

Ex-Vivo-Charakterisierung von Thromben endovaskulär therapierter Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall mittels Dual-Energy Computertomographie und histologischer Analyse

Melina Gassenhuber

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Daniela Pfeiffer
2. Priv.-Doz. Dr. Isabelle Riederer
3. apl. Prof. Dr. Helge Topka

Die Dissertation wurde am 04.11.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 30.04.2025
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Gender-Hinweis	11
1. Einleitung	12
1.1 Akuter ischämischer Schlaganfall	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Epidemiologie.....	12
1.1.3 Arterielle Blutversorgung des Gehirns	13
1.1.4 Pathogenese	15
1.1.5 Ätiologie	17
1.1.6 Diagnostisches Schlaganfallmanagement	18
1.1.6.1 Präklinische Diagnostik	18
1.1.6.2 Klinische Diagnostik	19
1.1.7 Therapeutisches Schlaganfallmanagement.....	20
1.1.7.1 Intravenöse Thrombolyse	21
1.1.7.2 Mechanische Thrombektomie	21
1.1.8 Klinisches Outcome.....	24
1.1.9 Sekundärprävention	24
1.1.9.1 Allgemeine sekundärpräventive Maßnahmen.....	24
1.1.9.2 Spezielle sekundärpräventive Maßnahmen.....	25
1.2 Konventionelle und Dual-Energy CT	27
1.2.1 Konventionelle CT	27
1.2.1.1 Definition und Technik der konventionellen CT.....	27
1.2.1.2 Wechselwirkung der Röntgenstrahlung mit Materie.....	28
1.2.2 Dual-Energy CT.....	29
1.2.2.1 Definition und Technik der DE-CT	29
1.2.2.2 Technische Ansätze der DE-CT	31
1.2.2.3 Klinische Anwendungsmöglichkeiten der DE-CT.....	32
1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund	33
1.3.1 Erkenntnisse aus Analysen der Schlaganfallursache	33
1.3.2 Einfluss der Histologie auf interventionelle Parameter	34
1.3.3 Aktueller Stellenwert der präinterventionellen Bildgebung	35
1.3.4 Wissenschaftliche Motivation für diese Arbeit.....	36
2. Fragestellung	37
2.1 Primäre Fragestellung	37
2.2 Sekundäre Fragestellungen	37

3. Material und Methoden	38
3.1 Ethikvotum und Verzicht auf Einverständniserklärung	38
3.2 Untersuchungsmaterial	38
3.2.1 Auswahl der Thromben	38
3.2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.2.1.2 Überblick über die Analysen der Thromben	39
3.2.2 Patientenkollektiv	40
3.2.2.1 Klinisches Vorgehen bei Patienten mit einem AIS	40
3.2.2.2 Patientenbezogene Parameter	41
3.2.2.3 Interventionelle Parameter	42
3.3 Dual-Energy CT	42
3.3.1 Gerät und Scanparameter	42
3.3.2 Methode der Multi-Material-Zerlegung	44
3.3.2.1 Untersuchte Materialien	44
3.3.2.2 Herleitung der Multi-Material-Zerlegung	44
3.3.2.3 Testung der Methode anhand experimenteller Proben	47
3.3.2.4 Durchführung der Methode anhand der Thromben	48
3.3.3 Analyseschritte der Thromben mit der DE-CT	49
3.3.4 Bildanalyse der Thromben	50
3.3.5 Reihenmessungen	51
3.4 Histologische Analyse	52
3.4.1 Histologische Aufbereitung	52
3.4.2 Quantitative Analyse der histologischen Zusammensetzung	53
3.4.3 Zusammenhang der histologischen Zusammensetzung mit der Ätiologie	54
3.5 Weiterführende Analysen	55
3.5.1 Analyse der DE-CT basierten Daten in Abhängigkeit der Histologie	55
3.5.2 Vergleichsanalysen der interventionellen Parameter und des klinischen Outcomes mit der Ätiologie und Histologie	55
3.6 Statistische Auswertung	56
4. Ergebnisse	58
4.1 Klinische Daten	58
4.1.1 Patientenbezogene Daten	58
4.1.2 Interventionsparameter	59
4.1.3 Ätiologie des AIS	60
4.2 Histologische Analyse	62
4.2.1 Quantitative Zusammensetzung der Thromben	62
4.2.2 Histologische Zusammensetzung in Abhängigkeit der Ätiologie	64
4.3 Dual-Energy CT	68
4.3.1 Quantitative Zusammensetzung der Multi-Material-Zerlegung	68
4.3.2 Vergleich der Multi-Material-Zerlegung mit der Histologie	70
4.3.3 Vergleich bildgebender Informationen mit der Histologie	72

4.3.4	Vergleich der Jod-Konzentration mit der Histologie	75
4.3.5	Ergebnisse der Reihenmessungen.....	77
4.4	Vergleichsanalysen der interventionellen Parameter und des klinischen Outcomes	79
4.4.1	Vergleich interventioneller Daten mit der Schlaganfallursache	79
4.4.2	Korrelation interventioneller Daten mit der Histologie	82
4.4.3	Vergleich des klinischen Outcomes mit der Schlaganfallursache	83
4.4.4	Korrelation des klinischen Outcomes mit der Histologie	83
5.	Diskussion	84
5.1	Ziel und Relevanz dieser Arbeit	84
5.2	Zusammenfassung der zentralen Erkenntnisse der Arbeit.....	84
5.2.1	Histologische Zusammensetzung der Thromben in der DE-CT	84
5.2.2	Ergebnisse aus den Analysen der Ätiologie, Histologie, Interventionsparameter und dem klinischen Outcome	85
5.3	Diskussion der Methoden und Ergebnisse	86
5.3.1	Prozessierung der Thromben und histologische Analyse	86
5.3.2	Methode der Multi-Material-Zerlegung	87
5.3.3	DE-CT basierte Messung	87
5.3.4	Klinische Parameter und Ätiologie des AIS.....	89
5.3.5	Interventionelle Parameter und klinisches Outcome	91
5.4	Limitationen	93
5.5	Ausblick.....	94
6.	Zusammenfassung	95
	Literaturverzeichnis	96
	Anhang: Skizzen des Phantommodells	104
	Danksagung.....	107
	Publikationsliste.....	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zerebraler Blutkreislauf durch den Circulus arteriosus Willisii. ⁸	13
Abbildung 2: Kortikale Versorgungsgebiete der arteriellen Hirngefäße. ⁹	14
Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose. ¹²	16
Abbildung 4: Darstellung der initialen CT-Bildgebung und der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA).	19
Abbildung 5: Schematischer Ablauf der mechanischen Thrombektomie. ³⁰	22
Abbildung 6: Schematische Darstellung der zwei physikalischen Effekte: Photoeffekt (A) und Compton-Effekt (B). ⁵¹	29
Abbildung 7: Aufbau, Bildakquisition und Post-Prozessierung der DL-CT im Vergleich zu der konventionellen CT. ⁵⁴	30
Abbildung 8: Absorptionskoeffizienten von Knochen und Jod in Abhängigkeit der Energie. ⁵⁵	31
Abbildung 9: Übersicht der verschiedenen Techniken der DE-CT. ⁴⁶	31
Abbildung 10: Einfluss der Histologie auf die mechanische Thrombektomie und Thrombolyse. ⁷⁵	35
Abbildung 11: Überblick über die Auswahl und Analyse der extrahierten Thromben.	39
Abbildung 12: Darstellung der standardisierten, diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise bei Patienten mit einem AIS. ²²	40
Abbildung 13: Experimenteller Versuchsaufbau.	43
Abbildung 14: Visuelle Veranschaulichung der Drei-Material-Zerlegung unter Einbindung der Randbedingungen aller Basismaterialien. ⁸⁷	46
Abbildung 15: Darstellung der Volumenverhältnisse der beiden Modalitäten: Die DE- CT basierte Messung und histologische Analyse. ⁸⁷	47
Abbildung 16: Analyseschritte der Thromben mittels DE-CT.	50
Abbildung 17: Messung der Thromben im ISP.	51
Abbildung 18: Limitationen in der histologischen Analyse.	53
Abbildung 19: Histologische Analyse eines Thrombus.	54
Abbildung 20: Histologische Zusammensetzung von 77 Thromben.	63
Abbildung 21: Histologische Zusammensetzung der Thromben (n=76) in Abhängigkeit der TOAST-Gruppe.	65
Abbildung 22: Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der Schlaganfallursache gemäß der TOAST-Klassifikation im Kruskal-Wallis-Test.	68
Abbildung 23: Vergleich der histologischen Zusammensetzung in der histologischen Analyse und in der DE-CT basierten MMZ.	71
Abbildung 24: Messung und Darstellung der Thromben in der DE-CT und Histologie.	72
Abbildung 25: Gruppenvergleich der Abschwächung in HU in Abhängigkeit der dominierenden histologischen Komponente im Kruskal-Wallis-Test.	74
Abbildung 26: Jod-Konzentration in der MMZ und F/T-Verteilung in den Thromben (n=60).	76

Abbildung 27: Darstellung der drei Reihenmessungen mit den erhobenen Messwerten.	79
Abbildung 28: Gruppenvergleich der interventionellen Parameter in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Test nach Mann-Whitney-U.	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Zuordnung des AIS anhand der TOAST-Klassifikation. ¹³	17
Tabelle 2: Behandlungserfolg nach Rekanalisierung anhand der TICI-Klassifikation. ³³	23
Tabelle 3: Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung nach einem AIS gemäß dem mRS-Score. ^{36, 37}	24
Tabelle 4: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score als klinischer Risikoparameter für die Abschätzung des Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. ³⁹	25
Tabelle 5: DE-CT Scan Protokoll.....	43
Tabelle 6: Zusammenfassung der Werte der chemischen Summenformel, der Massenschwächungskoeffizienten und der Dichte der fünf Basismaterialien. ⁸⁷	49
Tabelle 7: Mittlere Korrekturfaktoren und Abschwächungskoeffizienten für die drei Basismaterialien RBC, F/T und WBC. ⁸⁸	49
Tabelle 8: Zeitpunkte der Reihemessungen nach Extraktion der Thromben.	52
Tabelle 9: Patientenbezogene Charakteristika für alle Patienten mit einem AIS sowie Patienten mit einem einmaligen AIS-Ereignis.....	58
Tabelle 10: Krankheitsspezifische Parameter aller Patienten mit einem AIS.	59
Tabelle 11: Interventionelle Parameter für alle Patienten.....	60
Tabelle 12: Schlaganfallursache anhand der TOAST-Klassifikation.	61
Tabelle 13: Demographische Patientendaten und kardiovaskuläre Risikofaktoren nach TOAST-Gruppen.	62
Tabelle 14: Mittlere histologische Zusammensetzung der Thromben und Zuordnung in Gruppen in Abhängigkeit der dominierenden Hauptkomponente.....	64
Tabelle 15: Paarweiser Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der TOAST-Gruppe im Test nach Mann-Whitney-U.....	66
Tabelle 16: Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Kruskal-Wallis-Test.....	67
Tabelle 17: Thromben-Charakteristika in der MMZ.....	69
Tabelle 18: Korrelation der DE-CT basierten und der histologischen Zusammensetzung der Thromben.	70
Tabelle 19: Zusammenfassung der Thromben-Charakteristika in der DE-CT aller Thromben sowie Gruppenvergleich der DE-CT-Parameter in Abhängigkeit der Histologie anhand des Kruskal-Wallis-Tests.	73
Tabelle 20: Korrelation der histologischen und DE-CT basierten Parametern.	74
Tabelle 21: Relevante Parameter zu den fünf Thromben mit validen Jod- Konzentrationen (Jod-c) in der MMZ.	75
Tabelle 22: Korrelation der erhobenen Jod-Konzentrationen in der MMZ sowie im ISP mit der histologischen Verteilung aller Jod-positiver Thromben.	77
Tabelle 23: Korrelation der erhobenen Jod-Konzentrationen in der MMZ sowie im ISP mit der histologischen Verteilung der Thromben mit validen Jod- Konzentrationen in der MMZ.....	77
Tabelle 24: Messwerte der drei Reihemessungen.....	78

Tabelle 25: Interventionelle Daten in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen.	80
Tabelle 26: Gruppenvergleich der interventionellen Daten in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen nach Mann-Whitney-U.....	80
Tabelle 27: Vergleich des Therapieerfolgs anhand des TICI-Scores in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Chi-Quadrat-Test.....	81
Tabelle 28: Korrelation der interventionellen Parameter mit den drei histologischen Hauptkomponenten.....	82
Tabelle 29: Vergleich des Therapieerfolgs in Abhängigkeit der dominierenden histologischen Hauptkomponente der Thromben im Chi-Quadrat-Test.	82
Tabelle 30: Klinisches Outcome in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen.	83
Tabelle 31: Korrelation des klinischen Outcomes der Patienten mit der Histologie. .	83

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
a.u.	Relative Einheit; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Arbitrary unit
A2	A2-Segment der Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
AIS	Akuter ischämischer Schlaganfall
ASPECTS	Alberta stroke program early CT score
ASS	Acetylsalicylsäure
cCT	Zerebrale Computertomographie
cMRT	Zerebrale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CT-A	Computertomographische Angiographie
CTDIvol	CT-Dosisindexvolumen; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : CT dose index
CT-P	Computertomographische Perfusions-Bildgebung
DE-CT	Dual-Energy Computertomographie
DL-CT	Dual-Layer Computertomographie
DLP	Dosislängenprodukt; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Dose length product
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiographie
F/T	Fibrin/Thrombozyten
FOV	Sichtfeld; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Field of view
HAS	Hyperdense Artery Sign
HE	Hämatoxylin-Eosin
HU	Hounsfield Units
ISP	Intelli Space Portal
Jod-c	Jod-Konzentration; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Concentration
M1	M1-Segment der Arteria cerebri media
M2	M2-Segment der Arteria cerebri media
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MMZ	Multi-Material-Zerlegung

mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NIST	National Institute of Standards and Technology
NOAK	Nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
PMMA	Polymethylmethacrylat
RBC	Erythrozyten; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Red blood cells
ROI	Regions of Interest
SAB	Subarachnoidalblutung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WBC	Leukozyten; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : White blood cells

Gender-Hinweis

In dieser Arbeit wird nur die männliche Form für Personenbezeichnungen in Singular und Plural (z. B. der Patient/ die Patienten) verwendet. Dies dient allein zu einer Vereinfachung der Lesbarkeit und hat keine Wertung. Entsprechende Personenbezeichnungen sind im Sinne der Gleichbehandlung für alle Geschlechter aufzufassen. Bei der Unterscheidung demographischer Daten wird das biologische Geschlecht in männlich und weiblich unterschieden.

1. Einleitung

1.1 Akuter ischämischer Schlaganfall

1.1.1 Definition

Bei dem akuten Schlaganfall handelt es sich um eine zerebrovaskuläre Erkrankung des Gehirns und bezeichnet eine akute Durchblutungsstörung gehirnversorgender Gefäße. Als Folge eines solchen Ereignisses kann für das betroffene Hirnareal keine adäquate Blutversorgung gewährleistet werden. Der damit einhergehende Sauerstoff- und Nährstoffmangel führt zu einem regionalen Absterben der Nervenzellen sowie zu einem Ausfall von Funktionen des zentralen Nervensystems im betroffenen arteriellen Versorgungsgebiet.

Das Krankheitsbild präsentiert sich durch eine schlagartig auftretende Symptomatik, die sich je nach dem betroffenen Versorgungsgebiet unter anderem in Form von Bewusstseinsstörungen, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen einer Körperseite, Sprach- und Wortfindungsstörungen, Schluckstörungen und schmerzlosen Sehstörungen sowie einer Dysregulation vegetativer Funktionen, Atem- und Kreislaufstörungen äußern kann.

Es wird zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden. In ca. 10-15 % der Fälle sind hämorrhagische Schlaganfälle Ursache des akuten Schlaganfalls.¹ Hierbei kommt es, ausgelöst vor allem durch arterielle Hypertonie und Arteriosklerose sowie nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) oder thrombotischen Verschlüssen eines Hirnsinus im Rahmen einer Sinusvenenthrombose, zu einer Ruptur der Gefäße und folglich zu einer intrazerebralen Blutung. Das austretende Blut wirkt sowohl raumfordernd als auch neurotoxisch auf die Nervenzellen, was zu einem Absterben dieser Hirnareale führt. In 80-85 % der Fälle handelt es sich bei einem akuten Schlaganfallereignis um einen ischämischen Schlaganfall.^{1, 2} Dabei führt ein Verschluss oder eine Verengung hirnversorgender Gefäße zu einer Mangel durchblutung des Hirngewebes. In dieser Arbeit wird nur der akute ischämische Schlaganfall (AIS) näher betrachtet.

1.1.2 Epidemiologie

Der akute Schlaganfall ist ein häufiges Krankheitsbild und hat eine 12-Monats-Prävalenz von 1,6 % in Deutschland, darunter treten ungefähr 200.000 Schlaganfälle erstmalig sowie ca. 70.000 Schlaganfall-Rezidive auf.^{3, 4} Zu den wichtigsten Risiko-faktoren gehören ein hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas, Vorhofflimmern, Nikotinabusus und Gerinnungsstörungen.^{1, 5} Der AIS ist eine bedeutende Ursache für eine Behinderung im Erwachsenenalter, bis zu 40 % der Betroffenen leiden nach einem Schlaganfallereignis unter Einschränkungen im alltäglichen Leben.³

Weltweit und in Deutschland zählt der akute Schlaganfall zu der zweithäufigsten Todesursache nach den Koronaren Herzkrankheiten.^{1, 2, 5} In Deutschland beträgt die Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres ca. ein Viertel bis ein Drittel der betroffenen Patienten.² Die zerebrovaskulären Krankheiten zählten im Beobachtungsjahr 2013 jeweils für Männer (Platz 3) und Frauen (Platz 2) zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland.² In Studien zu der Vorhersage der epidemiologischen Daten des AIS ist eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz sowie eine Abnahme der Mortalität und der krankheitskorrigierten Lebensjahre zu erwarten.⁶

1.1.3 Arterielle Blutversorgung des Gehirns

Das Verständnis der arteriellen Blutversorgung des Gehirns ist für die Pathogenese und die klinische Manifestation des AIS von zentraler Bedeutung und wird im Folgenden näher erläutert.⁷

Intrazerebral werden zwei arterielle Versorgungsgebiete voneinander unterschieden, das vordere und das hintere Versorgungsgebiet. Das Gehirn wird über zwei paarig angelegte Arterien versorgt, die Arteria (A.) carotis interna (ACI) für den vorderen Abschnitt und die A. vertebralis für den hinteren Abschnitt. Über Verbindungsarterien, dazu zählen die einzeln angelegte A. communicans anterior sowie die paarig angelegte A. communicans posterior, schließt sich der Kreislauf zu dem sogenannten Circulus arteriosus cerebri (Circulus arteriosus Willisii) und ermöglicht im Falle eines Gefäßverschlusses die Aufrechterhaltung des arteriellen Blutkreislaufs (s. Abbildung 1).

Ob das Perfusionsdefizit ausreichend kompensiert werden kann, ist allerdings sehr von der Ausprägung der Anastomosen abhängig. Je nach Größe dieser Kollateralen können bei einem akuten Gefäßverschluss die betroffenen Hirnareale nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Klinisch manifestiert sich je nach dem betroffenen Versorgungsgebiet eine charakteristische fokale Ausfallsymptomatik.

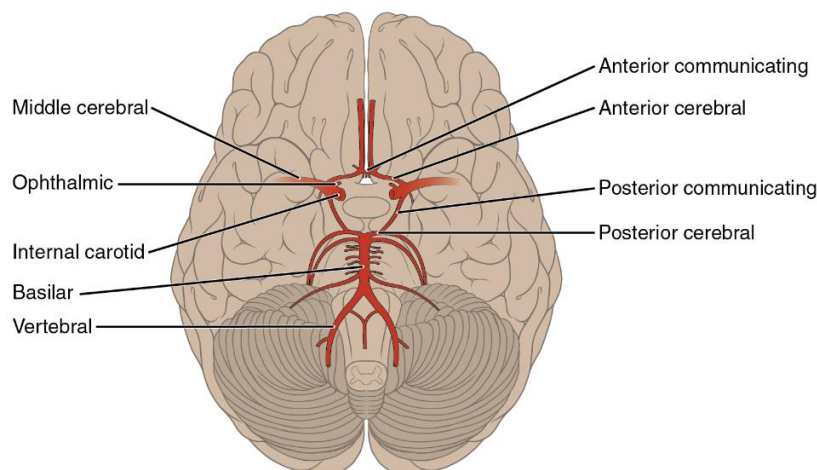


Abbildung 1: Zerebraler Blutkreislauf durch den Circulus arteriosus Willisii.⁸

Wichtige große Äste des Circulus arteriosus cerebri sind die Aa. cerebri anteriores, Aa. cerebri mediae, Aa. cerebri posteriores und A. basilaris.⁷ Die kortikalen Versorgungsgebiete der Hirnarterien sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die A. carotis interna gibt intrazerebral die A. cerebri anterior ab und setzt ihren Verlauf als A. cerebri media fort. Da die A. cerebri anterior den Frontal- und Parietallappen sowie die Mantelregion perfundiert, kommt es bei einem Gefäßverschluss zu einer beinbetonten Hemiparese der kontralateralen Körperseite.

Währenddessen versorgt die A. cerebri media große Teile des Frontal-, Parietal- und Temporallappens, weshalb ein Verschluss von diesem Gefäß zu deutlich ausgeprägten neurologischen Defiziten führen kann. Hierzu zählen unter anderem eine faziale und armbetonte Hemiparese der kontralateralen Körperseite, eine Blickdeviation in Richtung der Läsion, eine motorische und sensorische Aphasie beim Ausfall der dominanten Hirnhemisphäre (meist linksseitig) oder ein Hemineglect beim Ausfall der nicht-dominanten Hirnhemisphäre (meist rechtsseitig) sowie sensorische Defizite vor allem im Gesichts- und Armbereich der kontralateralen Körperseite.

Die A. basilaris bildet sich aus dem Zusammenfluss der beiden Vertebralarterien und versorgt Teile des Hirnstamms und des Kleinhirns. Bei einem Gefäßverschluss kann dies klinisch zu Hirnnervenausfällen, Störung der Vigilanz, Atem- und Kreislaufstörungen führen. Die A. basilaris teilt sich in ihrem weiteren intrakraniellen Verlauf in die paarig angelegte A. cerebri posterior, welche vor allem den Okzipital- und Temporallappen und damit das kortikale Sehzentrum versorgt. Bei einem Verschluss kommt es zu einem Gesichtsfeldausfall der Gegenseite. Klinisch manifestiert sich eine homonyme Hemianopsie.

Kortikale Versorgungsgebiete der Hirnarterien

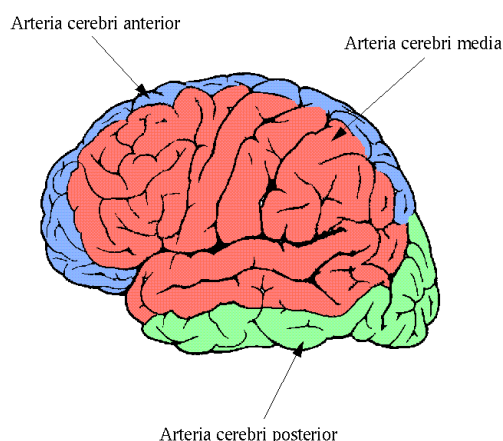


Abbildung 2: Kortikale Versorgungsgebiete der arteriellen Hirngefäße.⁹

1.1.4 Pathogenese

Die Nervenzellen erhalten die Energie für Stoffwechselprozesse vor allem aus dem aeroben Abbau von Glucose über die Atmungskette. Bei Sauerstoffmangel oder Unterbrechung des Blutflusses wird die Glucose im Blut über anaerobe Stoffwechselprozesse zu Laktat abgebaut. Da die Nervenzellen allerdings auf die Zufuhr von Sauerstoff und den aeroben Abbau von Glucose für die Energiegewinnung angewiesen sind, kann eine Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr nur für kurze Zeit toleriert werden und führt bei Fortbestehen ca. nach zwei bis drei Minuten zu einem irreversiblen Nervenzelluntergang.⁷ Folglich kommt es zu einer zerebralen Ischämie.

Der AIS entsteht durch ein akutes Perfusionsdefizit eines oder mehrerer hirnversorgender Gefäße durch Embolien, thrombotisches Material oder Verengungen des betroffenen Gefäßes.

Bei einer Embolie handelt es sich um eine Verschleppung von Partikeln mit dem Blutfluss, was zu einem Verschluss von einem oder mehreren hirnversorgenden Gefäßen führen kann. Hierbei werden je nach den Hauptbestandteilen Thromboembolien und Fettembolien voneinander differenziert.

Des Weiteren werden Thrombosen in hirnversorgenden Gefäßen unterschieden. Meist liegt hierbei eine atherosklerotische Veränderung der arteriellen Gefäßwand zugrunde, bei der es ausgelöst durch verschiedene Risikofaktoren (hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Nikotinabusus u. v. m.) zu einer inflammatorischen Endotheldysfunktion kommt.¹⁰ Die Pathogenese der Atherosklerose ist in Abbildung 3 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die Blutbestandteile eine ungleiche Verteilung innerhalb des Gefäßes aufweisen und sich demnach Erythrozyten zentrumsnah der Arterie befinden, während Thrombozyten vor allem an der Arterienwand lokalisiert sind.¹¹

Zudem führen Gefäßverletzungen (Dissektionen), entzündlich veränderte Gefäße (Vaskulitiden), Gerinnungsstörungen und Fremdkörper wie beispielsweise Stents ebenfalls zu einem AIS.

Als eine weitere Form wird eine Stenose von hirnversorgenden Arterien differenziert. Hierbei führt eine sich langsam entwickelnde, hochgradige Verengung des Gefäßlumens zu einem hämodynamisch relevanten Perfusionsdefizit. Folglich kann die arterielle Blutversorgung des betroffenen Hirnareals nicht mehr ausreichend aufrechterhalten werden.

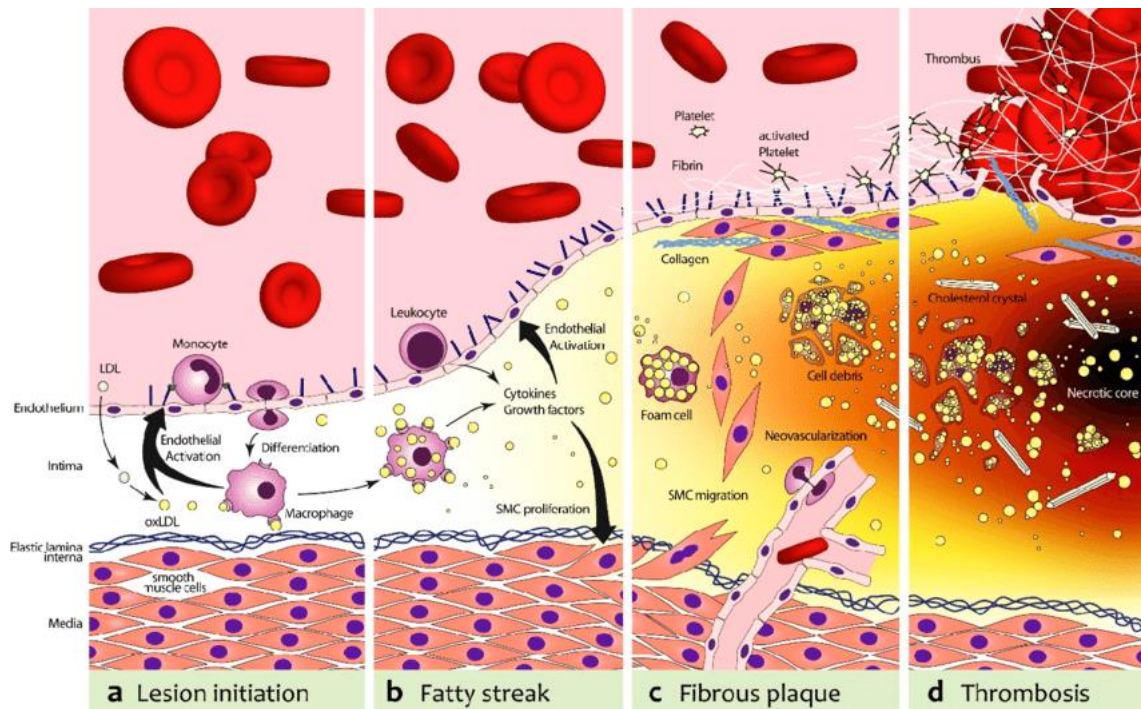


Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose.¹²

a. Ursächlich für die Entstehung atherosklerotisch veränderter arterieller Gefäßwände liegt eine chronische inflammatorische Endotheldysfunktion zugrunde, welche durch verschiedene Risikofaktoren ausgelöst werden kann. Hierzu zählen ein hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie, Noxe wie Nikotin u. v. m. In der Regel sind multiple Faktoren an der Pathogenese beteiligt. Zu den wichtigsten zählen Dyslipidämien sowie hämodynamische Belastungen z. B. im Rahmen einer arteriellen Hypertonie, vor allem an Prädispositionsstellen mit besonderen Strömungsverhältnissen, u. a. an Gefäßabgängen und Bifurkationen. Bei einer Dyslipidämie liegt ein erhöhtes LDL im Blut vor. Durch oxidative Modifikation wird das oxidierte LDL von Monozyten, Makrophagen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand absorbiert, folglich bilden sich sogenannte Schaumzellen.

b. Ab einem gewissen Stadium bilden die Schaumzellen gemeinsam mit extrazellulären Lipidansammlungen in der Gefäßwand sogenannte „Fatty Streaks“. Durch die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren kommt es zu Entzündungs- und Immunreaktionen sowie zu einer weiteren Schädigung des Endothels.

c. Dies resultiert in einen Teufelskreis mit einer Aktivierung von Makrophagen und Leukozyten, einer Ablagerung von Kollagenfasern im Endothel, einer Thrombozytenaggregation und -adhäsion sowie einer Proliferation glatter Muskelzellen.

d. In einem fortgeschrittenen Stadium bilden sich fibröse Plaques mit einem atherogenen nekrotischen Kern. Zu den Komplikationen zählen die Entstehung von Stenosen mit zunehmender Einengung des Gefäßlumens und einer damit einhergehenden Minderperfusion distal der Läsion, eine Ruptur mit Freilegung des nekrotischen Kerns sowie die lokale Bildung einer Thrombose oder Embolie.

1.1.5 Ätiologie

Ätiologisch lässt sich der AIS anhand der international anerkannten Klassifikation nach der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) in verschiedene Gruppen differenzieren.¹³ Hierbei unterscheidet man folgende fünf Gruppen (s. Tabelle 1): Makroangiopathie (TOAST 1), Kardioembolie (TOAST 2), Mikroangiopathie (TOAST 3), Andere Ätiologie (TOAST 4) und Kryptogene Ätiologie (TOAST 5).

Die Zuordnung zu einer der genannten Gruppen erfolgt anhand der wahrscheinlichsten Ursache des Schlaganfallereignisses und wird individuell anhand klinischer und diagnostischer Kriterien bestimmt, welche auf apparativer Diagnostik u. a. der zerebralen Bildgebung mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), transkranieller und extrakranieller Duplex-Sonographie, transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie, Langzeit-Elektrokardiographie (EKG) und speziellen Gerinnungstests basieren.^{14, 15}

Tabelle 1: Ätiologische Zuordnung des AIS anhand der TOAST-Klassifikation.¹³

TOAST-Gruppe	Definition
Makroangiopathie (TOAST 1)	Atherosklerose > 50 %-Stenose eines hirnersorgenden Gefäßes
Kardioembolie (TOAST 2)	Vorhofflimmern, offenes Foramen ovale, mechanische Herzklappen, bakterielle Endokarditis, u. v. m.
Mikroangiopathie (TOAST 3)	Subkortikale lakunäre Infarkte Typisch: Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus
Andere Ätiologie (TOAST 4)	Seltene Ursachen: Vaskulitis, Dissektion, hämatologische Grunderkrankungen, paraneoplastische Gerinnungsstörung, u. v. m.
Kryptogen (TOAST 5)	a) keine Ursache definierbar b) konkurrierende Ursachen (zwei oder mehr) liegen vor

In dieser Arbeit wurden nur Thromben der TOAST-Gruppen 1, 2, 4 und 5 untersucht, weshalb im Folgenden nur diese vier Ätiologien näher erläutert werden. Die Auftretenshäufigkeit dieser vier Gruppen ist je nach Studie sehr variabel.¹⁵⁻¹⁷

In etwa 15-35 % der Fälle sind Schlaganfälle makroangiopathisch bedingt (TOAST 1) und haben ihren Ursprung in atherosklerotisch veränderten Gefäßen.¹⁵⁻¹⁷ Durch lokale Thrombusbildung und Ruptur der atherosklerotischen Läsionen bildet sich Thrombus-Material, das distale arterio-arterielle Embolien verursachen kann. Des Weiteren werden Stenosen hirnersorgender Gefäße über 50 % ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt.

Mit ca. 30-50 % zählen kardioembolisch bedingte Schlaganfälle (TOAST 2) zu den häufigsten bestimmaren Ursachen.¹⁵⁻¹⁷ Das Vorhofflimmern, welches mit ca. 1-2 % zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen im Erwachsenenalter in Deutschland zählt, gilt hierbei als Hauptursache der kardiogenen Schlaganfälle.¹⁸ Als weitere Ursachen für die

Schlaganfälle dieser Gruppe zählen unter anderem paradoxe Embolien durch ein offenes Foramen ovale, mechanische Herzklappen, bakterielle Endokarditis, kardiale Tumore u. v. m.

Neben der Makroangiopathie und der Kardioembolie gibt es eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Ursachen für einen AIS, die in einer gemeinsamen Gruppe als Andere Ätiologie (TOAST 4) zusammengefasst werden. Hierzu zählen unter anderem Vaskulitiden, Dissektionen hirnversorgender Gefäße, hämatologische Grunderkrankungen und paraneoplastische Gerinnungsstörungen. Diese pathogenetisch sehr unterschiedlichen Ursachen sind in ihrem Auftreten selten und sind für ca. 5-15 % aller ischämischer Schlaganfälle verantwortlich.¹⁵⁻¹⁷

In etwa 25-45 % der Fälle kann trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache für den AIS gefunden werden und diese Ätiologien werden als kryptogen (TOAST 5) bezeichnet.¹⁵⁻¹⁷ Hierbei spielt paroxysmales Vorhofflimmern eine zentrale Rolle und kann mit Langzeit-Elektrokardiographie diagnostiziert werden.^{15, 19} Des Weiteren werden Schlaganfälle zu dieser Gruppe eingeschlossen, wenn zwei oder mehr konkurrierende Ursachen gefunden werden, allerdings nicht sicher bestimmt werden kann, welche Ätiologie als ursächlich für das zugrunde liegende Schlaganfallereignis gewertet werden kann.

1.1.6 Diagnostisches Schlaganfallmanagement

1.1.6.1 Präklinische Diagnostik

Für die Diagnose eines Schlaganfalls sind eine schnelle und richtungsweisende Anamnese inklusive des Zeitpunkts des Onsets und eine klinisch-körperliche Untersuchung essenziell. Je nach Lokalisation des okkludierten Gefäßes präsentiert sich die klinische Symptomatik als ein akut einsetzendes fokal-neurologisches Defizit.

Ein positiver FAST-Test kann hinweisend auf einen Schlaganfall sein und dient vor allem im präklinischen Notfall-Setting als eine schnelle und einfache Screening-Methode.²⁰ Hierbei kann eine typische Schlaganfallsymptomatik bestehend aus einer veränderten, meist einseitigen Mimik (F=„Facial Expression“), einer einseitigen Armschwäche (A=„Arm Weakness“) und einer gestörten Sprachproduktion und Wahrnehmung (S=„Speech Difficulties“) beobachtet werden. Bei Vorliegen einer der drei genannten Kriterien ist ein schnelles Handeln essenziell (T=„Time is brain“) und erfordert einen unverzüglichen Transport in eine Klinik mit angeschlossener Stroke Unit, denn eine fehlende oder verzögerte therapeutische Intervention führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust des betroffenen Hirnareals.²⁰

1.1.6.2 Klinische Diagnostik

Erst im klinischen Setting kann eine umfassendere klinische Diagnostik mit der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS-Score) durchgeführt werden.²¹ Dieser dient der standardisierten, schnellen und objektiven Einschätzung des klinischen Ausmaßes des Schlaganfalls sowie der Indikationsstellung für weiter-führende Therapieoptionen. Bei dem NIHSS-Score handelt es sich um ein Klassifikationssystem, bei dem verschiedene Parameter (z. B. Vigilanz, Orientierung, Okulomotorik, Motorik und Sensorik sowie Aphasie und Dysphagie) untersucht werden und je nach neurologischer Einschränkung Punkte vergeben werden.²¹ Hierbei kann eine maximale Punktzahl von 42 Punkten erreicht werden.²¹

Allerdings ist eine schnelle Bildgebung für die Diagnosestellung von entscheidender prognostischer Bedeutung und weist den Weg für das weitere therapeutische Vorgehen (s. Abbildung 4).²²

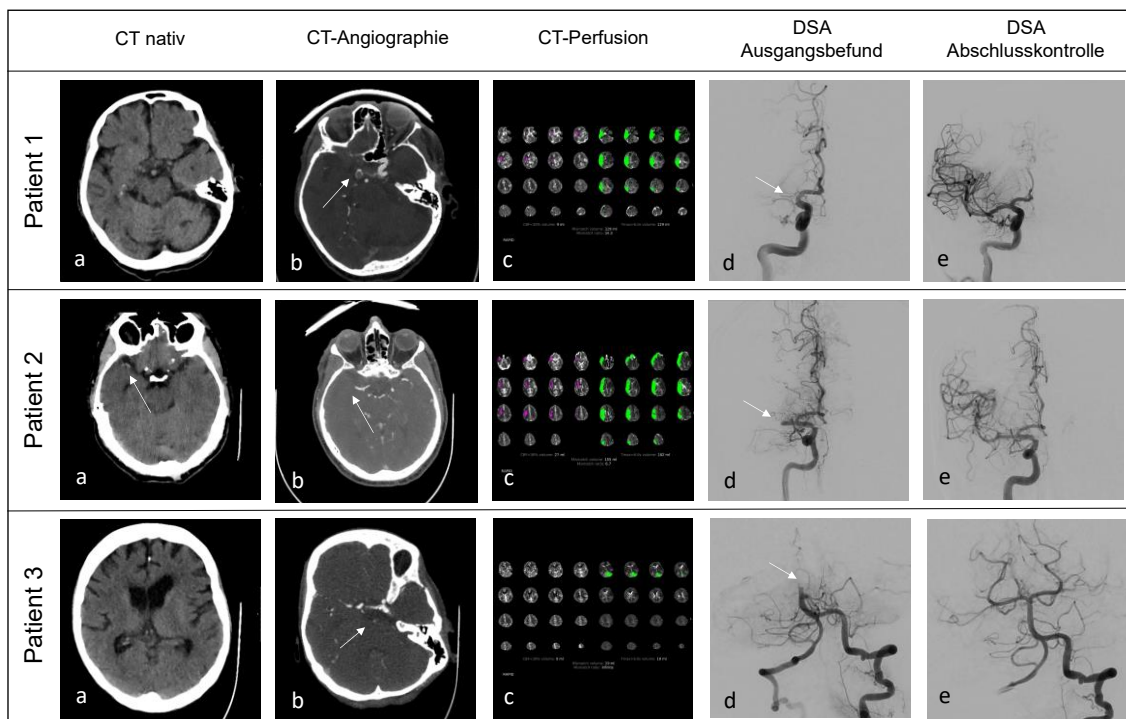


Abbildung 4: Darstellung der initialen CT-Bildgebung und der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA).

Initiale CT-Bildgebung mit a. CT nativ, b. CT-Angiographie und c. CT-Perfusion sowie DSA mit d. Ausgangsbefund, DSA und e. Abschlusskontrolle, DSA von drei Patienten mit AIS:

Patient 1: Distaler Abbruch der ACI rechts (b, d; Pfeile) mit einem fast vollständigem Perfusions-Mismatch im Medialstromgebiet (c). Ausschluss intrazerebrale Blutung (a).

Patient 2: Hyperdenses Media-Zeichen im distalen M1-Segment der A. cerebri media rechts (a; Pfeil), Gefäßabbruch M1 (b, d; Pfeile) mit einem großen Perfusionsdefizit (c).

Patient 3: Abbruch der A. basilaris im distalen Drittel (b, d; Pfeile) mit einem linksbetonten beidseits zerebellären Perfusionsdefizit (c). Ausschluss intrazerebrale Blutung (a).

Letztendlich kann erst mithilfe bildgebender Verfahren zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall differenziert werden. Hierbei spielt die zerebrale Computertomographie (cCT) eine zentrale Rolle, bei der in der nativen cCT intrakranielle Blutungen ausgeschlossen werden können. Zudem können Infarktfrühzeichen, die sich innerhalb weniger Stunden nach Symptombeginn in der nativen cCT präsentieren, erkannt werden.²³ Hierzu zählen verstrichene Sulci, parenchymale Hypodensität, verstrichene Mark-Rinden-Differenzierung sowie das hyperdense Arterienzeichen, das sogenannte hyperdense artery sign (HAS).²³

Zudem etablierte sich ein standardisiertes Grading-System, der sogenannte Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) zu der Beurteilung von Infarktfrühzeichen im vorderen Stromgebiet in der initialen CT-Bildgebung.^{24, 25} Hierbei wird das arterielle Stromgebiet der A. cerebri media in 10 Bereiche eingeteilt und je nach Ausprägung der Infarktfrühzeichen im Vergleich zu der Gegenseite (fokales Hirnödem oder parenchymale Hypodensität) ein Punktesystem von bis zu 10 Punkten vergeben. Dabei wird pro betroffenes Areal ein Punktwert abgezogen. Je niedriger dieser Punktwert ist, desto größer ist die Ausdehnung der Infarktfrühzeichen.²⁶ Dies geht mit einem schlechteren klinischen Outcome einher.²⁶ Zu der Beurteilung von Infarktfrühzeichen im hinteren Stromgebiet existiert eine Variante, der sogenannte posterior circulation ASPECTS (pc-ASPECTS).²⁷

Zusätzlich zu der nativen CT-Diagnostik kann eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik erfolgen, wobei die Bildgebung mit einer CT-Angiographie (CT-A) und einer CT-Perfusions-Bildgebung (CT-P) ergänzt wird.²⁰ Mithilfe der CT-A kann das intrakranielle Gefäßsystem unter intravenöser Kontrastmittelgabe dargestellt und die exakte Lokalisation des Gefäßverschlusses nachgewiesen werden. Mit einer zusätzlichen CT-P kann das Defizit der intrakraniellen Blutversorgung zeitlich und örtlich dargestellt werden sowie potenziell rettbares Hirngewebe bestimmt werden.

Alternativ zu der CT kann auch mithilfe einer zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) ein AIS diagnostiziert werden.²⁰ Obwohl die cMRT sensitiver ist, insbesondere für kleinere Ischämien und das hintere Stromgebiet, wird die cCT im klinischen Alltag aufgrund ihrer Schnelligkeit, ihrer meist ubiquitären Verfügbarkeit und der fehlenden Kontraindikation bei der Durchführung beispielsweise bei instabilen Patienten oder Patienten mit Herzschrittmachern bevorzugt.²⁰

1.1.7 Therapeutisches Schlaganfallmanagement

Für das therapeutische Management eines AIS stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Hierzu zählen ein konservatives Vorgehen, rekanalisierende Verfahren oder gefäßchirurgische Versorgungsmöglichkeiten, beispielsweise im Rahmen einer Carotis-Endarteriektomie bei extrakraniellen Verschlüssen. Zu den rekanalisierenden Verfahren zählen die intravenöse Thrombolyse und die mechanische Thrombektomie, welche auch miteinander kombiniert werden können.²⁰

Ziel der rekanalisierenden Therapie ist eine schnelle Reperfusion der betroffenen minderversorgten Areale, welche als Penumbra oder „Tissue at Risk“ bezeichnet werden.²⁰ Diese Areale sind noch nicht irreversibel geschädigt und können potenziell vor dem Nervenzelluntergang gerettet werden.

1.1.7.1 Intravenöse Thrombolyse

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besteht innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden sowie beim Ausschluss von Kontraindikationen die Indikation zu einer intravenösen thrombolytischen Therapie mit dem rekombinanten Plasminogenaktivator rt-PA (Alteplase).²⁰ Bei Patienten mit einem Schlaganfall im verlängerten oder unklaren Zeitfenster ist eine systemische Thrombolyse in der Regel nicht empfohlen.²⁰ Bei Vorhandensein eines Mismatch zwischen Infarktkern und Penumbra kann eine intravenöse Thrombolyse erfolgen.²⁰

Eine Lysetherapie soll dabei unabhängig von dem klinischen Ausmaß der Schlaganfallsymptome, gemessen anhand des NIHSS-Scores, durchgeführt werden.²⁰ Zu den Kontraindikationen zählen unter anderem das Vorhandensein von Infarktfrühzeichen in der Bildgebung, eine aktive oder stattgehabte intrazerebrale Blutung, eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie (RR >185/110 mmHg), eine kürzlich zurückliegende Operation, eine schwere gastrointestinale Blutung, ein kürzlich stattgehabtes Trauma in der Vorgeschichte und die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten.^{21, 28, 29}

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist hierbei zu beachten, da die Thrombolyse umso erfolgreicher ist je früher nach Symptombeginn mit der Therapie begonnen wurde.²⁰

Zusätzlich kann die Thrombolyse als sogenannte „Bridging-Therapie“ vor einer interventionellen Therapie eingesetzt werden, wenn sich die interventionelle Therapie zeitlich verzögert, zum Beispiel wenn ein Patient in ein anderes Krankenhaus für die Durchführung der interventionellen Therapie verlegt werden muss.²⁰ Allerdings darf durch die Gabe der thrombolytischen Therapie die interventionelle Therapie nicht hinausgezögert werden.²⁰

1.1.7.2 Mechanische Thrombektomie

Nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die Indikation zu einer mechanischen Thrombektomie zwischen dem vorderen und dem hinteren Kreislauf unterschieden.²⁰

Bei einem großen arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet sind das Ausmaß des Infarktes sowie die Penumbra als Ausdruck für ein Perfusions-Mismatch entscheidend für die Indikationsstellung einer interventionellen Therapie, unabhängig vom Zeitfenster.²⁰ Eine interventionelle Thrombektomie ist ebenfalls bei einem Verschluss eines oder mehrerer M2-Äste, im Anterior- und Posterior-Stromgebiet

indiziert.²⁰ Allerdings ist dabei zu beachten, eine interventionelle Therapie nicht unnötig hinauszuzögern, sondern eine Thrombektomie unverzüglich bei Indikationsstellung einzuleiten, denn es gilt: „Time is brain“.²⁰

Bei einem akuten Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet besteht derzeit keine zeitliche Grenze für eine mechanische Thrombektomie und Thrombolyse, da Gefäßverschlüsse im hinteren Kreislauf ohne Therapie mit einer hohen Mortalität von ca. 80 % einhergehen.²⁰ Eine Therapie ist hierbei indiziert, sofern keine klinischen Kontraindikationen (wie beispielsweise ein anhaltendes Koma über 4h oder ausgefallene Hirnstammreflexe) vorhanden sind.²⁰

Der Eingriff der mechanischen Thrombektomie wird in Allgemeinanästhesie oder in Analosedierung von einem interventionell tätigen Neuroradiologen durchgeführt.²¹ Hierbei wird ein Führungskatheter meist von der Leistenarterie unter Röntgensicht bis zu dem betroffenen Gefäß vorgeschoben und durch Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel kann der Gefäßverschluss mittels DSA dargestellt werden.

Nun gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Thrombus aus dem Gefäß zu extrahieren. In der Regel wird das etablierte Stent-Retriever-Verfahren verwendet (s. Abbildung 5).²¹

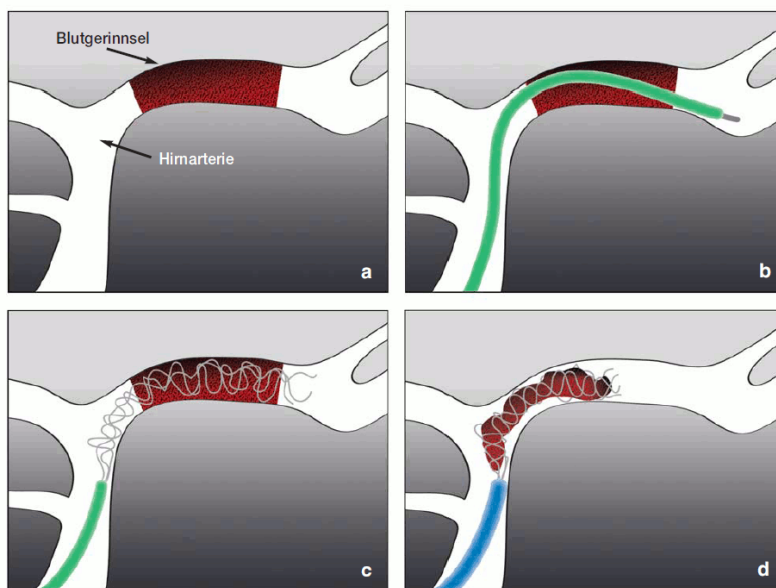


Abbildung 5: Schematischer Ablauf der mechanischen Thrombektomie.³⁰

- a. Thrombotischer Verschluss der proximalen A. cerebri media (rot markiert).
- b. Vorschieben eines Mikrodrahts und Mikrokatheters (grün markiert) bis distal des Thrombus und darüber Einführen eines Stent-Retrievers.
- c. Retraktion des Mikrokatheters und Expansion des Stent-Retrievers.
- d. Nach wenigen Minuten Zurückführen des Stent-Retrievers mit dem Thrombus in einen Absaug- oder Führungs-Katheter (blau markiert).

Hierbei wird über den Führungskatheter ein Mikrodraht und ein Mikrokatheter über den Thrombus vorgeschoben. Im nächsten Schritt wird der Mikrodraht entfernt und ein sogenannter Stent-Retriever mit einem selbstexpandierenden Drahtgeflecht vorgeschoben. Der Stent-Retriever wird durch den Rückzug des Mikrokatheters freigesetzt. Nach kurzer Einwirkzeit wird der Stent-Retriever mit dem Blutgerinnsel zurückgezogen. In manchen Zentren wird zusätzlich ein Aspirationssystem an den Führungskatheter angeschlossen, um distale Embolien durch Fragmentierung zu verhindern.³¹

Des Weiteren kann zusätzlich ein sogenannter Ballon-Guide-Katheter verwendet werden, der mit einem Ballon den proximalen Blutfluss des betroffenen Gefäßes regulieren kann.²¹ Die Techniken können mehrmals angewendet und miteinander kombiniert werden. Alternativ kann ein alleiniger Aspirationsversuch ohne Stent-Retriever versucht werden, allerdings zeigen sich hierbei keine höheren Rekanalisierungsraten im Vergleich zu dem Stent-Retriever-Verfahren.^{21, 32}

Bei erfolgreicher Extraktion des Thrombus kann der Blutfluss des Gefäßes wiederhergestellt werden. Ziel ist dabei eine vollständige Reperfusion des Gefäßes.²⁰ Das Ergebnis der endovaskulären Rekanalisierung wird anhand der Thrombolysis in cerebral infarction-Skala (TICI-Score) postinterventionell bestimmt (s. Tabelle 2).³³ Dabei wird der Therapieerfolg nach Rekanalisierung mittels DSA bestimmt und ein TICI-Score 2b oder besser wird als erfolgreiche Thrombektomie definiert.^{21, 33, 34}

Tabelle 2: Behandlungserfolg nach Rekanalisierung anhand der TICI-Klassifikation.³³

TICI-Score	Zerebrale Perfusion
TICI 0	Keine Perfusion.
TICI 1	Penetration der Obstruktion mit minimaler Perfusion.
TICI 2	Partielle Perfusion.
TICI 2a	Nur eine partielle Füllung (< 2/3) des gesamten vaskularisierten Gebietes.
TICI 2b	Komplette, aber verlangsamte Füllung des gesamten Flussbetts.
TICI 3	Komplette Perfusion, anterograder Fluss gleich schnell wie auf der kontralateralen, gesunden Seite.

Bei Patienten mit einem großen, raumfordernden ischämischen Schlaganfall im Versorgungsgebiet der A. cerebri media kann zusätzlich eine Hemikraniektomie innerhalb 48 Stunden nach Symptombeginn zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit indiziert sein.²⁰

1.1.8 Klinisches Outcome

Das klinische Outcome des Patienten im Verlauf kann mit zwei Klassifikationssystemen eingeschätzt werden.

Zum einen gibt es den bereits näher erläuterten NIHSS-Score. Dieser kann nicht nur für die Früherkennung neurologischer Ausfallsymptome verwendet werden, sondern wird auch für die Verlaufsbeurteilung nach einem AIS herangezogen.^{14, 16}

Zum anderen kann das klinische Outcome nach einem AIS mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) eingeschätzt werden (s. Tabelle 3).^{35, 36} Dieser dient einer orientierenden Beurteilung des Behinderungsgrades nach einem AIS und wird insbesondere für klinische Studien üblicherweise 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis erhoben.

Tabelle 3: Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung nach einem AIS gemäß dem mRS-Score.^{36, 37}

mRS-Score	Definition
0	Keine Beschwerden.
1	Keine relevante Beeinträchtigung im Alltag.
2	Leichte Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten, keine Notwendigkeit von Unterstützung.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung, Notwendigkeit von Hilfe im Alltag.
4	Höhergradige Beeinträchtigung, Notwendigkeit von Unterstützung bei der Körperpflege und der Mobilität.
5	Schwere Behinderung, Bettlägerigkeit, Inkontinenz, Notwendigkeit andauernder pflegerischer Hilfe.
6	Tod infolge des Schlaganfalls.

1.1.9 Sekundärprävention

1.1.9.1 Allgemeine sekundärpräventive Maßnahmen

Neben der Akuttherapie der Gefäßokklusion mit dem Ziel einer schnellen Rekanalisierung und Reperfusion des betroffenen Hirnareals sowie einer anschließenden frührehabilitativen Behandlung, ist die Sekundärprävention mit dem Ziel der Verhinderung eines erneuten AIS von zentraler Bedeutung.

Generell ist bei allen Patienten mit einem AIS die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zu beachten. Hierzu zählt eine optimale Blutdruckeinstellung (Blutdruck-Zielwert < 140/90 mmHg), eine optimale Einstellung eines Diabetes mellitus (HbA1c-Zielwert 6,5-7,5 %), die Behandlung mit Statinen (LDL-Cholesterin-Zielwert < 70 mg/dl), Nikotinverzicht, Reduktion des Alkoholkonsums, regelmäßige körperliche Betätigung, Gewichtsnormalisierung sowie eine gesunde und ballaststoffreiche Ernährung.^{15, 18, 38}

1.1.9.2 Spezielle sekundärpräventive Maßnahmen

Die speziellen sekundärpräventiven Maßnahmen richten sich nach der Ätiologie des AIS und sind individuell für den Patienten einzuleiten.^{15, 18, 38}

Bei Schlaganfallpatienten ohne Vorhofflimmern wird die prophylaktische Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, in der Regel Acetylsalicylsäure (ASS) oder alternativ bei ASS-Unverträglichkeit Clopidogrel oder Ticagrelor zu dem frühestmöglichen Zeitpunkt nach dem Schlaganfallereignis begonnen, sofern eine intrakranielle Blutung zuvor ausgeschlossen wurde.¹⁸ Eine Kombinationstherapie aus ASS mit einem oralen Antikoagulans wird routinemäßig nicht empfohlen, kann aber nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung bei bestehenden Vorerkrankungen (z. B. Koronaren Herzerkrankungen) in Betracht gezogen werden.¹⁸ Hierbei ist ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko zu beachten.¹⁸

Bei bestehendem Vorhofflimmern ist eine therapeutische Antikoagulation mit nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) wie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban die Therapie der Wahl.¹⁸ Alternativ stehen Vitamin-K-Antagonisten wie Cumarine oder Phenprocoumon zur Verfügung, welche ein geringeres Nutzen-Risiko-Profil mit einem erhöhten Risiko intrakranieller Blutungen und einer erhöhten Mortalität als NOAK aufweisen.¹⁸ Zu der Abschätzung des Schlaganfall- und Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern steht der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Verfügung und stellt bei einem Punktwert ≥ 2 die Indikation zu einer antikoagulierenden Langzeittherapie (s. Tabelle 4).³⁹ Mit steigenden Punktwert des CHA₂DS₂-VASc-Scores erhöht sich das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.⁴⁰

Tabelle 4: CHA₂DS₂-VASc-Score als klinischer Risikoparameter für die Abschätzung des Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern.³⁹

	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Punkte
C	Herzinsuffizienz; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Congestive heart failure)	1
H	Hypertension	1
A	Alter über 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Stattgehabter Stroke oder TIA (Transitorische ischämische Attacke)	2
V	Vaskuläre Erkrankungen (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z. n. Myokardinfarkt, schwere Arteriosklerose)	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht; <i>Englisch (Vereinigte Staaten)</i> : Sex category	1

Bei Kontraindikationen einer dauerhaften Antikoagulation oder bei therapierefraktärem Vorhofflimmern besteht die therapeutische Möglichkeit zur Durchführung einer interventionellen Vorhofohr-Okklusion oder einer elektrophysiologischen Untersuchung

mit Ablation von Regionen ektopter Vorhoferregungen z. B. im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation.^{18, 39}

Das Vorgehen bei Patienten mit einer Karotisstenose entscheidet sich je nach klinischer Ausprägung und Grad der Stenosierung.^{38, 41} Patienten mit symptomatischer Karotisstenose wird eine medikamentöse Sekundärprophylaxe mit ASS oder alternativ Clopidogrel empfohlen, bei Beschwerdefreiheit besteht die Indikation zu einer medikamentösen Therapie ab einem Stenosegrad von 50 %.⁴¹ Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer gefäßchirurgischen Endarteriektomie oder alternativ einer interventionellen Therapie mittels Stent-Implantation.⁴¹ Die Endarteriektomie soll möglichst zeitnah, innerhalb von 3-14 Tagen nach dem Schlaganfallereignis durchgeführt werden.⁴¹ Handelt es sich um eine asymptomatische Karotisstenose, wird die Indikation für eine Endarteriektomie ab einer Stenosierung von 60 % gestellt, bei geringerer Stenosierung wird eine konservative Therapie empfohlen.⁴¹ Bei Patienten mit Beschwerden kann eine interventionelle oder gefäßchirurgische Therapie früher erfolgen, bei einem Stenosegrad unter 50 % wird allerdings ein konservatives Therapieregime angestrebt.⁴¹

Bei einem kryptogenen Schlaganfall ist die Zuordnung zu einer Ursache nicht eindeutig möglich, weshalb gerade die Einleitung einer sekundärpräventiven Therapie eine Herausforderung darstellt. Allerdings zeigen Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall ein hohes Rezidivrisiko.⁴² Es hat sich herausgestellt, dass ein Großteil der kryptogenen Schlaganfälle kardiogener Ursache ist.^{15, 18, 19, 43} Vor allem paroxysmales Vorhofflimmern, welches durch Langzeit-EKGs detektiert und diagnostiziert werden kann, ist eine häufige Ursache kryptogener Schlaganfälle.^{15, 18, 19, 43} Allerdings ist die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS oder Clopidogrel die am häufigsten verwendete sekundärpräventive Therapie nach einem kryptogenen Schlaganfall.^{43, 44} Zudem wird bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit Zustand nach einem kryptogenen Schlaganfall und einem offenen Foramen ovale mit einem moderaten bis ausgeprägten Rechts-Links-Shunt empfohlen, dieses interventionell zu verschließen.⁴⁴

Bei anderen seltenen Ursachen des Schlaganfalls wie beispielsweise Dissektionen wird die zugrundeliegende Störung behandelt und basierend auf der Pathophysiologie eine sekundärpräventive Therapie mit medikamentösen, gefäßchirurgischen oder interventionellen Maßnahmen nach Einzelfallentscheidung eingeleitet.³⁸

1.2 Konventionelle und Dual-Energy CT

1.2.1 Konventionelle CT

1.2.1.1 Definition und Technik der konventionellen CT

Die CT ist ein Schnittbildverfahren in der Radiologie und nimmt aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit und schnellen Durchführung eine zentrale Rolle im klinischen Alltag ein.⁴⁵ Gerade in der notfallmäßigen Bildgebung hat die CT einen wichtigen Stellenwert und wird neben zahlreichen weiteren Indikationen in der notfallmäßigen Akutdiagnostik eines akuten Schlaganfalls verwendet.⁴⁵

Bei dem 1968 von Godfrey N. Hounsfield und Allen M. Cormack entwickelte Verfahren handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, welches transversale Schichten erzeugt und somit zweidimensional das zu untersuchende Objekt darstellen kann.⁴⁵ Aus den Informationen aller Schichten können zusätzlich dreidimensionale Darstellungen generiert werden.⁴⁵

Die CT basiert auf Röntgenstrahlung.⁴⁵ Bei den heutzutage verwendeten CT-Geräten rotiert eine Röntgenquelle und ein 180 Grad versetzter Röntgen-Detektor, das so genannte „Gantry“, um den Patienten und erstellt dabei mehrere Projektionen unter verschiedenen Winkeln und Positionen des Patiententischs. Der Detektor wandelt dabei für jede Projektion das durch den Patienten abgeschwächte Röntgenspektrum für jeden Pixel in elektrische Ladung um, welche im Folgenden ausgelesen, digitalisiert und schließlich als Intensitäts-Projektion einer Vielzahl verschiedener Bildrekonstruktionen zur Verfügung gestellt wird.⁴⁵

Die Schwächung der Röntgenstrahlung, welche auch als Absorption bezeichnet wird, ist von der Strahlenenergie sowie der Dichte und der effektiven Kernladungszahl des zu untersuchenden Gewebes abhängig.⁴⁵ Diese gewebe- und energieabhängige Absorption wird in der Physik typischerweise durch den Schwächungskoeffizienten μ ausgedrückt.⁴⁵ Bei der konventionellen CT wird als Röntgenquelle eine herkömmliche rotierende Anodenröhre verwendet, welche ein polychromatisches Röntgenspektrum emittiert. Dabei trägt bei der konventionellen CT das gesamte durch den Patienten abgeschwächte Röntgenspektrum zur Intensität jeder Projektion bei.⁴⁶ Die sogenannte CT-Zahl mit der Einheit Hounsfield Units (HU), welche die Standardnomierung für die medizinische Diagnostik mittels Röntgenstrahlung ist, wird mit den physikalischen Absorptionskoeffizienten des zu untersuchenden Materials μ_{Gewebe} und von Wasser μ_{Wasser} wie in (1) berechnet. Damit hat Wasser einen Wert von 0 HU und Luft von -1000 HU.⁴⁵

$$CT - Zahl = \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} \times 1000 \text{ HU} \quad (1)$$

Die Absorption der Röntgenstrahlen wird in Grauwerten angezeigt.⁴⁵ Zur Erhöhung des Kontrastes bzw. um Unterschiede in den Graustufen für das menschliche Auge besser zu visualisieren wird zudem die Fenstertechnik angewendet, wobei je nach Untersuchung Standardfensterungen für Weichteil-, Lungen- und Knochenregionen gewählt werden können.⁴⁵

Die Gewebsdifferenzierung mittels konventioneller CT gerät allerdings an ihre Grenzen, sobald die zu untersuchenden Materialien ähnliche Absorptionskoeffizienten aufweisen.⁴⁷ Beispielsweise ist daher die Unterscheidung zwischen Knochen und jodhaltigem Kontrastmittel schwierig und ermöglicht ohne weiteren bildgebenden Informationen keine sicherere Abgrenzung.^{46, 48}

1.2.1.2 Wechselwirkung der Röntgenstrahlung mit Materie

Bei Röntgenstrahlung handelt es sich um elektromagnetische Strahlung. Wie für alle elektromagnetischen Strahlungen gilt, dass die emittierten Photonen keine Ruhemasse sowie Ladung aufweisen.⁴⁹ Trifft elektromagnetische Strahlung auf Materie, so wird diese durch mehrere Wechselwirkungen mit der Materie absorbiert.⁵⁰ Für den in der medizinischen Bildgebung relevanten Bereich des Röntgenspektrums sind zwei physikalische Effekte maßgeblich an der Absorption beteiligt. Diese sind zum einen der photoelektrische Effekt und zum anderen der Compton-Effekt (s. Abbildung 6).⁴⁶

Bei dem Photoeffekt (Photoabsorption) wird die gesamte Energie eines Photons an ein Elektron meist aus der inneren Atomschale transferiert, sodass das primäre Photon nach der Wechselwirkung nicht mehr existiert.⁵⁰ Dabei ist die Energie des Photons größer als die Bindungsenergie des Elektrons.⁵⁰ Die leere Stelle in der Atomschale wird danach kaskadenartig durch Elektronen aus höher energetischen Schalen wieder besetzt, wobei bei jedem Übergang eines Elektrons zu einem niederenergetischerem Energieniveau die entsprechende Energiedifferenz als sekundäres Photon emittiert wird.⁵⁰

Bei dem Compton-Effekt (Compton-Streuung) gibt ein Photon einen Teil seiner Energie an ein Elektron der Atomhülle, meist der äußeren Schale, ab.⁵⁰ Bei diesem Streuprozess zwischen Elektron und Photon wird das Elektron aus der Atomhülle gelöst und das Photon mit geringerer Energie unter einem Winkel γ gestreut.^{50, 51}

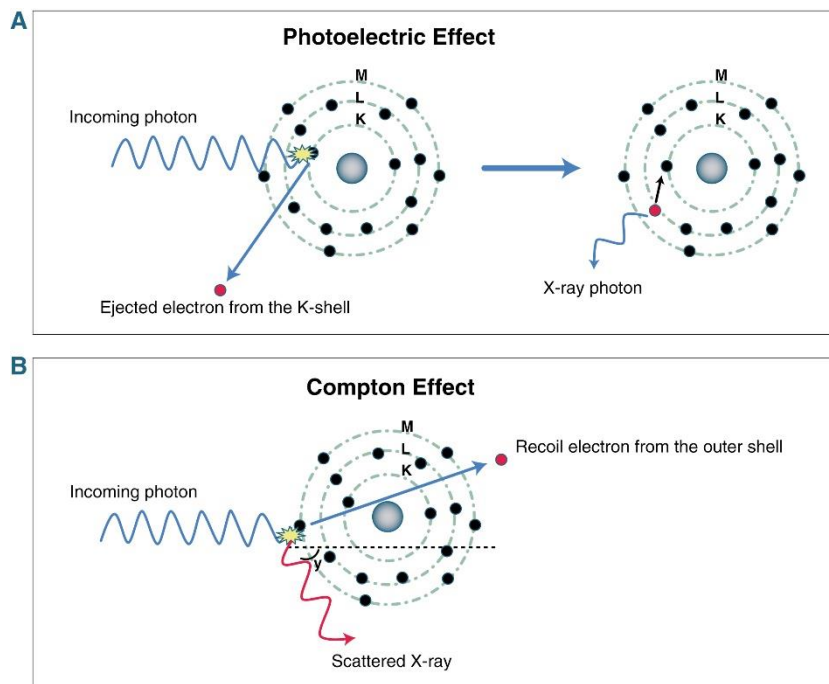


Abbildung 6: Schematische Darstellung der zwei physikalischen Effekte: Photoeffekt (A) und Compton-Effekt (B).⁵¹

Zu beachten ist, dass das Auftreten dieser Effekte von der durchstrahlten Materie und der Strahlungsenergie abhängt.⁵⁰ Genauer betrachtet, ist der photoelektrische Effekt proportional zur vierten Potenz der Ordnungszahl sowie zur minus dritten Potenz der Energie.^{52, 53} Somit tritt der photoelektrische Effekt bei steigender Ordnungszahl mit höherer und bei steigender Energie mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit auf. Hingegen die Streuwahrscheinlichkeit des Compton-Effekts ist direkt proportional zur Kernladungszahl der durchstrahlten Materie.⁵³

Für beide Effekte gilt, dass sie proportional zur Dichte des zu durchdringenden Materials sind.^{46, 52, 53} Somit ist beispielsweise für Weichgewebe bei Strahlungsenergien kleiner 100 keV der Photoeffekt der dominierende Effekt, während der Compton-Effekt bei Strahlungsenergien größer 60 keV an Relevanz gewinnt.^{46, 50}

1.2.2 Dual-Energy CT

1.2.2.1 Definition und Technik der DE-CT

Die Dual-Energy CT (DE-CT) ist eine weiterentwickelte Form der CT-Bildgebung. Neben Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Forschung und Weiterentwicklung bildgebender Verfahren findet die DE-CT zunehmend Anwendung im klinischen Alltag.

Im Gegensatz zu der konventionellen CT, welche die Schwächung der Röntgenstrahlung in ihrer Gesamtheit quantitativ bestimmt, ermöglicht die DE-CT die separate Aufnahme des Absorptionsverhaltens von Geweben für unterschiedliche sich minimal überlappende Energiespektren.⁴⁶ Wie die spektrale Separation technisch umgesetzt

werden kann, ist im folgenden *Kapitel 1.2.2.2 Technische Ansätze der DE-CT* beschrieben. In Abbildung 7 ist die Prozessierung beispielhaft für ein Dual-Layer CT (DL-CT) beschrieben.⁴⁶

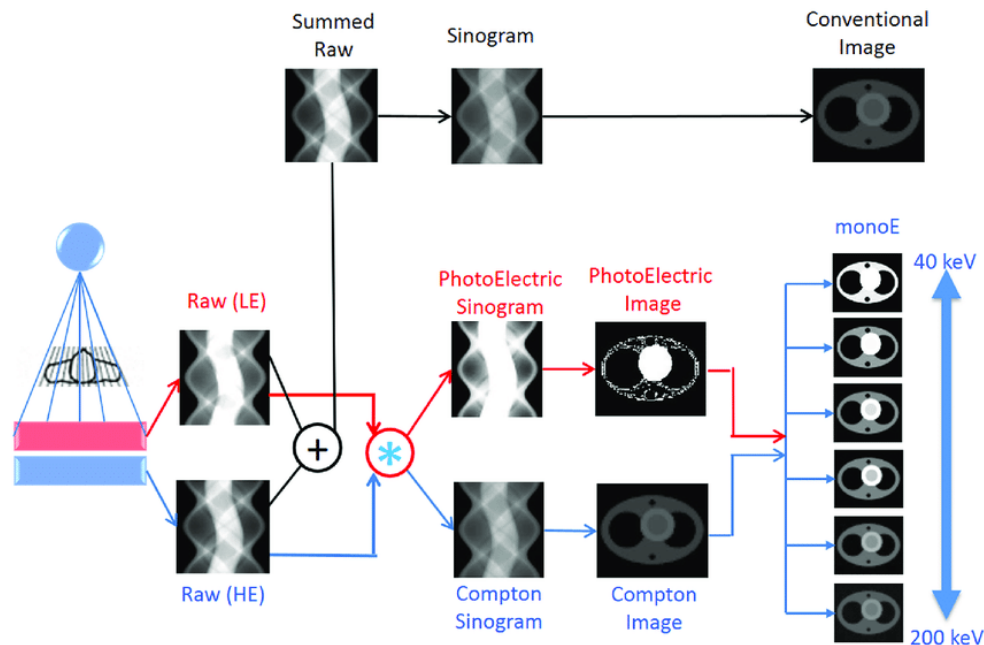


Abbildung 7: Aufbau, Bildakquisition und Post-Prozessierung der DL-CT im Vergleich zu der konventionellen CT.⁵⁴

Roter Signalweg mit niedriger Energie (LE=low energy).

Blauer Signalweg mit hoher Energie (HE=high energy).

Da die Schwächung der Röntgenstrahlen von zwei Effekten abhängt und diese jeweils in einen material- und energieabhängigen Teil faktorisiert werden können, ist es möglich, mithilfe der DE-CT Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des zu untersuchenden Materials zu treffen.^{46, 48} Beispielsweise kann so Knochengewebe von jodhaltigem Kontrastmittel unterschieden werden, während mit der konventionellen CT eine Unterscheidung zwischen Geweben mit einem ähnlichen Absorptionsverhalten und einer ähnlicher Dichte nicht möglich ist.^{46, 48} Die Unterscheidung von zwei Materialien, am Beispiel Knochen und Jod, anhand der Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der Energie ist in Abbildung 8 dargestellt.

Des Weiteren lassen sich neben den konventionellen CT-Bildern zahlreiche weitere spektrale Bilder berechnen und rekonstruieren. Aufzuführen sind unter anderem virtuell monoenergetische Bilder, Jodkarten, Karten für die Darstellung der effektiven Ordnungszahl, kalzium-supprimierte Bilder, Harnsäurekarten und Elektronendichtekarten.⁴⁶

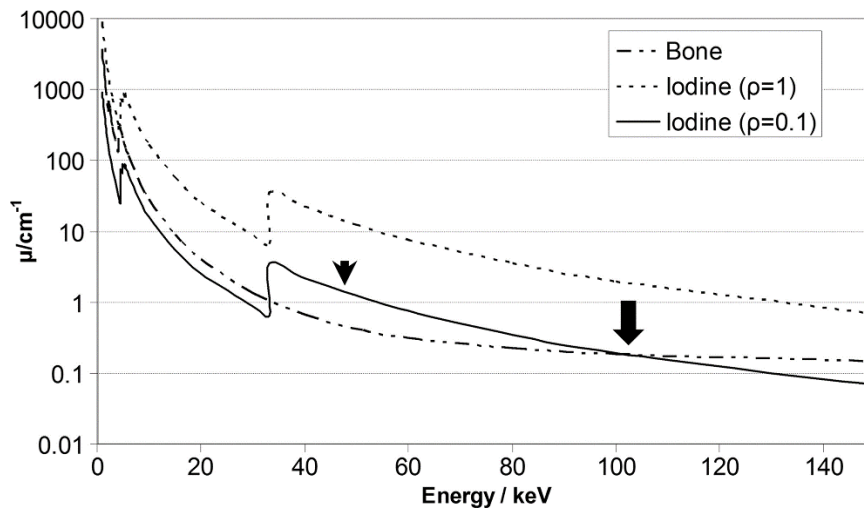


Abbildung 8: Absorptionskoeffizienten von Knochen und Jod in Abhängigkeit der Energie.⁵⁵

Beispielhafte Darstellung der Unterscheidung von zwei Materialien (Knochen und Jod) anhand der Absorptionskoeffizienten in Abhängigkeit der Energie. Aufgrund des gleichen Absorptionsverhaltens bei einer bestimmten Energiestufe (großer Pfeil, rechts) können die beiden Materialien erst bei Hinzunahme einer zweiten Energiestufe differenziert werden (Pfeilspitze, links). Zu sehen ist auch die materialspezifische K-Kante von Jod bei ca. 33 keV.⁴⁶

1.2.2.2 Technische Ansätze der DE-CT

Grundsätzlich haben sich bei der DE-CT verschiedene technische Ansätze etabliert. Im Besonderen werden dabei zwischen emissions- und detektorbasierten Verfahren unterschieden, die in den zwei folgenden Abschnitten näher erläutert werden (s. Abbildung 9).⁴⁶

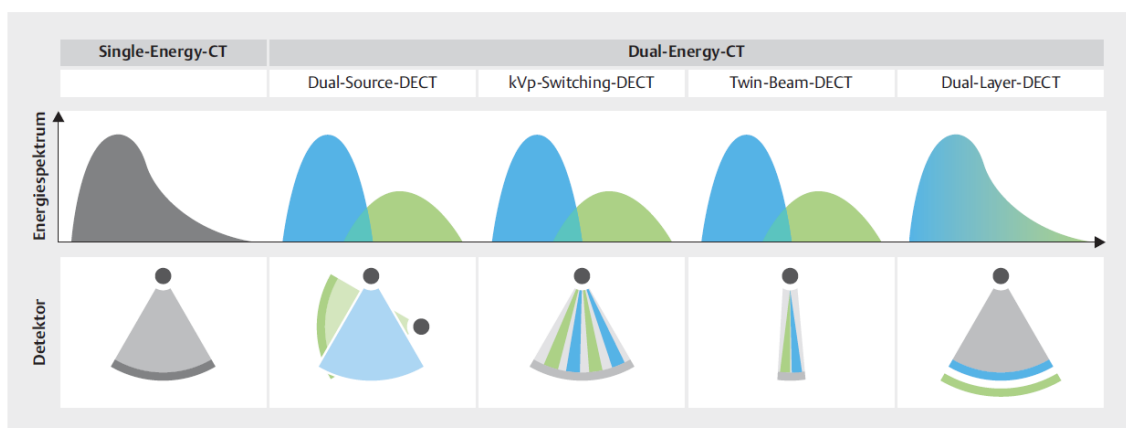


Abbildung 9: Übersicht der verschiedenen Techniken der DE-CT.⁴⁶

Bei der emissionsbasierten Variante wird das zu untersuchende Material mit zwei verschiedenen Röntgenquellen und damit zwei unterschiedlichen Röhrenspannungen zeitlich und örtlich simultan gescannt. Hierzu zählt die Dual-Source DE-CT (dabei sind zwei unabhängige Detektorquellen mit hoher und niedriger Maximalspannung um 90°

zueinander versetzt), die kVp-Switching DE-CT (welche eine schnelle Veränderung der Röhrenspannung während dem Scan bezeichnet) und die Twin-Beam DE-CT (welche die Trennung der Röhrenspannung in hoch- und niederenergetische Röntgenspektrum durch Filterung eines Teils des gesamten Strahlengangs vor Erreichen der zu untersuchenden Materie ermöglicht).

Als weitere Option steht der detektorbasierte Ansatz zur Verfügung.⁴⁶ Hierbei werden die abgeschwächten Röntgenstrahlen nach dem Durchdringen durch das Untersuchungsmaterial zeitlich und örtlich simultan gemessen. Die DL-CT ist ein wichtiger Vertreter der detektorbasierten Ansätze.

Bei der DL-CT werden von nur einer Strahlenquelle Röntgenstrahlen emittiert und treffen auf zwei übereinander liegenden Detektorschichten, die getrennt voneinander die hoch- und niederenergetische Strahlung registrieren.⁵⁶ Die obere Schicht besteht aus einem Zink-Selenid-Szintillator und absorbiert vor allem niederenergetische Strahlung, während der untere Detektor, bestehend aus Gadolinium-Oxysulfid, überwiegend höherenergetische Photonen absorbiert und so eine spektrale Separation des Röntgenspektrums erzielt.⁵⁷ Aus den beiden gewonnenen Datensätzen können dann, wie schon in *Kapitel 1.2.2.1 Information und Technik der DE-CT* beschrieben, unter anderem zum Beispiel virtuell monoenergetische Bilder zu gewünschten Energien berechnet werden (s. Abbildung 7).

Da die Detektortechnik der DL-CT nur ein Röntgenspektrum für die spektrale Separation benötigt, ist die Dosis für den Patienten im Vergleich zu emissionsbasierten Verfahren typischerweise niedriger.⁴⁶ Weitere Vorteile sind die unmittelbare Verfügbarkeit von multienergetischen Datensätzen sowie die Möglichkeit der simultanen Messung auf unterschiedlichen Energieniveaus mit nur einer Strahlungsquelle ohne vorherige Veränderung des Scanprotokolls.^{46, 47}

1.2.2.3 Klinische Anwendungsmöglichkeiten der DE-CT

Die DE-CT ist in vielen Bereichen der Radiologie vertreten und ermöglicht sowohl ein großes Potential zahlreicher Fragestellungen in der Forschung als auch ein vielfältiges Angebot an Untersuchungsmöglichkeiten im klinischen Alltag. Hierzu zählen unter anderem die Darstellung und Charakterisierung von Leberläsionen und Nierensteinen sowie die Therapieplanung und Einschätzung des Therapieerfolgs bei onkologischen Krankheiten anhand der Untersuchung der Tumorperfusion und -dignität.^{46, 58}

Im Besonderen in der Neuroradiologie bietet die DE-CT verschiedene klinische Anwendungsmöglichkeiten. Die DE-CT ermöglicht die Unterscheidung von Blut und jodhaltigem Kontrastmittel.⁵⁹ Speziell im Rahmen des AIS können somit hyperdense Areale nach Abschluss einer endovaskulären Therapie differenziert werden und eine hämorrhagische Transformation des Infarktareals lässt sich von kontrastmittelaufnehmenden Zonen aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke abgrenzen.^{60, 61} Zudem ermöglicht die DE-CT eine verbesserte Detektion von akuten ischämischen

Arealen nach einer mechanischen Thrombektomie und bietet im Vergleich zu konventionellen CT-Verfahren eine höhere Sensitivität.⁴⁷

1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund

Der AIS ist bedingt durch die hohe Prävalenz, Morbidität und Mortalität von großem sozioökonomischen und wissenschaftlichen Interesse.^{6, 62} Die Entwicklung der endovaskulären Thrombektomie-Verfahren ermöglicht es, Thrombus-Material aus okkludierten Gefäßen zu extrahieren und weiteren Analysen, insbesondere der histologischen Untersuchung bereitzustellen.

In der Literatur konnte gezeigt werden, dass die extrahierten Thromben aus den drei Hauptkomponenten, den Erythrozyten (RBC), den Leukozyten (WBC) und Aggregationen aus Fibrin/Thrombozyten (F/T) bestehen und sich in ihrer Zusammensetzung deutlich voneinander unterscheiden.¹⁴ Diese histologischen Eigenschaften der Thromben wurden mit klinischen und interventionellen Parametern verglichen, um ein besseres Verständnis der Pathogenese, dem Verhalten der Thromben in situ sowie einer möglichen therapeutischen Konsequenz und dem damit einhergehenden Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten zu gewinnen.

1.3.1 Erkenntnisse aus Analysen der Schlaganfallursache

Die wahrscheinlichste Ursache für den Schlaganfall wird anhand der TOAST-Klassifikation für jeden Patienten individuell bestimmt.¹³ In vorherigen Studien zeigte sich, dass die histologische Zusammensetzung der Thromben je nach Pathogenese variiert und innerhalb der ätiologischen Gruppen sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten bestehen.^{14, 16, 63-67}

Thromben von Schlaganfällen arterioembolischer Genese und anderer Ätiologie, wie beispielsweise Dissektionen, weisen einen hohen RBC-Anteil auf.^{16, 65} Währenddessen scheinen Thromben von kardioembolischen und kryptogenen Schlaganfällen histologisch sehr ähnlich zusammengesetzt zu sein und zeigen einen hohen F/T-Anteil sowie WBC-Anteil.^{14, 16, 64}

Allerdings gibt es Studien, die zu gegenteiligen Ergebnissen gelangen.^{66, 67} Hierbei weisen kardioembolische Thromben einen hohen RBC-Anteil auf ⁶⁷, während arterioembolische Thromben einen hohen F/T-Anteil haben.⁶⁶ Insbesondere die histologische Verteilung der kryptogenen Thromben variiert je nach Studienergebnissen und zeigt mehr F/T als kardioembolische Thromben.⁶⁶

Des Weiteren sind kardioembolische und kryptogene Thromben mit längeren Interventionszeiten, einer höheren Anzahl an Retraktionsversuchen sowie einem schlechteren mRS-Score assoziiert.¹⁶ Allerdings zeigen andere Studien, dass kardioembolische Thromben eine höhere Reperfusionrate sowie ein besseres klinisches Outcome als nicht-kardioembolische Thromben aufweisen.⁶⁸ Zudem werden

auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl an Manövern und Therapieerfolgen zwischen verschiedenen TOAST-Gruppen gefunden.⁶⁴

1.3.2 Einfluss der Histologie auf interventionelle Parameter

Ziel der mechanischen Thrombektomie ist die schnelle Rekanalisierung des okkludierten Gefäßes, um ein bestmögliches klinisches Outcome für die Patienten zu erzielen. Wichtig bei der mechanischen Thrombektomie ist eine starke Interaktion der verwendeten Katheter mit dem Thrombus, um sowohl eine distale Embolisierung zu verhindern und eine schnelle Extraktion, möglichst in einem Retraktionsversuch, zu erzielen.²² Hierzu stehen geeignete Katheter-Verfahren, die einzeln oder in Kombination angewendet werden können, zur Verfügung. Die Kombination aus Stent-Retriever, Ballon-Guide-Katheter und Aspirations-Katheter ermöglicht einen Anstieg der erfolgreichen Rekanalisierungen und wird als standardisiertes Interventionsverfahren empfohlen.⁶⁹

In vorherigen Studien konnte beobachtet werden, dass RBC-reiche Thromben eine Assoziation mit kürzeren Interventionszeiten, eine geringere Anzahl an Manövern sowie bessere Therapieerfolge zeigen.⁷⁰⁻⁷⁴ Im Vergleich hierzu sind Fibrin-reiche Thromben mit längeren Interventionszeiten, einer hohen Anzahl an Retraktionsmanövern, schlechteren Therapieerfolgen und einem ungünstigerem klinischen Outcome assoziiert.^{70, 72}

Ein entscheidender Grund hierfür ist die histologisch unterschiedliche Organisation von Thromben. Fibrin-reiche Thromben zeigen eine kompaktere und stabilere Architektur mit kleinen Poren, die sowohl eine mechanische Thrombektomie als auch eine intravenöse Thrombolyse erschweren, während RBC-reiche Thromben eine lockere Struktur aufweisen, dafür allerdings vulnerabler gegenüber einer Fragmentation sind (s. Abbildung 10).⁷⁵

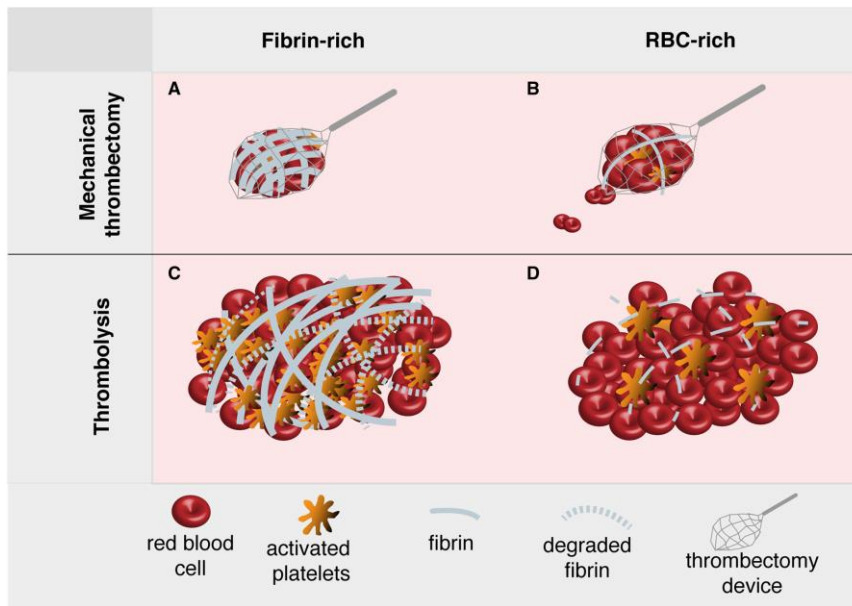


Abbildung 10: Einfluss der Histologie auf die mechanische Thrombektomie und Thrombolyse.⁷⁵

Zusätzlich zeigte sich, dass ein höherer WBC-Anteil mit einer längeren Interventionsdauer, einem schlechteren Interventionserfolg und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist.¹⁴

1.3.3 Aktueller Stellenwert der präinterventionellen Bildgebung

Um für jeden Patienten individuell das geeignete Therapieverfahren auszuwählen, muss allerdings die histologische Zusammensetzung der Thromben präinterventionell bekannt sein.⁷⁶ Bisher gibt es noch keine Methode, präinterventionell genaue Rückschlüsse auf die histologische Zusammensetzung der Thromben in situ zu ziehen.²²

In vorherigen Studien konnten in der initialen CT-Bildgebung höhere HU-Werte in den Thromben mit einem höheren RBC-Anteil gemessen werden.^{17, 74} Zudem ist das Vorliegen eines HAS mit RBC-reichen oder gemischten Thromben sowie einem niedrigen F/T-Anteil in der histologischen Analyse assoziiert.^{17, 77} Zusätzlich zeigte sich, dass Schlaganfälle mit einem HAS und hohen HU-Werten in der CT-Bildgebung höhere Raten erfolgreicher Rekanalisierungen aufwiesen.^{78, 79}

Das Vorhandensein eines HAS scheint mit der Ätiologie des Schlaganfalls assoziiert zu sein.⁸⁰ In einer Studie ergab sich, dass vor allem Thromben von Dissektionen, gefolgt von makroangiopathischen Thromben das Vorkommen eines HAS und höhere HU-Werte in der CT-Bildgebung aufwiesen, während kardioembolische Thromben seltener ein HAS und niedrigere HU-Werte in der initialen CT-Bildgebung zeigten.⁸⁰

Die Durchgängigkeit von jodhaltigem Kontrastmittel durch intravasale Thromben kann durch die Perviousness-Messung überprüft werden.⁸¹ Hierbei ergab sich eine positive Assoziation zwischen der Thrombus-Permeabilität und einem hohen F/T- und WBC-Anteil, einem niedrigen RBC-Anteil sowie kardiogener Genese des AIS.⁸¹ Fibrin-reiche

Thromben scheinen mit ungünstigeren Interventionsergebnissen und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert zu sein.^{70, 72}

Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse einer Studie, nach dieser eine erhöhte Thrombus-Permeabilität in der initialen CT-Bildgebung mit einem besseren klinischen Outcome, einem kleineren Infarktvolumen und einer höheren Reperfusionrate assoziiert sei.⁸²

1.3.4 Wissenschaftliche Motivation für diese Arbeit

Eine zentrale Limitation der meisten, bisherigen Studien ist die Ex-vivo-Analyse der Thromben.^{14, 22, 64, 83} Somit ist das Ex-vivo-Verhalten der Thromben nicht mit den Eigenschaften intravasal gleichzusetzen und mögliche Rückschlüsse aus den Ex-vivo-Analysen können nicht uneingeschränkt auf die In-vivo-Verhältnisse übertragen werden. Außerdem kann bei frustranen Rekanalisierungen sowie prä- und peri-interventionellen Fragmentierungen nicht das gesamte Thrombus-Material extrahiert und Analysen zur Verfügung gestellt werden. Demnach gehen womöglich wichtige und entscheidende Informationen verloren.

Allerdings gibt es Studien, wie bereits erläutert, die keine Assoziationen zwischen der histologischen Zusammensetzung der Thromben und den klinischen und interventionellen Parametern nachweisen konnten oder die aufgrund der Ergebnisse zu gegenteiligen Schlussfolgerungen gelangten.^{65, 84} Es kann daher nicht abschließend geklärt werden, inwieweit die histologische Zusammensetzung der Thromben Einfluss auf die Pathogenese des Schlaganfalls sowie auf die Durchführung und den Erfolg der interventionellen Therapie einnimmt.

Die präinterventionelle Bestimmung der histologischen Zusammensetzung der intrakraniellen Thromben von Patienten mit einem AIS kann dabei helfen, die geeignete therapeutische Strategie individuell für den Patienten festzulegen und ermöglicht potenziell eine schnellere und effizientere Therapie.^{22, 76}

Um in Zukunft die histologische Zusammensetzung der Thromben in vivo in der initialen CT-Bildgebung bestimmen zu können, ist eine Ex-vivo-Untersuchung als erster Schritt notwendig. Mit dieser Arbeit wird eine Methode dargestellt, mit dieser eine Ex-vivo-Analyse der histologischen Zusammensetzung der Thromben möglich und umsetzbar ist. Die nächsten Schritte in der Zukunft bestehen darin, diese Methode auf eine In-vivo-Studie zu adaptieren und die histologische Thrombus-Beschaffenheit in vivo in der initialen CT-Bildgebung zu erheben.

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine umfangreiche Ex-vivo-Charakterisierung der Thromben von Patienten mit einem AIS durchgeführt werden. Hierbei werden eine primäre Fragestellung und weitere sekundäre Fragestellungen untersucht.

2.1 Primäre Fragestellung

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, diese Thromben ex vivo mit der DL-CT zu untersuchen und die quantitative Zusammensetzung aus den drei Hauptkomponenten RBC, WBC und F/T-Arealen zu analysieren. Hierbei stehen zwei Verfahren zur Verfügung, deren Ergebnisse miteinander verglichen werden.

Als Grundlage für die Bestimmung der Zusammensetzung der Thromben wird die histologische Analyse der drei Hauptbestandteile mit der Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung als Referenzverfahren hinzugezogen. Diese gilt derzeit im klinischen Alltag als Standardverfahren.

Das zweite Verfahren ist eine DE-CT basierte Materialdifferenzierung und beinhaltet eine hausintern entwickelte Analysemethode, die sogenannte Multi-Material-Zerlegung (MMZ). In dieser MMZ werden fünf Materialien differenziert und zwar die Zusammensetzung der Thromben in RBC, WBC und F/T-Arealen sowie zusätzlich in Jod- und Formalin-Anteile.

2.2 Sekundäre Fragestellungen

Für ein besseres Verständnis von der Ätiologie des AIS, dem Erfolg einer interventionellen Therapie und den bildgebenden Möglichkeiten für die Bestimmung der Thromben-Zusammensetzung werden noch weitere Analysen durchgeführt.

Die histologische Zusammensetzung wird in Abhängigkeit der Ätiologie des AIS gemäß der TOAST-Klassifikation untersucht sowie Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den TOAST-Gruppen eruiert.

Des Weiteren werden die gescannten Thromben hinsichtlich dem Absorptionsverhalten, der Effektiven Kernladungszahl Z und der potenziellen Jod-Konzentrationen in Abhängigkeit der Histologie untersucht. Hierbei werden zusätzlich Reihenmessungen durchgeführt, um die Änderung der Absorption und der Jod-Konzentration der Thromben im zeitlichen Verlauf zu evaluieren.

Abschließend werden Vergleichsanalysen der interventionellen Parameter und Parameter für die Bestimmung des klinischen Outcomes der Patienten mit der Schlaganfallursache und der histologischen Zusammensetzung der Thromben durchgeführt.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum und Verzicht auf Einverständniserklärung

Für diese Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Technischen Universität München von Juni 2021 (Zeichen: 403/21 S-SR) vor. Auf eine Aufklärung und Einwilligung der Patienten für eine Teilnahme an der Studie wurde aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie verzichtet.

Zudem wurden keine Rekrutierungsmaßnahmen präinterventionell durchgeführt, sondern vorhandenes Thrombus-Material nach Abschluss der notfallmäßigen interventionellen Therapie ex vivo untersucht. Die Patienten erfuhren im Rahmen dieser Arbeit weder einen direkten Nutzen, da ihr therapeutisches Management bereits abgeschlossen war, noch anderweitige Nachteile wie eine verzögerte medizinische Versorgung oder eine zusätzliche Strahlenbelastung.

3.2 Untersuchungsmaterial

3.2.1 Auswahl der Thromben

3.2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In einem Zeitraum von Juni 2020 bis August 2021 wurden insgesamt 81 Thromben ex vivo von Patienten mit einem AIS, die notfallmäßig in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Aufnahme in die Studie erfüllt werden:

- 1) Großer arterieller Verschluss der hirnversorgenden oder hirneigenen Arterien
- 2) Indikation für eine notfallmäßige endovaskuläre Therapie
- 3) Extraktion von geeignetem Thrombus-Material
- 4) Zeitnahe Untersuchung des Materials ex vivo (innerhalb 8 Tage nach Extraktion)

Folgende Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- 1) Nicht-arterielle Gefäßverschlüsse (z. B. Sinusvenenthrombosen)
- 2) AIS ohne Indikation für eine endovaskuläre Therapie
- 3) Frustrane Gewinnung von Thrombus-Material
- 4) Zurückliegende Extraktion der Thromben um mehr als 8 Tage

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls ein interventionell extrahierter Thrombus einer Sinusvenenthrombose histologisch und bildtechnologisch mittels DE-CT untersucht. Demographische, klinische und interventionelle Daten sowie die Ergebnisse der histologischen und bildtechnologischen Analyse zu diesem Patienten wurden im Rahmen der Auswertung ausgeschlossen, da sich diese Arbeit ausschließlich mit Thromben von Patienten mit einem AIS befasst.

3.2.1.2 Überblick über die Analysen der Thromben

Ein Überblick über die Auswahl und die verschiedenen Analysen der Thromben sowie über die Verarbeitung der Patientendaten ist in Abbildung 11 dargestellt.

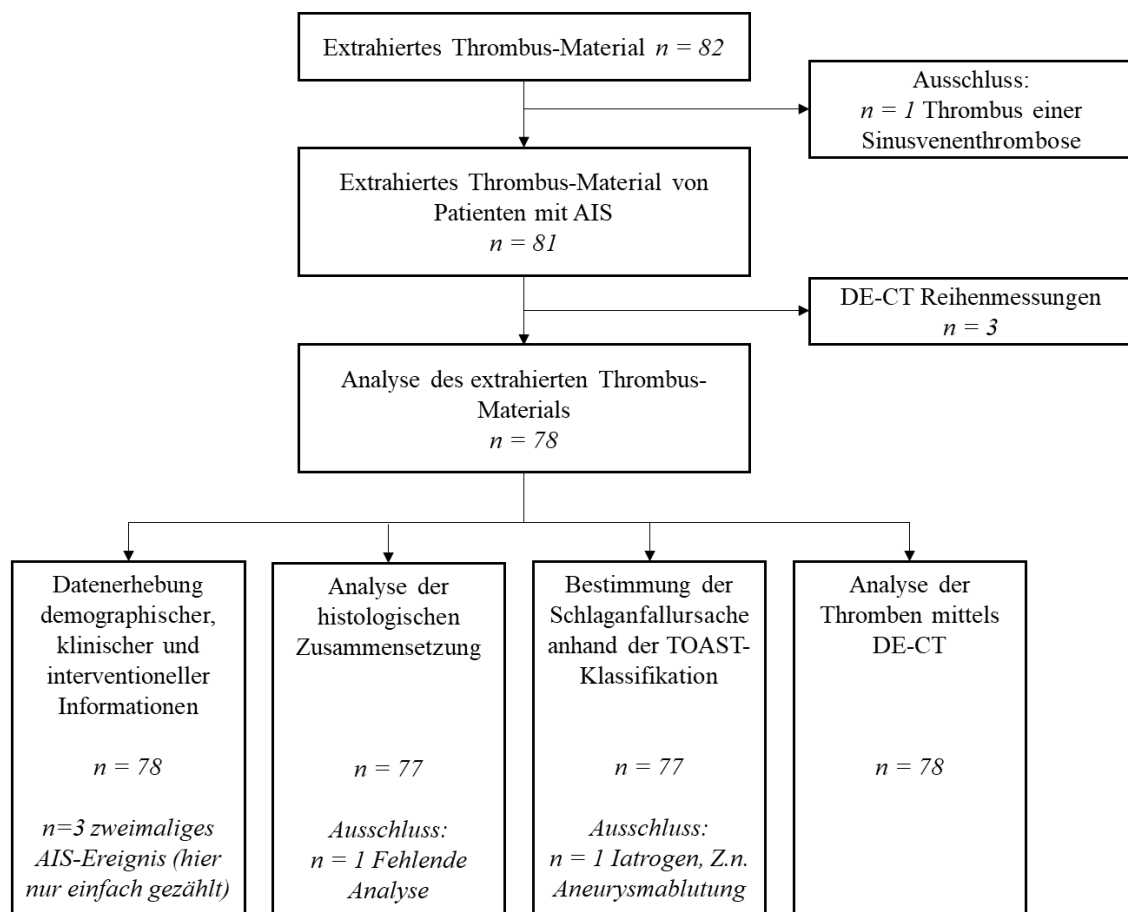


Abbildung 11: Überblick über die Auswahl und Analyse der extrahierten Thromben.

Die patientenbezogenen Daten über demographische und klinische Parameter werden in *Kapitel 2.2.2.2 Patientenbezogene Parameter* sowie die interventionellen Parameter in *Kapitel 2.2.2.3 Interventionelle Parameter* näher erläutert.

Drei der 81 Thromben wurden für Reihenmessungen für die Beurteilung der Jod-Konzentration im zeitlichen Verlauf verwendet, ohne zusätzlich demographische, klinische und interventionelle Daten dieser Patienten zu untersuchen.

3.2.2 Patientenkollektiv

3.2.2.1 Klinisches Vorgehen bei Patienten mit einem AIS

Alle Patienten in dieser Arbeit wurden notfallmäßig und interventionell mittels mechanischer Thrombektomie therapiert. Hierbei konnten insgesamt 81 Thromben von Patienten mit einem AIS extrahiert werden. Das dabei gewonnene Thrombus-Material wurde unverzüglich in Röhrchen mit Phosphat-gepufferten 3,5 – 3,7 % Formalin fixiert.

Das standardisierte Vorgehen zu der Therapie des AIS sowie der Entnahme und Prozessierung der Thromben ist in Abbildung 12 schematisch dargestellt.

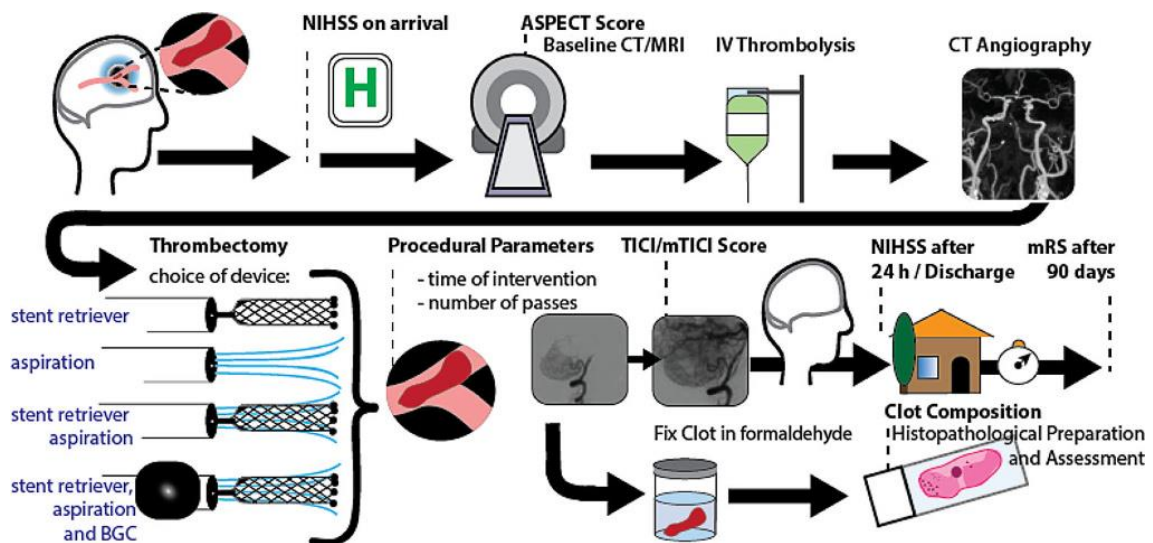


Abbildung 12: Darstellung der standardisierten, diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise bei Patienten mit einem AIS.²²

Bei Ankunft des Patienten im Krankenhaus wird der Patient klinisch untersucht und insbesondere die neurologischen Defizite werden quantifiziert. Mit der CT, alternativ mit einer MRT, wird die Diagnose des AIS gestellt und das Ausmaß der Ischämie anhand der Perfusions-Bildgebung als auch des ASPECT-Scores ermittelt.

Bei eindeutiger Diagnosestellung und Indikation für eine interventionelle Therapie wird der Patient umgehend in die Angiographie der neuroradiologischen Abteilung überführt. Überbrückend zu der endgültigen interventionellen Therapie kann bei Fehlen von Kontraindikationen eine zusätzliche Thrombolyse-Therapie verabreicht werden.

Während der Intervention wird unter anderem in Abhängigkeit der Gefäßbeschaffenheit entschieden, welches Katheterverfahren verwendet wird. Wichtige interventionelle Parameter und das funktionelle Ergebnis werden ermittelt und dokumentiert. Das entnommene Thrombus-Material wird unverzüglich in Formalin fixiert und an das Institut für Neuropathologie für eine weitere Aufarbeitung und Analyse übergeben.

Das klinische Outcome des Patienten kann anschließend anhand des NIHSS-Scores und des mRS-Scores kurz- und langfristig quantifiziert werden.

3.2.2.2 Patientenbezogene Parameter

Bei 78 Thromben wurden alle für diese Arbeit relevanten demographischen Patientendaten sowie wichtige Informationen zu den klinischen und interventionellen Daten bezüglich des Schlaganfallereignis gesammelt und der klinischen Akte, den Befunden der neuroradiologischen Untersuchungen und der Schlaganfalldatenbank der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar entnommen.

Gemäß der Datenschutz-Grundverordnung DSGVO 2016/679 (Art. 5, Abs. 1 DSGVO) werden sämtliche personenbezogene Daten vertraulich behandelt, nur für die Arbeit zweckmäßige Daten erhoben und elektronisch pseudonymisiert verwaltet.⁸⁵ Es erfolgte keine Weitergabe der Daten an Dritte.

Zu den demographischen Daten gehören das Alter und Geschlecht der Patienten sowie das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren. Hierzu zählen Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und ein stattgehabter Stroke oder eine vorausgegangene TIA in der medizinischen Vorgeschichte des Patienten. Zu beachten ist, dass drei Patienten zweimalig einen AIS im Beobachtungszeitraum erlitten haben, weshalb demographische Daten sowohl für alle 78 Patienten als auch nur einmalig für die 75 Patienten mit Ausschluss des zweiten AIS erhoben und ausgewertet wurden.

Zu den klinisch relevanten Informationen zählen die Verschlusslokalisation mit der betroffenen Seite und dem okkludierten Gefäß sowie dem Ausmaß der klinischen Symptomatik, das prä- und postinterventionell mit dem NIHSS-Score quantifiziert wurde. Zudem wurde das klinische Outcome der Patienten 90 Tage nach dem AIS mit dem mRS-Score evaluiert. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten eine Blutentnahme im Rahmen der notfallmäßigen Vorstellung abgenommen und wichtige Laborwerte, darunter die mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC-Wert), wurden bestimmt. Der MCHC-Wert wird aus dem Verhältnis zwischen Hämoglobin und Hämatokrit bestimmt und bezeichnet den Anteil des Hämoglobins an dem Gesamtvolumen der RBC.

Die wahrscheinlichste Ursache für den AIS wurde anhand der TOAST-Klassifikation in 77 Fällen für jeden Patienten individuell mithilfe ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung und apparativer Diagnostik durch die diensthabenden Ärztinnen und Ärzte der Abteilung für Neurologie bestimmt. Zu den apparativen Untersuchungsverfahren zählen unter anderem zerebrale CT- und MRT-Bildgebung, transkranielle und extrakranielle Duplexsonographie der hirneigenen und hirnversorgenden Arterien, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Langzeit-EKG und laborchemische Tests für die Untersuchung der Blutgerinnung.

Zu einem Thrombus konnte keine Ursache gemäß der TOAST-Klassifikation zugeordnet werden. Hierbei handelte es sich um einen iatrogen verursachten Schlaganfall, nach interventioneller Versorgung eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas.

3.2.2.3 Interventionelle Parameter

Für die Auswertung wurden relevante interventionelle Parameter für 77 der untersuchten Fälle eruiert. Im Falle des iatrogenen Schlaganfallereignis im Rahmen einer Versorgung einer Aneurysma-Blutung wurden keine interventionellen Daten erhoben.

Zu den präinterventionellen Daten gehören der ASPECT-Score und die Gabe von einem rekombinanten Plasminogenaktivator rt-PA für eine intravenöse Thrombolyse als Bridging-Therapie.

Periinterventionell werden die Wahl der Narkose (Allgemeinanästhesie oder Sedierung), die Anzahl der benötigten Manöver für die Eröffnung des okkludierten Gefäßes sowie wichtige Interventionszeiten erfasst. Zu den Interventionszeiten gehören die Rekanalisierungszeit (definiert als Zeit zwischen der ersten intrakraniellen Serie bis zu dem Erreichen eines TICI-Scores 2b oder besser) und die Gesamt-Interventionszeit (definiert als Zeit zwischen dem Leistenstich und der Abschlussserie). Zudem wird das verwendete interventionelle Katheter-Verfahren (alleinige Aspiration, Stent-Retriever-Verfahren oder Ballon-Guide-Katheter) und die optionale Implantation eines dauerhaften intravasalen Stents erfasst.

Postinterventionell wird das Ergebnis der endovaskulären Rekanalisierung mit dem TICI-Score evaluiert. Dabei ist ein Ergebnis von TICI 2b oder besser als ein erfolgreiches Outcome definiert. Abgesehen davon werden das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation und einer SAB im postinterventionellen Verlauf dokumentiert.

3.3 Dual-Energy CT

3.3.1 Gerät und Scanparameter

Bei den Untersuchungen mit der DE-CT wurde stets auf die Einhaltung der Vorgaben der Strahlenschutzverordnung StrlSchV (Stand 29. November 2018, letzte Änderung 8. Oktober 2021) geachtet.⁸⁶

Insgesamt wurden 81 Thromben ex vivo mit einem DE-CT-Gerät gescannt, davon wurden drei Thromben für Reihenmessungen separat untersucht. Für die Scans wurde ein DL-CT-Gerät (IQon Spektral CT, Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet.

Um eine einheitliche Durchführung der Scans gewährleisten zu können, wurde das in Formalin fixierte Thrombus-Material in einem Phantommodell mit einem festgelegten Scan-Protokoll gescannt. Das zylindrisch geformte Phantommodell besteht aus Polymethylmethacrylat (PMMA) und weist folgende Größenmaße auf: Höhe 16 cm, Durchmesser 16 cm. Exakte Skizzen sind dem *Anhang: Skizzen des Phantommodells* zu entnehmen.

Das für alle Scans verwendete Protokoll ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: DE-CT Scan Protokoll.

DE-CT Scan-Parameter	Werte
Röhrenspannung	120 kVp
Röhrenstrom	500 mAs
Rotationsdauer	0,75 s
Pitch	0,328 s
Axiale Schichtdicke	0,8 mm
Spektral Level	2
Filter	Brain Sharp (UC)
CT-Dosisindexvolumen (CTDIvol)	85,9 mGy
Dosislängenprodukt (DLP)	215 mGy*cm
Sichtfeld (FOV)	200 – 230 mm

Der experimentelle Versuchsaufbau der Scans ist in Abbildung 13 dargestellt. Maximal zwei Röhrchen mit enthaltenem Thrombus-Material konnten in das Phantommodell eingesetzt und somit zeitgleich gescannt werden (s. Abbildung 13, b, schwarze Pfeile). Zudem wurde das Phantommodell angelehnt an einer Nierenschale schräg platziert, sodass sich das gesamte Thrombus-Material auf dem Boden der Röhrchen sammeln konnte (s. Abbildung 13, c). Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass das gesamte Thrombus-Material bei der späteren Analyse berücksichtigt wurde und keine Luftblasen die spätere Analyse der Scans einschränkten.

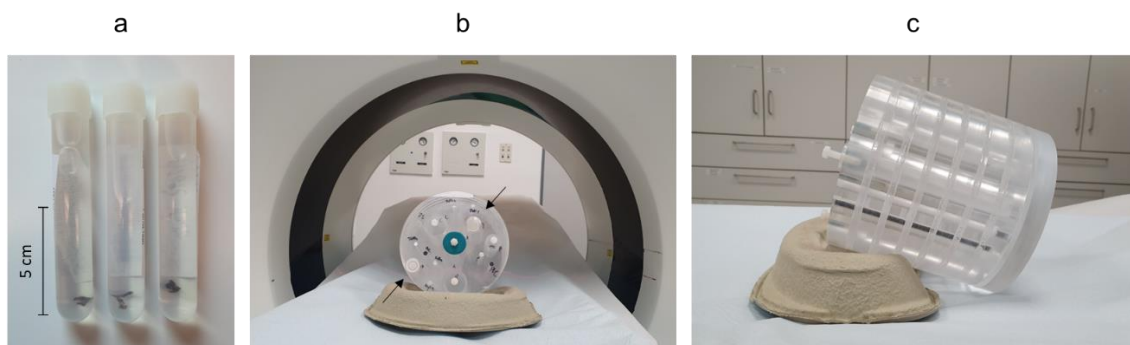


Abbildung 13: Experimenteller Versuchsaufbau.

a. Drei extrahierte Thromben, die in mit Formalin gefüllten Röhrchen fixiert wurden.

b und c. Platzierung des Phantommodells in schräger Lage im DE-CT-Gerät. Dies ermöglicht die gleichzeitige Messung von zwei Röhrchen in dem Phantommodell (schwarze Pfeile zeigen auf die beiden Öffnungen), Vorderansicht (b) und Seitenansicht (c) des Phantommodells.

Allerdings mussten vier der 81 Thromben ohne das Phantommodell gescannt werden. In drei Fällen wurden bei der Fixierung des extrahierten Thrombus-Materials für die

Öffnungen des Phantommodells zu breiten Röhrchen verwendet, weshalb diese breiteren Röhrchen mit Klebeband in schräger Lage in einer Nierenschale fixiert wurden. In einem Fall wurde statt des Phantommodells ein Schalengefäß aus Plastik verwendet. Abgesehen davon wurde in einem Fall ein schmaleres Röhrchen verwendet, welches allerdings in dem Phantommodell gescannt wurde.

Die Zeit zwischen der Thrombus-Extraktion mittels mechanischer Thrombektomie und dem DE-CT-Scan wurde als Lagerungszeit definiert. Konventionelle CT-Bilder und virtuell monoenergetische Bilder mit 50 keV und 200 keV wurden aus den multienergetischen Datensätzen für die spätere Analyse generiert.

3.3.2 Methode der Multi-Material-Zerlegung

3.3.2.1 Untersuchte Materialien

Um die Zusammensetzung der Ex-vivo-Thromben mittels DE-CT bestimmen zu können, wurde institutionsintern ein multimodales Verfahren entwickelt, eine MMZ des gescannten Thrombus-Materials aus den multienergetischen Datensätzen durchzuführen.^{87, 88} Dabei wurden fünf Materialien durch die MMZ bestimmt. Diese sind die drei Hauptbestandteile RBC, WBC und F/T, sowie zusätzlich die Jod-Konzentration und der Formalin-Anteil.

Das Jod stammte hierbei aus dem Kontrastmittel Iomeprol, welches präinterventionell in kleinen Mengen im Rahmen der notfallmäßig durchgeführten CT-Bildgebung für eine Diagnosesicherung des AIS sowie periinterventionell in großen Mengen, je nach Dauer der Thrombektomie und Anzahl der Kontrastmittelgaben während der angiographischen Intervention verabreicht wurde. Das Formalin stammte aus der Fixierung der extrahierten Thromben in den Röhrchen, welches durch Diffusion in das Innere der Thromben gelangte und diese denaturierte.

3.3.2.2 Herleitung der Multi-Material-Zerlegung

Das entwickelte Verfahren der MMZ wird im Folgenden in den Grundzügen zum Verständnis der Herleitung näher erläutert.⁸⁸

Klassischerweise beschränkt sich die DE-CT basierte Material-Zerlegung auf zwei zu unterscheidende Materialien.⁴⁸ Im klinischen Betrieb sind diese beiden Basismaterialien typischerweise Wasser und Jod. Die nach der Zerlegung entstandenen Bilder können einen Dichte-Unterschied von Jod bzw. Wasser zwischen den verschiedenen Voxeln darstellen.⁴⁸ Mit der DE-CT wird das Untersuchungsobjekt mit Röntgenstrahlen auf unterschiedlichen Energiestufen zeit- und ortsgleich gescannt.⁴⁶ Bei der DL-CT werden hierbei die Röntgenstrahlen von zwei übereinander liegenden Detektorschichten absorbiert und die hoch- und niederenergetische Strahlung getrennt voneinander registriert.⁵⁶ In einem weiteren Schritt können virtuell monoenergetische Bilder zu den

interessierenden Energieniveaus aus den multienergetischen Datensätzen generiert werden. Die Absorption der Röntgenstrahlung ist dabei sowohl material- als auch energieabhängig.⁴⁶ Der energieabhängige Absorptionskoeffizient für jedes Material kann dabei aus dem Massenschwächungskoeffizienten und der Dichte berechnet werden.⁴⁸ Jedes Voxel aus den multienergetischen Datensätzen beinhaltet demnach die Informationen von Abschwächungskoeffizienten mehrerer Energieniveaus.

Bei der Differenzierung von drei Materialien reicht die Information der Abschwächungskoeffizienten bei zwei oder mehr Energien allein nicht aus, da das für zwei Materialien zugrunde liegende lineare Gleichungssystem ab einem dritten Material bzw. einer dritten Energie linear abhängig ist.⁴⁸ Um eine Zerlegung in drei Materialien zu ermöglichen, müssen daher Randbedingungen gesetzt werden. Hierbei wird die Volumenerhaltung unter Kenntnis der maximal möglichen Absorptionskoeffizienten für jedes der Basismaterialien in das Gleichungssystem integriert. Die Erhaltung der Summe aller drei Volumen-Anteile, welche sich zu 1 ergeben, wird als eine weitere Gleichung berücksichtigt.⁸⁷ Das daraus resultierende Gleichungssystem ist linear unabhängig und kann eindeutig gelöst werden.

Der Abschwächungskoeffizient in einem Voxel kann dargestellt werden als Summe der Produkte aus dem Anteil des Volumenverhältnisses und den maximal möglichen Abschwächungskoeffizienten des Basismaterials.⁸⁷ Visualisiert man diesen Sachverhalt in einem Diagramm mit hoher (y-Achse) und niedriger (x-Achse) Energie, spannt sich ein Dreieck auf (s. Abbildung 14). Die Summe sämtlicher Mischverhältnisse der drei Materialien befindet sich dabei innerhalb dieses aufgespannten Dreiecks, während die eingezeichneten kleineren Dreiecke (A1-A3) das Volumenverhältnis der durchmischten Materialien veranschaulichen.

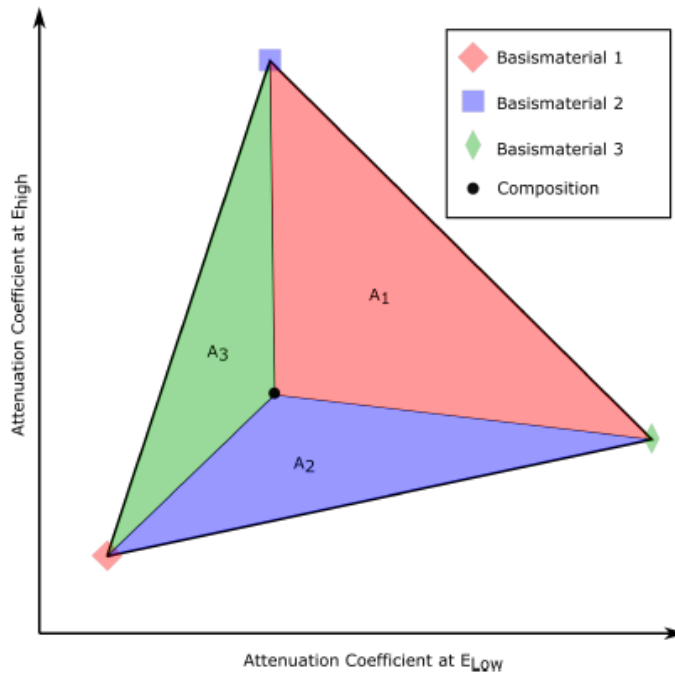


Abbildung 14: Visuelle Veranschaulichung der Drei-Material-Zerlegung unter Einbindung der Randbedingungen aller Basismaterialien.⁸⁷

In dem Diagramm mit hoher (y-Achse) und niedriger (x-Achse) Energie, spannt sich ein Dreieck auf, in welchem sich die Summe sämtlicher Mischverhältnisse der Basismaterialien befindet. Die kleinen Dreiecke (A1-A3) stellen dabei das Volumenverhältnis der durchmischten Materialien dar. Dieser Sachverhalt beruht auf die Volumenerhaltung unter Berücksichtigung der maximal möglichen Absorptionskoeffizienten als Randbedingungen für jeweils der drei Basismaterialien. Alle drei Volumen-Anteile ergeben die Summe 1.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine komplexere Material-Zerlegung für fünf Materialien durchgeführt. Die MMZ basiert hierbei auf den Ergebnissen zweier Modalitäten, die monoenergetischen Bilder der DE-CT und die histologische Analyse der Thromben in die drei Hauptkomponenten.⁸⁸ In der histologischen Analyse werden nur drei Materialien berücksichtigt, während bei der DE-CT basierten Methode alle fünf Materialien die Absorption beeinflussen. Dabei ergeben die Verhältnisse der Materialien jeweils in beiden Verfahren die Summe 1.⁸⁷ Diese beiden Modalitäten stehen hierbei mit einem Korrekturfaktor mathematisch in Beziehung, da das relative Verhältnis der drei Hauptkomponenten zueinander bei den beiden Verfahren gleich ist.⁸⁸ Das Volumenverhältnis zwischen den Materialien wird demnach gewahrt (s. Abbildung 15).

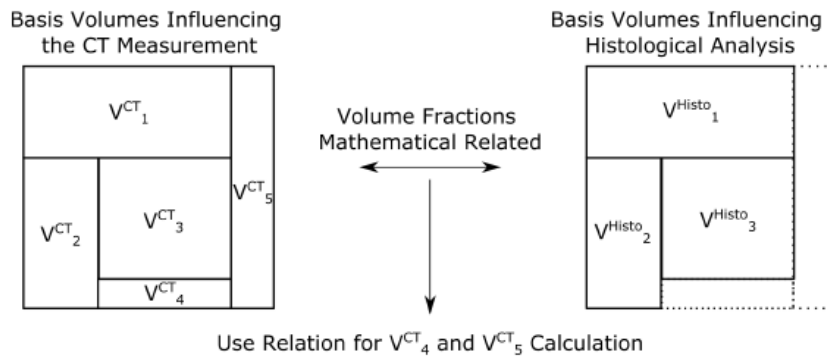


Abbildung 15: Darstellung der Volumenverhältnisse der beiden Modalitäten: Die DE-CT basierte Messung und histologische Analyse.⁸⁷

Das Gesamtverhältnis aller Materialien, welche die DE-CT misst, kann durch die Summe des Volumenverhältnisses der drei Hauptkomponenten in der Histologie multipliziert mit einem Korrekturfaktor sowie den zwei weiteren Materialien, Jod und Formalin, welche nur in der DE-CT gemessen werden, ausgedrückt werden.⁸⁷ Anschließend werden alle Anteile an dem Volumenverhältnis mit den Schwächungskoeffizienten der Materialien multipliziert, um die Abschwächung darstellen zu können. Diese Darstellung wird mathematisch so umgestellt, sodass eine Kostenfunktion definiert werden kann, welche zum Erhalt der fehlenden beiden Materialien mithilfe eines Standard-Optimierungsverfahrens minimiert werden muss.⁸⁸

3.3.2.3 Testung der Methode anhand experimenteller Proben

Die Methode der MMZ wurde initial an im Labor gemischten Proben getestet, deren Materialien sowie die prozentuale Verteilung dieser bekannt war.⁸⁸ Zu den ausgewählten Materialien gehörten in Wasser gelöstes Iomeprol, Eosin Y Dinatriumsalz und Natriumchlorid.⁸⁸ Entscheidende Voraussetzungen für die Auswahl dieser Materialien waren eine gute Wasserlöslichkeit, eine geeignete Mischbarkeit, eine fehlende Präzipitation und ein möglichst großer Unterschied der Materialien in ihrem Absorptionsverhalten untereinander.⁸⁸

Um die Randbedingungen der maximal möglichen Absorption bestimmen zu können, wurden insgesamt fünf Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Basismaterials gemessen. Hierfür wurde eine lineare Regression (2) verwendet und die maximal mögliche Absorption mithilfe der beiden Regressionsparameter (a und b) berechnet. Diese Randbedingungen der maximal möglichen Absorption wurden anschließend an 19 unterschiedlich gemischten Proben getestet.⁸⁷

$$y(x) = a \cdot x + b \quad (2)$$

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass vor allem die Jod-Konzentration einen entscheidenden Einfluss auf die Richtigkeit der Ergebnisse einnahm.⁸⁷ Je höher die Jod-Konzentration in der Probe war, umso kleiner war der relative Fehler der MMZ und umso genauer die Übereinstimmung der gemessenen und tatsächlichen Jod-Konzentrationen.⁸⁷ Es stellte sich heraus, dass Ergebnisse mit einer Jod-Konzentration unter 0,660 mg/ml einen zu hohen Fehler bzw. eine zu geringe Abweichung in der Absorption aufwiesen, weshalb Werte unterhalb dieser Grenze für diese Auswertung als nicht valide angesehen wurden.⁸⁸

3.3.2.4 Durchführung der Methode anhand der Thromben

Um den Absorptionskoeffizienten für jedes Material zu bestimmen, werden die Dichte und der Massenschwächungskoeffizient benötigt. Die chemischen Summenformeln und die Dichte von Fibrin, Jod und Formalin wurden der Datenbank von dem „National Institute of Standards and Technology (NIST)“ und der chemischen Datenbank „PubChem“ entnommen und die Massenschwächungskoeffizienten für jeweils der zwei Energieniveaus bei 50 keV und 200 keV berechnet.^{89, 90} Hierbei ist zu beachten, dass Thrombozyten nicht explizit berücksichtigt wurden und nur die Daten zu Fibrin für die F/T-Aggregationen berechnet wurden.

Die Leitstruktur von RBC ist das Hämoglobin, welches als Sauerstoffträger im Blut der Oxygenierung des Körpers dient. Die Proteinstruktur und chemische Summenformel von Hämoglobin sind bekannt und können aus den Atomen der exakten Aminosäuresequenz der zwei alpha-Globuline und zwei beta-Globuline sowie den vier Häm-Gruppen zusammengefasst werden.⁸⁸ Der Massenschwächungskoeffizient für die RBC wurde anhand der zuvor bestimmten chemischen Summenformel mithilfe der NIST-Datenbank berechnet.⁸⁹ Die Dichte der RBC kann mit dem MCHC-Wert quantifiziert werden, der für jeden Patienten individuell aus einer aktuellen Blutentnahme im Rahmen des Schlaganfallereignisses gemessen wurde.⁸⁸ Für die WBC wurde der energieabhängige Massenschwächungskoeffizient für Weichgewebe direkt der NIST-Datenbank entnommen.⁸⁹

Die chemische Summenformel, die Massenschwächungskoeffizienten bei 50 keV und 200 keV sowie die Dichte jeweils für die fünf Basismaterialien sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Werte der chemischen Summenformel, der Massenschwächungskoeffizienten und der Dichte der fünf Basismaterialien.⁸⁷

Basis- materialien	Chemische Summen- formel	Massen- schwächungs- koeffizient 50 keV	Massen- schwächungs- koeffizient 200 keV	Dichte (g/ml)
RBC	$C_{2964}H_{5654}Fe_4N_{778}O_{1376}S_{12}$	0,2150	0,1325	MCHC (0,30-0,39)
Fibrin	$C_5H_{11}N_3O_2$	0,2074	0,1324	1,395
WBC	„Soft-Tissue“	0,2230	0,1360	1,00
Iomeprol	$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$	6,1419	0,2457	2,281
Formalin	CH_2O	0,2110	0,1314	0,8153

Im nächsten Schritt wurden die Randbedingungen, also die maximal mögliche Absorption der Basismaterialien optimiert. Dabei wurden 12 Thromben, die kein messbares Jod enthielten, in drei Gruppen von je vier Thromben unterteilt und für die Optimierung der Randbedingungen verwendet.⁸⁸ Der Mittelwert der drei entstandenen Korrekturfaktoren wurde für die finale Optimierung verwendet (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Mittlere Korrekturfaktoren und Abschwächungskoeffizienten für die drei Basismaterialien RBC, F/T und WBC.⁸⁸

Basismaterialien	RBC		F/T		WBC	
Energie (keV)	50	200	50	200	50	200
Mittlerer Korrekturfaktor (a.u.)	3,7874	3,7813	0,9311	0,8859	1	1
Mittlerer Abschwächungs- koeffizient (1/cm)	0,2769	0,1703	0,2693	0,1636	0,2230	0,1361

* a.u. = arbitrary unit (engl.), relative Einheit.

Die WBC wurden hierbei aus der Optimierung ausgeschlossen, da WBC in der histologischen Zusammensetzung der Thromben nur einen kleineren Anteil als RBC und F/T einnahmen.⁸⁸ Anschließend wurden mit diesem optimierten Modell die beiden zusätzlichen Materialien, Jod und Formalin, anhand der Absorptionseigenschaften optimiert und die fünf Materialien mithilfe der Volumenverhältnisse bestimmt.⁸⁷

3.3.3 Analyseschritte der Thromben mit der DE-CT

Einen Überblick über die Analyseschritte der Thromben mit der DE-CT ist der Abbildung 16 zu entnehmen.

Von den 78 Thromben, die mit der DE-CT gescannt wurden, konnten 72 Thromben der MMZ zur Verfügung gestellt werden. Zu den sechs ausgeschlossenen Thromben zählten ein Thrombus mit fehlender histologischer Analyse, zwei Thromben mit inadäquater Bildakquisition sowie drei Thromben, bei denen der Versuchsaufbau geändert wurde und der Scan dieser drei Thromben ohne das Phantommodell durchgeführt wurde.

Von den 72 Thromben wurden 12 Thromben für die Optimierung des Algorithmus der MMZ verwendet und demnach bei den Analysen zum Vergleich der DE-CT basierten Zerlegung der Thromben und der histologischen Analyse der Zusammensetzung ausgeschlossen. Für diese Vergleichsanalyse der DE-CT basierten und histologisch basierten Zusammensetzung wurden letztendlich 60 Thromben eingeschlossen.

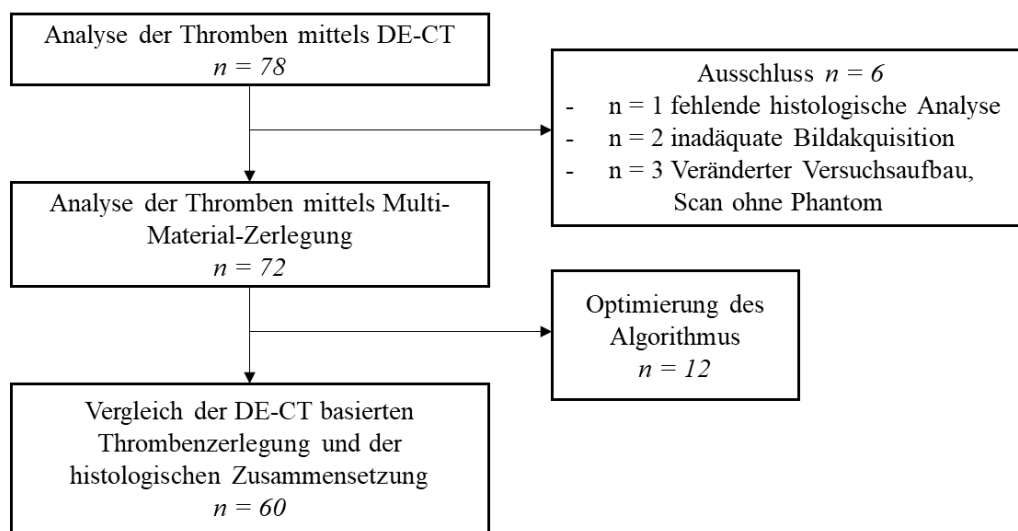


Abbildung 16: Analyseschritte der Thromben mittels DE-CT.

Bei den 60 Thromben wurden die quantitativen Parameter anhand der MMZ erhoben und die quantitative Zusammensetzung der Thromben in die Anteile der histologischen Hauptbestandteile RBC, F/T und WBC untersucht. Des Weiteren wurde die Jod-Konzentration (in mg/ml) in allen 60 Thromben, in allen Jod-Positiven Thromben sowie in allen Jod-Positiven Thromben mit validen Werten (Jod-Konzentration über 0,660 mg/ml) gemessen. Zudem wurde der Formalin-Anteil und das Volumen der Thromben (in mm³) bestimmt.

3.3.4 Bildanalyse der Thromben

Die Bildanalyse der gescannten Thromben wurde für 78 Thromben mit einer zu der DL-CT zugehörigen Software (Intelli Space Portal (ISP) v.9.0.1, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Dabei wurden in verschiedenen Arealen der Thromben drei kreisförmige und unterschiedlich große Regions of Interest (ROI) mit einem Durchmesser von 1,0 mm², 1,5 mm² und 2,0 mm² ($\pm 0,1$ mm²) ausgewählt, um die mittlere Abschwächung der Röntgenstrahlung (in HU), die effektive Kernladungszahl Z

und die Jod-Konzentrationen (in mg/ml) zu bestimmen. Aus den drei Messungen wurden jeweils die Mittelwerte für die oben genannten Parameter berechnet.

In der Abbildung 17 ist die exemplarische Messung anhand eines Beispiels mit den drei unterschiedlich großen ROI gezeigt. Hierbei handelt es sich um ein F/T-reichen Thrombus mit einer mittleren Abschwächung von 45 HU.

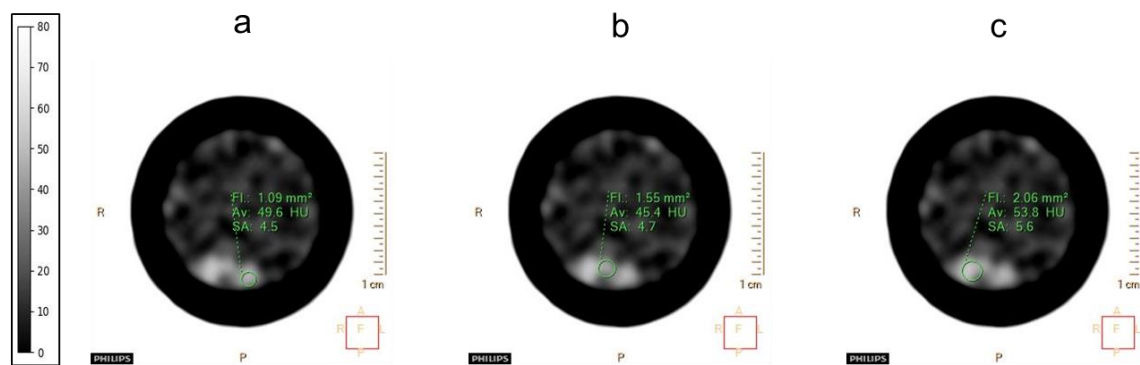


Abbildung 17: Messung der Thromben im ISP.

Analyse der Thromben mit drei verschiedenen großen ROI mit einem Durchmesser von ca. 1,0 mm² (a), 1,5 mm² (b) und 2,0 mm² (c) anhand eines Thrombus: F/T-Anteil bei 70 %, RBC-Anteil bei 23 %, Abschwächung von 45 HU.

Angabe von Fläche der ROI (Fl), Mittelwert (Av) und Standardabweichung (SA) der Abschwächung in HU. Eine dazugehörige HU-Werteskala befindet sich auf der linken Seite.

3.3.5 Reihenmessungen

Um das Verhalten der Jod-Konzentration in den mit Formalin fixierten Thromben in Abhängigkeit der Zeit sowie die Validität der erhobenen Messungen besser beurteilen zu können, wurden zusätzlich Reihenmessungen durchgeführt. Dabei wurden insgesamt drei Thromben in gewissen Zeitabständen mit der DE-CT mit gleichen Scanparametern untersucht und anschließend die mittlere Jod-Konzentration, die mittlere Abschwächung und die Effektive Kernladungszahl Z in den jeweiligen Thromben mit jeweils drei unterschiedlich großen, kreisförmigen ROI mit einem Durchmesser von 1,0 mm², 1,5 mm² und 2,0 mm² ($\pm 0,1$ mm²) gemessen.

Die dabei untersuchten Zeitabstände sind in der Tabelle 8 zusammengefasst. Die zeitliche Abweichung der jeweiligen Zeitpunkte betrug ca. 1-20 min.

Tabelle 8: Zeitpunkte der Reihemessungen nach Extraktion der Thromben.

Zeitpunkt der Messung	Zeit in min nach Extraktion
Messung 1	~ 30
Messung 2	~ 60
Messung 3	~ 90
Messung 4	~ 120
Messung 5	~ 150
Messung 6	~ 180

Eine unmittelbare Messung der Thromben ex vivo kurz nach der Extraktion konnte aus organisatorischen Gründen nicht durchgeführt werden, da der DE-CT-Scan und die notfallmäßige interventionelle Therapie der Patienten mit einem AIS in unterschiedlichen Abteilungen des Klinikums durchgeführt wurden. Zudem wurden diese Messungen parallel zu dem klinischen Alltag durchgeführt. Da die klinischen CT-Untersuchungen der stationären Patienten jederzeit Vorrang gehabt haben, war das DE-CT-Gerät nicht immer zu der gewünschten Zeit nutzbar. Folglich resultierte die oben beschriebene zeitliche Abweichung von ca. 1-20 min.

3.4 Histologische Analyse

3.4.1 Histologische Aufbereitung

Insgesamt wurden 77 Thromben histologisch untersucht, bei einem Thrombus ist keine histologische Untersuchung durchgeführt worden.

Nach dem Scannen mit der DE-CT wurden die Proben an die Abteilung für Neuropathologie im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie am Klinikum rechts der Isar übergeben, wo sie histologisch aufbereitet wurden. Hierbei wurde das mit Phosphat-gepuffertem 3,5 – 3,7 % Formalin fixierte Material in aufsteigender Alkoholreihe mit Ethanol entwässert, in Paraffin eingebettet und anschließend mit einem Mikrotom in ca. 2 µm dicke Schnitte zerteilt und auf Objektträger transformiert.

Die histologische Aufbereitung der Schnitte wurde mit einer HE-Färbung abgeschlossen. Die unterschiedlichen Zell- und Gewebebestandteile nehmen die Färbemittel verschieden auf.⁹¹ Beispielsweise binden negativ geladene Bestandteile wie die DNA im Zellkern basische Farbstoffe (Hämatoxylin), während positiv geladene Bestandteile wie RBC und Kollagen azidophile Farbstoffe (Eosin) aufnehmen. Demnach stellen sich in der HE-Färbung RBC rot, die Zellkerne der WBC dunkelblau-violett und die F/T-Areale rosa dar. Mit der HE-Färbung lassen sich somit diese Hauptbestandteile der Thromben differenzieren. Da sich allerdings Fibrin und Thrombozyten mit der HE-

Färbung nicht voneinander unterscheiden lassen, wurden diese als gemeinsame Areale zusammengefasst. Im Anschluss an die Färbung wurden die Schnitte mit hoher Auflösung (x40) gescannt und für die späteren Analysen digitalisiert.

3.4.2 Quantitative Analyse der histologischen Zusammensetzung

Für die quantitative Analyse der histologischen Zusammensetzung wurde das Programm Orbit Image Analysis (Version 3.64, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Schweiz) verwendet.⁹² Hierbei handelt es sich um ein derzeit zum Download frei verfügbares Programm, welches auf einer semi-automatischen Segmentierung basiert.⁹³ Für die Analyse wurden die digitalisierten HE-Schnitte verwendet.

Vorab der Analyse wurde das Thrombus-Material auf den digitalisierten HE-Schnitten gesichtet und auf die Qualität hin überprüft. Von den 77 histologisch untersuchten Thromben wurde in 21 Fällen das gesamte Thrombus-Material quantitativ analysiert. In 56 Fällen wurde nur ein repräsentativer Schnitt für die Analyse ausgewählt.

Im ersten Schritt wurde mithilfe der Funktion „Exclusion Model“, das zu untersuchende Material ausgewählt und der Hintergrund des Objektträgers von der Analyse ausgeschlossen. Bereiche mit überlappenden Thrombus-Material, verschmierter Färbung, Verunreinigungen der Schnitte durch Staubpartikel oder eine hohe Brüchigkeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen (s. Abbildung 18). Dies erfolgte entweder manuell über das Einzeichnen der ROI oder in einem Zwischenschritt durch eine zweite „Exclusion“-Funktion, was in 36 Fällen nötig gewesen war.

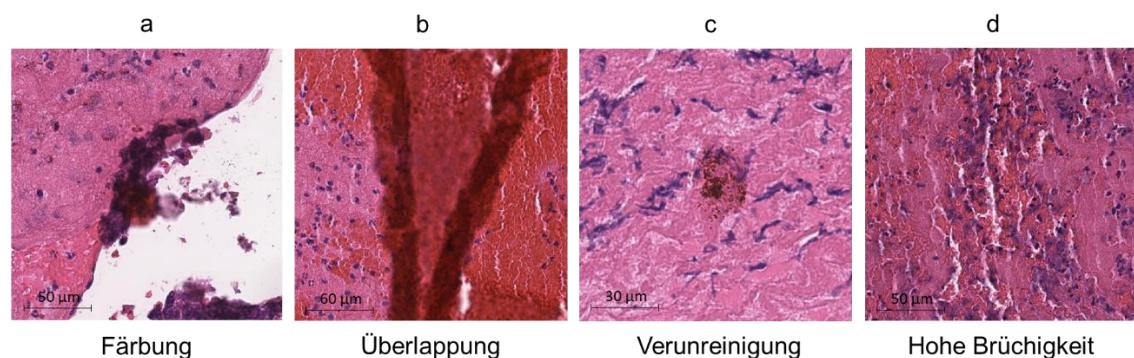


Abbildung 18: Limitationen in der histologischen Analyse.

Im zweiten Schritt wurden die drei Hauptkomponenten des Thrombus, nämlich RBC, WBC und F/T, im Rahmen der „Classification“ definiert. Hierbei wurden drei bis fünf unterschiedliche Bereiche für die jeweils drei Komponenten ausgewählt und möglichst nahe ihrer Grenzen zu den anderen Thrombus-Bestandteilen eingezeichnet. Somit lernte der Algorithmus die Unterscheidung der verschiedenen Bestandteile.

Die abschließende quantitative Analyse erfolgte automatisch anhand der erlernten Segmentierung und die prozentuale Verteilung der Hauptkomponenten wurde berechnet.

Die quantitative Auswertung der Analyse eines Thrombus ist in Abbildung 19 dargestellt.

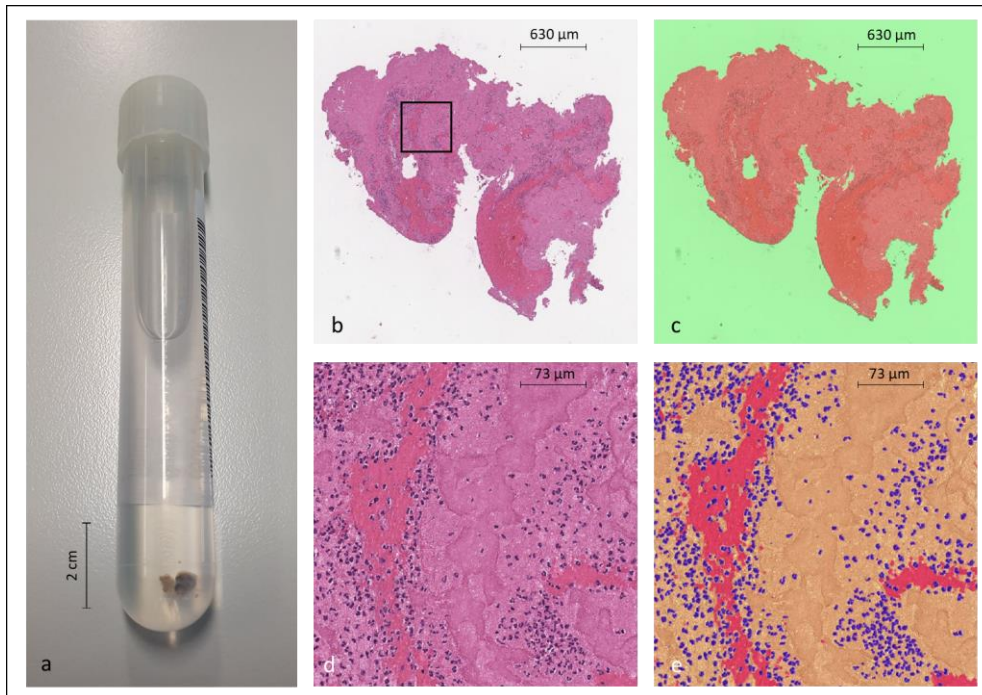


Abbildung 19: Histologische Analyse eines Thrombus.

Darstellung der histologischen Analyse eines Thrombus:

16 % RBC, 12 % WBC und 72 % F/T.

a. Extrahierter Thrombus in einem Formalin-gefülltem Röhrchen.

b - e Histologische Analyse des HE-gefärbten und digitalisierten Thrombus.

b + c Übersichtsaufnahmen des Thrombus-Materials vor (b) und nach (c) der Segmentierung mit „Exclusion“ des Hintergrundes (grün).

d + e Nahaufnahmen des in b markierten Areals vor (d) und nach (e) der Segmentierung in RBC (rot), WBC (blau) und F/T (gelb).

3.4.3 Zusammenhang der histologischen Zusammensetzung mit der Ätiologie

Im Anschluss wurden die Ergebnisse der histologischen Zusammensetzung mit den TOAST-Gruppen verglichen. Zwei Thromben wurden für diese Assoziationsanalysen ausgeschlossen, da nur für 77 Thromben die Ätiologie des Schlaganfalls bekannt war und ein Thrombus der 78 Thromben nicht histologisch untersucht wurde. Demnach wurden für 76 Thromben die histologische Zusammensetzung des Thrombus in Abhängigkeit der Pathogenese des AIS quantifiziert sowie Gemeinsamkeiten und

Unterschiede in der histologischen Zusammensetzung der Thromben zwischen den TOAST-Gruppen evaluiert.

3.5 Weiterführende Analysen

3.5.1 Analyse der DE-CT basierten Daten in Abhängigkeit der Histologie

Um aufzuzeigen, inwiefern die DE-CT basierte MMZ der Thromben mit der histologisch ausgewerteten Zusammensetzung übereinstimmt, wurden die Ergebnisse einerseits graphisch als auch rechnerisch mithilfe Korrelationsanalysen ausgewertet. Hierfür wurden 60 Thromben, zu denen die DE-CT basierte Material-Zerlegung sowie die histologische Zusammensetzung untersucht wurden, analysiert.

In einem weiteren Schritt wurden die bildgebenden Informationen aus der DE-CT mit den Daten der histologischen Zusammensetzung der Thromben verglichen. Hierbei wurden die Thromben nach der dominierenden histologischen Hauptkomponente in folgende drei Gruppen aufgeteilt: RBC-reiche (RBC-Anteil $\geq 60\%$), F/T-reiche (F/T-Anteil $\geq 60\%$) und gemischte Thromben. Anschließend wurde die Lagerungszeit (in Stunden), die Abschwächung (in HU) und die Effektive Kernladungszahl Z in Abhängigkeit der drei Untergruppen untersucht. Um den Einfluss der histologischen Zusammensetzung auf die Informationen der DE-CT weiter zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen zwischen den drei histologischen Hauptkomponenten mit der Abschwächung und der Effektiven Kernladungszahl Z durchgeführt.

Zudem wurde die gemessene Jod-Konzentration (in mg/ml) sowohl in der DE-CT basierten MMZ als auch die mittlere Jod-Konzentration aus den drei gemessenen ROI im ISP erhoben. Die Werte wurden im Anschluss mit der Histologie verglichen. Hierbei wurden zum einen Korrelationsanalysen mit den histologischen Parametern durchgeführt als auch diese Ergebnisse graphisch veranschaulicht. Eine gemessene Jod-Konzentration von über 5 mg/ml im ISP sowie eine Jod-Konzentration von über 0,660 mg/ml in der MMZ wurden als valide Werte definiert.

3.5.2 Vergleichsanalysen der interventionellen Parameter und des klinischen Outcomes mit der Ätiologie und Histologie

Abschließend wurden Vergleichsanalysen durchgeführt, um ein besseres Verständnis eines möglichen Einflusses von der Ätiologie des AIS und von der histologischen Zusammensetzung der Thromben auf die Durchführung und den Erfolg der interventionellen Therapie und das klinische Outcome der Patienten zu erhalten.

Hierbei wurden die folgenden interventionellen Parameter, nämlich Rekanalisierungszeit, Anzahl der Manöver und der postinterventionelle TICI-Score sowie die beiden Parameter zu der Evaluation des klinischen Outcomes, der NIHSS-

Score und der mRS-Score 90 Tage nach der Intervention, in Abhängigkeit der Ätiologie und der Histologie untersucht.

3.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das SPSS Programm (IBM SPSS Statistics, Version 27) verwendet. Alle Tests wurden zweiseitig getestet und ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die deskriptive Statistik wurde zu allen für diese Arbeit relevanten demographischen, klinischen und interventionellen Parametern sowie zu den Ergebnissen der histologischen und bildgebenden Analysen untersucht.

Für die Beurteilung der Normalverteilung wurden der Shapiro-Wilk-Test sowie Histogramme zu der graphischen Analyse verwendet. In Abhängigkeit der Verteilung wurden parametrische und nicht-parametrische Tests durchgeführt. Bei Korrelationsanalysen wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bei normalverteilten Daten angewendet und der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient bei nicht-parametrischen Daten genutzt.

Für die Berechnung von Gruppendifferenzen hinsichtlich der histologischen Zusammensetzung zwischen den TOAST-Gruppen wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im paarweisen Vergleich der histologischen Zusammensetzung der jeweils zwei TOAST-Gruppen 1 und 4 sowie 2 und 5 wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet.

In Korrelationsanalysen wurden die Ergebnisse der quantitativen Zusammensetzung der Thromben mittels MMZ mit der histologischen Analyse als Referenzmethode verglichen. Des Weiteren wurde die histologische Zusammensetzung mit bildgebenden Parametern korreliert. Gruppendifferenzen zwischen den DE-CT Parametern und der Zusammensetzung der Thromben wurden mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test analysiert.

Zusätzlich wurden Korrelationsanalysen zwischen den gemessenen Jod-Konzentrationen und der histologischen Zusammensetzung durchgeführt. Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse der Reihenmessungen für die Beurteilung der Veränderung der Jod-Konzentration und der Abschwächung im zeitlichen Verlauf graphisch in Streudiagrammen dargestellt.

Abschließend wurden Analysen zum Vergleich von den interventionellen Parametern und dem klinischen Outcome mit der Schlaganfallursache und der histologischen Zusammensetzung der Thromben durchgeführt. Bei ordinal skalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, bei metrischen Daten der Gruppentest nach Mann-Whitney-U sowie Korrelationsanalysen verwendet.

Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden Boxplot-Diagramme für die Veranschaulichung von Gruppenunterschieden sowie Streudiagramme für die Darstellung von Korrelationsanalysen erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

4.1.1 Patientenbezogene Daten

Die deskriptive Auswertung der patientenbezogenen demographischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Zu beachten ist, dass im Zeitraum dieser Arbeit drei der 78 Patienten zweimalig ein Schlaganfallereignis erlitten haben, weswegen die demographischen Daten in Tabelle 9 sowohl für alle Patienten mit einem AIS (n=78) als auch für alle Patienten mit dem Erstereignis eines AIS (n=75) evaluiert wurden.

Die 75 Patienten mit einem einmaligen AIS hatten ein mittleres Alter von 76 Jahren und einen Frauenanteil von 59 % (44/75).

Die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 66 % und das Vorhofflimmern mit einem Anteil von 47 % waren die häufigsten zugrundeliegenden Risikofaktoren bei den Patienten mit einem einmaligen AIS-Ereignis.

Tabelle 9: Patientenbezogene Charakteristika für alle Patienten mit einem AIS sowie Patienten mit einem einmaligen AIS-Ereignis.

Patienten Charakteristika	Alle Patienten mit AIS	Patienten mit einmaligen AIS-Ereignis
Demographische Daten		
Patienten, <i>n</i>	78	75
Alter, Jahre, <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	76 ± 12 (46 – 96)	76 ± 12 (46 – 96)
Geschlecht, <i>n</i> [Männer/Frauen]	33 / 45	31 / 44
Risikofaktoren, <i>n</i> (%)		
Vorhofflimmern (n=77 / 74)	37 (48 %)	35 (47 %)
Arterielle Hypertonie (n=73 / 70)	48 (66 %)	46 (66 %)
Diabetes mellitus (n=75 / 72)	23 (31 %)	21 (29 %)
Hyperlipidämie (n=74 / 71)	14 (19 %)	14 (20 %)
Nikotinabusus (n=39 / 38)	20 (51 %)	20 (53 %)
Stroke oder TIA in der Vorgeschichte (n=75 / 72)	18 (24 %)	16 (22 %)

In Tabelle 10 ist die Analyse der genauen Verschlusslokalisation und das Ausmaß des klinischen Beschwerdebildes im Rahmen des AIS dargestellt.

Die häufigste Lokalisation des Gefäßverschlusses befand sich im M1-Abschnitt der A. cerebri media (47 %), gefolgt von der A. carotis interna und dem Karotis-T als zweithäufigste Lokalisation (18 %).

Die Patienten erreichten einen medianen NIHSS-Score präinterventionell von 15 Punkten und postinterventionell von 8 Punkten. Der Grad der Behinderung wurde 90 Tage nach der interventionellen Therapie erhoben und 43 von 66 Patienten (65 %) erreichten einen mRS-Score von mehr als 2 Punkten.

Tabelle 10: Krankheitsspezifische Parameter aller Patienten mit einem AIS.

AIS Parameter	Alle Patienten (n=78)
Lokalisation des Gefäßverschlusses	
Verschlussseite (n=75), n [rechts/links]	36 / 39
Arterielle Verschlüsse (n=78), n (%)	
ACI / Karotis-T	14 (18 %)
M1	37 (47 %)
M2	12 (15 %)
Kombiniert ACI und M1	8 (10 %)
A2	2 (3 %)
Vertebrobasilar	5 (6 %)
Klinische Symptomatik	
NIHSS-Score, Median (Range)	
Präinterventionell (n=75)	15 (1 – 42)
Postinterventionell (n=72)	8 (0 – 42)
Differenz Prä-Post-Interventionell (n=71)	-5 (-24 – 34)
mRS-Score 90 Tage (n=66), n (%)	
0 – 2	23 (35 %)
> 2	43 (65 %)

4.1.2 Interventionsparameter

Die Analyse der Interventionsparameter wurde für 77 Patienten durchgeführt und ist in Tabelle 11 zusammengefasst. Bei der notfallmäßig durchgeführten Intervention des iatrogen verursachten Schlaganfalls im Rahmen einer interventionellen Versorgung einer Aneurysmablutung sind keine interventionellen Parameter dokumentiert worden und wurden daher in der Analyse nicht berücksichtigt.

35 % der Patienten erhielten im Rahmen der notfallmäßigen Therapie eine intravenöse Thrombolyse als Bridging-Therapie. Die Mehrheit der Patienten wurde unter Allgemeinanästhesie (96 %) mit einer Kombination aus Stent-Retriever-, Aspiration- und

Ballon-Guide-Katheter-Verfahren therapiert. Durchschnittlich erforderte die Intervention zwei Manöver sowie eine mittlere Gesamt-Interventionszeit von 64 min und eine mittlere Rekanalisierungszeit von 33 min. Ein funktionell gutes Ergebnis von einem TICI-Score 2b oder besser konnte in 71 Fällen (92 %) erreicht werden. Des Weiteren erforderte die Intervention bei 18 % der Patienten eine dauerhafte Stent-Einlage im extrakraniellen Verlauf der A. carotis interna.

Postinterventionell entwickelten 35 von 76 Patienten (46 %) eine hämorrhagische Transformation im Bereich der Schlaganfallherde sowie 9 von 76 Patienten (12 %) eine SAB.

Tabelle 11: Interventionelle Parameter für alle Patienten.

Interventionelle Parameter	Alle Patienten (n=77)
ASPECT-Score (n=61), <i>Median (Range)</i>	8 (1 – 10)
Intravenöse Bridging-Thrombolyse (n=77), <i>n (%)</i>	27 (35 %)
Narkose (n=77), <i>n (%)</i>	
Sedierung	2 (3 %)
Allgemeinanästhesie	74 (96 %)
Sekundäre Intubationsnarkose	1 (1 %)
Interventionszeiten, min, <i>Median (Range)</i>	
Rekanalisierungszeit (Intrakranielle Serie – TICI 2b), (n=72)	33 (9 – 249)
Gesamt-Interventionszeit (Leistenstich – Abschlusserie), (n=76)	64 (17 – 321)
Postinterventioneller TICI-Score (n=77), <i>n (%)</i>	
TICI 2b oder besser	71 (92 %)
TICI 2a oder weniger	6 (8 %)
Anzahl der Manöver (n=77), <i>n, Median (Range)</i>	2 (1 – 8)
Interventionelles Katheter-Verfahren, <i>n (%)</i>	
Alleinige Aspiration erfolgreich (n=76)	4 (5 %)
Stent-Retriever-Verfahren (n=77)	73 (95 %)
Ballon-Guide-Katheter (n=77)	71 (92 %)
Dauerhafter Stent extrakraniell (n=77), <i>n (%)</i>	14 (18 %)
Postinterventioneller Verlauf (n=76), <i>n (%)</i>	
Hämorrhagische Transformation	35 (46 %)
SAB	9 (12 %)

4.1.3 Ätiologie des AIS

Die wahrscheinlichste Ursache des AIS wurde anhand der TOAST-Klassifikation eruiert und ist für 77 Patienten in der Tabelle 12 aufgeführt. Demnach zeigten sich mit 36

Ereignissen die kardioembolischen (TOAST 2) Schlaganfälle als größte Gruppe. Des Weiteren wurden sieben als makroangiopathisch (TOAST 1), 28 als kryptogen (TOAST 5) und sechs als Schlaganfallereignisse anderer Ätiologie (TOAST 4) bestimmt. Zu der TOAST-Gruppe 4 zählten drei Dissektionen, zwei In-Stent-Thrombosen und eine Embolie aufgrund eines persistierenden Foramen ovale.

Bei einem der 78 Patienten konnte keine Analyse der Ätiologie durchgeführt werden, da das Schlaganfallereignis zu keiner der TOAST-Gruppen zugeordnet werden konnte. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit einem thrombotischen Gefäßverschluss im M1-Segment und begleitenden Vasospasmen, bei dem es zu einem iatrogen verursachten AIS postinterventionell nach Coiling eines rupturierten, intrakraniellen Aneurysmas gekommen ist.

Tabelle 12: Schlaganfallursache anhand der TOAST-Klassifikation.

Stroke Ätiologie (TOAST-Gruppe), (n=77)	Werte, n (%)
Makroangiopathie (TOAST 1)	7 (9 %)
Kardioembolie (TOAST 2)	36 (47 %)
Andere Ätiologie (TOAST 4)	6 (8 %)
Dissektion	3 (4 %)
In-Stent-Thrombose	2 (3 %)
Persistierendes Foramen ovale	1 (1 %)
Kryptogen (TOAST 5)	28 (36 %)

In der Tabelle 13 sind die demographischen Patientendaten und kardiovaskulären Risikofaktoren aufgeteilt nach den TOAST-Gruppen zusammengefasst.

Hierbei ergab sich, dass innerhalb der TOAST-Gruppe 1 die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie mit jeweils 86 % sowie Diabetes mellitus mit 57 % als häufigste Risikofaktoren vorzuweisen waren und jeweils als spezifische Risikofaktoren die Atherosklerose begünstigen können.

Die kardioembolische Gruppe bildete im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 80 Jahren den höchsten Altersdurchschnitt und wies mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer (72 %) auf. Zudem erwies sich, dass Vorhofflimmern mit 86 % ein häufiger Risikofaktor war. Außerdem litten 69 % der Patienten an einer arteriellen Hypertonie, während Diabetes mellitus (25 %) und Hyperlipidämie (6 %) in dieser Gruppe seltenere Risikofaktoren waren.

Die Gruppe der Schlaganfälle anderer Ursache hatte mit 6 Patienten nur eine sehr geringe Fallzahl, doch zeigte wie zu erwarten den jüngsten Altersgipfel mit einem Altersdurchschnitt von 60 Jahren. Typische kardiovaskuläre Risikofaktoren waren seltener verbreitet.

Bei den kryptogenen Thromben präsentierte etwa jeder fünfte Patient Vorhofflimmern (18 %), weshalb in diesen Fällen dem AIS eine kardiale Ursache zugrunde liegen könnte. Relevante Risikofaktoren innerhalb dieser Gruppe sind die arterielle Hypertonie mit 68 % von 25 befragten Patienten und Nikotinkonsum mit 79 % von 14 befragten Patienten. Arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum begünstigen die Entstehung von Atherosklerose. Interessanterweise haben bereits ein Drittel der Patienten (33 %) innerhalb dieser Gruppe einen AIS oder eine TIA in der medizinischen Vorgeschichte erlitten.

Tabelle 13: Demographische Patientendaten und kardiovaskuläre Risikofaktoren nach TOAST-Gruppen.

Ätiologie nach TOAST	TOAST 1	TOAST 2	TOAST 4	TOAST 5
Demographische Daten				
Patienten, <i>n</i> (%)	7 (9 %)	36 (47 %)	6 (8 %)	28 (36 %)
Alter, Jahre, <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	78 ± 6 (68 – 85)	80 ± 12 (46 – 96)	60 ± 9 (49 – 73)	74 ± 12 (46 – 93)
Geschlecht, <i>n</i> [Männer/ Frauen]	4 / 3	10 / 26	4 / 2	15 / 13
Risikofaktoren, <i>n</i> (%)				
Vorhofflimmern	1 von 7 (14 %)	31 von 36 (86 %)	0 von 6 (0 %)	5 von 28 (18 %)
Arterielle Hypertonie	6 von 7 (86 %)	24 von 35 (69 %)	1 von 6 (17 %)	17 von 25 (68 %)
Diabetes mellitus	4 von 7 (57 %)	9 von 36 (25 %)	1 von 6 (17 %)	9 von 26 (35 %)
Hyperlipidämie	6 von 7 (86 %)	2 von 35 (6 %)	0 von 6 (0 %)	6 von 26 (23 %)
Nikotinabusus	1 von 4 (25 %)	7 von 20 (35 %)	1 von 1 (100 %)	11 von 14 (79 %)
Stroke oder TIA in der Vorgeschichte	3 von 7 (43 %)	6 von 35 (17 %)	0 von 6 (0 %)	9 von 27 (33 %)

4.2 Histologische Analyse

4.2.1 Quantitative Zusammensetzung der Thromben

Die Thromben von Patienten mit einem AIS bestehen aus den drei Hauptkomponenten RBC, WBC und F/T-Arealen. Die quantitative Zusammensetzung aller histologisch untersuchten Thromben (*n*=77) ist in der Abbildung 20 dargestellt. Hierbei zeigte sich ein sehr buntes Bild histologisch verschieden zusammengesetzter Thromben.

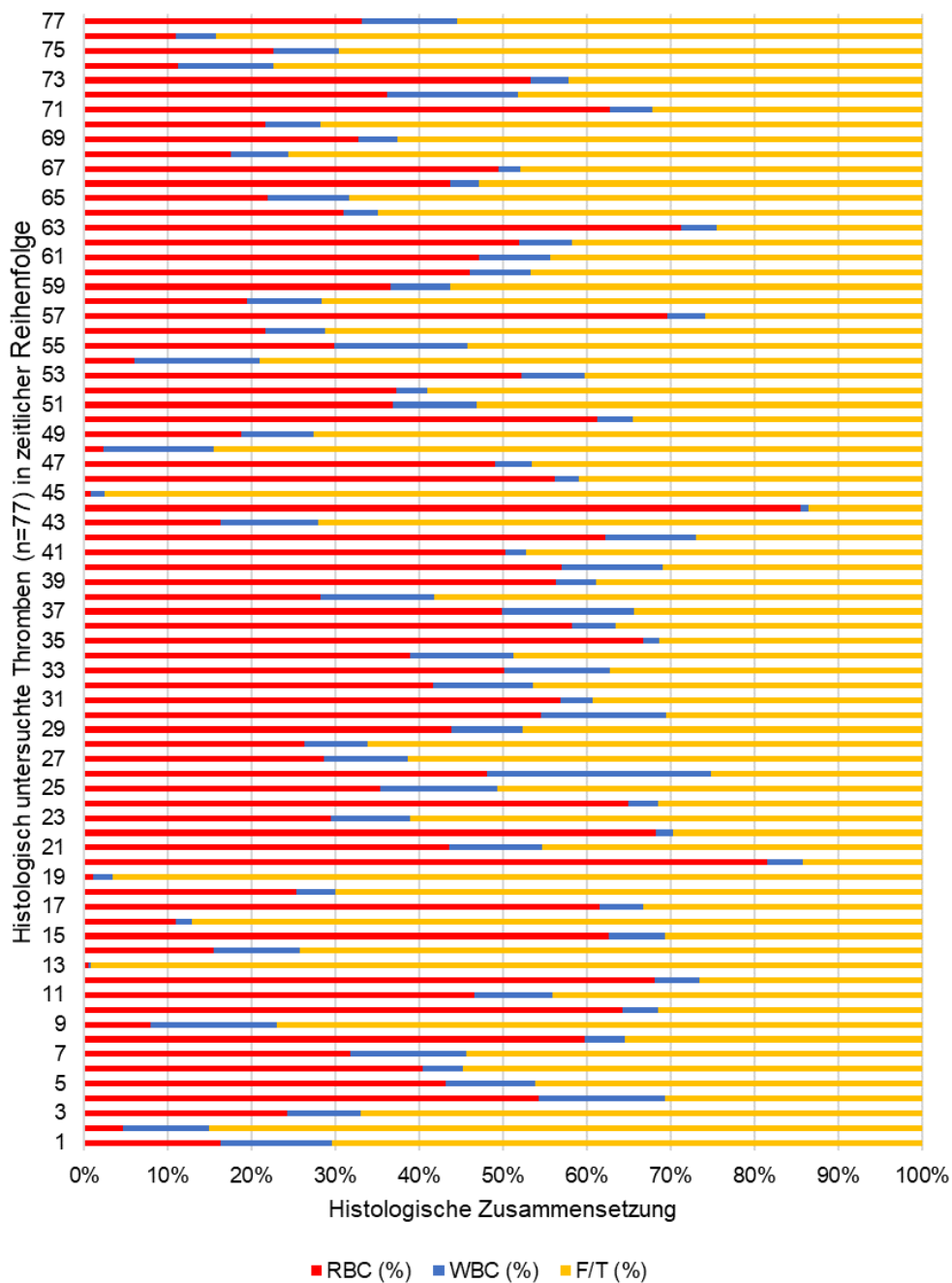


Abbildung 20: Histologische Zusammensetzung von 77 Thromben.

Zusammenfassung der histologischen Zusammensetzung aus den drei Hauptkomponenten, RBC, WBC und F/T-Arealen aller histologisch untersuchten Thromben (n=77) in zeitlicher Reihenfolge.

Bei der quantitativen Analyse der Thromben-Zusammensetzung zeigte sich, dass diese vor allem aus F/T-Arealen mit einer mittleren prozentualen Verteilung von 52 % sowie RBC mit einer mittleren prozentualen Verteilung von 40 % zusammengesetzt waren (s.

Tabelle 14). Die WBC nahmen mit einer mittleren Verteilung von 8 % einen geringeren Anteil an der Zusammensetzung der Thromben ein.

Zudem wurden die Thromben in Abhängigkeit der dominierenden Hauptkomponente in folgende drei Gruppen eingeteilt: 14 RBC-reiche Thromben (RBC-Anteil ≥ 60 %), 27 F/T-reiche Thromben (F/T-Anteil ≥ 60 %) und 36 Gemischte Thromben, welche die größte Gruppe ausmachten.

Tabelle 14: Mittlere histologische Zusammensetzung der Thromben und Zuordnung in Gruppen in Abhängigkeit der dominierenden Hauptkomponente.

Histologische Zusammensetzung der Thromben (n=77)	Werte
Hauptkomponenten (%), <i>Mittelwert $\pm$ Standardabweichung</i> (Range)	
RBC	40 $\pm$ 21 (1 – 85)
F/T-Areale	52 $\pm$ 20 (14 – 99)
WBC	8 $\pm$ 5 (0,3 – 27)
Dominanz, <i>n</i> (%)	
RBC-reiche Thromben	14 (18 %)
F/T-reiche Thromben	27 (35 %)
Gemischte Thromben	36 (47 %)

Bei der Testung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test zeigte sich eine Normalverteilung bei den RBC ($p = 0,20$) und den F/T-Arealen ($p = 0,08$), während die WBC ($p = 0,001$) nicht normalverteilt waren.

4.2.2 Histologische Zusammensetzung in Abhängigkeit der Ätiologie

Die mittlere histologische Zusammensetzung der Thromben wurde in Abhängigkeit der Ätiologie des AIS für 76 Thromben analysiert, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den vier in dieser Studie untersuchten TOAST-Gruppen aufzuzeigen. In der Abbildung 21 ist die mittlere histologische Zusammensetzung für jede TOAST-Gruppe dargestellt, jeweils mit einem Beispiel eines histologischen Schnitts.

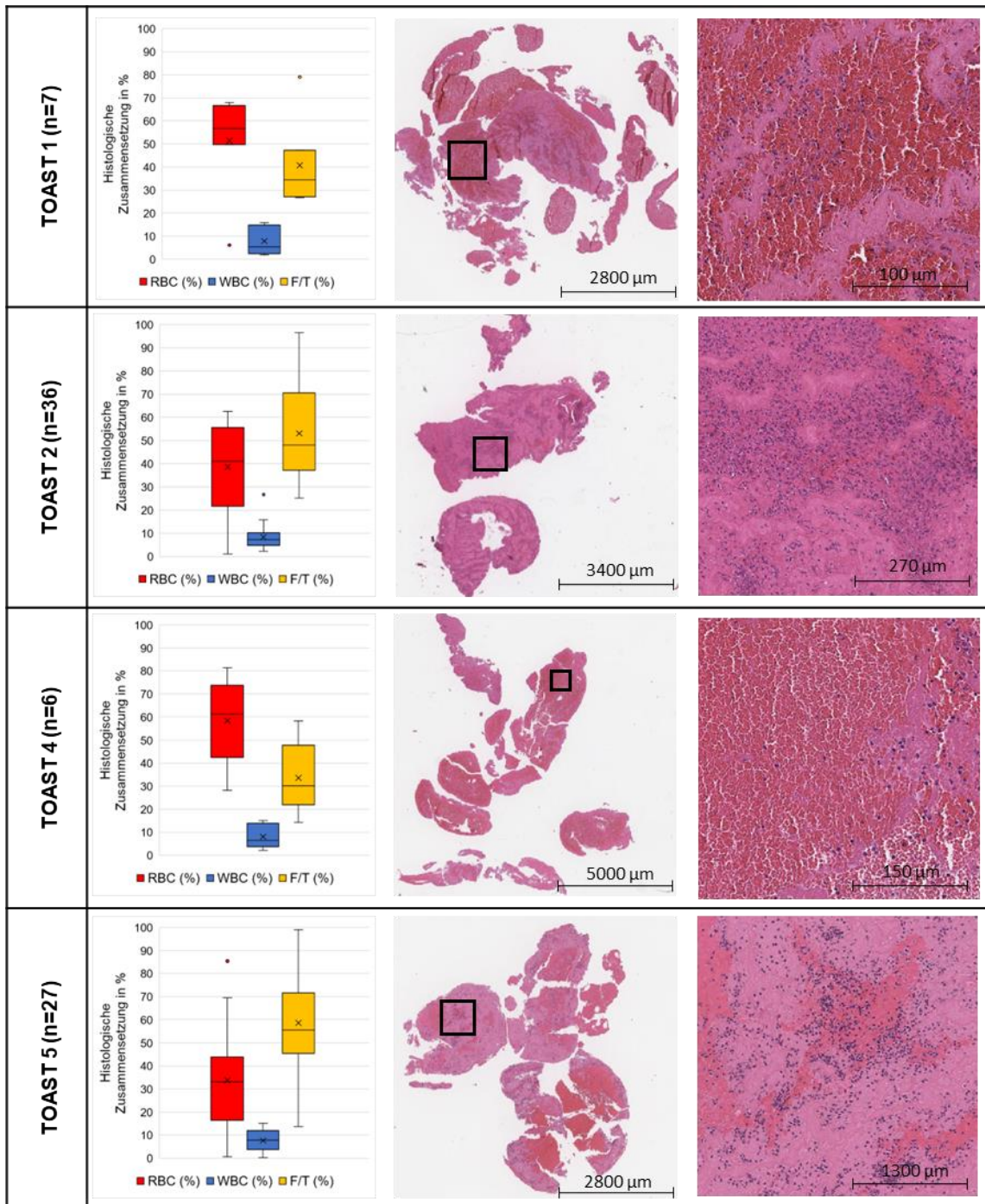


Abbildung 21: Histologische Zusammensetzung der Thromben (n=76) in Abhängigkeit der TOAST-Gruppe.

Spalte 1: Boxplot der histologischen Verteilung in die drei Hauptkomponenten: RBC, WBC und F/T-Areale.

Spalte 2: Histologischer Schnitt eines beispielhaften Thrombus.

Spalte 3: Vergrößerung des in Spalte 2 markierten Areals (schwarzes Quadrat).

Die Abbildung ist modifiziert nach ⁹⁴.

Auf den ersten Blick zeigten die TOAST-Gruppen 1 und 4 sowie 2 und 5 untereinander Ähnlichkeiten. Im paarweisen Gruppenvergleich der TOAST-Gruppen 1 und 4 sowie der TOAST-Gruppen 2 und 5 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der histologischen Zusammensetzung für alle drei Hauptkomponenten nachgewiesen werden (s. Tabelle 15). Demnach wurden die Gruppen 1 und 4 zu einer gemeinsamen Gruppe der nicht-kardioembolischen Thromben zusammengefasst.

Tabelle 15: Paarweiser Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der TOAST-Gruppe im Test nach Mann-Whitney-U.

Gruppenvergleich	RBC (%), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	F/P (%), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	WBC (%), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
TOAST 1 vs. 4			
TOAST 1 (n=7)	51 $\pm$ 21	41 $\pm$ 18	8 $\pm$ 6
TOAST 4 (n=6)	58 $\pm$ 19	34 $\pm$ 16	8 $\pm$ 5
p-Wert	0,53	0,45	0,95
TOAST 2 vs. 5			
TOAST 2 (n=36)	39 $\pm$ 18	53 $\pm$ 19	8 $\pm$ 5
TOAST 5 (n=27)	34 $\pm$ 22	59 $\pm$ 21	8 $\pm$ 5
p-Wert	0,26	0,24	0,61

Im darauffolgenden wurden die nicht-kardioembolischen Thromben mit den kardioembolischen und kryptogenen Thromben hinsichtlich der histologischen Verteilung der Hauptkomponenten im Gruppenvergleich untersucht (s. Tabelle 16).

Die aus den TOAST-Gruppen 1 und 4 gemischte Gruppe der nicht-kardioembolischen Thromben erwies statistisch signifikant höhere RBC-Anteile als kardioembolische ($p = 0,04$) und kryptogene Thromben ($p = 0,01$) sowie statistisch signifikant niedrigere F/T-Anteile als in der TOAST-Gruppe 2 ($p = 0,03$) und in der TOAST-Gruppe 5 ($p = 0,01$). Bei der Untersuchung der WBC-Anteile zeigten sich keine Unterschiede im Gruppenvergleich. Die histologischen Zusammensetzungen der nicht-kardioembolischen, kardiogenen und kryptogenen Thromben sind graphisch in Abbildung 22 dargestellt.

Tabelle 16: Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Kruskal-Wallis-Test.

Gruppenvergleich	RBC (%), Mittelwert ± Standard- abweichung	F/P (%), Mittelwert ± Standard- abweichung	WBC (%), Mittelwert ± Standard- abweichung
TOAST 1+4 vs. 2			
TOAST 1+4 (n=13)	55 ± 20	37 ± 17	8 ± 5
TOAST 2 (n=36)	39 ± 18	53 ± 19	8 ± 5
p-Wert	0,04*	0,03*	0,78**
TOAST 1+4 vs. 5			
TOAST 1+4 (n=13)	55 ± 20	37 ± 17	8 ± 5
TOAST 5 (n=27)	34 ± 22	59 ± 21	8 ± 5
p-Wert	0,01*	0,01*	0,78**

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

** Die Verteilung der WBC zeigte im Gruppenvergleich der TOAST-Gruppen keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied

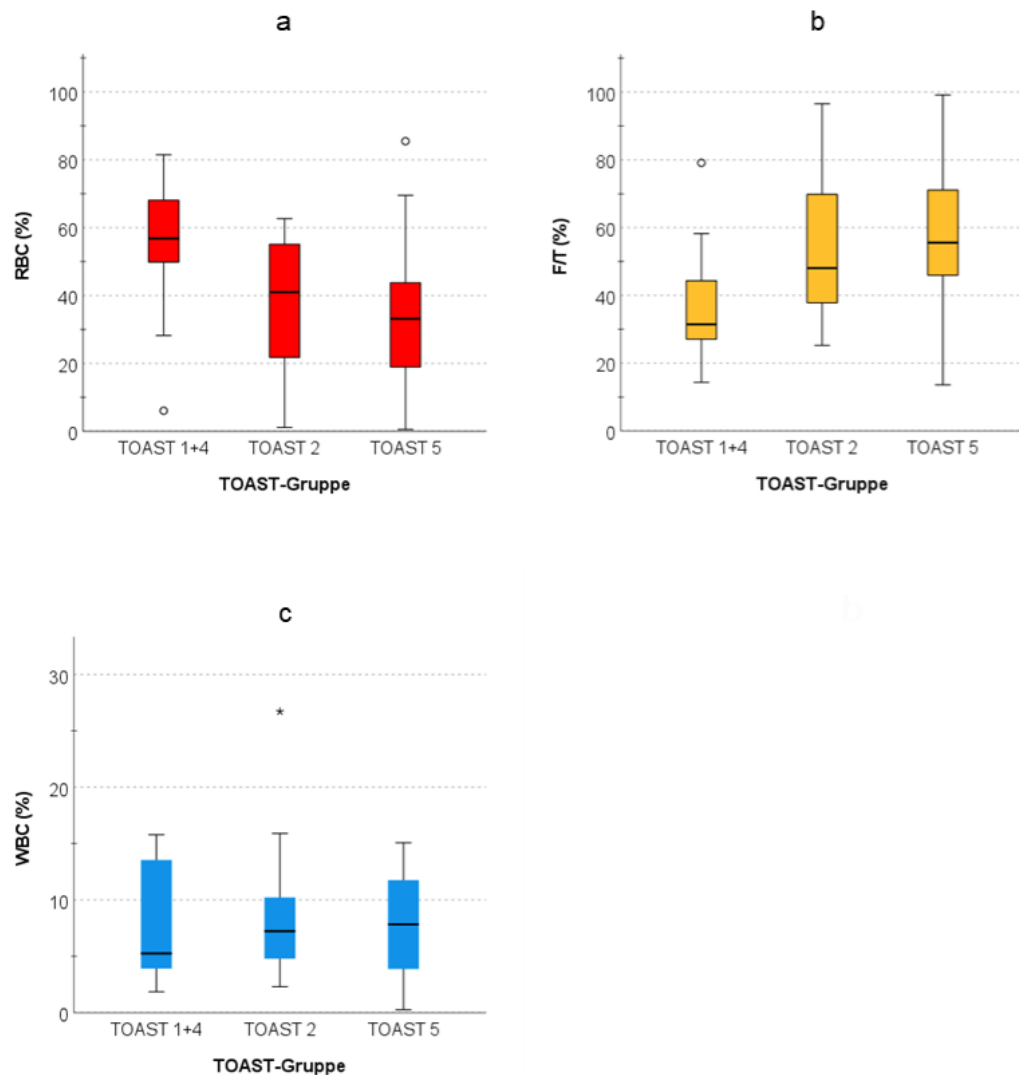


Abbildung 22: Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit der Schlaganfallursache gemäß der TOAST-Klassifikation im Kruskal-Wallis-Test.

Gruppenvergleich der histologischen Zusammensetzung zwischen nicht-kardioembolischen (TOAST 1+4), kardioembolischen (TOAST 2) und kryptogenen (TOAST 5) Thromben im Kruskal-Wallis-Test. Darstellung der histologischen Verteilung in a. RBC, b. F/T-Areale und c. WBC.

Die Abbildung ist modifiziert nach ⁹⁴.

4.3 Dual-Energy CT

4.3.1 Quantitative Zusammensetzung der Multi-Material-Zerlegung

In der Tabelle 17 sind die Thromben-Charakteristika der DE-CT basierten MMZ für 60 Thromben zusammengefasst.

Wie bereits bei der histologischen Auswertung zeigte sich ebenfalls in der MMZ, dass die Thromben aus den drei Hauptkomponenten F/T mit einem Anteil von 52 %, RBC mit

einem Anteil von 40 % sowie WBC mit einem Anteil von 8 % aufgebaut waren und demnach ein vergleichbares heterogenes Muster wie in der histologischen Analyse zeigten.

Bei Betrachtung der Jod-Konzentration aller gescannten Thromben (n=60) zeigte sich eine mittlere Jod-Konzentration von 0,3 mg/ml und bei den Jod-Positiven Thromben (n=47) eine mittlere Jod-Konzentration von 0,4 mg/ml. Da allerdings Werte erst mit einer mittleren Jod-Konzentration über 0,660 mg/ml als valide definiert wurden, konnten nur fünf Thromben mit validen Jod-Konzentrationen mit einer mittleren Jod-Konzentration von 1,0 mg/ml gemessen werden.⁸⁸

Mit einem mittleren Anteil von 34 % nahm Formalin einen großen Anteil an der MMZ ein. Dies verdeutlichte, dass die Messung dieses Materials bei der Auswertung mitberücksichtigt werden muss. Zudem erwies sich, dass die Thromben eine große Variabilität in ihrer Größe aufwiesen und in dieser Arbeit Thromben mit einem mittleren Volumen von 26 mm³ und einem maximalen Volumen von 621 mm³ gemessen wurden.

Tabelle 17: Thromben-Charakteristika in der MMZ.

Thromben-Charakteristika in der MMZ	Alle Thromben (n=60)
Histologische Parameter	
RBC-Anteil (%), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	40 ± 21 (1 – 86)
F/T-Anteil (%), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	52 ± 20 (14 – 99)
WBC-Anteil (%), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	8 ± 5 (0,3– 27)
Jod-Parameter	
Jod-Konzentration mg/ml für alle Thromben (n=60), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	0,3 ± 0,3 (0 – 1,2)
Jod-Konzentration mg/ml für alle Jod-Positiven Thromben (n=47), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	0,4 ± 0,3 (0 – 1,2)
Jod-Konzentration mg/ml für alle validen Jod-Positiven Thromben (n=5), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	1,0 ± 0,2 (0,7 – 1,2)
Zusätzliche Parameter	
Formalin-Anteil (%), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	34 ± 3 (25 – 41)
Volumen der Thromben (mm ³), <i>Mittelwert ± Standardabweichung (Range)</i>	26 ± 91 (0,3 – 621)

Bei der Testung auf die Verteilung der Daten nach Shapiro-Wilk zeigte sich, dass RBC (p=0,42), F/T-Areale (p = 0,31), die Effektive Kernladungszahl Z (p = 0,05) und der

Formalin-Anteil ($p = 0,47$) eine Normalverteilung der Daten aufwiesen, während WBC ($p = 0,01$), die Lagerungszeit ($p < 0,001$), die Abschwächung ($p = 0,001$), die Jod-Konzentration gemessen im ISP ($p < 0,001$) und in der MMZ ($p < 0,001$) sowie das Volumen der Thromben ($p < 0,001$) nicht normalverteilt waren.

4.3.2 Vergleich der Multi-Material-Zerlegung mit der Histologie

Bei der Untersuchung der Übereinstimmung der DE-CT basierten MMZ mit der histologisch ausgewerteten Zusammensetzung der 60 Thromben konnten starke Korrelationen bei den RBC und F/T sowie eine moderate Korrelation bei WBC gemäß der Einteilung nach Cohen nachgewiesen werden.⁹⁵

Die Auswertung der Korrelationsanalysen ist der Tabelle 18 zu entnehmen. Hierbei zeigten sich folgende Korrelationskoeffizienten für RBC ($r = 0,54$, $p < 0,001$), für F/T ($r = 0,54$, $p < 0,001$) und für WBC ($r = 0,31$, $p = 0,02$).

Tabelle 18: Korrelation der DE-CT basierten und der histologischen Zusammensetzung der Thromben.

Korrelations- analysen (n=60)	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
RBC (%) in DE-CT	0,54	< 0,001*	- 0,51	< 0,001*	- 0,14	0,30
F/T (%) in DE-CT	- 0,49	< 0,001*	0,54	< 0,001*	0,09	0,50
WBC (%) in DE-CT	- 0,08	0,57	0,02	0,87	0,31	0,02*

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

Die Tabelle ist modifiziert nach ⁹⁴.

Für eine bessere Vorstellung der Korrelationen sind die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmodalitäten graphisch in Abbildung 23 dargestellt. Die Diagonale symbolisiert jeweils für die drei Hauptkomponenten die idealen Werte bei einer exakten Übereinstimmung der zwei Untersuchungsmodalitäten.

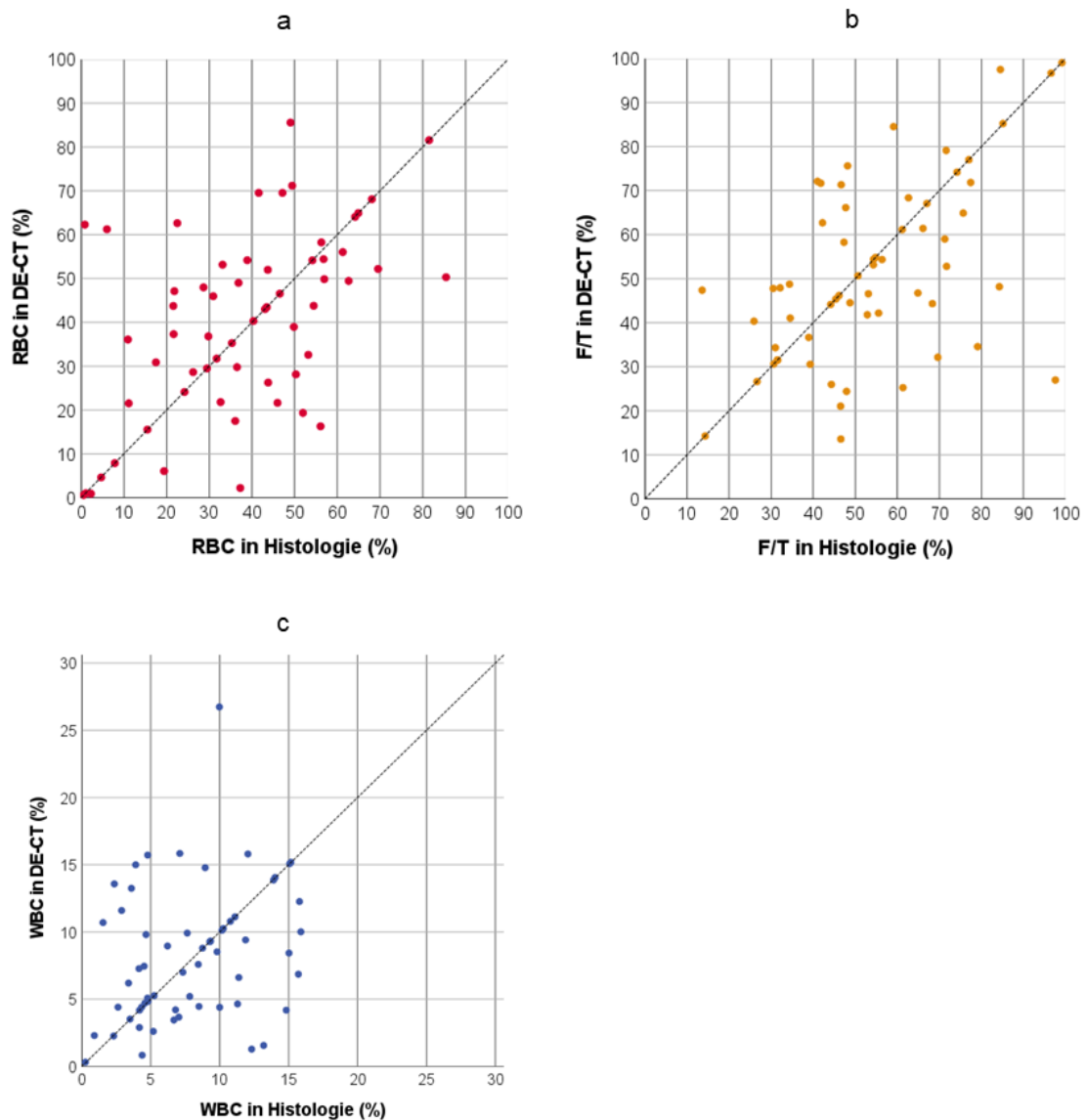


Abbildung 23: Vergleich der histologischen Zusammensetzung in der histologischen Analyse und in der DE-CT basierten MMZ.

Vergleich der gemessenen Werte der Thromben-Zusammensetzung der drei Hauptkomponenten (a. RBC, b. F/T-Areale und c. WBC) in der Histologie und in der DE-CT basierten MMZ für n=60 Thromben.

Die Abbildung ist modifiziert nach ⁹⁴.

Eine zusätzliche Bland-Altman-Analyse für eine Überprüfung der Übereinstimmung der gemessenen Werte konnte nicht durchgeführt werden, da die Differenz der beiden Messreihen jeweils für RBC ($p = 0,023$), F/T ($p = 0,003$) und WBC ($p = 0,004$) keine Normalverteilung im Shapiro-Wilk-Test ergaben.

4.3.3 Vergleich bildgebender Informationen mit der Histologie

Bereits auf dem ersten Blick wiesen die verschiedenen Scans der Thromben beim Durchfächern der DE-CT-Bilder deutliche Unterschiede auf. In der Abbildung 24 sind das gescannte Phantom sowie drei Beispiele verschiedener Thromben mit der kompatiblen HU-Werteskala und den dazugehörigen Parametern zu den RBC- und F/T-Anteilen und der Abschwächung in HU dargestellt.

Die drei Beispiele zeigen drei histologisch sehr unterschiedlich zusammengesetzte Thromben, einen RBC-reichen, einen F/T-reichen und einen gemischten Thrombus. Der RBC-reiche Thrombus (s. Abbildung 24, b) mit einem RBC-Anteil von 65 % und einem F/T-Anteil von 32 % zeigte eine mittlere Abschwächung von 58 HU und präsentierte sich in den CT-Bildern sehr hyperdens. Auf dem CT-Bild stellte sich der F/T-reiche Thrombus (s. Abbildung 24, c) mit einem F/T-Anteil von 77 %, einem RBC-Anteil von 8 % und einer mittleren Abschwächung von 43 HU mit einer geringeren Hyperdensität als der RBC-reiche Thrombus dar. Das dritte Beispiel zeigte einen gemischten Thrombus (s. Abbildung 24, d), dessen gemischte histologische Verteilung aus 37 % RBC und 59 % F/T-Arealen sich bereits auf den CT-Bildern in verschiedenen Arealen unterschiedlicher Densität präsentierte und eine mittlere Abschwächung von 44 HU aufwies.

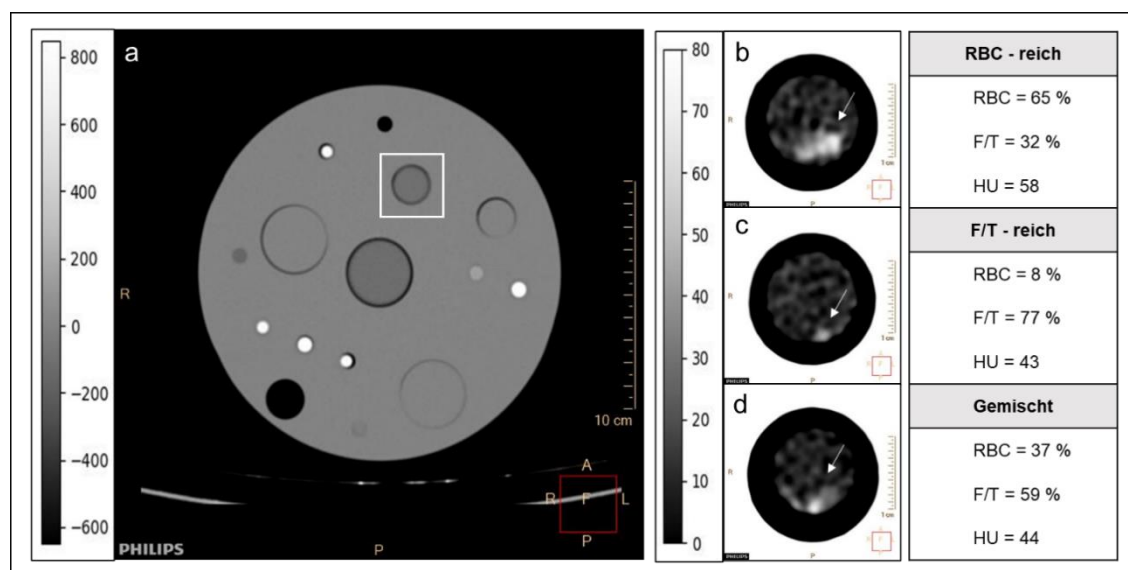


Abbildung 24: Messung und Darstellung der Thromben in der DE-CT und Histologie.

a. Darstellung des mit der DE-CT gescannten Phantommodells mit dazugehöriger HU-Skala auf der linken Seite und markiertem Areal (weißes Quadrat).

b-d. Vergrößerung des in a. markiertem Areals von drei beispielhaften Thromben mit dazugehöriger HU-Skala und entsprechenden Parametern (RBC-Anteil in %, F/T-Anteil in %, Abschwächung in HU). b. RBC-reicher Thrombus. c. F/T-reicher Thrombus. d. Gemischter Thrombus.

Die Abbildung ist modifiziert nach ⁹⁴.

Die Ergebnisse aus dem Vergleich bildgebender Informationen der DE-CT in Abhängigkeit der histologischen Zusammensetzung der Thromben sind in der Tabelle 19 zusammengefasst. Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) in der gemessenen Abschwächung (in HU; Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) zwischen RBC-reichen (52 ± 10), F/T-reichen (41 ± 8) und gemischten Thromben (47 ± 10).

Tabelle 19: Zusammenfassung der Thromben-Charakteristika in der DE-CT aller Thromben sowie Gruppenvergleich der DE-CT-Parameter in Abhängigkeit der Histologie anhand des Kruskal-Wallis-Tests.

Thromben-Charakteristika in der DE-CT	Alle Thromben (n=77)	RBC-reiche Thromben (n=14)	F/T-reiche Thromben (n=27)	Gemischte Thromben (n=36)	p-Wert
Lagerungszeit, Stunden, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Range)	48 $\pm$ 37 (1-173)	44 $\pm$ 29 (6-93)	49 $\pm$ 30 (1-106)	50 $\pm$ 44 (4-173)	0,81
Abschwächung, HU, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	46 $\pm$ 10	52 $\pm$ 10	41 $\pm$ 8	47 $\pm$ 10	0,001*
Effektive Kernladungszahl Z, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	7,2 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,1	7,1 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,2	0,37

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

Die einzelnen Werte der Abschwächung im Vergleich zwischen den drei Gruppen sind graphisch in Abbildung 25 dargestellt. Insbesondere die RBC-reichen und F/T-reichen Thromben zeigten deutliche statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,001$). Zudem stellte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen F/T-reichen und gemischten Thromben ($p = 0,049$) dar, während RBC-reiche und gemischte Thromben keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,168$) aufwiesen.

Bei der Untersuchung der Lagerungszeit und der effektiven Kernladungszahl Z ergaben sich im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 19).

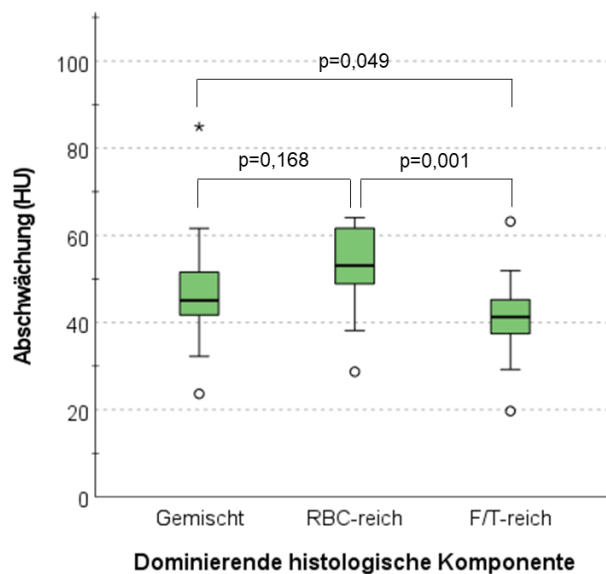


Abbildung 25: Gruppenvergleich der Abschwächung in HU in Abhängigkeit der dominierenden histologischen Komponente im Kruskal-Wallis-Test.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den drei histologischen Hauptkomponenten mit der Abschwächung und der Effektiven Kernladungszahl Z erläutert (s. Tabelle 20).

Die gemessene Abschwächung in den Datensätzen der DE-CT erwies eine moderate positive Korrelation mit der RBC-Verteilung ($r = 0,41$, $p < 0,001$) und eine moderate negative Korrelation mit dem F/T-Anteil ($r = -0,37$, $p = 0,001$) in der histologischen Analyse jeweils auf statistisch signifikanten Niveau gemäß der Einteilung nach Cohen.⁹⁵ Eine statistisch nicht signifikante und geringe negative Korrelation zeigte sich zwischen der Abschwächung und dem WBC-Anteil ($r = -0,17$, $p = 0,15$). Des Weiteren ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der histologischen Zusammensetzung und der Effektiven Kernladungszahl Z.

Tabelle 20: Korrelation der histologischen und DE-CT basierten Parametern.

Korrelations-Analysen (n=77)	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Abschwächung, HU	0,41	< 0,001*	- 0,37	0,001*	- 0,17	0,15
Effektive Kernladungszahl Z	-0,04	0,71	0,01	0,95	0,12	0,32

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

4.3.4 Vergleich der Jod-Konzentration mit der Histologie

Bei der Analyse der Thromben mit der Methode der MMZ konnte in 47 Thromben eine mittlere Jod-Konzentration von 0,4 mg/ml gemessen werden. Allerdings galt erst eine Jod-Konzentration über 0,660 mg/ml als ein valider Wert.⁸⁸ Demnach konnte in nur fünf Thromben Jod mit validen Werten und einer mittleren Jod-Konzentration von 1,0 mg/ml gemessen werden. Im Vergleich konnte bei der Analyse der Thromben mittels ISP eine mittlere Jod-Konzentration von 0,15 mg/ml in 26 Thromben gemessen werden. Hiervon konnte nur in einem Thrombus eine Jod-Konzentration über 1,0 mg/ml erhoben werden (Jod-Konzentration des Thrombus = 1,11 mg/ml), allerdings sind laut Hersteller erst Jod-Konzentrationen über 5 mg/ml in der Philips-eigenen Software auswertbar.

Die Parameter zu der histologischen Zusammensetzung der gemessenen Jod-Konzentration in der MMZ sowie im ISP sind für die fünf Thromben mit validen Jod-Konzentrationen in der MMZ in der Tabelle 21 zusammengefasst. Hierbei zeigte sich, je höher die gemessene Jod-Konzentration war, desto höher war auch der F/T-Anteil in der Histologie. Allerdings ist anzumerken, dass selbst bei validen Jod-Konzentrationen geringe F/T-Anteile von bis zu 34 % erhoben wurden und in diesem Beispiel die RBC-Fraktion die dominierende Hauptkomponente der histologischen Zusammensetzung darstellte.

Zudem unterschieden sich die Jod-Konzentrationen der beiden DE-CT basierten Methoden deutlich voneinander und die gemessenen Jod-Konzentrationen im ISP fielen geringer als in der MMZ aus. Hinzuzufügen ist, dass die Lagerungszeit dieser fünf Thromben sehr unterschiedlich ausfiel und wie folgt in aufsteigender Reihenfolge der Thromben von 1-5 gemessen wurde: 77 h (Thrombus 1), 56 h (Thrombus 2), 33 h (Thrombus 3) und 31 h (Thrombus 4), 67 h (Thrombus 5).

Tabelle 21: Relevante Parameter zu den fünf Thromben mit validen Jod-Konzentrationen (Jod-c) in der MMZ.

Thromben mit validen Jod-Konzentrationen (n=5)	Jod-c in der MMZ (mg/ml)	Jod-c im ISP (mg/ml)	F/T in Histologie (%)	RBC in Histologie (%)	WBC in Histologie (%)
1	1,23	0,35	99,1	0,6	0,3
2	1,17	0,48	66,1	26,2	7,7
3	1,06	0,17	48,8	38,9	12,3
4	0,90	0,16	34,4	49,8	15,8
5	0,74	0,01	25,9	69,6	4,5

Im Folgenden wurde die Jod-Konzentration in Abhängigkeit des F/T-Anteils analysiert. Hierbei wurden die gemessenen Jod-Konzentrationen mit der Methode der MMZ und der Anteil der F/T-Areale an der histologischen Zusammensetzung aller 47 Thromben graphisch in der Abbildung 26 dargestellt. Auf eine graphische Darstellung der Jod-

Konzentrationen und der F/T-Verteilung für die Messung im ISP wurde verzichtet, da die Werte in nicht validen Wertebereichen lagen und somit keine ausreichende Aussagekraft erzielt werden konnte.

Im Diagramm der Abbildung 26 zeigte sich, dass der F/T-Anteil sehr stark schwankte. Demnach zeigten selbst F/T-reiche Thromben (F/T-Anteil $\geq 60\%$) keine Jod-Anreicherung, während F/T-arme Thromben (F/T-Anteil $< 60\%$) eine Jod-Anreicherung aufwiesen. Bei den fünf validen Werten der MMZ erwies sich die Tendenz, dass bei zunehmender Jod-Konzentration die Thromben einen höheren F/T-Anteil zeigten.

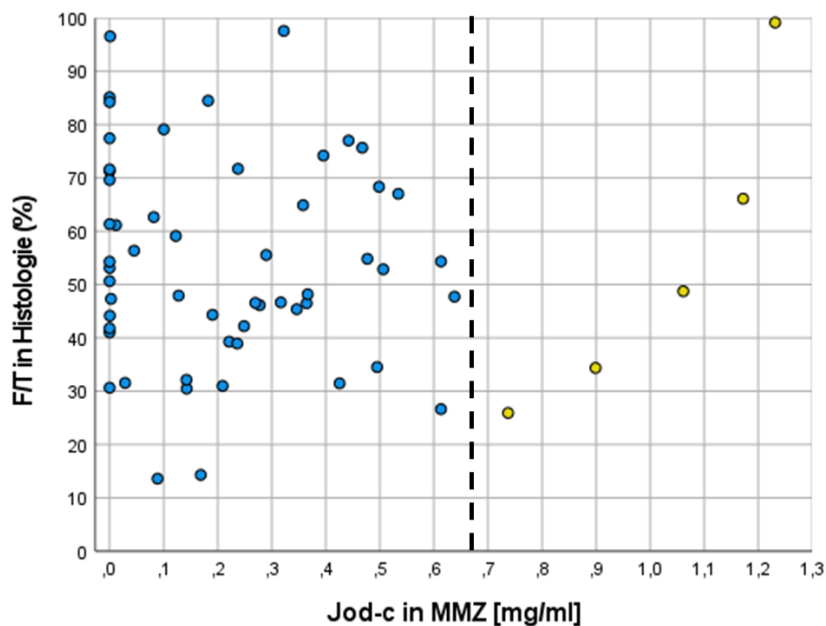


Abbildung 26: Jod-Konzentration in der MMZ und F/T-Verteilung in den Thromben (n=60).

Graphische Darstellung der gemessenen Jod-Konzentration in mg/ml in der MMZ in Abhängigkeit des F/T-Anteils in der histologischen Analyse. Markierung der fünf Jod-positiven Thromben mit validen Werten (gelbmarkierte Wertepunkte). Markierung der Grenze der validen Werte mit einer Jod-Konzentration von 0,660 mg/ml (senkrechte gestrichelte Linie).

Wie graphisch bereits in Abbildung 26 zu vermuten ist, zeigten sich ebenfalls in zusätzlichen Korrelationsanalysen keine Korrelationen zwischen der gemessenen Jod-Konzentration in der MMZ und im ISP sowie den drei histologischen Hauptkomponenten bei den Jod-positiven Thromben (s. Tabelle 22). Demnach konnten keine statistisch signifikanten Korrelationswerte für diese Parameter festgestellt werden.

Tabelle 22: Korrelation der erhobenen Jod-Konzentrationen in der MMZ sowie im ISP mit der histologischen Verteilung aller Jod-positiver Thromben.

Korrelations-Analysen (n=47)	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Jod-Konzentration in der MMZ, mg/ml	- 0,14	0,34	0,10	0,50	0,21	0,16
Jod-Konzentration im ISP, mg/ml	0,01	0,97	- 0,08	0,57	0,22	0,14

Bei Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der histologischen Zusammensetzung und den Jod-Konzentrationen bei den Thromben mit validen Werten zeigten sich eine starke negative Korrelation der Jod-Konzentration mit dem RBC-Anteil und eine starke positive Korrelation mit dem F/T-Anteil auf statistisch signifikanten Niveau gemäß der Einteilung nach Cohen (s. Tabelle 23).⁹⁵ Dies ist bereits nach Betrachtung der Tabelle 21 zu erwarten, da hier der F/T-Anteil mit höheren Jod-Konzentrationen anstieg. Zudem erwies sich eine schwache bis moderate negative Korrelation der WBC mit der Jod-Konzentration.

Tabelle 23: Korrelation der erhobenen Jod-Konzentrationen in der MMZ sowie im ISP mit der histologischen Verteilung der Thromben mit validen Jod-Konzentrationen in der MMZ.

Korrelations-Analysen (n=5)	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Jod-Konzentration in der MMZ, mg/ml	- 1,00	0,01 *	1,00	0,01 *	- 0,40	0,51
Jod-Konzentration im ISP, mg/ml	- 0,90	0,04 *	0,90	0,04 *	- 0,20	0,75

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

4.3.5 Ergebnisse der Reihenmessungen

In der Tabelle 24 sind die Ergebnisse der drei Reihenmessungen zusammengefasst und jeweils die Messungen der mittleren Abschwächung, der Jod-Konzentration und der Effektiven Kernladungszahl Z angegeben.

Tabelle 24: Messwerte der drei Reihenmessungen.

Thrombus- Nummer Reihen- messung	Mes- sung	Zeit nach Extraktion	Mittlere Abschwächung (HU) Mittelwert $\pm$ Standard- abweichung	Jod- Konzentration (mg/ml) Mittelwert $\pm$ Standard- abweichung	Effektive Kernladungs- zahl Z Mittelwert $\pm$ Standard- abweichung
Nr. 1	1	0 h 46 min	94 $\pm$ 6	0,31 $\pm$ 0,07	7,46 $\pm$ 0,03
	2	1 h 10 min	52 $\pm$ 6	0,35 $\pm$ 0,03	7,49 $\pm$ 0
	3	1 h 44 min	64 $\pm$ 7	0,49 $\pm$ 0,07	7,58 $\pm$ 0,03
	4	2 h 17 min	67 $\pm$ 4	0	7,17 $\pm$ 0,03
	5	2 h 46 min	67 $\pm$ 5	0	6,97 $\pm$ 0
	6	3 h 13 min	63 $\pm$ 5	0	6,76 $\pm$ 0,07
Nr. 2	1	0 h 32 min	91 $\pm$ 9	1,10 $\pm$ 0,13	7,94 $\pm$ 0,10
	2	0 h 55 min	43 $\pm$ 5	0,23 $\pm$ 0	7,41 $\pm$ 0
	3	1 h 26 min	42 $\pm$ 4	0,13 $\pm$ 0	7,35 $\pm$ 0
	4	2 h 02 min	41 $\pm$ 7	0,10 $\pm$ 0,03	7,32 $\pm$ 0,07
	5	2 h 24 min	37 $\pm$ 5	0,01 $\pm$ 0	7,26 $\pm$ 0
	6	2 h 56 min	59 $\pm$ 5	0,13 $\pm$ 0	7,35 $\pm$ 0
Nr. 3	1	0 h 20 min	76 $\pm$ 8	0,72 $\pm$ 0,03	7,71 $\pm$ 0
	2	0 h 59 min	57 $\pm$ 3	0	7,09 $\pm$ 0
	3	1 h 18 min	54 $\pm$ 9	0,04 $\pm$ 0	7,28 $\pm$ 0
	4	2 h 09 min	63 $\pm$ 4	0	6,97 $\pm$ 0

Es erwies sich, dass sich die Werte bei allen drei Reihenmessungen deutlich veränderten. Bei der ersten Messung konnte jeweils für alle drei Thromben eine Jod-Konzentration im nicht validen Wertebereich gemessen werden. Diese Werte zeigten sich allerdings in den folgenden Messungen rückläufig, bis teilweise keine Jod-Konzentration mehr messbar war (s. Tabelle 24, Nummer 1 und Nummer 3). Ähnlich verhielt es sich bei der Untersuchung der mittleren Abschwächung. Hierbei stellte sich initial ein hoher HU-Wert dar, der im Verlauf abfiel.

Die einzelnen Messungen der mittleren Abschwächung und Jod-Konzentration sind in der Abbildung 27 nach zeitlicher Reihenfolge dargestellt. Die Zeit des Scans nach Extraktion der Thromben (in min) ist als sogenannte Intervention-Scan-Zeit auf der x-Achse angegeben.

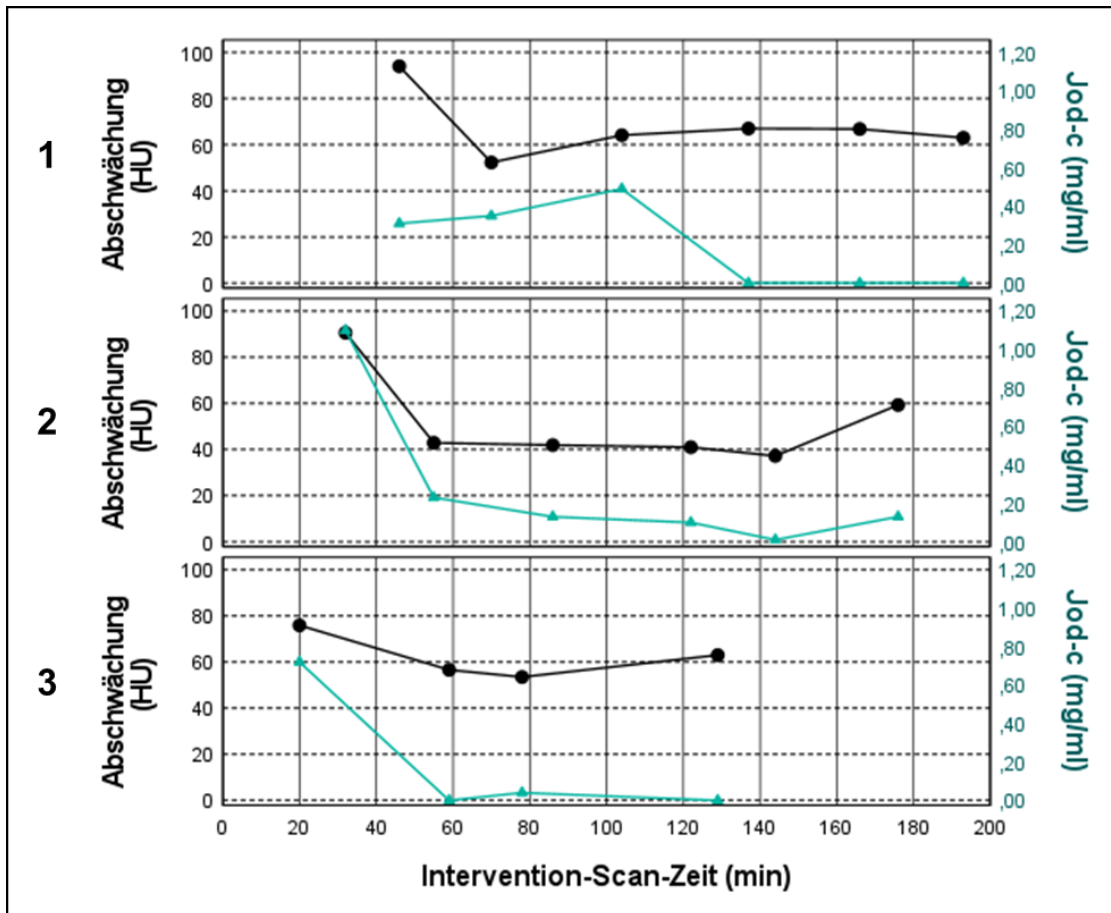


Abbildung 27: Darstellung der drei Reihenmessungen mit den erhobenen Messwerten.

4.4 Vergleichsanalysen der interventionellen Parameter und des klinischen Outcomes

4.4.1 Vergleich interventioneller Daten mit der Schlaganfallursache

Bezüglich der interventionellen Daten wurden die Rekanalisierungszeit in Minuten, die Anzahl der Manöver und der TICl-Score mit der Schlaganfallursache verglichen.

Im Folgenden wurde ein Gruppentest zu der Überprüfung des Zusammenhangs der interventionellen Daten mit der Schlaganfallursache durchgeführt. In der Tabelle 25 sind die Rekanalisierungszeit und die Anzahl der Manöver der interventionellen Thrombektomie in Abhängigkeit der TOAST-Gruppe zusammengefasst. Zusätzlich sind die Daten der Gruppe der nicht-kardioembolischen Thromben (zusammengefasst aus den TOAST-Gruppen 1 und 4) aufgeführt.

Tabelle 25: Interventionelle Daten in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen.

Interventionelle Daten	TOAST 1	TOAST 2	TOAST 4	TOAST 5	TOAST 1+4
Rekanalisierungszeit, min, <i>Median</i>	32,5 (n=6)	27,0 (n=34)	65,5 (n=6)	37,0 (n=26)	44,0 (n=12)
Anzahl der Manöver, n, <i>Median</i>	1 (n=7)	2 (n=36)	4 (n=6)	2 (n=28)	2 (n=13)

Diese Daten wurden im Gruppenvergleich mit dem Mediantest nach Mann-Whitney-U getestet. In der Tabelle 26 sind die Ergebnisse zusammengefasst und statistisch signifikante p-Werte mit einem Stern markiert. Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der Rekanalisierungszeit zwischen den TOAST-Gruppen 2 und 5 sowie 2 und 4. Zudem wiesen die Medianwerte über die Anzahl der Manöver zwischen den TOAST-Gruppen 1 und 4 sowie 2 und 4 statistisch signifikante p-Werte auf. Im Gruppenvergleich der übrigen TOAST-Gruppen konnten keine statistisch signifikanten p-Werte eruiert werden.

Tabelle 26: Gruppenvergleich der interventionellen Daten in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen nach Mann-Whitney-U.

Mediantest nach Mann-Whitney-U	Rekanalisierungszeit, min, <i>p-Wert</i>	Anzahl der Manöver, n, <i>p-Wert</i>
TOAST 1 vs. TOAST 4	0,11	0,04 *
TOAST 2 vs. TOAST 5	0,04 *	0,24
TOAST 1 vs. TOAST 2	0,57	0,29
TOAST 1 vs. TOAST 5	0,33	0,11
TOAST 4 vs. TOAST 2	0,04 *	0,04 *
TOAST 4 vs. TOAST 5	0,07	0,10
TOAST 1+4 vs. TOAST 2	0,08	0,53
TOAST 1+4 vs. TOAST 5	0,59	0,97

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

In Abbildung 28 sind die Ergebnisse der Analysen der interventionellen Parameter in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen graphisch dargestellt.

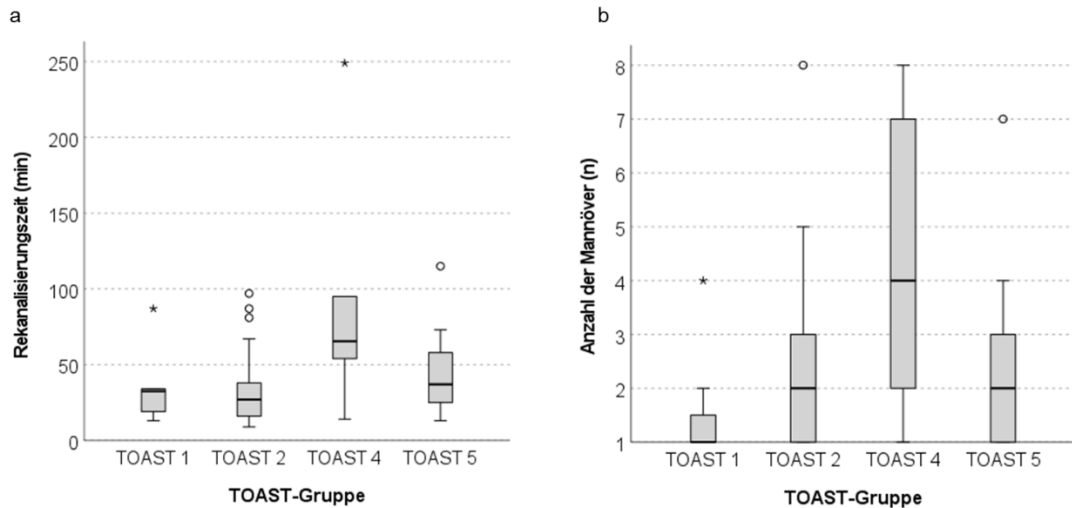


Abbildung 28: Gruppenvergleich der interventionellen Parameter in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Test nach Mann-Whitney-U.

Der Erfolg der interventionellen Therapie wurde mithilfe des TICI-Scores erhoben und ein TICI-Score 2b oder besser als erfolgreiche Thrombektomie definiert. Im Folgenden wurde mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest der Erfolg der Therapie anhand der TOAST-Gruppen verglichen. Dabei zeigten sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Vergleich des Therapieerfolgs anhand des TICI-Scores in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen im Chi-Quadrat-Test.

Chi-Quadrat-Test (n=77)	TICI 2b oder besser, n	TICI 2a oder weniger, n	p-Wert
TOAST 1 vs. 4			
TOAST 1 (n=7)	6	1	0,34
TOAST 4 (n=6)	6	0	
TOAST 2 vs. 5			
TOAST 2 (n=36)	34	2	0,45
TOAST 5 (n=28)	25	3	
TOAST 1+4 vs. 2			
TOAST 1+4 (n=13)	12	1	0,78
TOAST 2 (n=36)	34	2	
TOAST 1+4 vs. 5			
TOAST 1+4 (n=13)	12	1	0,76
TOAST 5 (n=28)	25	3	

4.4.2 Korrelation interventioneller Daten mit der Histologie

Die oben genannten interventionellen Daten wurden im Folgenden mit den drei histologischen Hauptkomponenten, RBC, F/T-Arealen und WBC korreliert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationswerte (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelation der interventionellen Parameter mit den drei histologischen Hauptkomponenten.

Korrelations-Analysen	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Rekanalisierungszeit, min (n=72)	0,05	0,67	-0,11	0,34	0,05	0,71
Anzahl der Manöver, n (n=76)	0,12	0,30	-0,17	0,14	0,06	0,59

Bei der Untersuchung des Erfolgs der Therapie mit dem TICI-Score wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt und die Thromben jeweils in Abhängigkeit der dominierenden histologischen Hauptkomponente paarweise miteinander verglichen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen RBC-reichen, F/T-reichen und gemischten Thromben bei dem postinterventionellen Erfolg anhand des TICI-Scores (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Vergleich des Therapieerfolgs in Abhängigkeit der dominierenden histologischen Hauptkomponente der Thromben im Chi-Quadrat-Test.

Chi-Quadrat-Test (n=76)	TICI 2b oder besser, n	TICI 2a oder weniger, n	p-Wert
Vergleich 1			
RBC-reich (n=14)	12	2	0,23
F/T-reich (n=26)	25	1	
Vergleich 2			
RBC-reich (n=14)	12	2	0,31
Gemischt (n=36)	34	2	
Vergleich 3			
F/T-reich (n=26)	25	1	0,76
Gemischt (n=36)	34	2	

4.4.3 Vergleich des klinischen Outcomes mit der Schlaganfallursache

Das klinische Outcome der Patienten mit einem AIS, gemessen an den beiden Parametern NIHSS-Score und mRS-Score 90 Tage nach der Intervention, wurde mit der Schlaganfallursache nach der TOAST-Klassifikation verglichen. Im Gruppenvergleich nach Kruskal-Wallis zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Betrachtung der Mittelwerte (s. Tabelle 30).

Tabelle 30: Klinisches Outcome in Abhängigkeit der TOAST-Gruppen.

Klinisches Outcome	TOAST 1	TOAST 2	TOAST 4	TOAST 5	p-Wert
NIHSS-Score post-interventionell, <i>Mittelwert ± Standardabweichung</i>	14,0 ± 15,3 (n=6)	11,5 ± 13,7 (n=34)	15,2 ± 16,0 (n=5)	15,2 ± 15,6 (n=27)	0,76
mRS-Score 90 Tage, <i>Mittelwert ± Standardabweichung</i>	3,5 ± 2,1 (n=6)	3,9 ± 2,0 (n=33)	3,5 ± 2,5 (n=4)	3,4 ± 2,3 (n=23)	0,86

4.4.4 Korrelation des klinischen Outcomes mit der Histologie

Zusätzlich wurde das klinische Outcome der Patienten, gemessen anhand des NIHSS-Scores und des mRS-Scores, mit der histologischen Zusammensetzung der Thromben korreliert. Hierbei zeigten sich eine statistisch signifikante, schwache positive Korrelation von 0,29 ($p = 0,02$) zwischen dem NIHSS-Score und dem RBC-Anteil in der Histologie sowie eine statistisch signifikante, schwache negative Korrelation von -0,28 ($p = 0,02$) zwischen dem NIHSS-Score und dem F/T-Anteil in der Histologie gemäß der Einteilung nach Cohen (s. Tabelle 31).⁹⁵ Es wurden keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen, insbesondere mit dem mRS-Score erhoben.

Tabelle 31: Korrelation des klinischen Outcomes der Patienten mit der Histologie.

Korrelations-Analysen	RBC (%) in Histologie		F/T (%) in Histologie		WBC (%) in Histologie	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
NIHSS-Score post-interventionell (n=71)	0,29	0,02*	-0,28	0,02*	-0,09	0,44
mRS-Score 90 Tage (n=65)	0,12	0,36	-0,11	0,38	0,01	0,94

* Statistisch signifikante p-Werte sind mit Stern markiert.

5. Diskussion

5.1 Ziel und Relevanz dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit war eine umfangreiche Ex-vivo-Charakterisierung der Thromben von Patienten mit einem AIS. Mit der mechanischen Thrombektomie können diese Thromben extrahiert werden und in Formalin fixiert weiteren Analysen ex vivo zur Verfügung gestellt werden. Da die Absorption von Röntgenstrahlen material- und energieabhängig ist, können die Thromben mit der DE-CT hinsichtlich ihrer Zusammensetzung untersucht werden.

Die zentrale Fragestellung war die Bestimmung der Zusammensetzung der Thromben mit der HE-Färbung in der histologischen Analyse und einer DE-CT basierten MMZ unter Anwendung eines Dual-Layer CT. Dabei wurden die drei Hauptkomponenten der Thromben RBC, WBC und F/T-Areale quantifiziert.

Es besteht die Hoffnung, dass das Wissen der histologischen Zusammensetzung der Thromben Rückschlüsse auf den Ablauf und Erfolg einer interventionellen Therapie ermöglichen kann und zukünftig dabei helfen könnte, das geeignete Therapieverfahren individuell für den Patienten zu bestimmen. Zusätzlich bietet dieses Wissen wichtige Einblicke in die Ätiologie des zugrunde liegenden Schlaganfallereignisses, was von entscheidender Bedeutung für das Einleiten sekundärpräventiver Maßnahmen ist. Daher wurden zusätzlich Analysen durchgeführt, die zu einem besseren Verständnis der Ätiologie des Schlaganfalls, des Erfolgs einer interventionellen Therapie und der bildgebenden Möglichkeiten für die Bestimmung der histologischen Thromben-Zusammensetzung führen sollten.

5.2 Zusammenfassung der zentralen Erkenntnisse der Arbeit

5.2.1 Histologische Zusammensetzung der Thromben in der DE-CT

In der histologischen Analyse wies die Zusammensetzung der Thromben eine heterogene Verteilung aus den drei Hauptkomponenten RBC, WBC und F/T-Areale auf. Mit der Methode der MMZ wurde die Zusammensetzung der Thromben ex vivo in die drei Hauptbestandteile der Histologie bestimmt und zusätzlich die Jod-Konzentration sowie der Formalin-Anteil in den Thromben quantifiziert.

Bei dem Vergleich der beiden Modalitäten, wobei die histologische Analyse als Referenzmethode galt, zeigte sich für die Quantifizierung der RBC und der F/T-Areale eine starke Korrelation sowie bei der Bestimmung der WBC eine moderate Korrelation gemäß der Einteilung nach Cohen.⁹⁵

RBC-reiche Thromben zeigten höhere Abschwächungswerte als F/T-reiche Thromben. Gemischte Thromben wiesen mittlere Abschwächungswerte zwischen denen der RBC-reichen und F/T-reichen Thromben auf. Es konnten keine statistisch signifikanten

Unterschiede bei der effektiven Kernladungszahl Z in Abhängigkeit der histologischen Hauptkomponente nachgewiesen werden.

Gemäß der Methode der MMZ galt eine Jod-Konzentration über 0,660 mg/ml als valider Wert.⁸⁸ In dieser Arbeit konnte nur bei fünf Thromben mit einer mittleren Jod-Konzentration von 1,0 mg/ml ein Wert oberhalb dieser Grenze nachgewiesen werden. Hierbei ergab sich ein steigender F/T-Anteil bei zunehmender Jod-Konzentration. Auswertungen der Jod-Konzentration in den Thromben mittels der Hersteller-eigenen Software ISP von Philips waren nicht valide.

In Reihenmessungen zu der Beurteilung der Veränderung der Abschwächung und der Jod-Konzentration konnten innerhalb weniger Stunden deutliche Schwankungen und ein Rückgang der Werte im zeitlichen Verlauf festgestellt werden.

5.2.2 Ergebnisse aus den Analysen der Ätiologie, Histologie, Interventionsparameter und dem klinischen Outcome

Die Ätiologie des AIS wurde anhand der TOAST-Klassifikation eingeteilt.¹³ Hierbei wurden folgende TOAST-Gruppen untersucht: Makroangiopathie (TOAST 1), Kardioembolie (TOAST 2), Andere Ätiologie (TOAST 4) und Kryptogene Ätiologie (TOAST 5).

Die histologische Zusammensetzung der Thromben unterschied sich zwischen den TOAST-Gruppen. Demnach wiesen die Thromben in den TOAST-Gruppen 1 und 4 sowie in den TOAST-Gruppen 2 und 5 Ähnlichkeiten zueinander in der histologischen Zusammensetzung auf. Die TOAST-Gruppen 1 und 4 wurden als nicht-kardioembolische Thromben zusammengefasst und zeigten höhere RBC-Anteile und niedrigere F/T-Anteile als kardioembolische und kryptogene Thromben. Bei der Analyse der Verteilung der WBC erwiesen sich keine Unterschiede im Gruppenvergleich.

Die Thromben der TOAST-Gruppe 4 zeigten im Gruppenvergleich die längste mittlere Rekanalisierungszeit und die höchste durchschnittliche Anzahl an Manövern. Die kürzeste mittlere Rekanalisierungszeit konnte bei den kardioembolischen Thromben nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Anzahl der Manöver zeigten die makroangiopathischen Thromben die geringsten Thrombektomie-Versuche. Allerdings wurden keine Unterschiede im postinterventionellen TICI-Score zwischen den TOAST-Gruppen gefunden. Zudem wurden keine Unterschiede der interventionellen Parameter in Abhängigkeit der histologischen Zusammensetzung der Thromben festgestellt.

Das klinische Outcome der Patienten wurde anhand des NIHSS-Scores und des mRS-Scores 90 Tage nach der Intervention evaluiert. Dabei ergab sich eine schwache positive Korrelation zwischen dem NIHSS-Score und dem RBC-Anteil sowie eine schwache negative Korrelation mit dem F/T-Anteil. Es konnten keine Unterschiede des mRS-Scores in Abhängigkeit der Histologie und der Ätiologie nachgewiesen werden.

5.3 Diskussion der Methoden und Ergebnisse

5.3.1 Prozessierung der Thromben und histologische Analyse

Nach erfolgter Extraktion mittels mechanischer Thrombektomie wurden die Thromben ex vivo mit der DE-CT und histologisch untersucht. In situ verbliebenes Material durch frustrane Rekanalisierung, intravasale Fragmentierung mit prä- und periinterventioneller Ausschwemmung oder Lyse des Blutgerinnsels nach intravenöser Bridging-Therapie konnte einer Analyse nicht zur Verfügung gestellt werden.⁸³ Ein Verlust essenzieller Daten der histologischen Zusammensetzung, welche mit klinischen und interventionellen Daten in Bezug gesetzt wurden, ist dabei zu berücksichtigen. Besonders die Assoziation der Histologie mit der Schlaganfallursache konnte dadurch beeinflusst werden.

Abgesehen davon war die Lagerungszeit der Thromben zwischen Extraktion und Untersuchung in der DE-CT sehr heterogen verteilt und betrug eine große Variabilität. Während dieser Zeit wurden die Thromben in Formalin fixiert, welches die Proteine in den Thromben denaturiert und eine Autolyse verhindert. Umbauprozesse in dem strukturellen Aufbau der Thromben sind dabei nicht auszuschließen. Nach Douglas et al. sind allerdings große Veränderungen in der histologischen Zusammensetzung bei einer Fixierung in Formalin unter zwei Monaten nicht zu erwarten.⁹⁶ Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Thromben innerhalb einer Woche untersucht.

Die histologische Aufbereitung erfolgte nach einer im klinischen Alltagsbetrieb etablierten Methode, bei der standardmäßig die HE-Färbung verwendet wird. Hierbei wurden nur die drei Hauptkomponenten der Thromben RBC, WBC und F/T-Areale quantifiziert. Allerdings bestehen Thromben aus weiteren Bestandteilen, unter anderem aus dem von-Willebrand-Faktor (vWF) oder aus extrazellulärer DNA.⁹⁷ Zusätzlich wurden Fibrin und Thrombozyten als ein gemeinsames Areal gemessen, doch auch in RBC-reichen Arealen ist ein dünnes Geflecht aus Fibrin vorhanden.⁹⁷

Die quantitative Analyse erfolgte anhand eines semi-automatischen Programms, welches es ermöglichte, die digitalisierten Schnitte in die drei Hauptkomponenten zu segmentieren. Je nach Größe des Thrombus existierte eine unterschiedliche Anzahl von Schnitten, wobei mindestens ein gesamter Schnitt für die Analyse verwendet wurde. In den Fällen, in denen nur ein repräsentativer Schnitt für die Analyse berücksichtigt wurde, konnte ein Verlust wichtiger Informationen zu der histologischen Zusammensetzung nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem führten Überlappungen der Schnitte, Verunreinigungen wie Staubpartikel sowie verstärkte Färbungen zu Fehlmessungen des Programms und wurden als RBC oder WBC missinterpretiert. Bei der Präparation der histologischen Schnitte können im Rahmen der Entwässerung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe mit Ethanol Artefakte, wie beispielsweise Brüche und Zerreißungen in dem Thrombus-Material entstehen.⁹¹ Bei sehr brüchigen Thromben wurden die Spaltbildungen zwischen den Thromben-Bestandteilen als F/T-Areale fehlgedeutet. Diese Fehlmessungen wurden mit der zusätzlichen „Exclusion“-Funktion aus der

Analyse ausgeschlossen, allerdings konnte nicht verhindert werden, kleine Areale dieser Fehlmessungen mit in die Analyse einzuschließen.

5.3.2 Methode der Multi-Material-Zerlegung

Die Methode der MMZ mittels DE-CT ermöglicht die Analyse der Verteilung von fünf Basismaterialien. Dabei wurden die material- und energieabhängigen Absorptionskoeffizienten für jedes Material anhand der chemischen Summenformel, der Dichte und der Massenschwächungskoeffizienten bestimmt. Hierbei sind allerdings Limitationen zu beachten.

Die MMZ basiert unter anderem auf der histologischen Zusammensetzung. Obwohl die histologische Analyse eine etablierte Methode ist, weist diese wie zuvor beschrieben Fehlerquellen auf. Zusätzlich bestehen die Thromben aus vielen verschiedenen Komponenten, welche eine unterschiedliche Verteilung innerhalb der Thromben aufwiesen. Hierzu zählen RBC, WBC, Fibrin und Thrombozyten, vWF sowie extrazelluläre DNA.⁹⁷ Bestandteile wie vWF und extrazelluläre DNA, die nicht mit der MMZ differenziert wurden, können allerdings die Abschwächung in der DE-CT und damit die Material-Zerlegung beeinflussen.

Bei der Methode wurden nur die Daten für Fibrin, nicht aber für Thrombozyten berücksichtigt. Anhand eines Korrekturfaktors, der nahezu bei 1 lag, wurden diese Werte optimiert.⁸⁷ Zusätzlich wurde angenommen, dass WBC eine ähnliche Zusammensetzung wie Weichgewebe aufwiesen.⁸⁸ Eine Optimierung wurde hierbei ausgeschlossen (Korrekturfaktor = 1), da WBC nur einen kleinen Anteil an der Zusammensetzung der Thromben darstellten.⁸⁸ Dennoch gab es auch vereinzelt sehr WBC-reiche Thromben mit einem relativen Anteil von bis zu 27 % in der histologischen Analyse.

Zusätzlich wurde darauf geachtet, nur den Thrombus zu segmentieren. Der Partialvolumeneffekt muss allerdings bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.⁸⁷ Eine partielle Erfassung des Hintergrundes, welches die Formalin-Flüssigkeit in den Röhrchen darstellte, war hierbei möglich.⁸⁷ Voxel, die sowohl Bereiche des Thrombus als auch des Hintergrundes erfassten, konnten in der Analyse der Segmentierung quantifiziert werden.⁸⁷

Die Genauigkeit der Daten ist abhängig von der Jod-Konzentration.⁸⁸ Erst eine Jod-Konzentration über 0,660 mg/ml galt als valider Wert, den nur fünf Thromben erreichten. Dennoch zeigte sich eine Zunahme des F/T-Anteils bei steigender Jod-Konzentration.

5.3.3 DE-CT basierte Messung

Bei der DE-CT basierten Messung wurden die Scans mit drei verschiedenen großen ROI hinsichtlich der Abschwächung, der effektiven Kernladungszahl Z und der Jod-Konzentration untersucht. Es wurde darauf geachtet, die drei ROI in verschiedene

Abschnitte des Thrombus zu setzen. Da sich die Thromben in ihrer Größe sehr stark voneinander unterschieden, konnte demnach mithilfe der drei ROI der Großteil kleiner Thromben bildtechnologisch untersucht werden, während größere Thromben nur abschnittsweise analysiert wurden und die Parameter demnach nicht für den gesamten Thrombus erhoben wurden.

Da die Thromben in ihrer Zusammensetzung nicht homolog verteilt sind, können sich die Areale deutlich voneinander unterscheiden.⁹⁷ Dies führte dazu, dass gegebenenfalls wichtige Areale insbesondere mit unterschiedlichen Abschwächungsverhalten bei der Analyse und dem Vergleich mit der histologischen Zusammensetzung nicht berücksichtigt wurden. Wie es bereits in der Literatur beschrieben wurde, zeigten RBC-reiche Thromben höhere Abschwächungswerte als F/T-reiche Thromben.^{17, 74} Hierdurch kann man die Thromben allein durch ein unterschiedliches Absorptionsverhalten sowohl in situ anhand initialer CT-Bildgebung als auch ex vivo mithilfe der DE-CT in F/T-reiche, RBC-reiche und gemischte Thromben differenzieren. Allerdings wird die Abschwächung in der CT durch das in die Thromben diffundierte Kontrastmittel beeinflusst. In einer In-vitro-Studie zeigte sich eine Assoziation zwischen der Aufnahme von Kontrastmittel mit dem Fibrin-Anteil in den Thromben und eine daraus resultierende Abschwächung mit höheren HU-Werten bei Fibrin-reichen Thromben nach Kontrastmitteldgabe als bei RBC-reichen Thromben.⁹⁸

Des Weiteren konnten keine Unterschiede der effektiven Kernladungszahl Z in Abhängigkeit der histologischen Zusammensetzung gefunden werden. Gründe hierfür sind die Messung der effektiven Kernladungszahl Z in drei beispielhaften ROI anstelle des gesamten Thrombus-Materials sowie die heterogene Verteilung RBC- und Fibrin-reicher Areale in den Thromben.⁹⁷ Dies führte zu Unterschieden in den gemessenen Werten.

Um die Jod-Konzentration in den Thromben besser beurteilen zu können, wurden Thromben mit der DE-CT in gewissen Zeitabständen gescannt. Als grundlegende Basis dieser Reihenmessungen galt die Annahme, dass Fibrin-reiche Thromben mehr Jod aufnehmen und eine höhere Jod-Konzentration aufweisen würden.

Bei den Reihenmessungen wurde eine geringe Stichprobenmenge von drei Thromben untersucht. Zusätzlich resultierte eine Variabilität in der zeitlichen Abfolge der Messungen, da die Scans während dem klinischen Betrieb durchgeführt werden mussten und die Untersuchungen der stationären Patienten stets Vorrang hatten. Dennoch war eine Variabilität dieser Zeitpunkte akzeptabel, da die Entwicklung der Abschwächung und der Jod-Konzentration über die Zeit entscheidend war. Ein Ausgangswert zu dem Zeitpunkt 0, d.h. sobald der Thrombus aus dem Gefäß extrahiert wurde, war allerdings aus logistischen Gründen nicht möglich.

In der Perviousness-Messung zeigte sich, dass eine erhöhte Thrombus-Permeabilität von jodhaltigem Kontrastmittel mit einem höheren F/T-Anteil assoziiert ist.⁸¹ Bei der In-vitro-Untersuchung von künstlich hergestellten Thromben aus Schafsblut erwies sich ebenfalls, dass eine Kontrastmittelaufnahme der Thromben mit einem höheren Fibrin-

Anteil einhergeht und sich sogar eine Abschwächung mit höheren HU-Werten als RBC-reichen Thromben nachweisen lässt.⁹⁸ Speziell bei Thromben von Patienten mit einem AIS stellte sich eine positive Assoziation von der Porosität des Thrombus und der Thrombus-Permeabilität dar.⁹⁹ Aufgrund der Kompression von Blutbestandteilen in Thromben durch die Interaktion aktivierter Thrombozyten mit Fibrin verformen sich Erythrozyten und man bezeichnet diese im Englischen als „polyhedrocytes“. ¹⁰⁰ Der Anteil dieser verformten Erythrozyten war dabei mit einer geringeren Porosität des Thrombus und somit mit einer geringeren Thrombus-Permeabilität assoziiert.⁹⁹ Zusätzlich ist zu beachten, dass die Aufnahme von Kontrastmittel in den Thromben von den Blutdruckzuständen des Patienten in vivo abhängen kann.⁹⁸

Entscheidend für die Aufnahme von Jod in den Thromben ist ebenfalls die unterschiedliche Verteilung von RBC- und F/T-reichen Arealen, da die Thromben keine homologe Verteilung der histologischen Komponenten aufweisen.⁹⁷ Des Weiteren kann die Oberfläche von Thromben Einfluss auf die Diffusionsfähigkeit von Kontrastmittel haben. Eine kompakte äußere Hülle kann dabei als Barriere, ähnlich wie gegenüber einer Thrombolyse, wirken.¹⁰¹ Zusätzlich ist die Länge und Größe des Thrombus zu berücksichtigen. Jodhaltiges Kontrastmittel kann bei unvollständigen Gefäßverengungen zwischen Thrombus und Gefäßwand perfundieren und distale Anteile des Thrombus penetrieren. Bei längeren Thromben ist eine Diffusion in distale Anteile eher unwahrscheinlich und die höchste Jod-Konzentration befindet sich vor allem in proximalen Abschnitten des Thrombus.

Die Menge des gegebenen Kontrastmittels sowie die Anzahl an Manövern und die Dauer der Intervention können ebenfalls Einfluss auf die Menge jodhaltigen Kontrastmittels intravasal und damit auf die Diffusion von Jod in die Thromben haben.

5.3.4 Klinische Parameter und Ätiologie des AIS

In dieser Arbeit konnte ein heterogenes Bild von Patienten unterschiedlichen Alters mit verschiedenen Risikofaktoren und Verschlusslokalisation des Schlaganfalls eingeschlossen werden. Die mittlere Altersstruktur der in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigte einen Mittelwert von 76 Jahren. Mit steigendem Alter erhöht sich das Risiko einen AIS zu erleiden, insbesondere ab einem Alter von 75 Jahren.⁴ Dabei wiesen vor allem ältere Patienten mehrheitlich kardiogene Schlaganfälle auf, während Schlaganfälle anderer Ätiologie gehäuft bei jüngeren Patienten auftraten.¹⁰²

Die Detektion kardiovaskulärer Risikofaktoren individuell für die Patienten ist von entscheidender Bedeutung für die Sekundärprophylaxe. In dieser Arbeit erwiesen sich die arterielle Hypertonie mit 66 % und das Vorhofflimmern mit 53 % als die häufigsten zugrunde liegenden Risikofaktoren. Dabei ist das Vorhofflimmern die häufigste kardiale Ursache für einen AIS, wie es auch in der Literatur beschrieben wurde.^{15, 19}

Die wahrscheinlichste Ätiologie des AIS wurde anhand der TOAST-Klassifikation durch die Abteilung der Neurologie in Zusammenschau aller klinischen und apparativen

Untersuchungsmethoden individuell für jeden Patienten bestimmt. Bei Betrachtung der wahrscheinlichsten Ursache des akuten ischämischen Schlaganfallereignisses nach der TOAST-Klassifikation bildete die kardioembolische Gruppe mit 47 % die größte Gruppe, gefolgt von der kryptogenen Gruppe mit 36 %. Makroangiopathisch bedingte Schlaganfälle (9 %) und Schlaganfälle anderer Ätiologie (8 %) traten deutlich seltener auf, weshalb Analysen innerhalb dieser Gruppen nur mit einer sehr geringen Fallzahl durchgeführt werden konnten. In der Literatur zählen kardioembolische, makroangiopathische und kryptogene Schlaganfälle zu den häufigsten Schlaganfallursachen.¹⁵⁻¹⁷

Allerdings ist zu beachten, dass insbesondere die Bestimmung der kryptogenen Thromben eine besondere Herausforderung darstellt. Hierbei kann entweder keine Ursache für das Schlaganfallereignis eruiert werden oder es liegen mindestens zwei Risikofaktoren, zum Beispiel Makroangiopathie und Vorhofflimmern, gleichzeitig vor. Daher kann eine genaue Bestimmung der Ätiologie nicht sicher definiert werden.

Innerhalb der kryptogenen Gruppe wird eine hohe Anzahl kardiogener Schlaganfälle vermutet, da sich in Untersuchungen ein paroxysmales Vorhofflimmern gezeigt hat.^{15, 19} Dies zeigte sich auch bei Betrachtung der Risikofaktoren innerhalb der TOAST-Gruppen. In der kryptogenen Gruppe litt jeder 5. Patient (18 %) an Vorhofflimmern. Zum Vergleich wird in der Literatur eine bestehende kardiale Arrhythmie bei 14 % der Patienten innerhalb der Gruppe unklarer Schlaganfälle beschrieben.¹⁰² Allerdings bejahte die Mehrheit der befragten Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall einen bestehenden Nikotinkonsum (79 % bei 14 Befragten). Dies begünstigt die Entstehung von Atherosklerose und kann zu makroangiopathischen Schlaganfällen führen. Dies verdeutlicht die Herausforderung, eine genaue Zuordnung zu einer der TOAST-Gruppen innerhalb der kryptogenen Schlaganfälle zu definieren. Zudem zeigte sich, dass bereits ein Drittel der Patienten (33 %) einen AIS oder eine TIA in der medizinischen Vorgeschichte erlitten haben. Eine genaue Ursachenfindung ist entscheidend für das Einleiten sekundärprophylaktischer Maßnahmen.

Bei der Betrachtung der histologischen Zusammensetzung je nach Ätiologie des AIS gemäß der TOAST-Klassifikation erwies sich, dass jeweils kardioembolische und kryptogene Thromben sowie makroangiopathische Thromben und Thromben anderer Ursache untereinander Ähnlichkeiten in der Histologie aufwiesen. In vorherigen Studien zeigten ebenfalls kardioembolische und kryptogene Thromben einen höheren F/T-Anteil, während Thromben der TOAST-Gruppen 1 und 4, zusammengefasst als nicht-kardioembolische Thromben, einen höheren RBC-Anteil ergaben.

In dieser Arbeit konnte kein Unterschied in der Verteilung von WBC zwischen den einzelnen TOAST-Gruppen gefunden werden, während in der Literatur ein höherer Anteil an WBC in kardioembolischen Thromben dokumentiert wurde.^{14, 16, 64} Kardioembolische Thromben formen sich über längere Zeit in den Herzkammern und bewirken dadurch eine höhere Organisation und größere Invasion von WBC in die Thromben.⁷⁶ In dieser Arbeit wurde nur eine sehr geringe Fallzahl je TOAST-Gruppe

untersucht, weshalb Unterschiede in der histologischen Zusammensetzung gegebenenfalls nicht dargestellt werden können.

Allerdings gibt es Studien, die keine Unterschiede der Histologie zwischen den TOAST-Gruppen aufzeigen konnten sowie Studien, die zu gegenteiligen Ergebnissen gelangten.^{66, 67} Beispielsweise weisen kardioembolische Thromben einen höheren RBC-Anteil auf⁶⁷, während arterioembolische und kryptogene Thromben einen höheren F/T-Anteil haben.⁶⁶

Inwieweit die Ätiologie des AIS die Histologie beeinflusst, kann nicht abschließend geklärt werden. Die Schlaganfälle basieren jeweils auf einer unterschiedlichen Pathogenese, weshalb sich die Zusammensetzung der Thromben dahingehend unterscheiden kann. Allein aus der histologischen Zusammensetzung kann jedoch nicht auf die Pathogenese der Thromben rückgeschlossen werden. Klinische Daten der Patienten zu der medizinischen Vorgeschichte, individuelle Risikofaktoren und Ergebnisse apparativer Untersuchungen sind für die Einteilung der Ätiologie essenziell.

5.3.5 Interventionelle Parameter und klinisches Outcome

Alle Patienten in dieser Studie wurden mittels mechanischer Thrombektomie interventionell therapiert, wobei multiple Faktoren den Erfolg der interventionellen Therapie und das klinische Outcome beeinflussen.

In dieser Arbeit zeigten die Verschlusslokalisationen ein heterogenes Bild und Daten aus dem vorderen und hinteren Stromgebiet wurden erhoben. Die diversen Verschlusslokalisationen erfordern unterschiedliche Ansprüche der Gefäßverhältnisse und Interventionsbedingungen, insbesondere schwer sondierbare oder distale Gefäßverschlüsse können einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Therapie und das klinische Outcome der Patienten haben. Demnach zeigen Schlaganfälle im vertebrobasilären Gebiet eine schlechtere Prognose.²⁰

Da die notfallmäßigen Interventionen durch verschiedene Neuroradiologen durchgeführt wurden, könnten Auswahl des Therapieverfahrens, Dauer und Erfolg der Intervention je nach Erfahrung des diensthabenden Neuroradiologen und individueller Patienteneigenschaften variieren. Ebenso haben Lebensalter, Verzögerung der Intervention durch Zuverlegung aus einem externen Krankenhaus und die Wahl des Anästhesieverfahrens zwischen Allgemeinanästhesie und Sedierung Einfluss auf die Qualität und den Erfolg einer Intervention.

Zusätzlich erhielten 35 % der Patienten eine präinterventionelle Bridging-Therapie. Dabei ist eine präinterventionelle Thrombolyse-Therapie mit einer Reduzierung der Interventionszeit sowie einem besseren klinischen Outcome assoziiert.¹⁰³ Zudem sind die Raten einer erfolgreichen Thrombektomie höher, allerdings mit einem größeren Risiko distaler Embolien, vor allem bei distalen Gefäßverschlüssen.¹⁰⁴

Eine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne präinterventionelle Lyse-Therapie wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Allerdings kann eine Thrombolyse

Veränderungen in der histologischen Zusammensetzung der Thromben bewirken, sodass bereits in situ ein Teil des Thrombus aufgelöst wurde und nicht das gesamte Thrombus-Material der histologischen Analyse zur Verfügung stand. Das intravenös verabreichte rt-PA greift in das Gerinnungssystem ein, indem es Plasminogen aktiviert.¹⁰⁵ Dieses produziert Plasmin, ein proteolytisches Enzym, das die Fibrin-Bestandteile des Thrombus spaltet und somit die Struktur des Thrombus destabilisiert.¹⁰⁵ Die Wirkung einer Thrombolyse ist vor allem von dem Fibrin-Anteil im Thrombus abhängig.¹⁰⁶ Thrombozyten-reiche und organisierte Thromben sind schwerer zu lysieren.¹⁰⁶ Thrombozyten-reiche Areale weisen eine kompaktere Architektur mit kleinen Poren auf, was die Verteilung des rt-PA in den Thromben erschwert.⁹⁷ Zudem besitzen AIS-Thromben eine dichte äußere Hülle aus Fibrin, Thrombozyten, vWF und kompakten Zellverbänden, die als Barriere gegenüber einer Thrombolyse wirkt.¹⁰¹

Allerdings zeigten sich in dieser Arbeit keine Unterschiede der interventionellen Parameter (Rekanalisierungszeit, Anzahl der Manöver und postinterventioneller TICl-Score) in Abhängigkeit der histologischen Zusammensetzung der Thromben.

Währenddessen ist in der Literatur eine Abhängigkeit des interventionellen Erfolgs von der histologischen Zusammensetzung der Thromben vorbeschrieben. Hierbei konnte beobachtet werden, dass RBC-reiche Thromben kürzere Interventionszeiten, eine geringere Anzahl an Manövern sowie bessere Therapieerfolge erzielten.⁷⁰⁻⁷⁴ Im Vergleich dazu sind Fibrin-reiche Thromben mit längeren Interventionszeiten, einer höheren Anzahl an Retraktionsmanövern, schlechteren Therapieerfolgen und einem ungünstigerem klinischen Outcome assoziiert.^{70, 72}

In experimentellen Studien stellte sich heraus, dass RBC-reiche Thromben leichter mit Stent-Retrievern interagieren und höhere Rekanalisierungsraten erreichen, während sich F/T-reiche Thromben kaum mit den Kathetern verbinden und dadurch zwischen der Gefäßwand und dem Stent-Retriever herausgezogen werden.¹⁰⁷

Ein möglicher Grund hierfür ist eine unterschiedliche Komplexität in dem histologischen Aufbau von RBC-reichen und Thrombozyten-reichen Arealen in den Thromben. Demnach bestehen RBC-reiche Areale aus weniger komplexen Geflechten aus Erythrozyten und Fibrin, während Thrombozyten-reiche Areale aus deutlich organisierten und dichten Geflechten mit Fibrin, vWF, WBC und extrazellulärer DNA aufgebaut sind.⁹⁷ Zusätzlich zeigt sich intravasal ein unterschiedliches Interaktionsverhalten von Fibrin und RBC, weshalb Fibrin aufgrund einer höheren Reibung stärker mit der Gefäßwand interagiert und eine Ablösung des Thrombus von der Gefäßwand erschwert.¹⁰⁸

RBC-reiche Thromben sind meist weicher und somit leichter zu extrahieren.⁷⁶ Allerdings sind RBC-reiche Thromben dadurch anfälliger, während der Intervention zu fragmentieren und distale Embolien zu verursachen.^{70, 75, 76} Einer distalen Embolisation kann mithilfe einer Kombination aus proximaler Ballon-Okklusion und distaler Aspiration vorgebeugt werden, indem der anterograde Blutfluss minimiert wird.¹⁰⁹ Vor allem in Fällen von schwer therapierbaren Gefäßverschlüssen muss bei der interventionellen

Therapie auf andere Techniken zurückgegriffen werden. Neuere Stent-Retriever-Katheter, die den Thrombus umschließen anstatt diesen zu penetrieren, könnten eine effektivere Extraktion von Fibrin-reichen Thromben ermöglichen.⁷⁶

Abgesehen davon ist ein höherer Anteil an WBC mit einer längeren Interventionsdauer, einem schlechteren Interventionserfolg sowie einem damit einhergehenden schlechteren klinischen Outcome assoziiert.¹⁴ Im Rahmen einer Gefäßverletzung kommt es zu einer Aktivierung und Migration von WBC zu der betroffenen Stelle und eine lokale Thrombose entwickelt sich.⁷⁶ Der WBC-Anteil in den Thromben wird dabei mit einer stärkeren Organisation, einer größeren Stabilität und einem höheren Reifealter des Thrombus assoziiert, weshalb genau diese Thromben schwerer zu extrahieren sind.⁷⁶

Nach durchgemachten AIS wiesen ca. zwei Drittel der Patienten (65 %) einen mRS-Score von 2 oder mehr auf. Dies verdeutlichte die Einschränkungen im alltäglichen Leben und die damit verbundene gesundheitsökonomische Relevanz durch Pflegebedürftigkeit und Folgeerkrankungen nach einem AIS. Im Gruppenvergleich des klinischen Outcomes nach dem mRS-Score zeigte sich zwischen den TOAST-Gruppen kein Unterschied. In vorherigen Studien erwies sich ein schlechteres klinisches Outcome bei Patienten mit einem kardioembolischen Schlaganfall.^{16, 102} Hierbei ist allerdings zu beachten, dass vor allem ältere Patienten einen kardiogenen Schlaganfall erleiden und bedingt durch das hohe Lebensalter ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweisen und damit einen schlechteren mRS-Score erreichen können.

5.4 Limitationen

Im Folgenden werden zentrale Limitationen dieser Arbeit zusammengefasst.

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die Ex-vivo-Analyse, weshalb Erkenntnisse nicht auf das In-vivo-Verhalten übertragen werden können. Zudem besteht eine wichtige Limitation der Ergebnisse aufgrund einer unzureichenden Analyse der histologischen Zusammensetzung der Thromben durch prä- und periinterventionelle Fragmentierung sowie eine erfolglose Rekanalisierung. Dies führt zu einem Informationsverlust und hat zur Folge, dass nicht das gesamte Thrombus-Material der Analysen zur Verfügung steht. Insbesondere hat dies Einfluss auf die Fragestellung einer möglichen Assoziation der Histologie mit der Ätiologie und den interventionellen Parametern.

Wichtige methodenspezifische Limitationen dieser Arbeit sind eine sehr heterogene und teilweise sehr lange Zeit zwischen der Extraktion der Thromben und der Untersuchung mit der DE-CT. Dadurch können die Proben nicht in einem festen Zeitschema analysiert werden. Zudem berücksichtigt die Arbeit eine geringe Stichprobenanzahl, von dieser nicht alle Thromben für eine Analyse mit der MMZ verwendet werden können. Insbesondere für die Reihenmessungen werden nur drei Proben analysiert.

Außerdem haben ein Teil der Patienten eine intravenöse Bridging-Therapie präinterventionell erhalten, was die histologische Zusammensetzung der Thromben in

situ verändern kann und somit den Erfolg einer mechanischen Thrombektomie beeinflussen kann. Für die genauere Bestimmung eines möglichen Einflusses einer Thrombolyse-Therapie auf die Intervention müssen Patienten mit und ohne Bridging-Therapie miteinander verglichen werden. Zusätzlich haben individuelle Patienteneigenschaften wie Lebensalter, Gefäßbeschaffenheit, Zuverlegung aus einem externen Krankenhaus und Wahl des Anästhesieverfahrens Einfluss auf die Intervention.

5.5 Ausblick

Eine DE-CT basierte Untersuchungsmodalität in der primären CT-Diagnostik ermöglicht potenziell Einblicke in die Beschaffenheit der Thromben in situ und bietet eine von der zeit- und materialintensiven histologischen Analyse unabhängige Methode für die Bestimmung der Zusammensetzung. Informationen über die Histologie der Thromben können als Entscheidungshilfe für die therapeutische Strategie der interventionellen Thrombektomie dienen. Hierfür müsste eine Drei- bzw. Vier-Material-Zerlegung in Erythrozyten, Fibrin/Thrombozyten, Leukozyten und Jod-haltiges Kontrastmittel aus der initialen CT-Bildgebung durchgeführt werden, während die Bestimmung von Formalin in dieser Situation wegfallen würde.

Ziel der akuten Schlaganfalltherapie ist eine schnelle und effiziente Rekanalisierung für die Wiederherstellung einer vollständigen Perfusion des Gehirngewebes, um irreversible Schäden zu verhindern beziehungsweise einzugrenzen und ein gutes klinisches Outcome für den Patienten zu gewinnen. Voraussetzung hierfür ist eine optimale und individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie. Hierzu zählt zum einen die Auswahl geeigneter technischer Verfahren für die Durchführung der mechanischen Thrombektomie als auch eine präinterventionelle Charakterisierung der Thromben-Zusammensetzung in situ, was eine bessere Rekanalisierung des okkludierten Gefäßes ermöglichen kann.

Ein besseres postinterventionelles Ergebnis kann zu einem besseren klinischen Outcome mit einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führen und damit die gesundheitsökonomische Belastung mit Reha-Aufenthalten, Folge-Arztbesuchen, ambulanten Pflegediensten, Erwerbs- und Arbeitsunfähigkeit u. v. m. verringern.

6. Zusammenfassung

Der AIS ist ein häufiges und gesundheitswissenschaftlich wichtiges Krankheitsbild und spielt aufgrund der hohen Inzidenz, Morbidität und Mortalität eine zentrale Rolle in der Humanmedizin. Aufgrund dieser demographischen Relevanz ist der AIS ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Forschung. Die mechanische Thrombektomie ermöglicht die Extraktion und Ex-vivo-Analyse der histologischen Zusammensetzung der Thromben von Patienten mit einem AIS. Durch die Möglichkeit der Bestimmung der histologischen Zusammensetzung der Thromben sowie die Pathogenese des Schlaganfallereignis konnten wichtige Informationen gesammelt und zu der Etablierung von neuen und effizienteren Therapiemöglichkeiten hinzugezogen werden.

Die histologische Analyse kommt allerdings aufgrund ihrer Ex-vivo-Methode an ihre Grenzen, da in situ verbliebenes Material einer Analyse bislang nicht zur Verfügung steht. Gerade das Bestreben präinterventionell genauere Informationen über die histologische Beschaffenheit der Thromben zu erhalten, kann helfen, die erforderliche Therapie noch gezielter und individueller auf den Patienten abzustimmen und zu verbessern. Mit einer effizienteren Therapieform kann potenziell die Therapiezeit verkürzt und das klinische Outcome der Patienten verbessert werden.

Die DE-CT ermöglicht, die Materialzusammensetzung aufgrund des material- und energieabhängigen Absorptionsverhaltens von sehr kleinen und gut vermischten Untersuchungsmaterialien wie den Thromben von Patienten mit einem AIS zu bestimmen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Charakterisierung der Thromben in ihre histologische Zusammensetzung mit der DE-CT basierten Messung und der Methode der MMZ ex vivo möglich ist. Im Vergleich der beiden Modalitäten, der histologischen Analyse und der DE-CT basierten Messung, zeigten sich moderate bis starke Korrelationen für die Hauptkomponenten RBC, WBC und F/T-Areale. Zusätzlich ist es möglich, RBC-reiche und F/T-reiche Thromben anhand ihres Absorptionsverhaltens zu unterscheiden.

In weiteren Analysen erwies sich, dass Thromben in Abhängigkeit der Ätiologie des AIS histologisch unterschiedlich zusammengesetzt sind, insbesondere nicht-kardioembolische Thromben zeigten höhere RBC-Anteile und niedrigere F/T-Anteile als kardioembolische und kryptogene Thromben.

Die histologische Zusammensetzung ließ in vorherigen Studien einen Einfluss auf den Ablauf und Erfolg der Intervention vermuten. Genauere Kenntnisse der Materialzusammensetzung des thromboembolischen Gefäßverschlusses präinterventionell basierend auf der CT Diagnostik hat daher großes Potential, zukünftig das interventionelle Procedere spezifisch an die individuelle Situation der Schlaganfallpatienten anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., et al. (2022). Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), E153-E639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
2. Robert Koch-Institut. (2015). Kapitel 2 Wie steht es um unsere Gesundheit? [Online]. In Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung (Ed.), *Gesundheit in Deutschland* (pp. 21-146). <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2015-003-2>
3. Heuschmann, P.U., Busse, O., Wagner, M., et al. (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37(7), 333-340. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>
4. Busch, M.A., Kuhnert, R. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 70-76. <https://doi.org/10.17886/rki-gbe-2017-010>
5. Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019 Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
6. Wafa, H.A., Wolfe, C.D.A., Emmett, E., et al. (2020). Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*, 51(8), 2418-2427. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029606>
7. Kipp, M., Radlanski, K. (2017). Kapitel 10: Blutversorgung des Gehirns. In M. Kipp & K. Radlanski (Eds.), *Neuroanatomie: Nachschlagen | Lernen | Verstehen* (1st ed., pp. 315-346). Berlin: KVM - Der Medizinverlag.
8. Gaillard, F., Chan, B., Chieng, R., et al. (2008, Mai 2). Circle of Willis [Online]. Abgerufen auf <https://radiopaedia.org/articles/1130> (18.08.2024).
9. Mayer, J. (2014). Die Blutversorgung des Gehirns in Sprache und Gehirn: Ein neurolinguistisches Tutorial. [Online]. Abgerufen auf <https://www2.ims.uni-stuttgart.de/sgtututorial/index.html> (18.08.2024).
10. Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), C7-C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
11. Aarts, P.A.M.M., Van den Broek, S.A.T., Prins, G.W., et al. (1988). Blood Platelets Are Concentrated near the Wall and Red Blood Cells, in the Center in Flowing Blood. *Arteriosclerosis*, 8(6), 819-824. <https://doi.org/10.1161/01.atv.8.6.819>
12. Steinl, D.C., Kaufmann, B.A. (2015). Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 9749-9769. <https://doi.org/10.3390/ijms16059749>
13. Adams Jr, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., et al. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
14. Boeckh-Behrens, T., Schubert, M.I., Förchler, A., et al. (2016). The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clinical Neuroradiology*, 26(2), 189-197. <https://doi.org/10.1007/s00062-014-0347-x>
15. Kleindorfer, D.O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., et al. (2021). 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52(7), E364-E467. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000375>

16. Boeckh-Behrens, T., Kleine, J.F., Zimmer, C., et al. (2016). Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 47(7), 1864-1871. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105>
17. Niesten, J.M., van der Schaaf, I.C., van Dam, L., et al. (2014). Histopathologic Composition of Cerebral Thrombi of Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *Plos One*, 9(2), e88882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088882>
18. Hamann, G.F., Sander, D., Röther, J., et al. (2022). Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k-Leitlinie [Online]. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Abgerufen auf www.dgn.org/leitlinien (18.08.2024).
19. Kishore, A., Vail, A., Majid, A., et al. (2014). Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 45(2), 520-526. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.003433>
20. Ringleb, P., Köhrmann, M., Jansen, O., et al. (2021). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie [Online]. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Abgerufen auf www.dgn.org/leitlinien (18.08.2024).
21. Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., et al. (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), E46-E110. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000158>
22. Luthman, A.S., Bouchez, L., Botta, D., et al. (2020). Imaging Clot Characteristics in Stroke and its Possible Implication on Treatment. *Clinical Neuroradiology*, 30(1), 27-35. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00841-w>
23. Tambasco, N., Corea, F., Luccioli, R., et al. (2002). BRAIN CT SCAN IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: EARLY SIGNS AND FUNCTIONAL OUTCOME. *Clinical and Experimental Hypertension*, 24(7-8), 687-696. <https://doi.org/10.1081/ceh-120015345>
24. Pexman, J.H.W., Barber, P.A., Hill, M.D., et al. (2001). Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1534-1542. Abgerufen auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7974585/> (18.08.2024).
25. Barber, P.A., Demchuk, A.M., Zhang, J.J., et al. (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, 355(9216), 1670-1674. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6)
26. Aviv, R.I., Mandelcorn, J., Chakraborty, S., et al. (2007). Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT Perfusion in Early Stroke Visualization and Assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 28(10), 1975-1980. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0689>
27. Puetz, V., Sylaja, P.N., Coutts, S.B., et al. (2008). Extent of Hypoattenuation on CT Angiography Source Images Predicts Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion. *Stroke*, 39(9), 2485-2490. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.511162>
28. Fugate, J.E., Rabinstein, A.A. (2015). Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist*, 5(3), 110-121. <https://doi.org/10.1177/1941874415578532>
29. Schell, M., Götz, T. (2020). Intravenöse Lyse-Therapie beim ischämischen Schlaganfall – Schritt für Schritt. *Neurologie up2date* 3(4):329 - 336. <https://doi.org/10.1055/a-1163-4712>

30. Fiehler, J., Gerloff, C. (2015). Mechanical thrombectomy in stroke. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(830-836. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0830>
31. Klinger-Gratz, P.P., Schroth, G., Gralla, J., et al. (2015). Protected stent retriever thrombectomy prevents iatrogenic emboli in new vascular territories. *Neuroradiology*, 57(10), 1045-1054. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1583-8>
32. Lapergue, B., Blanc, R., Gory, B., et al. (2017). Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, 318(5), 443-452. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9644>
33. Higashida, R.T., Furlan, A.J., Roberts, H., et al. (2003). Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 34(8), E109-E137. <https://doi.org/10.1161/01.Str.0000082721.62796.09>
34. Manning, N.W., Chapot, R., Meyers, P.M. (2016). Endovascular Stroke Management: Key Elements of Success. *Cerebrovascular Diseases*, 42(3-4), 170-177. <https://doi.org/10.1159/000445449>
35. van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., et al. (1988). Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke*, 19(5), 604-607. <https://doi.org/10.1161/01.Str.19.5.604>
36. Farrell, B., Godwin, J., Richards, S., et al. (1991). The United-Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54(12), 1044-1054. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1044>
37. Sandroni, C., Cronberg, T., Sekhon, M. (2021). Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Medicine*, 47(12), 1393-1414. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2>
38. Olma, M.C., Röther, J., Grau, A., et al. (2022). Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 2, S2k-Leitlinie [Online]. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (Eds.). Abgerufen auf www.dgn.org/leitlinien (18.08.2024).
39. Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19), 2369-2429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
40. Lip, G.Y.H., Frison, L., Halperin, J.L., et al. (2010). Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation: A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke*, 41(12), 2731-2738. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.590257>
41. Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., et al. (2020). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose [Online]. In Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (Ed.). Abgerufen auf <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/004-028> (18.08.2024).
42. Bang, O.Y., Lee, P.H., Joo, S.Y., et al. (2003). Frequency and Mechanisms of Stroke Recurrence after Cryptogenic Stroke. *Annals of Neurology*, 54(2), 227-234. <https://doi.org/10.1002/ana.10644>
43. Giruparajah, M., Bosch, J., Vanassche, T., et al. (2015). Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 10(7), 1031-1036. <https://doi.org/10.1111/ijss.12509>

44. Diener, H.-C., Grau, A., Baldus, S., et al. (2018). Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e Leitlinie [Online]. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Abgerufen auf www.dgn.org/leitlinien (18.08.2024).
45. Hünenbein, R. (2017). Computertomografie (CT). In M. Reiser, F. Kuhn & J. Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (4th ed., pp. 85-92). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>
46. Große Hokamp, N., Lennartz, S., Maintz, D. (2018). Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT. *Radiologie up2date*, 18(04), 303-315. <https://doi.org/10.1055/a-0657-7090>
47. Riederer, I., Fingerle, A.A., Baum, T., et al. (2018). Acute infarction after mechanical thrombectomy is better delineable in virtual non-contrast compared to conventional images using a dual-layer spectral CT. *Scientific Reports*, 8(1), 9329. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27437-7>
48. Patino, M., Prochowski, A., Agrawal, M.D., et al. (2016). Material Separation Using Dual-Energy CT: Current and Emerging Applications. *Radiographics*, 36(4), 1087-1105. <https://doi.org/10.1148/rq.2016150220>
49. Jäkel, O., Karger, C. (2017). Strahlungsarten. In M. Reiser, F. Kuhn & J. Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (4th ed., pp. 15-17). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>
50. Jäkel, O., Karger, C. (2017). Wechselwirkung von Strahlung mit Materie. In M. Reiser, F. Kuhn & J. Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (4th ed., pp. 22-28). Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>
51. Danad, I., Fayad, Z.A., Willemink, M.J., et al. (2015). New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(6), 710-723. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.03.005>
52. Als-Nielsen, J., McMorrow, D. (2011). Photoelectric absorption. In John Wiley & Sons, Ltd. (Eds.), *Elements of modern X-ray physics* (2nd ed., pp. 239-273). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119998365>
53. Willmott, P. (2019). The Interaction of X-rays with Matter. In John Wiley & Sons, Ltd. (Eds.), *An Introduction to Synchrotron Radiation: Techniques and Applications* (2nd ed., pp. 19-49). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119280453.ch2>
54. Cho, S.B., Baek, H.J., Ryu, K.H., et al. (2017). Initial clinical experience with dual-layer detector spectral CT in patients with acute intracerebral haemorrhage: A single-centre pilot study. *Plos One*, 12(11), 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186024>
55. McCollough, C.H., Leng, S.A., Yu, L.F., et al. (2015). Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*, 276(3), 637-653. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142631>
56. Vlassenbroek, A. (2011). Dual Layer CT. In T.R.C. Johnson, C. Fink, S.O. Schönberg & M.F. Reiser (Eds.), *Dual Energy in Clinical Practice* (1st ed., pp. 21-34). Berlin Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-01740-7>
57. Shefer, E., Altman, A., Behling, R., et al. (2013). State of the Art of CT Detectors and Sources: A Literature Review. *Current Radiology Reports*, 1(1), 76-91. <https://doi.org/10.1007/s40134-012-0006-4>
58. Grajo, J., Patino, M., Prochowski, A., et al. (2016). Dual energy CT in practice: Basic principles and applications. *Applied Radiology*, 45(7), 6-12. Abgerufen auf <https://appliedradiology.com/articles/dual-energy-ct-in-practice-basic-principles-and-applications> (18.08.2024)

59. Wolman, D.N., Patel, B.P., Wintermark, M., et al. (2018). Dual-Energy Computed Tomography Applications in Neurointervention. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 42(6), 831-839. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000779>
60. Mangesius, S., Janjic, T., Steiger, R., et al. (2021). Dual-energy computed tomography in acute ischemic stroke: state-of-the-art. *European Radiology*, 31(6), 4138-4147. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07543-9>
61. Riederer, I., Fingerle, A.A., Zimmer, C., et al. (2021). Potential of dual-layer spectral CT for the differentiation between hemorrhage and iodinated contrast medium in the brain after endovascular treatment of ischemic stroke patients. *Clinical Imaging*, 79, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.04.020>
62. Rennert, R.C., Wali, A.R., Steinberg, J.A., et al. (2019). Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Clinical Neurosurgery*, 85(suppl_1), S4-S8. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz042>
63. Heo, J.H., Nam, H.S., Kim, Y.D., et al. (2020). Pathophysiologic and Therapeutic Perspectives Based on Thrombus Histology in Stroke. *Journal of Stroke*, 22(1), 64-75. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.03440>
64. Sporns, P.B., Hanning, U., Schwindt, W., et al. (2017). Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke*, 48(8), 2206-2210. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016590>
65. Brinjikji, W., Nogueira, R.G., Kivimäki, P., et al. (2021). Association between clot composition and stroke origin in mechanical thrombectomy patients: analysis of the Stroke Thromboembolism Registry of Imaging and Pathology. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 13(7), 594-598. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-017167>
66. Fitzgerald, S., Dai, D.Y., Wang, S.L., et al. (2019). Platelet-Rich Emboli in Cerebral Large Vessel Occlusion Are Associated With a Large Artery Atherosclerosis Source. *Stroke*, 50(7), 1907-1910. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024543>
67. Kim, S.K., Yoon, W., Kim, T.S., et al. (2015). Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *American Journal of Neuroradiology*, 36(9), 1756-1762. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4402>
68. Tiedt, S., Herzberg, M., Kupper, C., et al. (2020). Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke. *Stroke*, 51(3), 1014-1016. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028383>
69. Friedrich, B., Boeckh-Behrens, T., Krussmann, V., et al. (2021). A short history of thrombectomy - Procedure and success analysis of different endovascular stroke treatment techniques. *Interventional Neuroradiology*, 27(2), 249-256. <https://doi.org/10.1177/1591019920961883>
70. Yuki, I., Kann, I., Vinters, H.V., et al. (2012). The Impact of Thromboemboli Histology on the Performance of a Mechanical Thrombectomy Device. *American Journal of Neuroradiology*, 33(4), 643-648. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2842>
71. Hashimoto, T., Hayakawa, M., Funatsu, N., et al. (2016). Histopathologic Analysis of Retrieved Thrombi Associated With Successful Reperfusion After Acute Stroke Thrombectomy. *Stroke*, 47(12), 3035-3037. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015228>
72. Sporns, P.B., Hanning, U., Schwindt, W., et al. (2017). Ischemic Stroke: Histological Thrombus Composition and Pre-Interventional CT Attenuation Are Associated with Intervention Time and Rate of Secondary Embolism. *Cerebrovascular Diseases*, 44(5-6), 344-350. <https://doi.org/10.1159/000481578>

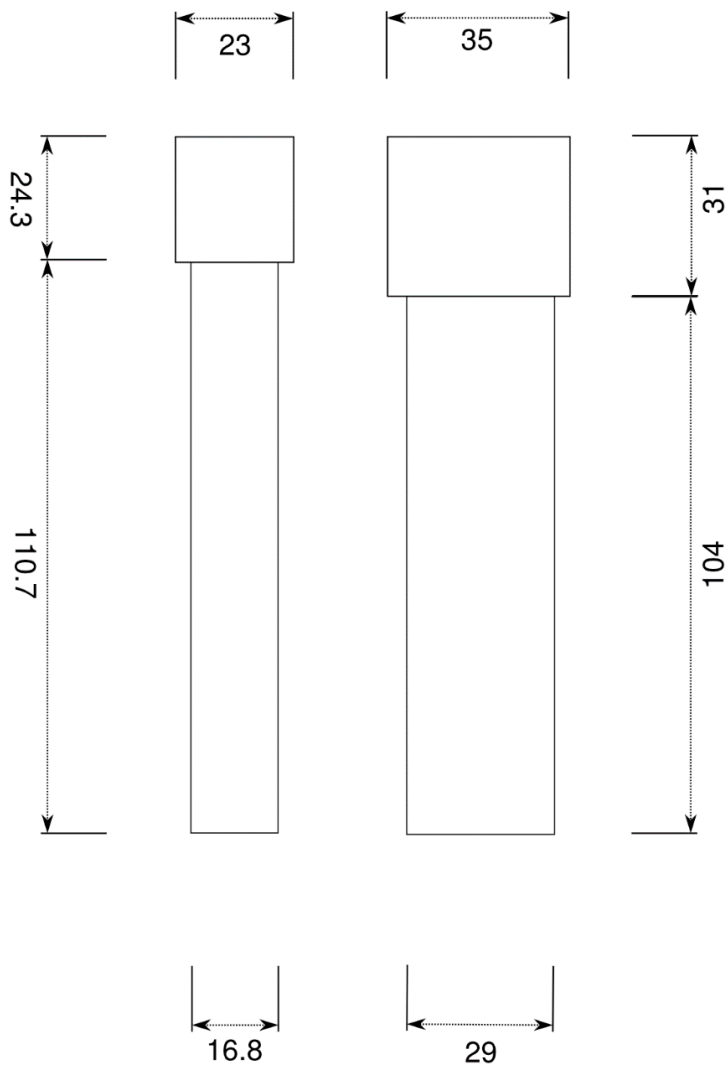
73. Fitzgerald, S., Mereuta, O.M., Doyle, K.M., et al. (2019). Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 63(3), 292-300. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04629-5>
74. Maekawa, K., Shibata, M., Nakajima, H., et al. (2018). Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 8(1), 39-49. <https://doi.org/10.1159/000486042>
75. Jolugbo, P., Ariens, R.A.S. (2021). Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 52(3), 1131-1142. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.032810>
76. Yeo, L.L.L., Bhogal, P., Gopinathan, A., et al. (2019). Why Does Mechanical Thrombectomy in Large Vessel Occlusion Sometimes Fail? A Review of the Literature. *Clinical Neuroradiology*, 29(3), 401-414. <https://doi.org/10.1007/s00062-019-00777-1>
77. Liebeskind, D.S., Sanossian, N., Yong, W.H., et al. (2011). CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke. *Stroke*, 42(5), 1237-1243. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.605576>
78. Froehler, M.T., Tateshima, S., Duckwiler, G., et al. (2013). The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 5(4), 289-293. Abgerufen auf <https://jn.is.bmj.com/content/neurintsurg/5/4/289.full.pdf> (18.08.2024).
79. Moftakhar, P., English, J.D., Cooke, D.L., et al. (2013). Density of Thrombus on Admission CT Predicts Revascularization Efficacy in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 44(1), 243-245. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.674127>
80. Niesten, J.M., van der Schaaf, I.C., Biessels, G.J., et al. (2013). Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes. *Neuroradiology*, 55(9), 1071-1079. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1217-y>
81. Berndt, M., Friedrich, B., Maegerlein, C., et al. (2018). Thrombus Permeability in Admission Computed Tomographic Imaging Indicates Stroke Pathogenesis Based on Thrombus Histology. *Stroke*, 49(11), 2674-2682. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021873>
82. Santos, E.M.M., Marquering, H.A., den Blanken, M.D., et al. (2016). Thrombus Permeability Is Associated With Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*, 47(3), 732-741. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011187>
83. Kaesmacher, J., Boeckh-Behrens, T., Simon, S., et al. (2017). Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *American Journal of Neuroradiology*, 38(5), 991-998. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>
84. Brinjikji, W., Duffy, S., Burrows, A., et al. (2017). Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(6), 529-534. Abgerufen auf jn.is.bmj.com/content/neurintsurg/9/6/529.full.pdf (18.08.2024).
85. Datenschutz-Grundverordnung DSGVO 2016/679. Grundsätze für die Verarbeitung personenbezogener Daten (Art. 5, Abs. 1). Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 [Online]. Abgerufen auf <https://dsgvo-gesetz.de> (18.08.2024).
86. Strahlenschutzverordnung vom 29. November 2018 (BGBl. I S. 2034, 2036; 2021 I S. 5261), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 8. Oktober 2021 (BGBl. I S.

- 4645) geändert worden ist [Online]. Abgerufen auf <https://www.gesetze-im-internet.de/> (18.08.2024).
87. Lochschmidt, M.E. (2021). *Advanced Material Decomposition by Clinical Dual-Layer Spectral Computed Tomography*. [Masterarbeit, Technische Universität München]
88. Lochschmidt, M.E., Gassenhuber, M., Riederer, I., et al. (2022). Five material tissue decomposition by dual energy computed tomography. *Scientific Reports*, 12(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21193-5>
89. Hubbell, J.H., Seltzer, S.M. (1995). Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements Z = 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest (Version 1.4, 2004) [Online]. Abgerufen auf <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/cover.html> (18.08.2024).
90. National Institutes of Health. (2004). PubChem. [Online]. Abgerufen auf <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (18.08.2024).
91. Welsch, U. (2014). Kapitel 1.3: Präparate für die Mikroskopie. In U. Welsch & W. Kummer (Eds.), *Lehrbuch Histologie* (4th ed., pp. 3-6). München: Elsevier, Urban & Fischer.
92. Stritt, M., Giraud, I., Lilaj, L. (2016, August 17). Orbit Image Analysis Handbook [Online]. Abgerufen auf <https://www.orbit.bio/orbithandbook/> (18.08.2024).
93. Stritt, M., Stalder, A.K., Vezzali, E. (2020). Orbit Image Analysis: An open-source whole slide image analysis tool. *Plos Computational Biology*, 16(2), 19. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007313>
94. Gassenhuber, M., Lochschmidt, M.E., Hammel, J., et al. (2024). Multimaterial decomposition in dual-energy CT for characterization of clots from acute ischemic stroke patients. *European Radiology Experimental*, 8(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s41747-024-00443-3>
95. Hemmerich, W.A. (2015). StatistikGuru. Spearman-Korrelation: Ergebnisse interpretieren [Online]. Abgerufen auf <https://statistikguru.de/spss/spearman-korrelation/ergebnisse-interpretieren-2.html> (18.08.2024).
96. Douglas, A., Fitzgerald, S., Pandit, A., et al. (2020). Storage of blood clots for histological analysis: How long is too long in saline and paraformaldehyde? *Histology and Histopathology*, 35(3), 313-320. <https://doi.org/10.14670/hh-18-154>
97. Staessens, S., Denorme, F., Francois, O., et al. (2020). Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica*, 105(2), 498-507. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219881>
98. Borggreffe, J., Kottlors, J., Mirza, M., et al. (2018). Differentiation of Clot Composition Using Conventional and Dual-Energy Computed Tomography. *Clinical Neuroradiology*, 28(4), 515-522. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0599-3>
99. Kim, Y.D., Kwon, I., Park, Y., et al. (2023). Association of clot ultrastructure with clot perviousness in stroke patients. *Scientific Reports*, 13(1), 14568. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41383-z>
100. Tutwiler, V., Mukhitov, A.R., Peshkova, A.D., et al. (2018). Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Scientific Reports*, 817907. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35849-8>
101. Di Meglio, L., Desilles, J.P., Ollivier, V., et al. (2019). Acute ischemic stroke thrombi have an outer shell that impairs fibrinolysis. *Neurology*, 93(18), E1686-E1698. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008395>

102. Grau, A.J., Weimar, C., Buggle, F., et al. (2001). Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German Stroke Data Bank. *Stroke*, 32(11), 2559-2566. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098524>
103. Pfefferkorn, T., Holtmannspotter, M., Patzig, M., et al. (2012). Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *International Journal of Stroke*, 7(1), 14-18. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00639.x>
104. Kaesmacher, J., Kleine, J.F. (2018). Bridging Therapy with i. v. rtPA in MCA Occlusion Prior to Endovascular Thrombectomy: a Double-Edged Sword? *Clinical Neuroradiology*, 28(1), 81-89. <https://doi.org/10.1007/s00062-016-0533-0>
105. Bivard, A., Lin, L.T., Parsons, M.W. (2013). Review of Stroke Thrombolytics. *Journal of Stroke*, 15(2), 90-98. <https://doi.org/10.5853/jos.2013.15.2.90>
106. Molina, C.A., Montaner, J., Arenillas, J.F., et al. (2004). Differential Pattern of Tissue Plasminogen Activator-Induced Proximal Middle Cerebral Artery Recanalization Among Stroke Subtypes. *Stroke*, 35(2), 486-490. <https://doi.org/10.1161/01.Str.0000110219.67054.Bf>
107. Machi, P., Jourdan, F., Ambard, D., et al. (2017). Experimental evaluation of stent retrievers' mechanical properties and effectiveness. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(3), 257-263. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012213>
108. Gunning, G.M., McArdle, K., Mirza, M., et al. (2018). Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 10(1), 34-38. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012721>
109. Stampfl, S., Pfaff, J., Herweh, C., et al. (2017). Combined proximal balloon occlusion and distal aspiration: a new approach to prevent distal embolization during neurothrombectomy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 9(4), 346-351. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012208>

Anhang: Skizzen des Phantommodells

Das Phantommodell wurde von Dr. rer. nat. Lorenz Birnbacher von dem Lehrstuhl für Biomedizinische Physik, Physik-Department E17 und Institut für Medizintechnik der Technischen Universität München im Jahr 2016 im Rahmen einer anderen Studie angefertigt. Mit freundlicher Genehmigung konnte das Phantommodell ebenfalls für diese Arbeit verwendet werden und die nachfolgenden Skizzen des Phantommodells zur Verfügung gestellt werden.



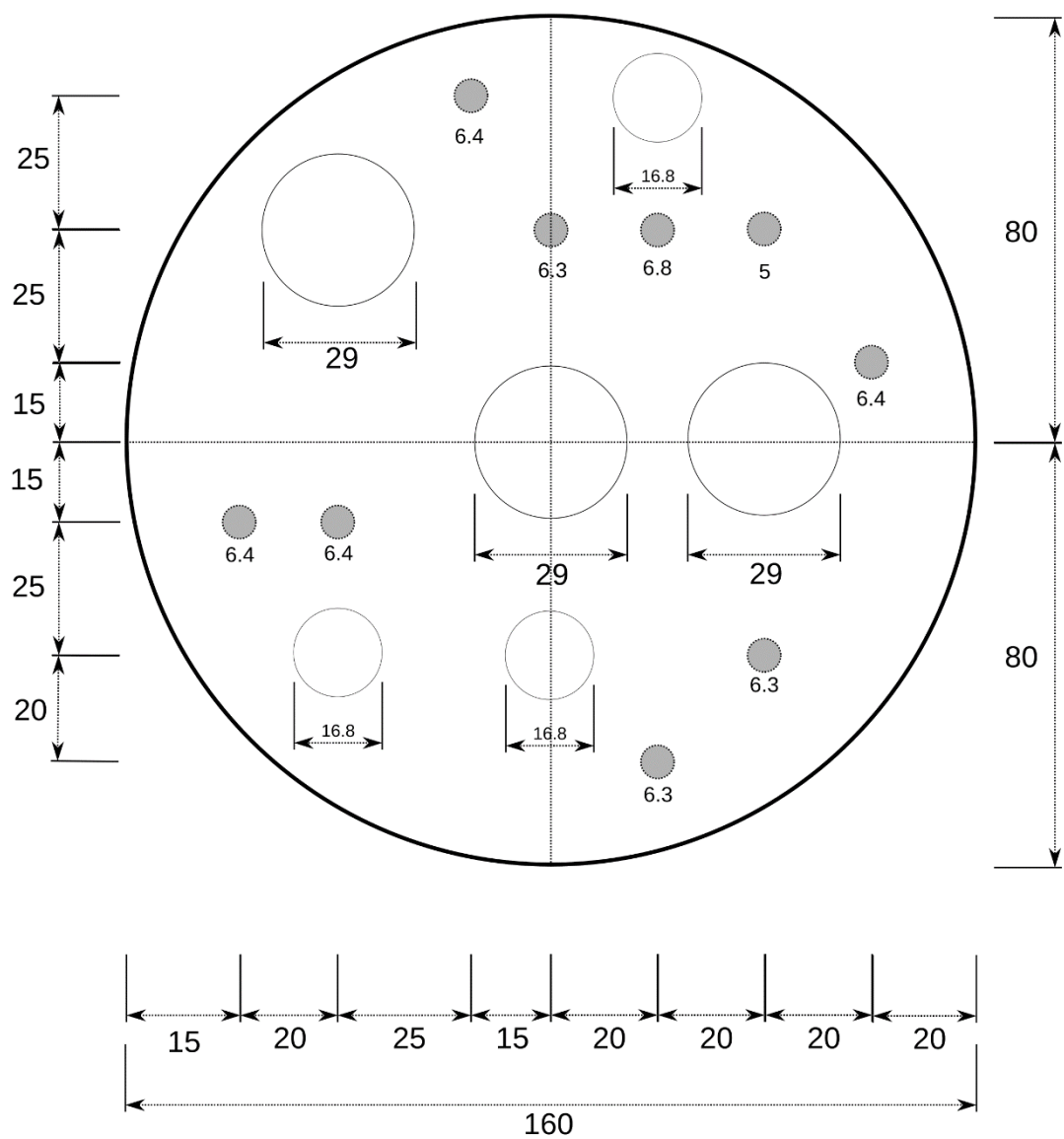
je 3x 3x

PMMA - Keile für Phantom
Seitenansicht

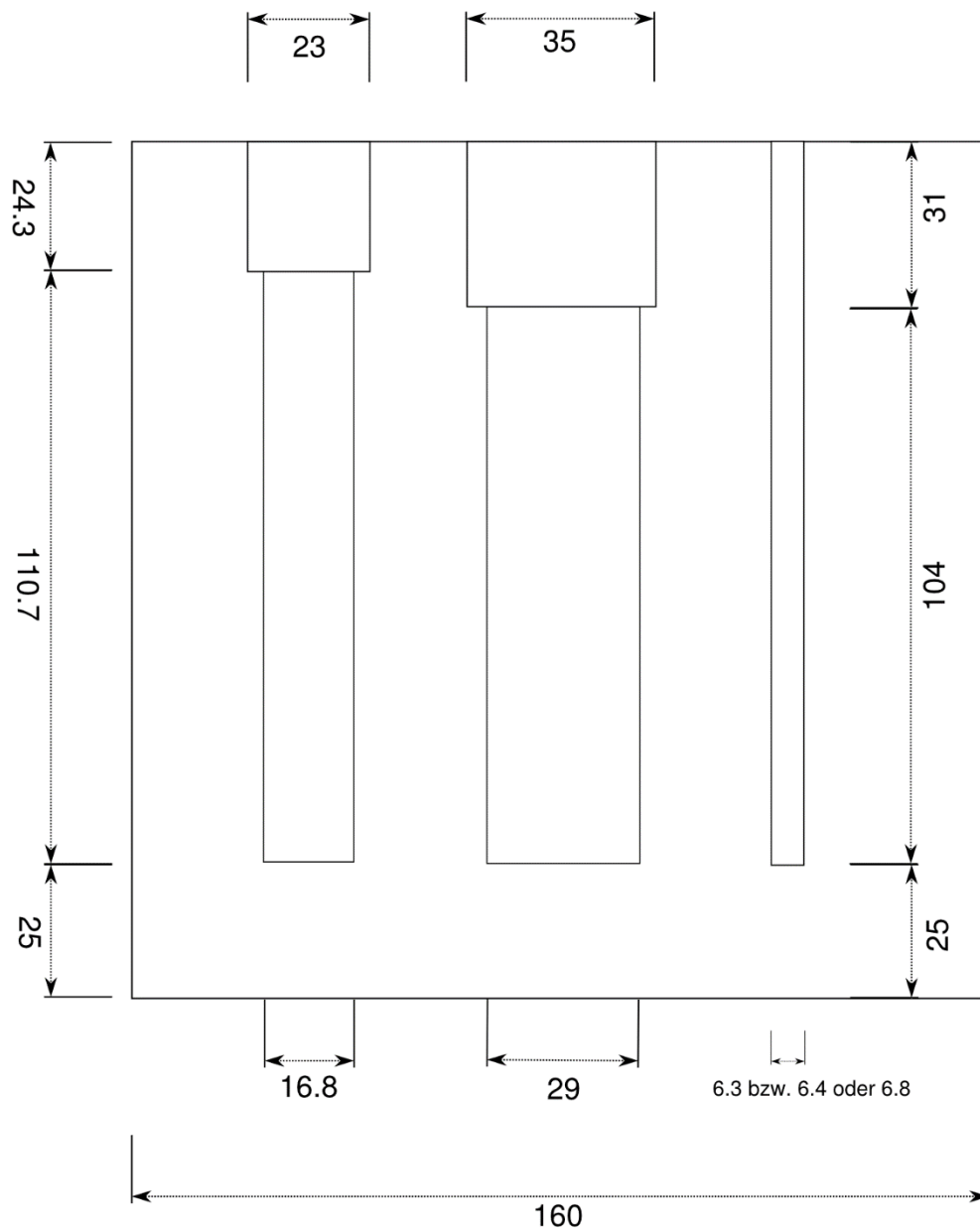
Lorenz Birnbacher
Lehrstuhl für Biomedizinische Physik
Physik-Department E17 & Institut für Medizintechnik
Technische Universität München

Phone: +49 (0)89 289 12754
Fax: +49 (0)89 289 12548

www.e17.ph.tum.de



Obenansicht



Seitenansicht

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter, Prof. Dr. Daniela Pfeiffer, bedanken, die mich in jedem Abschnitt meiner Arbeit mit außerordentlichem Engagement betreut und stets mit wertvollen Rat unterstützt hat.

Gleichermaßen danke ich ganz herzlich meiner Betreuerin, PD Dr. Isabelle Riederer, die mich zuallererst zu diesem spannenden Thema geführt hat und die mich mit großer Hilfsbereitschaft, Freude und konstruktiven Anregungen jederzeit begleitet hat.

Einen besonderen Dank gilt Maximilian E. Lochschmidt für den interessanten, wissenschaftlichen Austausch und die großzügige Unterstützung in sämtlichen Fragen rund um die Physik.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Johannes Hammel für die freundliche Einarbeitung und Hilfestellung in der Benutzung der DE-CT sowie bei den MTRAs der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und den MTRAs und Angiographie-Schwestern der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Klinikum rechts der Isar für die wertvolle Hilfe bei der Probengewinnung und Analyse mit der DE-CT. Ganz herzlich bedanke ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen der Neurologie und Neuropathologie des Klinikum rechts der Isar für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern, Carolin und Rosi danke ich sehr, da sie mich jederzeit mit viel Geduld und wertvollen Ratschlägen während meines Studiums begleitet und mir stets den Rücken gestärkt haben. Ich danke Henning, der mich jederzeit motiviert und moralisch unterstützt hat.

Publikationsliste

Lochschmidt, M.E., Gassenhuber, M., Riederer, I., et al. (2022). Five material tissue decomposition by dual energy computed tomography. *Scientific Reports*, 12(1), 13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21193-5>

Gassenhuber, M., Lochschmidt, M.E., Hammel, J., et al. (2024). Multimaterial decomposition in dual-energy CT for characterization of clots from acute ischemic stroke patients. *European Radiology Experimental*, 8(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s41747-024-00443-3>