Hinterkopfschmerzen an erster Stelle (Ferber et al. 1987). Diese Symptome sind im Vorstadium zwar verdächtig auf eine Durchblutungsstörung im vertebrobasilären Stromgebiet, doch keinesfalls spezifisch und nur ein Teil der Patienten erleidet eine Basilaristhrombose.

Kubik und Adams (Kubik und Adams 1946) beschreiben den plötzlichen Beginn der Erkrankung mit Bewusstseinsstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen, Hemi- und Tetraplegie sowie Pupillenstörungen. Bei einem Patienten beobachteten sie ein Syndrom, was später als Locked-in-Syndrom bezeichnet wurde: "in one case there was a curious and interesting condition, where the patient seemed to hear and see but was powerless to respond by either words or gesture, apparently because of pseudobulbar paralysis and quadriplegia ..." (Kubik und Adams, 1946).

Progrediente Verlaufsformen (sogenannter "progressive stroke") wurden insbesondere von der Aachener Arbeitsgruppe (Brückmann et al. 1986; Ferbert et al. 1990; Hacke et al. 1988) beschrieben. Betrachtet man die synoptische

Gegenüberstellung von angiologischem Befund und Infarktmuster in der Arbeit von Kubik und Adams (1946), so fällt auf, dass vergleichbare Verschlusstypen ganz unterschiedlich grosse Infarktläsionen hervorrufen können, wie dies auch von den Verschlüssen der A. cerebri media bekannt ist. Klinische Symptomatik, Angiologie und Infarktmuster wurden in der Arbeit von Biemond (1951) gegenübergestellt. Die Frage, warum die Brückenhaube im Gegensatz zum Brückenfuss häufig von der Infarzierung verschont bleibt, wird von Biemond mit der Blutversorgung der Haube durch die A. cerebelli superior erklärt, die nach seiner Untersuchung häufiger Zuflüsse von der A. cerebri posterior erhält. Erst die Angiographie der Hirngefässe ermöglichte die Diagnose einer Basilaristhrombose intra vitam zu stellen. Die meisten Arbeiten haben den angiographischen Aspekt in den Vordergrund gestellt oder zumindest angiographische Befunde erwähnt (Blume & Penzhholz 1958; Krayenbühl & Yasargil 1961; Fields 1966; Caplan 1975; Brückmann et al. 1986). Besonderen Wert auf eine klinisch-angiographische Korrelation legten Archer & Horenstein 1977 sowie Brückmann (Brückmann et al. 1986a) und Ferbert (Ferbart et al. 1990). Bei sieben von elf komatösen Patienten lag der Verschluss in der rostralen A. basilaris und nur drei Mal in der mittleren A. basilaris. Bei wachen Patienten mit oder ohne schwere neurologische Ausfälle wie Locked-in-Syndrom war der Verschluss meist in der mittleren A. basilaris. Von den komatösen Patienten überlebte keiner. Im Gegensatz zur Arbeit von Kubik und Adams (1946) wurde in der Arbeit von Brückmann (Brückmann et al. 1986a) nur in einem Drittel der Patienten ein akuter Beginn der Symptomatik beschrieben, während die übrigen Patienten Prodromi oder Symptome eines progredienten Schlaganfalles hatten. Patienten mit oralen Verschlüssen waren meist initial im Koma, Patienten mit Verschlüssen distal der A. cerebelli inferior anterior ebenfalls komatös oder wach mit oft asymmetrischer Tetraparese bis Tetraplegie und Störungen der Okulo- und Blickmotorik. Patienten mit Verschlüssen beider Aa. vertebrales hatten meist einen progredienten Verlauf

(Brückmann et al. 1986a; Ferbert et al. 1990). In dieser Arbeit zeigte sich auch, dass der genauen klinisch-angiographischen Korrelation dadurch Grenzen gesetzt waren, dass es nicht immer gelang, die obere Begrenzung des Thrombus zu erfassen. So führt bei caudalen Basilarisverschlüssen eine Kontrastmittelinjektion in die A. carotis meist zum retrograden Fluss in die A. basilaris, wie dies schon Blume und Penzholz (1958) beobachtet hatten. Allerdings wurde in dieser Arbeit oft eine unscharfe untere Grenze des Kontrastmittelbandes in der A. basilaris beschrieben; der stark verzögerte Fluss machte damit eine genaue Bestimmung der oberen Begrenzung des Thrombus oft nicht möglich.

1.5 Entwicklung der lokalen Fibrinolysetherapie zur Behandlung vertebrobasilärer Thrombosen

1.5.1 Erste klinische Anwendungen der Fibrinolyse

In den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden die Fibrinolytika Streptokinase und Urokinase entdeckt und erstmalig intravenös von Tillet eingesetzt (Tillet et al. 1955). Klinische Anwendungsgebiete waren zunächst der akute Myokardinfarkt (Fletcher et al. 1977), die tiefe Beinvenenthrombose (Verstraete et al. 1966), sowie die akute Lungenembolie (UPET-study-group 1970). Erste Behandlungen des akuten Schlaganfalls mit einem intravenös verabreichten Fibrinolytikum (Plasmin) wurden 1958 bei drei Patienten mit akuter Hemiplegie vorgenommen (Sussmann und Fitch 1958). Man hatte aber schon bald erkannt, dass eine systemische Anwendung bei cerebralen Gefässinsulten nicht vertretbar ist, da sie mit häufigen Blutungskomplikationen einhergingen (Meyer et al. 1964).

In den siebziger Jahren haben dann aber Kathetertechniken und umfangreichere Erfahrungen mit Fibrinolytika den Weg zu einer lokalen Fibrinolyse ermöglicht, da nun eine maximale lokale Effizienz mit minimaler systemischer Wirkung erreichbar war. Voraussetzung für den cerebralen Einsatz waren die Erfahrungen mit der lokalen Thrombolyse bei akutem arteriellen Verschluss der Beinarterien mit Streptokinase (Dotter et al 1974) und beim akuten Koronararterienverschluss (Rentrop et al 1979).

1.5.2 Dosisfindung und Standardisierung der lokalen Fibrinolyse bei akuter vertebrobasilärer Thrombose

Die Entwicklung der Kathetertechniken, erste ermutigende Rekanalisationsergebnisse beim Beinarterienverschluss und beim akuten Koronararterienverschluss, sowie die Entwicklung der Computertomographie schien nun das Risiko der Blutung bei der Fibrinolysebehandlung des akuten Schlaganfalls berechenbarer zu machen: Mittels Computertomographie war vor der Fibrinolysebehandlung ein sicherer Blutungsausschluss möglich und durch die lokale Applikation konnte die Gesamtdosis des Fibrinolytikums reduziert werden.

Es war naheliegend, die lokale Fibrinolyse zunächst bei Patienten mit akuter Basilaristhrombose durchzuführen: Vor dem Hintergrund der überwiegend infausten Prognose mit einer Mortalitätsrate von ca. 90% unter konservativer Behandlung schien die rasche Rekanalisation des Basilarisverschlusses durch Thrombolyse ein erfolgsversprechender Schritt zu sein. Die erste lokale Thrombolyse bei akutem cerebrovaskulären Verschluss wurde von Zeumer 1981 durchgeführt (Zeumer et al. 1982; 1983). Bei den ersten lokalen Lysen verwendete Zeumer einen Angiographiekatheter Torcon French 6 als Koaxialkatheter, durch dessen Lumen ein Teflonmikrokatheter bis unter die

Atlasschleife der A. vertebralis positioniert wurde. Bis 1983 wurde Streptokinase angewandt: Pro Stunde wurden 20000 IE als intermittierende Bolus je 4000 IE injiziert. Der Patient wurde nach Abdecken und Fixieren des femoralen Zugangs auf die Intensivstation verlegt, wo die Fibrinolyse bis zu 24 Stunden fortgesetzt wurde (Zeumer et al. 1983).

Streptokinase zeigte eine exzellente lokale Wirkung, war aber schlecht steuerbar, da die systemische Wirkung der Streptokinase auf das Gerinnungssystem nicht linear dosisabhängig ist. Von den ersten neun Patienten mit vertebrobasilären Verschlüssen, die mit Streptokinase lokal lysiert wurden, überlebten sechs, die drei verstorbenen Patienten wiesen langstreckige arteriosklerotische Verschlüsse auf (Zeumer et al. 1983). Die postmortal durchgeführten Untersuchungen zeigten im Bereich einer caudalen Basilaristenose den Befund, der auch bei zukünftigen Therapieregime den entscheidenden Grund für die Limitation der Fibrinolysetherapie darstellte: den Nachweis eines arteriosklerotischen Plaques und aufliegenden alten thrombotischen Auflagerungen sowie eines frischen Thrombus, der zur frühzeitigen Reokklusion führte.

Intracraniale Blutungskomplikationen hingegen waren bei den ersten Patienten nicht zu beobachten. Die Behandlungsstrategien waren damals noch sehr heterogen: Zunächst wurde eine Low-dose-Lyse über 24h mit Streptokinase eingesetzt, später entwickelte sich die hochdosierte zeitlich begrenzte Urokinaselyse zum Standard. Aufgrund der besseren Steuerbarkeit wurde dann ab 1985 Urokinase gegenüber Streptokinase bevorzugt eingesetzt.

Die Materialien für Koaxial- und Mikrokatheter sowie Führungsdrähte steckten noch in den Kinderschuhen, so dass anfänglich schon die Überwindung der Atlasschleife für damalige Mikrokatheter ein Problem war. Dennoch konnte mit der Lysetherapie eine Rekanalisierung bei 19 von 43 Patienten (44%) erreicht werden, wobei 14 Patienten (33%) überlebten; in der konservativ mit Heparin behandelten Gruppe überlebten nur 3 von 22 (14%) der Patienten (Hacke et al.

1988). Ende der achtziger Jahre wurden Mikrokatheter und -drähte technisch besser und daher leichter steuerbar.

Folgende wesentlichen Aussagen waren anhand dieser Ergebnisse möglich:

1. Die LIF verbessert die Prognose der Patienten mit akuter vertebro basilärer Thrombose.
2. Eine vertebro basiläre Rekanalisation ist Voraussetzung für das Überleben der Patienten.
3. Die Rekanalisationsrate ist bei embolischen Verschlüssen, meist der Spitze oder Mitte der A. basilaris, höher als bei sogenannten caudalen Verschlüssen im unteren Basilarisdrittel.

In den folgenden Jahren konnten diese Ergebnisse durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden. Von Kummer konnte in einer Metaanalyse bestätigen, dass bei den überwiegend mit Urokinase behandelten Patienten, die erfolgreiche vertebro basiläre Rekanalisation die Mortalitätsrate und Morbidität bestimmt. Ohne Rekanalisation lag die Mortalität bei 91% (48/52) hingegen bei erreichter Rekanalisation nur bei 28% (19/67). Die Hälfte der Patienten überlebte ohne oder mit nur geringen neurologischen Defiziten, wenn eine Rekanalisation erreicht werden konnte (von Kummer et al. 1995).

Auch unsere Schlussfolgerung, dass embolische Verschlüsse häufiger rekanalisierbar sind und eine bessere Prognose haben, wurde durch andere Arbeitsgruppen bestätigt: In 78% konnte eine Rekanalisation erzielt werden, wobei 12 der 16 Patienten einen embolischen Verschluss aufwiesen. Alle rekanalisierten Patienten überlebten; die übrigen vier Fälle mit thrombotischem Verschluss waren nicht rekanalisierbar und verstarben (Möbius et al., 1989). Auch die Ergebnisse der Heidelberger Gruppe wiesen in die gleiche Richtung: 72% der embolischen Verschlüsse waren rekanalisierbar, bei den atherothrombotischen Verschlüssen nur 18% der Fälle (Brandt et al. 1996).

1.5.3 Lokale intraarterielle Fibrinolyse bei vertebrobasilären Thrombose mit rt-PA

Die in-vitro Pharmakodynamik von rt-PA mit einer sehr viel höheren Wirkungsspezifität am Thrombus und einer schnelleren Umwandlung von Plasminogen in Plasmin hatte zu der Hypothese geführt, dass rt-PA die Effektivität der LIF durch schnellere und häufigere Rekanalisten verglichen mit Urokinase noch steigern könnte

Anfang der neunziger Jahre folgten erste i.v. Lysen mit den neuen Plasminogenaktivatoren im vorderen Kreislauf (Wolpert et al, 1993). Um insbesondere die Rekanalisationsgeschwindigkeit zu beschleunigen und bei caudalen vertebrobasilären Verschlüssen die Rekanalisation zu verbessern, wurde auch rt-PA im hinteren Kreislauf erprobt. Die guten Erfahrungen mit i.v. verabreichter rt-PA im Carotisgebiet waren im hinteren Kreislauf nicht reproduzierbar. Hingegen war bei intraarterieller lokaler Applikation von 20mg rt-PA über zwei Stunden die Rekanalisationsrate, Rekanalisationsgeschwindigkeit und der klinische Behandlungserfolg mit Ergebnissen bei LIF mit Urokinase (750000 IE) vergleichbar (Zeumer et al. 1993).

Die Behandlungsergebnisse mit rt-PA führten zu der Hypothese einer „Plasminogeninsuffizienz am Verschlussort“ (Zeumer et al. 1993). Um die Effizienz der LIF noch weiter steigern zu können, wurde daher im UKE Hamburg zunächst in vitro (Freitag et al. 1995) anhand eines Kreislaufmodells die Kombinationstherapie von Lys-Plasminogen + rt-PA (Plasminlyse) getestet und mit herkömmlichen Plasminogenaktivatoren verglichen. Die Konzentration des entscheidend wirksamen proteolytischen Plasmins sollte erhöht werden, indem Plasminogen-Aktivator und auch Plasminogen appliziert wurden (Freitag et al. 1995; Tilsner et al. 1988). Im klinischen Einsatz dieser Kombinationstherapie zeigte sich eine Überlegenheit: bei 11 von 14 Patienten ergab sich eine komplette Rekanalisation, durchschnittlich innerhalb von 70

min; insbesondere bei langstreckigen Verschlüssen konnte die Geschwindigkeit verbessert werden. Bei Plasminolyse profitierten vor allem Patienten mit embolisch verursachten vertebrobasilären Thrombosen. Weitere klinische Studien hierzu waren nicht möglich, da die Industrie kein Interesse an der Herstellung von Lys-Plasminogen zeigte.

1.6 Blutplättchenaggregationshemmung, Antikoagulation und Plasminogenaktivatoren

Die ursprüngliche Therapie der Basilaristhrombose bestand in der Antikoagulation mit Heparin, niedermolekularen Heparinen oder, bei Unverträglichkeit, Hirudinen. Ebenso ist die Heparinisierung periinterventionell zur Vermeidung von katherinduzierten Thromben erforderlich. Gerade in der Kombination mit Thrombozytenhemmung oder Fibrinolyse, darf die Dosierung jedoch nicht zu hoch sein, um Blutungskomplikationen zu vermeiden; bei Heparin ist ein ACT-Wert um 200-250 einzuhalten (Fareed 2003). Da die Plasminogenaktivatoren, wie Urokinase und rt-PA, auch die Fibrinogenkaskade aktivieren, erscheint eine Antikoagulation oder Plättchenhemmung erforderlich, andererseits wurde in der NINDS Studie (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995) bis 24 Stunden nach der Fibrinolyse kein Heparin gegeben, um die intracranielle Blutungsrate zu senken. Die Thrombozytenaggregation spielt eine Schlüsselrolle bei der Thrombusentstehung. Sie wird über die Bindung von Fibrinogen an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche des Thrombozyten hergestellt. Wird die Thrombozytenaggregation gehemmt und damit die Thrombusentstehung, wird wegen des ständigen Auf- und Abbaues dieser Bindungen auch die Auflösung von bestehenden Thromben induziert. Thrombozytenaggregationshemmer

werden zur Prävention bei Gefässrisikopatienten verwendet (in Verbindung mit Lipidsenkern und Medikamenten zur Regulierung des Blutdruckes und des Glucosespiegels), zur Verhinderung einer Stentthrombose peri- und postinterventionell und im akuten Gefässnotfall wie Schlaganfall, Herzinfarkt, und Beinarterienverschluss. Die wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer (zur Übersicht: Tendera 2003) sind zum einen der Thromboxanhemmer Aspirin, der niedriger dosiert wird, als beim Einsatz in der Schmerztherapie, wohl aber auch durch die Entzündungshemmung bei Gefässpatienten protektiv wirkt. Zum anderen Thienopyridine, ADP-Hemmer, die in Kombination mit Aspirin die Stentthromboserate unter 1% gedrückt haben. Die Kombination ist auch angesichts der Nonresponder beider Substanzarten sinnvoll. Aspirin wirkt, i.v. gegeben, unmittelbar, Ticlopidin und Clopidogrel müssen oral gegeben werden und benötigen ausreichende Spiegel; im Notfall kann durch eine hohe initiale Dosis (Faktor 4-8) eine rasche Wirksamkeit herbeigeführt werden mit ähnlicher Wirkung wie die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorenblockern (CADILLAC-Studie, Bakhai 2003).

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorenblocker, - Antikörper (Abciximab) und Antimetaboliten (Tirofiban, Integrilin) - hemmen Thrombozyten nicht nur äusserst wirkungsvoll, sondern wirken auch thrombolytisch in der Akutphase. Insbesondere durch Untersuchungen beim Herzinfarkt konnte die Wirkung in Kombination mit Ballon- und Stentangioplastie belegt werden (Antoniucci 2003). Jedoch sind sie in der Langzeittherapie mit einer erhöhten Mortalität behaftet (Tendera 2003).

In einigen Fällen konnte die Wirksamkeit von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorenblockern intravenös auch schon bei vertebrobasilären Verschlüssen nachgewiesen werden (Liebeskind et al. 2002). Auch über die Kombination von GP-IIb-IIIa-Rezeptorenblockern mit Plasminogenaktivatoren ist in ersten kleinen Serien berichtet worden (Junghans et al. 2001). Die Hamburger Arbeitsgruppe (Eckert et al. 2002a) hat über erste Erfahrungen der Kombination

von intraarterieller rt-PA-Gabe und i.v.-Gabe von GP-IIb-IIIa-Rezeptororenblockern berichtet. Von dieser Gruppe wurde die FAST-Studie (Local fibrinolysis and intravenous abciximab acute stroke treatment) initiiert. GP-IIb-IIIa-Rezeptororenblocker könnten insbesondere bei caudalen vertebrobasilären Verschlüssen den Vorteil bieten, dass die Rekanalisation durch Stentbehandlung der zugrundeliegenden Stenose in gleicher Sitzung vervollständigt werden kann und dadurch die Wahrscheinlichkeit der Reokklusion und der In-Stent-Thrombose deutlich sinkt.

1.7 Mikroanatomie der Neurovaskularisation

Die cerebralen Arterien unterscheiden sich von den übrigen Arterien durch besondere Dünnwandigkeit im Bereich der Lamina mukularis und elastika sowie durch die ungeschützte Lage im Liquorraum (daher das besondere Risiko der Subarachnoidalblutung bei Aneurysmaruptur); dies macht sie bei Mikrokatheter- und Mikrodrahtmanipulationen sehr empfindlich für subarachnoidale Butungen. Zudem besteht ein Einblutungsrisiko in das Organ selbst, wegen früher ischämischer Schädigung der Mikrogefäße (Hamann et al. 2003). Die cerebralen Mikrogefäße (Gefäße unter 100 μm Durchmesser) haben die Besonderheit, dass das Endothel über sogenannte tight junctions verbunden ist und im wesentlichen impermeabel ist. Die funktionelle Barriere wird auch Blut-Hirn-Schranke genannt und trennt das vaskuläre Gebiet von dem intracerebralen Gewebe (Neuwelt 2004). Unabhängig davon ist für die mikrovaskuläre Integrität die unter der Endothelschicht liegende Basalmembran wichtig, sie kann nach Endothelverletzungen das Austreten von zellulären Blutbestandteilen verhindern. Die Basalmembran wird von außen durch Astrozytenfußfortsätze und Perizyten umschichtet. Es konnte gezeigt werden, dass petechiale Blutungen

eng mit mikrovaskulären Schädigungen der Basalmembran zusammenhängen (Hamann et al. 1996). Diese mikrovaskulären Veränderungen sind experimentell sehr von der Dauer der Ischämie und Reperfusion abhängig (Hamann et al. 2002) und betreffen v.a. die Basalganglien. Heute kann man davon ausgehen, dass diese mikrovaskulären Integritätsverluste für das Auftreten von Blutungskomplikationen nach Rekanalisierungsmaßnahmen verantwortlich sind (Wagner und Hamann 2003), dies v.a. bei der Thrombolyse. Zu späte Therapie ist daher vermehrt mit dem Auftreten von Blutungen verbunden.

1.8 Zielsetzung

Mit der Einführung der endovaskulären Thrombolyse war die Überlebensrate bei einer Basilaristhrombose von 15% auf 40% gestiegen, blieb aber in den letzten 20 Jahren unverändert auf diesem niedrigen Niveau. Inzwischen wurde eine Reihe von Studien publiziert, die jedoch meist nur 10 bis 50 Patienten umfassten (Brückmann et al. 1986; Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al. 1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Ezaki et al. 2003); kürzlich wurde über das bislang grösste Kollektiv mit 83 Patienten berichtet (Eckert et al. 2002b). Teils widersprüchliche Gründe wurden für die anhaltend schlechten Ergebnisse angeführt. Übereinstimmung bestand nur darin, dass die Rekanalisation der A. basilaris und der intracraniellen Vertebralissegmente der entscheidende Parameter für das bessere Outcome war. Auch lag kein Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Fibrinolytika vor. Daher sollte in einer detaillierten retrospektiven Analyse von fünf Stroke-Zentren (Aachen, Essen, Homburg, Lübeck, München) untersucht werden, welche klinischen und morphologischen Befunde und welche unterschiedlichen

Behandlungsmodalitäten das angiologische Ergebnis, Komplikationen und das klinische Resultat beeinflussen.

Da sich mit der lokalen Fibrinolyse des Vertebralis- und Basilarisverschlusses keine weitere Verbesserung der Rekanalisationsraten und des klinischen Outcomes erzielen liess, bestand der zweite Teil der Arbeit darin, mit mechanischen Mitteln eine zuverlässige, schnelle und sichere Rekanalisation zu erreichen. Diese Techniken sollten an die verschiedenen lokalen Anforderungen angepasst werden:

- die Embolien in die Basilarisspitze
- die ausgedehnten Thrombosen im proximalen vertebrobasilären System

Dazu wurden innovative Verfahren entwickelt und vorhandene Materialien entsprechend angepasst. In prospektiven Pilotstudien wurden diese experimentellen endovaskulären Techniken überprüft und schliesslich routinemässig umsetzbar gemacht.

2 **METHODIK**

Retrospektiv wurden die multizentrisch erhobenen Daten von 180 Patienten, die eine "klassische" intraarterielle Fibrinolysetherapie bei vertebrobasilärer Thromboembolie erhielten, evaluiert. Untersucht wurde in Hinblick auf das Rekanalisationsergebnis (Angiographien von allen 180 Patienten), Infarkte und Einblutungen (Schnittbilddiagnostik von 145 Patienten) und klinischen Verlauf (neurologische Befunde von 179 Patienten präinterventionell, mit Zeitintervалldokumentation bei 164 Fällen und von 176 Patienten postinterventionell). Fehlende Daten beruhten vor allem auf der Verlegung von akut behandelten Patienten und dem schlechten klinischen Zustand, der eine Kontrollbildgebung nicht mehr ermöglichte.

Prospektiv wurden mechanische Rekanalisationsverfahren bei 31 Patienten in Heilbehandlungsversuchen und Phase-1 Studien angewendet. Zwölf Patienten mit Basilarisspitzenembolien wurden durch Aspiration mittels des Koaxialkatheters mit (7) oder ohne (5) Zuhilfenahme eines Retrievers behandelt. Bei 10 Patienten wurde eine lokale Thrombose durch den Angiojet entfernt. Bei 15 Patienten wurde die Rekanalisation durch eine Ballon- oder Stentangioplastie unterstützt, 6 Patienten davon wurden mit Kombinationen der o.g. Thrombusextraktionsverfahren behandelt.

2.1 **Präinterventionelle Diagnostik**

In Abhängigkeit von der Dauer der neurologischen Symptomatik und dem Equipment der erstbehandelnden Klinik wurde eine uneinheitliche präangiographische Diagnostik durchgeführt. Hierbei waren die klinisch-

neurologische Untersuchung, die Doppler-sonographische Abklärung der hirnversorgenden Arterien sowie die Durchführung der Schnittbildverfahren, CT und MRT, die am häufigsten verwendeten Verfahren und werden daher im folgenden abgehandelt. Da die Daten multizentrisch erhoben wurden, wurde für die apparative Diagnostik eine Vielzahl unterschiedlicher Geräte verwendet, die nicht im einzelnen aufgeführt werden; es erfolgt vielmehr eine prinzipielle Beschreibung der Untersuchungsabläufe und der zu erwartenden pathologischen Befunde.

2.1.1 Neurologische und allgemeinmedizinische Untersuchung

Wegweisend für die rasche Verdachtsdiagnose einer Basilaristhrombose und damit entscheidend für die Indikationsstellung zu einer sofortigen intraarteriellen Angiographie in Interventionsbereitschaft ist die klinisch-neurologische Untersuchung.

Es erfolgte zunächst eine Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese, die jedoch bei der häufig vorliegenden Bewusstseinsstörung der Patienten erschwert oder unmöglich war.

Auch nach bestehenden vaskulären Risikofaktoren, abgelaufenen cerebralen Ischämien und bekannten Stenosierungen der hirnversorgenden Arterien wurde gefahndet. Hierbei war es zudem von Bedeutung, ob eine regelmässige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder antikoagulativen Medikamenten stattgefunden hatte, da dies das endovaskuläre Procedere (mechanische versus fibrinolytische Rekanalisation) sowie die postinterventionelle Blutverdünnung entscheidend mit beeinflusste.

Der Beginn der Prodromi einer Basilaristhrombose, sowie des progressiven Hirnstamm-Schlaganfalles und des Komas oder des Locked-in-Syndroms wurde dokumentiert, um die Indikation für die endovaskuläre Behandlung und die

Prognose beurteilen zu können. Der neurologische Befund wurde in einem speziellen Score zusammengefasst (siehe unten).

Anhand der notfallmässig erhobenen Laborparameter wurde eine Elektrolytentgleisung, eine Alkoholintoxikation und ein diabetisches Koma ausgeschlossen. In Verdachtsfällen erfolgte ein Laborscreening im Hinblick auf eine Intoxikation und gegebenenfalls wurde ex juvantibus getestet. Ein EKG wurde zum Ausschluss einer Myokardischämie durchgeführt.

Die Intubationspflichtigkeit des Patienten – wenn dieser nicht bereits vom Notarzt beim Auffinden oder Transport künstlich beatmet wurde - wurde überprüft. Eine Intubation wurde wegen der möglicherweise zu erwartenden klinischen Verschlechterung mit plötzlicher Atem- oder Kreislaufinsuffizienz und um optimale Voraussetzungen für eine endovaskuläre Intervention zu schaffen, in nahezu allen Fällen vor Beginn der intraarteriellen Angiographie vorgenommen.

2.1.2 Doppler- und Duplex-Sonographie

Neben der obligatorischen klinisch-neurologischen Untersuchung wurde meist schon bei der Aufnahme des Patienten eine extra- und intracranielle Doppler- und Duplexuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurde in den letzten Jahren der extracranielle Abschnitt der A. vertebralis in der Regel duplexsonographisch, seltener Doppler-sonographisch, mit Hilfe einer 5-11-MHz-Sonde beschallt, während die transcranielle Dopplersonographie zur Darstellung der intracraniellen Abschnitte der A. vertebralis sowie der A. basilaris mit Hilfe einer 2-MHz-Sonde oder die transcranielle Duplexsonographie mit einer 2,0- 4,0 MHz transcraniellen Sektor-Duplexsonde durchgeführt wurde.

Die extracranielle A. vertebralis wurde duplexsonographisch beidseits im V2-Segment (Pars transversaria) erfasst. Hier konnte eine deutlich erhöhte

Pulsatilität (oder sogar ein Pendelfluss) im Dopplerspektrum beider Aa. vertebrales als ein dringender Hinweis auf eine Okklusion im caudalen oder im mittleren Abschnitt der A. basilaris gewertet werden. Die anschliessende transnuchale Beschallung der Endabschnitte der Aa. vertebrales (V4-Segmente) und der A. basilaris durch das Foramen magnum diene ebenfalls dem Nachweis eines Pendelflusses oder eines fehlenden Blutflusses in den genannten Arterien. Seltener wurde eine transtemporale Beschallung der Aa. cerebri posteriores vorgenommen, deren unauffällige sonographische Darstellung gegen das Vorliegen einer Basilaristhrombose sprach.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich langsam entwickelnde Basilaristhrombosen, sowie insbesondere die Basilarisspitzenverschlüsse, eine erhebliche diagnostische Schwierigkeit für die Sonographie darstellen, da der extracranielle Befund in einem solchen Fall unauffällig sein kann. Zudem ist der Endabschnitt der A. basilaris sowohl von transnuchal als auch von transtemporal aus technischen Gründen meist nicht sicher darstellbar oder beurteilbar.

2.1.3 Computertomographie (CT)

In allen Fällen wurde vor der intraarteriellen Angiographie eine native CT durchgeführt. Diese diene neben dem Nachweis direkter und indirekter Zeichen einer Basilaristhrombose vor allem dem Ausschluss anderer Entitäten der akut aufgetretenen Bewusstseinsstörung, wie einer Blutung (infra- oder supratentoriellen Hirnparenchymblutung, einer Ventrikelblutung, einer Subarachnoidalblutung) oder einer inneren Hirnvenenthrombose. Zudem wurde das Vorliegen von Raumforderungs- bzw. Hirndruckzeichen als Folge eines Tumors oder eines grossen supratentoriell gelegenen ischämischen Infarktes ausgeschlossen.

In der Regel wurden die CT-Schichten nativ entweder in Einzelschichttechnik oder in Spiraltechnik acquiriert. Dabei wurde der infratentorielle Anteil des Hirngewebes in 4 mm breiten Schichten und der supratentorielle Abschnitt in 8 mm breiten Schichten untersucht.

Als direkter Hinweis einer Basilaristhrombose galt die hyperdense A. basilaris, d. h. der erhöhte Dichtenachweis in der A. basilaris im Vergleich zu den übrigen grossen Hirnbasisarterien (Endabschnitt der A. carotis interna, A. cerebri media). Dieser Befund ist jedoch wegen der auch bei anderen Konstellationen (z.B. Sklerosierungen und Verkalkungen, hoher Hämatokrit) zu beobachtenden erhöhten Dichte der A. basilaris von einer geringen Spezifität und somit lediglich als Anhalt für eine Durchblutungstörung der A. basilaris zu werten. Darüber hinaus wurde nach Frühzeichen einer Hirnstamm- und Kleinhirnschämie gesucht. Hierzu zählen (leicht) hypodense Areale in den entsprechenden arteriellen Versorgungsgebieten sowie Raumforderungszeichen, wie z.B. eine Kompression des vierten Ventrikels, durch das sich entwickelnde zytotoxische Ödem. Ebenso wurde nach ischämischen Bezirken im Thalamus sowie im okzipitalen Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior gesucht.

Relativ selten wurde eine CT-Angiographie oder Perfusions-CT durchgeführt, da hierfür erst kürzlich die technische Voraussetzungen (Multidetektorringe) besser geworden sind.

2.1.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Untersuchung comatöser Patienten im MRT ist zeitlich und logistisch immer noch äusserst aufwendig. Gleichzeitig spielt für den Behandlungserfolg und damit für die Prognose der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle. Nur wenn die MRT ohne wesentlichen Zeitverlust durchführbar oder die Therapieentscheidung auf Grund eines langen Zeitfensters in Frage gestellt war,

wurde sie eingesetzt. Es wurden hierbei in erster Linie native T1-, T2- und protonengewichtete (PDW) Spin-Echo-Sequenzen sowie seltener eine FLAIR- (Fluid attenuated inversion recovery) Sequenz verwendet. Der überwiegende Teil der Patienten ist behandelt worden, als Gradientenecho-, Diffusions-, Perfusions- und MR-Angiographie- (MRA-) Sequenzen klinisch noch nicht eingeführt waren. Es wurde Lokalisation und Ausmass der hyperintensiven Signalalterationen in der T2- und Protonengewichtung untersucht, deren pathomorphologisches Korrelat ein zytotoxisches oder vasogenes Ödem in einem ischämischen Hirngewebeareal sein konnte.

Diffusionsgewichtete Aufnahmen (DWI), wie sie heute vielerorts für die akute und perakute Schlaganfalldiagnostik zur Verfügung stehen, wurden in dem vorliegenden Patientenkollektiv nur bei einem Teil der in München behandelten Patienten angefertigt. Das DWI erlaubt eine Darstellung der verminderten Wasserdiffusion in der Frühphase der fokalen cerebralen Ischämie.

Der Ausschluss einer Blutung durch mittlerweile eingeführte Gradientenecho-, FLAIR- und PDW-Sequenz konnte in dieser Studie noch nicht das CT ersetzen.

Ein Fehlen des im Normalfall regelmässig nachzuweisenden „Flow voids“ auf den T2-gewichteten Aufnahmen in der A. basilaris und des intraduralen Abschnitt der Aa. vertebrales wurde als ein Hinweis auf eine Thrombose oder einen erheblich verlangsamten Blutfluss in diesen Arterien interpretiert, falls keine MRA vorlag. Die Perfusions-MR wurde noch nicht in relevantem Masse eingesetzt.

2.2 Lokale intraarterielle Fibrinolyse

2.2.1 Angiographie

Die diagnostische und therapeutische Angiographie erfolgte an einer hochauflösenden (1024 x 1024 Matrix) digitalen Subtraktionsangiographie-(DSA)- Anlage. In den verschiedenen Zentren und Zeiträumen wurden unterschiedliche Geräte verwendet, in den letzten Jahren in München ein 2-Ebenengerät.

Die Patienten wurden, soweit sie nicht schon komatös und intubiert waren, vor dem Eingriff in Analgosedierung intubiert und mittels einer Inhalationsnarkose für den Eingriff vorbereitet. Ausnahmen waren Patienten in klinisch sehr gutem Zustand, bei denen es unsicher war, ob noch ein vertebrobasilärer Verschluss bestand oder es bereits zur Rekanalisation gekommen war. In diesen Fällen konnte (bei Anästhesie Stand-by) die Diagnostik in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Für die endovaskuläre Behandlung musste jedoch bedacht werden, dass sich im Rahmen des progressiven Hirnstamminfarktes eine Ateminsuffizienz oder Schluckstörungen mit Aspirationsgefahr und Kreislaufregulationsstörungen einstellen konnte oder durch den Rekanalisationsprozess, der mit einer Thrombusmigration verbunden sein konnte, ausgelöst wurde. Die Patienten wurden voll heparinisiert, um die Fibrinolyse zu unterstützen und um im Rahmen der Angiographie und des interventionellen Eingriffes nicht zusätzliche vorgeschaltete Thrombosen auszulösen. In neuerer Zeit wurde die Heparinisierung mit der ACT- (activated clotting time) Messung kontrolliert; dies ist im angiographischen Untersuchungsraum einfach und schnell durchführbar (Zielwerte: ACT 200-300). In jüngster Zeit erhielten einige Patienten, für die Vorbereitung der Stentangioplastie und als Überbrückungstherapie (Bridging) während der Transportzeit von einer anderen Klinik, Tirofiban in kardiologischer, gewichtsadaptierter Standarddosierung zur Thrombocytenrezeptorenhemmung. Wie zuvor beschrieben, wird die Fibrinolyse thrombusnah oder im Thrombus mit einem Mikrokatheter durchgeführt. Dazu wird meist die A. femoralis communis oder superficialis punktiert, prinzipiell wäre auch ein Zugang über

die A. axillaris oder brachialis möglich. Über eine Schleuse wird ein 6-French-Koaxialkatheter in eine der beiden Vertebralisarterien, möglichst in die dominante plaziert. In Ausnahmefällen kann auch ein 5-French- oder 4-French-Katheter als Koaxialkatheter verwendet werden, dann kann jedoch an einem Mikrokatheter vorbei nur mit Mühe Kontrastmittel für eine Angiographie injiziert werden. Generell wurde angestrebt, eine 4-Gefäß Angiographie durchzuführen, mit dem Ziel, die Ausdehnung des vertebrobasilären Verschlusses darzustellen und um die Kollateralisation zu erkennen. Vor allem die Füllung von der kontralateralen Seite, über die cerebellären Arterien, sowie die A. spinalis anterior, sowie die Kollateralisation von der vorderen Circulation über den Ramus communicans posterior und cortical leptomeningeal wurden evaluiert. Damit konnte man gezielt entscheiden, auf welchem Wege der Mikrokatheter vor Ort gebracht wurde, ipsilateral oder kontralateral oder auch über den Ramus communicans posterior, und an welcher Stelle primär die Fibrinolyse stattfinden sollte, z.B. in der A. basilaris unter Belassung eines vorgeschalteten Verschlusses der A. vertebralis. Bei schwierigen Sondierungen, bedingt durch Gefäßelongationen der meist älteren Patienten, wegen arteriosklerotischer Stenosen, und vor allem um keine Zeit für die Rekanalisation zu verlieren, wurde auf die Darstellung von den Kollateralgefäßen verzichtet.

2.2.2 Kathetertechnik

Die Fibrinolyse konnte schon über den in der A. vertebralis positionierten Diagnostik- oder Koaxialkatheter durchgeführt werden. Wenn die Einlage eines Mikrokatheters technisch nicht zu problematisch war, wurde ein 10er, 14er oder 18er Mikrokatheter, d.h. ein Mikrokatheter, dessen Innenlumen einen 0,010–0,018-Inch-Mikrodrahtes fassen konnte, in den Okklusionsbereich gebracht. Ziel

war es, möglichst viel Fibrinolytikum direkt in den Thrombus zu bringen und das Abschwemmen von Fibrinolytika über Kollateralen zu vermeiden. Daher wurde der Mikrokatheter möglichst nah an den Thrombus oder gar knapp in den Thrombus hinein gebracht. Zur Abschätzung der Thrombusgrösse wurden Kontrastmittelinjektionen mit dem Mikrokatheter im Bereich des Thrombus durchgeführt. Häufig wurde auch der Thrombus mit Mikrodraht und Mikrokatheter passiert und der Gefässbaum distal des Verschlusses dargestellt, um dann den Mikrokatheter zur Fibrinolyse wieder in den proximalen Thrombusbereich zurückzuziehen. Damit wurde ein Kanal geschaffen, der zum einen die Oberfläche des Thrombus erhöhte und mehr Angriffsfläche für das Thrombolytikum bot, zum anderen führte der Blutzufuss Plasminogen dem Thrombusbereich zu, welches dann vom Thrombolytikum aktivierbar war. Ebenso konnte man versuchen, mit Mikrodrahtbewegungen den Thrombus weiter aufzulockern. Dies gelang jedoch meistens erst bei fortgeschrittener Thrombolyse.

2.2.3 Fibrinolytika

In der von uns durchgeführten retrospektiven Multicenterstudie wurde anfänglich in einem Zentrum Streptokinase, ansonsten Urokinase oder rt-PA angewendet. Die Dosierungen waren bei Streptokinase zwischen 110.000 und 250.000 Einheiten, bei Urokinase zwischen 150.000 und 1,7 Mio Einheiten und bei rt-PA von 25 mg bis 160 mg. Die höchsten Dosierungen wurden erreicht wegen erneuten Thrombolyse-Anwendungen bei Rethrombosen. Die Dauer der Applikation sollte im Bereich von 2 Stunden liegen, jedoch wurde nach Erreichen einer Rekanalisation die Medikation auch früher gestoppt, und, wenn sich ein Teilerfolg abzuzeichnen begann, auch über 2 Stunden hinaus bis zur Rekanalisation weiterbehandelt. Dadurch kam es zu Rekanalisationszeiten

zwischen 30 Minuten und 4 Stunden, bei einem Patienten am Anfang dieser Fibrinolysestudie wurde sogar über 9,75 Stunden die Behandlung durchgeführt. Ziel war die Rekanalisation der intracraniellen Abschnitte der A. vertebralis und der A. basilaris sowie der perforatortragenden P1-Segmente der Aa. cerebri posteriores. Restverschlüsse von Kleinhirnarterien und Posteriorverschlüsse des P2-Segmentes und weiter distal wurden toleriert.

2.3 Mechanische Rekanalisation

Die Ergebnisse der ersten Fibrinolysestudien zeigten wie eingangs erwähnt, dass das Erreichen der Rekanalisation im vertebrobasilären System den größten Einfluss auf das klinische Outcome hatte. Die Rekanalisationsraten stagnierten jedoch bei ca. 70%. Daher entwickelten wir und andere Gruppen Techniken, um die Fibrinolyse mechanisch zu unterstützen oder den Thrombus direkt mechanisch zu entfernen oder zugrunde liegende arteriosklerotische Stenosen zu beseitigen. Für die Anwendung von mechanischen Rekanalisationsverfahren war die Durchführung einer kompletten Angiographie erforderlich, da die gesamte Flussinformation im Bereich des vertebrobasilären Systemes erfasst werden musste. Für die Anwendung bestimmter Devices und von Aspirationstechniken mussten auch grössere Koaxialkatheter zwischen 6 und 8 French verwendet und zwei Zugänge gelegt werden.

2.3.1 Aspiration

Eine bekannte Möglichkeit grosse Thrombusmassen zu entfernen ist die Aspiration mit einem kaliberstarken Katheter, unter der Voraussetzung dass

dieser Zugang zum Thrombus erhält und nahe an ihn herankommt. Dies war für die A. carotis auch schon in einem Fall beschrieben (Lutsep et al. 2002). Nach erfolgloser Thrombolyse wurde daher seit 1996 in Einzelfällen versucht, mit an der Spitze weichen, für intracranielle Gefässe relativ grosskalibrigen Koaxialkathetern von 5 bis 6 French (Tracker 38, Fasguide und Envoy-5- oder 6F) vor Ort zu kommen und in unmittelbarer Nähe des Thrombus abzusaugen. Dies konnte jedoch nur bei jungen Patienten mit relativ wenig elongierten Vertebralisarterien versucht werden.

Ein neuer Weg wurde mit der Einführung der Flussumkehr durch Ballonblockade oder bilaterale Aspiration gefunden, die auch Absaugversuche von proximal möglich werden liess und damit unabhängig war von einem schwierigen intracraniellen Zugang.

2.3.2 Retriever

Es handelt sich dabei um Materialien aus Mikrodrähten, die über einen Mikrokatheter transportierbar sind. Die Goose Neck Snare ist eine einfache in der interventionellen Radiologie bekannte Drahtschlinge zu Fremdkörperentfernung, die es auch als Mikroversion gibt. Die Mikroschlinge ist senkrecht zur Achse des Haltedrahtes ausgerichtet (Abb. 3). Einen erfolgreichen Einsatz im vorderen Hirnkreislauf berichtete Chopko (Chopko et al. 2000). Entsprechend setzten wir in einem Heilbehandlungsversuch bei einem Patienten nach gescheiterter Fibrinolyse die Goose Neck Snare (Fa. Microvena) ein.

In einer Phase-1-Studie wurde, nach Genehmigung durch die hiesige Ethikkommission, das Neuronet (Fa. Guidant) angewendet. Dieses besteht aus einem Nitinol-Mikrodraht, der zu Maschen verschweisst ist und ein selbstexpandierbares Körbchen bildet. Am Ende des Körbchens ist eine weiche

Microspirale zur Führung befestigt (Abb. 3). Bei der Verwendung musste ein Mikrokatheter (2-3F) mit einem gewöhnlichen Mikrodraht in das verschlossene Gefäss und dann über den Thrombus hinaus in einen distal des Verschlusses liegenden arteriellen Ast geführt werden. Nach Entfernung des Mikrodrahtes konnte dann das Neuronet durch den Mikrokatheter vorgebracht und aus dem Mikrokatheter entlassen werden. Sodann entfaltete sich das Körbchen und der Thrombus konnte zurück gezogen werden. Das Device wurde von der Firma speziell zur Thrombenentfernung in cerebralen Gefässen entwickelt. Auch wir führten wiederholt erfolgreiche Tests und Trainings am Flussmodell und Tiermodell (Schwein) durch.

In der Studie war es vorgesehen, die Patienten zu fibrinolytischen Thrombusretraktionsmanövern erfolgreich sein sollte. Wesentliche Einschlusskriterien waren: Ein Lebensalter zwischen 18 und 80 Jahren, ein National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score von mindestens 6 (Lyden 1994), Zeichen eines progredienten Hirnstamminfarktes. Ausschlusskriterien waren eine Symptomatik älter als 12 Stunden im hinteren Stromgebiet und ein Gefässdurchmesser kleiner als 1,5 bzw. grösser als 5 Millimeter. Es sollte ein Verschluss mit einem TIMI Score (s. S. 58) von 0 oder 1 vorliegen. Patienten, die einwilligungsfähig waren, mussten zustimmen, es konnten jedoch, durch einen nicht am Eingriff und der Studie beteiligten Neurologen, auch nicht einwilligungsfähige Patienten eingeschlossen werden (Auflage der Ethikkommission).

Nach Abschluss dieser Studie und wegen Überarbeitung dieses Devices wurde ein Retriever mit anderer Geometrie, eine Microspirale (Fa. Concentric) angewendet. Die Spirale besteht ebenfalls aus einem Nitinol-Mikrodraht, der sich nach Entlassung aus dem Mikrokatheter selbst entfaltet (Abb. 3, 13). Auch diese war speziell für die Neuroradiologie entwickelt und bereits zugelassen worden. Wir testeten für Trainingszwecke im Flussmodell und im Tiermodell (Schwein). Die Microspirale zeigte hierbei eine deutlich stärkere Haltekraft. Sie

wurde nicht in einer Phase-1 Studie (eine Phase-1 Studie wurde zu dieser Zeit in den USA durchgeführt), sondern innerhalb eines Post-Market-Registry für den Einsatz bei Schlaganfällen, angewendet.

Es zeigte sich jedoch schon nach wenigen Fällen der Phase-1 Studie mit dem Neuronet, dass die Thromben meist den gesamten Gefäßquerschnitt okkludierten und, wie eine Kugel in einem Lauf, in Flussrichtung gehalten wurden, wogegen die Haltekraft der Mikrodevices nicht ausreichend war. Zwar wurde der Thrombus, angiographisch schwer erkennbar, geringfügig bewegt, ging dann jedoch dem Retriever verloren. Der Retriever rutschte zwischen dem Thrombus und der Gefäßwand hindurch.

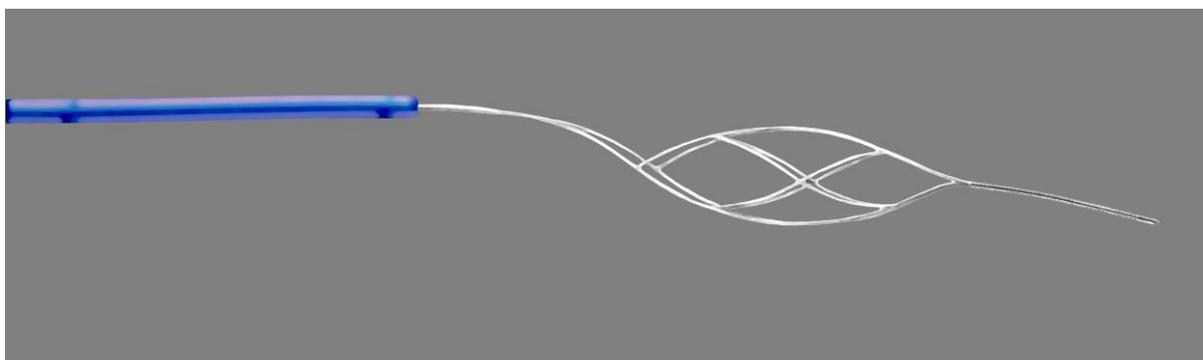
Dies war diskrepant von den Erfahrungen, die wir im Flussmodell mit Silikonschläuchen und pulsatiler Pumpe und in der A. carotis am lebenden Schwein mit Blutkoageln aus Schweineblut (hergestellt in einem Plasikschauch unter Zugabe von Thrombin), gewonnen hatten. Die Fa. Guidant hatte mehrfache Test mit 90%iger Rekanalisation am Schwein (nicht publiziert) durchgeführt. Vermutlich ist die unterschiedliche Interaktion zwischen Thrombus und Gefäßwand hinsichtlich der Abdichtung und Adhäsion, die Thrombusbeschaffenheit und die Gefäßarchitektur (Krümmungen und Kaliberschwankungen) zu unterschiedlich im Vergleich zur Situation im Patienten. Dort scheint eine wesentlich stärkere Versiegelung des Gefäßes durch den Thrombus vorzuliegen, was dessen Mobilisierung verhindert. Auch sind Kurven und Kaliberwechsel von Bedeutung (wie im Übergang A. cerebri posterior / A. Basilaris / A. vertebralis), die zum Verlust des Embolus während des Abtransportes führen können.

Daher musste eine zusätzliche Technik, die den Widerstand des entgegenkommenden Blutstromes vermied, für den erfolgreichen Einsatz der Retriever gefunden werden.

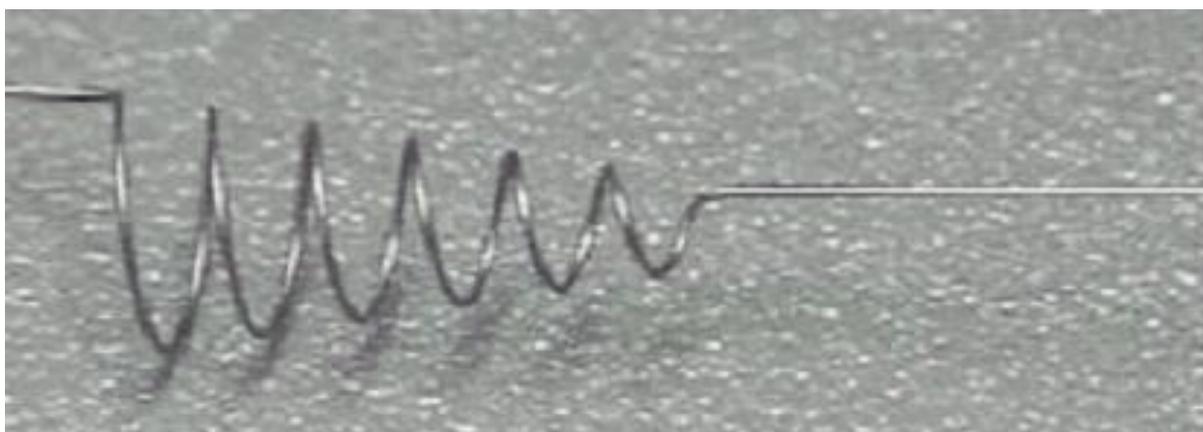
Abbildung 3: **Mikroretriever**



Goose Neck Snare (Microvena)



Neuronet (Guidant)



Spiralretriever (Concentric)

2.3.3 Flussumkehr

Neben der Wandadhäsion schien vor allem der antegrade Blutdruck, der auf dem Embolus lastete, für den erfolgreichen Einsatz von Retrievern oder von proximalen Absaugmanövern (unterhalb der Atlasschlinge) ein Hindernis zu sein. Es musste daher ein Weg gefunden werden, um im Bereich der Vertebralisarterien eine Flussblockade oder Flussumkehr zu erreichen und mit Hilfe der Kollateralisation der A. basilaris über den vorderen Kreislauf via Ramus communicans posterior und A. cerebri posterior die Emboli nach unten zu transportieren (Abb. 4). Für diese Manöver boten sich Emboli in der Basilarisspitze an, weshalb eine gute Kollateralisation über den Ramus communicans posterior von Vorteil war. Dagegen waren Verschlüsse im Rahmen von lokalen Stenosen für die Flussumkehr offensichtlich nicht geeignet. Zur Flussumkehr oder für die Blockade des hinteren Stromgebietes waren folgende Techniken möglich (Mayer et al. 2002b):

Flussumkehr in der A. vertebralis:

1. Ballonblockade der A. subclavia über einen getrennt eingebrachten Silikonballon, neben dem dort auch verlaufenden Koaxialkatheter oder durch einen Führungskatheter, der bereits mit einem Ballon armiert war (zweilumig). Dadurch wurde in der ipsilateralen A. vertebralis ein Subclavian steal induziert.

2. Alternativ konnte die A. vertebralis mit einem kleinen Silikonballon blockiert werden, dabei musste neben dem Ballon der Koaxialkatheter für den Arbeitskanal vorbei geführt werden.

3. Blockade durch genügend starken (6-8 F) Koaxialkatheter oder Aspiration in der A. vertebralis.

Flussumkehr in der A. basilaris:

Die Massnahmen 1.-3. mussten bilateral durchgeführt werden. Daher waren hierfür zwei bis drei (für die 2 Ballons und den Führungskatheter) Zugänge erforderlich.

Für die unter 3. angegebene Technik mussten nur zwei Zugänge angelegt und simultan bilateral aspiriert werden. Dies brachte eine deutliche Vereinfachung, denn es konnte damit auf den Embolus auch aus grösserer Entfernung Sog ausgeübt werden. Diese Technik war allerdings nur bei Patienten möglich, die kein schweres Coiling (durch Elongation) und keine Stenosierung am Abgang der A. vertebralis aufwiesen, wobei letzteres per se eine Kontraindikation für das Absaug- oder Retraktionsverfahren darstellt. Noch einfacher wurde die Situation, wenn eine der Vertebralisarterien hypoplastisch war, denn diese konnte dann ignoriert oder mit einem schmallumigen Führungskatheter bereits blockiert werden. Durch diese Technik wurde ein antegrader Fluss sicher unterbunden, jedoch konnte ein Gefässkollaps oder eine Wandadhäsion des Thrombus unter Umständen eine Thrombusentfernung vereiteln.

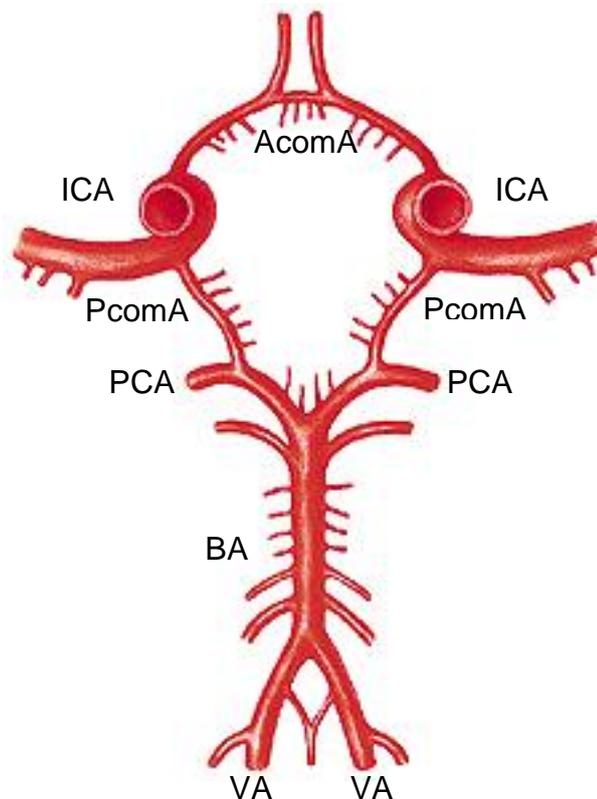


Abbildung 4: Der Kollateralkreislauf des Circulus Willisii.

2.3.4 Angiojet

Die vorbeschriebenen mechanischen Massnahmen waren geeignet, um kleinere Emboli zu entfernen, und damit die Rekanalisation im Vergleich mit der Fibrinolyse zu beschleunigen, Fibrinolyse-Nebenwirkungen wie Einblutungen zu begrenzen und nicht lysierbare Emboli, z.B. aus Klappenkalk zu behandeln. Jedoch waren diese Mittel inklusive der Fibrinolyse nicht geeignet, um grosse Thrombusmassen zu entfernen, vor allem wenn diese mit lokalen, hochgradigen Stenosen verbunden waren. Ein Mikrokatheterwerkzeug, das dazu im Stande war, musste jedoch an die kleinen Lumina der intracraniellen Gefässe angepasst und für die gewundenen Zugänge der hirnzuführenden Gefässe genügend flexibel sein. Die in der Radiologie gebräuchlichen Materialien waren zu gross und zu steif. Lediglich ein in der Kardiologie eingeführtes System, der Angiojet der Firma Possis Medical erschien geeignet. Dieses war tierexperimentell vor allem in Hinblick auf Endothelschädigung überprüft (Sharafuddin et al. 1997), angioskopisch kontrolliert (Rodes et al. 1998) und intraarteriell und venös zugelassen. Der Angiojet hatte sich in der Behandlung von grossen Venen (Dick et al. 1998), Pulmonalarterien (Koning et al. 1997), Beinarterien (Silva et al. 1998), Coronarien (Nakagawa et al. 1999; Stahr et al. 1999), Coronarbypässen und Dialyseshuntis (Vesely et al. 1999; Ramee et al. 1996) bereits bewährt. In der Neuroradiologie wurden mittlerweile (nach Beginn unserer Studie) nur Einzelfälle der Anwendung in den grossen duralen Sinus und in der cervicalen A. carotis berichtet (Dowd et al. 1999; Opatowsky et al. 1999; Scarrow et al. 1999; Chow et al. 2000; Bellon et al. 2001).

Es handelt sich um einen zweilumigen Katheter, der mit einem harten Wasserstrahl Thromben zertrümmern und über den Bernoulli-Effekt den Thrombus ansaugen konnte. Der Wasserstrahl wurde an der Katheterspitze rückwärts in das Hauptlumen des Katheters gerichtet, und war daher ausserhalb des Katheters atraumatisch. Der Sog auf den Thrombus entsprach somit dem

Prinzip der Wasserstrahlpumpe. Die Flüssigkeitszufuhr (physiologische Kochsalzlösung) erfolgte über ein schmales zweites Lumen im Katheter; der Katheter war verbunden mit einer starken Pumpe, welche mit hohen und pulsatilen Drücken den Wasserstrahl erzeugte. Die hohen Drücke erlaubten die Miniaturisierung des Systemes; ähnliche Systeme, die mit normalen Angiographie-Kontrastmittelpumpen betrieben wurden, waren dagegen viel zu grosslumig. Der retrograd gerichtete Wasserstrahl führte zu einem retrograden Fluss im Katheterhauptlumen, über den die Thrombuspartikel in einen Sammelbehälter, unterstützt von einer Rollenpumpe, abgeführt wurden. Im Hauptlumen des Katheters verlief auch ein Mikroführungsdraht (Abb. 6).

Für den Transport des relativ schwergängigen Angiojet musste eine neue Kathetertechnik entwickelt werden, um die engen Kurven der Atlasschlingen zu überwinden. Es zeigte sich, dass es als Voraussetzung für die Passage des Angiojet nach intracraniell erforderlich war, die untere Atlasschlinge zu strecken (Abb. 5). Daher musste ein Mikro-Führungsdraht verwendet werden, der an der Spitze zwar sehr weich sein sollte, um nicht die intracraniellen Gefässe zu traumatisieren, jedoch im Schaftbereich genügend Steifigkeit aufwies, um den Transport des Angiojetkatheters zu erlauben. Dieser bisher nur in der Cardiologie verwendete Mikrodraht (Choice-PT-Extrasupport) wurde über einen Mikrokatheter eingeführt, welcher vorher am Thrombus vorbei mit einem weicheren Mikrodraht in eine A. cerebri posterior manövriert wurde.

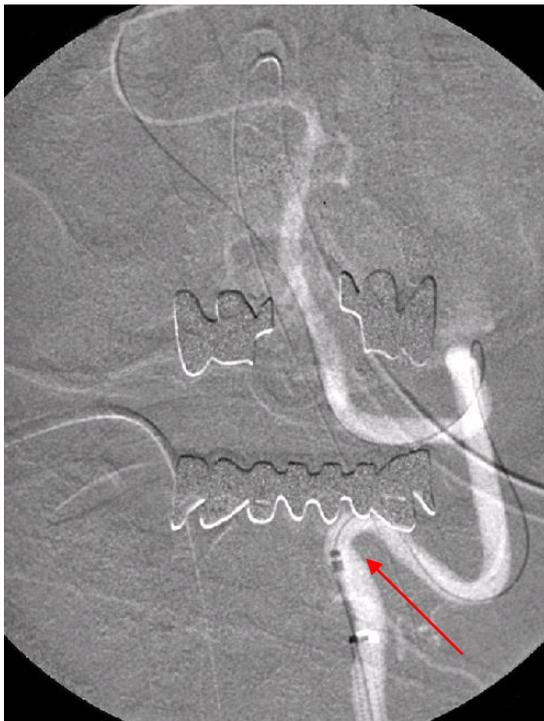
Der Angiojet war relativ flexibel, wobei die anfangs verwendete Version mit 5 French relativ gross war; die derzeitige Version besitzt mit nur noch 4 French ein kleineres Profil. Bereits im Vorwärtsgang und gegebenenfalls noch im Rückwärtsgang wurde im Bereich des Thrombus gesaugt und innerhalb von ca. 30 Sekunden die Rekanalisation erreicht. Der Angiojet wurde auch im Bereich von arteriosklerotischen Stenosen erfolgreich angewendet. Abgesehen von den stenotischen Segmenten musste der Durchmesser des zu behandelnden Gefässes mindestens 2 mm gross sein. Damit konnte bis in die P1-Segmente der Aa.

cerebri posteriores hinein, wenn diese nicht hypoplastisch waren, behandelt werden.

Nach Genehmigung durch die hiesige Ethikkommission wurden Heilbehandlungsversuche durchgeführt bei Patienten mit schwerer Hirnstamm-Schlaganfallsymptomatik und ausgedehnten Thromboembolien, die wenig Aussicht auf eine erfolgreiche Fibrinolysebehandlung boten oder bei Zustand nach erfolgloser Fibrinolyse.

Abbildung 5: **Kathetertechnik: Streckung der unteren Atlasschleife**

a



b



a: keine Passage mit dem Angiojet möglich, da die Atlasschleife in zu engem Kurvenradius für das Device verläuft (Pfeil).

b: Im Falle der Streckung (Pfeil) wird die Basilarisspitze erreicht.

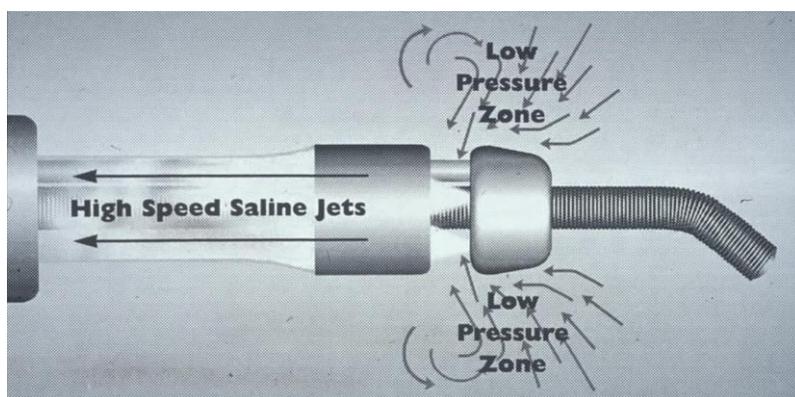
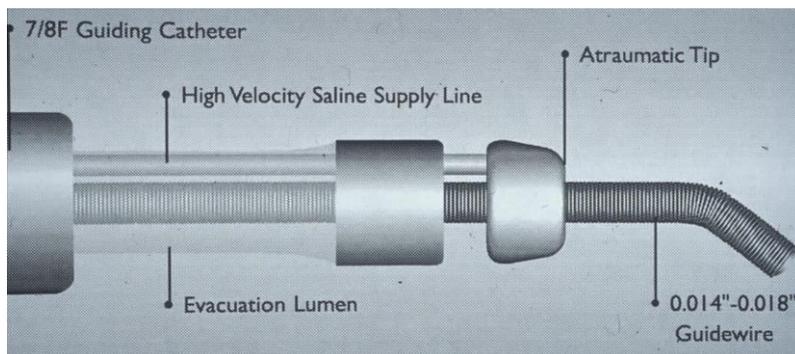
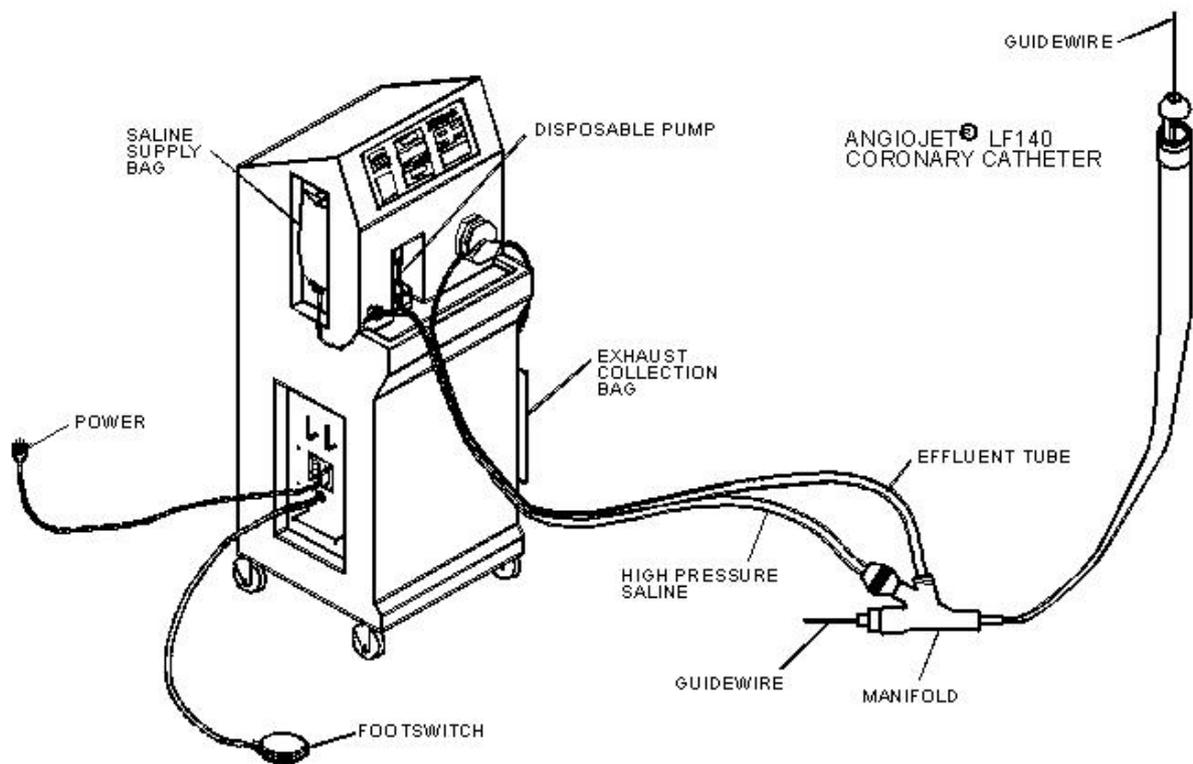


Abbildung 6: **Angiojet-System**, bestehend aus Hochdruckpumpe mit Zulauf zum Katheter sowie Rücklauf für das Aspirat. An der Katheterspitze werden aus dem zuführenden Lumen rückwärts in das Hauptlumen Wasserjets erzeugt.

2.3.5 Angioplastie und Stent

Ursache für die akuten vertebrobasilären Verschlüsse waren häufig lokale arteriosklerotische Stenosen mit gelegentlich auch angiographisch erkennbar rupturierten Plaques, die eine lokale Thrombose bewirkten; ebenso konnten vorgeschaltete Stenosen über eine arterio-arterielle Embolie zu einem intracraniellen Verschluss führen. Diese Stenosen waren unter Umständen im Wege, um Katheter und Devices für eine mechanische oder lokale Fibrinolyseherapie vor Ort zu bringen und zudem eventuell in Verbindung mit weiteren, auch bilateralen Stenosen, per se hämodynamisch wirksam. Die intracraniellen Stenosen, die die Basilaristhrombose verursachten, waren häufig auch für unmittelbare Rethrombosen verantwortlich. Daher war in diesen Fällen eine Angioplastie indiziert.

2.3.5.1 Stenosen des Zugangsweges

Problematisch waren meistens Stenosen am Abgang der A. vertebralis aus der A. subclavia. In diesen Fällen musste der Führungskatheter in der A. subclavia belassen werden und es konnte nur mit dem Mikrokatheter die Stenose der A. vertebralis passiert werden. Dann war jedoch eine Sondierung über die Atlasschlinge hinaus meist nicht möglich und nur eine semiselektive Fibrinolysebehandlung durchführbar. Um mit einem Führungskatheter zu passieren, mussten hochgradige Stenosen mit einem Ballon angioplastiert werden. Hierfür waren radiologische Ballonkatheter der Grösse 4 mm ausreichend. Es konnte auch eine Stentbehandlung durchgeführt werden, entweder primär, oder, wenn die Ballon-PTA sich als insuffizient herausstellte. Hierfür eigneten sich koronare ballonexpandierbare oder selbstexpandierende Stents der Grösse 4 mm.

2.3.5.2 Lokale Stenosen

Stenosen im Bereich des intraduralen Vertebralsegments und der A. vertebralis konnten mit in der Neuroradiologie verfügbaren Ballons der Grösse 2 - 4 mm (Stealth) oder mit neueren flexiblen Koronarballons behandelt werden. Mit flexiblen Koronarstents und neueren intracraniellen Stents der Grösse 2,5 – 4,0 mm (Medtronic INX) konnte eine vollständige intracranielle Rekanalisation erzielt werden.

2.4 Thrombozytenhemmung

Die lokale intraarterielle Fibrinolyse wurde unter Vollheparinisierung, in der Regel ohne Thrombozytenhemmung durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass eine Reihe der Patienten jedoch prophylaktisch Aspirin zusätzlich eingenommen hatte. Zeigte sich unter der Fibrinolyse eine Rethrombose, wurde i.v. 500 mg Acetylsalicylsäure gegeben. Mit der Anwendung von Stents war jedoch eine wirksamere Plättchenhemmung notwendig. Wir verwendeten hierfür einen schnell wirkenden und gut steuerbaren GP-IIb-IIIa-Rezeptorenblocker, nämlich Tirofiban (Aggrastat). Wenn eine reine mechanische Rekanalisation erforderlich schien, sind wir dazu übergegangen, primär Aggrastat zu verabreichen, mit dem Angiojet mechanisch zu rekanalisieren und die zu Grunde liegenden Stenosen mittels Stent zu versorgen. Auf die Fibrinolyse und damit auf die Gabe einer weiteren Substanz, welche zu einem Blutungsrisiko führt, wurde dann zugunsten der mechanischen Rekanalisation möglichst verzichtet. War dennoch eine Fibrinolyse notwendig, wurde die Fibrinolyse gegenüber der sonst üblichen halbiert (meist 20 mg/h).

2.5 Auswertung

In der Fibrinolysegruppe erfolgte eine retrospektive Auswertung von konsekutiven Daten in folgenden Zentren: Aachen 1990 – 1995, Essen 1986 – 1997, Homburg 1987 – 1995, Lübeck 1992 – 1996, München 1996 – 2003.

Prospektiv wurden die Angiojet-Pilotstudie und die Neuronet-Retriever-Phase-I-Studie durchgeführt.

2.5.1 Prätherapeutischer Score

Die neurologischen Untersuchungen vor und nach den Eingriffen wurden von einem örtlichen Neurologen an den jeweiligen Zentren durchgeführt. Diese Daten wurden verwendet, um retrospektiv einen präinterventionellen Score zu bilden. Das Zeitintervall vom Auftreten der Symptome bis zur Behandlung wurde dokumentiert. Wir definierten einen therapeutisch orientierten Score mit 7 Abstufungen des Schweregrades des Hirnstamminfarktes, Brainstem Stroke Scale (BSSS, s. Tab. 1), die zur Vergleichbarkeit mit dem postinterventionellen Befund an den Modified Rankin Scale (MRS, s. Tab. 2) angelehnt ist. Ebenso wurde der MRS (Van Swieten 1988) bei Entlassung oder Verlegung des Patienten dokumentiert, bei den experimentellen mechanischen Verfahren auch das Dreimonats-Outcome. Es wurden die CT- oder wenn vorhanden MR-Untersuchungen vor dem Eingriff und die Kontrollbildgebung nachher verwendet, um Infarzierungen und Einblutungen festzustellen.

Brainstem Stroke Scale (BSSS)

BSSS 0	keine Symptome
BSSS 1	Prodromi (Schwindel, Nausea, Kopf-, Nackenschmerzen)
BSSS 2	unilaterale Sehstörungen, Skew deviation, Ocular tilt reaction, Spontannystagmus
BSSS 3	bilaterale Sehstörungen, Ophthalmoplegie, Dysarthrie, Hypästhesie, Ataxie, 4/5Hemiparese
BSSS 4	Somnolenz GCS \leq 14, Anarthrie, Dysphagie, \leq 3/5Hemiparese, \geq 2/5Tetraparese
BSSS 5	Koma GCS \leq 6, 1/5Tetraparese
BSSS 6	keine Hirnstammreflexe, Tetraplegie, Locked-in

Tabelle 1: Die Stufen des von uns entwickelten prätherapeutischen Scores für den Hirnstamm-Schlaganfall in Anlehnung an die MRS.

Modified Rankin Scale (MRS)

MRS 0	keine Symptome
MRS 1	geringe Symptome ohne Einschränkung
MRS 2	leichte Defizite mit Einschränkung früherer Tätigkeiten
MRS 3	mässige Defizite, benötigt Hilfen
MRS 4	schwere Defizite, kann nicht alleine gehen oder sich versorgen
MRS 5	pflegebedürftig
MRS 6	Tod

Tabelle 2: MRS für das Grading des therapeutischen Ergebnisses.

2.5.2 Angiographische Evaluation

Die Angiographien wurden zentral in München von zwei Neuroradiologen ausführlich analysiert, (nur im Zentrum Homburg lokal), um alle Verschlusslokalisationen, die Thrombusgrösse, zugrunde liegende Stenosen, die

Kollateralisationswege und das Rekanalisationsergebnis möglichst einheitlich zu evaluieren.

Wir unterschieden als Verschlussursachen: - Thrombose lokal intracraniell - bei zusätzlicher intracranieller arteriosklerotischer Stenose, - Thromboembolie semilokal aus der extracraniellen A. vertebralis - bei zusätzlicher cervico-thorakaler arteriosklerotischer Stenose und - embolisch - aus dem Aortenbogen, von kardial, pulmonal oder paradox aus dem Venensystem (z.B. bei tiefer Beinvenenthrombose).

Die Klassifikation des Verschlusstypes erfolgte nach Archer und Horenstein (1977) und wurde nach dem am weitesten caudal gelegenen verschlossenen Segment bestimmt. Wir erweiterten das Schema auf den cervicalen Verschlusstyp, da dies prognostisch und therapeutisch relevant war: - apikal - (distal und einschliesslich der SCA), - midbasilär - (distal und einschliesslich der AICA proximal der SCA), - intracraniell caudal - (distal und einschliesslich der PICA proximal der AICA), - cervical - (AV, Abgang bis proximal der PICA).

Die Berechnung des Thrombusvolumens erfolgte über die Messung der Thrombuslänge, welche am besten durch die lokalen Mikrokatheterinjektionen erkennbar war. Nicht selten musste das obere Thrombusende geschätzt werden, was häufig mittels der Carotisdarstellungen möglich war. Mit dem Mikrokatheter (bekannter Grösse) als Massstab wurde der Gefässdurchmesser bestimmt und daraus das Thrombusvolumen berechnet. (Beispiel: Thrombuslänge 20 mm, Durchmesser 3,5 mm -> Volumen = $1,75\text{mm} \times 1,75\text{mm} \times 3,14 \times 20\text{mm} \approx 190\text{mm}^3$.)

Die Durchgängigkeit der Gefässe wurden nach dem TIMI score bestimmt (Thrombolysis in Myocardial Infarction: TIMI 3= freie Durchgängigkeit; TIMI 2= fortbestehende Einengung; TIMI 1= umflossener Thrombus; TIMI 0= Verschluss).

2.5.3 Schnittbildauswertung

Alle verfügbaren CT- und MRT-Untersuchungen vor und nach der endovaskulären Behandlung wurden bewertet. Für die Bestimmung von Blutungskomplikationen wurden CTs innerhalb einer Woche nach dem Eingriff herangezogen. Für die Evaluation von postinterventionellen Infarkten wurden MRTs und CTs, die mehr als 8 h nach dem Eingriff angefertigt wurden, verwendet. Die Medulla oblongata wurde nur kernspintomographisch beurteilt. Die Grösse von Infarkten wurde klassifiziert als relativer Volumenanteil des durch eine Arterie versorgten hemisphärischen Territoriums (PICA, AICA, SCA, PCA), in Perforatorenregionen als maximaler relativer Anteil des horizontalen Querschnittes, da dies klinisch aufgrund der Bahnsysteme von höchster Bedeutung war (Medulla oblongata, Pons, Mittelhirn, Thalamus).

2.5.4 Statistik

In einer multivariaten Analyse durch multiple logistische Regression wurden unabhängige Variablen für Rekanalisation, Blutung, Infarkt und Outcome identifiziert und die Wahrscheinlichkeiten für diese Ereignisse modelliert. Die daraus berechneten Odds Ratios mussten im 95% Konfidenzintervall liegen.

Weitere Assoziationen untereinander sind univariat mittels exaktem Test nach Fisher und χ^2 Tests exploriert worden.

2.6 Ethikvota und Aufklärung

Die Angiojet-Pilotstudie und die Neuronet-Phase-I-Studie wurden unserer Ethikkommission vorgelegt und nach Bewertung befürwortet. Die übrigen mechanischen Rekanalisationsverfahren wurden im Rahmen von Heilbehandlungsversuchen bei erfolgloser oder aussichtsloser Fibrinolyse angewendet und retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden aufgeklärt und um Einverständnis gebeten, waren jedoch meistens wegen eines Komas nicht aufklärungsfähig. In diesen Fällen wurden die Angehörigen mit einbezogen und nach dem mutmasslichen Willen des Patienten befragt. Alle experimentellen Behandlungen wurden erst nach gemeinsamer Entscheidung des an der Studie beteiligten Neurologen und Neuroradiologen und nach Zustimmung eines unabhängigen Neurologen durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Retrospektive Analyse der intraarteriellen Fibrinolyse

3.1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Verschlusslokalisation und Klinik

Wir evaluierten retrospektiv die konsekutiven Daten von 180 Patienten aus fünf Zentren. Es wurden am Universitätsklinikum Aachen 41, am Alfred-Krupp-Krankenhaus Essen 41, am Universitätsklinikum Homburg 30, am Universitätsklinikum Lübeck 20 und am Universitätsklinikum Grosshadern 48 Patienten behandelt. Das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Patienten war 2,2 : 1. Der Altersrange reichte von 22 bis 83 Jahre, medianes Patientenalter war 60 Jahre (Tab. 3, 4).

Geschlechtsverteilung

weiblich		männlich	
31%	56	69%	124

Tabelle 3

Altersverteilung

22-39		40-59		60-79		80-83	
13%	24	33%	59	52%	93	2%	4

Tabelle 4

Die ätiologische Zuordnung erfolgte nach angiographischen Kriterien (s. S. 58, Tab. 5).

Entscheidend für die Diagnose Embolie war der Ausschluss von Stenosen, sowie die distale Lage des Thrombus in der A. basilaris. Der exakte Herkunft einer Embolie und ihre Ursachen, sowie das Vorliegen von Koagulopathien, liessen sich retrospektiv nicht analysieren. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten demnach eine Embolie als wahrscheinliche Ursache des Basilarisverschlusses. Bei 4 Patienten war zusätzlich auch eine aktuelle Embolie im vorderen Kreislaufsystem dokumentiert.

Über 10% der Patienten fielen in die von uns neu geschaffene Kategorie einer arterio-arteriellen Embolie aus der extracraniellen A. vertebralis. Dies waren 15 Patienten mit einer hochgradigen Stenose des Abgangs der A. vertebralis aus der A. subclavia und 4 Patienten mit Dissektionen des cervicalen VA-Segmentes.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten wurde angiographisch eine hochgradige intracranielle Stenose als Ursache der vertebrobasilären Thrombose festgestellt. Auslöser der Thrombose schienen arteriosklerotische Plaques zu sein, bei 7 Patienten zeigten sich auch Zeichen eines Dissekates, die angiographisch rupturierten Plaques zu entsprechen schienen (Abb. 7). Zwei Patienten trugen ein Aneurysma im Bereich der Thrombose; ein sackförmiges - der Patient wurde nicht rekanalisiert und starb; ein fusiformes - der Patient wurde rekanalisiert und erreichte ein gutes Outcome (MRS 2). Die Patientengruppe mit lokaler Thrombose hatte in einem doppelt so hohen Anteil Prodromi (über mehr als 2 Tage) im Vergleich zu den Patienten mit Embolien. Auch hatten diese Patienten in einem um 60% höheren Anteil eine länger als 6 Stunden bestehende Hirnstammsymptomatik als die Patienten mit embolischer Ursache (Tab. 6).



Abbildung 7: **Dissekat**

(Pt. 130) Zustand nach erfolgreicher Fibrinolyse. Es zeigte sich eine vermutlich rupturierte Plaque mit Dissektion und hochgradiger Einengung der A. basilaris (Pfeile). Nach einer Re-Thrombose wurde eine nochmalige Lyse durchgeführt, jedoch keine Angioplastie. Der Patient überlebte nicht.

Ätiologie

embolisch von zentral		embolisch aus cervicaler VA		atherothrombotisch	
55%	99	11%	19	34%	62

Tabelle 5

Symptomintervalle

embolisch		atherothrombotisch	
14% Prodromi > 48 h	$p < 0,001$	29% Prodromi > 48 h	
35% Hirnstammsymptome > 6 h	$p < 0,020$	56% Hirnstammsymptome > 6 h	

Tabelle 6

Nach der gängigen Klassifikation der intracraniellen vertebrobasilären Segmente (Archer und Horenstein 1977) und unserer Erweiterung für cervicale Verschlüsse waren insgesamt 335 Segmente verschlossen, das waren 1,9 Segmente pro Patient.

Am häufigsten, in 2/3 der Fälle, war das apikale Segment betroffen (Tab. 7). Nach topographischen Verschlusstypen fiel etwas mehr als die Hälfte der Patienten in die beiden distalen, etwas weniger als die Hälfte in die beiden proximalen Kategorien (Tab. 8).

Fast die Hälfte der Patienten wies lokale arteriosklerotische Stenosen oder Verschlüsse auf (Tab. 9).

occludierte Segmente (akut thromboembolisch)

apikal		midbasilär		caudal vertebrobasilär		cervical vertebral	
67%	120	62%	111	44%	79	14%	25

Tabelle 7

Verschlusstyp topographisch

apikal		midbasilär		caudal vertebrobasilär		cervical vertebral	
24%	43	28%	50	34%	62	14%	25

Tabelle 8

Chronische Stenosen und Verschlüsse (bei 48% d. Pt.)

V 1-3		V 4		BA
16	19	25	26	35
6		19		
7				

Tabelle 9

Nur ein Zwölftel der Patienten war präinterventionell in noch gutem klinischen Zustand mit einem BSSS ≤ 3 . Ein Drittel der Patienten hatte bereits einen BSSS von 4 oder schlechter, die Hälfte einen BSSS von 5 (komatös) und 10 Patienten waren bereits locked-in (BSSS 6) (Tab. 10).

Symptome präinterventionell

BSSS ≤ 3		BSSS 4		BSSS 5		BSSS 6	
8%	14	33%	59	54%	95	6%	10

Tabelle 10

3.1.2 Rekanalisation

Bei drei Viertel der Patienten konnte bezüglich der A. basilaris und der intracraniellen Segmente der Aa. vertebrales wenigstens eine teilweise Durchgängigkeit erreicht werden, bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten gelang sogar eine vollständige Rekanalisation; abgesehen von verbliebenen

Verschlüssen cerebellärer Äste oder der Aa. cerebri posteriores distal des P1-Segmentes. Vice versa, bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten gelang keine relevante Rekanalisation (Tab. 11).

Rekanalisationsrate (n=180)

keine Rekanalisation	26%	46
partielle Rekanalisation	19%	35
volle Rekanalisation	55%	99

Tabelle 11

3.1.2.1 Einfluss von Ätiologie, Lokalisation und Kollateralisation

Hinsichtlich der Ätiologie ergaben sich keine Unterschiede in der Rekanalisationsrate, embolische und thrombotische Verschlüsse wurden annähernd gleich häufig rekanalisiert (Tab. 12).

Rekanalisation in Abhängigkeit von der Ätiologie

<i>n.s.</i>	embolisch		thrombotisch	
keine Rekanalisation	27%	31	23%	15
partielle Rekanalisation	18%	21	22%	14
volle Rekanalisation	55%	64	55%	35

Tabelle 12

Distale Embolien wurden etwas besser rekanalisiert als caudale Thrombosen, jedoch nicht signifikant unterschiedlich, während Verschlüsse, die bis in das cervikale Vertebralsegment reichten, eine um die Hälfte geringere Rekanalisationsrate aufwiesen (Tab. 13).

Auch das Kollateralisationsmuster und die Ausprägung der Kollateralisation über die Rami communicantes posteriores oder leptomeningeale Äste der cerebellären Arterien hatte keinen Einfluss auf die Rekanalisation (Tab. 14, 15).

Rekanalisation in Abhängigkeit von der Lokalisation

<i>n.s.</i>	mid und top	caudal	cervical
keine Rekanalisation	22%	24%	40%
partielle Rekanalisation	17%	23%	20%
volle Rekanalisation	61%	53%	40%
<i>n</i>	93	62	25

Tabelle 13

Rekanalisation in Abhängigkeit von der Kollateralisation über die Rami communicantes posteriores

<i>n.s.</i>	gering		gut	
volle Rekanalisation	63%	27	60%	55

Tabelle 14

Rekanalisation in Abhängigkeit von der cerebellären Kollateralisation

<i>n.s.</i>	gering		gut	
volle Rekanalisation	56%	41	67%	51

Tabelle 15

3.1.2.2 Einfluss der Thrombusgrösse

Es war ein deutlicher Unterschied in der Rekanalisationsrate vorhanden, wenn das Ausmass der Thrombose bzw. Embolie bestimmt wurde. Die Thrombusgrösse war die einzige unabhängige und zugleich hochsignifikante Variable für das Rekanalisationsergebnis in der multivariaten Regressionsanalyse (Dia. 1).

Die Rekanalisationsrate war signifikant abhängig von der Anzahl der verschlossenen Segmente. So betrug die Rate für vollständige Wiedereröffnungen bei einem verschlossenen Segment zwei Drittel und bei 4 verschlossenen Segmenten nur ein Fünftel (Tab. 16).

Rekanalisation in Abhängigkeit von der Zahl der verschlossenen Segmente*

<i>p<0,020</i>	1	2	3	4
keine Rekanalisation	17%	29%	31%	60%
partielle Rekanalisation	17%	14%	34%	20%
volle Rekanalisation	66%	57%	34%	20%
<i>n</i>	70	70	35	5

Tabelle 16

*nach Archer und Horenstein 1977, wir fügten als 4. Segment extracranielle Vertebralisverschlüsse hinzu

Noch höher signifikant erwies sich der Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombuslänge und dem Rekanalisationsergebnis. Bei einer Länge von 1 cm wurden vier Fünftel und bei einer Thrombuslänge über 3 cm nur noch ein Drittel der Patienten vollständig rekanalisiert (Tab. 17).

Rekanalisation in Abhängigkeit von der **Thrombuslänge** (mm)

<i>p</i> <0,001	1-9	10-19	20-29	>30
keine Rekanalisation	12%	19%	22%	42%
partielle Rekanalisation	8%	14%	27%	25%
volle Rekanalisation	80%	68%	51%	33%
<i>n</i>	25	59	41	55

Tabelle 17

Nochmals wesentlich (signifikant) schärfer wurde der Zusammenhang, wenn man das Thrombusvolumen, berechnet aus Thrombuslänge und Gefäßdurchmesser, bestimmte. Thrombusvolumina unter 100 µl wurden in vier Fünftel der Fälle vollständig rekanalisiert, 100 – 300 µl in der Hälfte und Volumina über 300 µl nur noch in einem Viertel der Fälle (Tab. 18). Fast ein Viertel der Patienten war von dieser hohen Thrombuslast mit geringen Rekanalisationschancen betroffen.

Rekanalisation in Abhängigkeit vom Thrombusvolumen

$p < 0,001$	< 100 µl	100 - 300 µl	> 300 µl
keine Rekanalisation	11%	26%	45%
partielle Rekanalisation	9%	22%	29%
volle Rekanalisation	81%	52%	26%
n	57	81	42

Tabelle 18

3.1.2.3 Einfluss des Fibrinolytikums

Die drei eingesetzten Fibrinolytika hatten eine gleich hohe Rate fehlgeschlugener Rekanalisationen von ca. einem Viertel. Die Gruppe, die mit rt-PA behandelt wurde, hatte einen höheren Anteil der Vollrekanalisationen von annähernd zwei Dritteln (und ähnlich hoch war die Rekanalisationsrate in der kleinen Gruppe der mit Streptokinase behandelten Patienten), aber eine signifikant höhere Rekanalisationsrate als die mit Urokinase behandelten Patienten, die nur eine vollständige Rekanalisation in weniger als der Hälfte der Fälle erreichten (Tab. 19). In der multifaktoriellen Analyse war die Art des Medikamentes jedoch keine unabhängige Variable. Die Gruppe der mit mehr als 80 mg rt-PA behandelten Patienten hatten keine bessere Rekanalisationsrate als das niedriger dosierte Kollektiv (Tab. 20). Dagegen erhöhte sich aber das Einblutungsrisiko (Tab.29), bei gleichem klinischen Outcome (Tab. 56), wie in den nachfolgenden Kapiteln detailliert beschrieben wird.

Rekanalisation in Abhängigkeit vom Thrombolytikum

<i>p</i> <0,050	Streptokinase	Urokinase	rt-PA
keine Rekanalisation	25%	27%	25%
partielle Rekanalisation	13%	28%	13%
volle Rekanalisation	63%	45%	62%
<i>n</i>	8	75	97

Tabelle 19

Rekanalisation in Abhängigkeit von der rt-PA Dosis

<i>n.s.</i>	rt-PA <80mg	rt-PA ≥80mg
keine Rekanalisation	29%	20%
partielle Rekanalisation	6%	20%
volle Rekanalisation	65%	60%
<i>n</i>	48	49

Tabelle 20

3.1.2.4 Einfluss der Kathetertechnik

Es wurde unmittelbar am oder im Thrombus mittels Mikrokatheter fibrinolytisch oder semiselektiv in einiger Entfernung vom Verschluss. Die Fibrinolyse bei thrombusferner Mikrokatheterlage hatte doppelt so viele Therapieversager bezüglich kompletter Wiedereröffnungen, wie bei der Behandlung mit einem Mikrokatheter direkt am Thrombus (Tab. 21). Jedoch waren diese Patienten vermutlich selektioniert, daher stellte die sich Katherteknik in der multivariaten

Analyse als keine unabhängige Variable heraus (nur univariat getestet wurde ein signifikant unterschiedliches Rekanalisationsergebnis gefunden).

Rekanalisation in Abhängigkeit von der Kathetertechnik

<i>p</i> <0,050	direkt am Thrombus		distant	
keine Rekanalisation	20%	27	40%	19
partielle Rekanalisation	20%	27	17%	8
volle Rekanalisation	59%	79	43%	20

Tabelle 21

3.1.2.5 Dauer der Fibrinolyse

Die Dauer der Thrombolyse lag zwischen einer halben und vier Stunden. Betrachtet man die Patienten, die vollständig rekanalisiert wurden, dann lag die mittlere Fibrinolysezeit geringfügig unter 2 Stunden und hat sich in den letzten 15 Jahren nicht geändert (Tab. 25). Die Fibrinolyse mit Urokinase dauerte bis zur Rekanalisation durchschnittlich nur elf Minuten (jedoch signifikant) länger (Tab. 22). Die erfolgreichen Fibrinolyse über den Mikrokatheter direkt am Thrombus dauerten dreissig Minuten länger als die Fibrinolyse aus distanter Lage (bei jedoch, wie zuvor erwähnt, schlechterer Rekanalisationsrate). Kein Unterschied war festzustellen zwischen den Lysedauern embolischer und thrombotischer Verschlüsse. Auch bei den unterschiedlichen Thrombuslängen war nur ein geringer Unterschied in der Fibrinolysezeit vorhanden, lediglich dreizehn Minuten Unterschied wurden zwischen der Fibrinolyse eines Thrombus unter 1 cm und eines Thrombus über 3 cm gefunden. Bei der Betrachtung der Thrombusvolumina ist ein Zusammenhang mit der Fibrinolysezeit klar

erkennbar. Jedoch betrug der Unterschied im Durchschnitt nur eine halbe Stunde zwischen der Lysedauer von Thrombusvolumina unter 100 µl und solchen über 300 µl (Dia. 2). Im Durchschnitt wurden 130 µl fibrinolytisiert (Tab. 23). Das Vorhandensein von arteriosklerotischen Stenosen beeinflusste die Fibrinolyse-dauer nicht (Tab. 24).

Aufgelöstes Thrombusvolumen in Abhängigkeit von der **Fibrinolyse-dauer** (mittel 130 µl - ohne Berücksichtigung von distalen Restthromben)

< 2 h	≥ 2 h
107 µl	147 µl

Tabelle 22

Fibrinolyse-dauer in Abhängigkeit vom **Thrombolytikum**

<i>p</i> <<0,001	Streptokinase		Urokinase		rt-PA	
< 2 h	60%	3	30%	10	51%	30
≥ 2 h	40%	2	70%	23	49%	29

Tabelle 23

Fibrinolyse-dauer in Abhängigkeit von **Stenosen**

<i>n.s.</i>	keine Stenosierung		Stenose	
Dauer < 2 h	43%	20	44%	20

Tabelle 24

Fibrinolyse-dauer bis zur vollständigen Rekanalisation (Mittelwerte)

	h : min
alle Patienten	1 : 51
1986 - 1995	1 : 48
1996 - 2003	1 : 56
rt-PA	1 : 47
Urokinase	1 : 58
distant zum Thrombus	1 : 28
direkt am Thrombus	1 : 58
embolisch zentral	1 : 53
embolisch V1	1 : 45
thrombotisch	1 : 52
Thrombus 3 - 9 mm	1 : 56
Thrombus 10 - 19 mm	1 : 42
Thrombus 20 - 29 mm	1 : 49
Thrombus 30 - 70 mm	2 : 09
Thrombus < 100 µl	1 : 44
Thrombus 100 - 300 µl	1 : 53
Thrombus > 300 µl	2 : 13

Tabelle 25

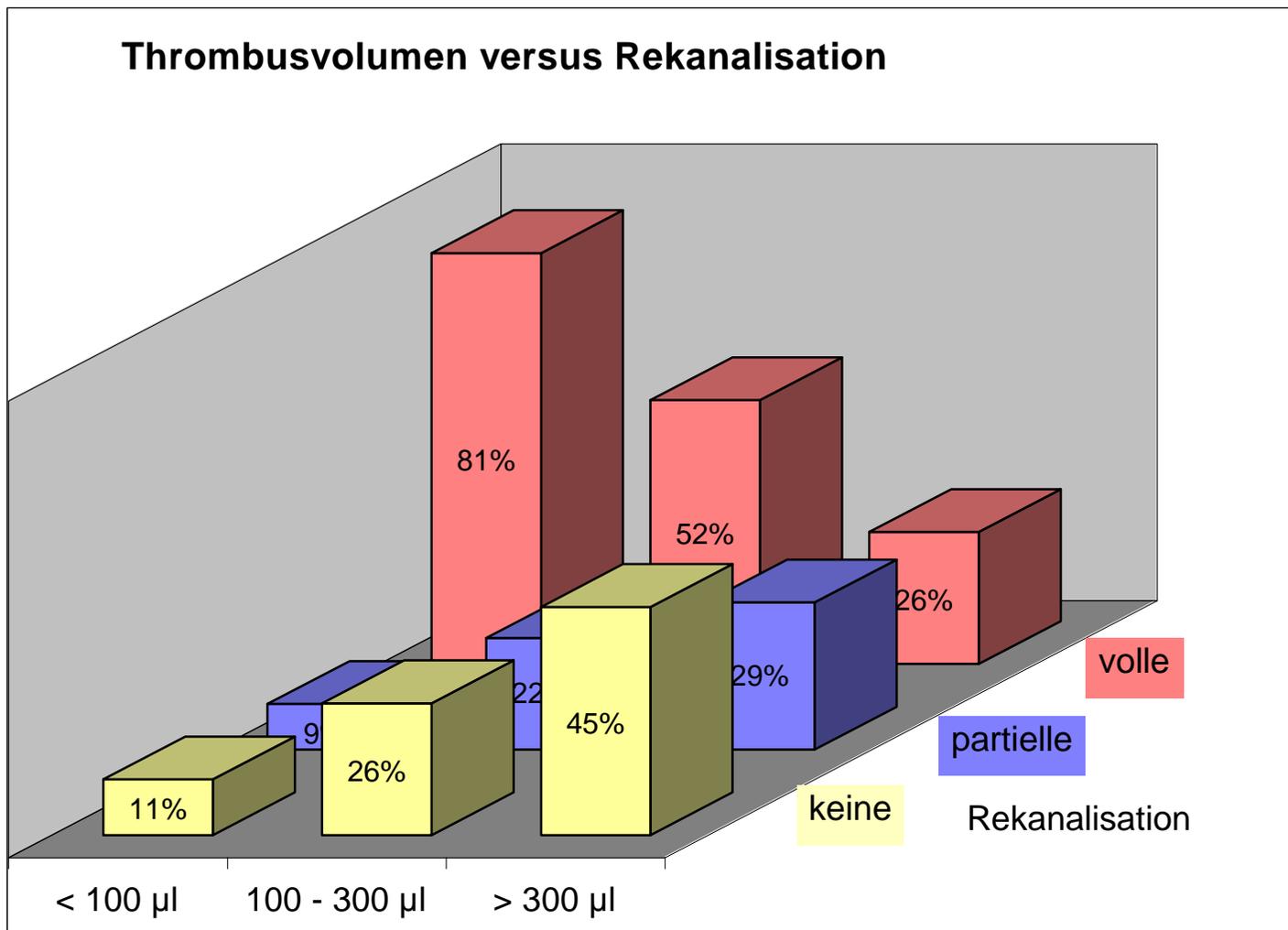


Diagramm 1

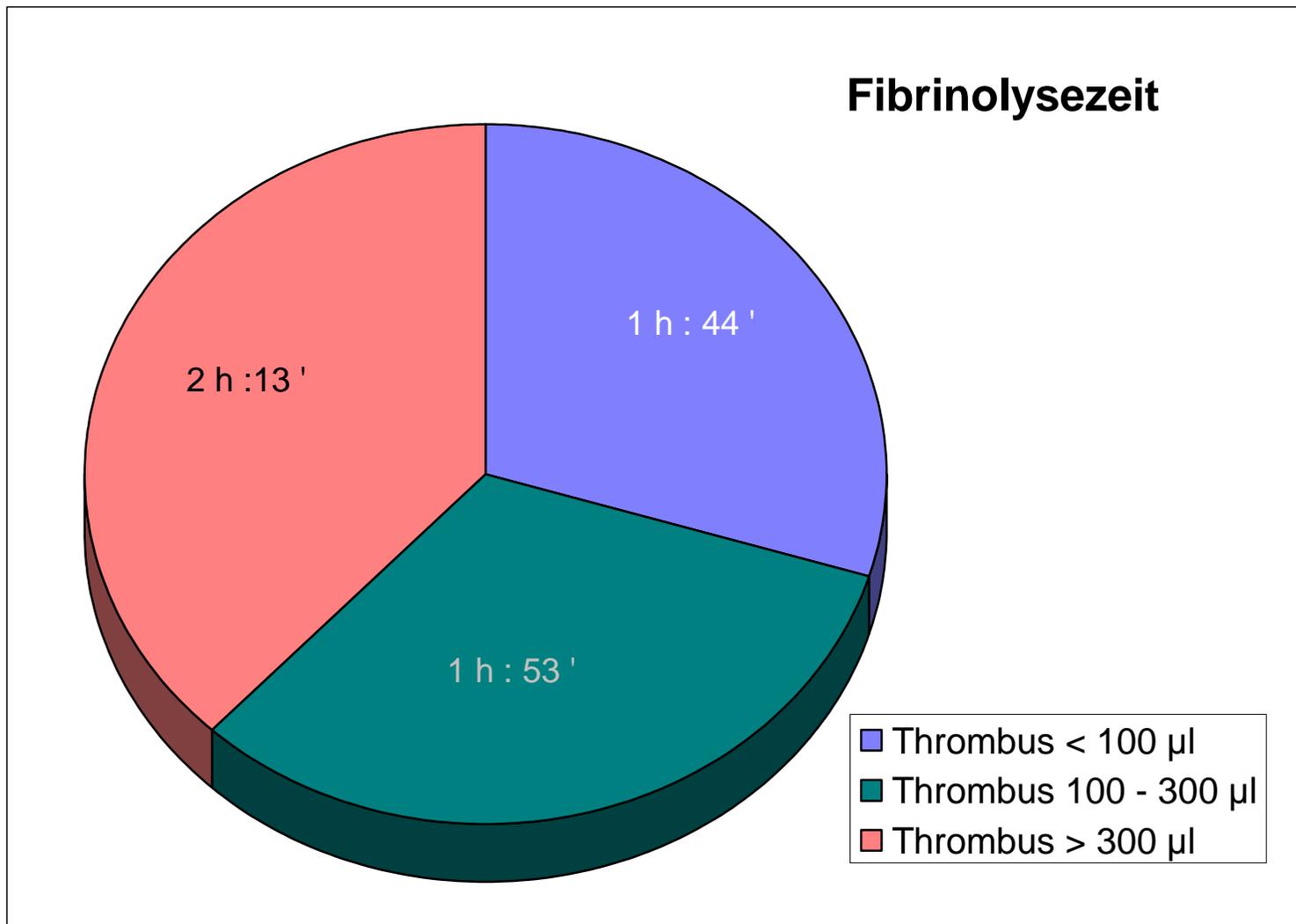


Diagramm 2

3.1.3 Intracranielle Blutungen

Die Fibrinolyse führte bei den Patienten nicht nur intracraniell, sondern grundsätzlich im Bereich jeglicher verletzter Gewebearten zu Blutungen. Häufig, jedoch nicht systematisch dokumentiert, traten Blutungen während der fortgeschrittenen Fibrinolyse im Bereich des oberen Respirationstraktes auf, die wahrscheinlich durch Intubationsverletzungen bedingt waren. Ebenso kam es zu Blutungen an allen Punktionsstellen, nicht nur in der Leiste, sondern z.B. auch an den Zugangspunkten zentraler Venenkatheter. Grössere extracranielle Blutungen wurden in zwei Fällen retroperitoneal dokumentiert (beide Patienten haben überlebt) und je einmal in Hals, Arm und Bein.

Von 145 Patienten lagen postinterventionelle cranielle Computertomographien vor. Bei etwas weniger als einem Drittel der Patienten wurden intracranielle Einblutungen gesehen.

Dabei zeigte sich in der Hälfte der Fälle jedoch nur eine hämorrhagische Transformationen in Kombination mit einer Kontrastmittelextravasation. Ein Kontrastmittelaustritt konnte durch eine Blut-Hirn-Schrankenstörung bedingt sein und war im CT an einer Dichte höher als Blut erkennbar. Jedoch war damit eine Extravasation von mit Kontrastmittel versetztem Blut nicht auszuschliessen; dies wäre nur möglich gewesen, wenn eine Kontroll-CT innerhalb von Stunden eine Dichtenormalisierung ergeben hätte. Es schien tatsächlich meist eine Mischung aus Blutung und Kontrastmittelaustritt vorzuliegen.

In drei Fällen zeigten sich intracranielle Hämatome, die erst nach Tagen auftraten und wahrscheinlich der Heparinisierung zuzuschreiben waren (sekundäre Hämatome). Bei 22 Patienten traten Hämatome sofort (primär) auf, 20 intracerebrale (19 im vertebrobasilären Territorium, eine extraterritorial) und 11 subarachnoidale oder intraventrikuläre, 9 davon kombiniert mit parenchymatösen Einblutungen (Tab. 26).

Blutungstypen

alle Arten (bei 145 Pt.)	32%	46
sekundäre Einblutungen	2%	3
hämorrhagische Transformationen	14%	21
Hämatome	15%	22
- subarachnoidal und intraventrikulär		11
- intracerebral		20
- extraterritorial		1

Tabelle 26

Zwischen den einzelnen Zentren gab es deutliche Unterschiede in der Blutungsrate (Tab. 27) bei unterschiedlich angewendeten Substanzen und Dosisregime (Aachen: Urokinase und rt-PA median 80 mg / Essen: Streptokinase und Urokinase / Homburg: Urokinase / Lübeck: rt-PA median 60 mg / München: rt-PA median 85 mg), die sich jedoch nicht in einem wesentlich unterschiedlichen klinischen Outcome (s.u., Tab. 41) widerspiegelten. (Für die Abhängigkeit der Blutungsrate von der Medikation siehe Dia. 3.)

Blutungsraten je Center

<i>p</i> <0,050	prim. Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	
Aachen 87-95	17%	6
Essen 86-97	19%	5
Homburg 87-95	20%	5
Lübeck 92-96	40%	6
München 96-03	45%	21

Tabelle 27

3.1.3.1 Einfluss der vorbestehenden Symptomatik

Je höher der BSSS, um so häufiger (nicht signifikant) waren intracranielle Einblutungen zu sehen (Tab. 28). Es zeigte sich auch eine nicht signifikante Erhöhung der Einblutungsrate bei langem Symptomintervall der Hirnstammischämie (Tab. 29).

Hämatome in Abhängigkeit von der vorbestehenden Symptomatik

<i>n.s.</i>	BSSS ≤3		BSSS 4		B SSS 5		B SSS 6	
Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	13%	2	31%	16	28%	19	57%	4

Tabelle 28

Blutungen in Abhängigkeit von der Symptombdauer

<i>n.s.</i>	Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	
≤ 6 h	26%	21
> 6 h	37%	20

Tabelle 29

3.1.3.2 Einfluss des Fibrinolytikums

Deutlich fiel der Unterschied der Einblutungen in Abhängigkeit von der Wahl und der Dosierung des Fibrinolytikums aus. Bei einer Behandlung mit Urokinase traten im Vergleich zu rt-PA nur wenig mehr als halbsoviele intracranielle Hämatome auf (20% versus 36%), bei einer klaren Dosisabhängigkeit von rt-PA. In der multivariaten Analyse waren die Art des Medikamentes und die Dosierung (gemessen an der Maximaldosis von 80 mg in

der NINDS Studie für die i.v. Fibrinolyse eines MCA Verschlusses) signifikante unabhängige Faktoren einer Einblutung (Tab. 30, Dia. 3).

Blutungen in Abhängigkeit von Thrombolytikum und Dosis

<i>p</i> <0,010	Streptokinase		Urokinase		rt-PA < 80 mg		≥ 80mg	
Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	*0%	0	20%	12	**28%	11	**44%	20

*n=4, **rt-PA insgesamt 36%

Tabelle 30

Die Blutungsrate war, allerdings nicht signifikant, höher bei längerer Dauer der Fibrinolysebehandlung (Tab. 32). Ein Scheitern der Rekanalisation war mit einem Trend zu einer höheren Blutungsrate (Zunahme um 50%) verbunden (Tab. 33).

Blutungen in Abhängigkeit von der Fibrinolyse-dauer

<i>n.s.</i>	Dauer < 2 h		Dauer ≥ 2 h	
Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	19%	6	31%	15

Tabelle 31

Blutungen in Abhängigkeit von der Rekanalisation

<i>n.s.</i>	Blutung (HT,ICB,SAB,IVB)	
keine Rekanalisation	38%	11
partielle oder volle Rekanalisation	26%	32

Tabelle 32

Blutungsraten der Thrombolytika

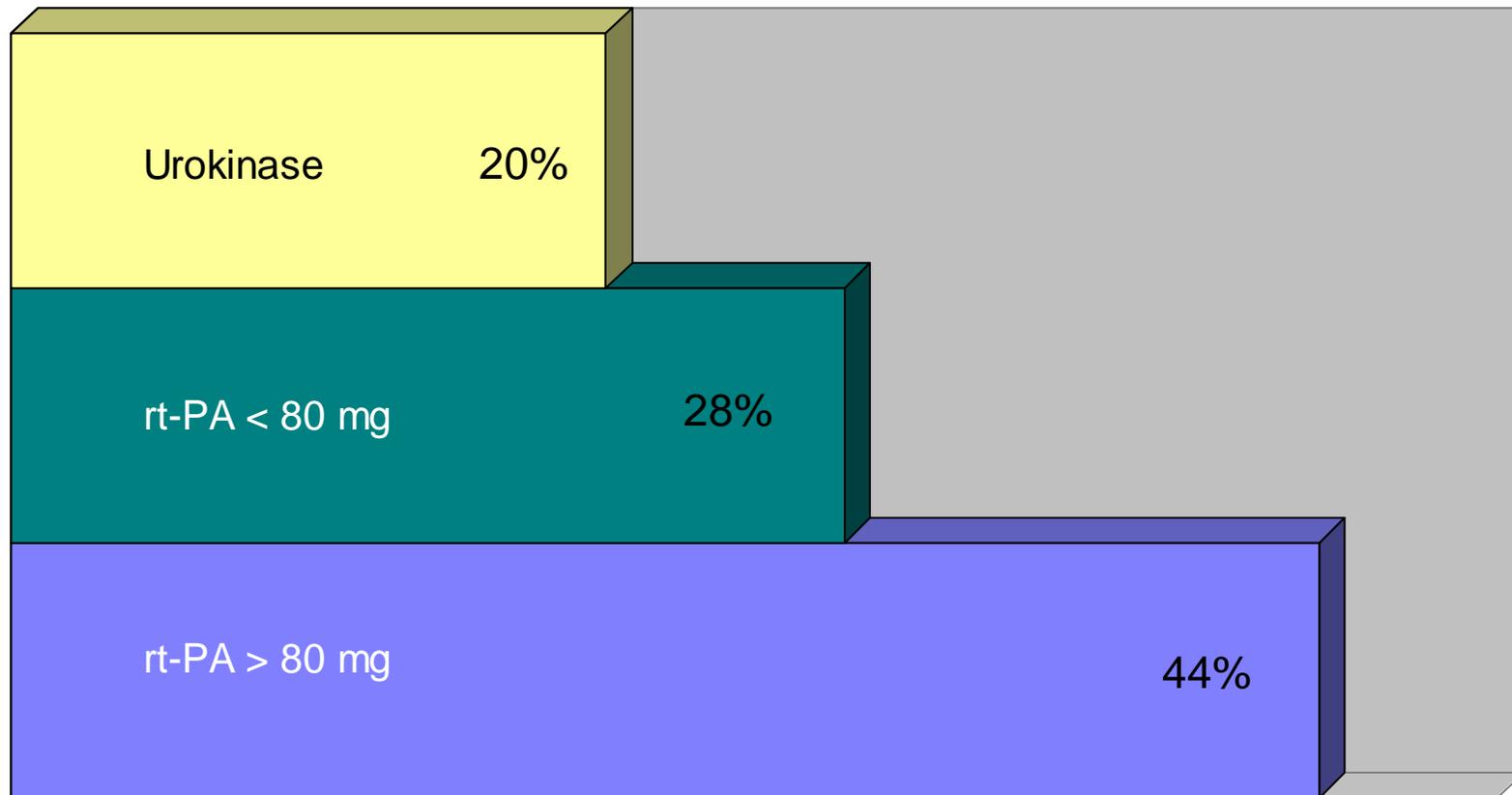


Diagramm 3

3.1.4 Infarkte des hinteren Stromgebietes

Späte Schnittbilduntersuchungen (>8 h post interventionem) zur Darstellung von Infarkten im Verlauf waren bei 145 Patienten verfügbar; 45 Patienten bekamen eine MRT. Fast alle Patienten wiesen Infarkte auf; nur bei 4 Patienten mit einer geringen Eingangssymptomatik und einem Outcome von MRS 0 bis 2 waren keine Infarkte nachweisbar. Da diese Patienten jedoch nicht MR-tomografisch untersucht worden waren, ist nicht ausgeschlossen, dass kleinere, im CT nicht nachweisbare Infarkte vorlagen. Vielfältig war die Lokalisation dieser Infarkte. In zwei Dritteln der Fälle, und damit als am häufigsten betroffene Region, war der Pons infarziert, die übrigen Territorien in ca. 40% (Tab. 33). Die relative Infarktgrösse, bezogen auf die Grösse des Gefässterritoriums bzw. Hirnstammquerschnittes, war ebenfalls im Pons am ausgeprägtesten und im Thalamus und Okzipitallappen am geringsten. Die Infarkte zeigten sich nicht nur in den Territorien von angiographisch verschlossenen Arterien, sondern auch in zum Untersuchungszeitpunkt freien Gefässen, was meist auf den „Durchgang“ des Thrombus zurückzuführen sein dürfte (z.B. PICA-Infarkt bei angiographisch ausschliesslicher Basilarisspitzenembolie).

Infarkthäufigkeiten

	alle Infarktgrössen		1/2 Territorium / Querschnitt	
Okzipitallappen	41%	59	8%	11
Thalamus	37%	54	5%	8
Mesencephalon	39%	55	23%	33
Pons / Medulla oblongata	68%	95	36%	51
SCA	43%	63	16%	23
AICA / PICA	42%	62	15%	22

Tabelle 33

3.1.4.1 Einfluss der vorbestehenden Symptomatik

Je höher der BSSS score bei Aufnahme, desto signifikant und wesentlich häufiger waren schwere pontine und mesencephale Infarkte zu sehen (Tab. 34).

Infarkte in Abhängigkeit von der **vorbestehenden Symptomatik**

<i>p</i> <0,050	BSSS ≤3		BSSS 4		BSSS 5		BSSS 6	
Mesencephalon	7%	1	23%	11	28%	18	50%	3
Pons	*0%	0	33%	19	40%	26	67%	4

*n=15

Tabelle 34

3.1.4.2 Einfluss der Kollateralisation

Die Kollateralisation über den Ramus communicans posterior verringerte nicht die Rate der Okzipitallappeninfarkte und thalamischen Infarkte, jedoch die der oberen Kleinhirnininfarkte (Tab. 35). Eine gute cerebelläre Kollateralisation verringerte die Hirnstamm- und Kleinhirnininfarkte, aber vermehrte (nicht signifikant) die Thalamus- und Okzipitallappeninfarkte (Tab. 36).

Infarkte in Abhängigkeit von der **Kollateralisation via Ramus com. post.**

	<i>p</i>	geringe Kollateralisation		guter Ramus com. post.	
Okzipital	<i>n.s.</i>	48%	16	42%	31
Thalamus	<i>n.s.</i>	52%	17	34%	25
Mesencephalon	<i>n.s.</i>	42%	13	45%	32
Pons	<i>n.s.</i>	70%	21	70%	50
SCA	<i><0,020</i>	67%	22	42%	31
AICA / PICA	<i>n.s.</i>	45%	15	46%	34

Tabelle 35

Infarkte in Abhängigkeit von der **cerebellären Kollateralisation**

	<i>p</i>	geringe Kollateralisation		gute PICA Kollateralen	
Okzipital	<i>n.s.</i>	36%	20	50%	32
Thalamus	<i>n.s.</i>	33%	19	47%	30
Mesencephalon	<i><0,050</i>	54%	30	38%	23
Pons	<i>n.s.</i>	75%	41	63%	38
SCA	<i><0,001</i>	68%	39	38%	24
AICA / PICA	<i>n.s.</i>	47%	27	41%	26

Tabelle 36

3.1.4.3 Einfluss des Thrombusvolumens

Patienten mit einem grossen Thrombusvolumen hatten signifikant grössere Infarkte, vor allem des Hirnstammes (Tab. 37).

Infarkte in Abhängigkeit vom Thrombusvolumen

<i>p</i> <0,010	< 100 µl		100 - 300 µl		> 300 µl	
Mesencephalon	13%	10	30%	17	36%	6
Pons	24%	13	40%	27	46%	11

Tabelle 37

3.1.4.4 Einfluss der Rekanalisation und der Thrombusmigration

Patienten, die mittels Thrombolyse rekanalisiert wurden, zeigten bereits angiographisch, dass durch die Migration des Thrombus aus der A. basilaris in eine der Aa. cerebri posteriores vorher nicht vorhandene Verschlüsse der Aa. cerebri posteriores auftraten (Tab. 38). Dies spiegelte sich in den Infarktmustern wider: Nicht oder nur teilweise rekanalisierte Patienten wiesen nur halb so viele Posteriorinfarkte auf als (in Hinblick auf die A. basilaris) vollständig rekanalisierte Patienten. Ebenso zeigten die rekanalisierten Patienten häufiger Thalamusinfarkte im Bereich des medialen P1-Perforators. Die Infarktrate im Versorgungsgebiet der A. cerebelli superior war um mehr als das Dreifache bei rekanalisierten Patienten erhöht, was auch auf Thrombusmigrationen von proximal nach distal zurückgeführt werden kann (Abb. 8.e). Dagegen war bei rekanalisierten Patienten die Rate der Mittelhirninfarkte auf ein Drittel reduziert und die der Ponsinfarkte halbiert. Auch Infarkte im Territorium der A. cerebelli inferior anterior und posterior (AICA und PICA) waren auf die Hälfte reduziert. Eine gesonderte Betrachtung der Medulla oblongata konnte wegen der zu geringen Anzahl der MR-Untersuchungen bei tief gelegenen Verschlüssen nicht durchgeführt werden (Tab. 39, Dia. 4).

PCA Verschluss in Abhängigkeit von der Rekanalisation

$p < 0,001$	Thrombusmigration PCA	
keine Rekanalisation	5%	2
Rekanalisation	44%	49

Tabelle 38

Infarkte in Abhängigkeit von der Rekanalisation

$p < 0,005$	Okzipitallappen (>1cm)	
Inkomplette Rekanalisation	25%	15
Vollständige Rekanalisation	52%	44

$p < 0,020$	Thalamus (>0,5cm)	
Inkomplette Rekanalisation	26%	16
Vollständige Rekanalisation	47%	38

$p < 0,005$	Mesencephalon (>1cm)	
keine Rekanalisation	48%	12
Rekanalisation	18%	21

$p < 0,020$	Pons (>1cm)	
keine Rekanalisation	60%	15
Rekanalisation	31%	36

<i>p</i> <0,005	Kleinhirnterritorium der A. Cerebelli superior (>1cm)	
keine Rekanalisation	18%	5
Rekanalisation	49%	58

<i>n.s.</i>	Kleinhirnterritorium der A. Cerebelli inferior ant. / post. (>2cm)	
Inkomplette Rekanalisation	21%	13
Vollständige Rekanalisation	11%	9

Tabelle 39 (siehe auch Dia. 4)

Änderungen der Infarktmuster abhängig von der Rekanalisation

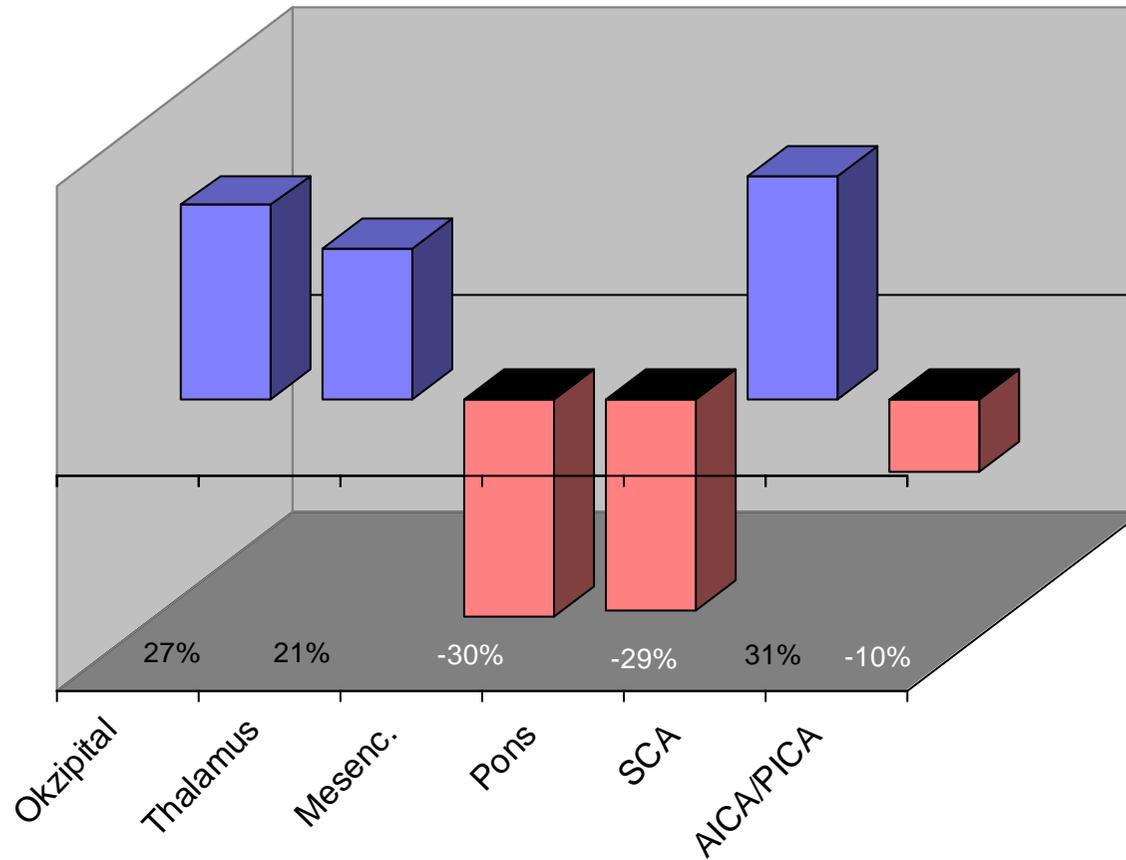


Diagramm 4 (siehe auch Tab. 39)

3.1.5 Klinisches Outcome

Das neurologische Ergebnis wurde dominiert von schwerer Morbidität und Mortalität. Nur 8% der Patienten wurden asymptomatisch oder hatten minimale Ausfälle, insgesamt ein Viertel des Patientenkollektivs erzielte ein akzeptables klinisches Resultat mit einem MRS von 0–2. Eine etwas grössere Patientengruppe behielt moderate bis schwere Defizite (MRS 3 und 4). Knapp die Hälfte der Patienten verstarb. Eine kleine Anzahl von 9 Patienten verblieb in einem vegetativen Status oder im Locked-in-Syndrom (Tab. 40).

Klinisches Outcome (n=176)

MRS 0	MRS 1	MRS 2	MRS 3	MRS 4	MRS 5	MRS 6
7	7	27	23	27	9	76
4%	4%	15%	13%	15%	5%	43%
23%			28%		48%	

Tabelle 40

Die 5 Zentren zeigten fast uniform eine Mortalitätsrate (inklusive vegetativem Status) von etwas über 50%, wobei nur in einem Zentrum diese geringer war, allerdings bei einem deutlich erhöhten Anteil an Patienten mit schweren Defiziten (Tab. 41).

Vergleicht man den Behandlungserfolg zu Beginn des Beobachtungszeitraumes mit dem der letzten 10 Jahre, zeigt sich sogar eine nicht signifikante Tendenz zu einem schlechteren Outcome des jüngeren Patientengutes (Tab. 42).

Klinisches Outcome je Center

<i>p</i> <0,050	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
Aachen 87-95	27%	17%	56%	41
Essen 86-97	23%	46%	31%	39
Homburg 87-95	33%	13%	53%	30
Lübeck 92-96	25%	25%	50%	20
München 96-03	13%	35%	52%	46

Tabelle 41

Klinisches Outcome nach Interventionsdatum

<i>n.s.</i>	MRS 0-4		MRS 5-6	
1986 - 1994 (4 Zentren)	58%	62	42%	45
1995 - 2003 (5 Zentren)	43%	29	57%	38

Tabelle 42

3.1.5.1 Einfluss von Alter und Geschlecht

Im klinischen Ergebnis zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied (Tab. 43).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

<i>n.s.</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
weiblich	28%	15	28%	15	44%	24
männlich	21%	26	29%	35	50%	61

Tabelle 43

Dagegen wurde das klinische Ergebnis durch das Patientenalter deutlich beeinflusst. Die Gruppe der unter 40-jährige Patienten wies einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit gutem Outcome (MRS 0–2) auf; über 70-jährige Patienten hatten eine deutlich höhere Mortalität als die anderen Altersgruppen. Die Altersstufen zwischen 40 und 70 Jahren zeigten keine wesentlich unterschiedlichen klinischen Resultate (Tab. 44, Dia. 5). Jedoch ist ein Zusammenhang mit dem Alter auch in der initialen Symptomatik vorhanden (Tab. 45). Dies erklärt vermutlich, weshalb das Alter des Patienten keine unabhängige Variable war.

Klinisches Outcome in Abhängigkeit vom Patientenalter

<i>p</i> <0,020	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
22 - 39 Jahre	42%	10	25%	6	33%	8
40 - 69 Jahre	22%	26	31%	37	47%	55
70 - 83 Jahre	15%	5	21%	7	65%	22

Tabelle 44

Prätherapeutische Symptomatik in Abhängigkeit vom Patientenalter

<i>p</i> <0,050	BSSS ≤3		BSSS 4		BSSS ≥5	
22 - 39 Jahre	21%	5	33%	8	46%	11
40 - 69 Jahre	9%	11	35%	42	56%	67
70 - 83 Jahre	0%	0	23%	8	77%	27

Tabelle 45

3.1.5.2 Einfluss von Symptomatik und Zeitfenster

Entscheidend wurde das klinische Ergebnis durch die präexistente Symptomatik beeinflusst. Die kleine Patientengruppe mit relativ gutem Ausgangsbefund (BSSS 3) wies keine Mortalität auf und hatte in über 70% ein sehr gutes klinisches Ergebnis. Schwer betroffene, jedoch noch nicht komatöse oder tetraplegische Patienten zeigten ein etwa balanciertes Ergebnis zwischen gutem Ergebnis, schweren Defiziten und Tod. Patienten, die vor der endovaskulären Behandlung bereits im Koma (BSSS 5) lagen, hatten eine Mortalität nahe 60% und nur noch in 15% ein gutes Outcome. Noch schlechter schnitt die Gruppe der bereits im Locked-in-Syndrom (BSSS 6) befindlichen Patienten ab; keiner hatte ein gutes Ergebnis und 7 von 10 Patienten starben oder verblieben im Locked-in-Syndrom (Tab. 46). Dieser Score bildete die einzige unabhängige prätherapeutische Variable ausser dem Thrombusvolumen, das die Rekanalisation beeinflusste, und war damit hochsignifikant mit einem $p < 10^{-6}$.

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der präinterventionellen Symptomatik

$p < 0,001$	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
BSSS 3	71%	10	29%	4	0%	0
BSSS 4	28%	17	30%	18	42%	25
BSSS 5	15%	14	27%	25	58%	53
BSSS 6	0%	0	30%	3	70%	7

Tabelle 46

Die Dauer der Symptomatik vor Therapiebeginn zeigte deutliche Unterschiede im klinischen Ergebnis. Dies zeigte sich selbst bei den nicht komatösen Patienten, die, wenn die Hirnstammsymptomatik längere Zeit bestand, ein - in der univariaten Testung - signifikant schlechteres Ergebnis zeigten (Tab. 47, Dia. 6). Noch ausgeprägter waren die Unterschiede bei bereits komatösen oder im Locked-in-Syndrom befindlichen Patienten: In den ersten vier Stunden lag die Mortalität bei 50% und in 20% waren nur geringe Defizite verblieben. Nach der achten Stunde jedoch war kein gutes klinisches Ergebnis mehr zu erzielen und die Mortalität bei 80% (Tab. 48, Dia. 7). Aber dieser zeitliche Einfluss war nicht unabhängig in der multifaktoriellen Analyse, da die Schwere der Symptomatik dominierte.

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Dauer der Hirnstammsymptomatik

<i>p<0,020</i>	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
0 - 4 h	31%	28%	41%	51
4,5 - 8 h	22%	29%	49%	63
8,5 - 12 h	16%	22%	63%	32
< 12 h	11%	33%	56%	18

Tabelle 47

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Komadauer

<i>p</i> <<0,001	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
0,5 - 4 h	22%	24%	53%	45
4,5 - 8 h	10%	26%	65%	31
8,5 - 12 h	0%	20%	80%	10

Tabelle 48

3.1.5.3 Einfluss von Ätiologie, Verschlusstyp und Kollateralisation

Die Ursache des akuten Verschlusses - thrombotisch oder embolisch - war für das klinische Ergebnis unerheblich (Tab. 49). Eine gute Kollateralisation über den Ramus communicans posterior zeigte eine nicht signifikante Tendenz zu einem höheren Anteil an Patienten mit geringen Defiziten (Tab. 50). Eine cerebelläre Kollateralisation zeigte univariat signifikante, aber nicht unabhängige, höhere Überlebensraten und gute klinische Endergebnisse (Tab. 51). Die Verschlusslokalisation hatte einen Einfluss auf das Outcome, der jedoch nicht unabhängig war (Tab. 52).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Thrombusätiologie

<i>n.s.</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
Embolisch	22%	25	30%	34	48%	54
Arteriosklerotisch	25%	16	25%	16	49%	31

Tabelle 49

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der **Kollateralisation via Rami communicantes posteriores**

<i>n.s.</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
gering	14%	6	35%	15	51%	22
gut	27%	24	25%	23	47%	41

Tabelle 50

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der **cerebellären Kollateralisation**

<i>p<0,010</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
gering	11%	8	32%	23	56%	40
gut	30%	22	31%	23	33%	29

Tabelle 51

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der **Verschlusslokalisation**

<i>p<0,050</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
mid und top	24%	22	36%	33	40%	37
caudal	25%	15	24%	14	51%	30
cervical	13%	3	13%	3	75%	18

Tabelle 52

3.1.5.4 Einfluss der Thrombusgrösse

Das Ausmass der Thrombosierung beeinflusste das klinische Ergebnis wesentlich. Dies zeigte sich für die Anzahl der verschlossenen Segmente (Tab. 53), für die gemessenen Thrombuslängen (Tab. 54) und am deutlichsten für das errechnete Thrombusvolumen. Volumina unter 100 µl führten im Vergleich zu Thrombusvolumina von über 300 µl zu einer weniger als halb so grossen Mortalität und zu einer doppelt so hohen Rate mit gutem Outcome (Tab. 55).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Zahl der verschlossenen Segmente

<i>p</i> <0,050	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
1 Seg.	32%	22	29%	20	38%	26
2 Seg.	22%	15	32%	22	46%	31
3 Seg.	11%	4	20%	7	69%	24
4 Seg.	0%	0	20%	1	80%	4

Tabelle 53

Outcome in Abhängigkeit von der Thrombuslänge

<i>p</i> <0,010	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
1-9 mm	29%	38%	27%	24
10-19 mm	30%	34%	36%	56
20-29 mm	20%	27%	52%	40
>30 mm	16%	20%	64%	56

Tabelle 54

Outcome in Abhängigkeit vom Thrombusvolumen

<i>p</i> <0,001	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
< 100 µl	34%	38%	29%	56
100 - 300 µl	19%	31%	50%	78
> 300 µl	17%	12%	71%	42

Tabelle 55

3.1.5.5 Einfluss der endovaskulären Technik und der Thrombolyse substanz

Die Art des verwendeten Thrombolytikums und ebenso die Dosierung des rt-PA hatten trotz der unterschiedlichen Blutungsraten keinen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis (Tab. 56). Keinen Einfluss zeigte auch die Aggressivität Mikrokathetertechnik (Tab. 57).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit vom Thrombolytikum und der Dosis (rt-PA)

<i>n.s.</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
rt-PA	20%	19	27%	26	53%	50
Urokinase	26%	19	29%	21	45%	33
Streptokinase	38%	3	38%	3	25%	2
<i>n.s.</i>						
rt-PA <80mg	17%	8	30%	14	52%	24
rt-PA ≥80mg	22%	11	24%	12	53%	26

Tabelle 56

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Kathetertechnik der Fibrinolyse

<i>n.s.</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
direkt am Thrombus	23%	29	33%	42	45%	58
distant	26%	12	17%	8	57%	27

Tabelle 57

3.1.5.6 Einfluss der erfolgreichen Rekanalisation

Den grössten Einfluss auf das klinische Ergebnis hatte die erfolgreiche Rekanalisation (Tab. 58). Auch eine partielle Rekanalisation der A. basilaris oder des intraduralen Vertebralsegmentes wirkte sich deutlich positiv aus gegenüber einer fehlenden Rekanalisation. Patienten ohne erfolgreiche Wiedereröffnung (TIMI 0) wiesen eine Rate von Mortalität und vegetativem Status von ungefähr 85% auf, nur ein jugendlicher Patient hatte ein gutes Outcome (Dia. 8).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von der Rekanalisation

<i>p<0,001</i>	MRS 0-2		MRS 3-4		MRS 5-6	
keine Rekanalisation	2%	1	12%	5	86%	38
inkomplette Rekanalisation	34%	12	23%	8	43%	15
vollständige Rekanalisation	29%	28	38%	37	33%	32

Tabelle 58

3.1.5.7 Einfluss der intracraniellen Blutungen

Intracranielle Hämatome, auch nicht raumfordernde, waren ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome: Nur 1 Patient (2%) erholte sich ohne wesentliche neurologischen Ausfälle, drei Viertel verstarben oder blieben im vegetativen Status. Wenn in der Computertomographie nach der endovaskulären Behandlung keine Blutung oder Kontrastmittele extravasation nachweisbar war, ergab sich in 40% ein gutes klinisches Ergebnis und eine Mortalität von nur ca. 30% (Tab. 59).

Klinisches Outcome in Abhängigkeit von **Einblutungen**

<i>p</i> <<0,001	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
Einblutung	2%	21%	76%	42
kein Hämatom	40%	32%	31%	103

Tabelle 59

3.1.5.8 Einfluss der Hirnstamminfarkte

Die Ausdehnung der mesenzephalen und pontinen Infarkte korrelierte eindeutig mit dem klinischen Outcome. Infarkte im Bereich der unteren Kleinhirnarterien zeigten einen schwächeren Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome. Dagegen existierte keine signifikante Korrelation zwischen den okzipitalen, thalamischen- und oberen cerebellären Infarkten und dem klinischen Ergebnis (Tab. 60).

Klinisches Outcome (Mortalität und vegetativer Status) in **Abhängigkeit von Infarkten**

	Infarktart	Häufigkeit von MRS 5-6, wenn kein Infarkt		Häufigkeit von MRS 5-6, wenn Infarkt		<i>p</i>
Okzipital	jede	45%	38	39%	22	<i>n.s.</i>
Thalamus	jede	43%	38	43%	23	<i>n.s.</i>
Mesencephalon	gross	31%	32	78%	25	$<<0,001$
Pons	gross	27%	24	69%	33	$<<0,001$
SCA	jede	40%	32	48%	29	<i>n.s.</i>
AICA / PICA	gross	38%	45	73%	16	$<0,020$

Tabelle 60

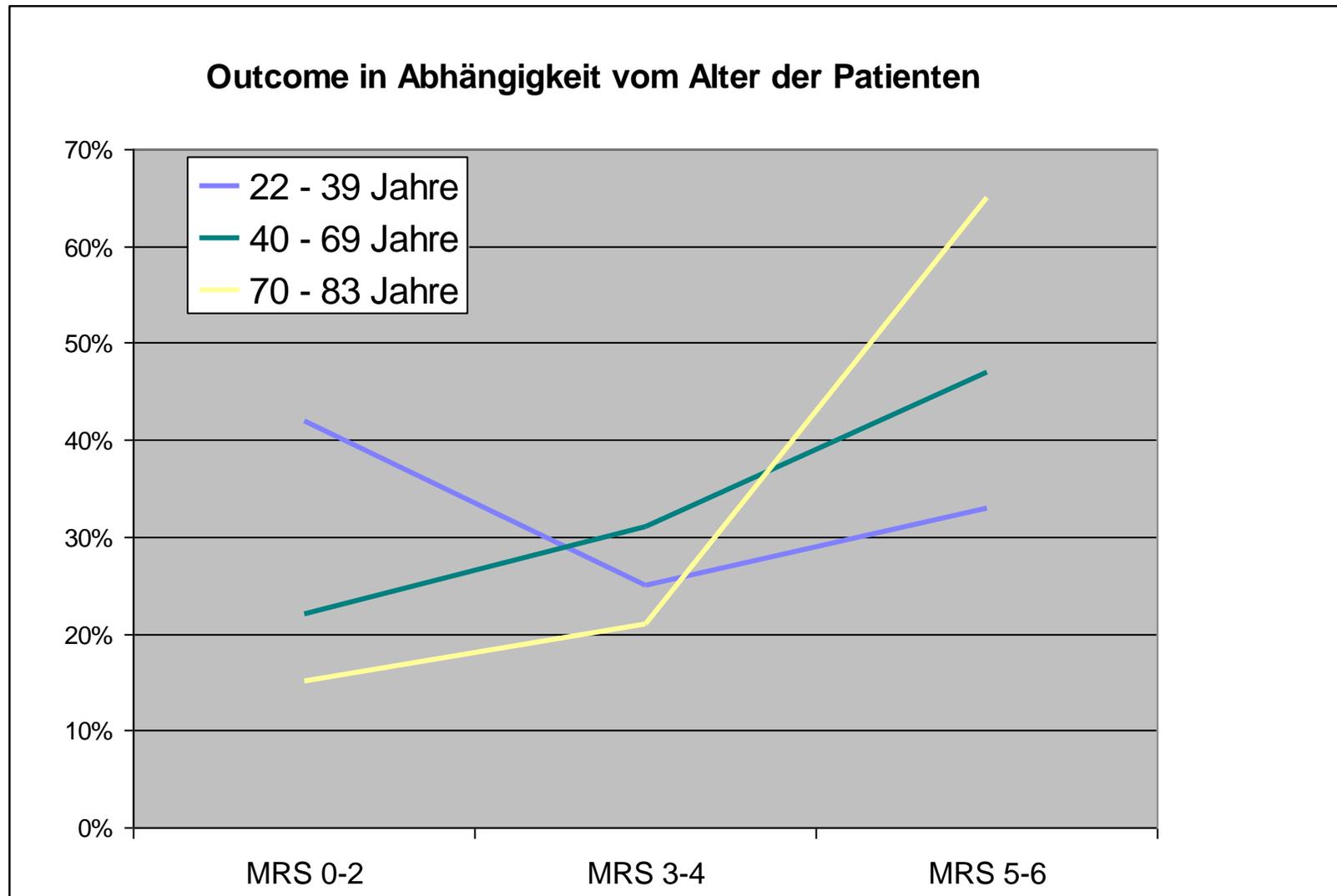


Diagramm 5

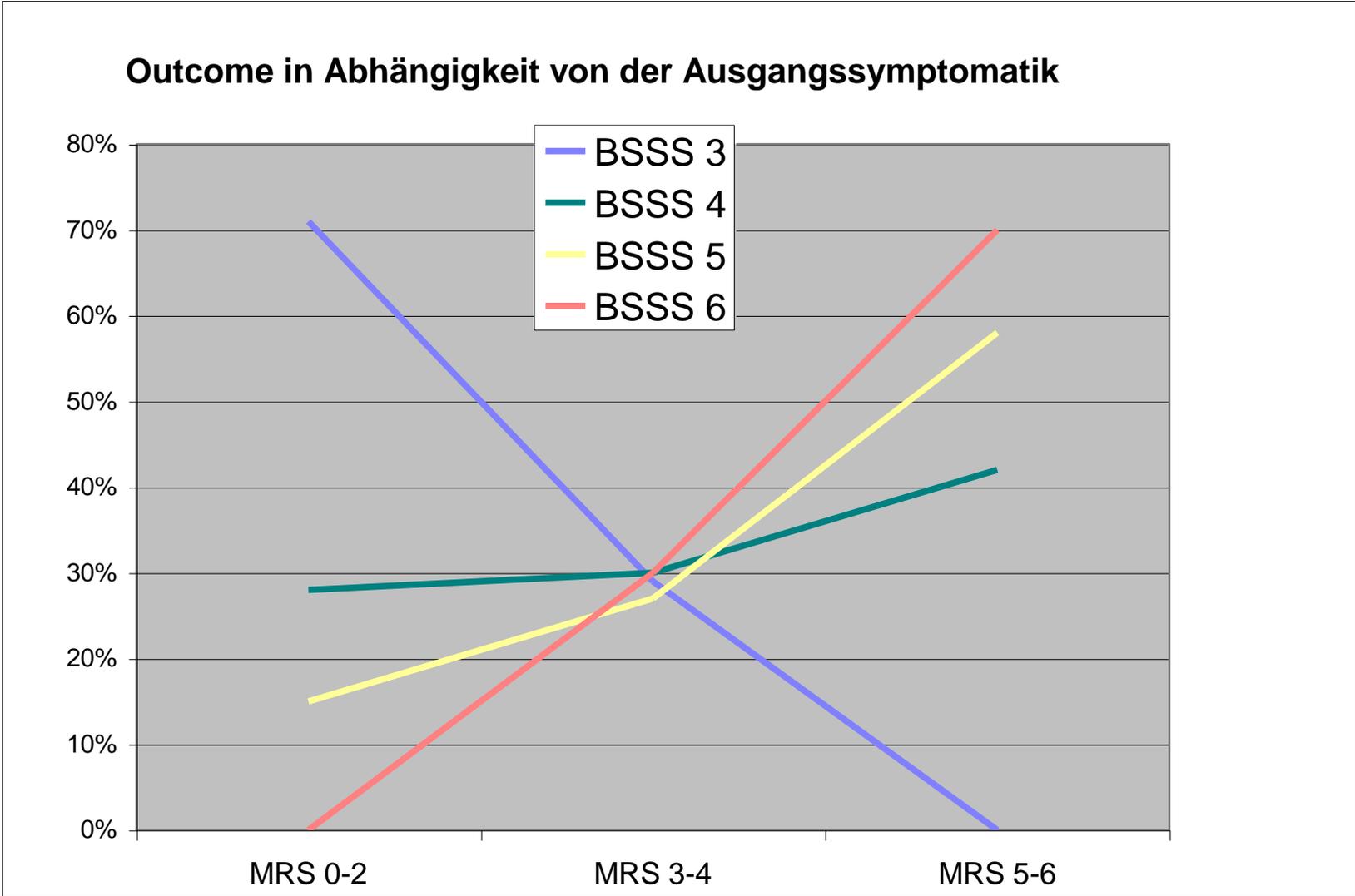


Diagramm 6

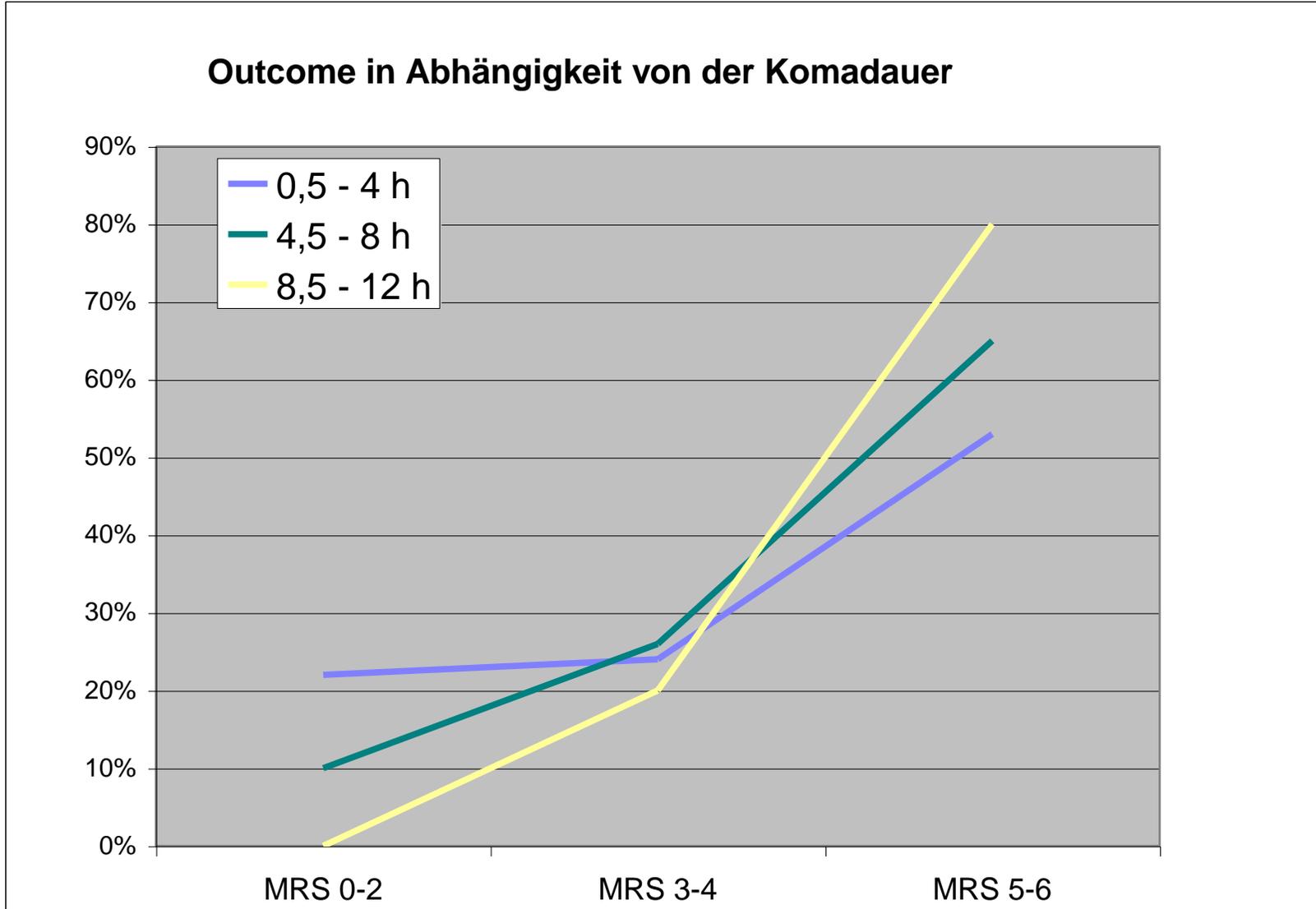


Diagramm 7

Minimales Defizit und Mortalität
in Abhängigkeit von der Rekanalisation

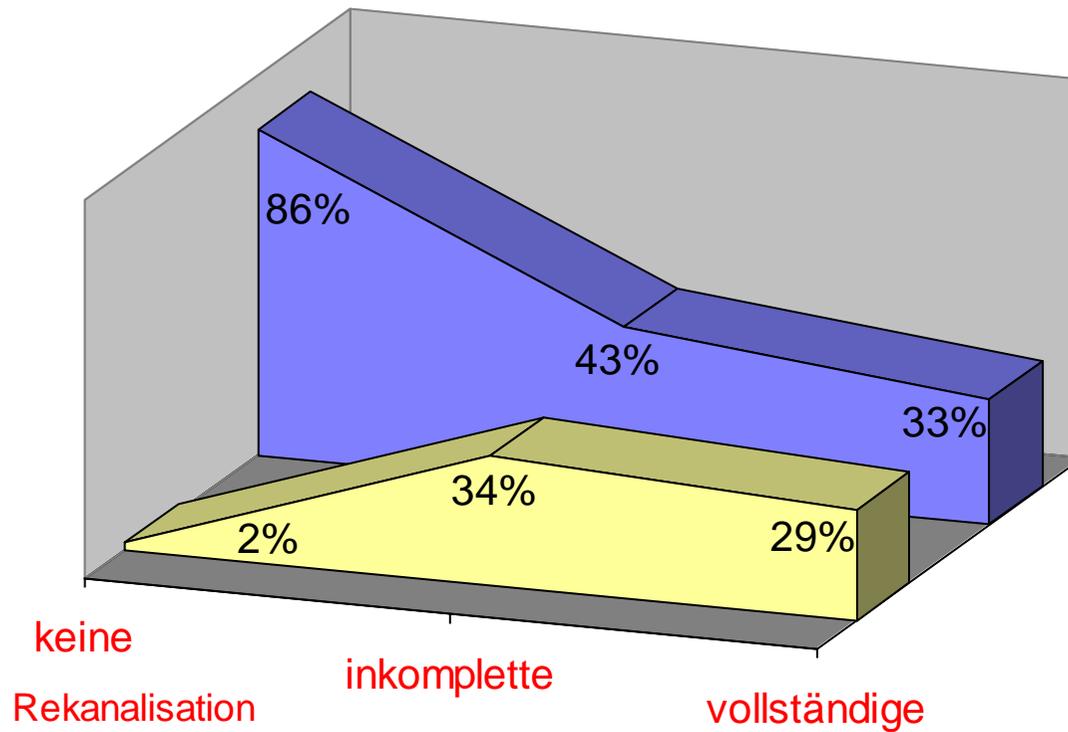


Diagramm 8

3.1.6 Zusammenfassung der unabhängigen Variablen der Fibrinolyse

Das Alter der Patienten beeinflusste die Ausgangssymptomatik, aber nicht signifikant das Outcome. Die präinterventionelle Symptomatik war neben dem Thrombusvolumen der wichtigste Faktor für das Outcome. Beide waren auch signifikante Variablen für die Infarktgrösse. Die cerebellären Kollateralen (nicht die des Ramus communicans posterior) beeinflussten die Infarktgrösse, waren aber nicht signifikant für das Outcome. Es war ein Trend, wenn auch kein unabhängiger Einfluss vom Symptomintervall zu sehen. Keinen Korrelation hatte die Verschlussätiologie und -lokalisierung mit dem klinischen Ergebnis. Das Thrombolytikum Urokinase führte zu signifikant weniger Einblutungen, aber nicht signifikant geringerer Rekanalisationsrate und nicht signifikant besserem Outcome. Die Rekanalisationsrate wurde nur von der Thrombusgrösse determiniert. Die Rekanalisation bestimmte das Outcome entscheidend und auch eine Einblutung und die Infarktgrösse hatten eine unabhängige und signifikante Korrelation mit dem klinischen Resultat (Dia. 9).

Diagramm 9: Signifikante unabhängige Variablen der Fibrinolyse

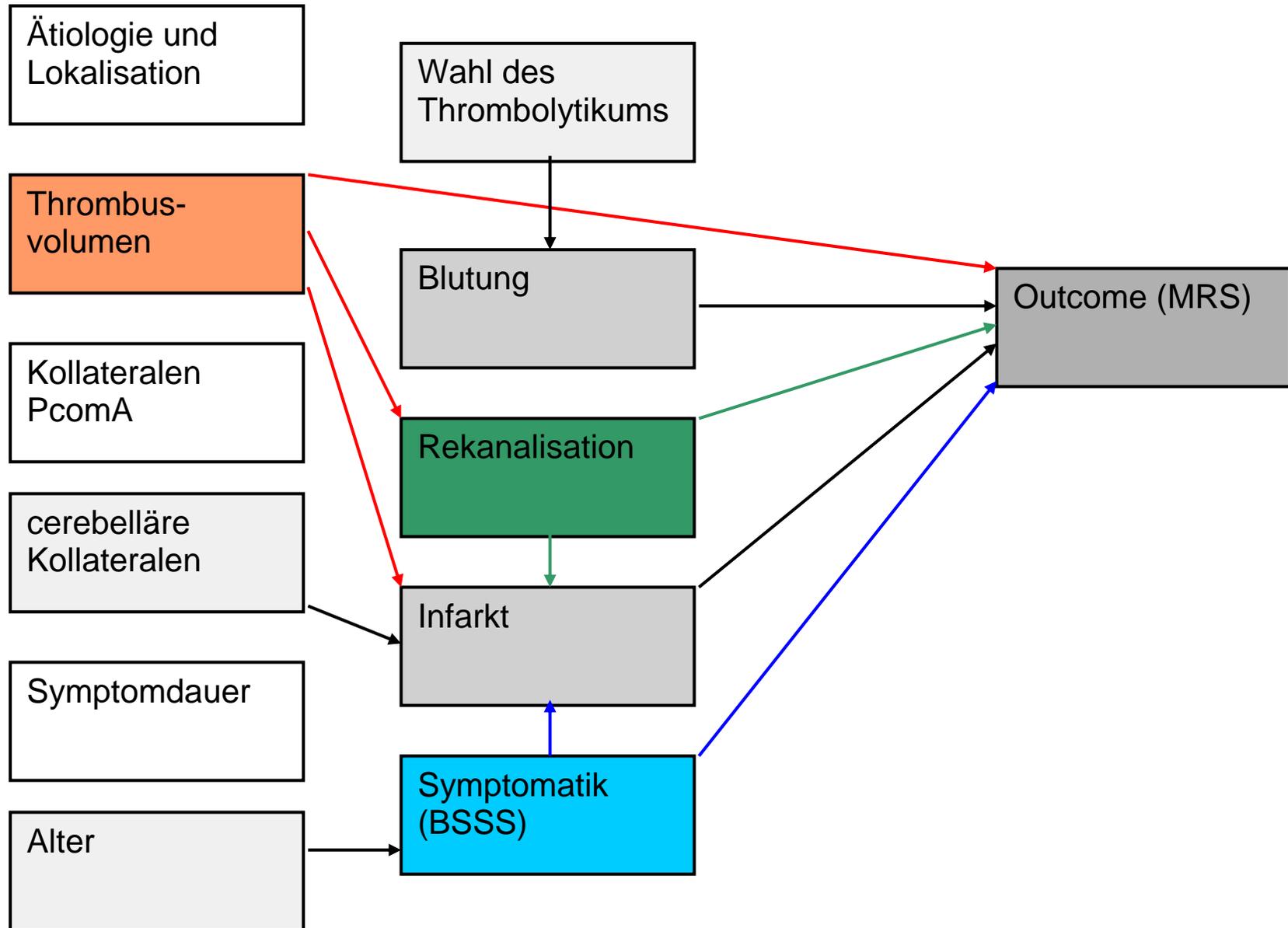
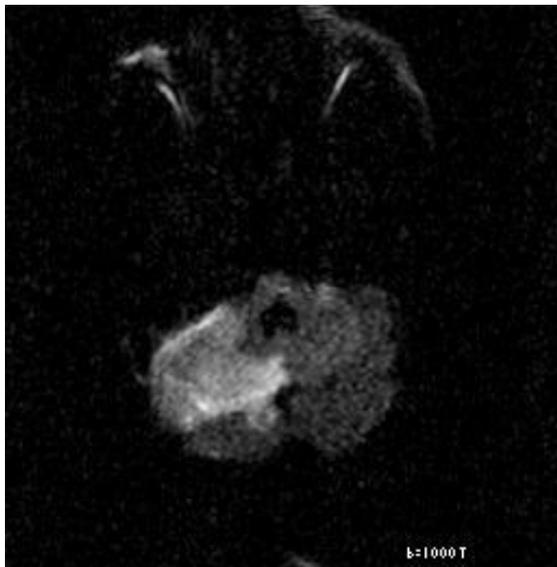


Abbildung 8:

LIF bei Basilarisspitzenembolie, distale Restthromben, Blutung, maligner Kleinhirnfarkt

76-jährige Patientin (Patient 176), die wegen eines Komas und aufgrund des doppler-sonographischen Verdachtes auf eine Blutströmungsbehinderung im distalen Abschnitt der BA notfallmäßig stationär aufgenommen wurde. Wegen der Zuverlegung aus einem anderen Krankenhaus bestand das Koma zum Zeitpunkt der Angiographie bereits seit neun Stunden.

a



b



a: Die MRT (Diff.-gew.) unmittelbar vor Beginn der Angiographie zeigt eine erhebliche Diffusionsstörung im Versorgungsgebiet der PICA und SCA rechts.

b: MR (art. Angio, TOF). Im Bereich der Basilarisspitze (Pfeil) sowie der proximalen P1-Segmente beidseits ist eine Signalauslöschung erkennbar. Auch die SCA ist beidseits nicht erkennbar. Es handelt sich um das typische Bild eines Basilarisspitzenverschlusses.

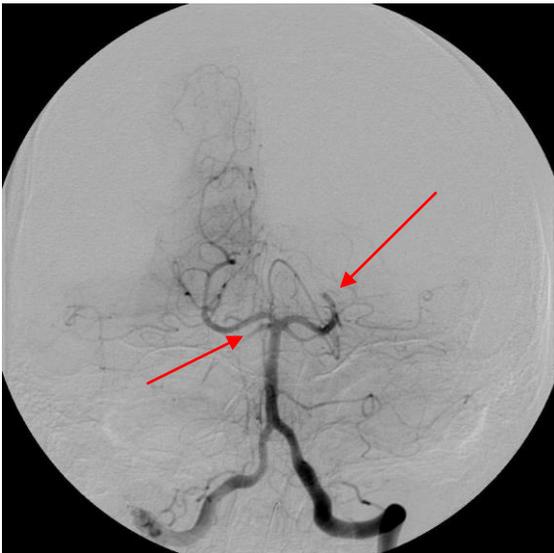
c



d



e



f

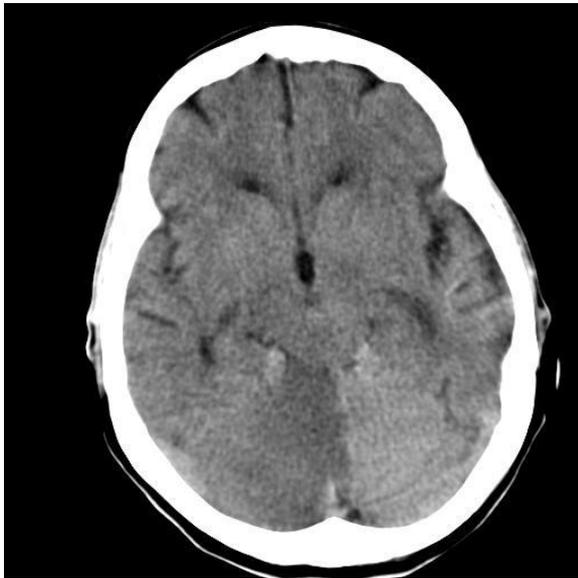


c: angiographische Bestätigung des Basilarisspitzenverschlusses

d: Darstellung der Basilarisspitze über den vor Ort liegenden Mikrokatheter

e, f: nach Fibrinolyse mit 37 mg rt-PA. Es wurde eine komplette Rekanalisation der A. basilaris erreicht. Die SCA (Pfeil) rechts sowie das P2-Segment der PCA links (Pfeile) blieben verschlossen.

g



h



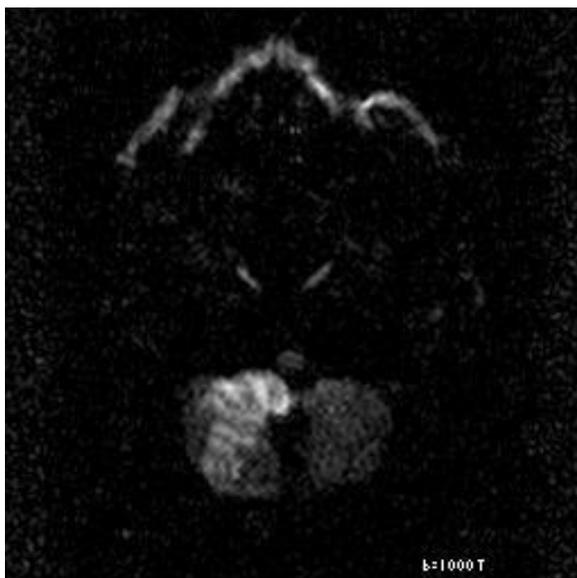
g, h: CT (nativ) 12 Stunden nach der Rekanalisation. Ausgedehnte hypodense ischämische Läsionen der Kleinhirnhemisphäre rechts (passend zu dem Verschuß der SCA) sowie hyperdenses Hämatom im Thalamus links. Die Cisterna ambiens ist nur noch partiell abgrenzbar.

Die Patientin verstarb 2 Tage später im zentralen Herz-Kreislaufversagen bei malignem Kleinhirninfrakt rechts mit Zeichen einer Hirnstammkompression.

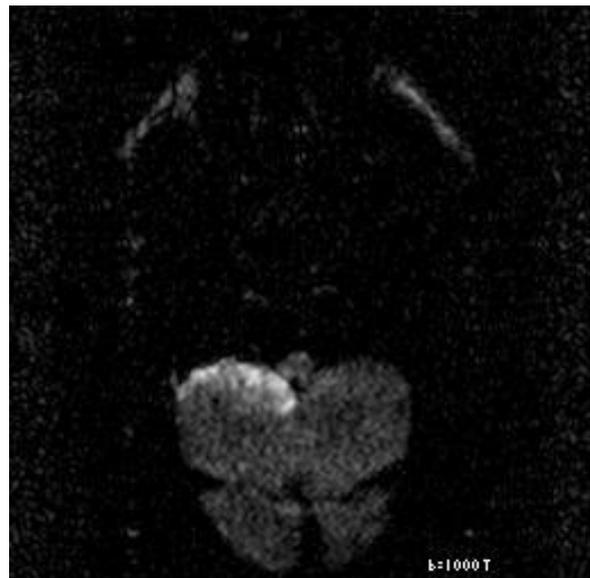
Abbildung 9: **LIF mit Zugang zur A. basilaris über den R. com. posterior**

Der 36-jährige Patient (Patient 137) ohne relevante Vorerkrankungen stellte sich beim Hausarzt gegen 10.00 Uhr morgens wegen Übelkeit und Schwindel vor. Eine HNO-ärztliche Untersuchung 1 Stunde später erbrachte bis auf einen Spontannystagmus kein fokalneurologisches Defizit. Um 15.00 kam es dann akut zu Doppelbildern, einer Dysarthrie und einer Hemiparese links. Bis 17.00 Uhr weitere neurologische Verschlechterung und schließlich Verlegung zur endovaskulären Behandlung.

a



b



a, b: MR (Diff.-gew.): Die um 18.00 Uhr angefertigten Aufnahmen zeigen ausgedehnte Infarktzeichen im Versorgungsgebiet der PICA und der AICA rechts. Die MR-A (nicht dargestellt) zeigte Hinweise für einen BA-Verschluss. Der Patient vollheparinisiert und die Indikation zur LIF gestellt.

c



d



d, e: DSA: Nachweis von VA-Verschlüssen beidseits.

e



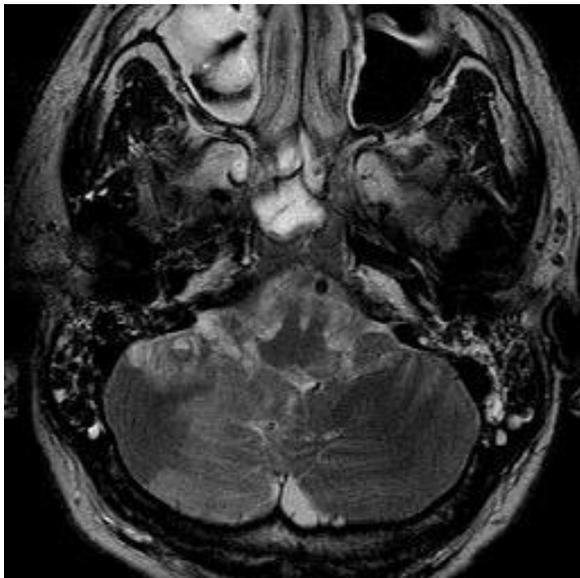
f



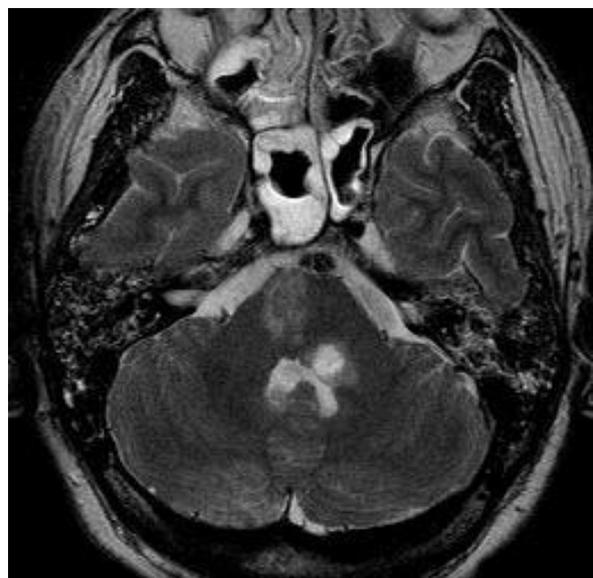
e: Kollateralisation der BA über die ICA rechts via Ramus communicans posterior.

f: Fibrinolyse mit 45 mg rt-PA über 45 Minuten über den Ramus communicans posterior mit Rekanalisation der BA.

g



h



g, h: MR (T2-gew.) 11 Tage nach der Rekanalisation der BA. Es sind ausgedehnte Infarkte im PICA-Versorgungsgebiet rechts, ein kleiner dorsolateraler Medulla oblongata Infarkt links sowie ein paramedianer Infarkt im Pons rechts erkennbar.

Der Patient überlebte mit schweren Defiziten.

Abbildung 10: **Fibrinolyse mit bilateralem Mikrokatheter bei ausgedehnter Thrombose**

30-jährige Patientin (Patient 117) seit 2 Stunden im Koma

a



b



a, b: DSA: bilateraler Verschluss der intracraniellen Aa. vertebrales sowie der A. basilaris.

c



d



c, d: LIF über bilaterale Mikrokatheter (Pfeile) mit insgesamt 140 mg rt-PA.

e

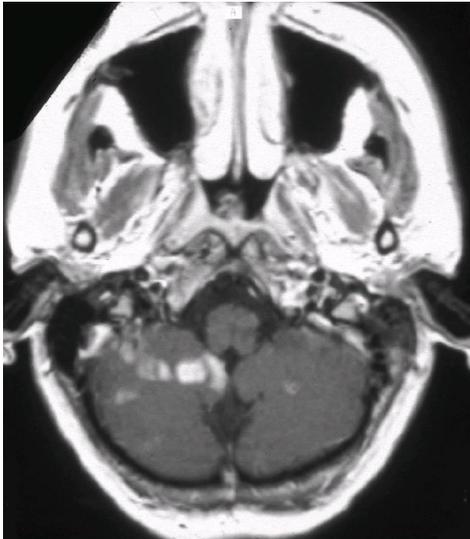


f

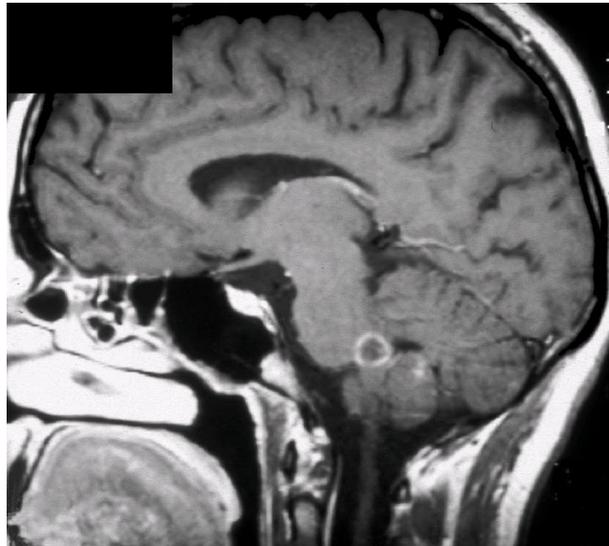


e, f: Damit wird eine vollständige Rekanalisation der BA erreicht, Rest-Verschluss der AICA rechts.

g



h



g, h: MRT (T1 gew. mit KM) nach 2 Wochen: Es bestehen nur kleine Infarkte im unteren Kleinhirnstiel, übergehend auf den Pons rechts dorsolateral.

Die Patientin erwacht und wird innerhalb von Stunden asymptomatisch, jedoch entwickelt sie am zweiten Tag eine bleibende Facialis- und Abducensparese rechts.

3.2 Mechanische Rekanalisation

Erste Ansätze zur mechanischen intraarteriellen Thrombusentfernung bestanden darin, die Fibrinolyse durch Vergrößerung der Angriffsfläche und durch bessere Heranführung des Thrombolytikums an den Thrombus effizienter zu gestalten. Daher wurde versucht, durch die Passage des Thrombus mit dem Mikrodraht und dem Mikrokatheter (die zudem eine Darstellung des dem Verschluss nachgeschaltetem Gefäßsegmentes ermöglichte) einen blutdurchströmten Kanal zu schaffen und durch Fragmentation des Thrombus die Oberfläche zu vergrößern. Die Anwendung dieser Technik war jedoch retrospektiv nicht mehr statistisch und im Detail analysierbar.

Trotz dieser im Einzelfall durchgeführten Mikrokatheter- und Mikrodrahtmanipulationen wurden vermutlich nicht fibrinolyzierbare Thromben auch nicht auflösbar und waren häufig zu grosse Thrombusmassen damit auch nicht zu bewältigen. Daher wurde nach weitergehenden mechanischen Rekanalisationstechniken gesucht.

3.2.1 Absaugung durch einen Koaxialkatheter

Fünf Patienten mit Basilarisspitzenembolien wurden durch Katheteraspiration als primäre mechanische Massnahme (ohne Retriever) behandelt.

In Analogie zu Techniken der Rekanalisation bei Thrombosen von Beinschlagadern wurde die Aspiration mit dem Koaxialkatheter erwogen. In Einzelfällen wurde daher nach erfolgloser Fibrinolyse versucht, einen weichen, flexiblen Koaxialkatheter (Fastguide, Tracker38, Envoy), der schon für die Fibrinolyse in die A. vertebralis eingebracht war, möglichst über die

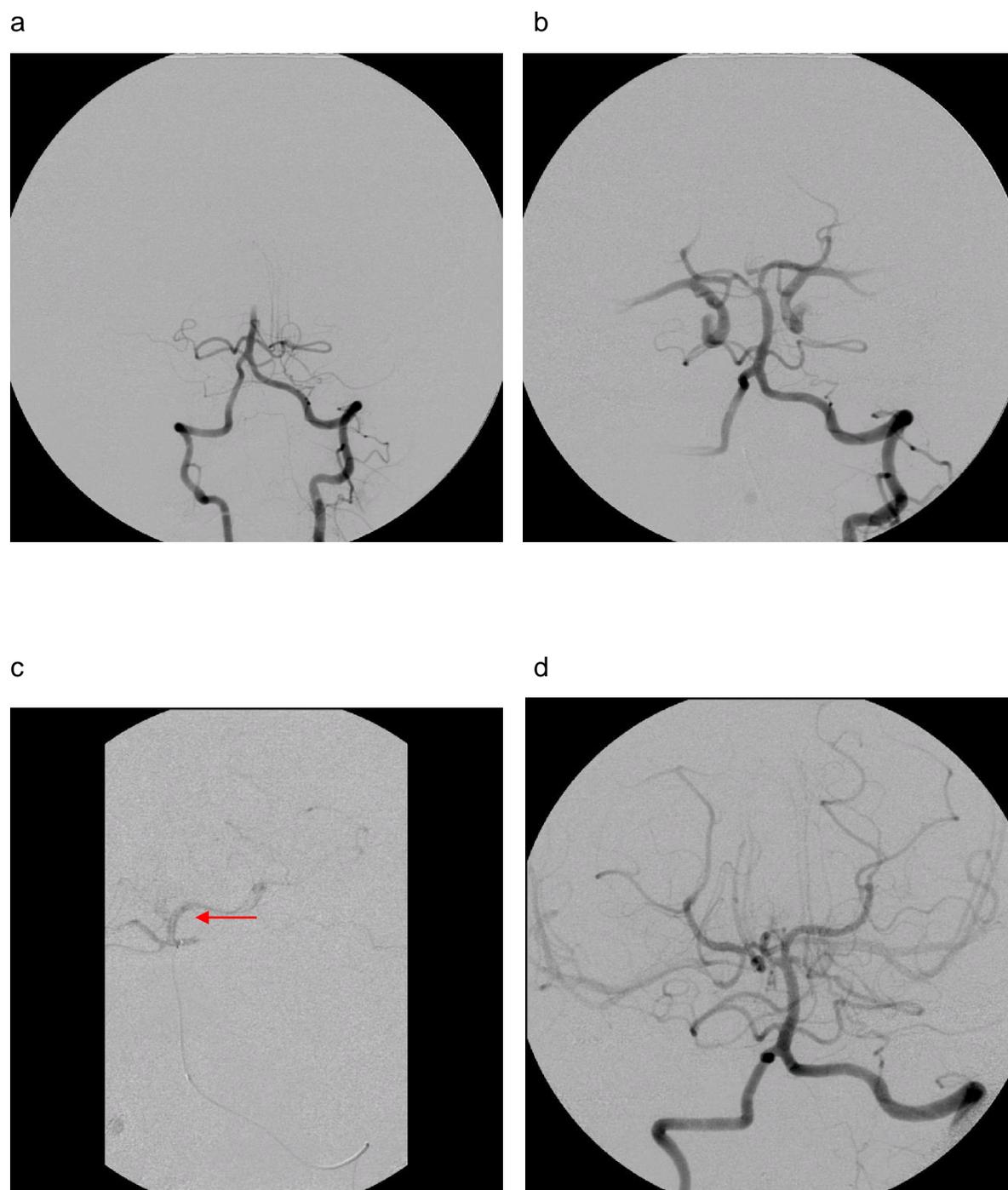
Atlasschlinge hinaus vorzubringen und mit intracranieller Katheterlage den Thrombus abzusaugen. In drei Fällen konnte eine entsprechende Katheterlage erreicht und in einem Falle abgesaugt werden. In den beiden anderen Fällen wurde durch Fragmentation ein Teil des Thrombus in die A. cerebri posterior weiterbefördert, was jedoch ein auch häufiges Ergebnis der Fibrinolyse war, wie oben dargestellt. Dies führte zu einem Überleben mit mässigem Defizit in einem Fall und zwei der Patienten verstarben; eine Patientin von diesen lag zuvor schon sechs Stunden im Koma; der andere Patient blieb klinisch unverändert und starb später an seiner Grunderkrankung. Weitere seltene Absaugversuche mit Koaxialkathetern im Rahmen der Fibrinolyse, die jedoch an der Überwindung der Atlasschlinge scheiterten, waren retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar, sodass die beschriebenen Fälle mit erfolgreicher Überwindung der Atlasschlinge Ausnahmen waren.

Daher setzten wir in einem neuen Ansatz, der im nächsten Kapitel näher beschrieben wird, Mikroinstrumente ein, die nach intracraniell transportiert werden konnten, um die okkludierenden Thromben fassen zu können. Die im Retriever fixierten Thromben sollten dann entweder in den Koaxialkatheter eingesaugt oder mit ihm aus der A. vertebralis entfernt werden. Für diese Retrievertechnik musste jedoch die Methode der Flussumkehr (Flow Reversal) entwickelt werden (s.u.). Somit wurde in Verbindung mit dem Retriever die Absaugmethode aus proximaler (cervicaler) Lage eingesetzt. Dies führte dazu, dass proximale Absaugversuche auch ohne Verwendung eines Retrievers jedoch mit Einbeziehung der kontralateralen A. vertebralis Anwendung fanden (Tab. 61,62). Bei einem Patienten, mit Aplasie der A. vertebralis auf der einen Seite, konnte mit einem in der Stärke der dominanten A. vertebralis angepassten Koaxialkatheter ein Basilarisspitzen-Embolus unmittelbar abgesaugt werden. Der Patient, vorher komatös, überlebte mit schweren Defiziten. Eine weitere junge Patientin (Pt. 184) mit einer Basilarisspitzen-Embolie und einer schweren Hirnstammsymptomatik wurde mit dieser kombinierten Flussumkehr- und

Absaugmethode behandelt. Sobald ein Koaxialkatheter in einer A. vertebralis lag, wurde mit der lokalen Fibrinolyse begonnen (15 mg rt-PA). Danach wurde ein zweiter Zugang gelegt und der zweite Koaxialkatheter in die andere A. vertebralis geführt. Mit einer simultanen bilateralen Aspiration mit Katheterlagen proximal der Atlasschlinge konnte der Embolus unmittelbar aus der A. basilaris entfernt werden. Wegen eines verbliebenen Verschlusses der linken A. cerebelli superior wurde dort nochmals lokal fibrinolytisch (mit 25 mg rt-PA); dies führte nur zu einer kurzstreckigen Wiedereröffnung der Kleinhirnarterie. Die Patientin war direkt nach dem Eingriff nahezu asymptomatisch. Nach zwei Tagen und nach weiteren drei Tagen kam es jedoch zu einer drastischen Verschlechterung mit einer Mittelhirnsymptomatik unklarer Ursache bei nur geringer Kompressionswirkung durch einen Cerebelli-superior-Infarkt. In der postinterventionellen CT- Untersuchung zeigte sich erst eine kontrastmittelaufnahme und/oder hämorrhagische Transformation im Mittelhirn bei der komplett wachen, orientierten und neurologisch annähernd unauffälligen Patientin. Die dramatische klinische Verschlechterung innerhalb von Tagen korrelierte mit einer im MRT-Diffusionsbild erkennbaren Infarzierung dieses Areals bei mehrfach überprüfem unauffälligem Gefäßsystem (Abb. 11).

Abbildung 11: **Proximale simultan bilaterale Aspiration**

27-jährige Patientin (Patient 184) 2 Wochen nach Entbindung. Seit 7 Stunden Okulomotorikstörungen und Somnolenz.



e



f



a: Embolischer Verschluss der distalen A. basilaris

b: Mit einem 7 F Coaxialkatheter links und 6 F rechts wurde simultan aspiriert und der Embolus geborgen.

c: Lokale Fibrinolyse der A. cerebelli superior links, die noch verschlossen war (Pfeil).

d: Endergebnis ohne wesentliche Änderung der SCA links, BA voll rekanalisiert.

e: In der CT direkt nach dem Eingriff zeigte sich eine hämorrhagische Transformation oder ein (kombinierter) KM-Austritt im Mittelhirn.

Die Patientin erwachte aus der Narkose und war bis auf eine diskrete Okulomotoriusparese links neurologisch unauffällig.

Nach 2 Tagen sekundäre Verschlechterung mit Hemiparese rechts und Ophthalmoplegie links. Nach weiteren 3 Tagen Anarthrie und Tetraparese.

f: Die MRT (sagittale FLAIR Sequenz) zeigte einen ausgedehnten Mittelhirninfarkt, wie er sich schon in der CT postinterventionell abgezeichnet hatte. TCD und MRA waren damals und in zwischenzeitlichen Kontrollen unauffällig gewesen.

Die Patientin erholte sich in einer Rehabilitationsbehandlung partiell und konnte mit Unterstützung gehen.

Absaugung mit dem Koaxialkatheter, angiographische Ergebnisse (n = 5 Patienten)

Patient	Verschluss Typ	Katheter Position	Flow Control	BA TIMI			P2 Thrombus Migration
				vorher	nach Fibrinolyse	nach Absaugen	
167	caudal	V4	0	0	0	3	x
181	apikal	BA	0	0	0	3	0
182	apikal	V4	0	0	0	3	x
183	apikal	V2	x	0	-	3	0
184	apikal	V2	x	0	0	3	0

Tabelle 61

Klinisches Outcome bei Absaugung mit dem Koaxialkatheter

Patient	Geschl.	Alter	Intervall		BSSS	MRS
			Schlaganfall	Koma	vorher	nach 3 Monaten
167	f	71	7	0	4	3
181	f	69	6	6	5	6
182	m	43	Thrombose während der Intervention		5	6
183	m	61	8	8	5	4
184	f	27	7	0	4	4

Tabelle 62

3.2.2 Prospektive Studie zum Einsatz von Drahtretrievern und Flussumkehr bei Basilarisspitzen-Embolien

Bei sieben Patienten wurden bisher Drahtretriever für die Thrombenentfernung im intracraniellen vertebrobasilären Stromgebiet eingesetzt.

Bevor ein spezielles Device für die Neuroradiologie entwickelt wurde, verwendeten wir und andere interventionelle Gruppen eine für Fremdkörperentfernung konstruierte Mikrodrahtschlinge (Goose Neck Snare). Im ersten Fall war dies ein Heilbehandlungsversuch nach erfolgloser Fibrinolyse. Wir versuchten den Thrombus herauszuziehen, was jedoch nicht gelang, und weshalb der Patient bei fehlender Rekanalisation verstarb.

Im Rahmen einer prospektiven Phase-1-Studie wurde bei fünf Patienten das Neuronet verwendet. Dieser Retriever war bei den ersten beiden Patienten nicht erfolgreich, angiographisch dokumentiert konnte der Retriever den Thrombus nicht festhalten. Die anschließende Fibrinolyse führte zur Rekanalisation und Überleben der Patienten.

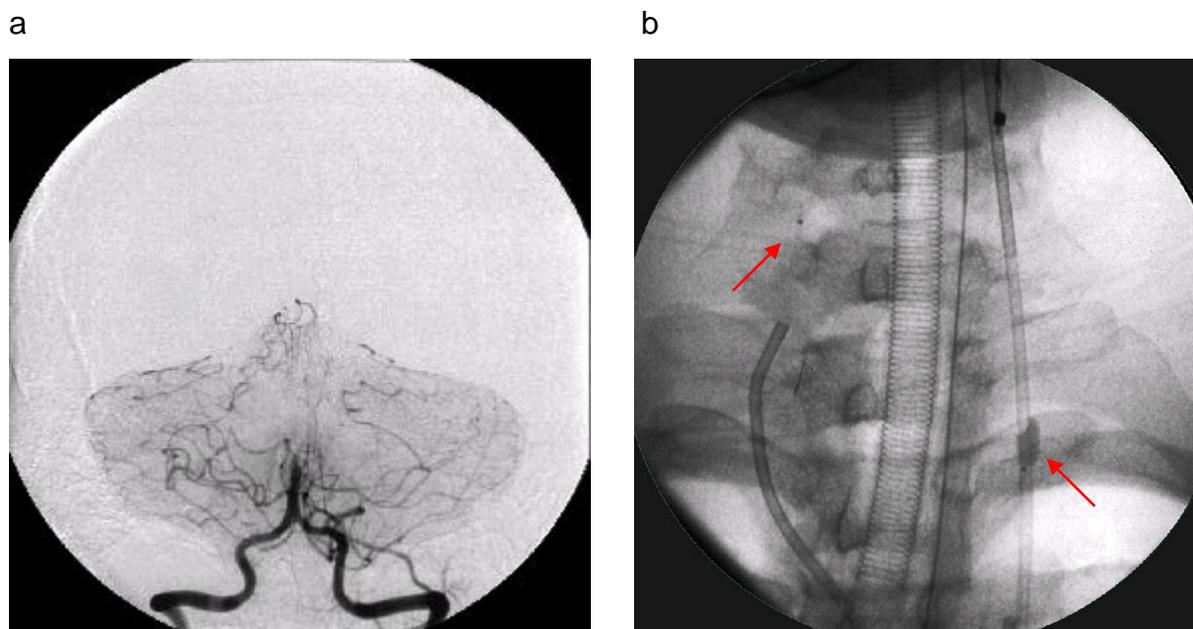
Nach diesen technischen Misserfolgen mit der Schlinge bei einem Patienten und bei anderen 2 Patienten mit dem neuen Device (und bei diesen in jeweils 2 Versuchen) vermuteten wir, dass der Blutfluss blockiert oder umgekehrt werden müsste, um dem Retriever die entsprechende Wirkung zu verschaffen. Bei den weiteren drei Anwendungen, alle bei Basilarisspitzen-Embolien mit kleinen Thrombusvolumina, wurde daher für die kurze Zeit des Rückzugsmanövers eine Flussumkehr durch die Blockade vorgeschalteter vertebrobasilärer Gefäße durchgeführt (siehe Methodik, Abb. 12). Unter diesen Bedingungen konnte der Thrombus mit dem Retriever entfernt werden. Auch kam es zu keiner distalen Embolisation von Thrombusfragmenten. Die Patienten überlebten, zwei mit einem sehr guten klinischen Ergebnis.

Inzwischen wird von uns ein Spiralretriever, der eine höhere Haltekraft aufweist, innerhalb eines Registry nach Zulassung verwendet. Für diesen Retriever ist ein

Flussblockadesystem standardmässig vorgesehen. Bei einer Anwendung zeigte sich jedoch, dass auch dieser trotz Flussumkehr den Thrombus vermutlich wegen der Wandadhäsion nicht komplett aus der Basilarisspitze ziehen konnte. Angiographisch war dies an einer Streckung der Spirale erkennbar. Es wurden kleinere Thrombuspartikel geborgen und die A. basilaris bei Migration des Restthrombus in eine A. cerebri posterior rekanalisiert. Dies führte zu einem guten klinischen Ergebnis. Bei allen Retrievereinsätzen war keine technische Komplikation, wie eine Gefäßdissektion oder -perforation, entstanden (Tab. 63, 64).

Abbildung 12: **Embolus-Retraktion mit Neuronet-Retriever und Flow-Reversal**

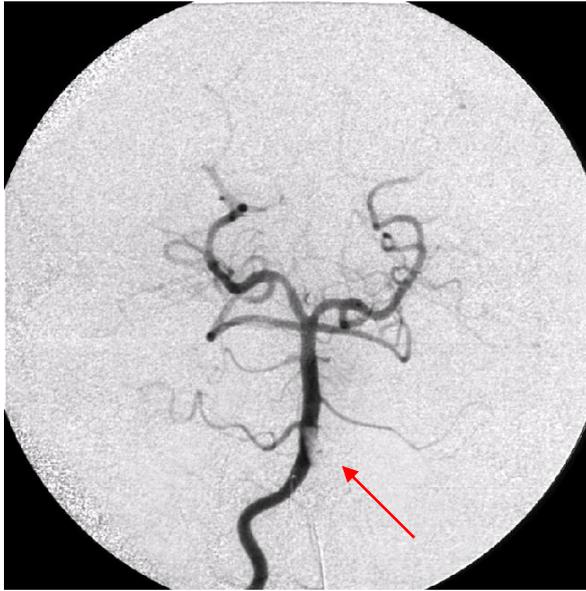
17 jährige Patientin (Patient 185) mit einer Anamnese von 10 Stunden: progrediente Entwicklung einer Hemiparese, Anarthrie, Okulomotorikstörung und zuletzt Koma.



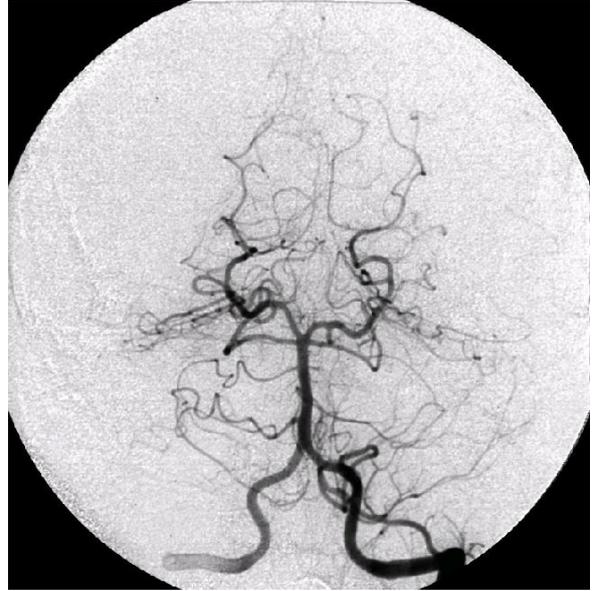
a: Embolischer Verschluss der Basilarisspitze.

b: Katheter mit Blockadeballon (deflatiert, Pfeil) in der rechten A. vertebralis, Coaxial-Katheter und Blockadeballon (Pfeil) in der linken A. vertebralis.

c



d



c: Während der Ballonblockade der Vertebralisarterien wird der Embolus zurückgezogen, bleibt in der A. vertebralis links stecken (Pfeil).

d: Vollständige Rekanalisation nach Absaugen über den Coaxial-Katheter.

Die Patientin war kurz darauf asymptomatisch.

Abbildung 13: **Spiralretriever** (Patient 188). Gefäße weiss, Device schwarz.



Angiographisches Ergebnis der Retrieverbehandlung (n = 7 Patienten)

Pt.	Embolus Länge (mm)	Kollateralisation		Retriever	Flow Control	BA (TIMI)			P2
		PICA	PCom			vorher	nach Retriever	nach Fibrinolyse	Thrombus Migration
139	10	++	0	Goose Neck	-	0	0	0	0
136	15	++	0	Neuronet	-	0	0	3	x
162	15	++	0	Neuronet	-	0	0	3	x
185	20	++	+	Neuronet	Silicon Ballons VA bds.	0	3	-	0
186	10	+	++	Neuronet	Silicon Ballon Scl. links	1	2	3	0
187	15	0	++	Neuronet	Koaxialkatheter VA bds.	0	3	-	0
188	10	+	0	Spirale	Silicon Ballon VA re. bei Verschl. li.	1	3	-	x

Tabelle 63

Klinisches Outcome der Retrieverbehandlung

Patient	Geschlecht	Alter	Intervall		BSSS	MRS
			Schlaganfall	Koma	vorher	nach 3 Monaten
139	m	43	6,5	3,5	5	6
136	m	55	4,5	0	3	1
162	m	72	9	7	5	4
185	f	17	10	2	5	0
186	m	21	4,5	0	3	1
187	m	46	4	2	5	5
188	f	74	7	0	4	2

Tabelle 64

3.2.3 Prospektive Pilotstudie zum Einsatz des Angiojet bei ausgedehnten vertebrobasilären Thrombosen

Zehn Patienten wurden behandelt (siehe die 2 nachfolgenden Tabellen), fünf davon mit dem alten koronaren Angiojet-Katheter auf 5F-Basis und fünf Patienten mit dem neuen 4F-System. Das alte 5F-System wurde zusätzlich zu den hier dokumentierten Fällen bei wenigen weiteren Patienten (Patient Nr. 140, 182, 172) anzuwenden versucht, jedoch gelang dies nicht, da die Steifigkeit des 5F-Katheters nicht erlaubte, die Atlanschlinge zu überwinden und damit das Device einzusetzen. Dabei wurden keine Gefäßverletzungen beobachtet. Mit dem neuen 4F-Koronarkatheter war regelmässig ein Zugang nach intracraniell möglich und es konnten alle Patienten, bei denen dies angestrebt wurde, behandelt werden. Behandelt wurden zwei Frauen und acht Männer im Alter zwischen 40 und 73 Jahren (mittleres Alter 45 Jahre). Neun Patienten litten an einer akuten progressiven Hirnstammsymptomatik seit 5 bis 84 Stunden, sechs davon waren für 3 bis 8 Stunden komatös gewesen. Eine Patientin wurde aufgrund einer Komplikation während einer Angiomembolisation behandelt, wobei sich eine Thrombose in der A. vertebralis im Bereich des Koaxialkatheters trotz ACT-gesteuerter Vollheparinisierung ereignete. Unter lokaler Fibrinolyse verschlechterte sich die Thrombose, weshalb nach Einlage eines Schutzfilters über den liegenden Koaxialkatheter, um spontane oder therapiebedingte distale Embolien zu vermeiden, der Thrombus mit dem Angiojet abgesaugt wurde.

Das Angiojet-System wurde bei ausgedehnten, einer Fibrinolyse kaum zugänglichen Thrombosen (sieben Patienten) und bei proximalen Vertebralisthrombosen, welche bei einer Fibrinolyse das Risiko der distalen Thrombusverschleppung hätten, eingesetzt. Sieben der Patienten hatten drei bis fünf verschlossene Segmente (intradurale A. vertebralis und caudale A. basilaris getrennt gerechnet). Es wurden das cervikale Vertebralissegment bei fünf

Patienten, das intradurale Vertebralsegment bei sechs Patienten, die caudale A. basilaris bei sieben Patienten, das mittbasilare Segment bei sieben Patienten und die Basilarisspitze bei sechs Patienten behandelt.

3.2.3.1 Rekanalisation

Bei allen zehn Patienten konnte eine Rekanalisation, bei neun der Patienten eine vollständige primäre Rekanalisation mit dem Angiojet erreicht werden. Bei einem Patienten (Nr. 198) wurde nur eine partielle Rekanalisation eines Gefäßsegmentes erreicht, hier entschieden wir, den Restthrombus in der Basilarisspitze nicht nochmals mit dem Angiojet zu behandeln, sondern zu fibrinolisieren, was dann zur vollständigen Rekanalisation führte. Bei einem Patienten (Nr. 189) musste eine Vertebralisstenose gestentet werden, wegen einer nachfolgenden Stent-Thrombose wurde zusätzlich fibrinolytisch und letztlich rekanalisiert.

Bei diesen zehn Patienten wurden 30 von 31 Gefäßsegmenten primär durch den Angiojet rekanalisiert und in Kombination mit der Fibrinolyse eine hundertprozentige Rekanalisationsrate, sowohl hinsichtlich Patienten, wie Segmenten erreicht (Tab. 66). Distale Embolien durch Restthrombus, wie bei den fibrinolytisierten Patienten in ungefähr der Hälfte der Fälle beschrieben, sind mit dem Angiojet nur in einem Fall aufgetreten (Patient Nr. 190), dieser hatte ursprünglich einen Thrombus in der cervicalen A. vertebralis. Zwei Patienten wurden vor der Angiojet-Behandlung erfolglos fibrinolytisch (Patient Nr. 191 und Nr. 195), Bei zwei Patienten (Patient Nr. 189 und Nr. 198) wurden nach der Angiojet-Behandlung zusätzlich wegen oben genanntem Thrombusrest in der Basilarisspitze respektive der Stent-Thrombose Fibrinolytiken durchgeführt. Acht der zehn Patienten hatten hämodynamisch wirksame arteriosklerotische Stenosen, drei wurden nicht behandelt, eine Patientin wurde ballondilatiert und vier wurden gestentet (siehe nachfolgendes Kapitel). Fünf der Patienten

erhielten den GP-IIb-IIIa-Thrombozytenrezeptorenblocker Tirofiban zur Blutplättchenhemmung.

3.2.3.2 Einblutungen

Bei drei von den zehn Patienten zeigten sich nach dem Eingriff in den Kontroll-Computertomographien Zeichen einer Subarachnoidalblutung. Einmal war diese mit einer intraventrikulären Blutung und einmal mit einer zusätzlichen Einblutung in den Okzipitallappen kombiniert (Tab. 65). Letzterer Patient (Nr. 198) wurde 15 Stunden später neurochirurgisch dekomprimiert und starb an einer Hirnschwellung und Einklemmung. Die anderen beiden Patienten mit Blutungen (Nr. 196 und Nr. 198) hatten ein relativ günstiges (MRS 1 und MRS 3) klinisches Ergebnis. Sämtliche Blutungen traten nur bei Patienten auf, die entweder eine zusätzliche lokale Fibrinolyse oder eine systemische Plättchenhemmung mit Tirofiban (wegen geplanter Stent-Angioplastie oder da bereits in auswärtiger Klinik verabreicht) bekommen hatten.

3.2.3.3 Klinisches Ergebnis

Von den zehn Patienten starben drei und einer blieb in einem vegetativen Zustand, von diesen hatten alle multisegmentale (3 bis 5) Verschlüsse, die rekanalisiert worden waren. Ein Patient war wegen des erwähnten dekomprimierten okzipitalen Hämatomes, einer wegen zu ausgedehnter Hirnstamminfarzierung und einer wegen eines malignen Kleinhirnininfarktes, der dekomprimiert wurden, gestorben. Ein Patient mit ebenfalls ausgedehnten Pons-Infarzierungen blieb locked-in. Zwei Patienten behielten mässige Defizite. Vier Patienten (mit Verschlüssen von 1 bis 5 Segmenten) hatten nur minimale oder keine neurologischen Ausfälle (Tab. 67).

Kombinierte Angiojetbehandlung (n = 10 Patienten)

Pt.	TIMI				Tirofiban	PTA	intracr. Hämorrh.
	vorher	nach prim. Fibrinol.	nach Angiojet	nach sek. Fibrinol.			
189	0	-	2	3	x	Stent	SAH, ICH
190	1	-	3	-			
191	0	0	3	-			
192	0	-	3	-		Ballon	
193	0	-	3	-	x	Stent	
194	0	-	3	-	x	Stent	
195	1	1	3	-			
196	0	-	3	-	x	Stent	SAH, IVH
197	0	-	3	-	x		
198	0	-	1	3			SAH

Tabelle 65

Angiographisches Ergebnis der Angiojetbehandlung

Pt.	Occlusionen vor Behandlung						nach Behandlung					
	V1-3	V4	BA caud.	BA mid	BA top	PCA	V1-3	V4	BA caud.	BA mid	BA top	PCA
189		x	x	x	x							
190	x											x
191	x	x	x	x	x							
192			x	x	x							
193	x	x	x	x	x							
194		x	x	x	x							
195	x											
196		x	x	x								
197	x	x	x									
198				x	x							

Tabelle 66

Klinisches Outcome der Angiojetbehandlung

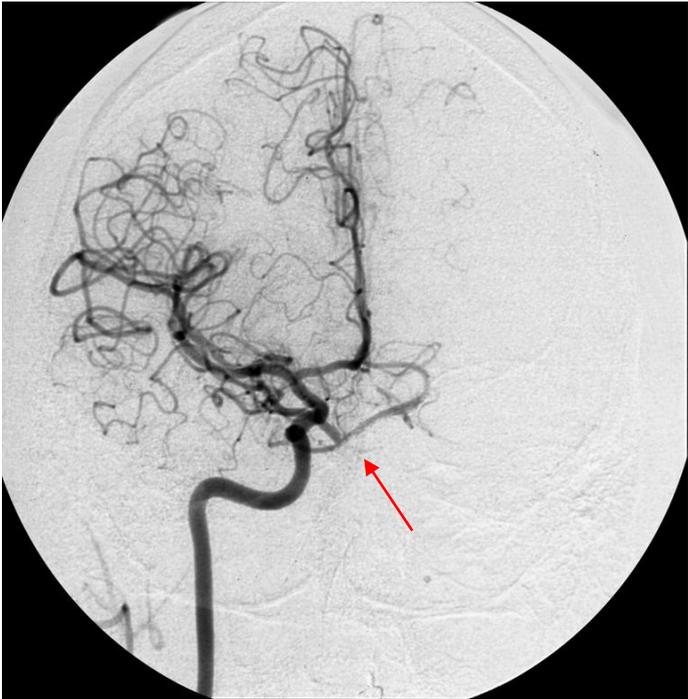
Patient	Geschlecht	Alter	Intervall		BSSS	MRS
			Schlaganfall	Koma	vorher	nach 3 Monaten
189	m	49	7	5	5	6
190	m	47	5	4.5	5	3
191	m	56	18	3	5	6
192	m	62	8.5	8	5	1
193	m	43	7.5	0	4	1
194	m	62	7	4	5	5
195	f	40	Thrombose während der Intervention		0	0
196	m	73	84	0	4	3
197	m	64	12	6	5	6
198	f	54	15	0	3	1

Tabelle 67

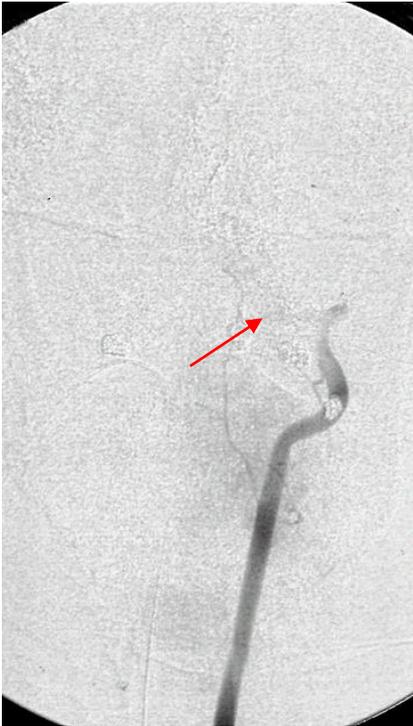
Abbildung 14: Angiojetbehandlung bei ausgedehnter vertebrobasilärer Thrombose, anschliessend Stentimplantation

43-jähriger Patient (Patient 193), seit 7,5 Stunden Hemiplegie rechts, Anarthrie und Dysphagie

a



b



c



d



e



f



a und b: Die Angiographie zeigte einen Verschluss beginnend in der cervicalen A. vertebralis bis in die Basilarisspitze (Pfeile), die über die rechte A. carotis interna kollateralisiert wurde.

c: Streckung der unteren Atlasschleife und Passage des Angiojet bis in die Basilarisspitze

d: mit dem Angiojet gelingt die komplette unmittelbare Entfernung der Thrombose, es verbleibt eine hochgradige arteriosklerotische Stenose.

e: Die Stenose führt zur Re-Thrombose trotz einer Heparinisierung (ACT-Wert >250).

f: nach Infusion mit Tirofiban in Standard-Dosierung wird ein 4mm INX (Medtronic) Stent implantiert und eine vollständige Rekanalisation erreicht.

Der Patient konnte am darauffolgenden Tag bereits seine rechte Seite wieder bewegen, sprechen und schlucken und war nach kurzem stationärem Aufenthalt wieder arbeitsfähig.

3.2.4 Ballon- und Stent-Angioplastie bei akuter vertebrobasilärer Thrombose

Fünfzehn Patienten wurden in der Akutsituation des Schlaganfalles, kombiniert mit anderen Rekanalisationsmassnahmen, im vertebrobasilären Gefässsystem angioplastiert.

Stenosierungen waren nicht nur die Ursache von fast der Hälfte der vertebrobasilären Thrombosen, sondern führten auch zu Rethrombosen. Vier Patienten mussten daher sofort relysiert werden, ein Patient sogar zweimal. Bei weiteren 6 Patienten wurden Rethrombosen dokumentiert, ohne dass dies zu einer erneuten intraarteriellen Therapie führte. Vermutlich ist jedoch von weit mehr als nur diesen 10 Rethrombosen auszugehen, die bei sich nicht erholenden und schliesslich verstorbenen Patienten nicht erkannt wurden.

3.2.4.1 Rekanalisationsergebnisse

Bei sieben Patienten wurden Vertebralisabgangsstenosen behandelt, um einen Zugang nach intracraniell für die Rekanalisationsmaterialien zu erhalten. Die Behandlung der Vertebralisabgangsstenosen wurde in sechs Fällen mit einer Ballon-Angioplastie durchgeführt. In zwei Fällen wurde eine sehr gute Rekanalisation erreicht, in den übrigen Fällen eine fünfzig- bis siebzigprozentige Stenose hinterlassen. Bei einem Patienten wurde eine erfolgreiche Stent-Angioplastie des Vertebralisabganges durchgeführt, nach erfolgloser Fibrinolyse wurde bei diesem Patienten dann eine klinisch und angiographisch erfolgreiche Rekanalisation durch Thrombusaspiration durchgeführt (Patient Nr. 167).

Bei acht Patienten wurden intracranielle Angioplastien, drei Mal im intraduralen Vertebralissegment und sechs Mal in der A. basilaris wegen hoch- bis höchstgradigen arteriosklerotischen Stenosen, zwei Mal mit Ballon-Angioplastie und sechs Mal mit intracraniellen Stents durchgeführt. Alle Eingriffe waren

erfolgreich, und es verblieben keine oder nur mässiggradige Stenosen. Bei Patient Nr. 198 kam es, wie bereits oben erwähnt, zur Stent-Thrombose, möglicherweise wegen unzureichender Adaption des Stents an den Gefässdurchmesser, einer der ersten intracraniellen Stenteinsätze an unserem Zentrum im Jahre 1998. Alle acht Patienten waren zuvor fibrinolytisch oder mit dem Angiojet wegen einer lokalen Thrombose behandelt worden (Tab. 68).

3.2.4.2 Klinische Ergebnisse

Das Outcome dieser Patienten wurde weitgehend durch die schlechte Ausgangssituation bestimmt (ein mal BSSS 3, je 7 mal BSSS 4 und BSSS 5). Ein Viertel der Patienten starb (20%) oder blieb Locked-in (7%). Die Hälfte der Patienten hatte mässige bis schwere Defizite, ein Viertel hatte ein erfreuliches Ergebnis (27%).

Abbildung 15: **Caudale Thrombose, Ballon-PTA nach Fibrinolyse**

56-jähriger Patient (Patient 158) mit bekannter Stenosierung der A. basilaris und abgelaufenen Pons- und PCA-Infarkten vor 3 und 7 Tagen. Aktuell Aufnahme wegen akuter Vigilanzverschlechterung.

a



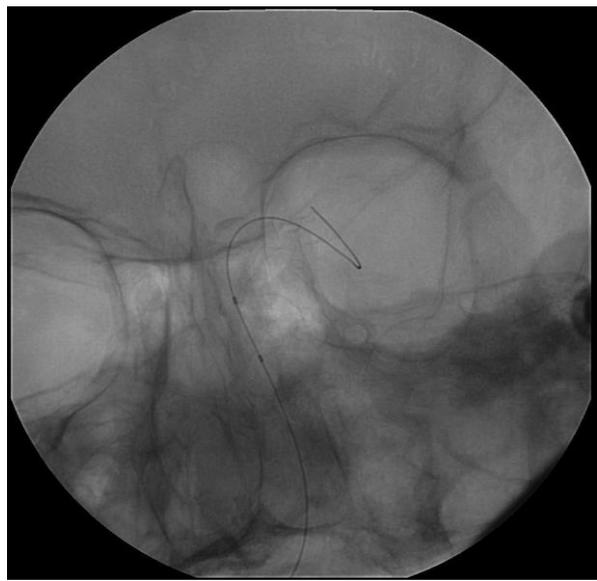
b



c



d



e



f



a, b: DSA a.p. und seitlich zeigten die hochgradige Stenose der BA sowie den unmittelbar distal der Stenose nachweisbaren Gefäßverschluß

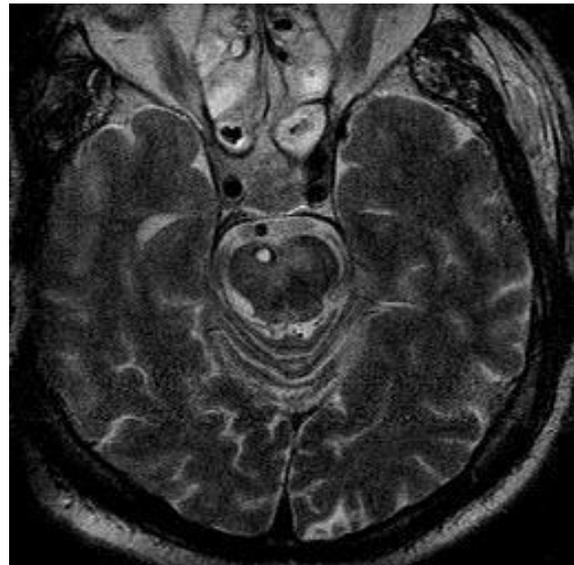
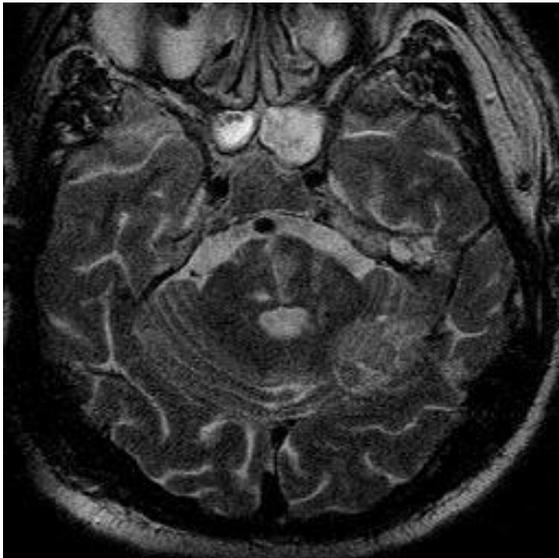
c: Erfolgreiche Rekanalisation der BA mit 45 mg rt-PA, eine midbasiläre Stenose verbleibt.

d: Nativbild. Es sind die Marker des PTA-Ballons auf Höhe der Stenose sichtbar.

e, f: Nach PTA gut durchströmte BA ohne relevante Reststenose.

g

h



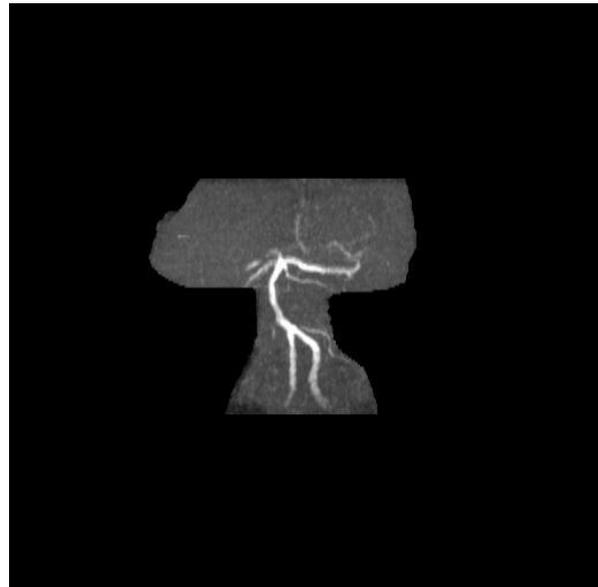
g, h: MR (T2-gew.) 20 Tage nach LIF und PTA der A. basilaris.

Beidseits paramedian in Höhe des Pons und Mittelhirnes Nachweis von Infarkten.

k



l



k, l: arterielle MR-A (TOF), ebenfalls 20 Tage nach der endovaskulären Behandlung angefertigt, zeigte keine relevante Reststenose in der BA.

Trotz des zufriedenstellenden angiographischen Ergebnisses behielt der Patient schwere Defizite (MRS 4).

Ballon- und Stentangioplastie im Rahmen einer akuten vertebrobasilären Thrombose (n= 15 Patienten)

Patient	mechan. Rekan.	Tiro- fiban	Fibrin- olyse	Ballon Stent	Stenosen			Techn. Komplik.	intracr. Hämorrh.	BSSS	MRS
					Lokalis.	vorher	nachher			prä	post
45			x	B	V 1	95	50			3	3
67			x	B	V 1	90	70			5	2
70			x	B	V 1	90	50			5	3
78			x	B	V 1	90	0		x	5	6
81			x	B	V 1	90	70			5	4
151			x	B	V 1	90	70		x	4	2
167	Absaugung		x	S	V 1	95	0			4	3
148			x	S	V 4	90	0			4	6
158			x	B	BA	90	50			4	4
189	Angiojet	x	x	S	V 4	95	30	Stentthrombose	x	5	6
192	Angiojet			B	BA	70	20			5	1
193	Angiojet	x		S	V 4	80	0			4	1
194	Angiojet	x		S	BA	95	0			5	5
196	Angiojet	x		S	BA	90	0		x	4	3
199			x	S	BA	95	20			4	3

Tabelle 68

3.2.5 Vergleich der mechanischen Rekanalisation mit der Fibrinolyse

Fasste man die mechanische Thrombusentfernung mit Retrievern zur Embolus Retraktion aus der Basilarisspitze und die Aspiration der grösseren proximalen Thrombosen mit dem Angiojet zusammen, ergab sich eine komplette Rekanalisationsrate von 94% und damit ein signifikant günstigeres Bild als durch die Fibrinolyse allein mit einer kompletten Rekanalisationsrate von 55% (74% inklusive Teilrekanalisationen) (Tab. 69, Dia. 10). Im klinischen Ergebnis zeigte sich, bei bedingter Vergleichbarkeit dieser Patientengruppen, ein Trend zu einem besseren Outcome mit einer doppelt so hohen Rate von Patienten mit keinem oder nur geringem neurologischem Defizit (Tab. 70, Dia. 11). Berechnete man die Differenz des BSSS vor und MRS nach der Behandlung, was wegen der Vergleichbarkeit der Skalen und der nichtmetrischen Masse sicher problematisch war, jedoch ermöglichte, die Eingangssymptomatik in das Ergebnis miteinzubeziehen, so erfuhr der fibrinolytierte Patient durchschnittlich eine Besserung seines Scores um 0,3 Punkte, während der mechanisch rekanalisierte Patient sich um 0,8 Punkte verbesserte (Tab. 71).

Rekanalisation - Fibrinolyse versus "**mechanisch**" (Retriever und Angiojet mit und ohne kombinierte Thrombolyse)

<i>p<0,010</i>	voll	teil	keine	<i>n</i>
Fibrinolyse	55%	19%	26%	180
Mechanisch primär	65%	18%	18%	17
Mechanisch kombiniert mit Fibrinolyse	94%	0%	6%	17

Tabelle 69

Klinischer Outcome - Fibrinolyse versus "mechanisch" (Retriever und Angiojet und kombinierte Thrombolyse)

<i>n.s.</i>	MRS 0-2	MRS 3-4	MRS 5-6	<i>n</i>
Fibrinolyse	23%	28%	48%	176
Mechanisch	47%	18%	35%	17

Tabelle 70

Relativer Gewinn an Scorepunkten mit verschiedenen Rekanalisationstechniken

Technik	Aspiration	rt-PA	Urokinase	PTA	Angiojet	Retriever
rel. Score Diff. (BSSS / MRS)	0,0	0,2	0,4	0,7	0,9	1,6
<i>n</i>	5	93	73	9	10	7

Tabelle 71

Rekanalisation: Fibrinolyse versus mechanische Verfahren

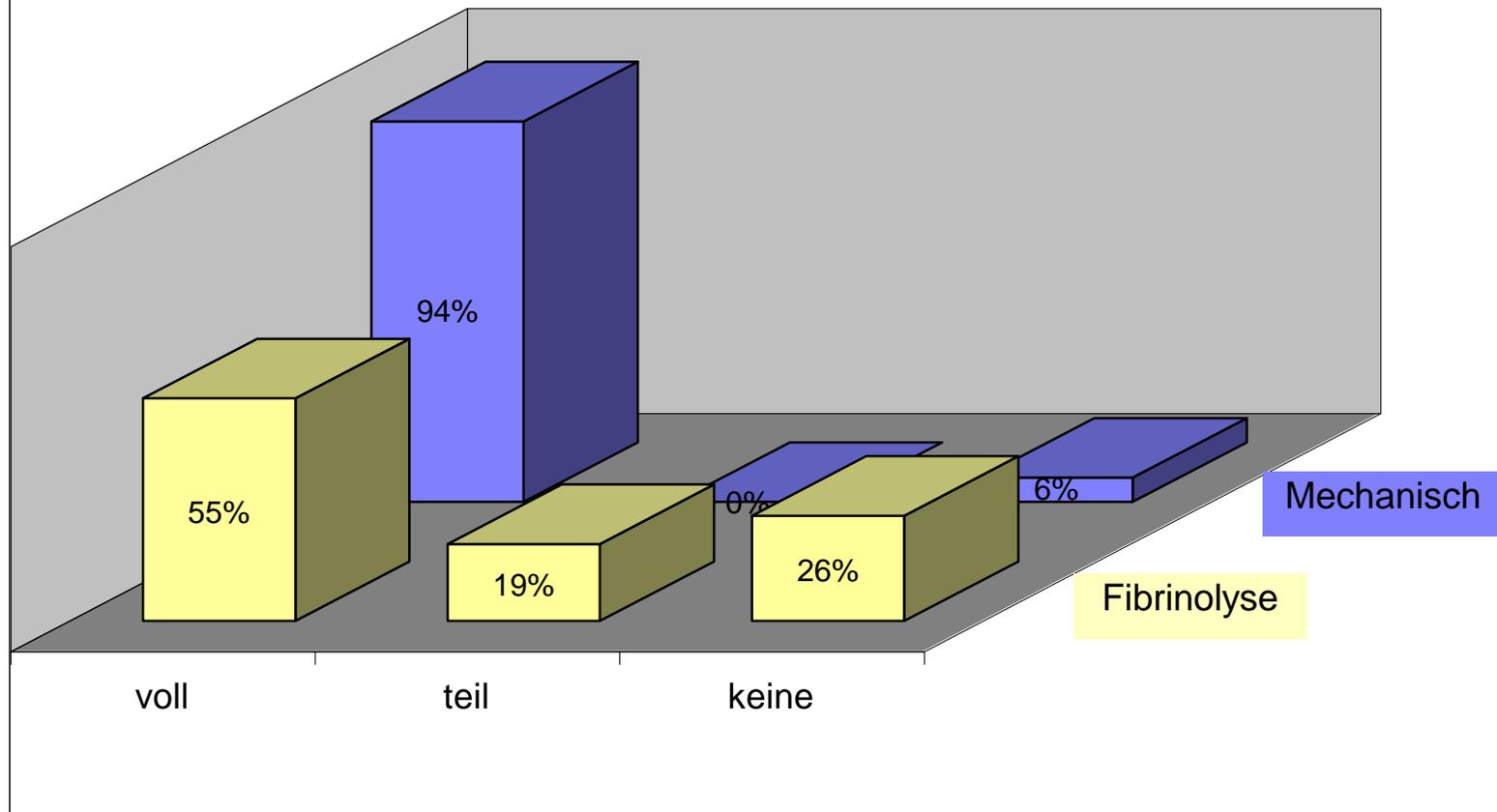


Diagramm 10

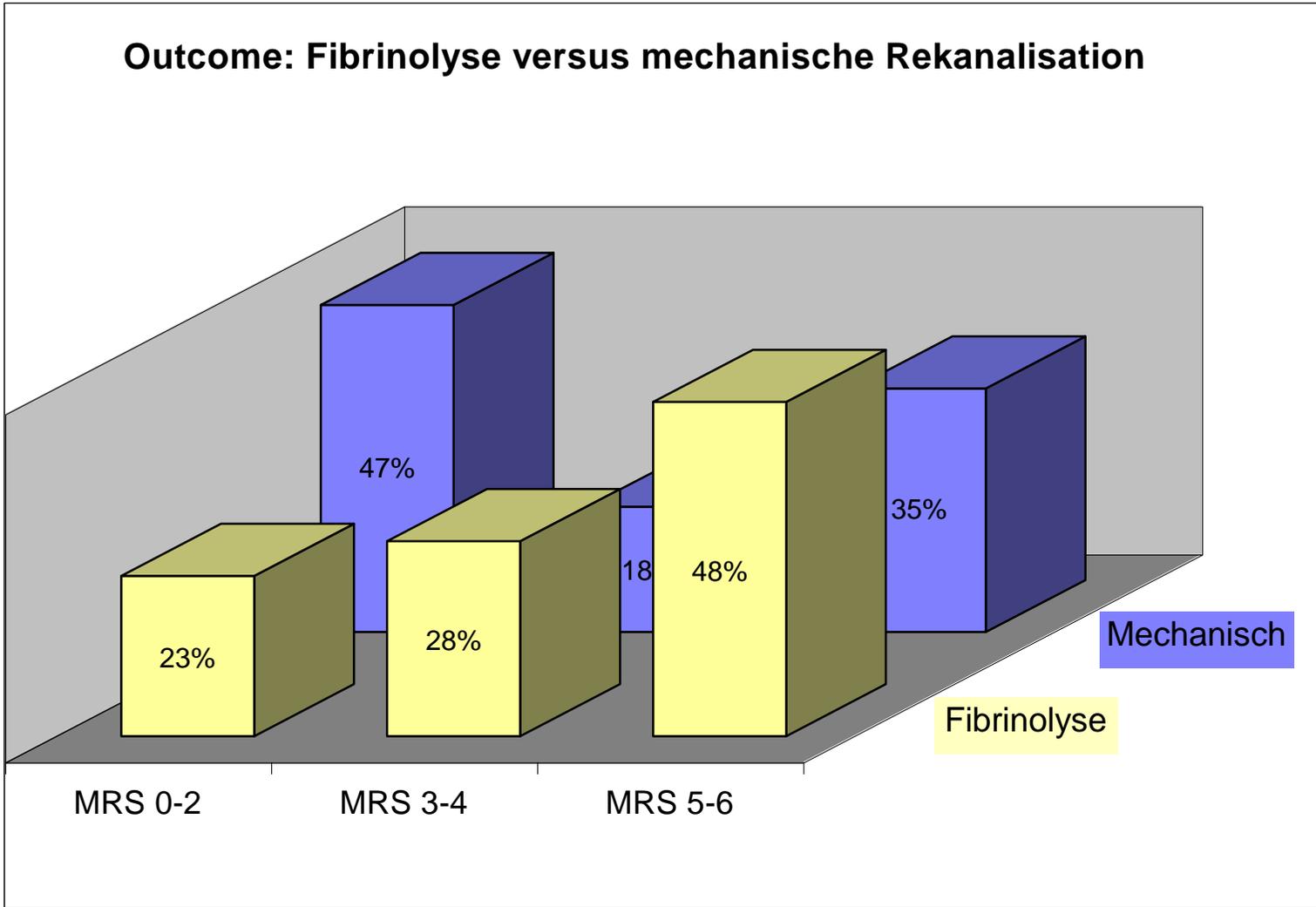


Diagramm 11

DISKUSSION

4.1 Lokale intraarterielle Fibrinolyse

Seit der Pionierarbeit von Zeumer (Zeumer et al. 1982) in den frühen achtziger Jahren ist die lokale intraarterielle Fibrinolyse des akuten vertebrobasilären Verschlusses der Standard geworden. Aufgrund der eindeutig besseren Therapieergebnisse der LIF (Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al. 1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a; Ezaki et al. 2003) im Vergleich zur alleinigen konservativen Behandlung oder Heparinisierung (Labauge et al. 1981; Hacke et al. 1988; Kunze et al. 1991) kam es nie zu einer randomisierten Studie. Die i.v. Lyseergebnisse bei Basilaristhrombosen waren weder im Hinblick auf den Rekanalisationserfolg noch bezüglich des klinischen Ergebnisses ermutigend (von Kummer et al. 1991; Hennerici et al. 1991; Huemer et al. 1995). Da die Patienten mit Basilaristhrombose meist nicht innerhalb eines Dreistundenfensters, wie in der NINDS-Studie (1995) etabliert, der Behandlung zugeführt wurden und andererseits die spontane Prognose der Erkrankung eine viel höhere Mortalität und Morbidität aufwies als die ischämischen Schlaganfälle im Bereich der vorderen Zirkulation, war dies wohl die Ursache dafür, daß die Behandlung des akuten vertebrobasilären Verschlusses eine endovaskuläre geblieben ist.

Grundlage des Erfolges einer rekanalisierenden Behandlung ist wahrscheinlich die Kollateralisation der Perforatoren des intracraniellen vertebrobasilären Systemes durch ein feines Netzwerk auf der Hirnstammoberfläche (Abb. 1).

4.1.1 Diagnostik

Die Bildgebung zur Diagnostik der Basilaristhrombose ist in den letzten Jahren in der CT, MRT und Doppler-Sonographie verbessert worden. In unserem Patientengut unterzog sich nur ein kleiner Teil der Patienten einer MRT. Wenn eine MRT ohne großen Zeitverlust vor der Angiografie möglich ist, könnte damit Gefäßstatus, Perfusion, bestehende Infarktgröße und Einblutung zur Indikationsstellung und Therapieplanung evaluiert werden. Jedoch ist gerade die Kernspintomographie bei einem komatösen Patienten ein großer logistischer Aufwand und mit zum Teil erheblichem Zeitverlust verbunden. Ferner ist noch vollkommen unklar, welche MRT-Kriterien für die Therapieentscheidung relevant sind. So ist selbst der Aussagewert von Diffusionsstörungen beschränkt, da diese in der Anfangszeit nicht einer Infarktkernzone entsprechen müssen, sondern reversibel sein können (Jansen et al. 1999). Trotzdem liegt es gerade bei langen Zeitfenstern nahe, für die Therapieentscheidung eine möglichst detaillierte Diagnostik durchzuführen. Standard bleibt die Durchführung einer nativen CT zum Ausschluß einer Blutung (intracerebral, subarachnoidal, etc.). Mit modernen CT-Geräten, insbesondere Multidetektor-Spiralscannern, kann jedoch innerhalb von wenigen Minuten eine viel präzisere Diagnostik einschließlich Perfusions-Imaging (Mayer et al. 2000b) und Gefäßstatus vom Aortenbogen bis nach intracraniell gewonnen werden. Dieses Verfahren scheint der Kernspintomographie, abgesehen vom Weichteilkontrast im Hirnstamm selbst, wenig nachzustehen, und zudem durch die zusätzlich Erfassung der Halsgefäße sogar Vorteile zu bieten. Ebenso ist die Perfusionsmessung schneller als in der Kernspintomographie. Damit kann in unklaren Fällen, wenn die Indikation zur invasiven Angiografie zweifelhaft ist, eine rasche Entscheidung herbeigeführt werden. Die Ultraschalluntersuchung ist auch von zusätzlichem Nutzen, wenn nur eine native CT vorhanden ist. Und auf jeden Fall sind nach

wie vor die Routinelaboruntersuchungen und elektrokardiografische Untersuchung erforderlich, um Intoxikationen und kardiologischen Ursachen zu erkennen. Vor allem jedoch sollte die Verkennung einer Basilaristhrombose weitgehend ausgeschaltet werden.

4.1.2 Technik

Das angiographische Work-up sollte eine komplette 4-Gefäß-Angiographie umfassen, wenn nicht die gleichen Informationen bereits durch nicht invasive Bildgebung vorliegt. Dies ist vor allem für die Anwendung und Planung neuerer Rekanalisationstechniken wie mit dem Mikroretriever und der Flussumkehr erforderlich. Es gibt keine klinische Studie, die unterschiedliche Mikrokatheter-Techniken der lokalen Fibrinolyse in der A. basilaris vergleicht, statt dessen wird von Zentrum zu Zentrum, auch in unserem Patientenkollektiv, in knapper Entfernung vom Thrombus, im Thrombus oder nach Durchgang durch den Thrombus hindurch und Rückzug in den Thrombus hinein, fibrinolytisiert. Die Untersuchungen von Freitag (Freitag et al. 1996) an einem Flussmodell, die allerdings mit einem Carotis-T-Modell durchgeführt wurden, sprechen jedoch für eine Lage des Mikrokatheters möglichst nahe am Thrombus, da nur so der Farbstoff, d.h. im Patienten das Fibrinolytikum, dort akkumulierte und nicht komplett in Kollateralgefäße ausgewaschen wurde.

4.1.3 Studiendesign

Die vorliegende retrospektive Analyse der intraarteriellen Fibrinolyse von 180 Patienten mit Basilaristhrombosen ermöglicht klarere Aussagen als die früheren kleineren Studien (Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al.

1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a; Ezaki et al. 2003), wenn auch durch die Multizentrität, die konsekutiven Behandlungszeiträume, die verschiedenen Kathetertechniken und die unterschiedlich eingesetzten Fibrinolytika, einige Inhomogenitäten verursacht wurden.

Erstmals modellierten wir durch logistische multivariate Regression die Wahrscheinlichkeitsverteilung und berechneten Oddsratios. Diese Regressionsanalyse wurde zwar wohl auch von Brandt (Brandt et al. 1996) durchgeführt, die Signifikanz der Variablen jedoch wurde dann mit univariaten χ^2 - Tests ermittelt. Eckert (Eckert et al. 2002) testete nur univariat. Trotzdem bleibt es problematisch, dass Zielgrößen der Behandlung, wie die Rekanalisation, Infarzierung und Blutung auch Einflussgrößen für das Outcome sind; ein Multistagemodell wäre aussagekräftiger, würde jedoch noch grössere Fallzahlen benötigen.

Wie in den früheren Studien waren mehr als doppelt so viele männliche wie weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 60 und einem Range von 20 bis über 80 Jahren betroffen.

Zur ätiologischen Zuordnung wurde in den Vorläuferstudien, wie etwa in der bislang grössten (Eckert et al. 2002a) mit 83 Patienten zwischen einer embolischen und arteriosklerotischen Ursache unterschieden. Wir fanden in unserem Kollektiv eine dritte und dritthäufigste Ursache, die zwischen den beiden anderen anzusiedeln ist, nämlich die arterioarterielle Embolie aus einer proximalen Vertebralisstenose. Mehr als 10% der Patienten hatten die Ursache ihres akuten Verschlusses und der Hirnstammsymptomatik in einer Stenose am Orificium der A. vertebralis, bei sieben Patienten wurde diese auch innerhalb der Akutbehandlung angioplastiert. Dies ist angesichts der häufig gesehenen VA-Abgangsstenosen von Interesse, deren epidemiologische Bedeutung noch unklar ist. Der Vertebralisabgang ist meistens sehr einfach endovaskulär erreichbar, jedoch leistet die Ballon-PTA, wie auch in diesem Patientengut, häufig nur ein

eingeschränktes Rekanalisationsergebnis (Brückmann et al. 1986b). Die Stent-Angioplastie ist bei diesen Stenosen, deren eigentlicher Ursprung in einer Plaque der A. subclavia am Abgang der A. vertebralis liegt, mit einem extremen Rezidivrisiko um 50% (Weber et al. 2004a) verbunden. Neue Perspektiven bieten hier Drug-eluting-Stents.

Die Patienten mit lokaler Thrombose unterschieden sich klinisch nur durch die deutlich längere Zeit der vorbestehenden Symptomatik einschliesslich Prodromi wie in der vergleichenden klinisch-angiographischen Untersuchung von Brückmann (Brückmann et al. 1986a).

Zusätzlich zur den nach Archer und Horenstein (1977) eingeteilten Segmenten des intracraniellen vertebrobasilären Systems: apikal, midbasilär, caudal, haben wir die cervikale Ausdehnung hinzu gefügt. Letztere Variable, wenn auch nur in ca. 15% vorhanden, beeinflusste die Rekanalisationsrate und das Outcome des Patienten wesentlich und zwar ungünstig. In unserem Patientengut waren im Durchschnitt annähernd zwei Segmente verschlossen, das ist deutlich mehr als in der Arbeit von Brandt (Brandt et al. 1996). Leider wurde dieser Parameter in den meisten anderen Arbeiten nicht aufgeschlüsselt. Insbesondere die Grösse des Thrombus könnte zukünftig auch mit einer CTA bestimmt werden, zumal sie sich als entscheidender Faktor für das Outcome erwies. Sie könnte in Zukunft das (mechanische) Rekanalisationsverfahren bestimmen.

Die Bestimmung des Thrombusvolumens war mit leichten Unsicherheiten verbunden: Bei der Abschätzung des Gefässdurchmessers war der Mikrokatheter nur ein mässig genauer Massstab. Auch die Bestimmung der Längenausdehnung der Thrombose war oft schwierig, wenn die distale Thrombusgrenze nur undeutlich dargestellt war oder unter Zuhilfenahme der Darstellung der Carotisarterien abgeschätzt werden musste (Brückmann et al. 1986a). Dennoch erwies sich das Thrombusvolumen als bei weitem stärkster Parameter für die Vorhersage der Rekanalisierbarkeit in einer multivariaten Analyse; erst mit

weitem Abstand folgte die Längenmessung alleine und das Abzählen der betroffenen Segmente.

Bei den weitaus meisten Patienten bestand eine schwere initiale Symptomatik, nur wenige hatten ein leichtes Defizit, entsprechend einem BSSS ≤ 3 . Viele Patienten hatten ein schweres Defizit (BSSS 4), 60% waren bereits komatös (BSSS 5), wenige Locked-in (BSSS 6). Diese Skala wurde von uns benutzt, da sie einfach bestimmbar ist, und keine andere Strokeskala für den Hirnstamminfarkt und die Basilaristhrombose gut geeignet oder im Zusammenhang mit der intraarteriellen Fibrinolyse der A. basilaris publiziert ist. Der NIHSS Score war erst während der Datenerhebung in die klinische Schlaganfallbehandlung eingeführt worden und retrospektiv nicht mehr zu erhalten. Er gewichtet auch die Bewusstseinstörungen zu wenig und ist wesentlich komplizierter als die vorgeschlagene BSSS; dies muss bedacht werden bei Patienten, die aus der Peripherie zugewiesen werden und in neurologisch nicht mehr beurteilbarem Zustand, weil intubiert, eintreffen. Andererseits berücksichtigt die Glasgow Coma Scale zu wenig die fokalneurologischen Ausfälle, vermutlich dadurch bedingt fand Cross (Cross et al. 1997) bei Verwendung der GCS keinen Zusammenhang mit dem Outcome. Mit Hilfe des BSSS Score fand sich ein Einfluss auf das klinische Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 1 : 1$ Mio. Die BSSS erlaubt einen retro- wie prospektiven Vergleich der Ergebnisse, sowohl für die Fibrinolyse, als auch für die unterschiedlichen mechanischen Verfahren. Zukünftig sollte dieser Score prospektiv validiert werden. Da der Score an den MRS angelehnt ist, wird mit der Einschränkung, dass es sich um nicht metrische Skalen handelt und die Scores nicht exakt vergleichbar sind, die Möglichkeit eröffnet, das Ausgangsergebnis vom klinischen Endergebnis zu subtrahieren und dadurch einen Parameter der klinischen Veränderung zu erhalten, der von dem Einflussfaktor neurologischer Vorbefund unabhängiger wird.

4.1.4 Rekanalisation

Die von uns gefundene Rekanalisationsrate von 75% partiell, 55% vollständig entspricht der Literatur für rt-PA und Urokinase (Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al. 1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a; Ezaki et al. 2003). Der Vollständigkeit halber erwähnten wir auch wenige Fälle, die mit Streptokinase behandelt wurden, dieses Thrombolytikum wurde mittlerweile weitgehend durch die beiden besser verträglichen und dosierbaren Urokinase und rt-PA ersetzt. Die Fibrinolyse mit Urokinase hatte einen Trend zu einer weniger häufigen vollständigen Rekanalisation (zu Gunsten einer häufigeren partiellen Rekanalisation) im Vergleich zu rt-PA (signifikant im univariaten Test). Auch die Hamburger Gruppe berichtet über geringere Wiedereröffnungsraten mit Urokinase (Zeumer et al. 1993; Exkert et al. 2002a). Jedoch erwies sich dieser Zusammenhang in der multivariaten Analyse als nicht signifikant, d.h. nicht unabhängig. Zudem wurden in der rt-PA-Gruppe häufig hohe Dosierungen über 80 mg, der Obergrenze in der NINDS Studie zur i.v. Behandlung des Mediainfarktes (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995) verwendet, während die Urokinase-Dosierung eher zurückhaltend war, wohl auch wegen der schlechteren systemischen Steuerbarkeit.

In der multivariaten Analyse lieferte lediglich das Thrombusvolumen eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein negatives Rekanalisationsergebnis und war hochsignifikant. Für vergleichbare Parameter wie Thrombuslänge und Anzahl der betroffenen Segmente war auch ein signifikanter Einfluss nachweisbar, wenn auch signifikant weniger ausgeprägt als beim Thrombusvolumen. Alle anderen Faktoren, wie die Ätiologie des vertebrobasilären Verschlusses (im

Gegensatz zur Analyse von Brandt et al. 1996), die cerebelläre Kollateralisation und der Umgehungskreislauf über den Ramus communicans posterior, Verschlusshöhe, Dauer der Symptomatik, Alter und Geschlecht waren keine unabhängigen Variablen für die Rekanalisation. Anders als in den übrigen zitierten Studien wurde bei uns auch die Zeit evaluiert, die für eine vollständige Rekanalisation benötigt wurde. Es zeigte sich, dass im Durchschnitt ein Thrombusvolumen von 130 μ l fibrinolytisch wurde, was relativ viel im Vergleich zu den extrakorporal ermittelten Ergebnissen von Freitag (1996) ist. Es zeigte sich, dass, wie schon in den früheren Studien vermutet, eine Fibrinolysezeit von ungefähr zwei Stunden nötig ist; dies war für kleine Thrombusvolumina unter 100 μ l mit durchschnittlich eindreiviertel Stunden nicht wesentlich weniger als bei Thrombusvolumina über 300 μ l mit zweieinviertel Stunden. Bezogen auf die Variablen wie Thrombuslänge und Lokalisation zeigten sich hingegen keine Unterschiede. Die Dauer der Fibrinolyse hat sich auch in den Jahren zwischen 1986 und 1995 und 1996 bis 2003 nicht geändert, die Tendenz für eine längere Dauer entspricht möglicherweise einem Patientengut mit ausgedehnteren Thrombosen. Die nahe bei einander liegenden Fibrinolysezeiten für voll rekanalisierte Patienten unterstützen zwei Vermutungen. Zum einen scheinen auch kleinere Thrombusmengen in der Regel, und weitgehend unabhängig von der Dosierung eine lange Fibrinolysezeit von ein bis zwei Stunden zu haben. Zum anderen spiegelt die Rekanalisation auch grosser Thrombusmengen, wenn sie erfolgt, innerhalb von zwei bis drei Stunden die Plateauphase in der Untersuchung von Freitag (1996) wider, die zeigte, dass nach längeren Hochdosisfibrinolytischen keine nennenswerten Thrombusvolumina mehr aufgelöst wurden.

4.1.5 Intracranielle Blutungskomplikationen

Unsere Ergebnisse zeigten eindeutig ein geringeres Blutungsrisiko in der Urokinase-Gruppe und auch deutlich weniger Blutungen in der Patientengruppe mit Dosierung unter 80 mg rt-PA im Vergleich zu Patienten mit einer noch höheren rt-PA-Dosierung. Die Blutungen bestanden aus hämorrhagischen Transformationen mit Kontrastmittelaustritten nach intraparenchymal, welche direkt nach der Intervention erkennbar waren, Einblutungen in das Hirnparenchym sowie subarachnoidale Blutungen. Hämorrhagische Transformationen spiegeln meist nur die Schrankenstörung eines Infarktes wieder (Mayer et al. 2000a). Die unterschiedlichen Blutungsraten pro Zentrum sind wahrscheinlich auch auf das unterschiedliche Therapieregime mit verschiedenen Fibrinolytika und Dosierungen zurückzuführen. Die niedrigere Blutungsrate bei den mit Urokinase behandelten Patienten könnte auf der zuvor schon erwähnten konservativen Dosierung beruhen. In der in vitro Untersuchung am Flussmodell von Freitag (1996) waren 250.000 IE Urokinase 10 mg rt-PA äquivalent (entsprechend der Molekülzahl wären 10 mg rt-PA allerdings mit nur 70.000 IE Urokinase vergleichbar). Jedoch zeigte sich, dass auch die mit höherer Urokinase Dosierungen zwischen 750.000 und 1,7 Mio IE behandelten Patienten in der Blutungsrate deutlich niedriger lagen als die rt-PA-Gruppe. Auch Eckert (Eckert et al. 2002a) und Cross (Cross et al. 2001) berichteten in kleiner Fallzahl über erhöhte Blutungsraten bei rt-PA Gabe in Dosierungen zwischen 20 und 80 mg. Es zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren Blutungsrate, wenn keine Rekanalisation erreicht wurde, bei einer Fibrinolyse-dauer über zwei Stunden und bei einem Symptomintervall über sechs Stunden. Letzteres entspricht den Beobachtungen in der bislang grössten Studie von Eckert (Eckert et al. 2002a), in der fünf von sieben parenchymatösen Blutungen nach der sechsten Stunde auftraten.

4.1.6 Infarktmuster

Erstmals untersuchten wir die ischämischen Infarkte als Teil des Behandlungsergebnisses der akut rekanalisierten Patienten. In unserer retrospektiven Studie wurden die präexistenten frischen Infarkte nicht evaluiert, da fast ausschliesslich nur CT-Untersuchungen vorlagen, die gerade im Bereich des Hirnstammes kaum Infarktfrühzeichen erkennen liessen. In den Kontrolluntersuchungen waren zwar ebenfalls viel häufiger CT-Untersuchungen als MR-Kontrollen verfügbar, jedoch waren die demarkierten Infarkte meist gut erkennbar. Lediglich ischämische Areale in der Medulla oblongata konnten wegen der Artefakte in der CT in dieser Studie nicht bewertet werden. Alle abhängigen Territorien waren von Infarzierungen betroffen, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausdehnung. Wie bei Eckert (Eckert 2002a), der ein Maximum mit 56% Infarkten im Hirnstamm berichtete, stellten wir bei 68% der Patienten Ponsinfarkte fest. Wir stellten fest, dass die Kollateralisation, von unten (cerebellär), wie von oben (über den vorderen Kreislauf), die in das klinische Ergebnis nicht unabhängig einging, jedoch signifikanten Einfluss auf die Mittelhirn- und Cerebelli superior-Infarkte hatte. Die Ausdehnung der Infarzierungen hing stark von der Rekanalisationsrate, vom Thrombusvolumen und der Eingangssymptomatik ab.

Vor allem konnten wir einen eindeutigen und signifikanten Zusammenhang mit dem Rekanalisationsergebnis erkennen: Nicht rekanalisierte Patienten zeigten wesentlich grössere Mittelhirn-, Pons- und untere Kleinhirnininfarkte als die rekanalisierten Patienten. Überraschenderweise zeigte sich aber auch, dass rekanalisierte Patienten in einigen Territorien mehr Infarkte aufweisen als nicht rekanalisierte: Rekanalisierte Patienten erfahren signifikant häufiger Okzipitallappen-, Thalamus- und Cerebelli superior Infarkte. Somit ist in der Bildgebung auch ein positiver und negativer Therapieeffekt erkennbar. Durch die Entfernung des Thrombus aus der A. basilaris werden Perforatoren durchgängig und Hirnstamminfarkte, zumindest teilweise, vermieden. Die

therapeutisch induzierte Migration des Thrombus in die A. cerebelli superior, das P1-Segment und die distale A. Cerebri posterior führt hingegen zu Infarkten der distalen Basilaristerritorien. Entsprechend wurde auch eine hochsignifikant häufigere (sekundäre) Occlusion der PCA nachgewiesen. Die Rekanalisations- und Thrombusmigrationseffekte hatten eine höhere Überlebensrate und geringere Defizite im Bereich der langen Bahnen zur Folge. Dagegen waren die erfolgreich behandelten Patienten häufiger von Gesichtsfeldausfällen betroffen. Dennoch, auch wenn durch die Fibrinolyse „günstigere“ Infarktlokalisationen eingetauscht wurden, zeigt das Ergebnis der Infarktverteilung, dass die positive Wirkung auf den Hirnstamm und die unteren Kleinhirnhemisphären mit negativen Auswirkungen auf die oberen Kleinhirnhemisphären, das Dienzephalon und das Grosshirn verbunden ist. Dies könnte auch dafür sprechen, die Thrombusmigration, wie sie meist von der Fibrinolyse verursacht wird, durch den Einsatz von Retrievern und Aspirationskathetern zu vermeiden.

4.1.7 Klinisches Ergebnis

Trotz der unterschiedlichen Techniken, Medikamente, Wiedereröffnungsraten und Blutungshäufigkeiten war das neurologische Outcome zwischen den beteiligten Zentren wenig unterschiedlich und entsprach den vorangehenden Studien (Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al. 1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a; Ezaki et al. 2003). Auch waren die mehr als acht Jahre zurück liegenden Ergebnisse in der Studie unverändert zu den neueren. Urokinase hatte einen Trend zu einem besseren Outcome, was jedoch in der Regressionsanalyse nicht unabhängig war. Allerdings war die Blutungsrate unabhängig und signifikant niedriger als bei rt-PA; dies scheint vor allem auf das Hochdosisregime mit rt-PA in 3 Zentren zurückzuführen sein.

Möglicherweise konterkarieren die (nicht bewiesene) schlechtere Rekanalisationsrate und geringere Rate an Einblutungen.

Wie in allen früheren Studien (Hacke et al. 1988; Möbius et al. 1989; Bockenheimer et al. 1991; Zeumer et al. 1993; Brandt et al. 1996; Becker et al. 1996, Cross et al. 1997; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a; Ezaki et al. 2003) zeigt sich der klare Zusammenhang zwischen Rekanalisation und klinischem Outcome. In unserem Kollektiv war auch eine Teilrekanalisation, wie häufig in der Urokinasegruppe, ein günstiger Prädiktor, entgegen anderen Berichten (Eckert et al. 2002). Dies könnte jedoch auf unterschiedlichen Interpretationen einer Teilrekanalisation basieren. Ebenso zeigt sich, dass ausgedehnte Hirnstamminfarzierungen mit dem klinischen Ergebnis korrelierten und Einblutungen ein Prädiktor für ein negatives Outcome waren. Letzteres wurde auch in der Studie von Eckert (2002a) beobachtet. Offen bleibt, ob in der Mehrzahl der Fälle die profusen Einblutungen (hämorrhagischen Transformationen) für die klinische Verschlechterung ursächlich waren, oder nur Ausdruck der bestehenden ausgedehnten Infarzierung mit einer Schrankenstörung, die wiederum zu einer Blut- und Kontrastmittelextravasation während des Eingriffes führte.

Brandt (Brandt et al. 1996) beschrieb einen grossen Einfluss des Patientenalters. Auch wir sahen einen Trend zu einem schlechteren Outcome bei Patienten über 70 Jahren und häufigeren guten Erholungen bei Patienten unter 40 Jahren, was jedoch in der multiplen logistischen Regression nicht unabhängig war. Der Trend eines schlechteren Outcomes in höherem Lebensalter deckt sich mit den Beobachtungen kleinerer Serien (Cross et al. 1997; Schumacher et al. 1998; Ezaki et al. 2003). Es zeigte sich aber in unserer Studie, dass auch die initiale Symptomatik bei den älteren Patienten schlechter war als bei den jüngeren und diese Variable in das klinische Ergebnis signifikant und überwältigend einging.

Ätiologie und Verschlusstyp hatten im Gegensatz zu den retrospektiven Studien von Brandt und Eckert und der Metaanalyse von Levy (Brandt et al. 1996; Levy et al. 1999; Eckert et al. 2002a) keinen Einfluss in der Regressionsanalyse.

Auch im Widerspruch zur Arbeit von Brandt (1996) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Kollateralen und dem klinischen Ergebnis; unsere Ergebnisse stimmen hingegen überein mit denen von Cross (1998), der jedoch nur die Kollateralisation über den Ramus communicans posterior untersuchte. Wir unterschieden zwischen der cerebellären Kollateralisierung und derjenigen über den Ramus communicans posterior, wobei nur die cerebelläre Kollateralisierung einen signifikanten Einfluss im univariaten Test hatte. Im multivariaten Modell war dieser Einfluss nicht unabhängig; die cerebelläre Kollateralisation hatte lediglich einen Einfluss auf das Infarktmuster (s.o.).

Während Brandt, Cross und Ezaki (Brandt et al. 1996; Cross et al. 1997; Ezaki et al. 2003) keinen Einfluss des Symptomintervalles erkannten, war bei Eckert ein Symptomintervall über sechs Stunden mit einer signifikant höheren Mortalität verbunden. Wir sahen zwar auch einen Trend zu einem schlechteren Outcome bei generell langem Symptomintervall, sowie bei einer Komadauer über 6 Stunden, jedoch war auch diese Variable nicht signifikant unabhängig. Vermutlich wurde das Symptomintervall (wie auch das Lebensalter) durch die Dominanz des Einflusses der Ausgangssymptomatik in der Regressionsanalyse überdeckt.

Die Chancen einer fibrinolytischen Therapie und die Planung des Therapieverfahrens können somit auf zwei wesentliche Faktoren reduziert werden: Die Rekanalisierbarkeit, welche am besten mit dem Thrombusvolumen erfasst wird, und der klinische Ausgangsbefund (unabhängig vom Alter und Zeitfenster), mit dem BSSS gemessen.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Fibrinolysestudie beruhen auf der Anwendung von den Thrombolytika Urokinase und rt-PA über viele Jahre

hinweg. Bessere Ergebnisse für die lokale wie auch systemische Anwendung könnten neuere thrombusspezifischere Fibrinolytika wie TNKase oder die Kombination mit Thrombozytenrezeptorenblockern wie Abciximab, Tirofiban und Integrelin ergeben, ohne dabei die Blutungsrate wesentlich zu erhöhen. Kleine Serien zeigten gute Resultate bezüglich der Rekanalisation und des Outcomes bei i.v. (Junghans et al. 2001) und i.a. Anwendung (Eckert et al. 2002b). Dies muss jedoch in grösseren Studien bestätigt werden. Eine Verbesserung der lokalen Fibrinolyse wäre, wie die Untersuchungen von Freitag (1996) gezeigt haben, dann möglich, wenn zu dem Plasminogenaktivator (Urokinase oder rt-PA) noch das Substrat, nämlich das Plasminogen, dazu gegeben würde. Die Gruppe um H. Zeumer erreichte mit einer auf getrennten Leitungen simultanen Infusion von 10 mg rt-PA mit 2500 E Lys-Plasminogen Rekanalisationsraten knapp unter 90%, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen (Eckert et al. 2002a). Erst das kurzlebige Plasmin führt zur Fibrinolyse. Ein haltbares gentechnisches Plasminogen ist jedoch derzeit nicht herstellbar und das von Freitag (Freitag et al. 1996) verwendete, aus Blutplasma gewonnene, Lys-Plasminogen steht nicht mehr zur Verfügung. Jedoch könnte demnächst ein gentechnisches Plasminogenfragment (Mikroplasmin) für eine erste klinische Studie zur Verfügung stehen (Lapchak et al. 2002). Dies bedeutet zugleich aber, dass mit der LIF über 20 Jahre keine Verbesserung der Rekanalisations-, Morbiditäts- und Mortalitätsrate möglich war.

4.2 Mechanische Rekanalisation

Mechanische Rekanalisationsverfahren für die Behandlung von akuten Thrombosen und Embolien sind in der Neuroradiologie bisher kaum eingesetzt worden. Dies steht im Gegensatz zur Behandlung des wegen des längeren

Zeitfensters und des geringeren Risikos der Einblutung in das behandelte Organ nur bedingt vergleichbaren Herzinfarktes. In der Kardiologie zeigte sich ein Vorteil der mechanische Rekanalisation gegenüber der Fibrinolyse in der prospektiven Studie von Zeymer (Zeymer 2003) und der Metaanalyse von Keeley (Keeley 2003). Beide Autoren fanden eine signifikant höhere Rekanalisationsrate (gemessen am elektrokardiographischen Befund) und schnellere Rekanalisation. Dies führte zu einer signifikanten Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Tod. Über die mechanische Rekanalisation im akuten Schlaganfall gab es erst in den letzten Jahren vereinzelte Berichte in Form von Case Reports und kleinen Serien (Chapot et al. 2002; Kerber et al. 2002; Mayer et al. 2002a; Mayer et al. 2002b; Nakano et al. 2002; Vallee et al. 2003; Wikholm et al. 2003; Yu et al. 2003). Der seit kurzem zugelassene Spiralretriever („Korkenzieher“) der Firma Concentric wird mit der von uns erstmals publizierten Flow-Reversal-Technik (Mayer et al. 2002a) verwendet. Die Entwicklung weiterer Retriever und weiterer Aspirationskatheter ist im Gange. Für die Anwendung des koronaren Angiojets im intracraniellen hinteren Stromgebiet wird unter unserer Leitung eine Multicenter-Studie durchgeführt.

4.2.1 Thrombusfragmentation, Aspiration und Retraktion

Weder unseren Daten noch der Literatur ist zu entnehmen, ob unterschiedliche Mikrokatheter-Techniken und Fragmentation mit dem Mikrokatheter und Mikrodraht in der Neuroradiologie zu besseren Rekanalisationsergebnissen führen. Qreshi benutzte die Mikroschlinge zur Unterstützung der Fibrinolyse durch Fragmentation (Qreshi 2002b) und berichtet verbesserte Rekanalisationsraten. Die Thrombusfragmentation mit einem Ballon wurde im vorderen Kreislauf beschrieben (Nakano et al. 2002) und könnte dort bei kleinen

Thrombusvolumina sinnvoll sein. In der A. basilaris sind jedoch zahlreiche hirnstammversorgende Perforatoren vorhanden, die für die Prognose des Patienten entscheidend sind, und durch die Ballonanwendung verlegt werden könnten. Der Fragmentationsversuch mit einem Makrodraht, wenn überhaupt ein Zugang nach intracraniell möglich sein sollte, war vor Jahren bei gescheiterter Fibrinolyse ohne Rekanalisation zu rechtfertigen, ist jedoch heute angesichts der anderen Möglichkeiten von geringer Priorität.

Die Möglichkeiten einen Thrombus direkt mit einem kaliberstarken Katheter intracraniell abzusaugen, sind wegen des gewundenen Zuganges selten möglich. Wir haben einige Fälle der letzten Jahre mit 5F- und 6F-Kathetern behandelt; in letzter Zeit gab es Einzelberichte, in denen bei jungen Patienten mit gestreckten Gefäßen der Zugang mit einem 4F-Katheter möglich war (Chapot et al. 2002; Vallee et al. 2003). Grösseren Erfolg verspricht die Absaugung von proximal unterhalb der Atlasschlingen durch Flow-Reversal bzw. Blockadebedingungen unter Einbeziehung beider Vertebralisarterien. Damit kann innerhalb kürzester Zeit und mit geringem technischen Aufwand eine Rekanalisation erreicht werden. Jedoch setzt dies voraus, dass der distale Embolus mobilisierbar ist.

In Einzelfällen wurde beschrieben, dass mit der Goose Neck Snare und dem Spiralretriever, jedoch nicht mit dem Neuronet auch ohne Flow-Reversal eine Thrombusextraktion möglich war (Wikholm et al. 2003; Yu et al. 2003; Kerber et al. 2002). Wir konnten jedoch mit der Goose Neck Snare und dem Neuronet ohne Flussblockade nicht rekanalisieren, wohl aber mit dem Neuronet und dem Spiralretriever bei Back-Flow (Mayer et al. 2002b), eine von uns eingeführte Methode (Mayer et al. 2002a). Verschiedene Faktoren spielen wahrscheinlich dabei eine Rolle, ob ein Thrombus rückziehbar ist. Dies ist die Flussdynamik und vermutlich auch die Adhäsionskraft des Thrombus, seine Länge und die Anatomie des Gefässbaumes. Bei langen Thromben ist eher eine starke Adhäsion zu befürchten, enge Kurven verändern die Öffnung des Retrievers und

Kalibersprünge von eng nach weit können zum Verlust des Embolus führen, wenn kein Back-Flow besteht. Die Aspiration mit dem Koaxialkatheter kann durch Ansaugen der Gefässwand behindert sein, letzteres kann auch zur Gefässtraumatisierung mit Dissektion führen, was sich nicht innerhalb dieser Studie ereignet hat, uns aber aus anderen Gefässterritorien bekannt ist. Jedoch zeigen die publizierten Einzelfälle und unsere kleine Serie, dass mit der Kombination Retriever und Absaugung vollständige Rekanalisation zu erreichen sind. Somit bietet es sich bei distalen Embolien an, nach Einlage eines Katheters in die A. vertebralis mit der Fibrinolyse zu beginnen. Dann jedoch über einen zweiten Zugang die zweite A. vertebralis zu sondieren und einen simultanen bilateralen Absaugversuch in cervikaler Position durchzuführen. Ergibt sich keine Rekanalisation, wäre im nächsten Schritt der Einsatz eines Retrievers sinnvoll. Führt dieser zu keiner oder nur zu einer Teilrekanalisation, könnte die Fibrinolyse dann mit dem Mikrokatheter lokal fortgesetzt werden.

Die Grenzen einer Behandlung, die ausschliesslich in der Rekanalisation besteht, wurde möglicherweise bei der Pt. 184 offenbar: Nach rascher und schonender mechanischer Rekanalisation war die Patientin weitgehend asymptomatisch, zeigte aber ein Mittelhirnödem. Ohne erkennbaren Grund, und bei nachgewiesenen durchgängigen Gefässen, entstand innerhalb einer Woche daraus ein Infarkt und die Patientin entwickelte schwerste Defizite. Möglicherweise wären in solchen Fällen in Zukunft neuroprotektive oder gefässprotektive Substanzen oder Massnahmen wie Hypothermie hilfreich.

4.2.2 Angiojet

Oben genanntes, nach Invasivität abgestuftes und die Fibrinolysetherapie nicht verzögerndes Protokoll bei distalen Embolien ist bei grossen Thrombusvolumina und caudalen Verschlüssen, verbunden mit Stenosen, weniger aussichtsreich.

Wir konnten erstmals zeigen, dass mit dem Angiojet ein intracranieller Zugang mit einer geeigneten Technik zu erreichen ist. Bisher war dies nur für die grossen venösen Sinus und die extracranielle A. Carotis beschrieben (Dowd et al. 1999; Opatowsky et al. 1999; Scarrow et al. 1999; Chow et al. 2000; Bellon et al. 2001). Die Anwendung erwies sich als sicher und es resultierten rasche vollständige Rekanalisationen. Dies war trotz ausgedehnter Verschlüsse, die auf Grund ihres Thrombusvolumens nach unseren Ergebnissen der Fibrinolyse-Studie nicht auflösbar gewesen wären, möglich. Es war unproblematisch auch hochgradige Stenosen mit dem Angiojet zu passieren. Drei Einblutungen bei unseren Patienten traten im Zusammenhang mit einer zusätzlichen Fibrinolyse oder Tirofiban auf, die einzige symptomatische unter Tirofiban und Fibrinolyse. Dies könnte dafür sprechen, den intravasalen Thrombus möglichst ohne Fibrinolyse zu entfernen, um gefahrloser potente Thrombocytenhemmer für die anschliessende Stentangioplastie einsetzen zu können. Das neurologische Outcome unserer Patienten war besser als durch die Fibrinolyse zu erwarten gewesen wäre (soweit bei kleiner Fallzahl beurteilbar). Es hätte möglicherweise noch besser sein können, wenn zwei Patienten früher einer neurochirurgischen Dekompression zugeführt worden wären. Für diese Art der aggressiven Behandlung schwerer Schlaganfälle ist eine abgestimmte interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich.

Verschiedene Verfahren sind in der Entwicklung bzw. wurden kürzlich abgeschlossen, um Thromben in kleinste Teilchen zu fragmentieren oder zu aspirieren. Mit der photoakustischen Methode, einer Stosswellenerzeugung durch einen Laserimpuls (EPAR) waren Rekanalisationen jedoch nur bei frischen Thromben möglich (Berlis et al. 2004). Das Lasersystem ist derzeit nicht mehr verfügbar. Nachdem die Studie zur transcраниellen Thrombusfragmentation mittels Ultraschall wegen Blutungen abgebrochen wurde, ist jetzt ein Mikrokathetersystem (EKOS) in einer Phase-1-Studie (Mahon et al. 2003).

Unsere Pilotstudie mit dem Angiojet (Mayer et al. 2004) zeigt, dass es in der A. basilaris regelmässig zur kompletten Rekanalisation gekommen ist. Die weitere Untersuchung dieses Devices für die Neuroradiologie erscheint vielversprechend.

4.2.3 Angioplastie und Stent

Angioplastien von intracraniellen Gefässen des hinteren Kreislaufsystemes sind mit Ballons (Nahser et al. 2000; Mori et al. 2000) und mit koronaren und speziellen intracraniellen Stents (Mori et al. 2000; Gomez et al. 2000; Levy et al. 2002; Lylyk et al. 2002) bei symptomatischen Patienten durchgeführt worden. Es zeigten sich Komplikationsraten um 10% und Restenoseraten um 20% bei jedoch noch sehr kleinen Fallzahlen, dies deckt sich mit unseren Ergebnissen (Weber et al. 2004). Dennoch ist bei elektiver Indikation eine randomisierte Studie vs. optimaler konservativer Behandlung mit Plättchenhemmung und Lipidsenkung notwendig. Im Falle eines akuten progressiven Hirnstammschlaganfalles ist die Ballon- und Stent-PTA eine wichtige Massnahme. Obwohl keine gesicherten Daten vorliegen, sprechen vor allem die Ergebnisse von Eckert (Eckert et al. 2002a) und unsere Daten für einen positiven Effekt, wenn nach der Rekanalisation des Thrombus die Stenose beseitigt wird. In der Untersuchung von Brandt (Brandt et al. 1996) bestand für thrombotische Verschlüsse bei intracraniellen Stenosen eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu den embolischen Verschlüssen. Auch wir sahen in Einzelfällen noch während der Fibrinolyse Rethrombosen bei gleichzeitigem Vorliegen von Stenosen, als vor Jahren die Möglichkeiten der intracraniellen Angioplastie noch nicht bestand. Jedoch ist davon auszugehen, dass Rethrombosen meist nicht während der Intervention entstanden, sondern sich erst kurze Zeit später auf der Intensivstation ereignet haben.

Die Kombination einer Rekanalisation nach vorangegangener Ischämie mit Schädigung der Mikrogefäße, Durchführung einer Fibrinolyse, Anwendung eines Thrombozytenrezeptorenblockers und Heparinisierung bewirkt ein hohes Einblutungsrisiko in das Gehirn, viel mehr als bei der Rekanalisation der Gefäße anderer Organe. Insbesondere der Einsatz von Stents macht eine Plättchenhemmung notwendig und dies muss im Falle einer Fibrinolyse bedacht werden. Daher bietet es sich an, möglichst eine mechanische Rekanalisation der Thrombusmassen durchzuführen und unter dem Schutz von Thrombozytenrezeptorenblockern eine Stent-Angioplastie der zugrunde liegenden Stenose durchzuführen. Die Verwendung eines GP-IIb-IIIa-Rezeptorenblockers könnte auch vorab schon in einem peripheren Krankenhaus, nach Ausschluss einer Blutung im CT durchgeführt werden. Mit diesem "Bridging" würde ein Teil des Zeitverlustes, während der Patient transportiert wird, aufgefangen und es könnte dann in einem endovaskulären Zentrum eine mechanische Thrombusentfernung mit eventueller Stent-Implantation durchgeführt werden.

Neue Ergebnisse der systemischen Fibrinolyse bei Basilaristhrombose mit einer Rekanalisationsrate um 50% (Lindsberg et al. 2004) und positive Ergebnisse der Kombination einer systemischen Fibrinolyse und Gabe eines Thrombozytenrezeptorenblockers in kleiner Serie (Junghans et al. 2001) müssen der Massstab sein für die intraarterielle medikamentöse und mechanische Rekanalisation. Ein Vergleich dieser Techniken, ebenso wie Bridgingmodelle sollten in zukünftigen Studien evaluiert werden.

4.3 **Ausblick**

Die endovaskulären Behandlungsmethoden für eine Rekanalisation im akuten Schlaganfall erfahren derzeit einen Quantensprung. Aber auch die Entwicklung neuer lokal und systemisch wirksamer Fibrinolytika in Kombination mit einer Thrombozytenhemmung erweitern das therapeutische Spektrum. So ist zu erwarten, dass auch für die Patienten, die weit aus der Peripherie kommen, eine Therapie ohne Zeitverlust begonnen werden kann, um sie dann an einem spezialisierten Zentrum endovaskulär weiterzuversorgen. Bei der Basilaristhrombose wären dies, je nach Lage des Verschlusses - distale Embolie - oder - proximale Thrombose - mechanische Rekanalisationstechniken unter Einschluss der Flow-Reversal-Methode oder der Einsatz von Clotbustern und Stents. Darüber hinaus wird die Zukunft zeigen, ob mit gefäss- und neuroprotektiven Substanzen, die ebenfalls eventuell lokal und vor allem in Verbindung mit einer Rekanalisation angewendet werden, die klinischen Ergebnisse weiter verbessert werden können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der akute vertebrobasiläre Verschluss war bis vor 20 Jahren nicht behandelbar und führte in 5 von 6 Fällen zum Tode. Diese schlechte Prognose war weniger auf eine fehlende Weiterleitung des Blutstromes in periphere Äste des vertebrobasilären Systemes zurückzuführen, als vielmehr auf eine lokale Blockade einer Vielzahl von Perforatoren der intracranielle Segmente der A. vertebralis und der A. basilaris, die Hirnstamm und Diencephalon versorgen.

Mit der Einführung der intraarteriellen Fibrinolyse über einen Mikrokatheter verbesserte sich die Prognose der Patienten erheblich, jedoch blieb eine Mortalität von ca. 60% bestehen. Die bisherigen kleineren Studien konnten die Ursache der anhaltend schlechten klinischen Ergebnisse nicht klären.

In einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 180 Patienten konnten unabhängige Faktoren für das Behandlungsergebnis gefunden werden. Entgegen früherer Annahmen waren die Lokalisation und die Ätiologie des Verschlusses, für die Fibrinolyse unerheblich. Das Ausmass der Kollateralisation zeigte nur auf der Ebene der Bildgebung Auswirkungen mit unterschiedlichen Infarktgrössen in den verschiedenen Territorien, was aber klinisch nicht relevant war. Auch das Patientenalter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis; ältere Patienten haben aber häufiger eine schlechtere klinische Ausgangssymptomatik und nur deshalb ein schlechteres Outcome. Überraschenderweise liess sich auch kein Zeitfenster nachweisen, das eine Behandlung ausschliessen würde. Vielmehr hing das klinische Ergebnis von der Schwere der neurologischen Ausgangssymptomatik ab. Diese teilten wir in eine an den MRS angelehnte Skala ein (BSSS), die eine zuverlässige Vorhersage des Outcomes ermöglichte. Damit ist auch in Zukunft eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen möglich, zumal randomisierte Studien wegen der kleinen Fallzahlen kaum möglich sein werden.

Der entscheidende Parameter für die Rekanalisierbarkeit war das in früheren Studien nicht berechnete Thrombusvolumen. Ein Thrombusvolumen über 300 µl war mit deutlich reduzierter Rekanalisationsrate und schlechterer Prognose verbunden.

Nur diese Studie konnte die Wirkungen von Urokinase und rt-PA vergleichen. Es zeigte sich, dass rt-PA etwas wenig effektiv rekanalisierte als Urokinase, aber signifikant mit einer höheren Blutungsrate verbunden war. Vor allem in höherer Dosierung (über 80 mg) resultierte eine Verdoppelung der Blutungen, die das klinische Resultat minderten.

Die Darstellung der Infarkte zeigte zudem, dass die durch Fibrinolyse rekanalisierten Patienten weniger Hirnstamminfarkte, die für das Outcome entscheidend sind, davontragen, jedoch signifikant mehr obere Kleinhirn-, Thalamus- und Occipitallappeninfarkte erleiden. Diese sind auf eine signifikant mit der Rekanalisation korrelierte Thrombusmigration in die A. cerebri posterior (und A. cerebelli superior) zurückzuführen.

Dies führte zwingend und schrittweise zum Einsatz mechanischer Rekanalisationsverfahren. Vor allem um grosse Thrombusmassen, die nicht fibrinolytisch waren, zu behandeln und die entscheidende Rekanalisation herbeizuführen, aber auch um die Behandlung zu beschleunigen, um damit mehr Hirngewebe zu bewahren, wurden mechanische Techniken gesucht und entwickelt. Durch Einsparung von Fibrinolytika sollten Einblutungen vermieden werden.

Der coronare Angiojet, ein System aus einer Wasserstrahlpumpe, das den Thrombus durch Unterdruck anzuziehen, zu fragmentieren und abzuführen vermag, wurde von uns erstmals in den Hirnarterien eingesetzt (Mayer et al. 2004). Er erwies sich als sicher und führte fast regelmässig zu kompletten Rekanalisationen und war daher besonders geeignet zur Entfernung von grossen Thrombusmassen im proximalen vertebrobasilären System. Mit einer Technik der Streckung der Atlanschlinge der A. vertebralis, die über einen steifen

Mikrodraht erreicht wird, der über einen Mikrokatheter mit einem weicherem Mikrodraht zuvor eingeführt wurde, konnte das Katheterdevice vor Ort gebracht werden. Diese Technik bewährte sich auch später für das Transportieren von Retrievern und Stents in das intracranielle vertebrobasiläre System. Die Behandlung von caudalen Thrombosen mit dem Angiojet war kombinierbar mit der intracraniellen Stentangioplastie, die erforderlich ist, weil diese Form der Thrombose meist durch lokale Stenosen verursacht wird und nach blosser Thrombolyse Anlass für Re-Thrombosen bietet. Unter zusätzlicher Verwendung eines Thrombozytenrezeptorenblockers lassen sich so Rekanalisationen ohne den Einsatz von Fibrinolyse erreichen und sichern. Die klinischen Ergebnisse sind ermutigend, der Angiojet wird von uns mittlerweile routinemässig als Methode der ersten Wahl eingesetzt. Der GP-IIb/IIIa-Thrombozytenrezeptorenblocker Tirofiban wird zur Vorbereitung der Angiojet und Stentbehandlung als thrombolytisch wirksames Agens bereits in der zuweisenden Klinik verabreicht, im Sinne eines "Bridgings", um Zeitverlust zu vermeiden. Zur Erhärtung der Ergebnisse wird unter unserer Leitung eine prospektive multizentrische Studie vorbereitet.

Distale Embolien in die Basilarisspitze sollten mit Mikoretrievern gefasst werden. Dies wurde mit Firmen tierexperimentell und am Flussmodell getestet. Jedoch zeigte sich in einer Phase-1 Studie, dass am Menschen eine Thrombusretraktion kaum möglich war. Dies lag daran, dass ein Thrombus, der die A. basilaris im gesamten Querschnitt ausfüllte und wie ein Korken versiegelte, beim Herausziehen gegen den Blutstrom nicht festgehalten werden konnte. Daher haben wir eine Methode entwickelt, die für das Extraktionsmanöver vorübergehend einen Rückstrom in der A. basilaris auslöst. Dies war möglich wegen der besonderen Anatomie der cerebralen Zirkulation, die auf der Ebene der Hirnschlagadern eine Kreisverbindung, den Circulus Willisii, aufweist. Via Ramus communicans posterior kommt es unter bilateraler Blockade oder Aspiration der A. vertebralis zum Umkehrfluss in der A.

basilaris. Damit konnten Mikrodrahtretriever angiologisch und klinisch erfolgreich in einer kleinen Serie eingesetzt werden. Diese von uns erstmals publizierte Technik (Mayer et al. NEJM 2002) fand klinischen Eingang und wird mittlerweile serienmässig mit entsprechenden Devices von einer anderen Firma zur Verfügung gestellt. Absaugkatheter lassen sich meist nicht nahe genug an den Embolus bringen. Mit der Flow-Reversal-Technik können jedoch bereits gelockerte Thromben auch von proximal aspiriert werden. Unser abgestuftes Konzept sieht daher vor, erst unter Rückflussbedingungen einen Absaugversuch durchzuführen, dann gegebenenfalls einen Retriever einzusetzen und eventuelle Restthromben lokal zu fibrinolisieren.

Diese Studien waren limitiert durch die retrospektive Betrachtung der Fibrinolyseergebnisse einerseits und die kleine Fallzahl und den experimentellen Charakter der bisherigen mechanischen Anwendungen andererseits. Grössere prospektive Studien müssen die neuen Techniken gegen neue thrombolytische Konzepte testen. Der lokale Einsatz von neuroprotektiven Substanzen in Kombination mit der endovaskulären Rekanalisation könnte in Zukunft zu noch besseren klinischen Ergebnissen führen.

6 SUMMARY

Until 20 years back acute vertebrobasilar occlusion thrombosis could not be treated and led to death in 5 of 6 cases. This poor prognosis was mainly due to the occlusion of several perforators supplying the mesencephalon and occlusion of a frequently unilateral located perforator of the top of the basilar artery supplying the diencephalon. The invention of local intraarterial fibrinolysis by means of a microcatheter improved the prognosis markedly but mortality has remained about 60%. In the present retrospective multicentric study containing the data of 180 patients – which is significant more than the case numbers in all previous series and even in meta-analyses published - independent factors for the treatment could be found. Contrary to recent assumptions, we found location and aetiology of the occlusion not to significantly influence the success of fibrinolysis. Collateral circulation did not significantly affect the neurological outcome but the size of postinterventional ischaemic infarction. There was no relationship between the age of the patients and the clinical outcome; however, elder patients had often a worse pretreatment neurological score than younger. Furthermore, we could not establish a time window which would definitely exclude intraarterial fibrinolysis. However, we observed that the clinical outcome correlated strongly with the pretreatment neurological score which we categorised by means of a Brainstem stroke scale (BSSS). The BSSS is similar to the modified Rankin scale and might allow for comparison with future studies since randomised prospective trials will hardly be feasible due to small numbers of patients. The most important factor for recanalisation was the calculated volume of the thrombus. The neurological outcome could be solely improved by restoration of the circulation. On the other hand, fibrinolysis failed in large thrombi with volumina of more than 300 μ l. Besides this, we found a significant higher rate of intracranial bleeding in high dose rt-PA treatment (more than

double in case of rt-PA doses of more than 80 mg); in these cases, we observed a worse clinical outcome despite an excellent angiographic result. Therefore, the stepwise introduction of mechanical recanalisation has been needed. In addition, less ischaemic brainstem infarctions which are crucial for patient's outcome could be seen after fibrinolysis. On the other hand, there were significant more cerebellar, thalamic and occipital infarctions indicating thrombus migration into the PCAs and SCAs following recanalisation.

Bearing the above in mind, there were several reasons for the development of techniques for mechanical recanalisation: First, to avoid thrombus migration, second, to recanalise even large thrombus masses quickly and thus to prevent brain parenchyma from progressive infarction, and third, to avoid intraparenchymal haematoma which regularly occur after the application of thrombolytica.

We first applied the coronary angiojet which is a system consisting of a high-pressure pulsatile pump allowing for aspiration, fragmentation and finally evacuation of the thrombus in the brain supplying arteries (Mayer et al. 2004, paper submitted). This device has shown to be safe and to make feasible a complete recanalisation of large thrombus masses in nearly all cases of proximal vertebrobasilar occlusions. After straightening the vertebral artery by means of a proximally stiff but distally floppy microwire combined with a microcatheter the intracranial site could be achieved. The treatment of proximal vertebrobasilar artery thrombosis by angiojet can be combined with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) which is often necessary since preexisting arteriosclerotic stenoses can cause re-thrombosis after thrombectomy alone. The additional use of thrombocyte receptor blocker permits permanent recanalisation without the application of fibrinolytic substances. Our clinical results are encouraging so that we routinely use the angiojet as the first choice treatment in the meantime. To avoid delay we use the IIb/IIIa thrombocyte receptor blocker tirofiban before

treatment with angiojet, PTA and stenting. In order to support our preliminary results we are preparing a prospective randomised study.

As experimentally shown in animals and in a flow model, top-of-the-basilar occlusions should be treated with microretriever. However, a phase-1-study illustrated that a sufficient retraction of the thrombus was not possible in humans since the blood stream kept the thrombus in a fixed position. Thus, we developed a technique inducing a temporary flow reversal of the basilar artery during the thrombus retraction. This was possible because of the unique anatomy of the circle of Willis: During bilateral occlusion of the vertebral artery the basilar artery is retrogradely filled. By means of this technique the microretriever could be successfully applied in a small series. This technique first published by our group and the specific endovascular devices have been introduced in the clinical application in the meantime. Although the microcatheter for thrombus aspiration can be rarely brought close to the thrombus, the flow-reversal technique allows for thrombus suction from a proximal site in case of soft red thrombi. Our stepwise concept in the treatment of vertebrobasilar artery occlusion consists of an attempt of thrombus aspiration under flow-reversal followed by the application of a retriever, and -if necessary- followed by intraarterial fibrinolysis of remaining thrombotic masses.

The major limitations of our studies are first the retrospective study design in the intraarterial fibrinolysis series and second the low number of patients included in the experimental series dealing with mechanical recanalisation. Larger prospective studies are needed to compare these new techniques with novel thrombolytic regimes. Furthermore, the local application of neuroprotective substances combined with mechanical recanalisation might be another promising future approach in the treatment of vertebrobasilar occlusion.

7 LITERATUR

- Akins PT, Pilgram TK, Cross DT, Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* (1998); 29: 433-438
- Al-Mubarak N, Gomez CR, Vitek JJ, Roubin GS. Stenting of symptomatic stenosis of the intracranial internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* (1998); 19: 1949-51
- Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, Parodi G, Fernandez-Pereira C, Moschi G, Bartorelli A, Santoro GM, Bolognese L, Colombo A. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* (2003); 42: 1879-1885
- Archer CR, Horenstein S: Basilar artery occlusion. Clinical and radiological correlation. *Stroke* (1977); 8: 383-390
- Atkinson, W.J. The anterior inferior cerebellar artery. Its variations, pontine distribution, and significance in the surgery of cerebellopontine angle tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (1949); 12: 137-151.
- Bachmann DM, Kim RM. Transluminal dilatation for subclavian steal syndrome. *Am J Radiol* (1980); 135: 995-996
- Bakhai A, Stone GW, Grines CL, Murphy SA, Githiora L, Berezin RH, Cox DA, Stuckey T, Griffin JJ, Tchong JE, Cohen DJ; CADILLAC Investigators. Cost-effectiveness of coronary stenting and abciximab for patients with acute myocardial infarction: results from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) trial. *Circulation* (2003); 108: 2857-2863.

- Barakate MS, Snook KL, Harrington TJ, Sorby W, Pik J, Morgan MK.
Angioplasty and stenting in the posterior cerebral circulation. *J Endovasc Ther* (2001); 8: 558-565
- Becker K, Monsein L, Ulatowski J, Mirski M, Williams M, Hanley D.
Intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* (1996); 17: 255-262
- Becker KJ, Purcell LL, Hacke W, Hanley DF. Vertebrobasilar thrombosis: Diagnosis, management, and the use of intra-arterial thrombolysis. *Crit Care Med.* (1996); 24: 1729-1742
- Bellon RJ, Putman CM, Budzik RF, Pergolizzi RS, Reinking GF, Norbash AM.
Rheolytic thrombectomy of the occluded internal carotid artery in the setting of acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* (2001); 22: 526-530
- Berlis A, Lutsep H, Barnwell S et al (2003): Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with EPAR (Endovascular Photoacoustic Recanalisation). (Stroke submitted)
- Biemond A. Thrombosis of the basilar artery and the vascularization of the brain stem. *Brain.* (1951); 74: 300-317
- Biemond, A. Thrombosis of the basilar artery and the vascularization of the brain stem. *Brain* (1951); 74: 300-317.
- Blume H ,Penzholz H. Zum klinischen Bild und arteriographischen Nachweis verschliessender Gefässprozesse der A.basilaris. *Nervenarzt* (1958); 29: 357-363
- Bockenheimer S, Reinhuber F, Mohs C. Intraarterielle Thrombolyse hirnversorgender Gefässe. *Radiologe* (1991); 31: 210–215
- Böhne, C. Über die arterielle Versorgung des Gehirns. II: Über die arterielle Blutversorgung der Medulla oblongata. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* (1927a); 84: 760-776.

- Böhne, C. Über die arterielle Versorgung des Gehirns. III: Über die arterielle Blutversorgung des Pons. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* (1927b); 84: 777-786
- Brandt T, Pessin M, Kwan A, Caplan L. Survival with basilar occlusion. *Cerebrovasc Dis* (1995); 5: 182-187
- Brandt T, von Kummer R, Muller Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* (1996); 27: 875-881
- 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: 864-870.
- Brückmann H, Ferbert A, del Zoppo GJ. The acute vertebral-basilar thrombosis. Angiological – clinical comparison and therapeutic implications. *Acta Radiologica Suppl.* (1986a); 369: 38-42
- Brückmann H, Ringelstein EB, Buchner H, Zeumer H. Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral artery: A therapeutic alternative to operative reconstruction of proximal vertebral artery stenoses. *J. Neurol.* (1986b); 233: 336-339
- Brückmann H. Klassifikation der Infarkte des Pons und der Medulla oblongata. Habilitationsschrift Medizinische Universität Lübeck (1994)
- Brückmann H und Mayer TE. Therapie der akuten vertebrobasilären Thrombose – von der lokalen Fibrinolyse zur mechanischen Rekanalisation. *Klinische Neuroradiologie* (2004) in press
- Brunner F. Über die Arterien des Hirnstammes. Vorkommen, Zahl, Durchmesser und Variationen. Würzburg 1978
- Campos J, Fox AJ, Vinuela F, Lylyk P, Ferguson GG, Drake CG, Peerless SJ. Saccular aneurysms in basilar artery fenestration. *AJNR Am J Neuroradiol.* (1987); 8: 233-6.
- Caplan L.R., A.E. Rosenbaum. Role of cerebral angiography in vertebrobasilar occlusive disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* (1975); 38: 601-612.

Caplan LR: Occlusion of the vertebral or basilar artery. Follow-up analysis of some patients with benign outcome. *Stroke* (1979); 10: 277-282

Caplan L, Baquis GD, Pessing MS, D'Alton J, Adelman LS, et al. Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology* (1988); 38: 868-877

Castaigne P., F. Lhermitte, J. C. Gautier, R. Escourolle, C. Derouesne, P. der Agopian, C. Popa. Arterial occlusion in the vertebro-basilar system. A study of 44 patients with postmortem data. *Brain* (1973); 96: 133-154.

Chapot R, Houdart E, Rogopoulos A, Mounayer C, Saint-Maurice JP, Merland JJ. Thromboaspiration in the basilar artery: report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* (2002); 23(2): 282-4.

Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* (1995); 45: 1488-1493

Chimovitz MI. Angioplasty or stenting is not appropriate as first-line treatment of intracranial stenoses. *Arch Neurol* (2001); 58: 1690-1692

Chopko B, Kerber C, Wong W, Georgy B: Transcatheter snare removal of acute middle cerebral artery thromboembolism: Technical case report. *Neurosurgery* (2000); 46: 1529-1531

Chow K, Gobin YP, Saver J, Kidwell C, Dong P, Vinuela F. Endovascular treatment of dural sinus thrombosis with rheolytic thrombectomy and intra-arterial thrombolysis. *Stroke* (2000); 31: 1420-1425

Connors JJ, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short term results. *J Neurosurg* (1999); 91: 415-423

Cravioto H, Rey-Bellet J, Prose PH, Feigin I. Occlusion of the basilar artery: A clinical and pathologic study of 14 autopsied cases. *Neurology* (1958); 8: 145-152

Cross DT, Moran C, Akins P, Angtuaco EE, Diringner MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* (1997); 18: 1221-1228

- Cross DT, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Derdeyn CP, Diringer MN. Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* (1998); 19: 1557–1563
- Cross DT 3rd, Derdeyn CP, Moran CJ. Bleeding complications after basilar artery fibrinolysis with tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* (2001); 22: 521-525
- Dick A, Neuerburg J, Schmitz-Rode T, et al. Declotting of embolized temporary vena cava filter by ultrasound and the Angiojet. *Invest Radiol* (1998); 33: 91–97
- Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low dose streptokinase. *Radiology* (1974); 11: 31-37
- Dowd CF, Malek AM, Phatouros CC, Hemphill JC. Application of a rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: A new technique. *AJNR Am J Neuroradiol* (1999); 20: 568-570
- Drake, C.G. Ligation of the vertebral (unilateral or bilateral) or basilar artery in the treatment of large intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* (1975); 43: 255-274.
- Duret, H. Sur la distribution des artères nouricières du bulbe rachidien. *Arch. Physiol. norm. Path.* (1873); 5: 97-113.
- Duvernoy, A. The human Brainstem vessels. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978.
- Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C, Zeumer H. Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis.* (2002a); 14: 42-50
- Eckert B, Koch C, Thomalla G, Roether J, Zeumer H. Acute Basilar Artery Occlusion Treated With Combined Intravenous Abciximab and Intra-arterial Tissue Plasminogen Activator Report of 3 Cases. *Stroke* (2002b); 33: 1424-1427

- Egan R, Clark W, Lutsep H, Nespit G, Barnwell S, Kellogg J: Efficacy of intra-arterial thrombolysis of basilar artery stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (1999); 8: 22-27
- Ezaki Y, Tsutsumi K, Onizuka M, Kawakubo J, Yagi N, Shibayama A, Toba T, Koga H, Miyazaki H. Retrospective analysis of neurological outcome after intra-arterial thrombolysis in basilar artery occlusion. *Surg Neurol.* (2003); 60: 423-429; discussion 429-430
- Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. Management of thrombotic and cardiovascular disorders in the new millenium. *Clin Appl Thromb Hemost* (2003); 9: 101-108
- Ferbert, A., H. Buchner, H. Brückmann, H. Zeumer, W. Hacke. Evoked potentials in basilar artery thrombosis: Correlation with clinical and angiographic findings. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1988); 69: 136-147.
- Ferbert A, Brückmann H, Drummen R. Clinical features of proven basilar artery occlusion. *Stroke* (1990); 21: 1135-1142
- Fields WS, Ratinov G, Weibel J, Campos RJ. Survival following basilar artery occlusion. *Arch Neurol.* (1966); 15: 463-471
- Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries, extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol* (1965); 24: 455-476
- Fletcher, A.P., N. Alkjaersig. Use of urokinase therapy in cerebrovascular disease. In: Paoletti, R., S. Sherry(eds): *Thrombosis and urokinase.* Academic Press, London 1977
- Foix, C.H., P. Hillemand, I. Schalit. Irrigation du bulbe. *C. R. Soc. Biol.* (1925a); 92: 33-35.
- Foix, C.H., P. Hillemand, I. Schalit. Sur le syndrome latéral du bulbe et l'irrigation du bulbe supérieur. *Rev. Neurol.* (1925b); 32: 160-179.

- Foix, C.H., P. Hillemand. Contribution à l'étude des ramollissements protubérantiels. *Rev. Med.* (1926); 43: 287-305.
- Freitag HJ. (1993) Local intra-arterial thrombolysis in cerebrovascular disease. *Biomedical Progress* 6: 20-24
- Freitag HJ, Becker V, Thie A, et al. (1995) Plasminogen plus rt-PA improves intra-arterial thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. In: Yamaguchi T (ed) *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III*. Springer Verlag Tokyo
- Freitag HJ, Becker VU, Thie A, Tilsner V, Philapitsch A, Schwarz HP, Webhof U, Muller A, Zeumer H. Lys-plasminogen as an adjunct to local intra-arterial fibrinolysis for carotid territory stroke: Laboratory and clinical findings. *Neuroradiology* (1996); 38: 181-185
- Gänshirt H. *Der Hirnkreislauf*. Thiemeverlag Stuttgart (1972)
- Gillilan, L.A. The correlation of the blood supply to the human brain stem with clinical brain stem lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (1964); 23: 78-108
- Gomez CR, Misra VK, Liu MW, Wadlington VR, Terry JB, Tulyapronchote R, Campbell MS. Elective stenting of symptomatic basilar artery stenosis. *Stroke* (2000); 31: 95-99
- Gomez R, Orr SC. Angioplasty and stenting for primary treatment of intracranial arterial stenoses. *Arch Neurol* (2001); 58: 1687-1690
- Grond M, Rudolf J, Schmulling S, Stenzel C, Neveling M, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke. *Arch Neurol* (1998); 55: 466-469
- 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: 1216-1222

- Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *Cereb Blood Flow Metab* (1996); 16: 1373-1378
- Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, Burggraf D, Kloss CU, Bultemeier G, Wunderlich N, Jager G, Pfefferkorn T. J. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Cereb Blood Flow Metab*. 2002 May; 22(5): 526-33.
- Hamann GF, Schrock H, Burggraf D, Wunderlich N, Liebetrau M, Kuschinsky W. Microvascular Basal lamina damage after embolic stroke in the rat: relationship to cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* (2003); 23: 1293-1297
- Hardy DG, Peace DA, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the superior cerebellar artery. *Neurosurgery*. (1980); 6: 10-28.
- Hauw, J.J., P. der Agopian, L. Trelles, R. Escourolle. Les infarctus bulbaires. Etude systématique de la topographie lésionnelle dans 49 cas. *J. neurol. Sci.* (1976); 28: 83-102.
- Hayem G. Sur la thrombose par arterite du tronc basilaire comme cause de morte rapide. *Arch Physiol norm pathol* (1868); 1: 270ff
- Hennerici M, Hacke W, von Kummer R, Hornig C, Zangemeister W. Intravenous tissue plasminogen activator for the treatment of acute thromboembolic ischemia. *Cerebrovasc Dis* (1991); 1(suppl 1): 124-128
- Higashida RT, Smith W, Gerss D, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. *J Neurosurg* (1997); 87: 944-949
- Horowitz MB, Pride GL, Graybeal DF, Purdy PD. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of midbasilar stenoses: three technical case reports and literature review. *Neurosurgery* (1999); 45: 925-930

- Huang, Y.P., B.S. Wolf. Angiographic features of fourth ventricle tumors with special reference to the posterior inferior cerebellar artery. *Amer. J. Roentgenol.* (1969); 107: 543-564.
- Huemer M, Niederwieser V, Ladurner G: Thrombolytic treatment for acute occlusion of the basilar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1995); 58: 227-228
- Jansen O, Schellinger P, Fiebich J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet.* (1999); 353:2036-7.
- Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, Aulich A, Siebler M. Treatment of Acute Basilar Artery Thrombosis with a Combination of Systemic Alteplase and Tirofiban, a Nonpeptide Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor. Report of Four Cases. *Radiology* (2001); 221: 795–801
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* (2003); 361: 13-20
- Kerber CW, Barr JD, Berger RM, Chopko BW. Snare retrieval of intracranial thrombus in patients with acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* (2002); 13:1269-1274
- Kolansky DM, Klugherz BD, Curran SC, Herrmann HC, Magness K, Wilensky RL, Hirshfeld JW Jr. Combination therapy with clopidogrel and aspirin after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* (2000); 50: 276-279
- Koning R, Cribier A, Gerber L, Eltchaninoff H, Tron C, Gupta V, Soyer R, Letac B. A new treatment for severe pulmonary embolism - percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1(997); 96: 2498-2500
- Krayenbühl, H., M.G. Yasargil. *Die vaskulären Erkrankungen der A. vertebralis und A. basilaris.* Stuttgart: Georg Thieme, 1957
- Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery - A clinical and pathological study. *Brain* (1946); 69: 73-121

- Kueker W, Friese S, Vogel W, Schmidt F, Weller M. Incomplete resolution of basilar artery occlusion after intra-arterial thrombolysis: Abciximab and heparin prevent early rethrombosis. *Cerebrovasc Dis* (2000); 10: 484–486
- Kunze I, Glahn J, Busse O. Heparin therapy in embolic cerebral infarct. A retrospective study. *Nervenarzt* (1991); 628: 477-482
- Kunze I, Glahn J, Busse O. Heparin therapy in embolic cerebral infarct. A retrospective study. *Nervenarzt* (1991); 628: 477-482
- Labauge R, Pages M, Marty-Double C, Blard J, Boukobza M, Salvaing P. Occlusion du tronc basilaire. *Rev Neurol (Paris)* (1981a); 137: 545-571
- Labauge R, Pages M, Blard JM. Survie prolongee apres occlusion du tronc basilaire. *Rev Neurol* (1981b); 145: 789-794
- Lang, J. Clinical anatomy of the head. Neurocranium, orbit, craniocervical regions. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1983.
- Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, Hartney ML, Guterman LR, Hopkins LN. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther* (1995); 66: 149-173
- Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, Hartney ML, Guterman LR, Hopkins LN. Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial carotid, vertebral and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg* (1999); 91: 538-546
- Lapchak PA, Araujo DM, Pakola S, Song D, Wei J, Zivin JA. Microplasmin: a novel thrombolytic that improves behavioral outcome after embolic strokes in rabbits. *Stroke*(2002); 33: 2279-84.
- Lazorthes, G., O. Zadek, Y. Lazorthes. The arterial distribution in the brain stem. *Excerpta med.* (1966); 1: 461-465.
- Levy EI, Firlik AD, Wisniewski S, Rubin G, Jungreis CA, Wechsler LR, Yonas H. Factors affecting survival rates for acute vertebrobasilar artery occlusions treated with intra-arterial thrombolytic therapy: A meta-analytical approach. *Neurosurgery* (1999); 45: 539-545

- Levy EI, Horowitz MB, Koebbe CJ, et al. Transluminal stent-assisted angioplasty of the intracranial vertebrobasilar system for medically refractory, posterior circulation ischemia: early results. *Neurosurgery* (2001); 48: 1215-21
- Levy EI, Hanel RA, Bendok BR, et al. Staged stent assisted angioplasty for symptomatic intracranial vertebrobasilar artery stenosis. *J Neurosurg* (2002); 97: 1294-1301
- Leyden E. Über die Thrombose der Basilararterie. *Z Klein Med* (1882); 5:165-185
- Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* (1994); 25:2220-2226
- Liebeskind DS, Schwartz ED, Cucchiara BL et al. Vertebrobasilar Thrombolysis with Intravenous Tirofiban: Case Report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2002); 13: 81-84
- Lindsberg PJ, Soinne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Happola O, Kaste M. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* (2004); 292: 1862-6
- Lutsep HL, Clark WM, Nesbit GM, Kuether TA, Barnwell SL. Intra-arterial suction thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2002); 23: 783-6.
- Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenoses and dissections. *Am J Neuroradiol* (2002a); 23:430-436
- Lylyk P, Cohen JE, Cerrato R, Ferrario A, Miranda C. Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg* (2002b); 97: 1306-1313
- Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A, Teal PA, Qureshi AI. North American clinical experience with the EKOS

- MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* (2003); 24: 534-538
- Malek AM, Higashida RT, Halbach VV, Phatouros CC, Meyers PM, Dowd CF. Tandem intracranial stent deployment for treatment of an iatrogenic, flow-limiting, basilar artery dissection: technical case report. *Neurosurgery* (1999); 45: 919-24
- Masson C, Krespy Y, Masson M, Colombani JM. Magnetic resonance imaging in basilar artery dissection. *Stroke* (1993); 24: 1264-1266
- Mathias K, Schlosser V, Reinke M. Katheterrekanalisation eines Subclaviaverschlusses. *Fortschr Roentgenstr.* (1980); 132: 346-347
- Mathias K, Bockenheimer S, von Reutern GM, Heiss HW, Ostheim-Dzerowycz W. Katheterdilatation hirnersorgender Arterien. *Radiologe* (1983); 23: 208-214
- Matsumoto K, Satoh K: Topical intra-arterial urokinase infusion for acute stroke, in Hacke W, del Zoppo GJ, Hirschberg M (eds): *Thrombolytic Therapy in Acute Stroke*. New York, Springer Publishing Co., 1991, pp 207-212
- Mayer TE, Mull M, Brueckmann HJ, Thron A. Local Intra-arterial Fibrinolysis in Vertebrobasilar Arterial Occlusion: Urokinase Versus Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Neuroradiology* (1995); 37 (Suppl.): 462-465
- Mayer TE, Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Brückmann H. Serial CT and MRI of Ischaemic Cerebral Infarcts: Frequency and Clinical Impact of Hemorrhagic Transformation. *Neuroradiology* (2000a) 42: 233-9
- Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, Missler U, Schulte-Altendorneburg G, Brückmann H. Dynamic CT Perfusion Imaging of Acute Stroke. *AJNR American J Neuroradiol* (2000b) 21: 1441-9

- Mayer TE, Hamann GF and Brueckmann HJ. Mechanical Extraction of a Basilar-Artery Embolus with the Use of Flow Reversal and a Microbasket. *New Engl J Medicine* (2002a); 347: 769-770
- Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann H. Treatment of basilar artery embolism with mechanical extraction device: necessity of flow reversal. *Stroke* (2002b); 33: 2232–2235
- Mayer TE, Hamann GF, Schulte-Altendorneburg G and Brueckmann H. Treatment of Vertebrobasilar Thromboembolism by a Coronary Waterjet Thrombectomy Device. (*AJNR American J Neuroradiol* - in press 2004)
- McDowell FH, Potes J, Groch S. The natural history of internal carotid and vertebral-basilar artery occlusion. *Neurology* (1963); 11: 153-157
- Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MJ et al. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *J.A.M.A.* (1964); 5: 119-120
- Möbius E, Berg-Dammer E, Kühne D, Nahser HC. Lokale intraarterielle Fibrinolyse: therapie der Wahl bei A. Basilarisverschluss mit progredientem Hirnstamminfarkt. *Aktuelle Neurologie* (1989); 16: 184-190
- Moebius E, Berg-Dammer E, Kuehne D, Nahser HC. Local thrombolytic therapy in acute basilar artery occlusion: experience with 18 patients. In: Hacke W, del Zoppe GJ, Hirschberg M, eds. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke* New York, Springer (1991); 213–215
- Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Ray A. Reconstruction technique in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol* (1997); 24: 30-44
- Mori T, Kazita K, Chokyu K, Mima T, Mori K. Short-term arteriographic and clinical outcome after cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebrobasilar and carotid atherosclerotic occlusive disease. *ANJR Am J Neuroradiol* (2000); 21: 249-54

- Morris PP, Martin EM, Regan J, Braden G. Intracranial deployment of coronary stents for symptomatic atherosclerotic disease. *ANJR Am J Neuroradiol* (1999); 20: 1688-1694
- Moscow NP, Newton TH. Angiographic implications in the diagnosis and prognosis of basilar artery occlusion. *AJR Am J Roentgenol.* (1973); 119: 597-604
- Motarjeme A, Keifer JW, Zuska AJ. Percutaneous transluminal angioplasty of the brachiocephalic arteries. *Am J Radiol* (1982); 138: 457-462
- Murphy KJ, Gailloud P, Venbrux A, Deramond H, Hanley D, Rigamonti D. Endovascular treatment of a grade IV transverse sinus dural arteriovenous fistula by sinus recanalization, angioplasty and stent placement: technical case report. *Neurosurgery* (2000); 46: 497-500
- Nahser HC, Henkes H, Weber W, Berg-Dammer E, Yousry TA, Kuhne D. Intracranial vertebrobasilar stenosis: angioplasty and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2000);21: 1293-301.
- Nakagawa Y, Matsuo S, Kimura T, Yokoi H, Tamura T, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Thrombectomy with AngioJet catheter in native coronary arteries for patients with acute or recent myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1999); 83: 994-999
- Nakayama T, Tanaka K, Kaneko M, Yokoyama T, Uemura K: Thrombolysis and angioplasty for acute occlusion of intracranial vertebrobasilar arteries: Report of three cases. *J Neurosurg* (1998); 88: 919-922
- Neuwelt EA. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery* (2004); 54: 131-140; discussion 141-142.
- Olbert F, Hanecka L (1978) Transluminal vascular dilatation with a modified dilatation catheter. In: Zeitler E, Grüntzig A, Schoop W (eds) *Percutaneous vascular recanalization.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 32-38

- Opatowsky MJ, Morris PP, Regan JD, Mewborne JD, Wilson JA. Rapid thrombectomy of superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *AJNR Am J Neuroradiol* (1999); 20: 414-417
- Patterson JR, Grabois M. Locked-in syndrome: Our view of 139 cases. *Stroke* (1986); 17: 758-764
- Pessin MS, Del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol* (1990); 13: 271-289
- Pfeiffer G, Thayssen G, Arlt A, Kunze K. Vertebrobasilar occlusion: Outcome with and without local intra-arterial fibrinolysis, in Hacke W, del Zoppo GJ, Hirschberg M (eds): *Thrombolytic Therapy in Acute Stroke*. New York, Springer Publishing Co., 1991, pp 216-220
- Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Smith WS, Mully TW, DeArmond SJ, Dowd CF, Halbach VV. Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery: technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* (1999); 44: 667
- Price RF, Sellar R, Leung C, O'Sullivan MJ. Traumatic vertebral arterial dissection and vertebrobasilar arterial thrombosis successfully treated with endovascular thrombolysis and stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* (1998); 19: 1677-1680
- Qureshi AI, Saad M, Zaidat OO, et al. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional procedures using a combination of antithrombotic agents including abciximab. *Stroke* (2002a); 33: 1916-1919
- Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, Kim SH, Ali Z, Yahia AM, Lopes DK, Boulos AS, Ringer AJ, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* (2002b); 51: 1319-1327, discussion 1327-1329

- Ramee SR, Schatz RA, Carrozza JP, et al. Results of the VeGAS I pilot study of the Possis AngioJet thrombectomy catheter. *Circulation* (1996); 94: I-619
- Rasmussen PA, Perl J, Barr JD, Markarian GZ, Katzan I, Silva C, Krieger D, Furlan AJ, Masaryk TJ: Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: An initial experience. *J Neurosurg* (2000); 92: 771-778
- Rentrop P, Blanke H, Karsch KR et al. Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch transluminale Rekanalisation und intrakoronare Streptokinase-Applikation. *Dtsch.Med. Wochenschr.* (1979); 104: 1438-1440
- Ringelstein EB, Zeumer H. Delayed reversal of vertebral artery blood flow following percutaneous transluminal angioplasty for subclavian steal syndrome. *Neuroradiology* (1984); 26: 189-198
- Rodes J, Bilodeau L, Bonan R, et al. Angioscopic evaluation of thrombus removal by the Possis AngioJet thrombectomy catheter. *Cathet Cardiovasc Diagn* (1998); 43: 338-343
- Ross GJ, Ferraro F, DeRiggi L, Scotti LN. Spontaneous healing of basilar artery dissection: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* (1994); 18: 292-294
- Saeki, N., A. Rhoton. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J. Neurosurg.* (1977); 563-578.
- Scarrow AM, Williams RL, Jungreis CA, Yonas H, Scarrow MR. Removal of a thrombus from the sigmoid and transverse sinuses with a rheolytic thrombectomy catheter. *AJNR Am J Neuroradiol* (1999); 20: 1467-1469
- Schumacher M, Kraft S, Siekmann R. Is local intra-arterial fibrinolysis contraindicated in elderly patients with cerebral artery occlusion? *Neuroradiology* (1998); 40: 822-826.
- Schroth G., A. Berlis, T. Mayer, L. Remonda, C. Brekenfeld, C. Ozdoba, R., Wiest, J. Slotboom. Interventionelle neuroradiologische Techniken zur frühen Behandlung des Schlaganfalles (2003); *Therapeutische Umschau* 60: 569-583

- Sharafuddin MJA, Hicks ME, Jenson ML, et al. Rheolytic thrombectomy with use of the AngioJet-F105 catheter: preclinical evaluation of safety. *J Vasc Interv Radiol* (1997); 8: 939–945
- Siekert RG, Millikan CH. Studies in cerebrovascular disease: Part II—Some clinical aspects of thrombosis of the basilar artery. *Proc Mayo Clin.* (1955); 30: 93-100
- Silva JA, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Lansky AJ, Ansel GM, Dolmatch BL, Glickman MH, Stainken B, Ramee E, White CW. Rheolytic thrombectomy in the treatment of acute limb-threatening ischemia: Immediate results and six-month follow-up of the multicenter AngioJet Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* (1998); 45: 386-393
- Stahr P, Rupprecht H-J, Voightlander T, Post F, Otto M, Erbel R, Meyer J. A new thrombectomy catheter device for the disruption of thrombi. An in vitro study. *Cathet Cardiovasc Intervent* (1999); 47: 381-389
- Stephens, R.B., D.L. Stilwell. *Arteries and veins of the human brain.* Springfield: Charles C. Thomas, 1969
- Stopford, J.S.B. The arteries of the pons and medulla oblongata. Part I. *J. Anat. Physiol.* (1916a); 50: 131-163.
- Stopford, J.S.B. The arteries of the pons and medulla oblongata. Part II. *J. Anat. Physiol.* (1916b); 50; 255-280.
- Straub, H. Einfluss der Therapiedauer und der Therapieindikationen auf die Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen bei der Streptokinasetherapie. In: *Fibrinolytische Therapie.* Hrsg.: Trübestein, G., F. Etzel, Schattauer, Stuttgart-New York 1983
- Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* (1997); 42: 857-865
- Sussmann B, Fitch TH. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *J.A.M.A.* (1958); 14: 1705-1709

- Takahashi M, Tamakawa Y, Kishikawa T, Kowada M. Fenestration of the basilar artery. Report of three cases and review of the literature. *Radiology*. (1973); 109: 79-82
- Tendera M, Wojakowski W. Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events. *Thromb Res* (2003); 110: 355-359.
- The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* (2000); 31: 601-609
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* (1995); 333: 1581-1587
- Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis. Outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* (2000); 55: 490-497
- Thompson JR, Simmons CR, Hasso AN, Hinshaw DB Jr. Occlusion of the intradural vertebrobasilar artery. *Neuroradiology*. (1978); 4: 219-229
- Thron, A.K. *Vascular anatomy of the spinal cord*. Berlin, Heidelberg, Wien, New York: Springer, 1988.
- Tillet WS, Johanson AJ, McCarty WR. Intravenous infusion of streptococcal fibronolytic principle (Streptokinase) into patients. *J. Clin. Invest.* (1955); 34: 169-185
- Tilsner V, Witte G. Effectiveness of intra-arterial plasminogen application in combination with percutaneous transluminal angioplasty or catheter assisted lysis in patients with chronic peripheral occlusive disease of the lower limbs. *Hemostasis* (1988); 18 (Suppl 1): 139-156
- Tsai FY, Berberian B, Matovich V, Lavin M, Alfieri K: Percutaneous transluminal angioplasty adjunct to thrombolysis for acute middle cerebral artery rethrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* (1994); 15: 1823-1829

- Uchiyama N, Kida S, Watanabe T, Yamashita J, Matsui O. Improved cerebral perfusion and metabolism after stenting for basilar artery stenosis: technical case report. *Neurosurgery* (2001); 48: 1386-91
- Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S. Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* (1998); 29: 2568-2574
- UPET-Study Group, Urokinase pulmonary embolism trial: phase I: a cooperative study. *J.Am.Med.Ass.* (1970); 214: 2163-2168
- Vallee JN, Crozier S, Guillevin R, Obadia M, Lo D, Barragan-Campos HM, Samson Y, Chiras J. Acute basilar artery occlusion treated by thromboaspiration in a cocaine and ecstasy abuser. *Neurology* (2003); 61(6): 839-841.
- Van den Kleef E, Kunnen J, Truyen L, Heytens L: Postpartum dissecting aneurysm of the basilar artery. *Stroke* (1992); 23: 114-116
- 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: 604-607
- Verstraete M, Vermeylen J, amery J et al.: Thrombolytic therapy with streptokinase using a standard dosage scheme. *Br.Med.J.* (1966); 1: 454-456
- Vesely TM, Williams D, Weiss M, Hicks M, Stainken B, Matalon T, Dolmatch B. Comparison of the AngioJet rheolytic catheter to surgical thrombectomy for the treatment of thrombosed hemodialysis grafts. *J Vasc Interven Radiol* (1999); 10: 1195-1205
- von Kummer R, Brandt T, Müller-Küppers M et al.: (1995) Thrombolytic therapy of basilar artery occlusion: Preconditions for recanalization and good clinical outcome. In: Yamaguchi T (ed) *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III*. Springer Verlag Tokyo

- von Kummer R, Forsting M, Sartor K, Hacke W: Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke; in Hacke W, del Zoppe GJ, Hirschberg M (eds): *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*. Berlin, Springer, 1991, pp 161-167
- Wagner H-J, Muller-Hulsbeck S, Pitton MB, Weiss W, Wess M. Rapid thrombectomy with a hydrodynamic catheter- results from a prospective, multicenter trial. *Radiology* (1997); 205: 675-681
- Wagner S, Hamann GF. Experimental microvascular and clotting changes - significance for acute stroke therapy. *Nervenarzt* (2003); 74: 123-132
- Wallace RC, Furlan AJ, Moliterno DJ, Stevens GHJ, Masaryk TJ, and Perl J II. Basilar Artery Rethrombosis: Successful Treatment with Platelet Glycoprotein IIB/IIIa Receptor Inhibitor. *AJNR Am J Neuroradiol* (1997); 18: 1257–1260
- Weber W, Henkes H, Kühne D. Endovascular treatment of intracranial aneurysms facilitated by stent deployment to the basilar artery. *Nervenarzt* (2000); 71: 843-848
- Weber W, Henkes H, Berg-Dammer E, Esser J, Kühne D. Cure of a direct carotid cavernous fistula by endovascular stent deployment: case report. *Cerebrovascular disease* (2001); 12: 272-275
- Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Schulte-Altendorneburg G, Brueckmann H, Kuehne D. Efficacy of stent-angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. (*ECR European Journal of Radiology* - in press 2004a)
- Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Schulte-Altendorneburg G, Brueckmann H, Kuehne D. Stent-Angioplasty of intracranial vertebral and basilar artery stenoses in symptomatic patients- (*AJNR American J Neuroradiol* - in review 2004b)

- Whisenant BK, Baim DS, Kuntz RE, Garcia LA, Ramee SR, Carrozza JP. Rheolytic thrombectomy with the Possis AngioJet: Technical considerations and initial clinical experience. *J Invasiv Cardiol* (1999); 11
- Whitaker JN. Medical and endovascular therapy for intracranial atherosclerotic vascular disease. *Arch Neurol* (2001); 58: 1692-1693
- Wijdicks EFM, Scott JP. Outcome in patients with acute basilar artery occlusion requiring mechanical ventilation. *Stroke* (1996); 27: 1301–1303
- Wikholm G. Transarterial embolectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* (2003); 24: 892–894 <http://www.neurology.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=ajnr&resid=24/5/892>
- Wityk R, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* (1996); 27: 1974-80
- Wolpert SM, Brückmann H, Greenlee R et al.: Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR* (1993); 14: 3-13
- Wu, JH, Diamond SL: Tissue plasminogen activator (tPA) inhibits plasmin degradation of fibrin: A mechanism that slows tPA-mediated fibrinolysis but does not require alpha-2-antiplasmin or leakage of intrinsic plasminogen. *J Clin Invest* (1995); 95: 2483-2490
- Yu W, Binder D, Foster-Barber A, Malek R, Smith WS, Higashida RT. Endovascular embolectomy of acute basilar artery occlusion. *Neurology*. (2003); 61(10): 1421-3.
- Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K: Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaristhrombose. *Dtsch Med Wochenschr* (1982); 107: 728-731
- Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB: Local intra-arterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* (1983a); 4: 401-404

- Zeumer H, Ringelstein EB, Hacke W. Gefäßrekanalisierende Verfahren der interventionellen Neuroradiologie. *Fortschr Roentgenstr* (1983b); 139: 467-475
- Zeumer, H. Vascular recanalising technique in interventional neuroradiology. *J. Neurol.* (1985); 231: 287-294.
- Zeumer H, Freitag HJ, Gryska U, Neunzig HP: Local intra-arterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion. *Neuroradiology* (1989); 31: 336-340
- 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 (rTPA). *Neuroradiology* (1993); 35: 159-162
- Zeymer U, Schroder R, Machnig T, Neuhaus KL. Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* (2003); 146: 686-691