

Johanna Sandmann

Optimierung der endovaskulären Behandlung
des ischämischen Schlaganfalls:
Etablierung neuer Therapiekonzepte und
Trainingsverfahren am Silikon- und Tiermodell



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der
Klinik für Kleintiere (Chirurgie)
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

und

der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
der Uniklinik RWTH Aachen
Betreuer: Prof. Dr. M. Wiesmann

**Optimierung der endovaskulären Behandlung des ischämischen
Schlaganfalls: Etablierung neuer Therapiekonzepte und
Trainingsverfahren am Silikon- und Tiermodell**

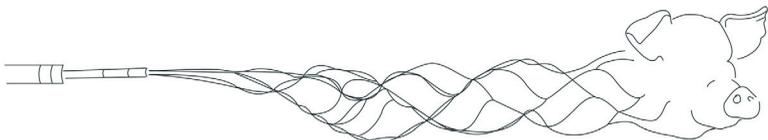
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Johanna Sandmann
Tierärztin aus Göttingen

Aachen 2019



Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Prof. Dr. M. Wiesmann

Tag der Disputation: 05.12.2019

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Endovaskuläre Behandlung des ischämischen Schlaganfalls.....	3
2.2 Outcome des ischämischen Schlaganfalls	5
2.3 Das Kollateralgefäßsystem	5
2.4 Intraarterielle Blutdruckmessung.....	6
2.5 Das Schwein als Schlaganfallmodell.....	6
2.5.1 Allgemein	6
2.5.2 Anatomie der hirnversorgenden Arterien des Menschen	9
2.5.3 Anatomie der hirnversorgenden Arterien des Schweins.....	10
2.5.4 Anatomie der Vorderlaufarterien des Schweins	13
2.5.5 Alternativen zum Tiermodell	13
3 Studien.....	16
3.1 Studie 1	16
3.2 Studie 2	22
4 Übergreifende Diskussion	29
4.1 Das endovaskuläre Schlaganfalltraining	29
4.1.1 Vor- und Nachteile des Silikonmodells	30
4.1.2 Vor- und Nachteile des Schweinmodells	32
4.1.3 Ethische Vertretbarkeit des porzinen Schlaganfalltrainings.....	33
4.1.4 Einschränkungen der ersten Studie	35
4.1.5 Fazit der ersten Studie	35
4.2 Beurteilung der Kollateralsituation durch Pulskurvenanalyse.....	36
4.2.1 Einschränkungen der zweiten Studie	37
4.2.2 Fazit der zweiten Studie	37
5 Zusammenfassung	38
6 Summary.....	41
7 Literaturverzeichnis	43
8 Erklärung.....	56
9 Publikationen	57
9.1 Erstautorenschaften	57
9.2 Co-Autorenschaften	57
10 Poster	58
11 Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria, Arterie
Aa.	Arteriae, Arterien
Abs.	Absatz
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ADAPT	A Direct Aspiration first Pass Technique
Ao.	Aorta
AVM	arteriovenösen Malformation
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCA	A. carotis communis
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CTP	computertomographische Perfusion
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
et al.	et alii/ und andere
etc.	et cetera
e.V.	eingetragener Verein
FELASA	Federation for Laboratory Animal Science Associations
ggf.	gegebenenfalls

GV-SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde / Society of Laboratory Animal Science
IV t-PA	intravenöser Gewebefibrinolyse-Aktivator
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SAVE	Stent retriever Assisted Vacuum-locked Extraction
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent
§	Paragraph
<	kleiner

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen des Menschen und eine der Hauptursachen für bleibende Behinderungen weltweit.[1, 2] Während ca. 80 % der Schlaganfälle ischämischer Art sind und durch Thrombembolien verursacht werden, werden ca. 20 % durch primäre Hirnblutungen hervorgerufen (hämorrhagischer Infarkt).[3] Zur Differenzierung zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Infarkt werden die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Anders als beim hämorrhagischen Schlaganfall, der meist zu einem unmittelbaren Absterben des betroffenen Hirngewebes führt, ist bei einem ischämischen Schlaganfall eine Behandlung durch die Wiedereröffnung der okkludierten hirnversorgenden Arterie möglich. Eine schnelle Reperfusion der betroffenen Gefäßregion mithilfe eines angemessenen Therapieverfahrens ist hierbei von großer Bedeutung für den therapeutischen Erfolg.[4, 5] Bei Verschlüssen großer intrakranieller Arterien gilt die endovaskuläre Intervention mittels mechanischer Rekanalisation seit einigen Jahren als Standardtherapie.[6, 7] Diese Interventionen sind komplex und gehen mit einem potentiell hohen Behandlungsrisiko einher. Um eine zunehmende Zahl von Interventionalisten und Interventionalisten auszubilden, ist ein effizientes Trainingsprogramm essentiell.[8]

Die Intention der vorliegenden Arbeit ist die Optimierung der endovaskulären Therapie des ischämischen Schlaganfalls beim Menschen: einerseits durch die Verbesserung der Aus- und Weiterbildung von Neuroradiologinnen und Neuroradiologen und andererseits durch die Etablierung eines neuen Therapiekonzeptes. Hierzu wurden

- 1) das Trainingsverfahren der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen mit Hilfe eines semi-strukturierten Fragebogens hinsichtlich der Reduktion von Versuchstieren evaluiert und
- 2) intraarterielle Blutdruckmessungen während der Thrombektomie im Tiermodell durchgeführt, um das Kollateralgefäßsystem des betroffenen Gefäßes einschätzen zu können.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird in der Literaturübersicht die derzeitige Standardbehandlung des ischämischen Schlaganfalls dargestellt. Anschließend

werden das Kollateralgefäßsystem als entscheidender Prädiktor für das Outcome und die intraarterielle Blutdruckmessung, mithilfe derer in der zweiten Studie das Kollateralgefäßsystem eingeschätzt werden soll, besprochen. Daraufhin wird das Schwein als Schlaganfallmodell diskutiert, wobei sowohl die Anatomie der hirnersorgenden Arterien des Menschen und des Schweins als auch die Anatomie der porcinen Vorderlaufarterien erläutert werden. Im Anschluss werden beide Studien aufgeführt, woraufhin eine übergreifende Diskussion folgt. Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung beider Studien.

2 Literaturübersicht

2.1 Endovaskuläre Behandlung des ischämischen Schlaganfalls

Für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls kommen verschiedene Therapiemöglichkeiten infrage. Die intravenöse Lysetherapie (Abb. 1a) mithilfe eines intravenösen Gewebeplasminogen-Aktivators (IV t-PA) zur Auflösung des Blutgerinnsels galt bis vor wenigen Jahren als einzige etablierte Therapiemethode. Vor allem bei Verschlüssen kleiner Arterien erzielt sie gute Erfolge. Bei Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien ist die Rekanalisationsrate bei der intravenösen Lysetherapie jedoch geringer als bei der endovaskulären Therapie mittels mechanischer Rekanalisation.[6, 9-12] Außerdem weist die intravenöse Lysetherapie ein kürzeres Behandlungsfenster (bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn) im Vergleich zur mechanischen Rekanalisation (bis zu 24 Stunden) auf.[13-15] Die mechanische Rekanalisation in Kombination mit oder ohne zusätzliche systemische Thrombolysen (intravenös oder intraarteriell) gilt derzeit als Standardtherapie für den akuten ischämischen Schlaganfall bei dem Verschluss größerer hirnversorgender Arterien.[16] Hierbei wird hauptsächlich ein endovaskulärer Zugang über die Leistenarterie (A. femoralis) gelegt. Als Standard-Thrombektomie-Werkzeug gilt derzeit der Stent-Retriever (Abb. 1d), der über einen Mikrokatheter distal des Thrombus platziert wird. Durch den Rückzug des Mikrokatheters, der als Hülle für den Stent-Retriever dient, entfaltet sich der Stent-Retriever im Thrombus, sodass sich die Stent-Maschen im Thrombus verankern und der Thrombus samt Katheter aus dem Gefäß herausgezogen werden kann. Hierdurch können Reperfusionsraten von über 90 % erreicht werden.[17] Der Erfolg der Thrombektomie ist auch abhängig von den verwendeten Materialien, mit denen der Thrombus entfernt wird. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass im Vergleich zu Retrievern der alten Generation (z.B. Merci) (Abb. 1b), bei denen die Rekanalisationsrate unter 60 % lag, durch die Verwendung von Stent-Retrievern der neuen Generation (Solitaire, Trevo Pro, etc.) (Abb. 1d) bei Verschlüssen großer Arterien Raten von bis zu 90 % erreicht werden können. Um die Rekanalisationsrate weiterhin zu verbessern und das Risiko von distalen Embolien, die während der Rekanalisation entstehen können, zu minimieren, wurden in den vergangenen Jahren bestehende mechanische Thrombektomie-Techniken optimiert und neue Methoden entwickelt. Dies umfasst

zum einen die Optimierung der bereits genannten Stent-Retriever [18-22] und zum anderen den Einsatz von Ballonkathetern und lokaler Aspiration mit großlumigen Zugangskathetern.[23-27]

Bei der ADAPT-Technik (A Direct Aspiration first Pass Technique) (Abb. 1c) wird ein großlumiger Zugangskatheter über den Mikrokatheter bis an den Thrombus herangeführt und über eine kontinuierliche Aspiration mit einer Pumpe oder mit einer Spritze ein Kontakt zwischen Thrombus und Katheter hergestellt.[28] Daraufhin wird der Thrombus durch Rückzug des Aspirationskatheters entfernt.

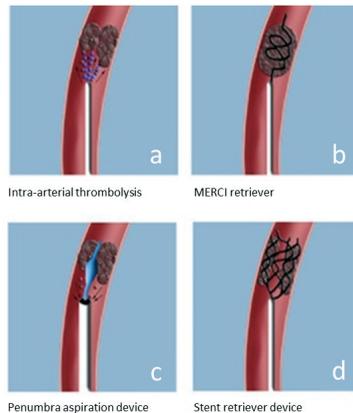


Abb. 1: Endovaskuläre Therapiemethoden. (nach [29])
(a) Kathetergesteuerte intraarterielle Lysetherapie.
(b) Thrombektomie mithilfe eines MERCI retrievers.
(c) ADAPT Technik: kontinuierliche Aspiration mit einem Aspirationskatheter.
(d) Thrombektomie mithilfe eines Stent-retrievers der neuen Generation.

Unter den übrigen Methoden, die auf einer Kombination von Stent-Retriever- und ADAPT-Thrombektomien basieren, ist die SAVE-Technik (Stent retriever Assisted Vacuum-locked Extraction) hervorzuheben. Diese Methode gilt als sehr effektiv, schnell und sicher.[23, 30]

Die Intervention wird mittels der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) und unter Fluoroskopie durchgeführt, um mithilfe der radiologischen Bildgebung die Position der jeweiligen Katheter und Mikrodrähte in den Gefäßen zu bestimmen.[31] Um zu kontrollieren, ob sich der Mikrokatheter distal des Thrombus befindet, wird während der Fluoroskopie Kontrastmittel injiziert.[32] Wie oft Kontrastmittel injiziert werden

muss, hängt unter anderem von der Erfahrung des behandelnden Neurointerventionalisten ab, sollte aber nach Möglichkeit minimiert werden, da lokale Kontrastmittelreaktionen (Toxizität für das Gefäßendothel), allgemeine Kontrastmittelreaktionen (wie Urtikaria, Juckreiz, Rhinitis, anaphylaktischer Schock etc.) und intrakranielle Blutungen auftreten können.[4] Dies kann indirekt durch die Toxizität oder direkt durch die Druckwirkung der Injektion verursacht werden.[33]

2.2 Outcome des ischämischen Schlaganfalls

Das Ziel bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls ist die schnelle Rekanalisation der verschlossenen Hirnarterie. Der Leitspruch „time is brain“ spiegelt die Bedeutung der Zeit bei der Akutdiagnostik und Behandlung für das Outcome der Patienten wider.[4, 21] Weitere Faktoren, die das Outcome des ischämischen Schlaganfalls beeinflussen, sind sowohl die Dauer und Schwere der Ischämie, die Lokalisation und Beschaffenheit des Thrombus, der systemische Blutdruck, das Alter und Geschlecht des betroffenen Patienten als auch das Kollateralgefäßsystem (siehe 2.3).[34]

2.3 Das Kollateralgefäßsystem

Das Kollateralgefäßsystem umfasst alle Seiten- und Nebenäste des betroffenen Gefäßes, die die gleiche Hirnregion versorgen. Beim ischämischen Schlaganfall stellt das Kollateralgefäßsystem des verschlossenen Gefäßes einen entscheidenden Prädiktor für das Outcome dar. Schlaganfallpatienten mit einem schwach ausgebildeten Kollateralgefäßsystem haben eine schlechtere Prognose und eine höhere Sterblichkeitsrate als Patienten mit einem guten Kollateralgefäßsystem.[35-37] Grund dafür ist, dass über ein gutes Kollateralgefäßsystem, trotz Verschluss des eigentlichen Versorgungsgefäßes, noch eine Durchblutung im betroffenen Areal erfolgen kann, die so hoch ist, dass das Gewebe entweder dauerhaft überlebt, oder zumindest über so viele Stunden, bis das verschlossene Gefäß durch eine gezielte Therapie wiedereröffnet worden ist. Dadurch reduziert ein gutes Kollateralsystem den Umfang der Verletzung des Hirngewebes und die damit einhergehende klinische Beeinträchtigung.[38] Die konventionelle Angiographie gilt als Goldstandard für die Beurteilung des Kollateralgefäßsystems.[39] Eine weniger invasive diagnostische Methode, um die Kollateralen zu bestimmen, sind die CT-Angiographie (CTA) und

die CT-Perfusion (CTP).[40] Kenntnis über die Kollateralen eines verschlossenen Gefäßes kann bei der Risiko-Nutzen-Analyse von schwierigen Rekanalisationen hilfreich sein, da bei guten Kollateralgefäßen von wiederholten Therapiemanövern oder einer möglicherweise riskanten Wiedereröffnung abgesehen werden kann.

In einer der Studien dieser Dissertation wird untersucht, ob man während des Thrombektomie-Manövers anhand der Blutdruckkurve beurteilen kann, wie gut das verschlossene Gefäß kollateralisiert ist. Hierauf wird in der übergreifenden Diskussion (siehe 4.2) näher eingegangen.

2.4 Intraarterielle Blutdruckmessung

Wie bereits erwähnt spielen die Kollateralgefäße eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg. Im Falle eines akuten Gefäßverschlusses fällt der Perfusionsdruck distal des Blutgerinnsels ab, sodass ein Druckgradient entsteht und die Blutversorgung der Penumbra (Infarkttrandzone) retrograd durch etwaige Kollateralen aufrechterhalten wird.[41] Absenkungen des systemischen Blutdrucks können in diesem Fall für eine Abschwächung dieses Gradienten sorgen, was die Ischämie des betroffenen Hirngewebes verstärken würde.[42]

Die zweite vorliegende Studie basiert auf den Erkenntnissen von Sorimachi et al. [43, 44]: Hierbei haben die Autoren in ihren Studien den Blutdruckgradienten proximal und distal des Thrombus untersucht. Ein Abfall des Blutdruckgradienten von mindestens 30 mmHg distal des Thrombus wurde mit einer schlechten Kollateralisierung und einem damit einhergehenden schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert. Es ist demnach möglich, das Kollateralgefäßsystem eines verschlossenen Gefäßes während der endovaskulären Behandlung mithilfe des Blutdruckgradienten zu bestimmen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob der Pulsdruck (Differenz zwischen dem systolischen Maximum und diastolischen Minimum) der arteriellen Blutdruckkurve als zusätzlicher Parameter zur Einschätzung des Kollateralgefäßsystems dienen kann.

2.5 Das Schwein als Schlaganfallmodell

2.5.1 Allgemein

In der experimentellen Forschung ist die Wahl eines geeigneten Tiermodells abhängig von der Krankheits-Untergruppe (z. B. ischämischer oder hämorrhagischer

Schlaganfall, Trauma) und der Art der Intervention (z. B. Anwendung von Medizinprodukten oder Pharmazeutika), die erforscht werden soll.[45] Für die Schlaganfallforschung stehen eine Vielzahl an Tiermodellen zur Verfügung, darunter Primaten, Schweine, Schafe, Hunde, Katzen, Kaninchen, Ratten und Mäuse. Kleine Säugetiere, insbesondere Ratten, werden für präklinische Studien bevorzugt, da ihre kleine Größe eine einfache Überwachung der physiologischen Parameter ermöglicht.[46] Das Gefäßsystem ihres Gehirns gleicht dem des Menschen und sie stellen die günstigste Alternative zu größeren Säugetieren dar.[47] Auch bei der Erforschung neuer Therapieverfahren des ischämischen Schlaganfalls werden hauptsächlich kleine Säugetiere eingesetzt. Die Gefäßokklusion wird hierbei mithilfe von vorgeformten autologen Thromben imitiert.[48-51] Die geringere Größe dieser Tiere macht es jedoch unmöglich, in der interventionellen Schlaganfallforschung die gleichen endovaskulären Materialien zu verwenden, die auch beim Menschen eingesetzt werden.[5] Außerdem können in der Bildgebung, beispielsweise bei der Angiographie oder der Computertomographie, aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Auflösung keine konventionellen Geräte benutzt werden.[52] Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass kleine Säugetiere nicht die gleiche Hämodynamik wie der Mensch aufweisen.[5]

Das Schwein wird in der experimentellen Neuroradiologie zunehmend als Tiermodell für die interventionelle Forschung verwendet: Neben seiner vergleichbaren Körpergröße für die bildgebende Diagnostik und der Möglichkeit des Einsatzes von vaskulärem Material, das auch beim Menschen verwendet wird, hat das Schwein vergleichbare hämodynamische und hämostatische Eigenschaften wie der Mensch.[52-54] Insbesondere die Herzfrequenz (durchschnittlich zwischen 60-80 Schläge pro Minute) sowie der Blutdruck (durchschnittlich 110/70 mmHg) sind mit denen des Menschen vergleichbar.[55]

Das Schwein besitzt jedoch eine anatomische Besonderheit: das „*rete mirabile*“. Dies ist ein netzartiges Geflecht von Blutgefäßen, das sich an der Gehirnbasis befindet und dort wie ein Schwamm das zum Gehirn fließende Blut filtert. Daher können embolische Schlaganfälle an den intrakraniellen hirnversorgenden Arterien des Schweins nicht hinreichend erforscht werden. Da das porcine *rete mirabile* jedoch einige Gemeinsamkeiten zu plexiformen humanen arteriovenösen Malformationen

(AVM) aufweist, gilt es seit 1994 als weit verbreitetes Forschungsmodell für dieses Krankheitsbild.[21-26]

Als Modell für embolische Schlaganfälle beim Schwein dienen hingegen die proximalen hirnversorgenden Arterien sowie die Vorderlaufarterien. Das Schweinemodell von Ringer et al. [56], welches die selektive Platzierung von Thromben und die Verwendung von gängigen Materialien, die im Menschen verwendet werden, ermöglicht, wurde 2006 von Gralla et al. [5] optimiert. Bei Letzterem ist dank der Applikation von kontrastierten Thromben eine Visualisierung des Thrombus während der Intervention möglich. Somit können die Konfiguration und das Verhalten des Thrombus während des Thrombektomie-Manövers beobachtet werden. Die Gefäßdurchmesser sind bei diesem Modell vergleichbar mit den intrakraniellen Gefäßen des Menschen, was eine präzise Steuerung der Materialien ermöglicht. Vor allem die Gefäßeigenschaften der A. carotis interna (ACI) und der A. lingualis des Schweins entsprechen denen der humanen A. carotis media und der A. basilaris. Letztere sind typische Lokalisationen für Gefäßverschlüsse beim akuten Schlaganfall.[5]

Eine zuverlässige Methode Thromben für das porzine Schlaganfallmodell herzustellen ist die Verwendung eines sogenannten *Chandler-Loops* (siehe Abb. 2 und 3). Mit diesem Gerät lassen sich realitätsnahe Thromben erzeugen, die den arteriellen Thromben von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall morphologisch und histologisch ähneln.[57, 58] Hierfür wird dem Schwein nach Punktion der Leistenarterie über den arteriellen Zugang ca. 50 ml Blut entnommen, das anschließend mit etwas Bariumsulfat versetzt wird, um die Thromben später im Röntgenbild sichtbar zu machen. Anschließend wird das Blut in Silikonschläuche gefüllt und in einem Warmwasserbad für eine halbe Stunde rotiert bis das Blut gerinnt und Thromben entstehen. Diese werden anschließend mit einem Skalpell in ca. 1 cm lange Stücke geschnitten und mithilfe einer Spritze über den Zugangskatheter in das gewünschte Gefäß injiziert.

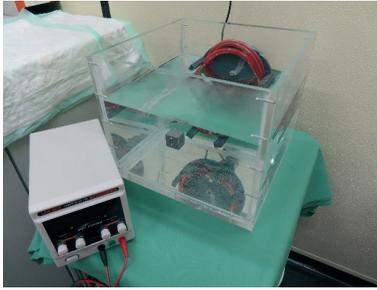


Abb. 2: Herstellung der Thromben im Chandler-Loop: Mit Blut gefüllte Silikonschläuche, die zu Ringen (Loops) verbunden sind, rotieren in einem temperierten Wasserbad.



Abb. 3: Autologer Thrombus. Mit Bariumsulfat angereicherter Thrombus, der im Chandler-Loop hergestellt wurde.

2.5.2 Anatomie der hirnersorgenden Arterien des Menschen

Bei den hirnersorgenden Arterien unterscheidet man zwischen dem vorderen und hinteren Kreislauf. Zum vorderen Kreislauf zählen die linke und rechte ACI, die jeweils aus der linken und rechten A. carotis communis (CCA) entstehen. Beim Menschen entspringen die linke CCA und die linke A. subclavia unmittelbar aus dem Aortenbogen (Abb. 4). Die rechte CCA geht aus dem Truncus brachiocephalicus hervor. Auf Höhe des dritten und vierten Halswirbels teilen sich beide CCA jeweils in die A. carotis externa (ACE) und die ACI auf. Beide ACI versorgen die Großhirnhemisphären und verzweigen sich im sogenannten Carotis-T in die Aa. cerebri anterior und media, die die Hauptstämme des vorderen Kreislaufs bilden. Die Aa. cerebri anteriores der jeweiligen Hemisphären sind durch die A. communicans anterior miteinander verbunden. Zum hinteren Kreislauf gehören die paarigen Aa. vertebrales, die den Aa. subclaviae entspringen, sich intrakraniell zur A. basilaris vereinigen und sich in den Aa. cerebri posteriores fortsetzen. Aus den Aa. vertebrales und der A. basilaris entspringen die kleinhirnersorgenden Arterien (Aa. cerebelli inferior posterior, inferior anterior und superior); eine Verbindung zwischen dem vorderen und hinteren Stromgebiet besteht über die Aa. communicans posterior, die die ACI und die A. cerebri posterior verbindet.

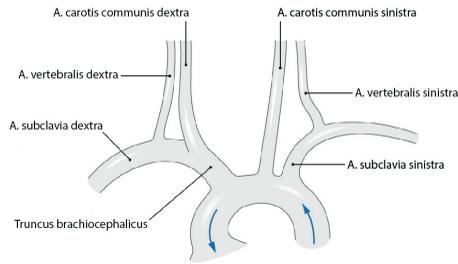


Abb. 4: Schematische Abbildung der Abgänge der Halsgefäße aus dem Aortenbogen des Menschen.(nach [59]) Die linke A. carotis communis und A. subclavia entspringen direkt aus dem Aortenbogen. Die rechte A. carotis communis und A. subclavia entstehen aus dem Truncus brachiocephalicus.

Der Circulus arteriosus Willisii (Abb. 5) stellt einen ringförmigen Arterienkreis an der Hirnbasis dar, der sowohl den vorderen und hinteren Kreislauf (über die A. communicans posterior) als auch den linken und rechten vorderen Kreislauf (über die A. communicans anterior) miteinander verbindet.[59, 60]

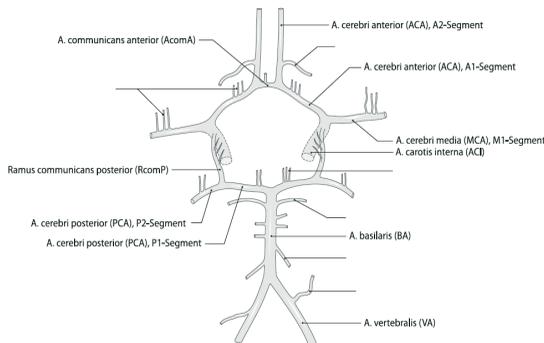


Abb. 5: Circulus arteriosus Willisii des Menschen.(nach [59]) Schematische Darstellung des Circulus arteriosus Willisii, der Arterien des Gehirns und des Hirnstamms.

2.5.3 Anatomie der hirnersorgenden Arterien des Schweins

Im kardiovaskulären System der Haussäugetiere bestehen sowohl inter- als auch intraspezifische Unterschiede. So kann die Anzahl der Gefäßäste, die aus dem Aortenbogen entspringen, innerhalb einer Tierart variieren.[61] Diese Arterien sorgen für die Blutversorgung von Kopf, Hals und Schultergliedmaßen sowie des kranialen Bereichs des Thorax einschließlich einzelner Organe.[62] In Abbildung 6 sind die

hirnversorgenden Arterien des Schweins schematisch dargestellt. Aus dem Aortenbogen des Schweins (Abb. 7) entspringt einerseits der Truncus brachiocephalicus und andererseits die linke A. subclavia. Der Truncus brachiocephalicus verzweigt sich wiederum in den Truncus bicaroticus, aus dem die linke und rechte CCA hervorgehen, und in die rechte A. subclavia (Abb. 7). Die A. carotis communis dextra und sinistra teilen sich jeweils in die ACE und in die hirnversorgende A. pharyngea ascendens auf, aus deren Basis die A. occipitalis entspringt.[62, 63] Anders als beim Menschen ist die ACE beim Schwein stärker ausgeprägt als die ACI, um die Schnauze und die massive Gesichts- und Kaumuskulatur mit Blut zu versorgen.[64] Bilateral an der Schädelbasis des Schweins befindet sich das rete mirabile (Abb. 8), das von der jeweiligen aufsteigenden A. pharyngea ascendens versorgt wird. In das rete mirabile münden ebenfalls zwei kleine Äste der ACE: der Ramus anastomoticus, ein Ast der A. meningea media, und die A. anastomotica, ein Ast der A. ophtalmica externa. Beide rete mirabile sind von dem Sinus cavernosus umgeben und über die Mittellinie miteinander verbunden.[63, 65, 66] Beim Menschen gilt das rete mirabile als selten vorkommende Anomalie, während es bei Hunden, Katzen, Ziegen und Schafen häufig zu finden ist.[67-69] Es versorgt über zwei relativ kurze Aa. carotis internae den Circulus arteriosus cerebri, dessen hintere Blutversorgung durch die A. basilaris eher schwach ausgebildet ist.[63, 64]



Abb. 8: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der hirnversorgenden Arterien des Schweins mit Darstellung der rete mirabile (weiße Pfeile), die von der jeweiligen A. pharyngea ascendens (schwarze Pfeile) versorgt werden.
 [Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Uniklinik RWTH Aachen]

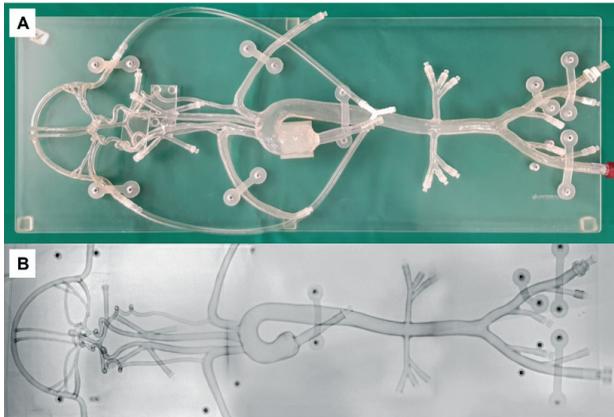
2.5.4 Anatomie der Vorderlauferarterien des Schweins

Da beim Schwein der Zugang zu den Hirnarterien an der Schädelbasis durch das rete mirabile verhindert ist, werden in der Schlaganfallforschung und bei Trainingsverfahren überwiegend die peripheren Gefäße der Vordergliedmaße genutzt. Der Durchmesser der CCA, der A. subclavia und ihrer Hauptäste ist vergleichbar mit denen humaner intrakranieller Gefäße. Die abgehenden Äste der A. subclavia sind die A. vertebralis, A. cervicalis profunda, A. scapularis dorsalis, A. intercostalis suprema und die A. vertebralis thoracica. Bevor die A. subclavia in die A. axillaris übergeht, entspringt kaudoventral die A. thoracica interna und nach kranial gerichtet die A. cervicalis superficialis. Letztere bildet auf der rechten Seite zusammen mit der A. thyroidea caudalis dextra den Truncus thyreocervicalis.[62, 70]

2.5.5 Alternativen zum Tiermodell

Für die Schlaganfallforschung und für endovaskuläre Trainingsprogramme werden neben dem Schweinemodell auch in vitro Modelle verwendet.[71-73] Bei dem Trainingsverfahren der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen, welches in der ersten Studie evaluiert wurde, kommen bisher ausschließlich Silikonmodelle von United Biologics (Neuro Testing Model in

Kombination mit dem Circulus arteriosus Willisii) zum Einsatz (Abb. 9). Diese imitieren die menschliche Gefäßversorgung und bestehen aus weichem, transparentem Silikon, was eine direkte Visualisierung auch ohne fluoroskopische Kontrolle ermöglicht. Die Modelle sind mit destilliertem Wasser gefüllt und mit einer pulsierenden Pumpe verbunden, die die systemische Zirkulation simuliert. Die Vor- und Nachteile von Silikonmodellen werden unter 4.1.1 diskutiert.



*Abb. 9: In-vitro Silikonmodell.
Simulation endovaskulärer Behandlungsabläufe mit direkter Visualisierung (A) und unter fluoroskopischer Kontrolle (B).*

In den vergangenen Jahren wurden unter anderem von den Firmen Mentice und Symbionix virtuelle computer-basierte Simulationssysteme entwickelt und stetig verbessert. Mittlerweile imitieren sie die menschliche Anatomie und Physiologie sogar realistischer als das Tiermodell.[74] Ein weiterer Vorteil dieser Simulationssysteme ist die Möglichkeit, die Fähigkeiten der Teilnehmer objektiv zu beurteilen, indem die gesamte Eingriffsdauer, die Durchleuchtungszeit und die Menge an verwendetem Kontrastmittel aufgezeichnet werden.[75, 76] Die wiederholte Simulation desselben Manövers unter konstanten Bedingungen ermöglicht den Vergleich der Leistung eines einzelnen Teilnehmers sowie einer Gruppe.[77] Im Vergleich zum Tiermodell sind Simulationssysteme wiederverwendbar und es gibt keine ethischen Bedenken.[78] Besonderheiten wie arterielle Pulsationen, Komplikationen (Dissektion, Perforation), die Erhaltung des Katheterlumens, wie zum Beispiel durch Spültechniken, sowie das Entstehen von

Thromben während der Intervention und die perkutane Punktion der A. femoralis können derzeit jedoch nicht durch virtuelle Simulationssysteme nachgestellt werden. Außerdem fehlen komplexe brachiozephalere Anatomien und dreidimensionale Modelle.[78-81]

Aktuell gibt es nur wenige Studien, die die Effizienz virtueller Simulatoren im endovaskulären Training untersucht und eine signifikante Verbesserung der Fähigkeiten der Teilnehmer am Simulator dokumentiert haben.[78-81] Bisher werden diese virtuellen Simulationssysteme noch nicht in das bestehende Trainingsprogramm der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen integriert. Um die Aus- und Weiterbildung der Interventionalisten weiterhin zu verbessern, sollen sie jedoch in Zukunft in das Training eingebunden werden.

3 Studien

3.1 Studie 1

Original Article

INR INTERVENTIONAL
NEURORADIOLOGY

Interventional Neuroradiology
0(00) 1-6
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1591019919833843
journals.sagepub.com/home/ine


Can silicone models replace animal models in hands-on training for endovascular stroke therapy?

Johanna Sandmann¹ , Franziska Sonja Müschenich¹,
Alexander Riabikin¹ , Martin Kramer², Martin Wiesmann¹
and Omid Nikoubashman¹

Abstract

Purpose: Since thrombectomy has become a standard treatment technique for stroke, there is great demand for well-trained interventionalists. We offer practical courses on both silicone models and porcine models, and conducted a survey to evaluate whether ex vivo training models could replace in vivo models in the future.

Methods: In total, 110 neurointerventionalists participating in 30 training courses were included in our survey using a semi-structured questionnaire.

Results: The level of experience in thrombectomy maneuvers was almost balanced in our sample (52% experienced and 48% less-experienced participants). Silicone models were regarded as useful training tools regardless of the participants' experience ($p = 1.000$): 94% of less-experienced and 92% of experienced participants considered a silicone model to be a useful introduction for training with animal models. Of the participants, 95% indicated that training on animal models was helpful and necessary, even if they already had experience in performing interventions in humans ($p = 1.000$). After joining this course, 97% of all participants felt well prepared to perform thrombectomies in humans.

Conclusion: Even experienced participants benefit from silicone models. Silicone models are a good preparation for animal models but cannot replace them. Categorizing participants depending on their experience and their individual needs before practical training may allow for more efficient endovascular training.

Keywords

Animal model, endovascular neurointervention, silicone model, stroke, training

Received 29 October 2018; accepted 5 February 2019

Introduction

Ischaemic stroke is the most frequent cause of disability in adulthood and one of the most frequent causes of death worldwide.^{1,2} Rapid and appropriate stroke treatment is crucial for therapeutic success.³ Since endovascular stroke therapy has been established as the standard treatment for large vessel occlusion stroke, there is great demand for neurointerventionalists. Neuroendovascular interventions represent one of the most complex and highest-risk procedures in medicine. Hence, effective and efficient endovascular training programmes are of major importance.⁴ In clinical practice, interventionalists are often trained on patients, a practice that is not only outdated but also dangerous: basic abilities and more sophisticated techniques should be trained in models.^{5,6} Today, sophisticated digital simulators, in vitro models and animal models allow for effective training before getting in contact with a patient.^{4,5,7-10}

Our Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, which has provided endovascular stroke treatment courses since 2011, is one of the leading national training centres with more than 30 interventional courses per year. Our courses include training on digital simulators, silicone models and animal models. The objectives of our courses are to acquire basic and advanced skills of material handling and endovascular techniques, depending on the course and the participants' experience.

¹Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

²Department of Veterinary Clinical Sciences, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany

Corresponding author:
Johanna Sandmann, Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Germany.
Email: jsandmann@ukaachen.de

According to the '3Rs principle' (refinement, reduction and replacement) of laboratory animal science, we intend to reduce and replace our animal models by alternative models. This is why we evaluated our practical training on the issue regarding whether in vitro models could replace in vivo models. To this aim, we systematically assessed the subjective evaluations of novice and experienced participants with a postcourse questionnaire. We hypothesized that inexperienced attendees in particular profit from silicone models and feel better prepared for daily clinical practice after joining the courses, whereas experienced attendees would profit more from the in vivo model.

Materials and methods

In vitro silicone model

A silicone model (Neuro Testing Model Plus, United Biologicals, Santa Ana, California) was incorporated into practical training for simulation of endovascular treatment procedures (Figure 1). This model mimics the human vasculature and is designed as a reconfigurable neuro-testing platform, with the Circle of Willis and aneurysms at the most common locations. The aortic branching consists of an anomalous common origin of the innominate and left common carotid artery. Another innominate artery allows training on difficult scenarios for carotid stenting. The model is made of soft and transparent silicone, which allows direct visualization without the need for fluoroscopic control. Nevertheless, endovascular techniques can be performed under fluoroscopic control as well. The model is filled with distilled water mixed with a small amount

of shampoo to reduce friction. Systemic circulation is simulated by a pulsatile pump.

In vivo porcine stroke model

Animal training was performed on female Landrace swine in accordance with the (blinded) legislation governing animal studies following the 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' (National Research Council, 8th edition, 2011) and the 'Directive 2010/63/EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes' (European Union Official Journal, 2010). Official permission was granted from the governmental animal care and use office (blinded).

The animals receive premedication by intramuscular injection of atropine (Atropinsulfat, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), azaperone (Stresnil ad usum veterinarium (ad. us. vet.); Sanochemia Pharmazeutika AG, Neufeld, Austria) and ketamine (10% Ketavet ad usum veterinarium (ad. us. vet.), Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Germany). The animals are intubated and mechanically ventilated with an oxygen-air mixture. Anaesthesia is maintained using either an oxygen-isoflurane mixture (isofluran 1.5 vol% and oxygen 1L/min) or continuous intravenous infusion with propofol (propofol 2% MCT Fresenius; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Neuss, Germany). To prevent blood coagulation during interventions, the animals are treated with aspirin (500 mg) and heparin (3000 IU, heparin-natrium-5000; Ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) intravenously. For analgesia, fentanyl (Fentanyl-Janssen 0,5mg, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) is continuously administered. The animals are positioned on the table in a supine position and are punctured at the

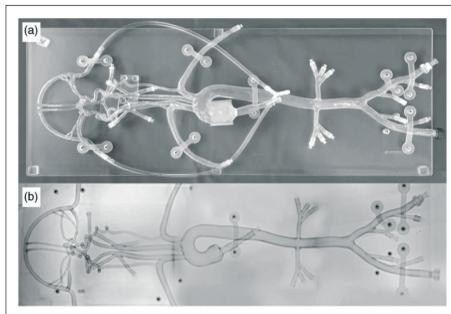


Figure 1. Silicone model.

In vitro silicone model for the simulation of endovascular treatment procedures with direct visualization (a) and under fluoroscopic control (b).

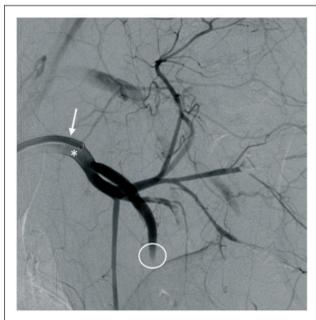


Figure 2. Porcine animal stroke model.

Digital subtraction angiography via an access catheter (arrow) that is placed in the left subclavian artery (asterisk). There is thromboembolic occlusion of one of the main branches (circle).

femoral artery. Afterwards, we insert an 8F sheath. Due to the rete mirabile, it is not possible to induce stroke in intracerebral vessels of the swine.¹¹ Therefore, endovascular techniques are performed in the carotid arteries and in the arteries of the forelimb (Figure 2). We synthesize barium sulphate-marked clots consisting of the pig's blood using a Chandler loop and inject them for selective thromboembolization. Training conditions are made to be as realistic as possible: training takes place in our angiography suites or operating rooms, with the same set-up as in a clinical environment.

Practical training

The participants came from various European and non-European countries, and were assistant or senior physicians with various degrees of proficiency in endovascular techniques. The training programme took place on either one or two consecutive days, and includes a theoretical and a practical part. Before training on the animal model, trainees usually applied their (newly acquired) knowledge on the silicone model.

On 1-day courses, the participants could alternately spend time on the silicone or the animal model depending on their experience and knowledge. On 2-day courses, the theoretical part and training on silicone models took place on the first day, followed by a full day working on the animal model under realistic conditions. For both the silicone and the animal model, an experienced interventionalist from our department served as a supervisor, giving individualized instructions regarding tool manipulation in angiography and thrombectomy manoeuvres.

Survey

A standardized questionnaire was given to the participants after the course. We designed a semi-structured questionnaire in three languages: German, English and Russian. The questionnaire was blinded for personal data and contained open- and close-ended questions. The first part contained demographic questions referring to gender, professional position and associated department. Next, information about the number of performed or assisted endovascular procedures, and previous experience in training with both silicone and animal models, was evaluated. Participants were further asked if they found it helpful to train on animal models, if silicone models are a good introduction to animal models and which model they would have wanted to spend more time on. Finally, we asked how well the course prepares individuals for performing endovascular interventions on patients. After an interim analysis, we modified the questionnaire and added the following items: the participants are also asked (a) if they felt well prepared to perform thrombectomies in patients before joining the course, (b) if animal models are replaceable by silicone models, and (c) whether the training on silicone and animal models is useful before performing thrombectomies in humans.

Data and statistical analysis

We used Chi-square and Fisher's exact tests for our statistical analysis. Participants were divided into two groups according to their previous experience: the novice group had assisted in less than 10 interventions and had performed no endovascular procedures on their own. The advanced group consisted of those who had assisted in more than 10 interventions or had already performed endovascular procedures on their own.

All statistical analyses were calculated in SPSS V.23 software (IBM, Armonk, New York, USA) and *p*-values of an α level ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 110 participants returned the questionnaire, of which 62 (56%) were fully filled out. The questionnaire was filled out by 23 female and 85 male participants; two attendees did not specify their gender. We received 1 response from a student, 33 responses from assistants and 65 responses from senior physicians. The remaining 11 participants provided no information on their position. In total, 39 of the participants were from neurosurgery, 43 from neuroradiology and 24 from radiology departments. Four participants did not specify their department.

We defined 57 (52%) and 53 (48%) of the participants as advanced and novice interventionalists, respectively. Table 1 provides the results of all participants in total, with a comparison between novice and advanced learners.

Table 1. Comparison items between novice and advanced interventionalists. Agreement with item in the left column in relative and absolute numbers. The *p*-value refers to comparison between novice and advanced participants.

Participant indicated that	Total	Novice	Advanced	<i>p</i>
He/she was well prepared for patient care before the course	74% (23/31)	56% (10/18)	100% (13/13)	0.010
He/she had previous experience with silicone models	66% (72/109)	47% (25/53)	84% (47/56)	<0.001
He/she had previous experience with animal models	62% (47/75)	30% (10/33)	89% (34/42)	<0.001
Silicone models are a good preparation for patient care	80% (82/103)	84% (43/51)	75% (39/52)	0.241
Silicone models are a good preparation for animal models	93% (28/30)	94% (17/18)	92% (11/12)	<0.001
Animal models are a good preparation for patient care	97% (30/31)	94% (17/18)	100% (13/13)	<0.001
Silicone models can replace animal models	3% (1/30)	0% (0/17)	8% (1/13)	0.433
It was helpful to train on animal models even if they had already performed thrombectomies in humans	95% (92/97)	95% (38/40)	95% (54/57)	0.664
He/she wanted to spend more time on the animal model	77% (84/109)	79% (42/53)	75% (42/56)	0.381
He/she wanted to spend more time on the silicone model	7% (8/109)	9% (5/53)	5% (3/56)	0.381
He/she felt well prepared for patient care after the course	97% (103/106)	94% (49/52)	100% (54/54)	0.115

In total, 84% of the novice and 75% of the advanced interventionalists indicated that they considered silicone models to be a good introduction to patient care. In addition, 65% of the novices and 46% of the experienced participants substantiated their answer regarding the possibility of using silicone models to train basic skills. In total, 14% of novices and 10% of the experienced interventionalists stated that silicone models allow realistic training; however, 75% of novices and 85% of the experienced participants indicated that the use of silicone models was not good preparation for patient care since silicone models do not allow for realistic training conditions.

Regarding the open-ended question regarding whether animal models are a good preparation for patient care, 94% of novices and 100% of the advanced participants agreed, with 88% of novices and 69% of the experienced participants reasoning that training on animal models best represents reality.

Silicone models were considered to be good preparation for animal models by 94% of the novices and 92% of the advanced participants. The majority (81% of novices and 55% of experienced participants) explained their answer with the fact that training on animal models is more effective if basic skills are trained on silicone models first.

The statement that silicone models can replace animal models was agreed with by one (8%) of the advanced interventionalists but none (0%) of the novice interventionalists agreed. As a justification of their views, 76% of the novices and 62% of the advanced participants indicated that silicone models cannot replace animal models because they do not enable training under realistic conditions.

Discussion

We intend to optimize our training programme and to reduce the number of animals needed by replacing them with silicone models. With this aim, we assessed to what

degree silicone models can replace animal models in our training programme by evaluating our participants' subjective point of view. The vast majority of participants indicated that they felt better prepared for daily clinical practice after joining our training programme using both *in vitro* and *in vivo* models. This is most likely due to the combination of silicone models and animal models. The specific advantages and disadvantages of the respective models complement each other:

Silicone models are suitable for basic training purposes. They allow for safe and reproducible test conditions.¹² Because of their transparency, silicone models allow direct observation without the need for fluoroscopy, and allow basic skills and new techniques to be learned with conscious orientation of hand-eye coordination without the application of contrast agents (and radiation).^{4,9} As a one-time purchase they are very cost-efficient.¹³ An additional benefit is the reduction of animal experiments.

One of the major disadvantages of silicone models is the absence of biological conditions, such as friction, haemodynamics, haemostasis and thrombosis. There is also a lack of fragility and spastic reaction of the arteries, and complication management is not possible (e.g. dissection or rupture of the vessel wall).¹⁴

Pigs are suitable *in vivo* models for endovascular stroke training, due to there being similar haemodynamic and haemostatic conditions as in humans.^{7,8,11,15,16} Vessel sizes are comparable to the intracranial setting in humans, which allows for the use of standard-sized devices. The autologous blood thrombus, enriched by a contrast agent, enables visualization of the interaction with devices, and possible dislocation or fragmentation during angiography.¹⁴ In contrast to silicone models, complication management is possible and the training setting is more realistic, allowing for 'fine-tuning' of skills and competences in realistic settings. Drawbacks are ethical considerations, the high purchase costs and low reproducibility.

There are also digital simulation systems (in silico models) that imitate human anatomy and physiology.¹⁷ Virtual simulation systems allow for the standardized assessment of skills by recording all procedures during the standardized scenarios.^{18,19} However, comparably high acquisition costs and the need for optimization of the degree of realism (for example force feedback, or implemented materials and techniques) are disadvantages that need to be addressed.^{20,21}

In summary, simulations provide a risk-free environment, which is beneficial for both the patient and the learner.^{20,21})

Only a few studies to date have evaluated the efficiency of virtual simulators in endovascular training and provided evidence of a significant improvement in simulator performance.^{20–23} In a study by Berry et al.,²⁴ the cumulative benefits of endovascular training on simulators and pigs were compared in endovascular novices. Both training methods turned out to improve endovascular skills equivalently, but the total scores were significantly higher at the simulator sessions, which attests that training on pigs is more challenging. As in our study, the participants favoured porcine experience over simulation experience because of experiencing the real intervention in a more realistic environment. In their comparison of computer-based simulators and animal models, Dayal et al.⁷ showed that it was mainly novice neurointerventionalists that benefitted from training with simulators. Remarkably, in our study, not only novices but also the majority of advanced interventionalists indicated that they had benefitted from silicone models and that they were a good introduction for training on animal models. The majority of participants indicated that this was due to the possibility of practicing new techniques in a simplified setting (silicone model) before applying them in a more realistic animal model.

Concerning animal models, both novices and advanced interventionalists indicated equally that they profited from animal models and that an in vivo model cannot be completely replaced. This is consistent with data from Berry et al., who indicated that their participants did not think that training on a porcine model can be replaced.²⁴ However, our results demonstrate that even if animal models cannot be replaced completely, initial appropriate and intensive training on silicone models can help to reduce animal experiments and make training more efficient. This implies that basic skills and new techniques should be learned first using silicone models and computer simulations, and that training should then be intensified in in vivo models.

Limitations

The transferability of simulation-learned skills to actual clinical skills is a major limitation of simulation-based programmes and has not been addressed comprehensively in the literature.²⁰ Only one study has indicated that endovascular skills trained on simulators can

improve clinical skills.²⁵ However, there is evidence from simulator training in other medical fields that shows that simulator training translates into clinical skills.^{26–29}

Conclusion

Interventionalists benefit from practical training with silicone and animal models regardless of their experience. Silicone models can reduce but not replace the use of animal models. Before training, participants should be categorized depending on their experience and their individual needs, so that new techniques can be trained in a simplified in vitro model before being applied in a more realistic animal model.

Contributorship statement

Conception and design: all authors. Acquisition of data: all authors. Analysis and interpretation of data: all authors. Drafting of the original article: Johanna Sandmann. Critically revising the article: all authors.

Ethical standards

The animal studies were approved by the appropriate ethics committee and were therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Declaration of conflicting interests

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: MW: grants, Stryker Neurovascular and Siemens Healthcare; personal fees, Stryker Neurovascular, Silkroad Medical, Siemens Healthcare and Bracco; and non-financial support, Codman Neurovascular, Covidien, Abbott, St. Jude Medical, Phenox, Penumbra, Microvention/Terumo, B. Braun, Bayer, Acandis and ab medica. The other authors declare they have no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

ORCID iD

Johanna Sandmann  <http://orcid.org/0000-0001-6652-7655>
Alexander Riabikin  <http://orcid.org/0000-0002-9257-7733>

References

1. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES, et al. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation* 2011; 123: 2591–601.
2. Moussaddy A, Demchuk AM and Hill MD. Thrombolytic therapies for ischemic stroke: Triumphs and future challenges. *Neuropharmacology* 2018; 134: 272–279.
3. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 2009; 73: 1066–1072.
4. Paramasivam S, Baltavias G, Paatha E, et al. Silicone models as basic training and research aid in endovascular

- neurointervention—a single-center experience and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2014; 37: 331–337.
5. Liebig T, Holtmannspotter M, Crossley R, et al. Metric-based virtual reality simulation: A paradigm shift in training for mechanical thrombectomy in acute stroke. *Stroke* 2018; 49: e239–e242.
 6. Bridges M and Diamond DL. The financial impact of teaching surgical residents in the operating room. *Am J Surg* 1999; 177: 28–32.
 7. Dayal R, Faries PL, Lin SC, et al. Computer simulation as a component of catheter-based training. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1112–1117.
 8. Hsu JH, Youman D, Pandalai S, et al. Use of computer simulation for determining endovascular skill levels in a carotid stenting model. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1118–1125.
 9. Namba K, Mashio K, Kawamura Y, et al. Swine hybrid aneurysm model for endovascular surgery training. *Interv Neuroradiol* 2013; 19: 153–158.
 10. Suzuki Y, Fujitsuka M and Chaloupka JC. Simulation of endovascular neurointervention using silicone models: Imaging and manipulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45: 567–572; discussion 72–73.
 11. Burbridge B, Matte G and Remedios A. Complex intracranial arterial anatomy in swine is unsuitable for cerebral infarction projects. *Can Assoc Radiol J* 2004; 55: 326–329.
 12. Sugiu K, Tokunaga K, Sasahara W, et al. Training in neurovascular intervention usefulness of in-vitro model and clinical practice. *Interv Neuroradiol* 2004; 10: 107–112.
 13. Kaneko N, Mashiko T, Ohnishi T, et al. Manufacture of patient-specific vascular replicas for endovascular simulation using fast, low-cost method. *Sci Rep* 2016; 6: 39168.
 14. Gralla J, Schroth G, Remonda L, et al. A dedicated animal model for mechanical thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1357–1361.
 15. Crisóstomo V, Sun F, Maynar M, et al. Common swine models of cardiovascular disease for research and training. *Lab Anim (NY)* 2016; 45: 67–74.
 16. Arkan F, Martínez-Valverde T, Sanchez-Guerrero A, et al. Malignant infarction of the middle cerebral artery in a porcine model. A pilot study. *PLoS One* 2017; 12: e0172637.
 17. Dawson DL, Meyer J, Lee ES, et al. Training with simulation improves residents' endovascular procedure skills. *J Vasc Surg* 2007; 45: 149–154.
 18. Aggarwal R, Black SA, Hance JR, et al. Virtual reality simulation training can improve inexperienced surgeons' endovascular skills. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 588–593.
 19. Aggarwal R, Moorthy K and Darzi A. Laparoscopic skills training and assessment. *Br J Surg* 2004; 91: 1549–1558.
 20. Fargen KM, Arthur AS, Bendok BR, et al. Experience with a simulator-based angiography course for neurosurgical residents: Beyond a pilot program. *Neurosurgery* 2013; 73: 46–50.
 21. Spjotta AM, Rasmussen PA, Masaryk TJ, et al. Simulated diagnostic cerebral angiography in neurosurgical training: A pilot program. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: 376–381.
 22. Fargen KM, Siddiqui AH, Veznedaroglu E, et al. Simulator based angiography education in neurosurgery: Results of a pilot educational program. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 438–441.
 23. Pannell JS, Santiago-Dieppa DR, Wali AR, et al. Simulator-based angiography and endovascular neurosurgery curriculum: A longitudinal evaluation of performance following simulator-based angiography training. *Cureus* 2016; 8: e756.
 24. Berry M, Lystig T, Beard J, et al. Porcine transfer study: Virtual reality simulator training compared with porcine training in endovascular novices. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 455–461.
 25. Chaer RA, Derubertis BG, Lin SC, et al. Simulation improves resident performance in catheter-based intervention: Results of a randomized, controlled study. *Ann Surg* 2006; 244: 343–352.
 26. Burden C, Preshaw J, White P, et al. Usability of virtual-reality simulation training in obstetric ultrasonography: A prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 213–217.
 27. Roy MJ, Slicha DL, Kraus PL, et al. Simulation and virtual reality in medical education and therapy: A protocol. *Cyberpsychol Behav* 2006; 9: 245–247.
 28. Dawe SR, Pena GN, Windsor JA, et al. Systematic review of skills transfer after surgical simulation-based training. *Br J Surg* 2014; 101: 1063–1076.
 29. Koch A, Pfandler M, Stefan P, et al. Say, what is on your mind? Surgeons' evaluations of realism and usability of a virtual reality vertebroplasty simulator. *Surg Innov*. Epub ahead of print 15 January 2019. DOI: 10.1177/1553350618822869.

RESEARCH ARTICLE

Intra-arterial pulse wave analysis during thrombectomy for the assessment of collateral status – A feasibility study

Johanna Sandmann^{1*}, Thorsten Sichtermann¹, Franziska Sonja MÜschenich¹, Hadi Nasri¹, Sarah Heringer¹, Anastasios Mpotsaris¹, Martin Kramer², Martin Wiesmann¹, Omid Nikoubashman¹

1 Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, **2** Department of Veterinary Clinical Sciences, Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Gießen, Germany

* jsandmann@ukaachen.de


 OPEN ACCESS

Citation: Sandmann J, Sichtermann T, Müschenich FS, Nasri H, Heringer S, Mpotsaris A, et al. (2019) Intra-arterial pulse wave analysis during thrombectomy for the assessment of collateral status – A feasibility study. *PLoS ONE* 14(1): e0210572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210572>

Editor: Rudolf Kirchmair, Medical University Innsbruck, AUSTRIA

Received: May 15, 2018

Accepted: December 26, 2018

Published: January 10, 2019

Copyright: © 2019 Sandmann et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: Martin Wiesmann has the following disclosures: grants: Stryker Neurovascular, Siemens Healthcare; personal fees:

Abstract

Purpose

Knowledge of the collateralization of an occluded vessel is important for the risk-benefit analysis of difficult revascularization maneuvers during mechanical thrombectomy. If the territory behind a clot is well perfused, one could desist from performing a risky thrombectomy maneuver. The arterial pulse pressure curve may serve as an indicator for the collateralization of an occluded target vessel. We investigated the feasibility of arterial pulse measurements with a standard microcatheter.

Methods

We measured the intra-arterial blood pressure proximal and distal to the clot in 40 thrombectomy maneuvers in a porcine stroke model. We used a microcatheter (Trevor Pro 18, Stryker, Kalamazoo, CA, USA), a pressure transducer (MEMSCAP SP844), an AdInstruments Powerlab 16/35 workstation, and LabChart 8 Software (AdInstruments, Dunedin, New Zealand).

Results

Median arterial blood pressure proximal and distal to the clot was 96.0 mmHg (IQR, 23.8 mmHg) and 47.5 mmHg (IQR, 43.5 mmHg), respectively ($p < .001$). The median difference between systolic maximum and diastolic minimum proximal and distal to the clot decreased significantly from 1.8 mmHg (IQR, 3.6 mmHg) to 0.0 mmHg (IQR, 0.5 mmHg) ($p < .001$). There was loss of the curve in 26 of 40 cases and loss of pressure in 23 of 40 cases ($p = .008$). There was no significant correlation between vessel diameter and either loss of the pulse pressure curve ($p = .20$) or overall pressure loss ($p = .31$).

Conclusion

It is possible to measure the pulse pressure proximal and distal to the clot with a standard microcatheter used during mechanical thrombectomy.

Stryker Neurovascular, Silkroad Medical, Siemens Healthcare, Bracco, non-financial support; Codman Neurovascular, Covidien, Abbott, St. Jude Medical, Phenox, Penumbra, Microvention/Terumo, B. Braun, Bayer, Acandis, ab medica. The other authors (JS, TS, FSM, HN, SH, AM, MK, and ON) have nothing to disclose. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Introduction

The collateral circulation has an important impact on clinical outcome of stroke patients because collaterals sustain blood flow in the stroke penumbra [1]. The collateral status can be estimated with CT perfusion and CT angiography [2, 3]. Sorimachi et al. have also shown that it is possible to estimate the collateral status of a single vessel during endovascular stroke treatment [4, 5]. The authors compared the blood pressure gradient proximal and distal to the clot during intra-arterial thrombolysis and postulated that a pressure loss of at least 30 mmHg behind the clot reflects poor collateralization and is associated with worse clinical outcome. Knowledge of the collateralization of a target vessel may be a useful information for the risk-benefit analysis of difficult revascularization maneuvers: While the vast majority of thrombectomy maneuvers is considered to be safe, performing many thrombectomy maneuvers in small and/or curved distal branches may lead to vessel perforation [6]. Hence, one could desist from performing risky thrombectomy maneuvers in very distal or curved branches, if the territory behind a clot is collateralized well.

We believe that the pulse pressure of the arterial pulse wave may serve as an additional parameter for the estimation of the collateral status. We hypothesize that the typical arterial pulse curve with a systolic maximum and a diastolic minimum should remain preserved behind the clot if the occluded vessel is well collateralized. Poor collateralization on the contrary should lead to a loss of the pulse pressure of the arterial pulse curve. The aim of our study was to investigate the feasibility of arterial pulse measurements with a standard microcatheter used for mechanical thrombectomy and to assess whether loss of the arterial pulse pressure behind a clot can be measured. To investigate the feasibility of arterial pulse measurements with a standard microcatheter, we measured the arterial blood pressure during thrombectomy maneuvers in a porcine stroke model. Because the porcine stroke model does not allow quantification of collateralization, blood pressure loss and vessel diameter served as surrogate parameters for collateralization [7].

Methods

Animals

The measurements were performed in accordance with the (blinded) legislation governing animal studies following the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (National Research Council, 8th edition, 2011) and the "Directive 2010/63/EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes" (EU Official Journal, 2010). Official permission was granted from the governmental animal care and use office (blinded).

Measurements were made in four female German Landrace swine (Gerd Heinrichs, Heinsberg-Karken, Deutschland; mean weight of $55.1\text{kg} \pm 6.5\text{kg}$, mean age of 5.3 months ± 0.5 month). The animals were housed under controlled environmental conditions ($20^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, 12:12h light/dark cycle). Before starting the experiments, there was an acclimatization period of 2 weeks. Animals were kept in groups of 2 to 4 and received food and water ad libitum.

The animals received premedication by intramuscular injection of atropine (Atropinsulfat, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), azaperone (Stresnil 40mg ad. us. vet., Sanochemia Pharmazeutika AG, Neufeld, Austria) and ketamine (10% Ketavet ad. us. vet., Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Germany) [7]. Intubation was followed by mechanically ventilation with an oxygen-air mixture. Anaesthesia was maintained with continuous intravenous infusion with propofol (Propofol 2% MCT Fresenius; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Neuss, Germany). For analgesia fentanyl (Fentanyl-Janssen 0.5mg, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) was continuously administered. Vital functions were monitored during the

entire experiment. All animals were treated with ASS (Aspirin 500 mg) and heparin (3000 IU, Heparin-Natrium-5000; ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) intravenously to prevent blood coagulation during interventions.

The narcotized animals were punctured at the femoral artery followed by insertion of an 8F sheath for further endovascular procedures. The experiments were acute trials, animals were euthanized by intravenous injection of 0.5–1 ml/kg body weight sodium-pentobarbital (Narcoren 16g/100ml; Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany).

Blood pressure measurement

First, we assessed the vasculature of the upper limbs via DSA. We then injected clots in the branches of the upper limb arteries following published procedures and we measured the diameters of the occluded vessels [8, 9]. We then measured the intra-arterial blood pressure 5–10 mm proximal and distal to the clot with a Trevo microcatheter (Trevo Pro 18, Stryker, Kalamazoo, CA, USA) using a pressure transducer (MEMSCAP SP844), an AdInstruments Powerlab 16/35 workstation, and LabChart 8 Software (AdInstruments, Dunedin, New Zealand). The pressure transducer was connected to the microcatheter via a standard 3-way valve (Discifix C; Braun, Melsungen, Germany) and tubing (Original-Perfusor line 150 cm; Braun). Continuous flush through the catheter was interrupted during measurements via the 3-way valve. First, we assessed the pressure immediately before the clot. Then, we passed the clot with the microcatheter ($n = 46$) or the microwire ($n = 2$) first and confirmed the correct position of the microcatheter with a superselective angiography series [6]. We then measured the pressure behind the clot. We measured the blood pressure until a stable value of blood pressure was reached, which took approximately 5 to 30 seconds distal to the clot. Afterwards, the microcatheter was pulled back through the clot to its proximal end and the blood pressure was measured again following the same procedure. Overall, we measured pressures in 48 cases.

Data and statistical analysis

Blood pressure was recorded continuously with a sampling rate of 1000 Hz. For data analysis we used the MATLAB R2017a software (The Mathworks, Natick, USA). We applied a high pass filter (Butterworth, 3rd order, cut-off frequency (f_c) = 1 Hz) for suppressing signal wander induced by e.g. breathing and a third order low pass filter (Butterworth, 3rd order, $f_c = 40$ Hz) for filtering high-frequency noise and movement artefacts.

Blood pressure was defined as the average of all values acquired over a period of 5 seconds. The arterial pulse pressure was defined as the magnitude of the difference between the systolic maximum and the diastolic minimum blood pressure averaged over a period of 5 seconds. Whenever the typical arterial pulse curve with its systolic maximum and diastolic minimum was not detectable, this was noted as a loss of the pulse curve (Fig 1). In accordance with Sori-machi et al. we defined pressure loss as falling below the cut-off value at 30 mmHg [4, 5]. As an alternative definition of pressure loss, we postulated that there was pressure loss whenever the arterial blood pressure behind the clot was below two standard deviations of the blood pressure proximal to the clot. As our stroke model does not allow quantifying the collateralization of vessels, we hypothesized that large arteries are collateralized better than small arteries and calculated the relationship between vessel size and pressure.

Continuous parametric variables are presented as mean \pm standard deviation, non-parametric variables as median with interquartile range. After testing for normal data distribution with the Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney U tests were used to determine whether there is a difference in either blood pressure or arterial pulse wave proximal and distal to the clot, respectively. We also examined the relationship between vessel diameter and loss of blood

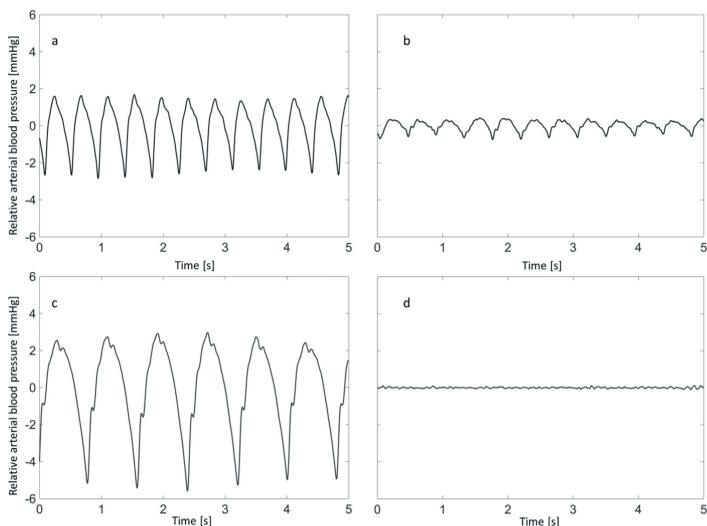


Fig 1. Arterial pulse wave proximal and distal to the clot. Upper row (a and b): case with maintained arterial pulse wave. Pressure curves before (a) and behind (b) the clot. Mean arterial pressure and pulse pressure before (a) and behind (b) the clot are 100 mmHg and 86 mmHg and 4.4 mmHg and 0.5 mmHg, respectively. Lower row (c and d): case with loss of arterial pulse wave. Pressure curves before (c) and behind (d) the clot. Mean arterial pressure and pulse pressure before (c) and behind (d) the clot are 98 mmHg and 10 mmHg and 7.3 mmHg and 0 mmHg, respectively.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210572.g001>

pressure (pressure loss and pulse pressure loss) by cross-tabulation using Pearson's χ^2 tests and Pearson's correlation coefficient. Values with an α level $< .05$ were considered as statistically significant. All statistical analyses were calculated in SPSS V.23 software (IBM, Armonk, New York, USA).

Results

Eight of 48 measurements were excluded, leaving 40 maneuvers for statistical analysis: in three cases no measurements were possible because the microcatheter was clogged. In the remaining five cases, the clot was only partly occluding the vessel, hereby equaling the pressure before and behind the clot. In the 40 included cases, average vessel diameters before and behind the clot were 2.5 ± 0.8 mm (range, 1.2–5.9 mm) and 2.3 ± 1.0 mm (range, 1.3–5.4 mm), respectively. Median arterial blood pressure proximal and distal to the clot were 96.0 mmHg (IQR, 23.8 mmHg) and 47.5 mmHg (IQR, 43.5 mmHg), respectively ($p < .001$). The median pulse pressure proximal and distal to the clot decreased significantly from 1.8 mmHg (IQR, 3.6 mmHg)

to 0.0 mmHg (IQR, 0.6 mmHg) ($p < .001$). There was a significant correlation between high blood pressure and high pulse pressure before the clot on the one side and low blood pressure and low pulse pressure behind the clot on the other ($p < .001$). There was a loss of the arterial pulse pressure in 24 of 40 cases. There was pressure loss as defined above and as defined by Sorimachi et al. (cut off value = 30 mmHg) in 23 of 40 cases and in 24 of 40 cases, respectively. The correlation between pulse pressure loss and pressure loss as defined above and as defined by Sorimachi et al. was significant ($p = .006$ and $p = .03$, respectively). There was no significant correlation between vessel diameter and either pulse pressure loss ($p = .20$) or pressure loss as defined by Sorimachi et al. ($p = .20$) or us ($p = .31$).

Discussion

Ever since mechanical stroke treatment has been established as a standard treatment method, neurointerventional stroke research has shifted to finding the optimal treatment technique [10–15]. A further focus that is emerging is the issue of correct patient selection. Knowledge of the collateralization of an occluded target vessel may help to facilitate the decision whether the benefits outweigh the risks of a complicated thrombectomy maneuver; for instance one could desist from performing further thrombectomy maneuvers after several futile catheterization and thrombectomy attempts in distant branches, if the territory behind the clot is collateralized well. Another interesting indication could be acute carotid artery stenting if it is unclear whether carotid artery occlusion is acute or chronic. Collateral flow indicating a pre-existing chronic occlusion could be a helpful tool for the correct differentiation between acute and chronic occlusions.

We hypothesized that the arterial pulse wave provides useful information about the collateralization of a target vessel during mechanical thrombectomy. In this study, we have shown that it is possible to measure the pulse pressure curve proximal and distal to the clot with standard microcatheters used during mechanical thrombectomy. As expected, there was loss of the arterial pulse pressure curve in some cases. We also found that this loss of the pulse pressure correlated significantly with pressure loss. We believe that loss of the pulse pressure may reflect collateralization better than pressure loss, because predefined cut-offs may not reflect the inter- and intra-individual variability of baseline values. Unfortunately, the porcine stroke model does not allow the quantification of collateralization. Vessel diameter as a loose surrogate for collateralization did neither significantly correlate with pressure loss nor with pulse pressure loss. This is why better stroke models or in-patient data are needed to investigate this issue more thoroughly [16, 17].

Limitations

The porcine stroke model in the upper limbs does not allow the quantification of collateral status and is therefore one of the major limitations of our study. Nonetheless, our results show that pressure pulse measurements are feasible and may serve as a foundation for further studies. A further limitation is the fact that we conducted our experiments with only one microcatheter, as mechanical properties such as the rigidity of the catheter may have an impact on our results [18]. Another difficulty was the choice of a suitable high and low pass filter. For baseline wander removal we used a Butterworth high pass filter which is both computationally fast and comparably accurate to more complex filter models [19]. Due to the simple filter design it will be easy to expand this method into real time analysis applications. We obtained the best results in terms of signal intensity and suppression of baseline wander at a cut off frequency of 1 Hz. Nevertheless, it was not possible to remove interfering signals completely (Fig 1). We also selected a suitable cut-off frequency for the low-pass filter by trial and error to suppress noise without removing the desired signal. Frequencies of 40 Hz or higher were removed by the filter.

Conclusions

We have shown that it is possible to measure the pulse pressure proximal and distal to the clot with standard microcatheters used during mechanical thrombectomy. Knowledge of the arterial pulse pressure may serve as an indicator for the collateralization of an occluded target vessel, which in turn may help to facilitate the decision whether the benefits outweigh the risks of a complicated thrombectomy maneuver.

Supporting information

S1 Checklist. NC3Rs ARRIVE guidelines checklist.

(PDF)

Author Contributions

Conceptualization: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Franziska Sonja Müschenich, Hadi Nasri, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Data curation: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Franziska Sonja Müschenich, Hadi Nasri, Sarah Heringer, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Formal analysis: Johanna Sandmann, Hadi Nasri, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Investigation: Johanna Sandmann, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Methodology: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Franziska Sonja Müschenich, Hadi Nasri, Sarah Heringer, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Project administration: Johanna Sandmann, Omid Nikoubashman.

Resources: Johanna Sandmann, Omid Nikoubashman.

Software: Thorsten Sichteremann.

Supervision: Omid Nikoubashman.

Validation: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Visualization: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Hadi Nasri, Sarah Heringer, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

Writing – original draft: Johanna Sandmann.

Writing – review & editing: Johanna Sandmann, Thorsten Sichteremann, Franziska Sonja Müschenich, Hadi Nasri, Sarah Heringer, Anastasios Mpotsaris, Martin Kramer, Martin Wiesmann, Omid Nikoubashman.

References

1. Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Krümer H, Heesen C, et al. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. 2003; 45(1):11–8. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0881-0> PMID: 12525948

2. Othman AE, Afat S, Brockmann MA, Nikoubashman O, Brockmann C, Nikolaou K, et al. Radiation dose reduction in perfusion CT imaging of the brain: A review of the literature. *J Neuroradiol*. 2016; 43(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.06.003> PMID: 26452610.
3. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(10):909–21. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70195-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70195-8) PMID: 21939900
4. Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Saito M, Morita K, et al. Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. *Journal of neurosurgery*. 2005; 102(5):870–8. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.5.0870> PMID: 15926712
5. Sorimachi T, Morita K, Ito Y, Fujii Y. Blood pressure measurement in the artery proximal and distal to an intra-arterial embolus during thrombolytic therapy. *Journal of neurointerventional surgery*. 2011; 3(1):43–6. <https://doi.org/10.1136/jnis.2010.003061> PMID: 21990787
6. Keulers A, Nikoubashman O, Mpotsaris A, Scott WD, Wiesmann M. Preventing vessel perforations in endovascular thrombectomy: feasibility and safety of passing the clot with a microcatheter without microwire: the wireless microcatheter technique. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018; neurint-surg-2018-014267. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014267> PMID: 30530771
7. Burbridge B, Matte G, Remedios A. Complex intracranial arterial anatomy in swine is unsuitable for cerebral infarction projects. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 2004; 55(5):326–9. PMID: 15646463
8. Graña J, Schroth G, Remonda L, Fleischmann A, Fandino J, Slotboom J, et al. A dedicated animal model for mechanical thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(6):1357–61. PMID: 16775297
9. Robbie LA, Young SP, Bennett B, Booth NA. Thrombi formed in a Chandler loop mimic human arterial thrombi in structure and RAI-1 content and distribution. *Thromb Haemost*. 1997; 77(3):510–5. PMID: 9066003.
10. Chueh JY, Puri AS, Wakhloo AK, Gounis MJ. Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT. *J Neurointerv Surg*. 2014. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011491> PMID: 25540180.
11. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DJW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016; 387(10029):1723–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
12. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M, et al. ARTS (Aspiration-Retrieve Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. 2016; 22(3):325–32. PubMed Central PMCID: PMC4984370. <https://doi.org/10.1177/159119916633269> PMID: 26998991
13. Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, et al. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0566-z> PMID: 28194477.
14. Nikoubashman O, Pjontek R, Brockmann MA, Tolba R, Wiesmann M. Retrieval of migrated coils with stent retrievers: An animal study. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 36(6):1162–6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4240> PMID: 25678479
15. Wiesmann M, Brockmann MA, Heringer S, Muller M, Reich A, Nikoubashman O. Active push deployment technique improves stent/vessel-wall interaction in endovascular treatment of acute stroke with stent retrievers. *J Neurointerv Surg*. 2017; 9(3):253–6. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012322> PMID: 26975839.
16. Gounis MJ, Wakhloo AK, Chueh JY. Preclinical investigations for thrombectomy devices—does it translate to humans? *Stroke*. 2013; 44(6 Suppl 1):S7–S10. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000692> PMID: 23709736.
17. van der Bom IM, Mehra M, Walick RP, Chueh JY, Gounis MJ. Quantitative evaluation of C-arm CT cerebral blood volume in a canine model of ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33(2):353–8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2944> PMID: 22173756.
18. Henkes H, Felber SR, Wentz KJ, Czerwinski F, Monstadt H, Weber W, et al. Accuracy of intravascular microcatheter pressure measurements: an experimental study. *Br J Radiol*. 1999; 72(857):448–51. <https://doi.org/10.1259/bjr.72.857.10505007> PMID: 10505007.
19. Lenis G, Pilia N, Loewe A, Schulze WHW, Dössel O, ssel O. Comparison of Baseline Wander Removal Techniques considering the Preservation of ST Changes in the Ischemic ECG: A Simulation Study. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2017; 2017:1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/9295029> PMID: 28373893

4 Übergreifende Diskussion

Die mechanische Thrombektomie gilt derzeit als Standardbehandlung für den ischämischen Schlaganfall, weshalb der Fokus der interventionellen Forschung auf der Optimierung bestehender und der Entwicklung neuer Therapiemethoden liegt. Ein schnelles und angemessenes Therapieverfahren ist dabei entscheidend für den Therapieerfolg.[4] Neuroendovaskuläre Interventionen stellen eine der komplexesten und risikoreichsten Verfahren in der Medizin dar.[8] Somit besteht ein großer Bedarf an gut ausgebildeten Neuroradiologen. In der klinischen Praxis werden Interventionalisten oft am Patienten trainiert, eine Praxis, die nicht nur veraltet, sondern auch gefährlich ist. Grundlegende Fähigkeiten und fortgeschrittene Techniken sollten daher vorab an Modellen trainiert werden.[82] Moderne digitale Simulatoren, in-vitro Modelle und Tiermodelle ermöglichen den Interventionalisten und Interventionalisten heutzutage ein effektives Training, bevor sie Interventionen am Menschen durchführen.[8, 82-85]

Ziel der vorliegenden Studien ist es, die endovaskuläre Schlaganfalltherapie zu optimieren. In der ersten Studie wird das Schlaganfalltraining am Silikon- und Tiermodell im Hinblick auf eine Reduktion des Einsatzes von Tieren evaluiert. In der zweiten Studie wird eine neue Therapiemethode untersucht, bei der mithilfe der arteriellen Blutdruckkurve das Kollateralgefäßsystem des verschlossenen Gefäßes eingeschätzt werden soll.

4.1 Das endovaskuläre Schlaganfalltraining

Die Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen bietet seit 2011 pro Jahr mehr als 30 Kurse zur endovaskulären Behandlung von Schlaganfällen an. Je nach Erfahrung der Teilnehmer sollen grundlegende und fortgeschrittene Fähigkeiten in den Bereichen Materialhandhabung und endovaskuläre Techniken erlernt werden. Das Training findet sowohl am Silikonmodell als auch am Schweinmodell statt. Die Intention unserer ersten Studie ist es, diese Schlaganfallkurse zu optimieren und die Anzahl der benötigten Tiere zu reduzieren, indem sie, falls möglich, durch Silikonmodelle ersetzt werden. Zu diesem Zweck evaluieren wir mithilfe eines Fragebogens die

Erfahrungen der Kursteilnehmer hinsichtlich des Trainings am Silikon- und Tiermodell.

Dayal et al. [85] haben in ihrer Studie gezeigt, dass vor allem unerfahrene Interventionalisten von der Ausbildung an Simulatoren und Tiermodellen profitieren. Im Gegensatz hierzu geben in unserer Studie nicht nur Anfänger, sondern auch die Mehrheit der erfahrenen Teilnehmer an, dass sie vom Training am Silikonmodell profitieren. Außerdem sind fast alle Teilnehmer (93 %), unabhängig von ihrer Erfahrung, der Meinung, dass das Silikonmodell eine gute Vorbereitung auf das Training am Schweinemodell darstellt. Dies sei laut dem Großteil (81 %) der unerfahrenen Teilnehmer darauf zurückzuführen, dass neue Techniken erst in einem vereinfachten Rahmen trainiert werden können, bevor sie in einem realistischeren Tiermodell angewendet werden. Weiterhin geben alle Teilnehmer (100 %) an, dass sie von dem Schweinemodell profitierten und sich nach Kursteilnahme besser auf die tägliche klinische Praxis vorbereitet fühlten. Dies ist vermutlich auf die Kombination von Silikon- und Tiermodellen zurückzuführen, wobei sich die jeweiligen Modelle durch ihre spezifischen Vor- und Nachteile gegenseitig ergänzen.

4.1.1 Vor- und Nachteile des Silikonmodells

Silikonmodelle eignen sich vor allem für das Erlernen von Grundfertigkeiten.[86] Grundlegende operative Fähigkeiten, wie beispielsweise das Sondieren von Gefäßen, das Wechseln von Kathetern, die Formgebung des Mikro- oder Führungsdrahtes und die Platzierung von Coils (metallische Mikrospiralen), können schrittweise und ohne Risiko erlernt werden. Das transparente Material des Silikonmodells erlaubt dabei eine direkte Hand-Augen-Koordination ohne Durchleuchtung. Nach wiederholtem Training entsteht ein Automatismus, sodass die spätere Orientierung im Menschen erleichtert wird. Außerdem ist es durch die direkte Visualisierung möglich, das dreidimensionale Verhalten von Coils während der Freisetzung zu beobachten.[87] Die endovaskulären Techniken können ebenfalls unter fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt werden, sodass auch der Umgang mit der angiographischen Anlage erlernt wird.[8] Training am Silikonmodell zeichnet sich außerdem durch seine hohe Reproduzierbarkeit aus. Neue Materialien können unter standardisierten Bedingungen auf ihren technischen Einsatz und ihr physikalisches

Verhalten hin getestet werden, bevor diese im Tiermodell und anschließend im Menschen verwendet werden.[88-90]

Im Silikonmodell ermöglicht die Imitation der humanen zerebrovaskulären Zirkulation die Sondierung des kraniellen Gefäßsystems. Aufgrund der einmaligen Anschaffungskosten ist das Silikonmodell kosteneffizient. Ein weiterer entscheidender Vorteil ist, dass durch die Integration von Silikonmodellen in das Schlaganfalltraining der Einsatz des Schweinmodells verringert werden kann.[91]

Ein Nachteil des Silikonmodells ist der höhere mechanische Widerstand bei der Manipulation der Drähte und Katheter im Vergleich zum Patienten. Um diesen durch Reibung an der Silikonoberfläche verursachten Effekt zu reduzieren, wird das destillierte Wasser, mit dem das Silikonmodell gefüllt ist, zwar mit einer geringen Menge an Shampoo gemischt, dennoch bleibt die Reibung ein limitierender Faktor. Ein weiterer großer Nachteil im Vergleich zum Schweinmodell ist, dass biologische Bedingungen, wie Hämodynamik, Hämostase und Thrombose, nicht imitiert werden können. Gleiches gilt für spastische Reaktionen und Fragilität der Arterien, was das Trainieren von Komplikationen, wie Dissektion oder Ruptur der Gefäßwand, unmöglich macht.[5, 8, 84] Das Fehlen solcher in-vivo Bedingungen birgt zudem die Gefahr, dass die Teilnehmer mit der Zeit ihre Fähigkeiten überschätzen. Die Variationen des Gefäßsystems sind zudem begrenzt, sodass die Teilnehmer die Manöver mit wenigen Versuchen in kurzer Zeit erlernen können, wodurch sie nicht lernen, flexibel auf individuelle anatomische Besonderheiten und Schwierigkeiten zu reagieren.[84] Wie bereits erwähnt ist einer der Vorteile des Silikonmodells, dass die Hauptarterien des Gehirns nachgeahmt werden können. Die distale kortikale Gefäßversorgung fehlt jedoch, sodass die Sondierung solch schmaler Gefäße, anders als beim Schweinmodell, nicht trainiert werden kann.[8] Des Weiteren können Embolisations-Techniken, wie Kleber- und Partikelinjektionen, nicht angewandt werden, da sie nicht mit dem Silikon des Modells kompatibel sind und nicht mehr aus dem Modell entfernt werden können. Andere Embolysate, wie zum Beispiel Coils, können zwar verwendet werden, müssen aber nach Freisetzung vor jedem weiteren Versuch wieder entfernt werden.[8, 91]

4.1.2 Vor- und Nachteile des Schweinmodells

Das Schwein eignet sich besonders als in-vivo Modell für das endovaskuläre Schlaganfalltraining. Zwar sind die porzinen Gehirnarterien wegen des rete mirabile nicht zugänglich, jedoch ist die Gefäßgröße der peripheren Gefäße in den Vorderläufen des Schweins vergleichbar mit denen der intrakraniellen Gefäße des Menschen. Somit kann im Schweinmodell im Gegensatz zu anderen gängigen in-vivo Schlaganfallmodellen, wie der Ratte, endovaskuläres Material eingesetzt werden, das auch beim Menschen standardmäßig bei Interventionen verwendet wird. Zudem weisen Schweine ähnliche hämodynamische und hämostatische Eigenschaften im Vergleich zum Menschen auf: Die durchschnittliche Herzfrequenz liegt bei 60-80 Schlägen pro Minute und der arterielle systolische Blutdruck beträgt 80-120 mmHg. Außerdem bestehen große Ähnlichkeiten zwischen dem fibrinolytischen System des Schweins und dem des Menschen.[53, 92]

Im Gegensatz zum Silikonmodell sind die Trainingsbedingungen im Schweinmodell eher realitätsgetreu: Das Gefühl während des Umgangs mit den Materialien ist realistischer und das Trainieren des Komplikationsmanagements, wie Dissektionen, Perforationen und das Bergen von Coils, ist möglich. Mit Hilfe von autologen Thromben können Thrombektomien geübt werden. Da die Thromben mit Kontrastmittel angereichert werden können, ist während der Angiographie ihre Position, ihre Interaktion mit dem Material und eine mögliche Fragmentierung sichtbar.[5] Ebenso können die Teilnehmer die Embolisierungstechniken erlernen, welche im Silikonmodell nicht durchführbar sind, wie zum Beispiel therapeutische Embolisierungen mit Flüssigembolisaten (z.B. Histoacryl, Lipiodol) und partikulären Embolisaten (z.B. Polyvinylalkohol).[92, 93]

Obwohl das Schwein viele Gemeinsamkeiten mit der menschlichen Anatomie aufweist, werden die komplexen physiologischen menschlichen Eigenschaften nicht exakt nachgebildet.[94, 95] Weitere Nachteile sind die hohen Anschaffungskosten und die geringe Reproduzierbarkeit, da die Tiere aus ethischen Gründen noch am selben Tag in Narkose euthanasiert werden. Die ethischen Aspekte werden im Folgenden diskutiert (siehe 4.1.3).

4.1.3 Ethische Vertretbarkeit des porzinen Schlaganfalltrainings

Nach der Deklaration von Helsinki ist der medizinische Fortschritt ohne Tierversuche nicht möglich. Im Tierschutzgesetz von 2013 (§ 7a Abs.2 Nr.3) steht, dass Versuche an Wirbeltieren nur erlaubt sind, „*wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Versuchstiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind.*“ Es stellt sich also die Frage, ob der Zweck des Versuchsvorhabens die Belastung des Tieres rechtfertigt. Der Zweck dieses Versuchsvorhabens ist es, bereits bestehende endovaskuläre Therapietechniken zu optimieren und ein individuelles und effektives Training an ex-vivo (wie dem Silikonmodell) und in-vivo Schlaganfallmodellen zu entwickeln, um zukünftig die Anzahl der Versuchstiere reduzieren zu können. Eine schnelle und angemessene Behandlung ist ausschlaggebend für den Therapieerfolg und somit für die Heilungschancen von Schlaganfallpatienten. Demgegenüber steht die geringe Belastung des Schweins, das während der gesamten Intervention in tiefer Intubationsnarkose liegt und dessen Vitalparameter kontinuierlich von Tierärzten überwacht werden. Im Anschluss an die Untersuchungen werden die Tiere schmerzfrei in Narkose euthanasiert. Die zu erwartenden Schmerzen oder Leiden des Tieres sind somit als geringfügig einzustufen, da die Belastung des Tieres vor allem aus der intramuskulären Injektion für die Narkoseeinleitung besteht. Dem großen Nutzen der Aus- und Weiterbildung von Interventionalisten bzw. der Verbesserung und Weiterentwicklung endovaskulärer Schlaganfalltherapieverfahren steht folglich eine geringfügige Belastung des Versuchstiers gegenüber.

Voraussetzung für einen wissenschaftlichen Tierversuch ist nicht nur die ethische Vertretbarkeit und der Erkenntnisgewinn des Versuchsvorhabens, sondern auch, dass das Versuchsvorhaben unerlässlich ist und es keine Alternativen gibt. Zwar können Grundtechniken und das Handling des Materials an Silikonmodellen oder an Computersimulatoren erlernt werden, für ein Training unter realistischen biologischen Bedingungen wird jedoch ein lebender Organismus mit einem vitalen Kreislauf benötigt. Da eine nicht erfolgreiche Behandlung neben schweren körperlichen Schäden auch zum Tode führen kann, ist die anfängliche Ausbildung von Interventionalisten am Patienten ethisch nicht vertretbar. Aus den bereits erwähnten Gründen (siehe 4.1.2) wird deshalb das Schwein als Schlaganfallmodell verwendet.

Eine weitere Voraussetzung für den wissenschaftlichen Tierversuch ist, dass nicht mehr Tiere als unbedingt erforderlich eingesetzt werden dürfen. Dies entspricht der Intention dieser Studie, nämlich ob und wie man bei den Kursen mithilfe von ex-vivo Modellen den Einsatz von Schweinen verringern kann. In unseren Schlaganfallkursen werden, abhängig von der Teilnehmeranzahl, pro Tag maximal zwei Schweine eingesetzt. Die Anzahl der Teilnehmer ist für den Kurs begrenzt, damit jedes Tier optimal genutzt wird und jeder Teilnehmer ausreichend Zeit mit dem Erlernen von Interventionen am lebenden Organismus verbringt. Die Ergebnisse der Evaluation des Kurses haben gezeigt, dass sowohl unerfahrene als auch erfahrene Teilnehmer von ex-vivo Modellen profitieren. Teilt man die Interventionalisten vor der Teilnahme an diesen Kursen anhand ihrer Erfahrung in Gruppen ein, könnte das Training gezielter und individueller stattfinden, sodass auch weniger Tiere eingesetzt werden müssten.

Außerdem wird vorausgesetzt, dass den Tieren kein vermeidbares Übel zugefügt wird. Im Tierschutzgesetz § 7a Abs.2 Nr.4 heißt es weiter, dass „Schmerzen, Leiden oder Schäden den Tieren nur in dem Maße zugefügt werden dürfen, als es für den verfolgten Zweck unerlässlich ist.“ Die Schweine, die in den Kursen eingesetzt werden, werden vor den Versuchen gemäß der FELASA (Federation for Laboratory Animal Science Associations) Richtlinien bzw. den Empfehlungen der GV-Solas und der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz e.V. in den Räumlichkeiten des Instituts für Versuchstierkunde gehalten. Mindestens einmal täglich werden die Schweine durch den Tierpfleger und Tierarzt des Instituts fachkundlich begutachtet. Während der Interventionen befinden sich die Schweine in tiefer Intubationsnarkose. Dabei wird eine ausreichende Analgesie gewährleistet. Die Vitalparameter der Schweine werden durch einen Tierarzt während des gesamten Versuchsvorhabens engmaschig kontrolliert. Bei Eintreten vorab definierter Abbruchkriterien (z.B. medikamentös nicht kontrollierbare Schmerzen) wird der Versuch vorzeitig beendet und das Schwein schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

Ziel der ersten Studie ist es, gemäß dem 3R-Prinzip (*Replacement, Reduction, Refinement*) von William Russel und Rex Burch (1959), herauszufinden, ob die Anzahl der Tiere, die bei der Ausbildung der Neurointerventionalisten als Schlaganfallmodell eingesetzt werden, reduziert werden kann (*Replacement*). Die

Ergebnisse zeigen, dass das Tiermodell zwar nicht ersetzt, die Anzahl der eingesetzten Versuchstiere jedoch durch alternative Modelle wie dem Silikonmodell reduziert werden kann (*Reduction*). Bei beiden Studien ist der Belastungsgrad der Versuchstiere größtmöglich vermindert (*Refinement*).

4.1.4 Einschränkungen der ersten Studie

Mit dieser Arbeit soll ein Überblick über die Effizienz der Schlaganfallkurse an der Uniklinik RWTH Aachen gegeben werden. Hierbei wird die subjektive Wahrnehmung der Teilnehmer analysiert. Der objektive Nutzen wird nicht quantifiziert, da die Evaluation des langfristigen Lernerfolges während und nach den Kursen komplex ist und mehr Zeit für die Planung der Studie benötigt. Das Trainingsprogramm der RWTH Aachen wurde in den letzten Monaten weiterentwickelt und optimiert. In den kommenden Kursen sollen zusätzlich Computersimulatoren verwendet werden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht in das Schlaganfalltraining integriert waren. Deshalb werden die Kurse nur im Hinblick auf das Silikon- und Schweinmodell evaluiert.

4.1.5 Fazit der ersten Studie

Die Kombination von ex-vivo und in-vivo Modellen ist für die Ausbildung von Interventionalisten unerlässlich.[44] Alle Teilnehmer, unabhängig von ihrer Erfahrung, geben an, dass sie von praktischen Kursen mit Silikon- und Schweinmodellen profitieren. Auch wenn das Schweinmodell nicht vollständig ersetzt werden kann, führt ein angemessenes und intensives Training am Silikonmodell dazu, dass der Einsatz von Schweinen reduziert und die Ausbildung effizienter gestaltet werden kann. Simulatoren bieten eine risikofreie Umgebung, die sowohl für den Patienten als auch für den Lernenden von Vorteil ist. Zwar erlernen die Auszubildenden nicht unbedingt die notwendige Vorsicht während des Eingriffs, jedoch sorgt diese risikofreie Umgebung dafür, dass eine Ausbildung möglich ist, ohne dass es für den Patienten Folgen hätte.[79, 81]

Basierend auf unseren Studienergebnissen schlagen wir folgenden Ablauf der Trainings vor: Nachdem den Teilnehmern zuerst theoretische Grundlagen vermittelt werden, sollen sie praktische Grundkenntnisse und neue Techniken am Silikonmodell erlernen, die anschließend durch ein Training am porzinen

Schlaganfallmodell ergänzt werden. Die Teilnehmer sollten vor dem Training nach ihrer Erfahrung und ihren Bedürfnissen in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden, um ein individuelleres und effizienteres Training mit mehr ex-vivo und weniger in-vivo Modellen zu ermöglichen. Außerdem soll das Schlaganfalltraining im nächsten Schritt um Computersimulatoren erweitert werden, wodurch neben dem Silikonmodell eine weitere Alternative zum Schweinemodell zur Verfügung steht. In Zukunft sollen auch die objektiven Auswirkungen der Kurse evaluiert werden. Dies ermöglicht die Evaluation des langfristigen Nutzens der Kurse.

4.2 Beurteilung der Kollateralsituation durch Pulskurvenanalyse

Die Hypothese der zweiten Studie ist es, dass die während der Thrombektomie gemessene arterielle Pulskurve Hinweise auf die Kollateralen des betroffenen Gefäßes gibt. Unsere Studie zeigt, dass es möglich ist, den arteriellen Blutdruck proximal und distal des Thrombus mit einem Mikrokatheter zu messen, der standardmäßig bei der mechanischen Thrombektomie verwendet wird. Dabei tritt in einigen Fällen ein Verlust der arteriellen Blutdruckkurve distal des Thrombus auf. Dieser Verlust korreliert signifikant mit dem Blutdruckverlust. Frühere Studien haben bestätigt, dass Kollateralen eine Verlängerung des therapeutischen Zeitfensters ermöglichen.[96] Eine schnelle Behandlung ist essentiell für den Therapieerfolg des Schlaganfallpatienten.[4] Da das Druckmessgerät in dieser Studie aber direkt an den Mikrokatheter angeschlossen wird und die Messungen über einen kurzen Zeitraum von 5-10 Sekunden erfolgen, entsteht kein relevanter Zeitverlust und folglich kein Nachteil für den Patienten.

Abgesehen von der optimalen Therapiemethode ist auch die Patientenauswahl bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls von großer Bedeutung.[35] Kenntnisse über das Kollateralgefäßsystem des verschlossenen Zielgefäßes können bei der Entscheidung helfen, ob der potentielle Nutzen bei einem komplizierten Thrombektomie-Manöver die Risiken überwiegt. Zwar gilt die überwiegende Mehrheit der Thrombektomie-Manöver als sicher, in kleinen und kurvigen distalen Gefäßabschnitten können sie jedoch Gefäßperforationen verursachen.[97] Im Falle von mehreren vergeblichen Sondierungs- und Thrombektomieversuchen in distal gelegenen Gefäßabzweigungen könnte man auf weitere Manöver verzichten, sollte das Gebiet distal des Gerinnsels gut kollateralisiert sein. Denn Patienten mit einem

guten Kollateralgefäßsystem haben nachweislich ein reduziertes Infarkt volumen (Größe der Hirnnekrose) im Vergleich zu Patienten mit einem schwachen Kollateralgefäßsystem.[98, 99] Eine weitere Indikation könnte die Behandlung eines akuten Verschlusses der A. carotis mit einem Stent-Retriever sein, wenn unklar ist, ob dieser akut oder chronisch ist. Ein bestehendes Kollateralgefäßsystem kann dabei auf einen chronischen Verschluss hindeuten.

4.2.1 Einschränkungen der zweiten Studie

Wie bereits erwähnt, werden im porzinen Schlaganfallmodell die peripheren Gefäße der Vordergliedmaße verwendet. Die Quantifizierung der Kollateralen ist in diesem Modell nicht möglich und stellt daher eine der größten Einschränkungen dieser Studie dar. Wir haben untersucht, ob der Gefäßdurchmesser als Ersatzparameter für die Kollateralisierung dienen könnte. Dieser korreliert jedoch weder mit dem Blutdruckverlust noch mit dem Verlust des Pulsdrucks.

Außerdem werden die Messungen stets mit dem gleichen Mikrokatheter durchgeführt, da mechanische Eigenschaften, wie die Steifheit des Katheters, die Messungen beeinflussen könnten.[100] Somit beziehen sich die Ergebnisse dieser Studie nur auf Messungen mit diesem Mikrokatheter.

Eine weitere Einschränkung ist die Wahl eines geeigneten Hoch- und Tiefpassfilters bei der Auswertung der Blutdruckmessungen. Die Wahl der jeweiligen Grenzfrequenzen wird so getroffen, dass möglichst viel Störsignal herausgefiltert wurde, ohne das Nutzsignal negativ zu beeinflussen.

4.2.2 Fazit der zweiten Studie

Der Blutdruck kann während eines Thrombektomie-Manövers proximal und distal des Thrombus gemessen werden. Dabei entsteht kein relevanter Zeitverlust für den Schlaganfallpatienten, da die Messungen mithilfe eines Mikrokatheters, der standardmäßig während der mechanischen Thrombektomie verwendet wird, ausgeführt werden. Der arterielle Pulsdruck kann als Indikator für die Kollateralisierung des verschlossenen Gefäßes dienen und somit bei komplizierten Thrombektomie-Manövern bei der Nutzen-Risiko-Abwägung helfen. Da die Quantifizierung der Kollateralen beim aktuellen porzinen Schlaganfallmodell nicht möglich ist, ist eine Optimierung des Tiermodells in dieser Hinsicht nötig.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Optimierung der endovaskulären Behandlung des ischämischen Schlaganfalls: einerseits durch die Evaluierung bestehender Trainingsverfahren am Silikon- und Tiermodell und andererseits durch die Etablierung eines neuen Therapiekonzepts.

In den Schlaganfallkursen der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen trainieren die Teilnehmer grundlegende sowie fortgeschrittene endovaskuläre Techniken am Silikonmodell und am porzinen Schlaganfallmodell. In der ersten Studie haben wir diese Kurse anhand eines Fragebogens evaluiert, um zu untersuchen, ob Silikonmodelle die Tiermodelle in Zukunft ersetzen können. Eingeschlossen wurden 110 Neurointerventionalisten, die an insgesamt 30 Kursen teilgenommen haben. Für die Datenanalyse wurden die Teilnehmer zunächst in zwei Gruppen – erfahren (52 %) und unerfahren (48 %) – eingeteilt. Unabhängig vom Erfahrungslevel (94 % der Unerfahrenen und 92 % der Erfahrenen) bewerteten die Teilnehmer das Silikonmodell als eine gute Vorbereitung auf das Training am Schweinemodell sowie auf Interventionen am Menschen (84 % der Unerfahrenen und 75 % der Erfahrenen). Dennoch kann nach Meinung aller Teilnehmer das Schweinemodell nicht durch das Silikonmodell ersetzt werden (99 %). Fünfundneunzig Prozent der Teilnehmer gaben an, dass das Schweinemodell hilfreich sei, selbst wenn sie bereits Interventionen am Menschen durchgeführt haben. Insgesamt bereite der Kurs gut auf das Arbeiten am Menschen vor (97 % aller Teilnehmer).

Unsere Studie hat gezeigt, dass sowohl unerfahrene als auch erfahrene Teilnehmer von unseren Kursen am Silikon- und Schweinemodell profitieren. Zwar kann das Silikonmodell das Schweinemodell nicht ersetzen, dennoch kann ein effizientes Training am Silikonmodell den nötigen Einsatz von Tiermodellen senken. Wir empfehlen daher, die Teilnehmer zukünftig vor dem Training je nach Erfahrung einzuteilen, sodass ein individuell angepasstes Training mit mehr ex-vivo oder weniger in-vivo Modellen ermöglicht wird.

In der zweiten Studie haben wir uns mit dem Kollateralgefäßsystem befasst. Da bei einem ischämischen Schlaganfall die Kollateralen des verschlossenen Gefäßes den Blutfluss im entsprechenden Gewebeabschnitt aufrechterhalten können, haben sie

einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg. Kenntnis über die Kollateralen des betroffenen Gefäßes erleichtert bei komplizierten Revaskularisierungen die Risiko-Nutzen-Abwägung des Eingriffs: Ist das Gebiet hinter dem Thrombus gut durchblutet, kann man ggf. von einem riskanten Thrombektomie-Manöver absehen, da die Blutversorgung des betroffenen Hirngewebes gewährleistet bleibt.

Sorimachi et al. haben gezeigt, dass eine Reduktion des Blutdrucks auf mindestens 30 mmHg hinter dem Thrombus mit einer schlechten Kollateralisierung und einem schlechten klinischen Outcome einhergeht.[43, 44] Daraus haben wir die Hypothese abgeleitet, dass der Pulsdruck der arteriellen Blutdruckkurve als zusätzlicher Parameter zur Einschätzung der kollateralen Zirkulation dienen kann. Der Pulsdruck wurde definiert als die Differenz zwischen dem systolischen Maximum und diastolischen Minimum des arteriellen Blutdrucks über einen Zeitraum von fünf Sekunden. Wenn ein Gefäß gut kollateralisiert ist, bleibt die arterielle Blutdruckkurve distal des Thrombus erhalten. Hingegen führt eine schlechte Kollateralisierung zum Verlust des Pulsdrucks distal des Verschlusses. Zuerst haben wir untersucht, ob und wie man während einer Thrombektomie den intraarteriellen Blutdruck messen kann und ob ein Amplitudenabfall der Pulskurve distal des Thrombus besteht. Die Untersuchungen wurden am porzinen Schlaganfallmodell durchgeführt. Während 40 Thrombektomie-Manövern wurde der intraarterielle Blutdruck proximal und distal des Thrombus mithilfe eines Mikrokatheters, der standardmäßig bei der mechanischen Thrombektomie verwendet wird, gemessen. Der Median der Differenz zwischen dem systolischen Maximum und dem diastolischen Minimum proximal und distal des Thrombus war signifikant (von 1,8 mmHg zu 0,0 mmHg mit $p < 0,001$).

Es ist demnach möglich, den intraarteriellen Blutdruck während der Thrombektomie mithilfe eines Standard-Mikrokatheters zu messen. Wie erwartet, trat in einigen Fällen ein Verlust der arteriellen Blutdruckkurve distal des Thrombus auf. Der Verlust der Blutdruckkurve korrelierte signifikant mit dem Blutdruckverlust. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Veränderung des Pulsdrucks die Kollateralsituation besser widerspiegelt als der Blutdruckverlust, da vordefinierte Cut-offs die inter- und intraindividuellen Unterschiede der Baseline-Werte nicht wiedergeben können. Der limitierende Faktor der Studie war, dass im porzinen Schlaganfallmodell die Quantifizierung der Kollateralen nicht möglich ist. Der

Gefäßdurchmesser als Ersatzparameter für die Kollateralsituation korrelierte weder mit dem Verlust des Pulsdrucks noch mit dem Verlust des Blutdrucks.

6 Summary

The aim of this dissertation is to optimize the endovascular treatment of ischemic stroke by evaluating existing training procedures on silicone and animal models and by establishing a new therapeutic concept.

In the interventional stroke courses of the Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology at the RWTH Aachen University Hospital, participants train in basic and advanced endovascular techniques on both the silicone and porcine stroke model. In the first study, we evaluated these courses using a questionnaire to investigate whether silicone models could replace animal models in the future. One hundred and ten neurointerventionalists participated in a total of 30 courses. The participants were initially divided into two groups - experienced (52 %) and inexperienced (48 %). Regardless of their experience level (94 % of the inexperienced and 92 % of the experienced), the participants rated the silicone model as a good preparation for training on the porcine model, and for interventions on humans (84 % of the inexperienced and 75 % of the experienced). Nevertheless, the porcine model could not be replaced by the silicone model completely (99 %). Ninety-five percent of the participants stated that the pig model was helpful, even if they had already carried out interventions on humans. Overall, the participants felt that the stroke courses prepared them well for interventions in human patients (97 %).

Our study has shown that both inexperienced and experienced participants benefit from the stroke courses with silicone and porcine models. Although the silicone model cannot replace the pig model completely, efficient training on the silicone model can reduce the required use of porcine models. We therefore recommend that in the future, participants should be divided according to their experience before training, so that individually adapted training with more ex-vivo and less in-vivo models is possible.

In the second study, we investigated the system of collateral blood vessels. After an ischemic stroke, collaterals of the occluded vessel can maintain blood flow in the corresponding tissue section. Therefore collaterals have a major influence on the success of the therapy. Knowledge of the collaterals of the affected vessel facilitates the risk-benefit assessment of the intervention in complicated revascularizations: if

the area behind the thrombus is well supplied with blood, a risky thrombectomy maneuver could be dispensed with.

Sorimachi et al. have shown that a reduction of blood pressure behind the thrombus to less than 30 mmHg is associated with poor collateralization and poor clinical outcome. [42, 43] Following these results, we derived the hypothesis that the pulse pressure of the arterial blood pressure curve can serve as an additional parameter for the assessment of collateral circulation. Pulse pressure was defined as the difference between the systolic maximum and diastolic minimum of arterial blood pressure over a period of five seconds. If a vessel is well collateralized, the arterial blood pressure curve distal to the thrombus is maintained. At the same time, poor collateralization leads to loss of pulse pressure distal to the occlusion.

First, we investigated whether and how intra-arterial blood pressure can be measured during a thrombectomy and whether there is an amplitude drop in the pulse curve distal to the thrombus. The investigations were performed in a porcine stroke model. During 40 thrombectomy maneuvers, intra-arterial blood pressure was measured proximal and distal to the thrombus using a standard microcatheter as used in a mechanical thrombectomy. The median of the difference between the systolic maximum and diastolic minimum proximal and distal of the thrombus was significant (from 1.8 mmHg to 0.0 mmHg with $p < 0.001$).

It is therefore possible to measure the intra-arterial blood pressure during thrombectomy using a standard microcatheter. As expected, in some cases a loss of the arterial blood pressure curve distal to the thrombus occurred. The loss of the blood pressure curve correlated significantly with the blood pressure loss. We are convinced that a change in pulse pressure reflects the collateral situation better than the blood pressure loss, since predefined cut-offs cannot reflect the inter- and intraindividual differences in baseline values. The limiting factor of the study was that it was not possible to quantify the collaterals in the porcine stroke model. The vessel diameter as a surrogate for collateralization did not significantly correlate with either pulse pressure loss nor pulse pressure loss.

7 Literaturverzeichnis

1. Hankey, G.J., *Stroke*. Lancet, 2017. **389**(10069): p. 641-654.
2. Global Health Estimates. *World Health Organization*. 2012 July 2, 2019]; Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
3. Kolominsky-Rabas, P.L., Sarti, C., Heuschmann, P.U., Graf, C., Siemonsen, S., Neundoerfer, B., Katalinic, A., Lang, E., Gassmann, K.G., and von Stockert, T.R., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. *Stroke*, 1998. **29**(12): p. 2501-2506.
4. Khatri, P., Abruzzo, T., Yeatts, S.D., Nichols, C., Broderick, J.P., and Tomsick, T.A., *Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent*. *Neurology*, 2009. **73**(13): p. 1066-1072.
5. Gralla, J., Schroth, G., Remonda, L., Fleischmann, A., Fandino, J., Slotboom, J., and Brekenfeld, C., *A dedicated animal model for mechanical thrombectomy in acute stroke*. *AJNR. American journal of neuroradiology*. **27**(6): p. 1357-1361.
6. Goyal, M., Menon, B.K., van Zwam, W.H., Dippel, D.W.J., Mitchell, P.J., Demchuk, A.M., Dávalos, A., Majoie, C.B.L.M., van der Lugt, A., de Miquel, M.A., Donnan, G.A., Roos, Y.B.W.E.M., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.-C., van den Berg, L.A., Levy, E.I., Berkhemer, O.A., Pereira, V.M., Rempel, J., Millán, M., Davis, S.M., Roy, D., Thornton, J., Román, L.S., Ribó, M., Beumer, D., Stouch, B., Brown, S., Campbell, B.C.V., van Oostenbrugge, R.J., Saver, J.L., Hill, M.D., and Jovin, T.G., *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. *The Lancet*, 2016. **387**(10029): p. 1723-1731.
7. Bhaskar, S., Stanwell, P., Cordato, D., Attia, J., and Levi, C., *Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?* *BMC Neurol*, 2018. **18**(1): p. 8.
8. Paramasivam, S., Baltsavias, G., Psatha, E., Matis, G., and Valavanis, A., *Silicone models as basic training and research aid in endovascular neurointervention—a single-center experience and review of the literature*. *Neurosurg Rev*. **37**(2): p. 331-337.

9. Jovin, T.G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M.A., Molina, C.A., Rovira, A., San Roman, L., Serena, J., Abilleira, S., Ribo, M., Millan, M., Urra, X., Cardona, P., Lopez-Cancio, E., Tomasello, A., Castano, C., Blasco, J., Aja, L., Dorado, L., Quesada, H., Rubiera, M., Hernandez-Perez, M., Goyal, M., Demchuk, A.M., von Kummer, R., Gallofre, M., Davalos, A., and Investigators, R.T., *Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2296-2306.
10. Saver, J.L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.C., Levy, E.I., Pereira, V.M., Albers, G.W., Cognard, C., Cohen, D.J., Hacke, W., Jansen, O., Jovin, T.G., Mattle, H.P., Nogueira, R.G., Siddiqui, A.H., Yavagal, D.R., Baxter, B.W., Devlin, T.G., Lopes, D.K., Reddy, V.K., du Mesnil de Rochemont, R., Singer, O.C., Jahan, R., and Investigators, S.P., *Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2285-2295.
11. Berkhemer, O.A., Fransen, P.S., Beumer, D., van den Berg, L.A., Lingsma, H.F., Yoo, A.J., Schonewille, W.J., Vos, J.A., Nederkooij, P.J., Wermer, M.J., van Walderveen, M.A., Staals, J., Hofmeijer, J., van Oostayen, J.A., Lycklama a Nijeholt, G.J., Boiten, J., Brouwer, P.A., Emmer, B.J., de Bruijn, S.F., van Dijk, L.C., Kappelle, L.J., Lo, R.H., van Dijk, E.J., de Vries, J., de Kort, P.L., van Rooij, W.J., van den Berg, J.S., van Hasselt, B.A., Aerden, L.A., Dallinga, R.J., Visser, M.C., Bot, J.C., Vroomen, P.C., Eshghi, O., Schreuder, T.H., Heijboer, R.J., Keizer, K., Tielbeek, A.V., den Hertog, H.M., Gerrits, D.G., van den Berg-Vos, R.M., Karas, G.B., Steyerberg, E.W., Flach, H.Z., Marquering, H.A., Sprengers, M.E., Jenniskens, S.F., Beenen, L.F., van den Berg, R., Koudstaal, P.J., van Zwam, W.H., Roos, Y.B., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R.J., Majoie, C.B., Dippel, D.W., and Investigators, M.C., *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 11-20.
12. Campbell, B.C., Mitchell, P.J., and Investigators, E.-I., *Endovascular therapy for ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2365-2366.

13. Lees, K.R., Bluhmki, E., von Kummer, R., Brott, T.G., Toni, D., Grotta, J.C., Albers, G.W., Kaste, M., Marler, J.R., Hamilton, S.A., Tilley, B.C., Davis, S.M., Donnan, G.A., Hacke, W., Ecass, A.N., Group, E.r.-P.S., Allen, K., Mau, J., Meier, D., del Zoppo, G., De Silva, D.A., Butcher, K.S., Parsons, M.W., Barber, P.A., Levi, C., Bladin, C., and Byrnes, G., *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. Lancet, 2010. **375**(9727): p. 1695-1703.
14. Fisher, M. and Albers, G.W., *Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke*. Ann Neurol, 2013. **73**(1): p. 4-9.
15. Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., Bonafe, A., Budzik, R.F., Bhuva, P., Yavagal, D.R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R.A., Sila, C.A., Hassan, A.E., Millan, M., Levy, E.I., Mitchell, P., Chen, M., English, J.D., Shah, Q.A., Silver, F.L., Pereira, V.M., Mehta, B.P., Baxter, B.W., Abraham, M.G., Cardona, P., Veznedaroglu, E., Hellinger, F.R., Feng, L., Kirmani, J.F., Lopes, D.K., Jankowitz, B.T., Frankel, M.R., Costalat, V., Vora, N.A., Yoo, A.J., Malik, A.M., Furlan, A.J., Rubiera, M., Aghaebrahim, A., Olivot, J.-M., Tekle, W.G., Shields, R., Graves, T., Lewis, R.J., Smith, W.S., Liebeskind, D.S., Saver, J.L., and Jovin, T.G., *Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct*. New England Journal of Medicine, 2017. **378**(1): p. 11-21.
16. Fanous, A.A. and Siddiqui, A.H., *Mechanical thrombectomy: Stent retrievers vs. aspiration catheters*. Cor et Vasa, 2016. **58**(2): p. e193-e203.
17. Pierot, L., Soize, S., Benaissa, A., and Wakhloo, A.K., *Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers*. Stroke, 2015. **46**(3): p. 909-914.
18. Przybylowski, C.J., Ding, D., Starke, R.M., Durst, C.R., Crowley, R.W., and Liu, K.C., *Evolution of endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke*. World Journal of Clinical Cases : WJCC, 2014. **2**(11): p. 614-622.
19. Raychev, R. and Saver, J.L., *Mechanical thrombectomy devices for treatment of stroke*. Neurology. Clinical Practice, 2012. **2**(3): p. 231-235.

20. Fargen, K.M., Meyers, P.M., Khatri, P., and Mocco, J., *Improvements in recanalization with modern stroke therapy: a review of prospective ischemic stroke trials during the last two decades*. J Neurointerv Surg, 2013. **5**(6): p. 506-511.
21. Brekenfeld, C., Gralla, J., Zubler, C., and Schroth, G., [*Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke*]. Rofo, 2012. **184**(6): p. 503-512.
22. Brekenfeld, C., Schroth, G., Mordasini, P., Fischer, U., Mono, M.L., Weck, A., Arnold, M., El-Koussy, M., and Gralla, J., *Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(7): p. 1269-1273.
23. Maus, V., Henkel, S., Riabikin, A., Riedel, C., Behme, D., Tsogkas, I., Hesse, A.C., Abdullayev, N., Jansen, O., Wiesmann, M., Mpotsaris, A., and Psychogios, M.N., *The SAVE Technique : Large-Scale Experience for Treatment of Intracranial Large Vessel Occlusions*. Clin Neuroradiol, 2018.
24. Humphries, W., Hoit, D., Doss, V.T., Eljovich, L., Frei, D., Loy, D., Dooley, G., Turk, A.S., Chaudry, I., Turner, R., Mocco, J., Morone, P., Fiorella, D., Siddiqui, A., Mokin, M., and Arthur, A.S., *Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(2): p. 90-94.
25. Turk, A.S., Spiotta, A., Frei, D., Mocco, J., Baxter, B., Fiorella, D., Siddiqui, A., Mokin, M., Dewan, M., Woo, H., Turner, R., Hawk, H., Miranpuri, A., and Chaudry, I., *Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy*. J Neurointerv Surg, 2018. **10**(Suppl 1): p. i20-i25.
26. Kabbasch, C., Mohlenbruch, M., Stampfl, S., Mpotsaris, A., Behme, D., and Liebig, T., *First-line lesional aspiration in acute stroke thrombectomy using a novel intermediate catheter: Initial experiences with the SOFIA*. Interv Neuroradiol, 2016. **22**(3): p. 333-339.
27. Goto, S., Ohshima, T., Ishikawa, K., Yamamoto, T., Shimato, S., Nishizawa, T., and Kato, K., *A Stent-Retrieving into an Aspiration Catheter with Proximal Balloon (ASAP) Technique: A Technique of Mechanical Thrombectomy*. World Neurosurg, 2018. **109**: p. e468-e475.

28. Turk, A.S., Spiotta, A., Frei, D., Mocco, J., Baxter, B., Fiorella, D., Siddiqui, A., Mokin, M., Dewan, M., Woo, H., Turner, R., Hawk, H., Miranpuri, A., and Chaudry, I., *Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2014. **6**(3): p. 231-237.
29. Asadi, H., Dowling, R., Yan, B., Wong, S., and Mitchell, P., *Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke*. Intern Med J, 2015. **45**(8): p. 798-805.
30. Maus, V., Behme, D., Kabbasch, C., Borggreffe, J., Tsogkas, I., Nikoubashman, O., Wiesmann, M., Knauth, M., Mpotsaris, A., and Psychogios, M.N., *Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE*. Clin Neuroradiol, 2018. **28**(3): p. 327-338.
31. Meaney, T.F., Weinstein, M.A., Buonocore, E., Pavlicek, W., Borkowski, G.P., Gallagher, J.H., Sufka, B., and MacIntyre, W.J., *Digital subtraction angiography of the human cardiovascular system*. AJR Am J Roentgenol, 1980. **135**(6): p. 1153-1160.
32. Raychev, R., Jahan, R., Saver, J.L., Nogueira, R.G., Goyal, M., Pereira, V.M., Levy, E., Yavagal, D.R., Cognard, C., and Liebeskind, D., *Microcatheter contrast injection in stent retriever neurothrombectomy is safe and useful: insights from SWIFT PRIME*. J Neurointerv Surg, 2018. **10**(7): p. 615-619.
33. Khatri, P., Broderick, J.P., Khoury, J.C., Carrozzella, J.A., Tomsick, T.A., Ims, I., and Investigators, I.I., *Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis may increase intracranial hemorrhage risk*. Stroke, 2008. **39**(12): p. 3283-3287.
34. Sommer, C.J., *Ischemic stroke: experimental models and reality*. Acta Neuropathol, 2017. **133**(2): p. 245-261.
35. Sallustio, F., Motta, C., Pizzuto, S., Diomedi, M., Giordano, A., D'Agostino, V.C., Sama, D., Mangiafico, S., Saia, V., Legramante, J.M., Konda, D., Pampana, E., Floris, R., Stanzone, P., Gandini, R., and Koch, G., *CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke*. J Neurointerv Surg, 2017. **9**(10): p. 940-943.

36. Bang, O.Y., Saver, J.L., Kim, S.J., Kim, G.M., Chung, C.S., Ovbiagele, B., Lee, K.H., and Liebeskind, D.S., *Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke*. Stroke, 2011. **42**(3): p. 693-699.
37. Kucinski, T., Koch, C., Eckert, B., Becker, V., Krömer, H., Heesen, C., Grzyska, U., Freitag, H., Röther, J., and Zeumer, H., *Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke*. Neuroradiology, 2003. **45**(1): p. 11-18.
38. Liebeskind, D.S., Tomsick, T.A., Foster, L.D., Yeatts, S.D., Carrozzella, J., Demchuk, A.M., Jovin, T.G., Khatri, P., von Kummer, R., Sugg, R.M., Zaidat, O.O., Hussain, S.I., Goyal, M., Menon, B.K., Al Ali, F., Yan, B., Palesch, Y.Y., Broderick, J.P., and Investigators, I.I., *Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial*. Stroke, 2014. **45**(3): p. 759-764.
39. McVerry, F., Liebeskind, D.S., and Muir, K.W., *Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(3): p. 576-582.
40. Tan, I.Y., Demchuk, A.M., Hopyan, J., Zhang, L., Gladstone, D., Wong, K., Martin, M., Symons, S.P., Fox, A.J., and Aviv, R.I., *CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(3): p. 525-531.
41. Brozici, M., van der Zwan, A., and Hillen, B., *Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review*. Stroke, 2003. **34**(11): p. 2750-2762.
42. Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A.A., Saqqur, M., and Liebeskind, D.S., *Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target*. Lancet Neurol, 2011. **10**(10): p. 909-921.
43. Sorimachi, T., Fujii, Y., Tsuchiya, N., Nashimoto, T., Saito, M., Morita, K., Ito, Y., and Tanaka, R., *Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization*. Journal of neurosurgery, 2005. **102**(5): p. 870-878.

44. Sorimachi, T., Morita, K., Ito, Y., and Fujii, Y., *Blood pressure measurement in the artery proximal and distal to an intra-arterial embolus during thrombolytic therapy*. Journal of neurointerventional surgery, 2011. **3**(1): p. 43-46.
45. Casals, J.B., Pieri, N.C.G., Feitosa, M.L.T., Ercolin, A.C.M., Roballo, K.C.S., Barreto, R.S.N., Bressan, F.F., Martins, D.S., Miglino, M.A., and Ambrósio, C.E., *The Use of Animal Models for Stroke Research: A Review*. Comparative Medicine, 2011. **61**(4): p. 305-313.
46. Bacigaluppi, M., Comi, G., and Hermann, D.M., *Animal models of ischemic stroke. Part one: modeling risk factors*. Open Neurol J, 2010. **4**: p. 26-33.
47. Mangla, S., Choi, J.H., Barone, F.C., Novotney, C., Libien, J., Lin, E., and Pile-Spellman, J., *Endovascular external carotid artery occlusion for brain selective targeting: a cerebrovascular swine model*. BMC Res Notes, 2015. **8**: p. 808.
48. Ma, Y., Li, L., Niu, Z., Song, J., Lin, Y., Zhang, H., and Du, G., *Effect of recombinant plasminogen activator timing on thrombolysis in a novel rat embolic stroke model*. Pharmacol Res, 2016. **107**: p. 291-299.
49. Ma, Y.Z., Li, L., Song, J.K., Niu, Z.R., Liu, H.F., Zhou, X.S., Xie, F.S., and Du, G.H., *A novel embolic middle cerebral artery occlusion model induced by thrombus formed in common carotid artery in rat*. J Neurol Sci, 2015. **359**(1-2): p. 275-279.
50. Krueger, K. and Busch, E., *Protocol of a thromboembolic stroke model in the rat: review of the experimental procedure and comparison of models*. Invest Radiol, 2002. **37**(11): p. 600-608.
51. Sirol, M., Aguinaldo, J.G., Graham, P.B., Weisskoff, R., Lauffer, R., Mizsei, G., Chereshev, I., Fallon, J.T., Reis, E., Fuster, V., Toussaint, J.F., and Fayad, Z.A., *Fibrin-targeted contrast agent for improvement of in vivo acute thrombus detection with magnetic resonance imaging*. Atherosclerosis, 2005. **182**(1): p. 79-85.
52. Burbidge, B., Matte, G., and Remedios, A., *Complex intracranial arterial anatomy in swine is unsuitable for cerebral infarction projects*. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes, 2004. **55**(5): p. 326-329.

53. Osterman, F.A., Bell, W.R., Montali, R.J., Novak, G.R., and White, R.I., *Natural history of autologous blood clot embolization in swine*. Invest Radiol, 1976. **11**(4): p. 267-276.
54. Swindle, M.M., Makin, A., Herron, A.J., Clubb, F.J., and Frazier, K.S., *Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing*. Veterinary Pathology, 2012. **49**(2): p. 344-356.
55. Egner, B., *Blutdruckmessen- Grundlagen und praktische Umsetzung*, in *Blutdruck auf den Punkt gebracht*, B. Egner, Editor. 2002, Paul-Parey-Verlag: Stuttgart. p. 1-21.
56. Ringer, A.J., Guterman, L.R., and Hopkins, L.N., *Site-specific thromboembolism: a novel animal model for stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(2): p. 329-332.
57. Chandler, A.B., *In vitro thrombotic coagulation of the blood; a method for producing a thrombus*. Lab Invest, 1958. **7**(2): p. 110-114.
58. Poole, J.C., *A study of artificial thrombi produced by a modification of Chandler's method*. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci, 1959. **44**: p. 377-384.
59. Linn, J.W., M.; Brückmann, H., *Gehirn und Schädelbasis - Anatomie*, in *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*, J.W. Linn, M.; Brückmann, H. , Editor. 2011, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin Heidelberg. p. 52-62.
60. Ulfing, N., *Blutgefäße des ZNS*, in *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*, N. Ulfing, Editor. 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 181-186.
61. Dursun, N., *Systema vasorum-angiologia.*, in *Anatomy of Veterinary II*. 1995, Medisan Publishing House: Ankara. p. 211–229.
62. Nickel, R., Schummer, A., Seiferle E., *Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane*, in *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, K.-H. Habermehl, Vollmerhaus B., Wilkens H., Waibl H. , Editor. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
63. Massoud, T.F., Ji, C., Vinuela, F., Guglielmi, G., Robert, J., Duckwiler, G.R., and Gobin, Y.P., *An experimental arteriovenous malformation model in swine: anatomic basis and construction technique*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(8): p. 1537-1545.

64. Meadow, W., Rudinsky, B., Raju, T., John, E., Fornell, L., and Shankararao, R., *Correlation of flow probe determinations of common carotid artery blood flow and internal carotid artery blood flow with microsphere determinations of cerebral blood flow in piglets*. *Pediatr Res*, 1999. **45**(3): p. 324-330.
65. Vollherbst, D.F., Otto, R., Hantz, M., Ulfert, C., Kauczor, H.U., Bendszus, M., Sommer, C.M., and Mohlenbruch, M.A., *Investigation of a New Version of the Liquid Embolic Agent PHIL with Extra-Low-Viscosity in an Endovascular Embolization Model*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018. **39**(9): p. 1696-1702.
66. Massoud, T.F., Vinters, H.V., Chao, K.H., Vinuela, F., and Jahan, R., *Histopathologic characteristics of a chronic arteriovenous malformation in a swine model: preliminary study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000. **21**(7): p. 1268-1276.
67. Gillilan, L.A., *Extra- and intra-cranial blood supply to brains of dog and cat*. *Am J Anat*, 1976. **146**(3): p. 237-253.
68. Khamas, W.A., Ghoshal, N.G., and Bal, H.S., *Histomorphologic structure of the carotid rete-cavernous sinus complex and its functional importance in sheep (Ovis aries)*. *Am J Vet Res*, 1984. **45**(1): p. 156-158.
69. Karasawa, J., Touho, H., Ohnishi, H., and Kawaguchi, M., *Rete mirabile in humans--case report*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1997. **37**(2): p. 188-192.
70. König, H.E., Liebich, H.-G., *Organe des Herz-Kreislauf-Systems (Systema cardiovasculare)*, in *Anatomie der Haussäugetiere*, H.E.L. König, H.-G., Editor. 2009, Schattauer: Stuttgart. p. 439-470.
71. Shen, T.W., Puccini, B., Temnyk, K., Herting, S., and Cardinal, K.O.H., *Tissue-engineered aneurysm models for in vitro assessment of neurovascular devices*. *Neuroradiology*, 2019. **61**(6): p. 723-732.
72. Sugiu, K., Tokunaga, K., Sasahara, W., Watanabe, K., Nishida, A., Katsumata, A., Kusaka, N., Date, I., Ohmoto, T., and Rufenacht, D.A., *Training in Neurovascular Intervention Usefulness of in-Vitro Model and Clinical Practice*. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 2004. **10 Suppl 1**(Suppl 1): p. 107-112.

73. Gailloud, P., Pray, J.R., Muster, M., Piotin, M., Fasel, J.H.D., and Rüfenacht, D.A., *Anin vitro anatomic model of the human cerebral arteries with saccular arterial aneurysms*. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 1997. **19**(2): p. 119-121.
74. Dawson, D.L., Meyer, J., Lee, E.S., and Pevec, W.C., *Training with simulation improves residents' endovascular procedure skills*. *J Vasc Surg*, 2007. **45**(1): p. 149-154.
75. Aggarwal, R., Black, S.A., Hance, J.R., Darzi, A., and Cheshire, N.J., *Virtual reality simulation training can improve inexperienced surgeons' endovascular skills*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006. **31**(6): p. 588-593.
76. Aggarwal, R., Moorthy, K., and Darzi, A., *Laparoscopic skills training and assessment*. *Br J Surg*, 2004. **91**(12): p. 1549-1558.
77. Tedesco, M.M., Pak, J.J., Harris, E.J., Krummel, T.M., Dalman, R.L., and Lee, J.T., *Simulation-based endovascular skills assessment: The future of credentialing?* *Journal of Vascular Surgery*, 2008. **47**(5): p. 1008-1014.
78. Ahmed, K., Keeling, A.N., Fakhry, M., Ashrafiyan, H., Aggarwal, R., Naughton, P.A., Darzi, A., Cheshire, N., Athanasiou, T., and Hamady, M., *Role of virtual reality simulation in teaching and assessing technical skills in endovascular intervention*. *J Vasc Interv Radiol*, 2010. **21**(1): p. 55-66.
79. Spiotta, A.M., Rasmussen, P.A., Masaryk, T.J., Benzel, E.C., and Schlenk, R., *Simulated diagnostic cerebral angiography in neurosurgical training: a pilot program*. *J Neurointerv Surg*, 2013. **5**(4): p. 376-381.
80. Pannell, J.S., Santiago-Dieppa, D.R., Wali, A.R., Hirshman, B.R., Steinberg, J.A., Cheung, V.J., Oveisi, D., Hallstrom, J., and Khalessi, A.A., *Simulator-Based Angiography and Endovascular Neurosurgery Curriculum: A Longitudinal Evaluation of Performance Following Simulator-Based Angiography Training*. *Cureus*, 2016. **8**(8): p. e756.
81. Fargen, K.M., Arthur, A.S., Bendok, B.R., Levy, E.I., Ringer, A., Siddiqui, A.H., Veznedaroglu, E., and Mocco, J., *Experience with a simulator-based angiography course for neurosurgical residents: beyond a pilot program*. *Neurosurgery*, 2013. **73 Suppl 1**: p. 46-50.

82. Liebig, T., Holtmannspotter, M., Crossley, R., Lindkvist, J., Henn, P., Lonn, L., and Gallagher, A.G., *Metric-Based Virtual Reality Simulation: A Paradigm Shift in Training for Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke*. *Stroke*, 2018. **49**(7): p. e239-e242.
83. Namba, K., Mashio, K., Kawamura, Y., Higaki, A., and Nemoto, S., *Swine hybrid aneurysm model for endovascular surgery training*. *Interventional Neuroradiology*, 2013. **19**(2): p. 153-158.
84. Suzuki, Y., Fujitsuka, M., and Chaloupka, J.C., *Simulation of endovascular neurointervention using silicone models: imaging and manipulation*. *Neurologia medico-chirurgica*, 2005. **45**(11): p. 567-572; discussion 572-563.
85. Dayal, R., Faries, P.L., Lin, S.C., Bernheim, J., Hollenbeck, S., DeRubertis, B., Trocciola, S., Rhee, J., McKinsey, J., Morrissey, N.J., and Kent, K.C., *Computer simulation as a component of catheter-based training*. *Journal of Vascular Surgery*, 2004. **40**(6): p. 1112-1117.
86. Sugiu, K., Martin, J.-B., Jean, B., Gailloud, P., Mandai, S., and Rufenacht, D.A., *Artificial cerebral aneurysm model for medical testing, training, and research*. *Neurologia medico-chirurgica*, 2003. **43**(2): p. 69-72; discussion 73.
87. Bendok, B.R., Parkinson, R.J., Hage, Z.A., Adel, J.G., and Gounis, M.J., *The effect of vascular reconstruction device-assisted coiling on packing density, effective neck coverage, and angiographic outcome: an in vitro study*. *Neurosurgery*, 2007. **61**(4): p. 835-840; discussion 840-831.
88. Oechtering, J., Kirkpatrick, P.J., Ludolph, A.G., Hans, F.J., Sellhaus, B., Spiegelberg, A., and Krings, T., *Magnetic microparticles for endovascular aneurysm treatment: in vitro and in vivo experimental results*. *Neurosurgery*, 2011. **68**(5): p. 1388-1397; discussion 1397-1388.
89. Piotin, M., Iijima, A., Wada, H., and Moret, J., *Increasing the packing of small aneurysms with complex-shaped coils: an in vitro study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. **24**(7): p. 1446-1448.
90. Watanabe, K., Sugiu, K., Tokunaga, K., Sasahara, W., Ono, S., and Date, I., *Packing efficacy of hydrocoil embolic system: in vitro study using ruptured aneurysm model*. *Neurosurg Rev*, 2007. **30**(2): p. 127-130; discussion 130.

91. Sugi, K., Martin, J.B., Jean, B., Gailloud, P., Mandai, S., and Rufenacht, D.A., *Artificial cerebral aneurysm model for medical testing, training, and research*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2003. **43**(2): p. 69-72; discussion 73.
92. Kunstlinger, F., Brunelle, F., Chaumont, P., and Doyon, D., *Vascular occlusive agents*. *AJR Am J Roentgenol*, 1981. **136**(1): p. 151-156.
93. Bruno, C.A., Jr. and Meyers, P.M., *Endovascular management of arteriovenous malformations of the brain*. *Interv Neurol*, 2013. **1**(3-4): p. 109-123.
94. Byrom, M.J., Bannon, P.G., White, G.H., and Ng, M.K., *Animal models for the assessment of novel vascular conduits*. *J Vasc Surg*, 2010. **52**(1): p. 176-195.
95. Narayanaswamy, M., Wright, K.C., and Kandarpa, K., *Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research*. *J Vasc Interv Radiol*, 2000. **11**(1): p. 5-17.
96. Ribo, M., Flores, A., Rubiera, M., Pagola, J., Sargento-Freitas, J., Rodriguez-Luna, D., Coscojuela, P., Maisterra, O., Pineiro, S., Romero, F.J., Alvarez-Sabin, J., and Molina, C.A., *Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation*. *Stroke*, 2011. **42**(12): p. 3465-3469.
97. Keulers, A., Nikoubashman, O., Mpotsaris, A., Scott, W.D., and Wiesmann, M., *Preventing vessel perforations in endovascular thrombectomy: feasibility and safety of passing the clot with a microcatheter without microwire: the wireless microcatheter technique*. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 2018: p. neurintsurg-2018-014267.
98. Berkhemer, O.A., Jansen, I.G., Beumer, D., Fransen, P.S., van den Berg, L.A., Yoo, A.J., Lingsma, H.F., Sprengers, M.E., Jenniskens, S.F., Lycklama, A.N.G.J., van Walderveen, M.A., van den Berg, R., Bot, J.C., Beenen, L.F., Boers, A.M., Slump, C.H., Roos, Y.B., van Oostenbrugge, R.J., Dippel, D.W., van der Lugt, A., van Zwam, W.H., Marquering, H.A., Majoie, C.B., and Investigators, M.C., *Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke*. *Stroke*, 2016. **47**(3): p. 768-776.

99. Bang, O.Y., Saver, J.L., Buck, B.H., Alger, J.R., Starkman, S., Ovbiagele, B., Kim, D., Jahan, R., Duckwiler, G.R., Yoon, S.R., Vinuela, F., Liebeskind, D.S., and Investigators, U.C., *Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(6): p. 625-629.
100. Henkes, H., Felber, S.R., Wentz, K.U., Czerwinski, F., Monstadt, H., Weber, W., and Kuhne, D., *Accuracy of intravascular microcatheter pressure measurements: an experimental study*. Br J Radiol, 1999. **72**(857): p. 448-451.

8 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Johanna Sandmann

9 Publikationen

9.1 Erstautorenschaften

1. Can silicone models replace animal models in hands-on training for endovascular stroke therapy?

Sandmann J., Müschenich F.S., Riabikin A., Kramer M., Wiesmann M, Nikoubashman O.

Interv Neuroradiol. 2019 Aug;25(4):397-402.

2. Intra-arterial pulse wave analysis during thrombectomy for the assessment of collateral status – A feasibility study.

Sandmann J., Sichtermann T., Müschenich F.S., Nasri H., Heringer S., Mpotsaris A., Kramer M., Wiesmann M., Nikoubashman O.

PLoS One. 2019 Jan 10;14(1):e0210572.

9.2 Co-Autorenschaften

Balloon-Guide Catheters Are Needed for Effective Flow Reversal during Mechanical Thrombectomy.

Nikoubashman O., Wischer D., Hennemann H.M., **Sandmann J.**, Sichtermann T., Müschenich F.S., Reich A., Wiesmann M.

AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Nov;39(11):2077-2081.

10 Poster

1. Can silicone models replace animal models in hands-on training for endovascular stroke therapy?

Sandmann J., Müschenich F.S., Riabikin A., Kramer M., Wiesmann M, Nikoubashman O.

52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) 2017, Köln

2. Intra-arterial pulse wave analysis during thrombectomy for the assessment of collateral status – A feasibility study.

Sandmann J., Sichtermann T., Müschenich F.S., Nasri H., Heringer S., Mpotsaris A., Kramer M., Wiesmann M., Nikoubashman O.

53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) 2018, Frankfurt am Main

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Wiesmann für die Aufnahme in das Team der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen und für die Korrektur meiner Dissertation bedanken.

Ich möchte mich ebenfalls ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer für die gute Betreuung meiner externen Doktorarbeit und die Korrektur meiner Dissertation bedanken.

Herrn Prof. Dr. Omid Nikoubashman danke ich für seine Unterstützung bei der Themenfindung, Studienplanung und bei der Durchführung der Experimente und Erstellung des Manuskripts.

Für die exzellente Betreuung der Versuchstiere möchte ich mich bei dem ganzen Team des Instituts für Versuchstierkunde der Uniklinik RWTH Aachen bedanken, allen voran bei Herrn Thaddäus Stopinski, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und für jedes Problem eine Lösung fand.

Ein besonderer Dank gilt meinen wundervollen Kollegen, welche die letzten drei Jahre zu einer schönen und lustigen Zeit gemacht haben, an die ich mich immer gerne zurück erinnern werde. Vor allem Franziska und Thorsten danke ich für den Rückhalt und die wertvolle Unterstützung bei meinen Studien.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, bedanken, die mich auf meinem Weg sowohl finanziell als auch moralisch unterstützt haben und ohne die mein Studium und diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Hündin Maya, die mich schon seit meinem Studium geduldig begleitet und mir in allen Lebenslagen Halt gibt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6842-4



9 783835 196842 4

Photo cover: © koto_feja @ iStockPhoto.com