

Endovaskuläre Therapie beim akuten Schlaganfall

Prof. Dr. Bernd Eckert, J. P. Alt, A. Ritter, F. Kämmerer

Der Schlaganfall ist heute immer noch die dritthäufigste Todesursache. Neben der intravenösen Thrombolyse steht heute mit der endovaskulären Thrombektomie mittels Stent für schwer betroffene Schlaganfallpatienten mit proximalem Hirnarterienverschluss eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Um diese Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren, ist eine CCT mit CT-Angiografie in der Aufnahmesituation indiziert.

Einleitung

Der Schlaganfall stellt in den westlichen Industrieländern nach Myokardinfarkten und Malignomen die dritthäufigste Todesursache dar und ist die am häufigsten zur dauerhaften Invaliderität führende Erkrankung.^[1] Der Verschluss einer intrakraniellen Arterie führt dabei zu einer Reduktion der Durchblutung und innerhalb von Minuten zur Minderperfusion des zerebralen Gewebes. Es entstehen ein irreversibel geschädigter Infarktkern und eine umgebende Zone von „Risikogewebe“ mit reduzierter Perfusion und beeinträchtigtem Funktions-, aber erhaltenem Strukturstoffwechsel, die sogenannte Penumbra.^[2] Das Ausmaß des Infarktkerns und der Penumbra ist abhängig von der individuellen Kollateralkapazität des Patienten. Bei guten Kollateralen kann eine Rekanalisation auch nach vielen Stunden noch Hirngewebe retten. Bei schlechten Kollateralen kann auch im frühen Zeitfenster eine Rekanalisation zu spät kommen, da bereits ein großer Infarkt entstanden ist. Die möglichst rasche

Wiederherstellung des Blutflusses durch zerebrovaskuläre Rekanalisation bleibt die Voraussetzung für eine klinische Besserung.^[3]

Therapieverfahren

Die kausale Therapie einer intrakraniellen Revaskularisation geht zurück auf die Einführung der intraarteriellen Thrombolyse (IAT) in Deutschland von H. Zeumer.^[4] Die ersten Placebo kontrollierten, randomisierten Studien wurden mit der intravenösen Thrombolyse (IVT) mit recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in den 90er-Jahren durchgeführt. Nach Publikation der europäischen ECASS-Studie^[5] und der amerikanischen NINDS-Studie^[6] galt die IVT als Standardtherapie für die Behandlung ischämischer Schlaganfälle zunächst im Zeitfenster bis drei Stunden nach Symptombeginn. Nach den positiven Ergebnissen der ECASS III Studie wurde das Zeitfenster der IVT auf 4½ Stunden nach Symptombeginn verlängert.^[7] Die bildgebende Diagnostik erfolgte in

allen IVT Studien lediglich mit einer nativen CCT, um eine intrakranielle Blutung sicher auszuschließen. Eine CT-Angiografie zum Nachweis eines Gefäßverschlusses wurde in keiner Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden daher auch Patienten mit mikroangiopathischen Infarkten oder peripheren Gefäßverschlüssen.

Zur IAT bei ischämischen Schlaganfällen zeigte die PROACT-II-Studie einen signifikanten Nutzen der lokalen pro-Urokinase (pUK)-Applikation bei angiografisch nachgewiesenen Mediahauptstammverschlüssen innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn im Vergleich zur konservativen Heparinabgabe.^[8]

Erste Vergleichsstudien zwischen der IVT und der endovaskulären Therapie wurden 2013 publiziert. Die IMS III-^[9] die MR RESCUE-^[10] und die SYNTHESIS-Studie^[11] konnten keinen klinischen Benefit für die endovaskuläre Therapie gegenüber der alleinigen intravenösen rt-PA-Therapie nachweisen. Diese Studienergebnisse führ-

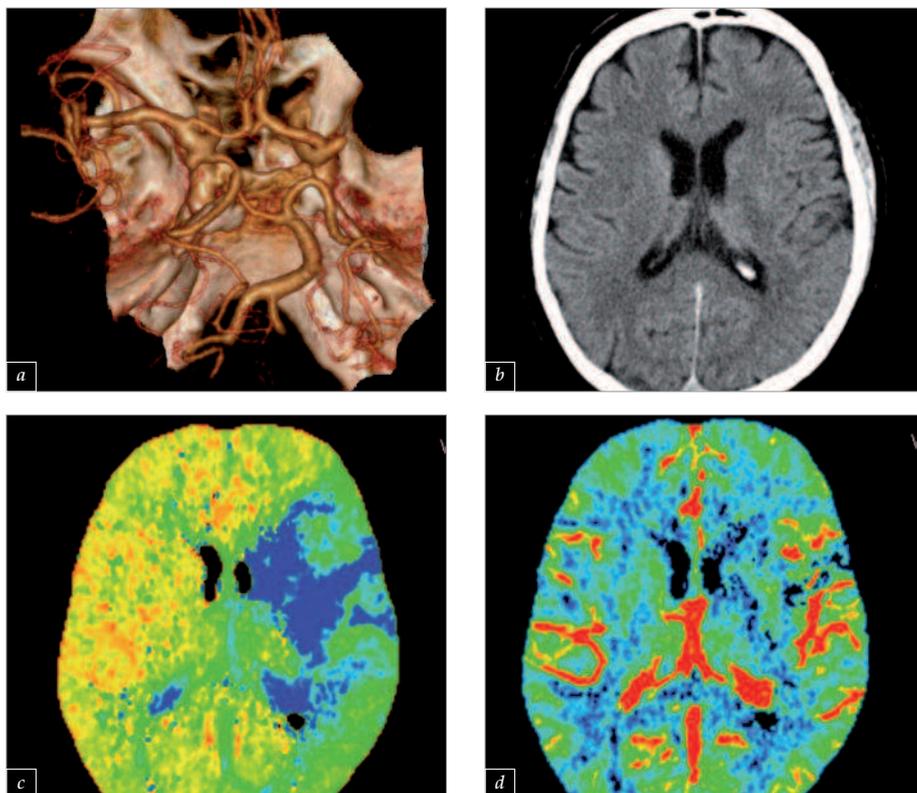


Abb. 1: Typische Befundkonstellation bei einem proximalen Gefäßverschluss

a: CT-Angiografie – Verschluss der linken Arteria cerebri media

b: Nativ CCT ohne Frühinfarktzeichen

c: Perfusions-CT mit Perfusionsverzögerung im Mediaterritorium links bei ...

d: erhaltenem zerebralen Blutvolumen als Hinweis auf eine gute leptomeningeale Kollateralversorgung

ten zu einer Fundamentalkritik am endovaskulären Ansatz. Allerdings bestand die endovaskuläre Therapie aus inzwischen veralteten Verfahren wie der IAT und dem Merci-Thrombektomie-System. Inzwischen hatte sich die Stent-Retriever-Thrombektomie seit 2009 zunehmend an vielen neurovaskulären Zentren als die Therapie der Wahl etabliert, da sie eine deutlich raschere und umfangreichere Rekanalisation mit ebenfalls verbesserter Reperfusion in der Peripherie bewirken kann.

Zerebrale Thrombektomie

Bei einem Stent-Retriever handelt es sich um ein nichtablösbares, selbstexpandierendes und stentähnlich konfiguriertes Mikrosystem, das über einen Mikrokatheter endovaskulär in die verschlossene Hirnarterie vorgebracht und im Thrombus entfaltet wird. Die Stentstreben fangen den Thrombus bei der Entfaltung des Stent-Retrievers ein, sodass der Thrombus dann mit dem Stent-Retriever aus dem Gefäß herausgezogen werden kann. Der Vorgang der Thrombusextraktion wird zumeist durch zusätzliche Aspiration über einen proximalen Aspirationskatheter unterstützt (Abb. 2). Dieses inzwischen etablierte mechanische Verfahren führt bei 80–90% der behandelten Patienten zu einer kompletten oder zumindest weitgehenden

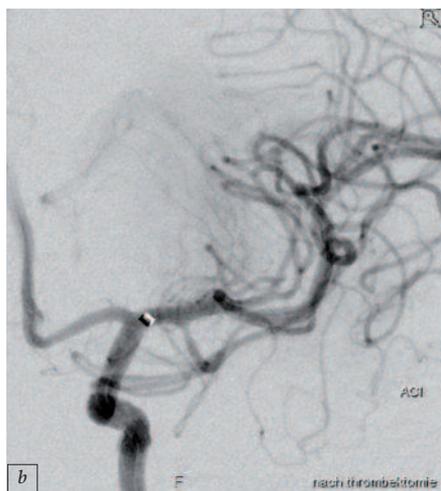
Rekanalisation des verschlossenen Hirngefäßes. Das Verfahren wird erfolgreich bei Verschluss proximaler Hirnarterien angewandt. Dazu zählen die Endstrecke der Arteria carotis interna (sog. Carotis-T), die Arteria cerebri media (M1-Segment und ihre großen proximalen M2-Äste) und die Arteria basilaris mit vertebrobasilärem Konfluens.

2013 begann die Rekrutierung für eine Vielzahl von Thrombektomiestudien, die erstmals für alle Patienten eine CT- oder MR-Angiografie mit nachgewiesenem Gefäßverschluss für den Studieneinschluss verlangten. Verglichen wurde die IVT versus IVT plus endovaskuläre Stent-Retriever-Thrombektomie. Die kürzlich veröffentlichten, randomisierten klinischen Studien MR CLEAN,^[12] EXTEND-IA,^[13] ESCAPE,^[14] SWIFT PRIME^[15] und REVASCAT^[16] verändern nun jedoch die Sicht auf die bisher gültigen Therapiekonzepte schlagartig. Die Verwendung von modernen Stent-Retriever-Systemen führte in sämtlichen Studien zu einer schnelleren und höheren Rekanalisationsrate im Vergleich zur alleinigen i. v. Lysetherapie. Bei über 80% der Patienten konnte eine erfolgreiche Reperfusion („Thrombolysis in Cerebral Infarction“ TICI2b: Reperfusion $\geq 50\%$ oder TICI3: vollständige Reperfusion)^[17] erreicht werden. Im IVT Arm lag die Reperfu-

CT-Angiografie bei nur ca. 35% innerhalb von 24 Stunden nach der Therapie. Jede dieser Studien zeigte daher ein signifikant positives Outcome der interventionellen Schlaganfalltherapie im Vergleich zur IVT bei Patienten mit Verschluss der intrakraniellen A. carotis interna oder A. cerebri media in einem Zeitfenster von bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn. Der absolute Nutzen der endovaskulären Therapie gegenüber der bisherigen IVT-Standardtherapie unter Betrachtung der funktionellen Unabhängigkeit nach 90 Tagen (definiert nach der modifizierten Rankin-Skala [mRS] ≤ 2 , auf einer Skala von 0 [keine Symptome] bis 6 [Tod]) lag zwischen 13,5% und 31%. Die Anzahl der endovaskulär zu behandelnden Patienten, um ein positives Outcome (mRS ≤ 2) zu erreichen (NNT: Number needed to treat), lag somit bei drei bis maximal sieben Patienten. Darüber hinaus zeigte sich für die endovaskuläre Behandlungsgruppe in keiner der Studien ein signifikanter Anstieg symptomatischer Hirnblutungen. Somit ist die endovaskuläre Therapie mit Stent-Retrievers als Methode der ersten Wahl bei Patienten mit proximalen Verschlüssen der Hirnbasisarterien anzusehen.



Abb. 2: Intrakranielle Thrombektomie bei Verschluss der linken Art. cerebri media, digitale Subtraktionsangiografie (DSA)
a: Der Stent-Retriever (in der Subtraktion nicht sichtbar) liegt im Thrombus, der die Art. cerebri media verschließt; der Absaugkatheter liegt in der Carotisspitze



b: Nach Zurückziehen des Stent-Retrievers und Aspiration über den Absaugkatheter vollständige Rekanalisation



c: Stent-Retriever mit Thrombus

Indikationsstellung

Die Bildgebungskriterien für eine geeignete Patientenselektion haben sich verändert. Die schnelle Verifizierung eines proximalen Gefäßverschlusses erfordert nunmehr den routinemäßigen Einsatz einer CT-Angiografie bei Patienten, die klinisch schwer betroffen sind (NIHSS > 8, Abb. 1a).^[19] Bei guten Kollateralen können Patienten mit einem proximalen Verschluss in der Notaufnahme nur geringe Symptome aufweisen und sich im Verlauf klinisch verschlechtern („progressive stroke“). Es wird daher geraten die Indikation zur CTA großzügig zu stellen. Die native CCT bleibt unerlässlich, um eine intrakranielle Blutung sicher auszuschließen und das Ausmaß des bereits infarzierten Areals (Infarktkern) zu erkennen, das als flau Hypodensität an der Rindenmarkgrenze abgrenzbar ist („Frühinfarkthypodensität“). Bei ausgedehnten Frühinfarkthypodensitäten von mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums kommt eine Thrombektomie nicht mehr in Betracht. Bei diesen Patienten ist auch bei erfolgreicher Therapie kein Benefit zu erwarten und zugleich das Risiko einer Reperforationsblutung deutlich erhöht.^[5,10]

Als CT-morphologisches Hilfsmittel zur Abschätzung des Infarktkerns kann der sogenannte Alberta Stroke Program Early

CT SCORE (ASPECTS) herangezogen werden.^[18] Dabei handelt es sich um einen quantitativ-topografischen Score, der bei Patienten mit Verschluss der A. cerebri media angewendet wird. Dabei wird das Mediaterritorium in zehn verschiedene Lokalisationen unterteilt. Bei der segmentalen Beurteilung wird je ein Punkt vom Ausgangsscore von zehn für jede infarzierte Region abgezogen. Ein ASPECTS von < 6 stellte ein Ausschlusskriterium bei der ESCAPE- und REVASCAT-Studie dar.

Der Nutzen der Perfusionsbildgebung mittels CT- oder MR-Perfusion ist noch nicht eindeutig erwiesen. Die Perfusionsmessung erlaubt die Darstellung des minderperfundierten Hirngewebes und erlaubt eine Abschätzung der Kollateralkapazität. Das Verhältnis von Perfusionsminderung und irreversibel geschädigtem Hirngewebe wird als „Risikogewebe“ bezeichnet (Penumbra-Mismatch-Konzept, Abb. 1c). In der EXTEND-IA- und der SWIFT-PRIME-Studie wurde die Perfusionsbildgebung angewendet und könnte ein Grund für die herausragenden Ergebnisse im endovaskulären Therapiearm sein. Ohne Perfusionsbildgebung weist ein kleiner Infarktkern bei proximalem Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie indirekt auf das Vorhandensein eines adäquaten Kollateralfusses hin.

Praktische Vorgehensweise

Für eine rasche i. v. Lysetherapie besteht bereits in vielen Krankenhäusern eine effiziente Infrastruktur. Diese muss nun aufgrund des aktuellen Paradigmenwechsels in der Akutversorgung des Schlaganfalls für eine schnelle und effektive endovaskuläre Therapie angepasst werden.

Nicht jedes Krankenhaus kann und muss eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie durchführen. Der Erfolg der Thrombektomie ist nur dann garantiert, wenn der komplexe Eingriff auf einem hohen qualitativen Niveau erfolgt, wie dies in den kürzlich publizierten Studien der Fall war. Auch in geübter Hand kann es zu Komplikationen wie Dissektionen, Gefäßperforationen, Reokklusionen und Embolien in andere Stromgebiete kommen, die ein differenziertes und technisch aufwendiges Vorgehen erfordern. Um diesen Standard zu erreichen und aufrecht zu erhalten, ist eine Zertifizierung der Interventionalisten und eine kritische Mindestanzahl an ca. 50 Thrombektomien pro Jahr zu fordern. Die erfolgreiche Durchführung einer Thrombektomie bezieht auch die Nachbehandlung mit ein und bedarf eines eingespielten Teams aus Neurointerventionalisten mit geschultem Assistenzpersonal, der Anästhesie, neurovaskulär versierten Neurologen und in

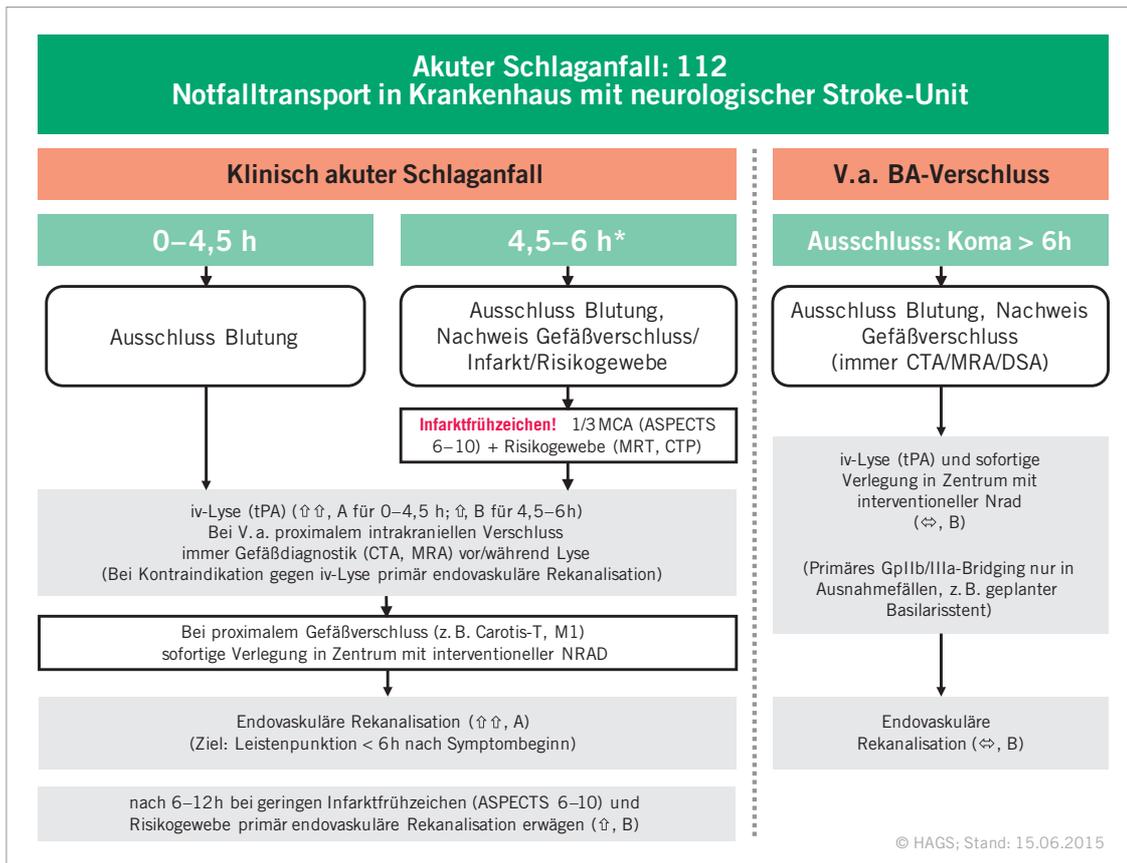


Abb. 3: Flowchart zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls der Hamburger Arbeitsgemeinschaft Schlaganfall (HAGS)

gelegentlichen Notfallsituationen auch Neurochirurgen.

Anzustreben ist eine teleradiologische Verbindung zwischen der zuweisenden Klinik und dem Behandlungszentrum, um die Indikationsstellung anhand der bildgebenden Befunde rasch zu klären. Damit die Verlegung ohne zeitliche Verzögerung durchgeführt werden kann, sind verbindliche Absprachen zwischen der zuweisenden Klinik, dem angefahrenen Zentrum und dem Rettungsdienst erforderlich.

Bei Patienten mit akut aufgetretenen Schlaganfallssymptomen und Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss der vorderen Zirkulation ist eine endovaskuläre Therapie innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn prinzipiell indiziert. Es sollte schnellstmöglich eine je nach Verfügbarkeit geeignete zerebrale Bildgebung (CCT mit CTA +/- CT-Perfusion, MRT mit MRA +/- MR-Perfusion) durchgeführt werden. Nach Ausschluss von Kontraindikationen ist der sofortige Beginn einer i. v. Thrombolysetherapie, auch als Bridging-

Verfahren, obligat. Anhand der klinischen sowie der Bildgebungsparameter (Gefäßverschluss, Größe des Infarktkerns und ggf. Mismatch) wird die Therapieentscheidung hinsichtlich einer endovaskulären Therapie getroffen und schnellstmöglich in die Wege geleitet. Ein Abwarten, ob die IVT eine Rekanalisation bewirkt, ist nunmehr obsolet. Anzustreben ist die unverzügliche Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum für endovaskuläre Therapie.

Eine Kontraindikation gegen eine IVT ändert nichts an der Indikationsstellung für die Thrombektomie, die dann ohne ein IVT Bridging durchgeführt wird. Diskutiert wird die Indikationsstellung im erweiterten Zeitfenster jenseits von sechs Stunden nach Symptombeginn, da dieses Zeitfenster in den Studien nur rudimentär erfasst wurde. In der ESCAPE-Studie fand sich auch in dieser Subgruppe bis zu zwölf Stunden nach Symptombeginn ein signifikanter Benefit für die Thrombektomie. Wenn die bildgebende Diagnostik mit ergänzender, dann obligater Perfusionsbildgebung im späten Zeitfenster einen kleinen Infarktkern

und gute Kollateralen nachweist, sollte dem Patienten eine Thrombektomie nicht vorenthalten werden. Der Therapiealgorithmus der Hamburger Arbeitsgemeinschaft Schlaganfall (HAGS), an der alle Hamburger Stroke-Units und Neuroradiologen mitwirken, ist abgebildet (Abb. 3).

Aufgrund der nunmehr evidenzbasierten Wirksamkeit der endovaskulären Therapie ändern sich die Anforderungen an das Management der Schlaganfalltherapie. Deshalb haben sich die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V., der Berufsverband der Neuroradiologen e. V., die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e. V. – in einer gemeinsamen Stellungnahme zur Thrombektomie-Behandlung beim ischämischen Schlaganfall – an die Öffentlichkeit gewandt. Grundlage für die Stellungnahme ist das im November 2014 von der European Stroke Organisation (ESO) erstellte Konsenspapier ESO zur mechanischen Thrombektomie.^[20] Ende Juni 2015 veröffentlichte die American Heart Association/American Stroke Association die

amerikanischen Richtlinien zum frühen Management der endovaskulären Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall.^[21]

Fazit

Die endovaskuläre Thrombektomie ist mit den neuen Studienergebnissen nun eine evidenzbasierte Therapie für vorwiegend schwer betroffene Schlaganfallpatienten mit proximalem Hirnarterienverschluss. Dies betrifft ca. 5–10% aller Schlaganfallpatienten. Um diese Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren, ist eine CCT mit CT-Angiografie in der Aufnahmesituation indiziert. Mit einer NNT von 4–6 ist die Thrombektomie ein extrem erfolgreiches Verfahren für Patienten, die nach alleiniger i. v.-Thrombolyse bislang meist ein schlechtes Behandlungsergebnis aufwiesen. Die Thrombektomie ist jedoch eine komplexe katheterbasierte Therapie, deren therapeutische Effizienz nur dann voll zur Entfaltung gelangt, wenn sie auf hohem technischen Niveau erfolgt und fest in die entsprechenden Versorgungsstrukturen mit neurointerventioneller Expertise 24/7, Neurologie mit Stroke-Unit sowie der Neurochirurgie eingebettet ist. Dies bedingt zudem funktionierende Zuweisungsstrukturen, Netzwerkbildungen und teleradiologische Verbindungen mit benachbarten Kliniken.

Literatur

- [1] Stroke – 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407-31.
- [2] Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
- [3] Schellinger PD: MRI-guided therapy in acute stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 569-80.
- [4] Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, PoECK K: [Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 728-31.
- [5] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 1995; 274: 1017-25.
- [6] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
- [7] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
- [8] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama* 1999; 282: 2003-11.
- [9] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al.: Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893-903.
- [10] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al.: A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 914-23.
- [11] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al.: Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13.
- [12] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20.
- [13] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al.: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-18.
- [14] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30.
- [15] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.: Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015.
- [16] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al.: Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015.
- [17] Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al.: Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: e109-37.
- [18] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 2000; 355: 1670-4.
- [19] Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, et al.: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-70.
- [20] <http://2014.strokeupdate.org/consensus-statement-machanical-thrombectomy-acute-ischemic-stroke>
- [21] 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patient With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association on behalf of the American Heart Association Stroke Council. F. Meschia, Bruce Ovbiagele and Dileep R. Yavagal et al. *Stroke*. published online June 29, 2015.

Kontakt

Prof. Dr. Bernd Eckert

Asklepios Klinik Altona
Radiologie und Neuroradiologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg

Tel. (0 40) 18 18-81 85 27
Fax (0 40) 18 18-81 49 17

E-Mail: b.eckert@asklepios.com