UNIVERSITÄT HAMBURG

Asklepios Klinik Altona
Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie
Fachbereich Neuroradiologie

Professor Doktor Bernd Eckert

Bridging Therapie bei akutem vertebrobasilären Verschluss mit intravenösem Glycoprotein 2b/3a-Inhibitor und folgender endovaskulärer Therapie: Eine Multicenter Studie mit 120 Patienten.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Felix Herbert Christian Butscheid
aus Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.05.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. B. Eckert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Röther

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. U. Grzyska

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung **5**
1.1 Epidemiologie 5
1.2 Anatomie der A. basilaris 5
1.3 Klinik 6
1.4 Diagnostik 6
1.5 Behandlungsfaktoren 7
1.6 Entwicklung der Therapie des vertebrobasilären Verschlusses 7
1.7 Ziele der Studie 9

2. Material und Methoden **10**
2.1 Behandlungskohorte 10
2.2 Präprozedurale Behandlung 10
2.2.1 Einschlusskriterien
2.2.2 Ausschlusskriterien
2.2.3 Indikation
2.3 Prozedurale Behandlung 10
2.3.1 Glykoprotein 2b/3a-Inhibitoren
2.3.2 Lokale intraarterielle Fibrinolyse mit rt-PA
2.3.3 PTA/Stent
2.3.4 Penumbra System
2.4 Postprozedurale Behandlung 12
2.5 Auswertung 13
2.5.1 Zeitintervalle
2.5.2 National Institute of Stroke Scale
2.5.3 Modified Rankin Scale
2.5.4 Interne und externe Patientenaufnahme
2.5.5 Diagnose des vertebrobasilären Verschlusses
2.6 Daten der intraarteriellen Intervention 15
2.6.1 Verschlusstyp
2.6.2 Intraarterieller Interventionsmodus
2.6.3 Rekanalisation
2.7 Blutungskomplikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen 16
2.8 Statistische Analyse 17
2.8.1 Hauptanalyse
2.8.2 Subanalyse 1: Outcome der externen Patienten
2.8.3 Subanalyse 2: Endovaskulärer Behandlungserfolg

3. Ergebnisse **18**
3.1 Behandlungsfaktoren 18
3.1.1 Geschlecht und Alter
3.1.2 NIHSS und Bewusstseitsstörung
3.1.3 Aufnahmemodus
3.1.4 Angiologischer Befundnachweis vor Intervention
3.1.5 Behandlungsintervalle
3.1.6 Behandlungsintervall/Bewusstseinsstörung
3.1.7 Verschlusstyp
3.1.8 GP-Inhibitor
3.1.9 Endovaskuläre Behandlung
3.1.10 Rekanalisationserfolg

3.1.11 Blutungskomplikationen
3.2 Outcome 24
3.2.1 Outcome gesamt
3.2.2 Follow-up
3.3 Behandlungsfaktoren/Outcome 25
3.3.1 Subanalyse: Outcome Alter
3.3.2 Subanalyse: Outcome Geschlecht
3.3.3 Subanalyse: Outcome Zeit bis zur Angiographie
3.3.4 Subanalyse: Outcome Zeit bis zur Angiographie
3.3.5 Subanalyse: Outcome Bewusstseinsstörung
3.3.6 Subanalyse: Outcome Verschlusstyp
3.3.7 Subanalyse: Outcome GP2b/3a-Inhibitor
3.3.7.1 Blutungskomplikationen
3.3.8 Subanalyse: Outcome Aufnahmemodus
3.3.9 Subanalyse: Outcome Rekanalisation
3.3.10 Subanalyse: Outcome endovaskuläre Behanlung
3.4 Komplikationen 30
3.4.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
3.4.2 Extrakranielle Blutungen
3.4.3 Intrakranielle Blutungen
3.5 Statistische Analyse 31
3.6 Subanalyse: Interne Aufnahme vs. externe Aufnahme 32
3.7 Subanalyse: Externe Patienten 33
3.7.1 Statistische Subanalyse externe Patienten
3.8 Subanalyse: LIF gegen LIF/Mechanik 35

4. Diskussion 36
4.1 Hintergrund und Ziele der Studie 36
4.2 Ergebnisse 37
4.2.1 Zeit bis zur Angiographie
4.2.2 Neurologischer Aufnahmebefund
4.2.3 Verschlusstyp
4.2.4 Aufnahmemodus
4.2.5 Rekanalisationserfolg
4.2.6 Endovaskuläre Behandlung
4.2.7 GP2b/3a-Inhibitoren
4.3 Behandlungskonzepte des vertebrobasilären Verschlusses 43
4.4 Limitationen 48
4.5 Schlussfolgerungen 48

5. Zusammenfassung 50

6. Abkürzungsverzeichnis 51

7. Literaturverzeichnis 52

8. Danksagung 57

9. Lebenslauf 58

10. Eidesstattliche Erklärung 59

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die häufig zu einer schweren Behinderung führt. Nach Abschätzung der Weltgesundheitsorganisation ist der Schlaganfall weltweit die Todesursache Nummer zwei mit geschätzten 5,5 Millionen Todesfällen im Jahre 2002 (Heuschmann et al. 2010); zudem ist der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen für erworbene Behinderungen. Jährlich erleiden in Deutschland ca. 198.000 Menschen einen Schlaganfall. Das entspricht einer Inzidenz von 2,4/1000 Einwohner (Ringelstein et al. 2008).
Innerhalb der ischämischen Schlaganfälle ist das hintere Stromgebiet in 20% der Fälle betroffen (Turney et al. 1984). Weimar et al. publizierten 2006 die Inzidenz von Gefäßverschlüssen bei Patienten mit einem Hirninfarkt. Von 4157 Patienten wiesen 4,1% einen vertebrobasilären Gefäßverschluss auf.
Der akute vertebrobasiläre Verschluss (VBV) ist definiert als Verschluss der A. basilaris oder als Verschluss beider distalen Aa. vertebrales (V4-Segment). Der unilaterale Verschluss einer A. vertebralis gilt nicht als VBV. Er wird bestätigt durch eine Katheterangiographie und ist mit einer Mortalitätsrate von fast 90% assoziiert, wenn er lediglich mit antithrombotischer Therapie (Heparin, Acetylsalicylsäure) behandelt wird (Labauge et al. 1981, Hacke et al. 1988). Weitere Studien bestätigten das schlechte Outcome von Patienten mit VBV bei spontanem Verlauf oder antithrombotischer Therapie (Kubik und Adams 1946, Archer und Horenstein 1977, Devuyst et al. 2002). Aktuelle Studien bestätigen diese Zahlen. Eine systematische Analyse von Outcomedaten bei Patienten mit VBV zeigte, dass kaum Chancen auf ein gutes Outcome bestanden (2%), wenn eine Rekanalisation mittels intravenöser Fibrinolyse (IVT) oder lokaler intraarterieller Fibrinolyse (LIF) nicht gelang (Lindsberg und Mattle 2006).

1.2 Anatomie der A. basilaris

Die A. basilaris geht aus der Vereinigung der beiden Vertebralarterien am pontomedullärem Übergang hervor. Sie verläuft auf dem Clivus bis zum Oberrand des Pons, wo sie sich in ihre Endäste, die Aa. cerebri posteriores (ACP) aufteilt. Die A. cerebelli inferior anterior geht gewöhnlich innerhalb eines Zentimeters nach Beginn der A. basilaris ab und versorgt Teile der Medulla oblongata, des unteren Pons, des mittleren Pedunculus cerebellaris und Teile der Kleinhirnunterfläche. Aus ihr geht auch die A. labyrinthi hervor, die das Innenohr mit Hör- und Gleichgewichtsorgan versorgt. Aus dem mittleren Teil der A. basilaris gehen die Aa. pontis hervor, die mit paarweise penetrierenden und kurzen und langen umlaufenden Ästen die Brücke versorgen. Die A. cerebelli superior ist ein sehr konstantes Gefäß, das meist kurz unterhalb der Basilarisbifurkation entspringt und feine Äste zum oberen Pons abgibt und das dorsolaterale Mittelhirn, den oberen Pedunculus cerebellaris und die Oberseite des Kleinhirns versorgt. Das obere Mittelhirn und der Thalamus erhalten ihre Blutversorgung über kleine Äste der A. thalamoperforans posterior aus dem Basilariskopf oder den P1-Segmenten der ACP (Bähr et al. 2003). Manchmal werden ipsilateraler und kontralateraler Thalamus aus einem Ast versorgt, Arterie von Percheron (Michalski et al. 2009). Die ACP versorgt die medialen Anteile des Temporal- und Okzipitallappens. Wichtig für die Kollateralversorgung ist außerdem der Ramus communicans posterior, der die Verbindung zwischen der distalen A. carotis und der proximalen ACP darstellt, und somit eine wichtige Verbindung vom vorderen zum hinteren Stromgebiet darstellt.

Im Gegensatz zum vorderen arteriellen Stromgebiet zeigt das hintere arterielle Stromgebiet eine hohe Rate an Normvarianten auf (Tatu et al. 1996). So gibt es meist eine dominante A. vertebralis und manchmal mündet sogar nur eine Vertebralarterie in die A. basilaris. Ebenso ist der Circulus arteriosus willisi häufig von anlagebedingten Varianten betroffen. So können ein oder beide Ramus communicans posteriores fehlen oder es liegt ein embryonaler Abgang der ACP aus der A. carotis vor. In beiden Fällen ist die kollaterale Versorgung aus dem vorderen Stromgebiet vermindert, wenn ein proximaler Basilarisverschluss vorliegt.
Die A. basilaris wird in drei Abschnitte eingeteilt (Archer und Horenstein 1977). Der proximale Anteil geht vom Zusammenfluss der beiden Vertebralarterien bis zum Abgang der A. cerebelli inferior anterior. Der mittlere reicht vom Abgang der A. cerebelli inferior anterior bis zur A. cerebelli superior und der distale Abschnitt geht vom Abgang der A. cerebelli superior bis zur Aufteilung in die Aa cerebri posteriores.

1.3 Klinik

Aufgrund unterschiedlich ausgeprägter Kollateralen, verschiedener Thrombusgröße und -lokalisation stellen sich Patienten mit einem VBV mit den unterschiedlichsten Hirnstammsymptomen, unspezifischen Symptomen und unterschiedlicher Dynamik vor. Richtungsweisend für einen VBV ist eine Hemi- oder Tetraparese in Kombination mit Hirnnervenausfällen und einer fakultativen Bewusstseinsstörung.

Einerseits kommt zu es einer progredienten Symptomatik über mehrere Stunden oder sogar Tage, auch mit einer Serie von transienten ischämischen Attacken. Andererseits gibt es VBV mit akutem, fulminantem Beginn. Ersteres wäre typisch für eine langsam stenosierende proximale Basilarisatheromatose mit guten Kollateralen, während das zweite Szenario typisch für einen großen Embolus wäre, der die distale A. basilaris schlagartig verlegen würde (Baird et al. 2004).
An unspezifischen Symptomen präsentieren die betroffenen Patienten Sehstörungen, Kopf- und Nackenschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Spezifische neurologische Symptome beinhalten eine Bewusstseinsstörung, Hemiparese oder asymmetrische Tetraparese, Ataxie, Pupillenstörungen, Augenbewegunsstörungen inklusive Nystagmus, Facialisparese, Sensibilitätsstörungen, Dysphagie, Dysarthrie und Anarthrie.

1.4 Diagnostik

Der Verdacht auf einen VBV ist eine Notfallsituation, die die sofortige Darstellung des Gehirns und des vertebrobasilären Stromgebietes erfordert. Die erforderliche Bildgebung ist eine zerebrale Computertomographie (CCT) mit einer CT-Angiographie (CTA) oder entsprechend eine zerebrale Kernspintomographie (MRT) mit MR-Angiographie (MRA). Während die CCT und CTA innerhalb von Minuten einen VBV mit hoher Sicherheit darstellen können, ist die Darstellung in der Kernspintomographie (MRT) problematisch. Zwar ist die MRT in ihrer Sensitivität bezüglich einer intrakraniellen Blutung dem CCT ebenbürtig und bezüglich der Darstellung einer Ischämie in der hinteren Schädelgrube überlegen, aber sie hat neben dem Zeitverlust durch die Dauer der Untersuchung mehr Probleme mit Bewegungsartefakten und ein stark erschwertes Monitoring des schwer kranken Patienten. Zusätzlich problematisch ist die Technik der MRA, die häufig als Time of flight-Sequenz gefahren wird, die typischerweise eine Stenose überschätzt und nicht

sicher zwischen einer hochgradigen Stenose und einem Verschluss unterscheiden kann (Eckert 2005).

1.5 Behandlungsfaktoren

Folgende Behandlungsfaktoren haben sich für das Outcome eines Patienten mit VBV als wichtig herausgestellt:

1. Erfolgreiche Rekanalisation der A. basilaris (Hacke et al. 1988, Brandt et al. 1996, Arnold et al. 2004)
2. Zeitintervall bis zur Therapie (Eckert et al. 2002b)
3. Schwere des klinischen Syndroms, insbesondere Bewusstseinsstörung (Devuyst et al. 2002, Schonewille et al. 2009)
4. Ätiologie des Verschlusses (Embolie oder Atherothrombose) (Eckert et al. 2002b)
5. Auftreten einer Reokklusion (Burgin und Alexandrov 2001, Alexandrov und Grotta 2002, Qureshi et al. 2004)

1.6 Entwicklung der Therapie des vertebrobasilären Verschlusses

In den frühen 1980er Jahren wurde das Verfahren der lokalen intraarteriellen Fibrinolyse (LIF) entwickelt und Fallstudien publiziert (Zeumer et al. 1982, Zeumer et al. 1983). Hacke et al. veröffentlichten dann 1988 eine Studie, die das Outcome bei konservativer Behandlung von 22 Patienten mit der LIF von 43 Patienten mit VBV verglich. In der LIF-Gruppe konnten 19 Patienten rekanalisiert werden. Alle Patienten mit verbleibendem VBV verstarben aber 14 der erfolgreich rekanalisierten Patienten überlebten. In der konservativ behandelten Gruppe lag die Mortalität bei 86%. Weitere Studien zur LIF wurden durchgeführt doch es verblieb eine Mortalität von ca. 60% bis 67% mit einer Rekanalisationsrate von ca. 65% bis 70% (Levy et al. 1999, Eckert et al. 2002).

Da die Länge der Interventionszeit der LIF bis zur Rekanalisation der A. basilaris (Rekanalisationszeit unter LIF) von im Durchschnitt 90 Minuten (Eckert et al. 2003) als problematisch lang erkannt wurde, versuchte man durch zusätzliche Medikamente, die Rekanalisation zu beschleunigen.

Als Fibrinolytikum wurde rt-PA eingesetzt, das keine direkte fibrinolytische Wirkung entfaltet, sondern indirekt wirkt, indem es im Plasma vorhandenes Plasminogen in Plasmin umwandelt. Plasmin ist eine Protease, die Fibrin spaltet, im Plasma aber nur eine kurze Halbwertszeit besitzt.

Es entstand ein neues Konzept, während der LIF gleichzeitig mit rt-PA das Substrat Plasminogen als Lys-Plasminogen zu geben, um die fibrinolytische Kraft zu erhöhen.

1996 veröffentlichten Freitag et al. die Ergebnisse einer zusätzlichen lokalen Gabe von Lys-Plasminogen während der LIF und konnten zeigen, dass die mittlere Zeit bis zur vollständigen Rekanalisation der A. cerebri media von 90 Minuten auf 60 Minuten verkürzt wurde und dies gleichzeitig mit einem verbessertem Outcome der Patienten verbunden war. So lag ein gutes Outcome in der der Lys-Plasminogen-Gruppe bei 60% der Patienten vor und die Mortalität lag bei 5%. In der Kontrollgruppe hatten 40% ein gutes Outcome und 25% verstarben. Da die Herstellung von Lys-

Plasminogen jedoch eingestellt wurde, konnte keine weitere Behandlung und Forschung damit durchgeführt werden.

Ein zweiter Versuch die Rekanalisationtszeit unter LIF medikamentös zu beschleunigen wurde nun mit einem Glycoprotein 2b/3a-Inhibitor (GP-Inhibitor) unternommen (Qureshi et al. 2000), der bereits erfolgreich in der Kardiologie bei koranaren Interventionen eingesetzt worden war (Bartorelli et al. 1999).

Die GP-Inhibitoren blockieren nahezu vollständig den GP-2b/3a-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche und unterbinden damit die Thrombozytenaggregation und nachfolgende koagulatorische Prozesse (Eckert et al. 2002c). Deshalb lässt sich mit den GP-Inhibitoren eine In-Stentthrombose und Reokklusion des wiedereröffneten Gefäßes wirksam verhindern. Zudem sind die GP-Inhibitoren in der Lage Fibrinogen vom GP-2b/3a-Rezeptor zu verdrängen und dadurch die Thrombolyse besonders von frisch entstandenen Thromben zu unterstützen. Dies wurde bereits in kardiologischen Interventionen beschrieben (Gold et al. 1997, Bartorelli et al. 1999). Zusätzlich vermögen die GP-Inhibitoren die Thrombinmenge auf der Oberfläche der Thrombozyten zu reduzieren. Tierexperimentell (Abumiya et al. 2000, Choudri et al. 1998) und bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Hamm et al. 1999, Neumann et al. 1998) konnte nachgewiesen werden, dass durch GP-Inhibitoren distal der Gefäßobstruktion die Mikrozirkulation verbessert wurde.

Hierzu veröffentlichten Eckert et al. 2002 einen Fallbericht über 3 Patienten bei denen eine Rekanalisation erfolgreich mit einem GP-Inhibitor und rt-PA durchgeführt werden konnte ohne die befürchteten Blutungskomplikationen.

Im Falle eines atherothrombotischen Verschlusses bei vorbestehender Stenose wurde in der gleichen Sitzung ergänzend eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) durchgeführt, um dem häufig beobachteten Phänomen von Rethrombosen, mit entsprechender klinischer Verschlechterung des Patienten, nach atherothrombotischen VBV zu begegnen. Auch diese Technik wurde wie die GP-Inhibitorbehandlung und das Stenting von residuellen Stenosen nach erfolgreicher Rekanalisierung durch LIF aus der Kardiologie (Ueda et al. 1998) übernommen.

Zu diesem Behandlungskonzept (PTA, Stent) des atherothrombotischen Verschlusses infolge einer vorbestehenden Stenose im vertebrobasilären Stromgebiet veröffentlichte Eckert et al. 2005 die Studie:
Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: Combined local **F**ibrinolysis and intravenous **a**bciximab in acute vertebrobasilar **s**troke **t**reatment (FAST): results of a multicenter study.
In dieser Studie wurden 47 Patienten mit einem VBV in der FAST-Kohorte nach folgendem Protokoll behandelt. Sie erhielten zunächst Abciximab (GP-Inhibitor) i.v. und dann folgte eine LIF. Zusätzlich wurden hochgradige Stenosen mit einem PTA/Stenting behandelt. Die FAST-Kohorte wurde dann mit einer retrospektiven Kohorte (N=41) verglichen, die lediglich mit einer LIF behandelt worden waren. Während in der LIF-Kohorte die Mortalität bei 68% lag, erreichte die FAST-Kohorte eine signifikant niedrigere Mortalität von 38%. Die Rekanalisationsraten (TIMI 2 und 3, TIMI-Klassifikation siehe Seite 16) lagen zwar in beiden Kohorten um 70% aber in der FAST-Kohorte war die vollständige Rekanalisation (TIMI 3) deutlich häufiger erreicht

worden (45% gegenüber 22%). Gleichzeitig konnte ein gutes Behandlungsergebis häufiger erreicht werden (34% gegenüber 17%).

Ein anderer Ansatz zur Beschleunigung der Therapie eines VBV, insbesondere an Kliniken ohne die Möglichkeit der interventionellen Therapie, war die intravenöse Thrombolyse. Der Vorteil dieses Therapieverfahrens ist neben dem schnelleren Therapiebeginn die größere Verfügbarkeit dieser Therapiemethode, da keine invasiv tätige neuroradiologische Abteilung notwendig ist (Lindsberg und Mattle 2006). 1996 wurde rekombinanter tissuse plasminogen activator (rt-PA) zur Behandlung des akuten Schlaganfalls innerhalb des drei Stunden Zeitfensters zugelassen (Roth el al. 2009). Die frühen Studien zur intravenösen rt-PA-Thrombolyse hatten überwiegend Patienten mit einem Hirninfarkt im vorderen Stromgebiet eingeschlossen (NINDS rt-PA Stroke Study Group 1995, Hacke et al. 1998), so dass sie bezüglich des Outcome der Patienten mit VBV keine Aussage machen konnten. Erst im Verlauf wurden Studien über die intravenöse Thrombolyse (IVT) speziell des hinteren Stromgebietes veröffentlicht.
Grond et al. 1998 untersuchten bei zwölf Patienten, bei denen klinisch ein Hirninfarkt im vertebrobasilären Stromgebiet diagnostiziert worden war, das Behandlungsergebnis. Die Patienten wurden im drei-Stunden-Zeitfenster mit einer IVT behandelt. Bei zehn Patienten konnte ein gutes Outcome (Barthel Index Score 100 oder prämorbider Ausgangsbefund) festgestellt werden, während ein Patient eine intrakranielle Blutung erlitt.
Lindsberg et al. veröffentlichten 2004 die Daten von 50 Patienten bei denen ein VBV mittels MRA diagnostiziert und eine IVT durchgeführt worden war. Nach einem Jahr waren 23 (46%) Patienten verstorben und 15 (30%) Patienten hatten ein gutes Outcome erreicht (Modified Rankin Scale (mRS) 0-2).

1.7 Ziele der Studie

In vor vorliegenden Untersuchung sollten zum einen die Behandlungsergebnisse (Rekanalisationsrate, Blutungsrate und Outcome) der FAST-Studie (Eckert et al. 2005b) in einem größeren Kollektiv überprüft werden. Hierzu sollten die relevanten Behandlungsfaktoren wie klinischer Ausgangsbefund, Zeitintervalle, Rekanalisationserfolg, Blutungskomplikationen und klinischer Behandlungserfolg (Outcome) erfasst und statistisch analysiert werden.

Zum anderen sollten die neuen mechanischen Verfahren (Penumbra System) bezüglich ihrer Auswirkung auf die Rekanalisationsrate, Outcome der Patienten und ihrer Komplikationsrate (intrakranielle Blutungen) untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Behandlungskohorte

In eine retrospektive Studie wurden 120 konsekutive Fälle mit akutem VBV aus vier neuroradiologischen Behandlungszentren (Asklepios Klinikum Altona N=36, Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf N=39, Universitätskrankenhaus Kiel N=31, Universitätskrankenhaus Lübeck N=14) im Zeitraum vom 01.05.2004 bis zum 01.07.2008 eingeschlossen.

2.2 Präprozedurale Behandlung

Bei Patienten mit einem akuten Hirnstammsyndrom erfolgte die Aufnahme entweder in einem peripheren Krankenhaus (extern) oder direkt in der Notaufnahme des neuroradiologischen Behandlungszentrums (intern). Es wurde nach der initialen Notfallversorgung eine zerebrale Computertomographie (CCT) und Gefäßdiagnostik des vertebrobasilären Hirnstromgebietes (CT-Angiographie (CTA) oder eine MR-Angiographie (MRA)) durchgeführt. Hierdurch wurde eine intrakranielle Blutung oder ein ausgedehnter bereits demarkierter Hirnstamminfarkt ausgeschlossen und ein vertebrobasilärer Verschluss (VBV) bestätigt. Externe Patienten wurden dann nach Rücksprache in das neurovaskuläre Zentrum zur Intervention verlegt. Eine Intubation erfolgte gemäß des Zustandes des Patienten, spätestens jedoch zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA).

2.2.1 Einschlusskriterien

Behandelt wurden Patienten mit klinischen Symptomen eines akuten Hirnstamminfarktes bei denen ein akuter VBV mittels CTA oder MRA festgestellt worden war. Damit eine Behandlung durchgeführt wurde, mussten die Hirnstammreflexe noch erhalten gewesen sein. Eine Altersbeschränkung gab es nicht.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einem in der CCT bereits deutlich demarkierten, ausgedehnten Hirnstamminfarkt wurden nicht fibrinolytisch behandelt. Zeigte das CCT geringe ischämische Läsionen im Zerebellum oder demarkierte Teilinfarkte im Territorium der A. cerebri posterior wurden die Patienten nicht von der Behandlung ausgeschlossen.

2.2.3 Indikation

Die Indikation zu einer LIF wurde im Konsens zwischen behandelndem Neurologen und Neuroradiologen gestellt.

2.3 Prozedurale Behandlung

Nach klinischer Diagnose eines VBV und Bestätigung durch eine Angiographie (CTA, MRA) stellte der behandelnde Arzt nach Kontaktaufnahme mit dem Neuroradiologen gemeinsam die Indikation zu einer LIF. Sofort nach Indikationsstellung erfolgte der Beginn der intravenösen GP-Inhibitortheraphie. Nach Gabe des GP-Inhibitorbolus wurde eine kontinuierliche intravenöse GP-Inhibitorgabe (Bridging-Therapie) angeschlossen und der Patient zur interventionellen Therapie verlegt.

Vor Beginn der diagnostischen DSA wurde der Patient intubiert. Musste der Patient noch aus einem peripheren Krankenhaus verlegt werden, wurde die Intubation entweder bereits extern vorgenommen oder kurz vor der DSA intern durchgeführt.
Im Anschluss wurde die diagnostische DSA durchgeführt und bei Bestätigung des VBV eine endovaskuläre Therapie mit LIF und optional zusätzlicher mechanischer Therapie eingeleitet.

2.3.1 Glykoprotein 2b/3a-Inhibitoren

Als GP-Inhibitoren wurden Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid eingesetzt.
Die Therapie mit Abciximab wurde mit 0,25 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion mit direkt anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 0,125 µg/kg Körpergewicht pro Minute durchgeführt.
Tirofiban (Lösung 50 µg/ml davon 2 ml/10 kg KG; 0,2 ml/kg KG = 10 µg/kg KG) wurde mit 10 µg/kg Körpergewicht als intravenöser Bolus gegeben und dann mit 10 µg/kg Körpergewicht pro Stunde intravenös infundiert.
Eptifibatid wurde mit 180 µg/kg Körpergewicht als intravenöser Bolus gegeben und anschließend eine Dauerinfusion intravenös mit 2,0 µg/kg Körpergewicht pro Minute begonnen.
Da nur ein Patient Eptifibatid erhalten hatte und der pharmokologische Mechanismus ähnlich dem Tirofibans ist wurden beide Medikamente in einer Gruppe zusammengefasst.
Nach der Intervention wurde die Infusionstherapie abhängig vom Interventionserfolg fortgesetzt. Bei vollständiger Rekanalisation wurde die Infusion beendet. Bei inkompletter Rekanalisation wurde die Infusion für mehrere Stunden bis maximal 24 Stunden fortgesetzt. Wenn ein Stent eingesetzt worden war, wurde die Infusion bis zum Beginn der dualen Plättchenhemmung mit Acetylsalizylsäure und Clopidogrel fortgesetzt.

2.3.2 Lokale intraarterielle Fibrinolyse mit rt-PA

In der Angiographie wurde zunächst eine diagnostische DSA durchgeführt und der VBV bestätigt.
Dann wurde das betroffene Gefäß superselektiv durch einen Mikrokatheter sondiert und rt-PA in den Ort des Gefäßverschlusses gegeben (20 mg pro Stunde). Angiographische Kontrollserien wurden alle 15 Minuten angefertigt. Heparin wurde nur zur Katheterspülung eingesetzt (500 IE pro Stunde) mit einer maximalen Dosis von 2000 IE.
In Einzelfällen z. B. während der Sondierung zur perkutanen tansluminalen Angioplastie (PTA) mit Stenting oder für eine Thrombusaspiration mit einem Penumbrakatheter, wurde optional rt-PA über einen Introducer-Katheter in die A. vertebralis gegeben (periprozedurale regionale intraarterielle rt-PA-Gabe).

2.3.3 PTA/Stent

Bei Patienten mit atherothrombotischen Verschlüssen, bei denen nach einer LIF noch eine hochgradige Stenose (>70%) im vertebrobasilären Stromgebiet verblieb, wurde zusätzlich ein PTA/Stenting durchgeführt.
Hierfür kamen zwei Verfahren, entweder ein ballonmontierter oder ein selbstexpandierender Stent, zum Einsatz.

Erstens wurde mit einem ballonmontierten Stent gearbeitet. Hierfür führte man zunächst den Mikrokatheter hinter die Stenose und positionierte einen langen Führungsdraht in eine distale A. cerebri posterior (0.014-inch Choice PT, 300 cm; Boston Scientific). Der Mikrokatheter wurde dann entfernt und der Führungsdraht für die folgende Prozedur belassen. Ein INX Stent (3 mm bis 3,5 mm, Medtronic AVE) wurde eingebracht und mit dem integrierten Ballon mit 6 atm in die Wand gedrückt. In seltenen Fällen musste bei einer sehr engen Stenose mit einem 2- bis 2,5-mm Ballonkatheter (Omni Pass, Cordis Europa NV, oder Gateway, Boston Scientific Scimed) mit einem Druck von 6 atm vordilatiert werden.
Zweitens konnte mit einem selbstexpandierenden Stent (Wingspan, Boston Scientific) gearbeitet werden. Hier wurde zunächst mit einem Ballonkatheter (Gateway, Boston Scientific) auf 80% des Gefäßdurchmessers vordilatiert und im Anschluss durch den selbstexpandierenden Stent der ursprüngliche Gefäßdurchmesser wiederhergestellt.
Bei Verschluss oder Hypoplasie einer A. vertebralis und proximaler, hochgradiger Stenose der zweiten Vertebralarterie mit arterioarterieller Embolie in die A. basilaris, musste zunächst die Stenose der proximalen A. vertebralis durch ein PTA/Stening rekanalisiert werden, bevor intrakraniell endovaskulär behandelt werden konnte. War lediglich eine Vertebralarterie proximal verschlossen und kontralateral nicht stenosiert, konnte über kontralateral interveniert werden. In diesem Fall wurde der proximale Vertebralisverschluss belassen, um das distale Embolierisiko bei Wiedereröffnung zu vermeiden.
Überlappend mit der Dauerinfusion eines GP-Inhibitors wurde nach Stenting 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS) intravenös und 300 mg Clopidogrel per os oder über eine Magensonde gegeben. Für die nächsten drei Monate musste der Patient 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel einnehmen. Nach drei Monaten konnte er zu einer Monotherapie wechseln.

2.3.4 Penumbra System

Um das Penumbra System zum Einsatz zu bringen, musste ein Führungskatheter bis in das zuführende Gefäß eingebracht werden. Dann konnte der Thrombus mit einem Mikrokatheter sondiert und der Penumbra Reperfusionskatheter knapp vor dem Thrombus in Position gebracht werden. Danach konnte die Penumbra Aspirationspumpe eingeschaltet werden, um das verschlossene Gefäß wieder zu eröffnen. Um die Thrombusmenge durch Aspiration erfolgreich zu verkleinern, musste der Reperfusionskatheter mit der Aspirationspumpe verbunden werden, die dann ein Vakuum mit -508 mmHg aufbauen konnte. Ein kontinuierlicher Aspirationsprozess mit Verkleinerung der Thrombusgröße wurde durch das Vorschieben und Zurückziehen des Separators durch den Reperfusionskatheter (zur Vermeidung einer Verstopfung des Penumbra Systems) in das Ende des Thrombus unterstützt (Bose et al. 2008). Das Vorgehen wurde, wenn notwendig, bis zu fünfmal wiederholt.

2.4 Postprozedurale Behandlung

Nach der LIF wurden die Patienten auf die neurologische Intensivstation verlegt. Die Schleuse verblieb zunächst in der A. femoralis. Wenn die Gerinnungsparameter normalisiert waren, konnte die Schleuse entfernt werden. Zudem wurden Blutproben zur Bestimmung der Gerinnungsparameter und der Thrombozytenzahl zwei und 24 Stunden nach der GP-Inhibitorgabe entnommen, um eine Thrombozytopenie zu

erfassen. Nach einem bis maximal vier Tagen nach der endovaskulären Intervention wurde eine CCT/zerebrale MRT durchgeführt zur Erfassung einer intrazerebralen Blutung und um die Infarktdemarkierung darzustellen.

2.5 Auswertung

Die Krankenakten der Patienten wurden durch einen unabhängigen und in der Schlaganfallbehandlung erfahrenen Facharzt für Neurologie, der nicht an der initialen Behandlung beteiligt gewesen war, retrospektiv analysiert zur Erfassung der klinischen Daten vor der Behandlung und im Verlauf. Die neuroradiologischen Daten wurden zusammen mit einem Neuroradiologen der behandelnden Klinik ausgewertet.

Anhand

1. der neuroradiologischen Befundberichte der DSA/endovaskulären Intervention und
2. CCT- und CMRT-Befundberichte vor und nach der Thrombolyse, sowie
3. aus Entlassungsbriefen und falls vorhanden Entlassungsbriefen aus der Rehabilitationsbehandlung und
4. Notarztprotokollen, Aufnahmeuntersuchungen und Anästhsieprotokollen und
5. Arztbriefe für Folgekontakte

wurden folgende klinische Daten entnommen:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Zeitpunkt des Beginns der manifesten Hirnstammsymptome
4. Zeitpunkt der GP-Inhibitorgabe
5. Zeitpunkt der DSA
6. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bei Aufnahme und Entlassung
7. Schwere der Bewusstseinsstörung
8. Aufnahmemodus (Verlegung (extern) oder Direktaufnahme (intern))
9. Modified Rankin Scale vor Erkrankung, bei Entlassung aus der Akutklinik und bei Follow-up bis zu 90 Tagen

und die folgenden neuroradiologischen Daten erfasst:

1. Verschlusstyp
2. Art des GP-Inhibitors
3. Ort der GP-Inhibitorgabe
4. Diagnostisches Mittel des Gefäßverschlusses (CTA, MRA)
5. Interventionsart (LIF, endovaskuläre mechanische Thrombektomie (EMT))
6. rt-PA-Dosis
7. Thrombolysis in Myocardial Infarktion (TIMI)-Grade-Flow-Score vor und nach intraarterieller Intervention
8. GP-Antagonisteneffekt
9. Extra- und intrakranielle Blutungskomplikationen
10. Vorliegen einer Thrombozytopenie.

2.5.1 Zeitintervalle

Als Erkrankungsbeginn wurden das Einsetzen von in der neurologischen Untersuchung objektivierbaren Hirnstammsymptomen wie Bewusstseinsstörung, Okulomotorikstörungen, Dysphagie, Dysarthrie, Hirnnervenausfälle, Paresen der Extremitäten, Sensibilitätsstörungen und Ataxie gewertet. Bekannte Prodromi eines VBV wie Kopf- und Nackenschmerzen, Vertigo und Nausea wurden nicht gewertet.
Aus Erkrankungsbeginn, Zeitpunkt der GP-Inhibitorgabe und Beginn der Angiographie wurden die drei Intervalle errechnet:

1. Symptombeginn – GP-Inhibitorgabe
2. Symptombeginn – Angiographie (Zeit bis zur Angiographie (ZZA))
3. GP-Antagonistengabe – Angiographie

Als Behandlungsbeginn wurde der Zeitpunkt der Angiographie definiert, da dieser gut aus den Angiographiebildern zu bestimmen war. Das Interval vom Symptombeginn bis zur Angiographie wurde als Zeit bis zur Angiographie (ZZA) definiert.

2.5.2 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS ist eine seit Jahren anerkannte Skala (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study Group 1995), um die Schwere eines Schlaganfalls im Carotisstromgebiet zu bewerten und die Veränderung der neurologischen Symptome zu dokumentieren (Masur 1995b). Da es für Schlaganfälle im vertebrobasilären Stromgebiet keine vergleichbare Skala gibt, musste auf den NIHSS zurückgegriffen werden.
Es werden für die Items Bewusstseinszustand, Blickbewegungen, Gesichtsfelder, Fazialisparese, Motorik von Armen und Beinen, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und Neglect 44 Punkte vergeben. Ein hoher Wert bedeutet, dass der Patient einen schweren Schlaganfall erlitten hat und dem entsprechend ein niedriger Wert einen leichten (Berger et al. 1999, Lyden et al. 1994, Brott et al. 1989).
Der NIHSS wurde für den Zustand bei Aufnahme und bei Entlassung aus den Krankenakten entnommen. Wenn der Summenwert der Skala nicht dokumentiert war, wurde er anhand des dokumentierten neurologischen Befundes vor Intubation erhoben. Gleichzeitig wurden die Patienten anhand des Items 1a (Bewusstseinszustand) in zwei Gruppen unterschieden. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit einem Punktwert von 0 (keine Bewusstseinsstörung) oder 1 (Somnolenz) und wurde als geringe Bewusstseinsstörung klassifiziert. Die zweite Gruppe enthielt die Patienten mit einer schweren Bewusstseinsstörung mit einem Punktwert von 2 (Sopor) oder 3 (Koma).

2.5.3 Modified Rankin Scale (mRS)

Der mRS ist eine anerkannte Skala zur Beurteilung des Outcome nach Schlaganfall (Masur 1995a).
Es werden folgende 7 Grade unterschieden:
0 – Keine Symptome.
1 – Keine wesentlichen Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten.
2 – Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen.

3 – Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen.
4 – Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen.
5 – Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit.
6 – Verstorben.

Die mRS wurde für die Zeitpunkte vor dem VBV, bei Entlassung und nach 90 Tagen bestimmt. Konnte aus den Krankenakten kein 90-Tage-Wert für die mRS definiert werden, wurde der Tag der letzten Befunddokumentation verwendet und neben dem mRS auch der Abstand in Tagen zum Erkrankungsbeginn notiert. Sofern nicht der mRS-Wert in der Krankenakte dokumentiert war, wurde eine Graduierung anhand der Dokumentation in der Krankenakte vorgenommen. Eine Graduierung von 0 bis 3 wurde als ein gutes neurologisches Ergebnis und eine von 4 bis 6 als ein schlechtes neurologisches Ergebnis interpretiert.

2.5.4 Interne und externe Patientenaufnahme

Es wurde zwischen Patienten unterschieden, die in eines der vier Zentren mit Neuroradiologie direkt aufgenommen worden waren (Intern) und Patienten, die aus einem anderen Krankenhaus zur Intervention verlegt worden waren (Extern). Gleichzeitig wurde bei den externen Patienten unterschieden, ob der Patient den GP-Inhibitor intern oder bereits extern erhalten hatte.

2.5.5 Diagnose des vertebrobasilären Verschlusses

Der angiologische Befund eines VBV wurde entweder mit einer CT-Angiographie oder MR-Angiographie diagnostiziert. Wenn beide Angiographiemethoden nicht zur Verfügung standen, wurde auch eine Duplexsonographie als ausreichend bewertet.

2.6 Daten der intraarteriellen Intervention

Die Bilder der Angiographie wurden gemeinsam durch einen Neuroradiologen des behandelnden Zentrums und einen unabhängigen Neurologen bezüglich folgender Faktoren retrospektiv ausgewertet: Verschlusstyp, Art der endovaskulären Intervention und Rekanalisationserfolg.

2.6.1 Verschlusstyp

Ähnlich wie in anderen Studien (Archer 1977, Hacke 1988, Eckert 2002) wurde zwischen einem embolischen und einem atherothrombotischen Verschluss unterschieden. Verschlüsse des distalen Drittels der A. basilaris ohne arteriosklerotische Veränderungen der umgebenden Gefäße wurden als embolisch definiert. Verschlüsse in den proximalen zwei Dritteln der A. basilaris mit zugrunde liegender Stenose und arteriosklerotischen Veränderungen im vertebrobasilären Zusammenfluss wurden als atherothrombotisch definiert. Die embolischen Verschlüsse wurden zusätzlich in arterioarteriell und kardiogen unterteilt. Wenn im vertebrobasilären Stromgebiet keine Stenose nachgewiesen werden konnte, wurde eine kardioembolische Genese angenommen. Bei Nachweis einer hochgradigen,

proximalen Stenose/Verschluss einer A. vertebralis wurde von einer arterioarteriellen Embolie ausgegangen.

2.6.2 Intraarterieller Interventionsmodus (rt-PA, PTA und Stent, Aspirationsdevice)
Es wurde zwischen 6 Interventionsarten unterschieden:

1. lokale Gabe von rt-PA
2. lokale Gabe von rt-PA plus PTA/Stent
3. lokale Gabe von rt-PA plus Benutzung eines Aspirationsdevice
4. lokale Gabe von rt-PA, PTA/Stent plus Benutzung eines Aspirationsdevice
5. lokale Gabe von rt-PA plus Anlage eines Stent in die proximale A. vertebralis
6. Versuch der endovaskulären Therapie mit Abbruch der Angiographie und Durchführung einer intravenösen systemischen Lyse mit rt-PA

Die rt-PA Gesamtdosis wurde in allen Fällen erfasst.

2.6.3 Rekanalisation
Die Rekanalisation wurde gemäß dem Thrombolysis in Myocardial Infarktion (TIMI)-Grade-Flow-Score klassifiziert (TIMI Study Group 1985). Hier bedeutete

TIMI 0 - vollständiger Verschluss der A. basilaris,
TIMI 1 - minimale Perfusion aber verbleibender Verschluss der A. basilaris
TIMI 2 - partielle Rekanalisation mit verbleibendem Thrombus aber offener A. basilaris im Verlauf
TIMI 3 - vollständige Perfusion.

TIMI 0 und 1 wurden als nicht rekanalisierte Basilaris eingestuft und TIMI 2 und 3 als erfolgreiche Rekanalisierung. Bewertet wurde der Zustand der A. basilaris zum Zeitpunkt des Beginns der DSA und nach erfolgter endovaskulärer Therapie.
Wurde zu Beginn der DSA bereits eine Rekanalisation im Vergleich zur Ausgangs-CTA/MRA beobachtet, wurde dies als Rekanalisationserfolg der intravenösen GP-Inhibitorgabe gewertet.

2.7 Blutungskomplikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Da bei Anwendung eines GP-Inhibitors in seltenen Fällen eine Thrombozytopenie (<100.000/µl) als unerwünschte Arzneimittelwirkung ausgelöst werden kann, wurde explizit in den durchgeführten Thrombozytenkontrollen danach gesucht.
Extrazerebrale Blutungen wurden als schwerwiegend klassifiziert, wenn zusätzliche Therapien (z. B. Bluttransfusionen, operative Interventionen) notwendig wurden.
Intrazerebrale Blutungen wurden in symptomatische intrazerebrale Hämatome (SICH) und asymptomische intrazerebrale Hämatome (AICH) eingeteilt.
Als SICH wurde eine intrazerebrale Blutung oder subarachnoidale Blutung mit einer klinischen Verschlechterung (NIHSS-Anstieg um mindestens vier Punkte) gewertet. Bei intubierten und sedierten Patienten mit nicht sinnvoll bestimmbarer NIHSS wurde nach radiologischen Kriterien eine intrakranielle Blutung als symptomatisch eingestuft, wenn z. B. eine raumfordernde Parenchymblutung oder Subarachnoidalblutung mit Hydrozephalus vorlag.
Eine intrakranielle Blutung wurde als asymptomatisch definiert, wenn keine klinische Verschlechterung und keine Raumforderung vorlagen. Als AICH wurden ein hämorrhagisch transformierter Infarkt, eine Subarachnoidalblutung und

Ventrikelblutung ohne Hydrozephalus und kleine Parenchymhämatome außerhalb von Infarktgebieten gewertet.

2.8 Statistische Analyse

2.8.1 Hauptanalyse

Ausgewertet wurden das neurologische Outcome (gutes Outcome mRS 0-3 und schlechtes Outcome mRS 4-6) in Abhängigkeit von folgenden dichotomisierten Behandlungsfaktoren:

1. Alter (<75 versus ≥75)
2. Geschlecht
3. Zeit bis zur Angiographie (≤6 h versus >6 h)
4. Bewusstseinsstörung (gering versus schwer)
5. Verschlusstyp (embolisch versus atherothrombotisch)
6. GP-Antagonist (Abciximab versus Tirofiban)
7. Aufnahme (intern versus extern)
8. Rekanalisation (TIMI 0/1 versus TIMI 2/3)
9. Endovaskuläre Behandlung (LIF versus LIF plus Mechanik)

Die Berechnung erfolgte mit einer uni- und multivariaten Regressionsanalyse mit SPSS 13 (Chicago, Il., USA).

2.8.2 Subanalyse 1: Outcome der externen Patienten

Ausgewertet wurde das neurologische Outcome der externen Patienten in Abhängigkeit von folgenden dichotomisierten Behandlungsfaktoren:

1. Zeit bis zur Angiographie (≤6 h versus >6 h)
2. Bewusstseinsstörung (gering versus schwer)
3. GP-Inhibitorgabe (extern versus intern)
4. Rekanalisation (TIMI 0/1 versus TIMI 2/3)

Die Berechnung erfolgte mit einer univariaten Regressionsanalyse mit SPSS 13 (Chicago, Il., USA).
Außerdem wurde für die GP-Inhibitorgabe (extern versus intern) noch Fisher´s Exact Test berechnet.

2.8.3 Subanalyse 2: Endovaskulärer Behandlungserfolg (LIF versus LIF mit Mechanik)

Ausgewertet wurde der Rekanalisationserfolg (TIMI 0/1 versus TIMI 2/3) in Abhängigkeit von folgenden dichotomisierten Behandlungsfaktoren:

1. Alter (<75 versus ≥75)
2. Zeit bis zur Angiographie (≤6 h versus >6 h)
3. Bewusstseinsstörung (gering versus schwer)
4. Verschlusstyp (embolisch versus atherothrombotisch)
5. GP-Antagonist (Abciximab versus Tirofiban)
6. Endovaskuläre Behandlung (LIF versus LIF plus Mechanik)

Die Berechnung erfolgte mit einer uni- und multivariaten Regressionsanalyse mit SPSS 13 (Chicago, Il., USA).

3. Ergebnisse

3.1 Behandlungsfaktoren
Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

3.1.1 Geschlecht und Alter
120 Fälle wurden ausgewertet. 72 (60%) waren männlich und 48 (40%) waren weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 64,5 Jahre mit einem Minimum von 28 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren.

3.1.2 NIHSS und Bewusstseinsstörung
Bei Aufnahme betrug der durchschnittliche NIHSS 24,4 Punkte mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 38.
Im NIHSS Item 1a (Bewusstseinszustand) hatten 25 (21%) Patienten 0 Punkte (keine Bewusstseinsstörung), 16 (13%) Patienten 1 Punkt (Somnolenz), 15 (13%) Patienten 2 Punkte (Sopor) und 64 (53%) Patienten hatten 3 Punkte (Koma).
0 und 1 Punkt im Item 1a der NIHSS fassten wir als keine oder leichte Bewusstseinsstörung zusammen und 2 und 3 Punkte als schwere Bewusstseinsstörung.
41 (34%) Patienten hatten keine oder nur eine leichte Bewusstseinsstörung und 79 (66%) Patienten hatten eine schwere Bewusstseinsstörung.

3.1.3 Aufnahmemodus
71 (59%) Patienten waren eine Direktaufnahme in die neuroradiologischen Zentren, die die endovaskuläre Therapie durchführten. 49 (41%) Patienten wurden aus peripheren Krankenhäusern in die neuroradiologischen Zentren zur endovaskulären Therapie verlegt. Bei 20 (41%) verlegten Patienten war der GP-Antagonist in dem peripheren Haus gegeben worden und 29 (59%) erhielten ihn erst im neuroradiologischen Zentrum.

3.1.4 Angiologischer Befundnachweis vor Intervention
Der VBV wurde in 87 (73%) Fällen durch eine CT-Angiographie, in 27 (23%) Fällen durch eine MR-Angiographie, in 4 (3%) Fällen durch eine Duplexsonographie und in 2 (2%) nur durch eine DSA diagnostiziert.

3.1.5 Behandlungsintervalle
1. Vom Einsetzen eindeutiger Hirnstammsymptome bis zur Gabe des GP-Inhibitors dauerte es im Durchschnitt 309 Minuten mit einem Minimum von 10 und einem Maximum von 2400 Minuten.
2. Zwischen GP-Inhibitorgabe und DSA vergingen im Durchschnitt 79 Minuten mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 1440 Minuten.
3. Vom Symptombeginn bis zur DSA (ZZA) mit endovaskulärer Intervention dauerte es 382 Minuten mit einem Minimum von 0 (einmalig kam es zu einem VBV während einer elektiven DSA) und einem Maximum von 2882 Minuten.

Im Intervall ZZA 0 bis <3 Stunden wurden N=21 Patienten behandelt.

Tabelle 1

Ergebnisse			
	N	**%**	
Total	120	100%	
Geschlecht			
männlich	72	60%	
weiblich	48	40%	
Alter (Jahren)	Mittelwert 65, Median 67 (Min. 28/Max. 85)		
NIHSS Ausgangsbefund	Mittelwert 24, Median 32 (Min. 1/Max. 38)		
keine Bewusstseinsstörung	25	21%	
leichte Bewusstseinsstörung	16	13%	
schwere Bewusstseinsstörung	79	66%	
Aufnahmemodus			
intern	71	59%	
extern	49	41%	
Diagnostik Basilarisverschluss			
MR-Angiographie	27	23%	
CT-Angiographie	87	73%	
Duplex-Sonographie	4	3%	
nur DSA	2	2%	
Zeitintervalle (min)			
Symptombeginn bis GP-Inhibitor	Mittelwert 309, Median 198		
Symptombeginn bis Angiographie	Mittelwert 382, Median 273		
Verschlusstyp			
kardiale Embolie	64	53%	
arterioarterielle Embolie	28	23%	
arteriosklerotisch	28	23%	
GP2b/3a-Antagonist			
Abciximab	83	69%	
Tirofiban/Eptifibatid	37	31%	
Dosis rt-PA	Mittelwert 30, Median 30		
Endovaskuläre Therapie			
lokal rt-PA (LIF)	62	52%	
PTA/Stent ohne rt-PA	2	2%	
LIF und PTA/Stent	18	15%	
LIF und Aspirationsdevice	20	17%	
Aspirationsdevice ohne rt-PA	3	3%	
LIF, PTA/Stent und Aspirationsdevice	8	7%	
LIF und Stent der prox. Vertebralis	2	2%	
Stent der prox. Vertebralis ohne rt-PA	1	1%	
Abbruch Angio und iv-Lyse mit rtPA	3	3%	
Abbruch Angio und iv-Lyse mit GP	1	1%	
Rekanalisierung			
TIMI 0	12	10%	
TIMI 1	11	9%	
TIMI 2	27	23%	
TIMI 3	70	58%	
TIMI 0 und 1	23	19%	
TIMI 2 und 3	97	81%	
davon GPI-Effekt: Rekanalisierung nach GPI iv	9	8%	
Intrakranielle Blutung			
symptomatisch	11	9%	
asymptomatisch	17	14%	
Extrakranielle Blutung			
tödlich	1	1%	
reversibel	8	7%	

Im Intervall ZZA 3 bis <6 Stunden wurden N=66 Patienten behandelt.
Im Intervall ZZA 6 bis 12 Stunden wurden N=23 Patienten behandelt.
Im Intervall ZZA >12 Stunden wurden N=10 Patienten behandelt.

3.1.6 Behandlungsintervall/Bewusstseinsstörung

Im Intervall ZZA 0 bis <3 Stunden hatten N=4 Patienten eine leichte und N=17 Patienten eine schwere Bewusstseinsstörung.
Im Intervall ZZA 3 bis <6 Stunden hatten N=21 Patienten eine leichte und N=45 Patienten eine schwere Bewusstseinsstörung.
Im Intervall ZZA 6 bis 12 Stunden hatten N=10 Patienten eine leichte und N=13 Patienten eine schwere Bewusstseinsstörung.
Im Intervall ZZA >12 Stunden hatten N=6 Patienten eine leichte und N=4 Patienten eine schwere Bewusstseinsstörung.

3.1.7 Verschlusstyp

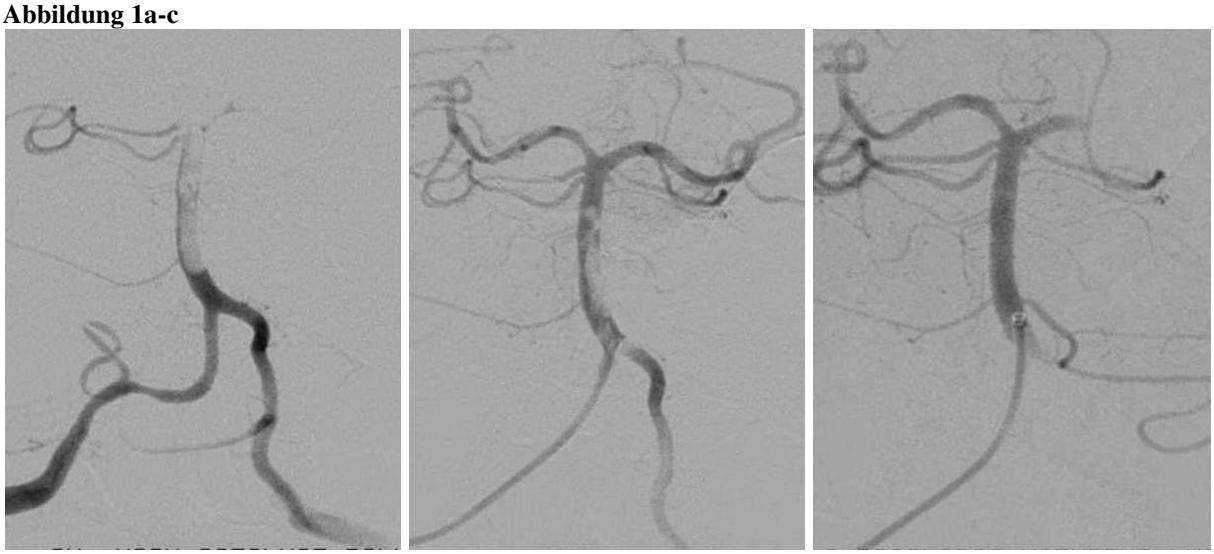
Der Verschlusstyp wurde in 64 (53%) Fällen einer kardiogenen Embolie, in 28 (23%) Fällen einer arterioarteriellen Embolie und in 28 (23%) einer arteriosklerotischen Thrombose zugeordnet.

3.1.8 GP-Inhibitor

Als GP-Inhibitor wurde in 83 (69%) Fällen Abciximab und in 37 (31%) Fällen Tirofiban eingesetzt.

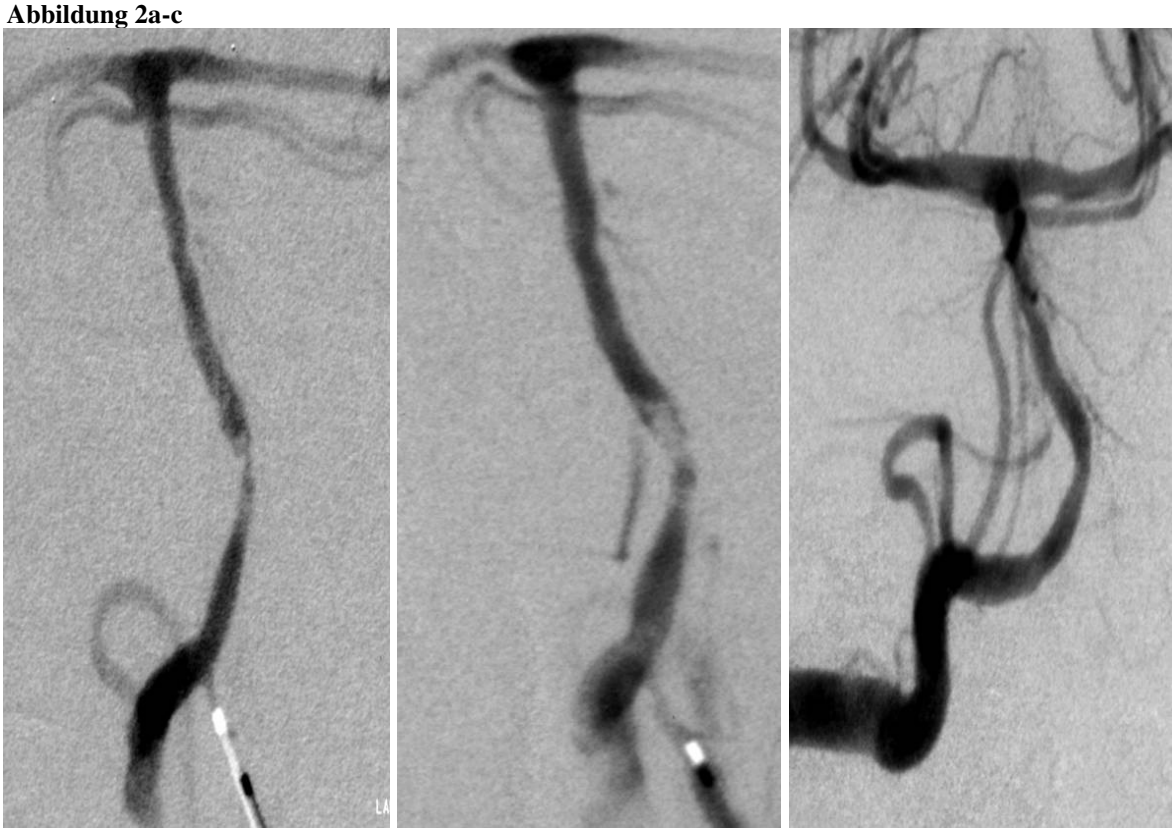
3.1.9 Endovaskuläre Behandlung

Abbildung 1a-c



Embolie: Thrombusaspiration mit dem Penumbra System: Abbildung 1a zeigt die digitale Subtraktions-angiographie der Aa. vertebrales und basilaris. In der A. basilaris wird ein langstreckiger Thrombus dargestellt. In Abbildung 1b wurde der Penumbrakatheter über die rechte A. vertebralis eingebracht und ein Teil des Thrombus abgesaugt. Die Basilarisspitze ist bereits thrombusfrei und beide Aa. cerebri posteriores werden dargestellt. Abbildung 1c zeigt die vollständige Rekanalisation (TIMI3) der A. basilaris und den Penumbrakatheter in der proximalen A. basilaris nach Aspiration von Restthrombus.

Abbildung 2a-c



Atherosklerotischer Verschluss: PTA/Stent einer Basilarisstenose nach LIF eines VBV: Abbildung 2a zeigt die rekanalisiere A. basilaris mit arteriosklerotischer Stenose und winzigem Thrombus. Abbildung 2b zeigt ein deutliches Thrombuswachstum im Verlauf. Abbildung 2c zeigt die wiedereröffnete A. basilaris nach PTA/Stent.

rt-PA wurde mit einer Durchschnittsdosis von 30 mg mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 80 mg eingesetzt.

66 Patienten wurden mit LIF behandelt. Davon wurden 62 (52%) Patienten intraarteriell lokal mit rt-PA behandelt. Bei 4 (3%) Patienten wurde die lokale endovaskuläre Therapie abgebrochen und eine systemische Thrombolyse intravenös durchgeführt.

Bei 54 Patienten wurde neben der LIF auch mechanisch interveniert. 2 (2%) Patienten erhielten eine PTA/Stent und kein rt-PA. 18 (15%) Patienten wurden mit einer PTA/Stent und rt-PA versorgt. 20 (17%) wurden mit Aspirationsdevice und rt-PA und 3 (3%) Patienten nur mit Aspirationsdevice ohne rt-PA behandelt. 8 (7%) Patienten wurden mit rt-PA, PTA/Stent und Aspirationsdevice behandelt. 2 (2%) Patienten erhielten einen proximalen Vertebralisstent und wurden lokal mit rt-PA behandelt und 1 (1%) Patient erhielt lediglich einen proximalen Vertebralisstent.

Abbildung 3a+b

PTA/Stent einer proximalen Vertebralisstenose als Ursache einer arterioarteriellen Embolie in die Basilarisspitze: Abbildung 3a zeigt den stenosierten Abgang der A. vertebralis aus der A. subclavia in einer DSA. In Abbildung 3b wurde die Vertebralisstenose durch eine Ballondilatation und Stenteinsatz behoben und das Gefäßlumen wiederhergestellt.

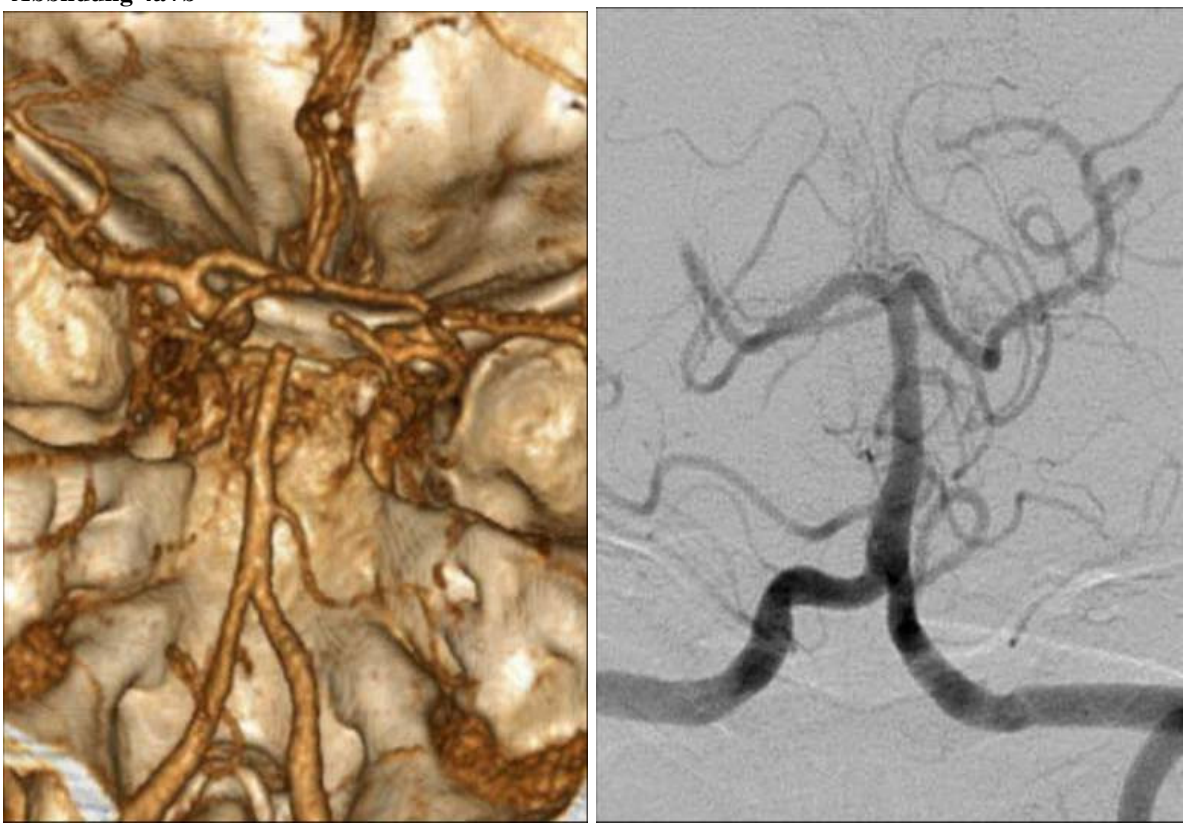
Sieben (6%) Patienten erhielten kein rt-PA. Alle sieben Patienten, die kein rt-PA erhalten hatten, wurden erfolgreich rekanalisiert (TIMI 2/3). Zwei waren bereits durch den GP-Inhibitor rekanalisiert worden. Drei wurden mit dem Penumbra System erfolgreich behandelt und zwei Patienten wurden mit PTA/Stenting rekanalisiert.

3.1.10 Rekanalisationserfolg

Bei 12 (10%) Patienten verblieb die A. basilaris verschlossen mit einem TIMI 0.
Bei 11 (9%) Patienten konnte nur ein TIMI 1 erreicht werden.
Bei 27 (23%) Patienten gelang ein TIMI 2.
Bei 70 (58%) Patienten konnte die A. basilaris vollständig eröffnet werden (TIMI 3).
Bei 97 (81%) Patienten gelang es die A. basilaris zu rekanalisieren (TIMI 2 oder 3), während 23 (19%) Patienten mit einer verschlossenen A. basilaris mit einem TIMI von 0 oder 1 verblieben.

Bei 9 (8%) Patienten lag bei Beginn der DSA eine bereits rekanalisierte A. basilaris vor, so dass dies als positiver GP-Inhibitoreffekt gewertet wurde (Abbildung 4a + b). Trotzdem erfolgte eine weitere Behandlung bei allen neun Patienten, da z. B. noch proximale Verschlüsse der A. cerebri posterior vorlagen oder residuelle Stenosen versorgt werden mussten.

Abbildung 4a+b



Rekanalisation durch GP-Inhibitor i.v.: Die Abbildung 4a zeigt die Rekonstruktion einer CT-Angiographie mit verschlossener Basilarisspitze durch einen Thrombus. Es wurde eine intravenöse Therapie mit einem GP-Inhibitor begonnen. In Abbildung 4b zeigt eine DSA 70 Minuten später die Rekanalisation der Basilarisspitze und der linken A. cerebri posterior. Verblieben ist lediglich ein peripherer Verschluss der rechten A. cerebri posterior.

3.1.11 Blutungskomplikationen

Alle elf (9%) Patienten, die eine symptomatische intrakranielle Blutung erlitten, verstarben. Eine asymptomatische intrakranielle Blutung erlitten 17 (14%) Patienten. Neun (8%) Patienten erlitten eine therapiebedürftige extrakranielle Blutung von der eine tödlich war. Acht wurden ohne bleibende Beschwerden therapiert.

3.2 Outcome

Die Outcomedaten der Behandlungsfaktoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Behandlungsfaktor			Neurologisches Ergebnis				Mortalität	
			mRS 0-3		mRS 4-6		mRS 6	
		n	n	%	n	%	n	%
Total	**p-Wert**	**120**	**49**	**41**	**71**	**59**	**39**	**33**
Alter	**0,260**							
<75		94	40	43	54	57	25	27
≥ 75		26	9	35	17	65	14	54
Geschlecht	**0,564**							
männlich		72	27	38	45	63	23	32
weiblich		48	22	46	26	54	16	33
Zeit bis zur Behandlung	**0,492**							
≤ 6h		87	35	40	52	60	30	34
> 6h		33	14	42	19	58	9	27
Bewusstseinsstörung	**0,000***							
keine oder gering		41	29	71	12	29	4	10
schwer		79	20	25	59	75	35	44
Verschlusstyp	**0,010***							
embolisch		92	42	46	50	54	29	32
artheriosklerotisch		28	7	25	21	75	10	36
GP IIb/IIIa Antagonist	**0,452**							
Abciximab		83	33	40	50	60	29	35
Tirofiban/Epitifibatid		37	16	43	21	57	10	27
Aufnahmemodus	**0,836**							
intern		71	28	39	43	61	26	37
extern		49	21	43	28	57	13	27
Rekanalisation	**0,055**							
TIMI 0/1		23	5	22	18	78	13	56
TIMI 2/3		97	44	45	53	55	26	27
Endovaskuläre Therapie	**0,250**							
GPI iv + rt-PA lokal		66	27	41	39	59	21	32
GPI iv + rt-PA lokal + mechan. Interv.		54	22	41	32	59	18	33

***=signifikantes Ergebnis**

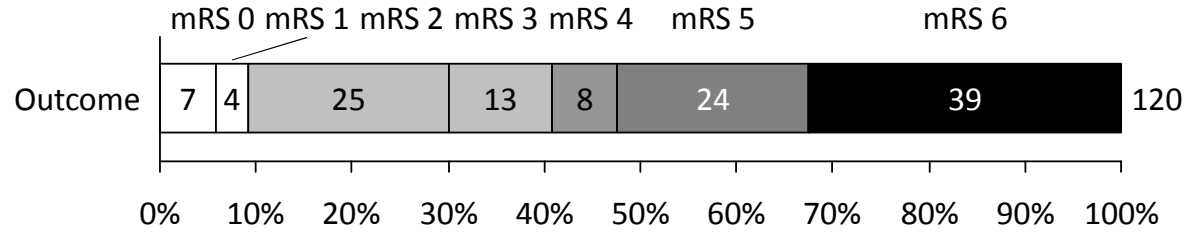
3.2.1 Outcome gesamt

Von 120 Patienten erreichten 49 (41%) mit einem mRS von 0 bis 3 ein gutes neurologisches Ergebnis und 71 (59%) mit einem mRS von 4 bis 6 ein schlechtes neurologisches Ergebnis. 39 (33%) verstarben.

Im Einzelnen:

1. mRS 0 7 (6%) Patienten
2. mRS 1 4 (3%)
3. mRS 2 25 (21%)
4. mRS 3 13 (11%)
5. mRS 4 8 (7%)
6. mRS 5 24 (20%)
7. mRS 6 39 (33%)

Abbildung 5



Gesamtoutcome der Studie.

3.2.2 Follow-up

Es verstarben 39 Patienten. Bei den Überlebenden (Patienten mit einem mRS von 1 bis 5 (N=81)) gelang im Durchschnitt eine Follow-up-Untersuchung nach 52 Tagen (Minimum von 2 und Maximum von 90 Tagen). Bei 27 (23%) Patienten gelang ein Follow-up nach 90 Tagen.

3.3 Behandlungsfaktoren/Outcome

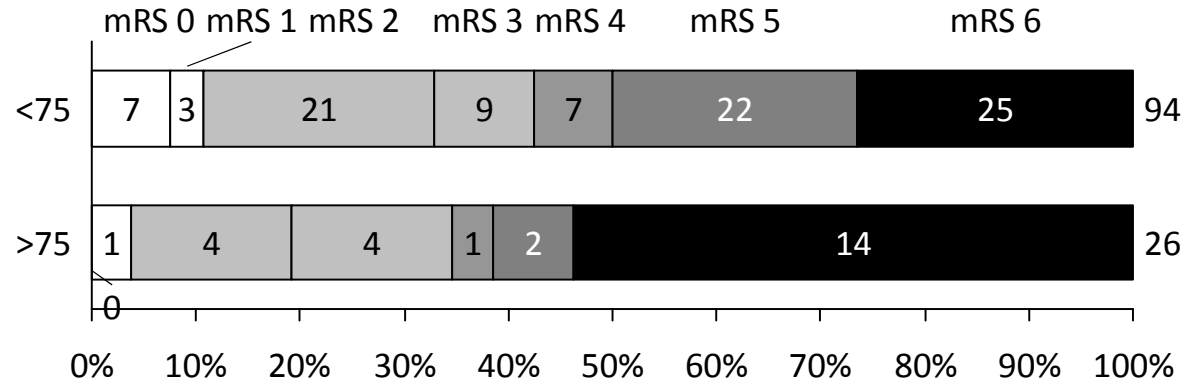
3.3.1 Subanalyse: Outcome Alter (<75 vs. ≥75)

Die Gruppe der unter 75-jährigen bestand aus 94 Patienten von denen 40 (43%) ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) hatten und 54 (57%) ein schlechtes (mRS 4-6). 25 (27%) verstarben (mRS 6).

Die Gruppe der über 75-jährigen bestand aus 26 Patienten von denen 9 (35%) ein gutes neurologisches Ergebnis hatten und 17 (65%) ein schlechtes. 14 (54%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,260).

Abbildung 6



Outcome Alter (<75 vs. ≥75)

3.3.2 Subanalyse: Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich)

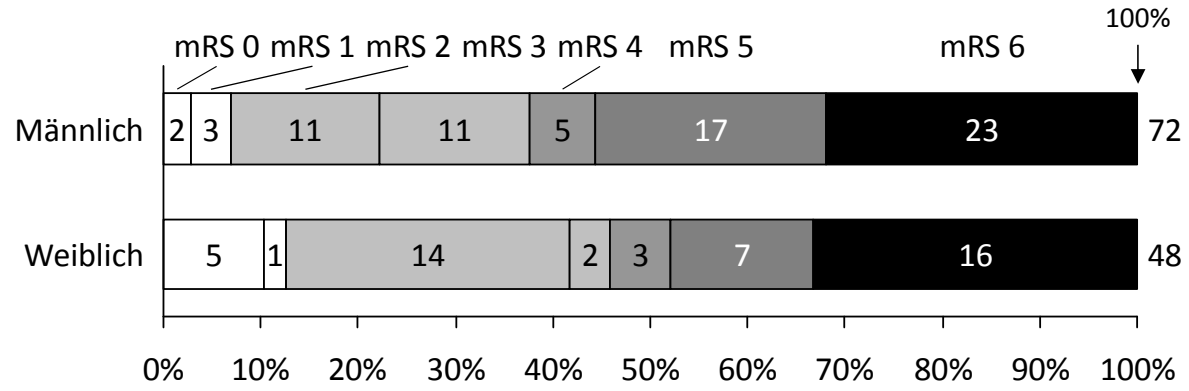
72 Patienten waren männlich und 48 weiblich.

27 (38%) männliche Patienten hatten ein gutes neurologisches Ergebnis und 45 (63%) ein schlechtes. 23 (32%) verstarben.

22 (46%) weibliche Patienten hatten ein gutes Ergebnis und 26 (54%) ein schlechtes. 16 (33%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,564).

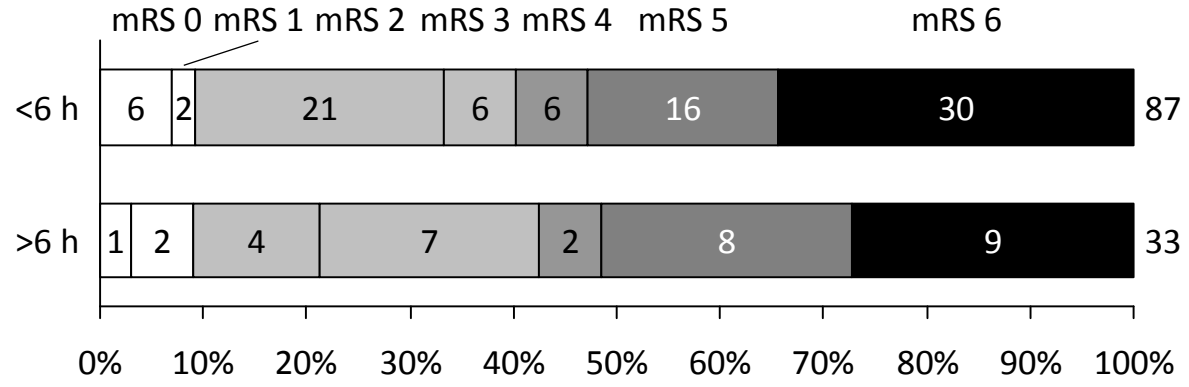
Abbildung 7



Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich)

3.3.3 Subanalyse: Outcome Zeit bis zur Angiographie (ZZA <6 h vs. >6h)
Von 87 Patienten, die im Zeitintervall bis zu 6 h behandelt wurden, hatten 35 (40%) ein gutes Ergebnis und 52 (60%) ein schlechtes. 30 (34%) verstarben.
Von 33 Patienten, die im Zeitintervall nach 6 h behandelt wurden, hatten 14 (42%) ein gutes Ergebnis und 19 (58%) ein schlechtes. 9 (27%)verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,492).

Abbildung 8

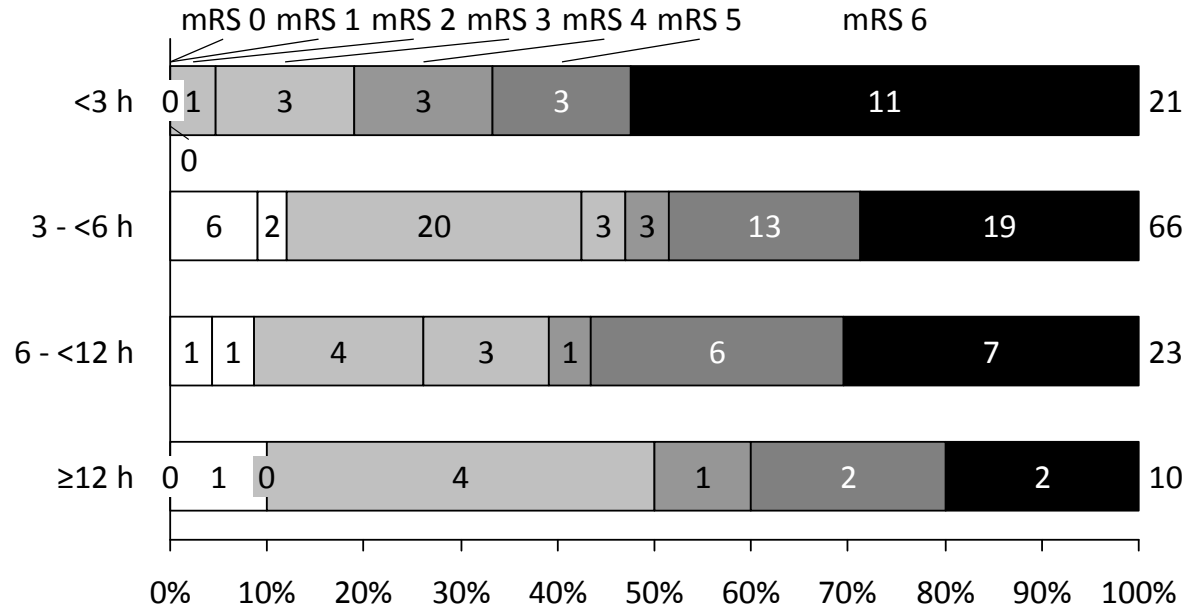


Outcome Zeit bis zur Angiographie (ZZA <6 h vs. >6h)

3.3.4 Subanalyse: Outcome Zeit bis zur Angiographie (ZZA <3 h, 3 - <6 h, 6 - <12 h, ≥12 h)
Im Zeitintervall unter 3 Stunden hatten von 21 Patienten 4 (19%) ein gutes Ergebnis, 17 (81%) ein schlechtes und 11 (52%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=4, schwere Bewusstseinsstörung N=17).
Im Zeitintervall von 3 bis unter 6 Stunden hatten von 66 Patienten 31 (47%) ein gutes Ergebnis, 35 (53%) ein schlechtes und 19 (29%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=21, schwere Bewusstseinsstörung N=45).

Im Zeitintervall von 6 bis unter 12 Stunden hatten von 23 Patienten 9 (39%) ein gutes Ergebnis, 14 (61%) ein schlechtes und 7 (30%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=10, schwere Bewusstseinsstörung N=13).
Im Zeitintervall ab 12 Stunden hatten von 10 Patienten 5 (50%) ein gutes Ergebnis, 5 (50%) ein schlechtes und 2 (20%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=6, schwere Bewusstseinsstörung N=4). Es erfolgte keine statistische Auswertung.

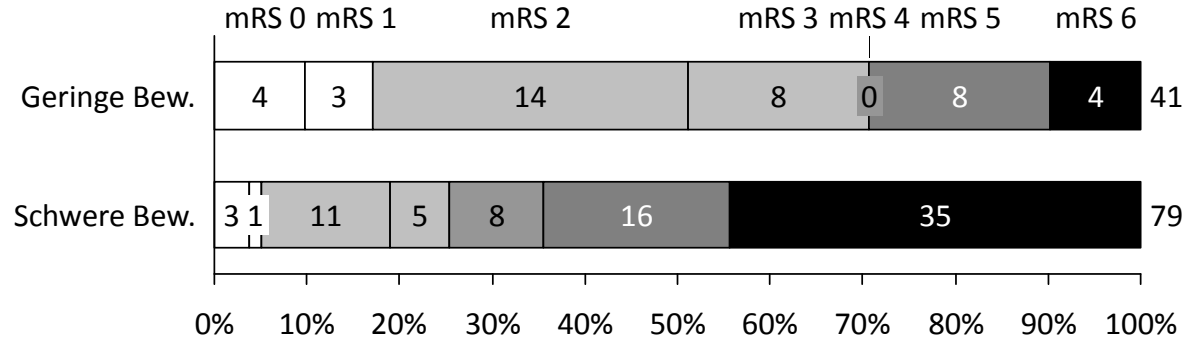
Abbildung 9



Outcome Zeit bis zur Angiographie (ZZA <3 h, 3 - <6 h, 6 - <12 h, ≥12 h)

3.3.5 Subanalyse: Outcome Bewusstseinsstörung (gering vs. schwer)
41 Patienten hatten keine oder nur eine geringe Bewusstseinsstörung. 79 Patienten hatten eine schwere Bewusstseinsstörung.
29 (71%) der Patienten mit einer geringen Bewusstseinsstörung hatten ein gutes Ergebnis und 12 (29%) ein schlechtes. 4 (10%) verstarben.
20 (25%) Patienten mit einer schweren Bewusstseinsstörung hatten ein gutes Ergebnis und 59 (75%) ein schlechtes. 35 (44%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse signifikant (p<0,001).

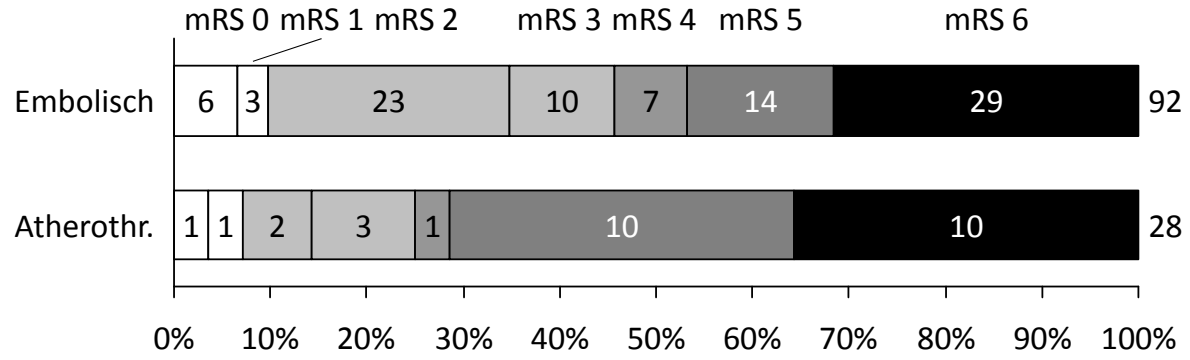
Abbildung 10



Outcome Bewusstseinsstörung (gering vs. schwer)

3.3.6 Subanalyse: Outcome Verschlusstyp (embolisch vs. atherothrombotisch)
92 Patienten hatten einen embolischen VBV. Davon hatten 42 (46%) ein gutes Ergebnis und 50 (54%) ein schlechtes. 29 (32%) verstarben.
28 Patienten hatten einen atherothrombotischen Verschluss. Davon hatten 7 (25%) ein gutes Ergebnis und 21 (75%) ein schlechtes. 10 (36%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse signifikant (p=0,010).
Von 92 embolischen Verschlüssen waren 64 kardial und 28 arterioarteriell.

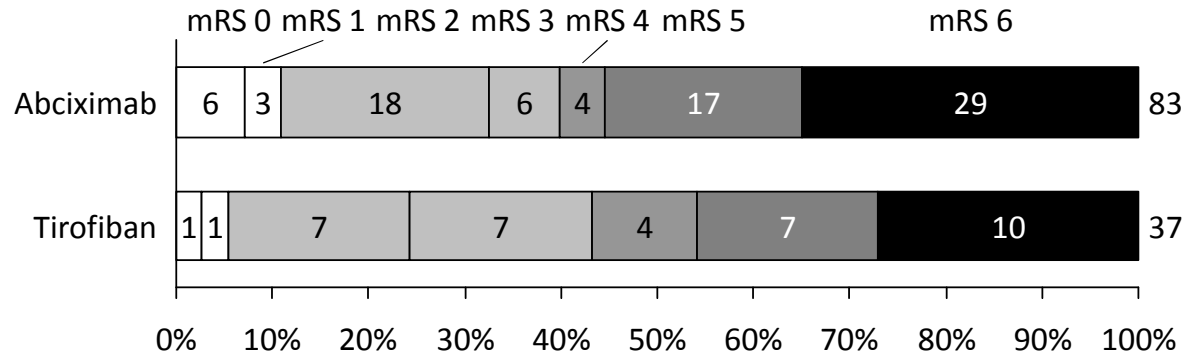
Abbildung 11



Outcome Verschlusstyp (embolisch vs. atherothrombotisch)

3.3.7 Subanalyse: Outcome GP2b/3a-Inhibitor (Abciximab vs. Tirofiban)
Bei neun Patienten konnte nach GP-Inhibitorgabe in der nachfolgenden Angiographie bereits eine rekanalisierte A. basilaris nachgewiesen werden. Trotzdem musste aufgrund bestehender proximaler Verschlüsse der Aa. cerebri posteriores endovaskulär interveniert werden. Sieben der neun Patienten zeigten bei Aufnahme eine schwere Bewusstseinsstörung. Drei hatten ein gutes neurologisches Ergebnis und sechs ein schlechtes. Drei Patienten verstarben.
83 Patienten wurden mit Abciximab und 37 mit Tirofiban behandelt.
In der Abciximab-Gruppe hatten 33 (40%) ein gutes Ergebnis und 50 (60%) ein schlechtes. 29 (35%) verstarben.
In der Tirofiban-Gruppe hatten 16 (43%) ein gutes und 21 (57%) ein schlechtes Erbebnis. 10 (27%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,452).

Abbildung 12

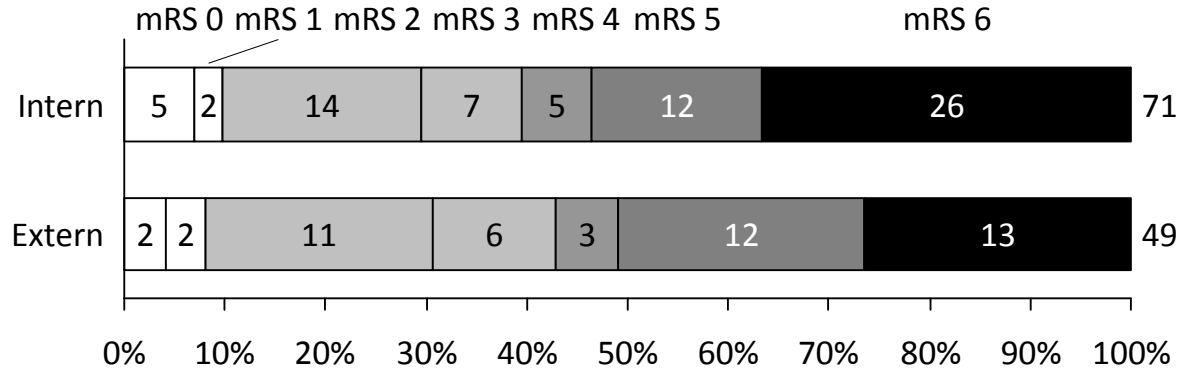


Outcome GP2b/3a-Inhibitor (Abciximab vs. Tirofiban)

3.3.7.1 Blutungskomplikationen
Die Blutungsrate unter den GP-Inhibitoren unterschied sich nicht wesentlich. Unter Abciximab kam es bei 83 Gesamtpatienten zu 7 (8%) SICH und zu 15 (18%) AICH. Unter Tirofiban/Eptifibatid erlitten bei 37 Gesamtpatienten 4 (11%) eine SICH und 2 (5%) eine AICH.

3.3.8 Subanalyse: Outcome Aufnahmemodus (intern vs. extern)
Von 71 internen Patienten hatten 28 (39%) ein gutes Ergebnis und 43 (61%) ein schlechtes. 26 (37%) verstarben.
Von 49 externen Patienten hatten 21 (43%) ein gutes Ergebnis und 28 (57%) ein schlechtes. 13 (27%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,836).

Abbildung 13



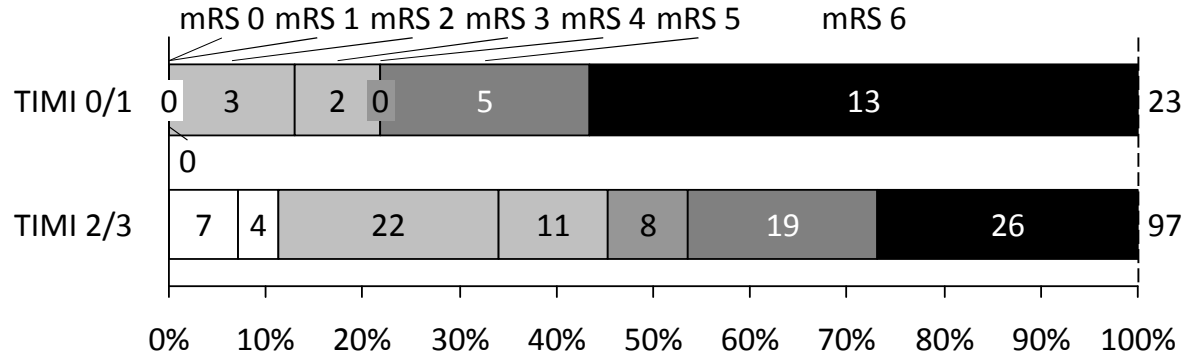
Outcome Aufnahmemodus (intern vs. extern)

3.3.9 Subanalyse: Outcome Rekanalisation (TIMI 0/1 vs. TIMI 2/3)
Bei 97 (81%) Patienten gelang eine Rekanalisation (TIMI 2 und 3) der A. basilaris. 44 (45%) hatten ein gutes Ergebnis und 53 (55%) ein schlechtes. 26 (27%) verstarben.
Bei 23 Patienten konnte die A. basilaris nicht rekanalisiert (TIMI 0 und 1) werden. 5 (22%) hatten ein gutes Ergebnis und 18 (78%) ein schlechtes. 13 (56%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,055) aber die univariate Analyse war signifikant (p=0,044).

Im Einzelnen:

1.	TIMI0	Gutes Outcome:	N= 0	Schlechtes Outcome:	N= 12
2.	TIMI1		N= 5		N= 6
3.	TIMI2		N= 11		N= 16
4.	TIMI3		N= 33		N= 37

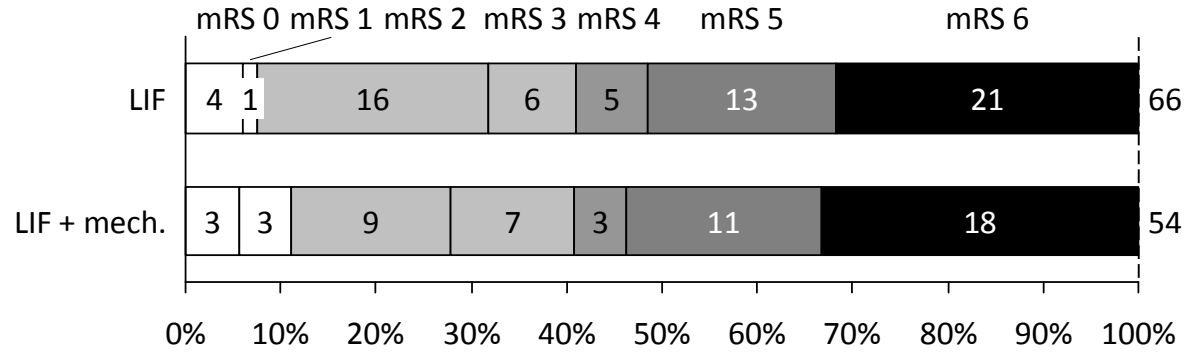
Abbildung 14



Outcome Rekanalisation (TIMI 0/1 vs. TIMI 2/3)

3.3.10 Subanalyse: Outcome endovaskuläre Behandlung (LIF vs. LIF + Mechanik)
66 Patienten wurden mit LIF behandelt. 27 (41%) erreichten ein gutes und 39 (59%) ein schlechtes Ergebnis. 21 (32%) verstarben.
Bei 54 Patienten wurde zusätzlich mechanisch interveniert. 22 (41%) erreichten ein gutes und 32 (59%) ein schlechtes Ergebnis. 18 (33%) verstarben.
Der Behandlungsfaktor war in der multivariaten Outcomeanalyse nicht signifikant (p=0,250).

Abbildung 15



Outcome endovaskuläre Behandlung (LIF vs. LIF + Mechanik)

3.4 Komplikationen

3.4.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Kein Patient erlitt eine Thrombozytopenie als unerwünschte Nebenwirkung durch einen GP-Inhibitor.

3.4.2 Extrakranielle Blutungen (N=9)
Neun Patienten erlitten eine schwerwiegende extrakranielle Blutung, die zusätzliche therapeutische Maßnahmen notwendig machte.

Fatale Blutung (N=1):

1. Ein Patient verstarb an einer abdominellen Aortenruptur, die durch die Katheterangiographie verursacht worden war.

Blutungen mit reversibler Symptomatik (N=8):

1. Ein Patient hatte eine vermutlich klinisch unbedeutende, diffuse Lungeneinblutung, verstarb aber an seiner vorbestehenden ausgeprägten Herzinsuffizienz.
2. Drei Patienten erlitten eine Epistaxis. Davon war ein Patient transfusionspflichtig, einer erhielt eine Nasentamponade und ein Patient brauchte keine spezifische Therapie trotz zusätzlicher Hämaturie.
3. Ein Patient erlitt einen unklaren Hb-Abfall und erhielt zwei Erythrozytenkonzentrattransfusionen.
4. Ein Patient erlitt eine Hämaturie und musste mit einem Spülkatheter versorgt werden.
5. Ein Patient blutete in das Operationsgebiet eines zuvor gelegten Herzschrittmachers ein, so dass dieses operativ revidiert werden musste.
6. Ein Patient blutete so stark aus seiner Leistenpunktionswunde, dass er mit vier Erythrozytenkonzentraten versorgt werden musste.

3.4.3 Intrakranielle Blutungen

Elf (9%) Patienten erlitten eine symptomatische intrakranielle Blutung und verstarben. Bei drei Patienten war die Blutung durch eine technisch bedingte Gefäßperforation ausgelöst worden.

Eine asymptomatische intrakranielle Blutung (Parenchymhämatom und Subarachnoidalblutung ohne klinische Verschlechterung) erlitten 17 Patienten. Davon hatten drei Patienten ein gutes Ergebnis und 14 ein schlechtes. Zehn Patienten verstarben.

Die Blutungsrate unter den GP-Inhibitoren unterschied sich nicht wesentlich. Unter Abciximab kam es bei 83 Gesamtpatienten zu 7 (8%) SICH und zu 15 (18%) AICH. Unter Tirofiban/Eptifibatid erlitten bei 37 Gesamtpatienten 4 (11%) eine SICH und 2 (5%) eine AICH.

3.5 Statistische Analyse

Eine univariate und multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Behandlungsfaktoren zu identifizieren, die mit einem guten Behandlungsergebnis (mRS 0-3) assoziiert waren. Signifikanz wurde bei einem Ergebnis von $p<0,05$ definiert. Tabelle 3 und 4 zeigen die Ergebnisse.

Tabelle 3 (univariate Regressionsanalyse)

Effekt	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	df	Signifikanz
Intercept	96,911	<0,001	0	
Alter	98,213	1,302	1	0,254
Geschlecht	97,244	0,333	1	0,564
Zeit bis zur Angiographie	97,390	0,479	1	0,489
Bewusstseinsstörung	125,660	28,749	1	**<0,001**
Verschlusstyp	104,500	7,589	1	**0,006**
GP-Inhibitor	98,500	1,589	2	0,452
Aufnahmemodus	96,954	0,043	1	0,836
TIMI 2/3	100,969	4,058	1	**0,044**
Endovaskuläre Behandlung	98,266	1,355	1	0,244

Tabelle 4 (multivariate Regressionsanalyse)

Effekt	B	Std. Error	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Confidence Interval for	
							Lower Bound	Upper Bound
Intercept	-20,639	1,102	350,899	1	<0,001			
Alter	0,663	0,589	1,267	1	0,260	1,940	0,612	6,155
Geschlecht	0,275	0,476	0,333	1	0,564	1,316	0,518	3,346
Zeit bis zur Angiographie	0,394	0,573	0,473	1	0,492	1,482	0,482	4,555
Bewusstseins-störung	2,673	0,579	21,324	1	**<0,001**	14,490	4,659	45,067
Verschlusstyp	1,633	0,636	6,602	1	**0,010**	5,119	1,473	17,789
Aufnahme-modus	0,103	0,495	0,043	1	0,836	1,108	0,420	2,925
TIMI 2/3	-1,313	0,683	3,689	1	**0,055**	0,269	0,071	1,027
Endovaskuläre Behandlung	0,594	0,516	1,324	1	0,250	1,812	0,658	4,985

Die Parameter leichte Bewusstseinsstörung bei Aufnahme (keine/gering gegen schwer, p<0,001) und embolischer Verschluss (embolisch gegen atherothrombotisch, p=0,010) waren in der multivariaten und univariaten Regressionsanalyse signifikant mit einem gutem Behandlungsergebnis assoziiert.

Das neurologische Outcome der erfolgreich rekanalisierten Patienten (TIMI 0/1 vs. TIMI 2/3) war deutlich besser als bei denen, die nicht rekanalisiert werden konnten. Hier wurde in der univariaten Regressionsanalyse das Signifikanzniveau erreicht (p=0,044). Die multivariate Analyse konnte die Signifikanz (p=0,055) nicht bestätigen.

Bezüglich der Faktoren Alter (<75 vs. >75, p=0,254), Geschlecht (p=0,564), Zeit bis zur Angiographie (<6 h vs. >6 h, p=0,489), GP-Inhibitor (Abciximab gegen Tirofiban, p=0,452), Aufnahmemodus (intern vs. extern, p=0,836) und endovaskuläre Behandlung (LIF vs. LIF und Mechanik, p=0,244) konnten keine signifikanten Unterschiede beim Behandlungsergebnis festgestellt werden.

3.6 Subanalyse: Interne Aufnahme vs. externe Aufnahme (Tabelle 5)

Es wurde die Patientengruppe der internen Aufnahme gegen die der externen Aufnahme verglichen. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Aufnahme-NIHSS und Bewusstseinsstörung kaum. Bezüglich des Verschlusstyps zeigte sich, dass in der Gruppe der extern aufgenommenen Patienten ein höherer Anteil an Embolien zu verzeichnen war (Embolischer Verschluss: Extern 82%, Intern 73%). Die Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur GP-Inhibitorgabe (GPI) und zur Angiographie waren in der externen Gruppe deutlich länger. So ergab sich eine

Differenz für die Zeit bis zur GP-Inhibitorgabe von 155 Minuten und für die Zeit bis zur Angiographie von 211 Minuten. Trotz des erheblichen Zeitunterschiedes beim Behandlungsbeginn bei den externen Patienten ergab sich kein nennenswerter Unterschied im neurologischen Outcome.

Tabelle 5 Interne versus externe Patienten

Behandlungsfaktoren		**Interne Patienten**		**Externe Patienten**	
Mittelwert	Alter	65		64	
	NIHSS bei Aufnahme	24		25	
	Zeit bis zur GPI iv Gabe (min)	246		401	
	Zeit bis zur Angiographie (min)	296		507	
		n	**%**	**n**	**%**
Total N=120		71	59	49	41
keine/geringe Bewusstseinsstörung		23	32	18	37
schwere Bewusstseinsstörung		48	68	31	63
Embolischer Verschluss		52	73	40	82
Atherothrombotischer Verschluss		19	27	9	18
Neurologisches Outcome					
Gut (mRS 0 - 3)		28	39	21	43
Schlecht (mRS 4 - 6)		43	61	28	57
Mortalität		26	37	13	27

3.7 Subanalyse: Externe Patienten (GP-Inhibitorgabe extern vs. intern) (Tabelle 6)

Es wurde die Gruppe der externen Patienten (N=49) in zwei Untergruppen eingeteilt. Die erste Untergruppe (N=20) hatte ihren GP-Inhibitor extern im aufnehmenden Krankenhaus erhalten und die zweite (N=29) hatte ihn erst im neuroradiologischen Zentrum (intern) erhalten. Bezüglich der Behandlungsfaktoren war die Gruppe, die den GP-Inhibitor extern erhalten hatte, etwas älter (4 Jahre), zeigte aber ansonsten keine nennenswerten Unterschiede. Nicht nur der GP-Inhibitor wurde in der Gruppe, die den GP-Inhibitor im weiterversorgenden Krankenhaus erhalten hatte, deutlich später gegeben (169 min), sondern auch die endovaskuläre Intervention wurde später begonnen (122 min). Die Gruppe, die den GP-Inhibitor extern erhalten hatte, erreichte ein besseres neurologisches Ergebnis. Hier erreichten von insgesamt 20 Patienten 11 (55%) ein gutes neurologisches Ergebnis und 9 (45%) ein schlechtes, wobei 4 (20%) Patienten verstarben. In der Gruppe, die den GP-Inhibitor erst im neurovaskulären Zentrum erhalten hatte, hatten 10 (34%) Patienten ein gutes und 19 (66%) ein schlechtes Outcome, wobei 9 (31%) verstarben. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6 Externe Patienten: Beginn GP-Inhibitor extern vs intern

Behandlungsfaktoren		GPI Extern		GPI Intern	
Mittelwert	Alter	66		62	
	NIHSS bei Aufnahme	26		24	
	Zeit bis zur GPI iv Gabe (min)	301		470	
	Zeit bis zur Angiographie (min)	434		556	
		n	**%**	**n**	**%**
Total N=49		20	41	29	59
keine/geringe Bewusstseinsstörung		8	40	10	34
schwere Bewusstseinsstörung		12	60	19	66
Embolischer Verschluss		17	85	23	79
Atherothrombotischer Verschluss		3	15	6	21
Neurologisches Outcome					
Gut (mRS 0 - 3)		11	55%	10	34%
Schlecht (mRS 4 - 6)		9	45%	19	66%
Mortalität		4	20%	9	31%

3.7.1 Statistische Subanalyse externe Patienten

Eine zusätzliche univariate Regressionsanalyse der externen Patienten erfolgte bezüglich der Behandlungsfaktoren: Zeit bis zur Angiographie (<6 h gegen >6 h, p=0,634), Bewusstseinsstörung (gering gegen schwer, p=0,103), Rekanalisation (TIMI 2/3 gegen TIMI 0/1, p=0,620) und GP-Inhibitorgabe (extern gegen intern, p=0,252). Es konnten keine signifikanten Unterschiede beim neurologischen Outcome dieser Patienten gemessen werden.

Tabelle 7 (univariate Regressionsanalyse)

	B	Std. Error	Wald	df	Sig	Exp(B)
Zeit bis zur Angiographie	0,308	0,648	0,226	1	0,634	1,361
Bewusst-seinsstörung	1,123	0,689	2,657	1	0,103	3,073
GP-Inhibitor	0,731	0,639	1,312	1	0,252	2,078
TIMI	-0,469	0,946	0,246	1	0,620	0,626
Constant	-2,432	2,030	1,435	1	0,231	0,088

3.8 Subanalyse: LIF gegen LIF/Mechanik

In einer speziellen Subanalyse wurden die Daten in zwei Gruppen unterschieden. Die erste Gruppe bestand aus Patienten die mit einem GP-Inhibitor und LIF behandelt worden waren und die zweite aus Patienten, die zusätzlich noch mechanisch rekanalisiert worden waren. Die Analyse wurde bezüglich des Outcomes, der Rekanalisationsrate und der intrakraniellen Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von dem Verschlusstyp durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass mit zusätzlicher mechanischer Intervention die Rekanalisationsrate, sowohl bei embolischen als auch atherothrombotischen Verschlüssen, höher war (96% versus 68%). Dies führte jedoch nicht zu einem besseren Outcome. Gleichzeitig verursachte die mechanische Intervention eine doppelt so hohe Rate an SICH (13% mit Mechanik versus 6% ohne Mechanik), die bei allen Patienten zum Tode führten. Auch die AICH-Rate war mit Mechanik geringfügig höher (17% mit Mechanik versus 12% ohne Mechanik).

Tabelle 8

	GPI und LIF					
Behandlungsfaktoren	Embolisch		Atherothrombotisch		Gesamt	
N	58		8		66	
Gut (mRS 0 - 3)	25	43%	2	25%	27	41%
Schlecht (mRS 4 - 6)	33	57%	6	75%	39	59%
Mortalität	18	31%	3	38%	21	32%
Rekanalisation TIMI 2/3	41	71%	4	50%	45	68%
AICH	7	12%	1	13%	8	12%
SICH	4	7%	0	0%	4	6%
	GPI, LIF und Mechanik					
Behandlungsfaktoren	Embolisch		Atherothrombotisch		Gesamt	
N	34		20		54	
Gut (mRS 0 - 3)	17	50%	5	25%	22	41%
Schlecht (mRS 4 - 6)	17	50%	15	75%	32	59%
Mortalität	11	32%	7	35%	18	33%
Rekanalisation TIMI 2/3	32	94%	20	100%	52	96%
AICH	5	15%	4	20%	9	17%
SICH	5	15%	2	10%	7	13%

4. Diskussion

4.1 Hintergrund und Ziele der Studie

Ein vertebrobasilärer Verschluss ist ein lebensbedrohliches Ereignis (Mortalitätsrate von fast 90% unter antithrombotischer Therapie (Hacke et al. 1988)) und erfordert eine sofortige Behandlung. Die Ätiologie und Behandlungsfaktoren variieren von Fall zu Fall erheblich (z. B. embolisch oder atherothrombotischer Verschluss, Länge des Verschlusses und Ort, Kollateralen, Zeitintervall bis Behandlung und klinischer Befund). Seit der Einführung der intraarteriellen lokalen Fibrinolyse bestand zunächst ein breiter klinischer Konsens, Patienten mit einem akuten VBV mit dieser Methode zu behandeln. Neben einer exakten Diagnose ermöglicht der intraarterielle Zugang weitere mechanische Therapieverfahren (z. B. Stent oder Thrombusaspiration) einzusetzen. Sollte durch die LIF eine erhebliche Verzögerung des Therapiebeginns drohen, wäre die primäre Durchführung einer intravenösen Thrombolyse eine mögliche Alternative. Sekundär könnte dann auch ein zusätzlicher intraarterieller mechanischer Rekanalisationsversuch im Sinne eines Bridging-Verfahrens durchgeführt werden.

Um die Rekanalisation bei der LIF pharmakologisch zu beschleunigen, gab es zwei Ansätze:
Es wurde versucht mit Lys-Plasminogen die fibrinolytische Kraft des rt-PA zu erhöhen. Leider wurde die Produktion von Lys-Plasminogen trotz viel versprechender Daten (Freitag et al. 1996) eingestellt.
Ein weiterer Ansatz war die Applikation eines Glycoprotein 2b/3a-Inhibitor, um die Rekanalisationszeit der LIF zu beschleunigen (Qureshi et al. 2000), in Anlehnung an Pilotstudien in der Kardiologie (Bartorelli et al. 1999).

Die FAST-Studie (Eckert et al. 2005b) verglich 47 konsekutive Patienten (FAST-Gruppe), die mit GP-Inhibitor, LIF und PTA/Stenting behandelt worden waren, mit einer früher publizierten Gruppe aus 41 Patienten, die nur mit einer LIF behandelt worden war. Die Patienten waren zwischen April 2001 und Dezember 2003 eingeschlossen worden. Die Rekanalisationsrate in der FAST-Gruppe betrug 72%. 34% hatten ein gutes Ergebnis (mRS 0 - 3) und 38% verstarben. Die SICH-Rate betrug 13%. Die LIF-Gruppe hatte eine Rekanalisationsrate von 68%. 17% hatten ein gutes Ergenis und 68% verstarben. Die SICH-Rate betrug 12%
In einer anderen Studie mit N=106 Patienten (Nagel et al. 2009), in der ebenfalls der intraarterielle Therapieansatz mit einem Bridgingkonzept bestehend aus LIF und GP-Inhibitor i.v. verglichen wurde, wurde eine Rekanalisationsrate von 84% erreicht. 35% hatten ein gutes Outcome und 42% verstarben. Die SICH-Rate betrug 14%. Die LIF-Gruppe hatte eine Rekanalisationsrate von 62,5%. 12,5% der Patienten hatten ein gutes Outcome und 75% verstarben. Die SICH-Rate betrug 18,8%.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es erstens die Behandlungsergebnisse (Rekanalisationsrate, Blutungsrate und Outcome) der FAST-Studie (Eckert et al. 2005b) in einem größeren Kollektiv zu überprüfen und zweitens die neuen mechanischen Verfahren (Penumbra System) bezüglich ihrer Auswirkung auf die Rekanalisationsrate, Outcome der Patienten und ihrer Komplikationsrate (intrakranielle Blutungen) zu untersuchen.

In dieser Studie wurden 120 konsekutive Patienten aus vier neuroradiologischen Behandlungszentren mit angiographisch nachgewiesenem VBV bezüglich ihres

Outcomes retrospektiv evaluiert. Sie waren mit einem GP-Inhibitor und einer LIF und teilweise folgender endovaskulärer mechanischer Thrombektomie behandelt worden.

4.2 Ergebnisse

In dieser Studie hatten 41% der Patienten ein gutes Outcome. Die Mortalitätsrate lag bei 33% und die intrakranielle Blutungsrate bei 9%. Damit konnten sowohl die Ergebnisse der FAST-Studie und der Studie von Nagel et al. durch die jetzige Untersuchung reproduziert werden. Dadurch wurden die Ergebnisse beider Studien bestätigt und erhielten dadurch eine verstärkte Aussagekraft. Die Sicherheit und Wirksamkeit des Bridging-Konzeptes mit einem GP-Inhibitor wurde somit erneut bestätigt.

Im Einzelnen zeigten 7 (6%) Patienten eine mRS von 0, 4 (3%) Patienten eine mRS von 1, 25 (21%) Patienten eine mRS von 2, 13 (11%) Patienten eine mRS von 3, 8 (7%) Patienten eine mRS von 4, 24 (20%) Patienten eine mRS von 5 und 39 (33%) Patienten verstarben (mRS 6).

Patienten, die mit keiner oder nur einer leichten Bewusstseinsstörung aufgenommen worden waren, hatten ein signifikant ($p<0,001$) besseres Outcome als Patienten mit einer schweren Bewusstseinstörung.

Ebenso hatten Patienten mit einem embolischen Verschluss ein signifikant ($p=0,010$) besseres Outcome als Patienten mit einem atherothrombotischen Verschluss.

Die Rekanalisationsrate in dieser Studie lag bei 81%. Patienten, die erfolgreich rekanalisiert werden konnten, hatten tendenziell ein besseres Outcome. Die Signifikanz wurde jedoch mit einem $p=0,055$ knapp nicht erreicht.

Bezüglich der Behandlungsfaktoren Alter, Geschlecht, Zeit, Art des GP-Inhibitors und Aufnahmemodus konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Es folgt die Diskussion der einzelnen Behandlungsfaktoren im Kontext mit der Literatur.

4.2.1 Zeit bis zur Angiographie (ZZA)

Bei der Behandlung des akuten VBV hat sich das Zeitintervall bis zum Therapiebeginn als essentiell herausgestellt. So konnte Eckert in einer Untersuchung (ausschließliche Behandlung mit LIF) 2002 zeigen, dass die Mortalität bei 52% lag, wenn eine intraarterielle Behandlung innerhalb von sechs Stunden begonnen wurde, und auf 70% anstieg, wenn erst nach 6 Stunden behandelt worden war. Ebenso stieg die Rate von intrazebralen Blutungen als Komplikation der Fibrinolyse nach sechs Stunden erheblich an.
Berichte über ein gutes Outcome nach erfolgreicher intraarterieller Fibrinolyse nach prolongierten Zeitintervallen sind selten (Eckert 2005a). Cross et al. berichteten über zwei Patienten, die nach 72 und 79 Stunden behandelt worden waren und trotzdem ein gutes Outcome hatten (Cross et al. 1997).
Ursächlich für diese unterschiedlichen Szenarien sind die heterogenen Konstellationen bei einer Basilaristhrombose abhängig von Thrombusgröße, Restfluss um den Thrombus und Kollateralen. So reicht das Spektrum von einem

atherosklerotischem Verschluss mit guten Kollateralen einhergehend mit geringen oder keinen Symptomen bis zu einem großen okkludierenden Thrombus mit sofortiger schwerer Bewusstseinsstörung.
Im Zeitintervall bis 6 h hatten in dieser Studie 35 (40%) Patienten ein gutes Ergebnis und 52 (60%) ein schlechtes. 30 (34%) Patienten verstarben.
Von 33 Patienten, die im Zeitintervall nach 6 h behandelt wurden, hatten 14 (42%) ein gutes Ergebnis und 19 (58%) ein schlechtes. Neun (27%) Patienten verstarben.

Überraschend hatten in dieser Studie im Zeitintervall unter 3 Stunden von 21 Patienten nur 4 (19%) ein gutes Ergebnis, 17 (81%) ein schlechtes und 11 (52%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=4, schwere Bewusstseinsstörung N=17). Die Ursache liegt vermutlich an der hohen Rate schwerer Bewusstseinsstörungen in der Gruppe der früh Behandelten.
Im Zeitintervall von 3 bis unter 6 Stunden hatten von 66 Patienten 31 (47%) ein gutes Ergebnis, 35 (53%) ein schlechtes und 19 (29%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=21, schwere Bewusstseinsstörung N=45).
Im Zeitintervall von 6 bis unter 12 Stunden hatten von 23 Patienten 9 (39%) ein gutes Ergebnis, 14 (61%) ein schlechtes und 7 (30%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=10, schwere Bewusstseinsstörung N=13).
Im Zeitintervall ab 12 Stunden hatten von 10 Patienten 5 (50%) ein gutes Ergebnis, 5 (50%) ein schlechtes und 2 (20%) verstarben (Keine/leichte Bewusstseinsstörung N=6, schwere Bewusstseinsstörung N=4).

Hieraus ergab sich in dieser Studie bei kombinierter Bridgingtherapie kein Zusammenhang zwischen Outcome und der Zeit bis zur Behandlung.

4.2.2 Neurologischer Aufnahmebefund

Neben der Zeit bis zur Therapie und der kollateralen Versorgung spielt der neurologische Ausgangsbefund bei Aufnahme des Patienten eine wichtige Rolle bezüglich des Outcomes. So konnte Devuyst et al. zeigen, dass bei bestehender Bewusstseinsstörung (Sopor oder Koma), Dysarthrie, Pupillenstörung oder Beteiligung der unteren Hirnnerven Patienten mit einem schlechten Outcome zu rechnen hatten (Devuyst et al. 2002). Alle Patienten mit einer schweren Bewusstseinstörung zum Zeitpunkt der Aufnahme verstarben und gleiches galt auch, wenn die anderen drei Faktoren gleichzeitig vorhanden waren. Dies bestätigte die Analyse von Greving et al. 2012 ebenso. Sie zeigte durch eine Auswertung der Daten von 619 Patienten mit einem VBV, dass ein Wert auf der NIHSS von über 20 Punkten und eine lange Zeit bis zur Behandlung unabhängige Prediktoren für ein schlechtes klinisches Ergebnis waren.

Obwohl es unstrittig ist, dass das klinische Outcome der Patienten durch die Dauer des vertebrobasilären Gefäßverschlusses maßgeblich beeinflusst wird (Eckert et al. 2002b), zeigte diese Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Zeit bis zur Angiographie und Outcome der Patienten. Paradoxerweise hatten die Patienten, die innerhalb der ersten drei Stunden behandelt worden waren, ein schlechteres Ergebnis als Patienten, die später behandelt worden waren. 17 von 21 der frühen (<3 h) Patienten hatten allerdings eine schwere Bewusstseinsstörung bei Aufnahme, die ein schlechtes Outcome in dieser Studie signifikant voraussagt. Diese Fälle mit plötzlich einsetzender schwerer Bewusstseinsstörung scheinen schnell ein

Krankenhaus zu erreichen und entsprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit Fällen mit großen Thrombusmassen oder schlechter kollateraler Versorgung.

Von zehn Patienten, die nach zwölf Stunden behandelt worden waren, hatten fünf ein gutes Ergebnis. Sechs Patienten dieser spät behandelten Gruppe hatten keine oder nur einer leichte Bewusstseinsstörung. Bei diesen Patienten kann eine gute kollaterale Versorgung oder ein minimaler Restfluss um den Thrombus herum angenommen werden. Vermutlich ist demnach eine geringe Bewusstseinsstörung mit einer guten kollateralen Versorgung assoziiert. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer 2009 publizierten Arbeit eines prospektiven Registers (BASICS) mit Vergleich der IVT und LIF eines VBV. Hier erreichten 63% der Patienten mit einer geringen Bewusstseinsstörung ein gutes neurologisches Ergebnis aber nur 17% der Patienten mit einer schweren Bewusstseinsstörung (Schonewille et al. 2009). Eine weitere Arbeit aus 2011 zeigte, dass der NIHSS bei Aufnahme ein signifikanter Vorhersagewert für ein gutes Outcome der Patienten mit VBV und LIF darstellt (Jung et al. 2011). Aus den Ergebnissen dieser Studie und diesen beiden Arbeiten kann gefolgert werden, dass der klinische Zustand des Patienten und insbesondere der Grad der Bewusstseinsstörung bei Aufnahme als wichtiger Faktor in der individuellen Therapieentscheidung und Planung zukünftiger Studien berücksichtigt werden sollte. Zusätzlich ist als Ergebnis dieser Studie erneut festzuhalten, dass auch außerhalb des Sechs-Stunden-Zeitfensters die intraarterielle Behandlung von Patienten mit VBV und geringen bis moderaten Symptomen sinnvoll ist.

4.2.3 Verschlusstyp

Eckert konnte bereits 2002 zeigen, dass Patienten mit einem embolischen Verschluss der vertebrobasilären Strombahn ein besseres Outcome hatten als Patienten mit einem atherothrombotischen VBV. Von 83 Patienten mit VBV hatten Patienten mit einem embolischen Verschluss zu 31% ein gutes Outcome und 47% verstarben gegenüber 17% gutes Outcome und 70% Mortalität bei atherothrombotischen Verschluss. So ist es nicht nur ein ätiologischer Unterschied, ob der VBV embolisch oder atherothrombotisch verursacht wurde, sondern auch direkt therapierelevant. Häufig gelingt die Rekanalisaton bei Patienten mit embolischen VBV mit weniger invasiven Maßnahmen. Bei Patienten mit atherothrombotischen Verschluss hingegen ist der Zugang erschwert, die Eingriffszeit deutlich länger, der Materialeinsatz erhöht und dadurch die Komplikationsrate gesteigert. Auch in dieser Studie konnte diese Erkenntnis erneut signifikant bestätigt werden (p=0,010). Von 92 Patienten mit embolischen VBV hatten 46% ein gutes Outcome und 32% verstarben, während von 28 Patienten mit atherothrombotischen VBV nur 25% ein gutes Outcome hatten und 36% verstarben. In zukünftigen Studien sollte dieser ätiologische Aspekt berücksichtigt und miterfasst werden.

4.2.4 Aufnahmemodus

Diese Studie ist die erste, die die Unterschiede zwischen primär im neurovaskulären Zentrum aufgenommen Patienten (intern) und von externen Krankenhäusern nach Erstversorgung zugewiesenen Patienten (extern) evaluierte. Es gab keinen Unterschied bezüglich der Behandlungsfaktoren Alter, NIHSS, Bewusstseinsstörung und Rekanalisationsrate bei diesen zwei Patientengruppen. Obwohl im Durchschnitt die Angiographie bei den externen Patienten über drei Stunden später begann, war

das klinische Ergebnis der 49 externen Patienten (43% gutes klinisches Outcome, 27% Mortalität) vergleichbar mit dem der internen Patientengruppe (39% gutes klinisches Outcome, 37% Mortalität). Vermutlich verhinderte die schnelle GP-Inhibitorgabe eine Größenzunahme des Thrombus und vermochte Kollateralen offen zu halten und konnte so die Patienten in einem klinisch stabilen Zustand für den Transport halten bis zur Revaskularisation durch die endovaskuläre Therapie. Wurde bei den externen Patienten der GP-Inhibitor erst im neurovaskulären Zentrum gegeben, sank die Rate eines guten neurologischen Outcomes von 55% auf 34% und die Mortalitätsrate stieg von 20% auf 31% an. Diese Zahlen sprechen für die Notwendigkeit eines sofortigen intravenösen Therapiebeginns. Möglicherweise kam es bei den extern zugewiesenen Patienten zu einem Selektionsbias, da Patienten in einem sehr schlechten klinischen Zustand nicht den neurovaskulären Zentren zur Übernahme angeboten worden waren.
Aus den gewonnenen Daten dieser Studie lässt sich folgern, dass erstens in einem kooperativen neurovaskulärem Netzwerk auch externe Patienten in gleicher Weise von einer interventionellen Behandlung am neurovaskulären Zentrum profitieren können. Zweitens wirkt sich der frühzeitige Behandlungsbeginn mit einem GP-Inhibitor vermutlich positiv auf das neurologische Outcome aus.

4.2.5 Rekanalisationserfolg

Die Rekanalisation der A. basilaris ist für ein gutes Outcome der Patienten ein wichtiger Behandlungsfaktor (Brandt et al. 1996, Arnold et al. 2004, Lindsberg und Mattle 2006). In dieser Studie war ebenso eine Rekanalisation mit einem guten Outcome assoziiert, verfehlte aber die Signifikanz knapp (p=0,055). Von 97 Patienten, bei denen eine Rekanalisation (TIMI 2/3) gelang, hatten 45% ein gutes Outcome und 27% verstarben. Von 23 Patienten, die nicht rekanalisiert werden konnten (TIMI 0/1), hatten nur 22% ein gutes Outcome und 56% verstarben. Von 12 Patienten, bei denen der Verschluss persistierte, hatte niemand ein gutes Outcome und 67% verstarben.
Die schlechten Spontanverläufe der Patienten mit einem VBV suggerieren und die oben genannten Studien legen nahe, dass eine Rekanalisation eine notwendige Bedingung für ein gutes Outcome ist. Barlinn et al. 2012 zeigten aber, dass die Rate von vergeblichen Rekanalisationen in ihrem Kollektiv bei 70% lag. Hussein et Qureshi (2012) folgerten in ihrem „Letter to the Editor“ daraus, dass durch viele Faktoren wie Ort des Verschlusses, Zeit bis zur Behandlung, Situation der Kollateralen und Auftreten einer Reokklusion, eine individuelle Behandlungssituation entstünde, die hierzu passende Therapieansätze erfordere und deshalb auf alle vorhandenen Therapiemöglichkeiten (IVT, LIF/EMT und Bridgeing mit rtPA i.v. und GP-Inhibitor i.v.) zugegriffen werden sollte.

4.2.6 Endovaskuläre Behandlung

In dieser Studie wurden 66 Patienten mit LIF behandelt und 54 zusätzlich mechanisch (EMT). Davon erhielten 23 Patienten einen Stent, 23 wurden mit dem Aspirationsdevice behandelt und 8 Patienten erhielten sowohl einen Stent als auch eine Behandlung mit dem Penumbra Aspiration System. Obwohl die zusätzliche mechanische Intervention die Rekanalisationsrate (TIMI 2/3) von 68% (LIF) auf 96% steigerte (auch vollständige Rekanalisation (TIMI 3)), führte dies nicht zu einem verbesserten Outcome dieser Patienten.

Ein Grund für das Ausbleiben eines besseren Outcomes der erfolgreich rekanalisierten Patienten könnte die erhöhte Blutungsrate beim Einsatz der mechanischen Intervention sein. Da es gleichzeitig zu mehr Todesfällen durch eine SICH gekommen war, wurde vermutlich der hohe Rekanalisationserfolg durch die erhöhte Blutungsrate aufgehoben. Insgesamt erlitten in der LIF-Gruppe 4 (6%) Patienten eine intrakranielle Blutung und in der Gruppe, die zusätzlich mechanisch behandelt wurde, 7 (13%). Ein Patient, der lediglich eine LIF erhielt, verstarb an einer schweren extrakraniellen Blutung durch eine abdominale Aortenruptur.

2004 wurde von der amerikanischen FDA der MERCI Retriever zugelassen. Mit diesem System kann über einen Mikrokatheter eine korkenzieherartige Spirale hinter bzw. in den Thrombus eingebracht und dieser dann entfernt werden (Gobin et al. 2004). In zwei Studien, dem MERCI Trial und Multi MERCI Trial, wurde dieses System untersucht. Im MERCI Trial wurden 151 Patienten (durchschnittlicher NIHSS 20) im 8 Stunden Zeitfenster eingeschlossen, die einen akuten Schlaganfall hatten und keine IVT erhalten konnten. Die Rekanalisationsrate von 46% war gegenüber 18% spontaner Rekanalisation aus einer historischen Kontrollgruppe der PROACT II Studie signifikant verbessert. Ein gutes neurologisches Outcome erreichten 27,7% der Patienten. Die Prozedur abhängige Komplikationsrate betrug 7,1% und die SICH-Rate betrug 7,8% (Smith et al 2005).
Im Multi MERCI Trial wurden 161 Patienten (durchschnittlicher NIHSS 19) innerhalb eines 8 Stunden Zeitfensters eingeschlossen. Zusätzlich zum MERCI-Retriever durften eine IVT mit rtPA, LIF und andere Devices für eine EMT zur Anwendung kommen. Die Rekanalisationsrate betrug für den MERCI Retriever 57,3% und in Kombination mit anderen Verfahren 69,5%. 36% der Patienten hatte ein gutes neurologisches Outcome. Die prozedurale Komplikationsrate lag bei 5,5% und die SICH-Rate bei 9,8% (Smith et al 2008).
In dieser Studie kam der MERCI-Retriever bei keinem Patienten zum Einsatz. Die Datenlage zu Verschlüssen im hinteren Stromgebiet ist schlecht, da 90% der Gefäßverschlüsse in den Studien im vorderen Stromgebiet lagen. Die Ursache der schlechten Rate für ein gutes neurologisches Outcome wird im Einschluss von Patienten mit schlechten Ausgangsbedingungen (bereits beginnende Demarkation des Infarktes im CCT oder schlechter kollateraler Versorgung) gesehen.

Ab Juni 2007 stand das Penumbra Aspiration System zur Verfügung. Um das Penumbra System zum Einsatz zu bringen, musste ein Führungskatheter bis in das zuführende Gefäß eingebracht werden. Dann konnte der Thrombus mit einem Mikrokatheter sondiert und der Penumbra Reperfusionskatheter knapp vor dem Thrombus in Position gebracht werden. Danach konnte die Penumbra Aspirationspumpe eingeschaltet werden, um das verschlossene Gefäß wieder zu eröffnen. Um die Thrombusmenge durch Aspiration erfolgreich zu verkleinern, musste der Reperfusionskatheter mit der Aspirationspumpe verbunden werden, die dann ein Vakuum aufbauen konnte. Ein kontinuierlicher Aspirationsprozess mit Verkleinerung der Thrombusgröße wurde durch das Vorschieben und Zurückziehen des Separators durch den Reperfusionskatheter (zur Vermeidung einer Verstopfung des Penumbra Systems) in das Ende des Thrombus unterstützt (Bose et al. 2008). Das Vorgehen wurde, wenn notwendig, bis zu fünfmal wiederholt.
Im Penumbra Pivotal Stroke Trial (2009) wurden 125 Patienten mit nachgewiesenem Gefäßverschluss einer großen intrakraniellen Arterien und NIHSS >7 behandelt. Es wurde eine Rekanalisationsrate im vorderen und hinteren Stromgebiet von 82%

erreicht. 25% der Patienten erreichten ein gutes Outcome (mRS 0 – 2) und 33% verstarben. Die SICH-Rate betrug 11,2%.
Das Penumbra System wurde in dieser Studie bei 31 Patienten eingesetzt und erreichte eine Rekanalisatonsrate (TIMI 2/3) von 94%.

Die neuste Entwicklung zur endovaskulären mechanischen Thrombektomie sind die Stentretriever. Dabei kann ein Thrombus durch einen selbstexpandierenden Stent entfernt werden. Zunächst wird der Thrombus durch einen Mikrokatheter perforiert. Dann kann der Stent freigesetzt werden und drückt den Thrombus zirkulär an die Gefäßwand und in die Stentmaschen. Hierdurch wird die Perfusion des Gefäßes wiederhergestellt. Nach fünf bis zehn Minuten kann der Stent dann zurückgezogen und dabei der Thrombus aspiriert werden.
Costalat et al. veröffentlichten 2011 Ergebnisse von 50 Patienten, von denen 38 mit dem Stent Retriever behandelt worden waren. Die Rekanalisationsrate in der A. basilaris lag bei 84% mit einer Mortalitätsrate von 25%. 44% der Patienten hatten ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-2) nach 3 Monaten.
In dieser Studie wurden noch keine Stent Retriever eingesetzt, aber sie haben bereits einen erheblichen Effekt auf die Rekanalisationszeit und –rate demonstriert. So veröffentlichten Brekenfeld et al. 2011 eine Arbeit in der sie die Rekanalisationsrate und –zeit von zwei Patientengruppen verglichen, die alle aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles eine multimodale intraarterielle Behandlung erhalten hatten. Bei 17 Patienten der Gruppe A kam im Rahmen der multimodalen intraarteriellen Behandlung der Stentretriever zum Einsatz. In Gruppe B wurden 23 Patienten eingeschlossen, die nur mit der multimodalen intraarteriellen Behandlung versorgt worden waren ohne Einsatz eines Stentretrievers. Der Vergleich zeigte, dass durch zusätzlichen Einsatz des Stentretrievers die Rekanalisationsrate von 78% auf 94% (p=0,017) gesteigert werden und die Rekanalisationszeit von 90 Minuten auf 53 Minuten (p=0,001) gesenkt werden konnte.

4.2.7 GP2b/3a-Inhibitoren

Die Glykoproteine 2b und 3a liegen in der Thrombozytenmembran und bilden zusammen einen Komplex, welcher bei aktivierten Thrombozyten als Fibrinogenrezeptor wirkt. Über die Bindung von Fibrinogen an diesen Rezeptor können die Thrombozyten aggregieren und einen Thrombus bilden (Güsmer 2000).
Die GP2b/3a-Inhibitoren binden ihrerseits an den GP2b/3a-Rezeptor und können so die Bindung von Fibrinogen und damit die Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung wirkungsvoll verhindern.
Bei der Fibrinolyse mit rtPA wird Thrombin erzeugt. Thrombin aktiviert einerseits den GP2b/3a-Rezeptor der Thrombozyten und wird andererseits mit Hilfe von Thrombozyten erzeugt. Dieser robuste Feedback-Kreislauf führt zum Wachsen eines Thrombus (Lazzaro et Zaidat 2012).
Die GP-Inhibitoren dienen somit der Vermeidung von Thrombenbildung im Rahmen der mechanischen Intervention, der Vorbeugung von Reokklusionen und haben selber eine gewisse thrombolytische Potenz (in dieser Studie zeigten 9 (8%) Patienten unter der laufenden GPI-Infusion eine Rekanalisation zum Zeitpunkt der Angiographie).
Da die GP-Inhibitorten auf die Thrombozyten und somit auf das primäre Gerinnungssystem wirken, sind sie eine gute Ergänzung zum rtPA, das auf das Fibrinnetz und somit auf das sekundäre Gerinnungssystem wirkt.

Abciximab, ein monoklonaler Antikörper, bindet sich irreversibel an den GP2b/3a-Rezeptor der Thrombozyten. Im Unterschied hierzu geht Tirofiban, ein sehr kleines Molekül, eine reversible Bindung ein. Durch beide Medikamente wird der GP2b/3a-Rezeptor der Thrombozyten blockiert, über den sonst die Thrombozytenaggregation mit Fibrinogen induziert wird.

In dieser Studie unterschieden sich die GP-Inhibitoren Abciximab und Tirofiban weder bezüglich Outcome der behandelten Patienten noch bezüglich Blutungsraten.

In der Literatur ist die Wirkung der GP-Inhibitoren auf Patienten mit akutem Schlaganfall inkonsistent. In der AbESTT-II Studie wurden Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb von sechs Stunden oder innerhalb von drei Stunden nach Erwachen aus dem Schlaf mit Abciximab i.v. oder Placebo behandelt. Patienten, die eine intravenöse Thrombolysetherapie mit rtPA erhalten hatten wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Die Studie musste vorzeitig beendet werden, da nach Einschluss von 808 Patienten sich erstens kein besseres Outcome nach drei Monaten für behandelte Patienten ergab und zweitens die intrakranielle Blutungsrate mit 5,5% signifikant (p=0,002) gegenüber der Kontrollgruppe mit 0,5% erhöht war (Adams et al. 2008).
Dem gegenüber war die SaTIS Studie (Siebler et al. 2011) erfolgreicher. Hier wurden 260 Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt eingeschlossen und mit Tirofiban i.v. oder Plazebo für 48 Stunden behandelt. In der Verumgruppe erhielten 120 Patienten Tirofiban intravenös. Die Behandlung wurde innerhalb von drei bis 22 Stunden begonnen. Zwischen der Verum- und der Plazebogruppe konnte weder ein Unterschied in der intrakraniellen Blutungsrate noch im Outcome nachgewiesen werden. Allerdings war die Mortalität in der behandelten Gruppe signifikant geringer (2,3% vs. 8,7%).

Insbesondere bei Restthromben nach Rekanalisation erscheinen GP-Inhibitoren als wirkungsvoller Ansatz zur Vermeidung von Reokklusionen. Dies ist kein seltenes Phänomen, sondern wird in bis zur 33% nach bereits erfolgreicher Rekanalisation beobachtet und geht mit einer klinischen Verschlechterung einher (Burgin und Alexandrov 2001, Alexandrov und Grotta 2002, Qureshi et al. 2004). Aufgrund der hohen Rate an Reokklusionen nach erfolgreicher Thrombolyse bei atherothrombotischen Verschlüssen, sollte die ursächliche Stenose in der gleichen Intervention mit einem Stent versorgt werden. Diese Patienten sollten zusätzlich zur Stentversorgung GP-Inhibitoren erhalten, um einer Thrombusbildung am Stent oder sogar einer Stentthrombose vorzubeugen.

4.3 Behandlungskonzepte des vertebrobasilären Verschlusses

Es gibt keine Studie, die prospektiv randomisiert die beiden Therapieverfahren (IVT und LIF/EMT) bei VBV miteinander verglichen hat, so dass nur indirekte Vergleiche zwischen veröffentlichten Fallserien möglich sind. Zwar wurde die Wirksamkeit der systemischen intravenösen Fibrinolyse mit rt-PA innerhalb von 4,5 h (Hacke et al. 1998, 2004, 2008, NINDS rt-PA Stroke Study Group 1995) und intraarteriell mit Urokinase innerhalb von 6 h (Furlan et al. 1999, Ogawa et al. 2007) in randomisierten Studien bei ischämischem Schlaganfall gezeigt, aber hier wurden im wesentlichen Patienten mit einem Hirninfarkt im vorderen Stromgebiet rekrutiert. Diese randomisierten Studien können nicht auf Patienten mit VBV angewendet werden, da

diese Patienten nicht oder nur zu einem geringen Teil eingeschlossen wurden (Schonewille et al. 2009).

Die Durchführung einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie bei einem akuten VBV ist aufgrund der infausten Prognose nicht vertretbar. Mögliche prospektive randomisierte Studienansätze könnten die intravenöse Thrombolyse gegen die intraarterielle Thrombolyse oder den Bridgingansatz mit den Kombinationen rtPA i.v./EMT gegen GPI i.v./EMT untersuchen. Die Durchführung solcher Studien wird allerdings trotzdem schwierig bleiben, da im Vergleich zu Schlaganfallstudien im vorderen Kreislauf vertebrobasiläre Verschlüsse viel seltener auftreten und einen hohen Anteil von arteriosklerotischen Verschlüssen aufweisen.

Aus diesen Gründen verbleibt die Möglichkeit, eine neue Behandlungsmethode des VBV prospektiv oder retrospektiv zu evaluieren und mit alten Patientenkohorten zu vergleichen, die unter ähnlichen Umständen mit LIF behandelt wurden.

In den letzten 20 Jahren ist ein Trend in der Behandlung des VBV in Richtung invasiverer Methoden zu verzeichnen. Die Entwicklung verlief von der intravenösen Fibrinolyse (IVT) zur LIF und endovaskulären mechanischen Thrombektomie (EMT). Fraglich bleibt aber, ob die erhöhten Rekanalisationsraten der LIF und EMT zu einem verbesserten Outcome der Patienten führen oder durch die zeitliche Verzögerung bis zum Beginn der Therapie und der erhöhten intrakraniellen Blutungsrate das Outcome der Patienten verschlechtern.
Gleich mehrere Konzepte finden zurzeit Anwendung in der Behandlung eines VBV. Neben der IVT und direkter LIF/EMT werden gleichzeitig das sequentielle IVT/EMT-Konzept und zwei Bridging-Konzepte eingesetzt, um ein verbessertes Outcome der Patienten zu erreichen.

Konzepte zur Behandlung des VBV:

1. Intravenöse Fibrinolyse
2. Lokale intraarterielle Fibrinolyse mit endovaskulärer mechanischer Thrombektomie
3. Lokale intraarterielle Fibrinolyse/endovaskuläre mechanische Thrombektomie nach erfolgloser intravenöser Fibrinolyse (RESCUE)
4. Primäre Bridging-Therapie bis zur LIF/EMT
    a. mit einer intravenösen Fibrinolyse
    b. mit einem GP-Inhibitor

Da es keine randomisierten Studien gibt, die eine IVT des VBV mit einem endovaskulären therapeutischen Ansatz vergleichen, wird auf die folgenden Publikationen in Bezug auf die obengenannten Behandlungskonzepte eingegangen:

<u>Zu 1. und 2.:</u>
Lindsberg et al. 2006 verglichen aus publizierten Fallserien die Ergebnisse der IVT und der LIF bei VBV. Von 76 Patienten, die mit der IVT behandelt worden waren, überlebten 38 (50%) Patienten und 17 (22%) erreichten ein gutes Ergebnis. Dagegen überlebten von 344 Patienten in der LIF-Gruppe 154 (45%) Patienten und 83 (24%) erreichten ein gutes Ergebnis. Die Rekanalisationsrate war in der LIF-Gruppe mit 65% höher als in der IVT-Gruppe mit 53% ($p=0,05$). Die Wahrscheinlichkeit ohne Rekanalisation ein gutes Outcome zu erreichen lag bei fast Null (2%). Da diese Studie keinen relevanten Unterschied zwischen der IVT und der LIF bei VBV zeigen

konnte und die IVT erstaunlich gute Ergebnisse lieferte, wird sie allgemein als wissenschaftliche Grundlage des IVT-Konzeptes bei VBV angesehen. Kritisch muss angemerkt werden, dass in der IVT-Gruppe die Diagnose eines VBV teilweise mittels MR-Angio erfolgte. Bekannterweise kann die MR-Angio jedoch nicht zwischen einem Verschluss und einer hochgradigen Stenose diskriminieren.

Die Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS) wurde 2009 von Schonewille et al. veröffentlicht. Sie ist ein prospektives internationales Register. 121 Patienten, deren VBV mit MRA und CTA diagnostiziert wurden, erhielten eine systemische Fibrinolyse und in nicht genannter Häufigkeit sekundär zusätzlich eine intraarterielle Behandlung. 50 (41%) Patienten hatten ein gutes Ergebnis (mRS 0 bis 3). 41 (34%) Patienten verstarben.
Von 288 Patienten, die mit einer lokalen intraarteriellen Fibrinolyse und gegebenenfalls zusätzlicher mechanischer Intervention primär behandelt worden waren, erreichten 74 (26%) eine gutes Ergebnis. 117 (41%) Patienten verstarben. Fällt zunächst das gute Outcome und die niedrige Mortalität der IVT-Gruppe im Vergleich zur LIF/EMT-Gruppe auf, muss auf folgende vier Punkte hingewiesen werden:
Erstens erfolgte die Diagnose vieler VBV durch eine MRA mit der bereits erläuterten Problematik der Spezifität der Diagnose von Verschlüssen.
Zweitens wurde in einer nicht genannten Häufigkeit bei erfolgloser IVT doch eine EMT versucht. Diese Patienten wurden dann aber in der IVT-Gruppe ausgewertet.
Drittens waren die Patienten, die eine IVT erhielten in einem besseren Ausgangsbefund. So lag der Durchschnitts-NIHSS der IVT-Gruppe bei 21, während der Durchschitts-NIHSS der LIF-Gruppe bei 25 lag. Außerdem waren 60% der IVT-Gruppe schwer betroffen (Koma, Locked-in-Syndrom oder Tetraplegie) und 68% der LIF-Gruppe.
Viertens wurde die IVT-Gruppe früher behandelt. 55% der Patienten der IVT-Gruppe und lediglich 23% der LIF-Gruppe wurden innerhalb von drei Stunden behandelt. Im Zeitfenster von drei bis sechs Stunden wurden 26% aus der IVT-Gruppe und 41% aus der LIF-Gruppe behandelt. Innerhalb von sechs bis neun Stunden erhielten 6% der IVT-Gruppe und 17% der LIF-Gruppe ihre Behandlung. Oberhalb von neun Stunden wurden 12% der IVT-Gruppe und 18% der LIF-Gruppe behandelt.

Zu 3.:
Pfefferkorn et al. veröffentlichten 2008 die Ergebnisse von 16 Patienten mit VBV, die nach einer erfolglosen intravenösen Fibrinolyse die Möglichkeit einer EMT hatten. Zunächst erfolgte die Diagnose eines VBV mittels einer CTA. Dann wurde eine IVT mit voller rtPA-Dosis durchgeführt und die Patienten (13 externe und drei interne Patienten) in das Neurovaskuläre Zentrum verlegt. Hier wurde erneut eine CTA durchgeführt. Nicht rekanalisierte Patienten wurden dann mittels EMT weiterbehandelt. In der Kontroll-CTA zeigten neun Patienten eine rekanalisierte A. basilaris (56%). Die verbleibenden sieben nicht rekanalisierten Patienten erhielten eine zusätzlich EMT. Sechs dieser zusätzlich mit EMT behandelten Patienten konnten rekanalisiert werden, so dass insgesamt 15 (94%) Patienten erfolgreich rekanalisiert wurden. Drei Monate nach dem Eingriff lebten noch zwölf von den 16 Patienten und neun (56%) Patienten hatten ein gutes Ergebnis (mRS 0-3) erlangt. 4 (25%) Patienten waren verstorben.
2010 veröffentlichten Pfefferkorn et al. dann die Daten des „Drip, Ship and Retrieve"-Konzeptes. Hier erhielten 26 Patienten mit VBV, die an einem externen Krankenhaus aufgenommen worden waren und bereits eine IVT erhalten hatten, noch die

Möglichkeit einer EMT nach Verlegung. Die Daten wurden mit einer historischen Gruppe verglichen, die direkt zur primär intraarteriellen Behandlung an das Neurovaskuläre Zentrum verlegt und teilweise mit Tirofiban gebridget worden waren.
In der Studiengruppe wurde bei 38% der Patienten die Rekanalisation bereits mit der IVT erreicht. Insgesamt lag die Rekanalisationsrate bei 85%. 13 (50%) Patienten erlangten ein gutes Outcome (mRS 0-3) und 8 (31%) Patienten verstarben. 2 (8%) Patienten erlitten eine symptomatische intrakranielle Blutung an der sie verstarben. In der historischen Vergleichsgruppe (Ziel: primäre EMT) erhielten neun von 26 Patienten Tirofiban als Bridgingtherapie. Die Rekanalisationsrate lag bei 92%. Trotzdem erreichten nur 23% ein gutes Outcome (signifikanter Unterschied; p=0,04).

Als Fazit ist diesen beiden Studien zu entnehmen, dass erstens die primäre IVT gefolgt von einer EMT ein besseres Outcome der Patienten zur Folge hat, als wenn keine Bridgingtherapie benutzt wird. Zweitens zeigte die primäre IVT in diesen Studien eine hohe Rekanalisationsrate von 38% (bzw. 56%) und ist damit besser als die Rekanalisationsrate unter einem GPI-Bridging (8% in dieser Studie).

Zu 4a:
In einer Studie von Costalat et al. (RECOST), veröffentlicht 2011, wurden unter anderem 16 Patienten mit einem VBV eingeschlossen. Sie wurden sofort mit einer IVT behandelt und unmittelbar der EMT mit einem Stent Retriever zugeführt. So wurde das therapiefreie Intervall so klein wie möglich gehalten. Die Rekanalisationsrate in der A. basilaris lag bei 84%. 44% der Patienten hatten ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-2) nach 3 Monaten und 25% verstarben.

Zwar weisen die Ergebnisse von Pfefferkorn et al. und Costalat et al. auf sehr gute Rekanalisationsraten und eine geringe Mortalität hin, jedoch sollten aufgrund der geringen Patientenzahlen die Ergebnisse durch weitere Studien reproduziert werden.

Zu 4b:
Wie bereits dargestellt zeigte die FAST-Studie von Eckert et al. die Ergebnisse von 47 Patienten mit einer LIF/EMT nach intravenöser GP-Inhibitorgabe. Diese Daten wurden durch die jetzige Studie (FAST II) mit 120 Patienten unabhängig reproduziert, so dass von einer zunehmenden Validität der Daten ausgegangen werden kann. Gleichzeitig kam in FAST und in dieser Studie der Stent Retriever nicht zum Einsatz, so dass eine erneute Evaluation der Daten nach regelmäßigem Einsatz des Stent Retrievers erfolgen sollte.

Tabelle 9

	BASICS	BASICS	Drip, Ship and Retrieve	RECOST	FAST	Aktuelle Studie
N	121	288	26	16	47	120
Therapieart	IVT*	LIF/EMT	EMT nach IVT	IVT+EMT	GPI + LIF/EMT	GPI + LIF/EMT
Rekanalisa-tionsrate (TIMI 2/3)	67%	72%	85%	81%	72%	81%
Outcome mRS 0 - 3	41%	26%	50%	44%**	34%	41%
Mortalität	34%	41%	31%	25%	38%	33%
SICH	6%	14%	8%	19%	13%	9%

Legende: IVT: intravenöse Fibrinolyse; LIF: lokale intraarterielle Fibrinolyse; EMT: endovaskuläre mechanische Thrombektomie; GPI: Glykoprotein 2b/3a-Inhibitor; mRS: modified Rankin Scale; SICH: symptomatische intrakranielle Blutung

*auch Patienten mit IVT und folgender EMT wurden als IVT gewertet **= Outcome mRS 0 - 2

Ein modernes Behandlungskonzept des vertebrobasilären Verschlusses sollte den Vorteil eines sofortigen intravenösen Therapiebeginns mit den hohen Rekanalisationsraten der endovaskulären mechanischen Thrombektomie kombinieren. Die aktuelle Studie bestätigt diesen sinnvollen Ansatz. Es konnte gezeigt werden, dass diese Therapieansätze sicher durchzuführen sind und die Verlegung des Patienten in ein neurovaskuläres Zentrum auch zu einem guten Outcome führen kann. Ob der intravenöse Therapiebeginn mit einem GP-Inhibitor oder rtPA der überlegende Therapieansatz ist, sollte in weiteren vergleichenden Studien geklärt werden. Vermutlich wäre jedoch der Einsatz beider Bridgingkonzepte weiterhin sinnvoll, wenn sie der jeweiligen Situation angepasst eingesetzt würden. So bietet der GP-Inhibitor den Vorteil bei artherothrombotischen Verschlüssen und Stenting einer vorbestehenden Stenose, die In-Stent-Thrombose effektive zu verhindern. Ebenso effektiv verhindert der GP-Inhibitor eine Reokklusion bei inkompletter Rekanalisation. Ein weiterer Vorteil des GP-Inhibitors ist, dass er über einen viel längeren Zeitraum (bis 72 Stunden) gegeben werden kann, während rtPA nur über eine Stunde gegeben wird und deshalb keinen Schutz vor einer Reokklusion bietet. Ferner kann nach primärer Behandlung mit einem GP-Inhibitor das gesamte Spektrum der endovaskulären Behandlung genutzt werden inklusive einer lokalen Applikation von bis zu 40 mg rtPA.
Im Gegensatz dazu spricht eine Rekanalisationsrate von 38% (Pfefferkorn et al. 2010) gegenüber 8% in der aktuellen Studie unter GP-Inhibitor für den primären Einsatz einer IVT, insbesondere bei kleinen Embolien.
Die Daten zum Einsatz eines GP-Inhibitors nach Beendigung der IVT mit voller rtPA-Dosis haben einen vorläufigen Charakter. Es gibt aber bereits erste Studien über den

Einsatz von GP-Inhibitoren nach einer IVT oder LIF. Kwon et al. publizierten 2011 eine Studie, die das Outcome von 16 Patienten mit Verschluss eines großen gehirnversorgenden Gefäßes untersuchte. Diese Patienten hatten bereits einen erfolglosen intraarteriellen Fibrinolyseversuch mit Urokinase hinter sich, teilweise (8 Patienten) mit zusätzlicher intravenöser Bridgingtherapie (rt-PA-Dosis: 0,6 mg/Kg), und wurden nun zusätzlich mit Tirofiban behandelt. Bei 13 Patienten konnte eine Rekanalisation erreicht werden. Acht Patienten hatten ein gutes neurologisches Outcome. Nur zwei Patienten erlitten eine SICH. Drei Patienten verstarben.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von rtPA ist eine sequentielle Therapie mit IVT und anschließender EMT mit GP-Inhibitor Behandlung theoretisch denkbar. Die oben genannte Pilotstudie zeigt, dass ein solcher verzögerter Ansatz mit einem geringen Blutungsrisiko möglich ist. Bei zeitlich simultaner GP-Inhibitor-Aufsättigung und rt-PA-Gabe, darf die rt-PA-Dosis 40 mg nicht überschreiten.

Aus pathophysiologischen Gründen erscheint folgende Vorgehensweise praktikabel: Für kleine distale embolische Verschlüsse sollte ein Bridging mit einer IVT durchgeführt werden. Ein Bridging mit GP-Inhibitor sollte bei atherothrombotischen Verschlüssen mit lokaler Stenose oder Stenosen im Zugangsweg erfolgen, da eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine PTA/Stenting durchgeführt werden muss.

4.4 Limitationen

Dies ist eine retrospektive Studie mit all den bekannten Einschränkungen, die eine retrospektive Studie beinhaltet. Weder wurde eine Randomisierung durchgeführt noch existiert eine Kontrollgruppe. Allerdings wurden die klinischen Daten durch einen unabhängigen Neurologen erhoben.

4.5 Schlussfolgerungen

Das Bridgingkonzept mit einem GP-Inhibitor i.v. gefolgt von einer endovaskulären Behandlung konnte als sichere und effektive Methode bei Patienten mit akutem vertebrobasilären Verschluss bestätigt werden.
Ein erhaltenes Bewusstsein vor Therapiebeginn und ein embolischer Verschlusstyp erwiesen sich als signifikante Behandlungsfaktoren bezüglich eines guten neurologischen Outcomes. Rekanalisierte Patienten zeigten ein deutlich besseres Outcome, der Unterschied zu den nicht rekanalisierten Patienten war aber nicht signifikant. Weder das Zeitfenster vom Symptombeginn bis Angiographie noch der Aufnahmeort (primär externe oder primär interne Aufnahme) hatten einen Einfluss auf das klinische Outcome.
Der endovaskuläre Therapieversuch bei Patienten, auch außerhalb des sechs-Stunden-Zeitfensters, ist bei VBV weiterhin sinnvoll, besonders wenn bei diesen Patienten das Bewusstsein erhalten ist.
Als neues beobachtetes Phänomen fand sich ein sehr schlechtes Outcome bei vielen Patienten mit schwerer Bewusstseinsstörung, obwohl die endovaskuläre Behandlung sehr früh erfolgte.
Ein früher endovaskulärer Behandlungsbeginn ist stets anzustreben, eine erfolgreiche Rekanalisation ist eine wesentliche Voraussetzung für den klinischen Erfolg. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen allerdings dafür, dass der klinische Aufnahmebefund den entscheidenen Parameter für ein erfolgreiches Outcome darstellt. Daher können in einem kooperativen neurovaskulären Netzwerk auch

externe Patienten, mit sofortigem Beginn der intravenösen Behandlung und raschem Transport in das Neurovaskuläre Zentrum, von diesem Therapieansatz profitieren.

5. Zusammenfassung

Eine „Bridging“-Therapie mit intravenösem Glycoprotein 2b/3a-Inhibitor und nachfolgender endovaskulärer Therapie ist ein neues Verfahren bei Patienten mit akutem vertebrobasilären Verschluss. Gegenstand dieser Studie war die Auswertung von neuroradiologischen und klinischen Behandlungsergebnissen bei 120 Patienten in vier neurovaskulären Behandlungszentren (Hamburg-Altona, Hamburg-Eppendorf, Kiel und Lübeck). Evaluiert wurden die klinische Sicherheit und die Auswirkung definierter Behandlungsfaktoren auf das neurologische Outcome, gemessen anhand des modified Rankin Scale (mRS).
Die endovaskuläre Behandlung umfasste eine lokale intraarterielle Fibrinolyse (LIF) und gegebenenfalls eine zusätzliche mechanische Intervention (PTA/Stenting, Thrombusaspiration). Die statistische Analyse bezüglich des neurologischen Outcome umfasste die dichotomisierte Auswertung folgender Behandlungsfaktoren: Bewusstseinsstörung bei Aufnahme (leicht versus schwer), Alter (<75 versus ≥75), Zeit bis zur Angiographie (ZZA) (<6 h versus ≥6 h), GP-Inhibitor (Abciximab versus Tirofiban), Aufnahmemodus (externe Patienten versus interne Patienten), Verschlußtyp (embolisch versus atherosklerotisch). Rekanalisationserfolg (TIMI 2/3 versus TIMI 0/1) und endovaskuläre Behandlungsart (LIF versus LIF plus endovaskuläre mechanische Thrombektomie (EMT)). Das neurologische Outcome wurde in gut (mRS 0-3) und schlecht (mRS 4-6) unterteilt.
Vom Mai 2004 bis Juni 2008 wurden 120 Patienten retrospektiv evaluiert. Eingeschlossen wurden auch Patienten, die aus externen Kliniken zur endovaskulären Therapie verlegt worden waren. Ein gutes neurologisches Outcome fand sich bei 49 Patienten (41%), ein schlechtes bei 71 Patienten (59%). Die mittlere Dauer des neurologischen Follow-up betrug 52 Tage. 39 Patienten verstarben (Mortalitätsrate: 33%). Neun Patienten (8%) erlitten eine symptomatische intrakranielle Blutung (SICH). Die multivariate Regressionsanalyse (gutes Outcome versus schlechtes Outcome) zeigte, dass nur die Behandlungsfaktoren leichte Bewusstseinsstörung (p<0,001) und embolischer Verschlusstyp (p=0,010) signifikant mit einem guten neurologischen Ergebnis assoziiert waren. Trotz des späteren Behandlungsbeginns (ZZA intern: 296 min, ZZA extern: 507 min) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen primär externen Patienten (N=49, 43% gutes Outcome) und internen Patienten (N=71, 39% gutes Outcome). Das klinische Outcome von rekanalisierten Patienten war besser (TIMI 2/3: 45% gutes Outcome versus TIMI 0/1: 22% gutes Outcome), die Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,055). Mit zusätzlicher mechanischer Intervention konnte eine höhere Rekanalisationrate (LIF und EMT: 96% Rekanalisationsrate versus LIF: 65% Rekanalisationsrate) erreicht werden. Das klinische Outcome der Patienten unterschied sich aber nicht (gutes Outcome: LIF plus EMT 40% versus LIF 42%), vermutlich aufgrund einer erhöhten Blutungsrate bei mechanischer Rekanalisation (SICH: LIF plus EMT: 13% versus LIF 6%).
Schlussfolgerungen: Die „Bridging“-Therapie mit intravenösem Glycoprotein 2b/3a-Inhibitor und nachfolgender endovaskulärer Therapie ist ein sinnvoller Therapieansatz beim akuten vertebrobasilären Verschluss. Die Blutungsrate und das neurologische Outcome bestätigen die Resultate der Pilotstudien. Eine geringe Bewusstseinsstörung und ein embolischer Verschlußsstyp sind Prädiktoren für einen guten Behandlungserfolg. Weitere Studien mit dieser parmakologischen „Bridging“-Therapie, insbesondere mit Verwendung der aktuellen Stent-Retriever Systeme, sind anzustreben.

6. Abkürzungsverzeichnis

1. BASICS - Basilar Artery International Cooperation Study
2. CCT - zerebrale Computertomographie
3. CMRT - zerebrale Kernspintomographie
4. CTA - CT-Angiographie
5. EMT - endovaskuläre mechanische Thrombektomie
6. GPI - Glykoprotein 2b/3a Inhibitor
7. IVT - intravenöse Fibrinolyse
8. LIF - lokale intraarterielle Fibrinolyse
9. MRA - MR-Angiographie
10. mRS - modified Rankin Scale
11. MRT - Kernspintomographie
12. NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale
13. PTA - perkutane transluminale Angioplastie
14. rt-PA - rekombinanter tissuse plasminogen activator
15. TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction-Grade-Flow-Score
16. VBV - akuter vertebrobasilärer Verschluss
17. ZZA - Zeit bis zur Angiographie
18. SICB - symptomatische intrakranielle Blutung

7. Literaturverzeichnis

1. Abumiya T, Fitridge R, Mazur C, Copeland B, Koziol J, Tschopp J, Pierschbacher M, del Zoppo G (2000) Integrin alpha(IIb)beta(3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia. Stroke. 31:1402-9.
2. Adams H, Effron M, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan E, Hacke W (2008) Emergency administration of Abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in emergency treatment of stroke trial (AbESTT-II). Stroke. 39:87-99.
3. Alexandrov AV, Grotta JC (2002) Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Neurology. 59:862-867.
4. Archer C, Horenstein S (1977) Basilar artery occlusion: Clinical and radiological correlation. Stroke. 8:383-390.
5. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, Baumgartner RW, Remonda L, Loher TJ, Stepper F, Sturzenegger M, Schuknecht B, Mattle HP (2004) Cliical and radiological predictor of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 75:857-62.
6. Bähr M, Frotscher M, Küker W (2003) Duus neurologisch-topische Diagnostik. 8. Aufl. Thieme. 431-434.
7. Baird T, Muir K, Bone I (2004) Basilar Artery Occlusion. Neurocrit Care. 1(3):319-330.
8. Barlinn K, Becker U, Puetz V, Dzialowski I, Kunz A, Kepplinger J, von Kummer R, Gahn G (2012) Combined treatment with intravenous Abciximab and intraarterial tPA yields high rekanalisation rate in patients with acute basilar artery occlusion. J Neuroimaging. 22:167-71.
9. Bartorelli AL, Trabattoni D, Galli S, Grancini L, Cozzi S, Ravagnani P (1999) Successful dissolution of occlusive coronary thrombus with local administration of abciximab during PTCA. Catheter Cardiovasc Interv. 48:211-213.
10. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP (2008) The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thrombembolism. AJNR. 29:1409-1413.
11. Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, Hacke W (1996) Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. Stroke. 27:875-81.
12. Brekenfeld C, Schroth G, Mordasini P, Fischer U, Mono ML, Weck A, Arnold M, El-Koussy M, Gralla J (2011) Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment. AJNR. 32:1269-73.
13. Burgin WS, Alexandrov AV (2001) Deterioration following improvement with tPA therapy: carotid thrombosis and reocclusion. Neurology. 56:568-70.
14. Caplan LR (1979) Occlusion of the vertebral or basilar artery. Follow up analysis of some patients with benign outcome. Stroke. 10:277-282.
15. Choudri T, Hoh B, Zerwes H, et al. (1998) Reduced Microvascular Thrombosis and Improved Outcome in Acute Musine Stroke by Inhibiting GP IIb/IIIa Receptor-mediated Platelet Aggregation. J Clin Invest. 102:1301-10.
16. Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell J, Riquelme C, Mourand I, Milhaud D, Heroum C, Perrigault P, Arquizan C, Bonafe A (2011) Rescue, combined, and stand alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study. Stroke. 42:1929-1935.

17. Cross D, Moran C, Akins P, et al. (1997) Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. Am J Neurol Res. 18:1221-1228.
18. Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, Moncayo J, de Freitas G, Van Melle G (2002) Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion. Arch Neuro. 59:567-573.
19. Eckert B (2005) Acute vertebrobasilar occlusion: current treatment strategies. Neurol Res. 27:36-41.
20. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J, Alfke K, Jansen O, Zeumer H (2005) Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: Combined local **F**ibrinolysis and intravenous **A**bciximab in acute vertebrobasilar **S**troke **T**reatment (FAST): results of a multicenter study. Stroke. 36:1160-1165.
21. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Roether J, Zeumer H (2002) Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. Stroke. 33:1424-1427.
22. Eckert B, Kucinski T, Neumaier-Probst E, Fiehler J, Röther J, Zeumer H (2003) Local intra-arterial fibrinolysis in acute hemispheric stroke: effect of occlusion type and fibrinolytic agent on recanalization success and neurological outcome. Cerebrovasc Dis. 15:258-263.
23. Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C, Zeumer H (2002) Endovaskular Therapy of Acute Vertebrobasilar Occlusion: Early Treatment Onset as the Most Important Factor. Cerebrovasc Dis. 14:42-50.
24. Eckert B, Kucinski T, Wittkugel O, Roether J, Solymosi L, Gödicke J, Zeumer H (2002) Kombination einer intraarteriellen rt-PA- plus intravenöser Abciximab-Therapie bei akuten thrombembolischen Verschlüssen der Arteria cerebri media. Klin Neuroradiol. 12:127-35.
25. Freitag HJ, Becker VU, Thie A, Tilsner V, Philapitsch A, Schwarz HP, Webhof U, Müller A, Zeumer H (1996) Lys-plasminogen as an adjunct to local intra-arterial fibrinolysis for carotid territory stroke: laboratory and clinical findings. Neuroradiology. 38:181-5.
26. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. JAMA. 282:2003-11.
27. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, Pile-Spellman J, Segal A, Vinuela F, Syver JL (2004) MERCI 1: A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in cerebral Ischemia. Stroke. 35:2848-2854.
28. Gold H, Garabedian H, Dinsmore R, Guerrero L, Cigarroa J, Palacios I, Leinbach R (1997) Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators. Observations in animals and humans. Circulation. 95:1755-9.
29. Greving JP, Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Kappelle LJ, Algra A; on behalf of the BASICS Study Group (2012) Predicting outcome after acute basilar artery occlusion based on admission characteristics. Neurology. 78:1058-1063.
30. Grond M, Rudolf J, Schmülling S, Stenzel C, Neveling M, Heiss WD (1998) Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke. Arch Neurol. 55:466-469.
31. Güsmer (2000) Tirofiban – Ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist. Medizinische Dissertation. Universität Hamburg.
32. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al, for the Atlantis Trials investigators, ECASS Trials investigators, and NINDS rt-PA Study Group investigators (2004)

Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA trials. Lancet. 363:768-74.
33. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al, for the ECASS Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 359:1317-29.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al, for the Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet. 352:1245-51.
35. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo G (1988) Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. Stroke. 19:1216-1222.
36. Hamm C, Heeschen C, Goldmann B et al. (1999) Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. N Engl J Med. 340:1757-62.
37. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Akt Neurol. 37:333-340.
38. Hussein HM, Qureshi AI (2012) Editorial: endovascular treatment of basilar artery occlusion: when a pretty picture is not enough. J Neuroimaging. 22:107-8.
39. Jung S, Mono ML, Fischer U, Galimanis A, Findling O, De Marchis GM, Weck A, Nedeltchev K, Colucci G, Mordasini P, Brekenfeld C, El-Koussy M, Gralla J, Schroth G, Mattle HP, Arnold M (2011) Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. Stroke. 42:1946-51.
40. Kubik CS, Adams RD (1946) Occlusion of the basilar artery – a clinical and pathological study. Brain. 69:73-121.
41. Kwon JH, Shin SH, Weon YC, Hwang JC, Baik SK (2011) Intra-arterial adjuvant tirofiban after unsuccessful intra-arterial thrombolysis of acute ischemic stroke: preliminary experience in 16 patients. Neuroradiology. 53:779-785.
42. Labauge R, Pages M, Marty-Double C, Blard JM, Boukobza M, Salvaing P (1981) Occlusion du tronc basilaire. Rev Neurol (Paris). 137:545-71.
43. Lazzaro MA, Zaidat O (2012) Multimodal endovascular reperfusion therapies. Neurology. 78:501-506.
44. Levy EI, Firlik AD, Wisniewski S, Rubin G, Jungreis CA, Wechsler LR, Yonas H (1999) Factors affecting survival rates for acute vertebrobasilar artery occlusions treated with intra-arterial thrombolytic therapy: A meta-analytical approach. Neurosurgery. 45:539-545.
45. Lindsberg P, Mattle H (2006) Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. Stroke. 37:922-928.
46. Lindsberg P, Soinne L, Tatlisumak T, Roine R, Kallela M, Häppölä O, Kaste M (2004) Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. JAMA. 292:1862-1866.
47. Masur H (1995) Skalen und Scores in der Neurologie. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag, 201.
48. Masur H (1995) Skalen und Scores in der Neurologie. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag, 179,180.

49. Michalski D, Hobohm C, Küppers-Tiedt L, Fritzsch D, Lobsien D (2009) Anhaltende Bewusstseinsstörung als Folge eines Verschlusses der Arterie von Percheron. Akt Neurol. 36: 30-32.
50. Nagel S, Schellinger P, Hartmann M, Juettler E, Huttner H, Ringleb P, Schwab S, Köhrmann M (2009) Therapy of acute basilar occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. Stroke. 40:140-146.
51. Neumann F, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schomig A (1998) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. Circulation. 98:2695-701.
52. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al, for the MELT Japan Study Group (2007) Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke. 38:2633-39.
53. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009) The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 40:2761-2768.
54. Pfefferkorn T, Holtmannspötter M, Schmidt C, Bender A, Pfister HW, Straube A, Mayer TE, Brückmann H, Dichgans M, Fesl G (2010) Drip, ship and retrieve: Cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. Stroke. 41:722-726.
55. Pfefferkorn T, Mayer T, Opherk C, et al (2008) Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients. Stroke. 39:1496-1500.
56. Qureshi AI, Siddiqui AM, Kim SH, Hanel RA, Xavier AR, Kirmani JF, Suri MF, Boulos AS, Hopkins LN (2004) Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. AJNR. 25:322-328.
57. Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN (2000) Abciximab as an adjunct to high-risk carotid or vertebrobasilar angioplasty: preliminary experience. Neurosurgery. 46:1316-24; discussion 1324-5.
58. Ringelstein EB, Meckes-Ferber S, Hacke W et al (2008) European Stroke Facilities Survey: the German and Austrian perspective. Cerebrovasc Dis. 27:138-145.
59. Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Coscojuela P, Rodriguez-Luna D, Maisterra O, Ibarra B, Pineiro S, Meler P, Romero F, Alvarez-Sabin J, Molina C (2011) Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients. Stroke. 42:993-997.
60. Sairanen T, Strbian D, Soinne L, Silvennoinen H, Salonen O, Artto V, Koskela I, Häppölä O, Kaste M, Lindsberg PJ for the Helsiniki Stroke Thrombolysis Registry (HSTR) Group (2011) Intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion: predictors of recanalization and outcome. Stroke. 42:2175-2179.
61. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A, BASICS study group (2009) Treatment and outcome of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. Lancet Neurol. 8:724-30.

62. Siebler M, Hennerici G, Schneider D, von Reutern G, Seitz R, Röther J, Witte O, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebach J (2011) Safety of Tirofiban in acute ischemic stroke: The SaTIS Trial. Stroke. 42:2388-2392.
63. Smith WS, Sung G, Starkmann S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP (2005) Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial. Stroke. 36:1432-1438.
64. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP (2008) Stroke. 39:1205.1212.
65. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H (1996) Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. Neurology. 47:1125-1135.
66. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 333:1581-87.
67. TIMI Study Group (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Pase I findings. N Engl J Med. 312(14):932-6.
68. Turney TM, Garraway WM, Whisnant JP (1984) The natural history of hemispheric and brainstem infarction in Rochester, Minnesota. Stroke. 15:790-794.
69. Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S (1998) Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. Stroke. 29:2568-2574.
70. Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC for the German Stroke Study Collaboration (2006) Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. Arch Neurol. 63:1287-1291.
71. Zeumer H, Hacke W (1983) Local intra-arterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. Am J Neurol Res. 4:401-404.
72. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K (1982) Lokale Fibrinolyetherapie bei Basilaristhrombose. Deutsch Med Wochenschr. 107:728-731.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Bernd Eckert für die freundliche Überlassung des Themas und die vierjährige hervorragende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Immer hatte er ein offenes Ohr für meine Probleme und konnte mich anhaltend motivieren, diese Arbeit zu Ende zu bringen. Unermüdlich hat er mir die Richtung gewiesen und geholfen, meine Arbeit zu strukturieren. Niemals hätte ich ohne seine freundlich gesetzten Deadlines und wissenschaftliche Beratung diese Arbeit fertig stellen können.

Den Herren PD Dr. Oliver Wittkugel, PD Dr. Christoph Koch und Dr. Karsten Alfke möchte ich herzlich danken für die Betreuung an den verschiedenen Kliniken bei der Bearbeitung der Patientenakten und für die Durchsicht der zugehörigen Angiographie-, CCT- und MRT-Bilder.

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Dr. Konrad Luckner für die initiale Idee bedanken, bei Herrn Prof. Eckert zu promovieren, für die Herstellung des Kontaktes und für die großzügige Freistellung von meiner Arbeit in der Neurologie des Krankenhauses Buchholz.

Meinem Freund Herrn Dr. Mathias Klein danke ich herzlich für seine bereitwillige Korrekturarbeit.

Meinen lieben Kollegen Herrn Dr. Markus Wittich und Frau Dr. Anne Menke möchte ich für ihre Unterstützung danken und für ihre Bereitschaft, meine Arbeit zu übernehmen, während ich freigestellt war.

Besonders möchte ich Stanley Keleman, meinem Bruder, meinen Eltern und meiner Ehefrau Tadjana für ihre anhaltende Unterstützung und Ermutigung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit danken.

9. Lebenslauf

Januar 2009	Leitender Oberarzt in der Neurologie im Krankenhaus Buchholz
Dezember 2006	Oberarzt in der Neurologie im Krankenhaus Buchholz
Februar 2006	Facharztprüfung Neurologie
März 2002 – Dezember 2006	Assistenzarzt in der Neurologie im Helios Klinikum Wuppertal
September 2001 – Februar 2002	Arzt im Praktikum in der Neurologie im Sana Klinikum Remscheid
August 2000 – September 2001	Arzt im Praktikum in der Psychiatrie der Ev. Stiftung Tannenhof Remscheid
April 1999 – Mai 2000	Praktisches Jahr in der Chirurgie und der Inneren Medizin des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld und in der Gynäkologie und Geburtshilfe des Krankenhauses San Borja Arriaran in Santiago de Chile
Oktober 1993 – April 1999	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
September 1992 – Oktober 1993	Zivildienst im der Kardiologie im Städtischen Klinikum Solingen
August 1983 – Juni 1992	Besuch des Humboldt-Gymnasium Solingen
25.07.1973	Geburt in Hamburg

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....