

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität zu
Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

**Die initiale Kontrastmittel-Anreicherung von
Thromben beim akut ischämischem Schlaganfall
ist ein Prädiktor für das klinische Ergebnis nach
mechanischer Thrombektomie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jonathan Michael Kottlors
aus Würzburg

promoviert am 31. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Borggreffe
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. P. Malter

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz, Auswertungen sowie die Messergebnisse wurden mit meiner Mitarbeit in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie nach entsprechender Anleitung durch Professor Dr. Jan Borggreffe durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.03.2023

Unterschrift:

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Jan Borggreffe, unter dessen wissenschaftlicher Leitung die vorliegende Arbeit am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln realisiert werden konnte. Weiter möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Jan Borggreffe sowie bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Thorsten Persigehl für die über diese Arbeit hinausgehende fachliche und persönliche Unterstützung in den vergangenen Jahren bedanken.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Universitätsprofessor Dr. David Maintz für seine Unterstützung und Förderung.

Dank an Dr. Iza Iuga für die Unterstützung bei dieser Arbeit und den korrespondierenden Forschungsprojekten. Mein größter Dank jedoch geht an meine Eltern Dr. Micheal Kottlors und Professor Dr. Almut Zeeck, ohne deren uneingeschränkte Geduld und liebevolle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
1. Einleitung.....	9
1.1. Epidemiologie	9
1.2. Pathophysiologische Grundlagen	10
1.3. Akutdiagnostik des AIS.....	12
1.3.1. CT-Diagnostik des AIS.....	12
1.3.2. MRT-Diagnostik des AIS	13
1.3.3. Klinisch anamnestische Faktoren	13
1.4. Indikationen zur Schlaganfalltherapie	14
1.4.1. Indikationen zur systemische Thrombolysetherapie	14
1.4.2. Indikationen zur endovaskulären Schlagabfalltherapie	14
1.5. Die endovaskuläre Schlaganfalltherapie.....	16
1.5.1. Die mechanische Thrombektomie	17
1.5.2. Thrombektomie mittels Stentretreiver	17
1.5.3. Primäre Aspirationstherombektomie	18
1.6. Grundlagen zur CT-morphologischen Charakteristik von Thromben	18
1.6.1. Experimentelle CT-morphologische Charakteristik von Thromben	19
1.6.2. Studien zur CT-morphologischen Charakteristik von Thromben und Zusammenhang zu dem Rekanalisationserfolg	22
1.7. Methodische Voraussetzungen	23
1.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	24
2. Wissenschaftliche Originalarbeit.....	25

3. Diskussion.....	34
4. Literaturverzeichnis.....	38
5. Vorabveröffentlichungen	43

Abkürzungsverzeichnis

ACM: Arteria cerebri media

AIS: akuter ischämischer Schlaganfall

CLVO: *Englisch: complete large vessel occlusion*

CT: Computertomographie

CTA: CT-Angiographie

FLAIR: *Englisch: fluid attenuated inversion recovery*

HU: *Englisch: Hounsfield Units*

HVS: *Englisch: hyperdense vessel sign*

ILVO: *Englisch: incomplete large vessel occlusion*

IVT: intravenöse Thrombolyse

mRS: modifizierte Rankin-Skala

MRT: Magnetresonanztomografie

MT: mechanische Thrombektomie

nCT: native CT-Untersuchung

SD: *Englisch: standard deviation*

Zusammenfassung

Anhand von Ex-vivo-Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Dichte von okkludierenden Thromben in der nativen Computertomographie (CT) mit der Anzahl der im Thrombus befindlichen roten Blutkörperchen assoziiert ist als auch, dass die Kontrastmittelaufnahme des Thrombus mit dem Fibringehalt des Thrombus assoziiert ist. Die histologische Thrombus-Zusammensetzung hat einen Einfluss auf das Ergebnis der mechanischen Thrombektomie. Vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen dem Behandlungsergebnis von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und der kombinierten Messung der Thrombusdichte in der nativen und kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchung, welche Rückschlüsse auf die Thrombuszusammensetzung zulässt.

Die retrospektive Untersuchung inkludiert 137 Patienten mit akutem Verschluss des M1-Segments der Arteria cerebri media, die zwischen den Jahren 2010 und 2016 mittels mechanischer Thrombektomie an der Uniklinik Köln interventionell behandelt wurden. Das klinische Ergebnis wurde anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 90 Tagen ermittelt. Die Thromben wurden mittels CT-Angiographie identifiziert und in komplett das Gefäß verschließende Thromben sowie nicht komplett verschließende Thromben eingeteilt. Zwei verblindete Untersucher klassifizierten die Thromben auf der Grundlage quantitativer Messungen in der nativen CT-Untersuchung als a) hypo-, b) iso- und c) hyperdens und anhand einer kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung als d) nicht kontrastmittelaufnehmend, e) intermediär und f) kontrastmittelaufnehmend. Des Weiteren wurde die Kontrastmittelaufnahme an sich mit dem Ergebnis korreliert. Korrelationen zwischen bildgebenden und klinischen Skalen wurden mit Spearman's Rho durchgeführt. Die Vergleiche der Gruppen wurden hinsichtlich der nichtparametrischen Daten mittels Pearson-Chi²-Test und Mann-Whitney-U-Test sowie der bezüglich der

parametrischen Daten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachtests durchgeführt.

Das Ergebnis zeigt, dass innerhalb der Patienten mit komplettem Gefäßverschluss die Gruppen mit intermediären und den kontrastmittelaufnehmenden Thromben (medianer mRS nach 90 Tagen) sowie zwischen kontrastmittelaufnehmenden Thromben und nicht kontrastmittelaufnehmenden Thromben (medianer mRS nach 90 Tagen) eine gruppenabhängige Vorhersage des klinischen Outcomes möglich ist (jeweils $p < .05$). Es zeigt sich eine Korrelation von .291 zwischen Kontrastmittelaufnahme und höherem mRS nach 90 Tagen ($p < .005$).

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Untersuchung, dass eine Kontrastmittelanreicherung von okkludierenden Thromben als unabhängiger Prädiktor für ein signifikant schlechteres klinisches Ergebnis bei Patienten, die sich aufgrund eines akuten Verschlusses der Arteria cerebri media einer mechanischen Thrombektomie unterziehen, darstellt.

1. Einleitung

Das klinische Behandlungsergebnis von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall (AIS) hängt von einer frühzeitigen Revaskularisation des verschlossenen hirnversorgenden Gefäßes ab.¹ Zur Revaskularisation kommt einerseits die intravenöse Thrombolyse (IVT), andererseits die mechanische Thrombektomie zur neuroradiologischen endovaskulären Behandlung – oder die Kombination beider Verfahren - standardmäßig zum Einsatz.² Hierbei stellt die endovaskuläre Schlaganfalltherapie ein heute gängiges Verfahren dar, okkludierende Thromben zu entfernen und die Perfusion des entsprechenden Hirnareals wieder herzustellen.

Neben der Diagnostik und der Indikation der Behandlung des AIS wird die endovaskuläre Therapie in Form der Thrombektomie im Folgenden erläutert. Vorerst werden epidemiologische und pathophysiologische Grundlagen sowie das Behandlungsergebnis determinierende Faktoren dargestellt.

1.1. Epidemiologie

Der „Schlaganfall“ ist in den westlichen Industrienationen die dritthäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für eine andauernde körperliche Behinderung im Erwachsenenalter.³ Inzidenz und Prävalenz des Schlaganfalls weisen je nach geografischer Lokalisation deutliche Variationen auf, steigen jedoch insgesamt mit höherem Alter.³ Die weltweite Schlaganfallinzidenz wird auf etwa 17 Millionen Patienten geschätzt.⁴ Es finden sich erhebliche geographische Schwankungen in der Mortalität, wobei diese eine positive Korrelation zum Lebensalter aufweist.

Betrachtet man die epidemiologischen Daten in Deutschland, so ereignen sich pro Jahr etwa 200.000 Schlaganfallneuerkrankungen, zusätzlich 70.000 Schlaganfallrezidive und 63.000 Todesfälle, die auf einen Schlaganfall zurückzuführen sind (Stand 2008).³

1.2. Pathophysiologische Grundlagen

Der Begriff „Schlaganfall“ bezeichnet eine akut auftretende Funktionsstörung des Gehirns mit entsprechenden neurologischen Symptomen, welche auf eine Pathologie der hirnversorgenden Gefäße zurückzuführen ist. Hierbei ist zwischen a) zerebralen Blutungen, b) venös und c) arteriell bedingten Ischämien zu unterscheiden.⁵⁻⁷ Im Folgenden soll aufgrund der Thematik der vorliegenden Arbeit näher auf arterielle zerebrale Ischämien eingegangen werden.

Die Genese arterieller zerebraler Ischämien wird in drei pathophysiologische Ursachenkonzepte eingeteilt.⁶

- Embolisch: Über das arterielle System verschleppte korpuskuläre Bestandteile bilden im cerebralen Gefäßsystem einen okkludierenden Thrombus. Hier gilt als Hauptrisikofaktor das Vorhofflimmern (kardioembolisch), welches eine Thrombusentstehung im linken Vorhof verursachen kann. Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie u.a. ein mechanischer Herzklappenersatz, Thrombusmaterial im linken Vorhof oder Ventrikel, eine infektiöse Endokarditis oder ein persistierendes Foramen ovale sind auch kardioembolische Risikofaktoren. Mögliche Embolieformen anderer Genese sind u.a. die Verschleppung von an einer Carotisstenose angelagertem Thrombusmaterial, die Fett-, Tumor-, oder Luftembolie.⁶
- Lokale Thrombenbildung: Hierunter versteht man die lokale intrarterielle Thrombusentstehung aufgrund einer lokalen Gerinnungsaktivierung an Gefäßpathologien. Hierbei sind atherosklerotische Wandveränderungen, Verletzungen der Intima (z.B. bei Dissektionen), Fremdkörper (Stents) oder Entzündungen der Gefäßwand zu nennen.^{7,8}
- Hämodynamisch induzierte Ischämien: Einerseits ist hier eine lokale Minderperfusion eines Hirnareals – etwa durch eine höhergradige Stenose der

Karotiden zu nennen. Typisch sind hierbei Perfusionsausfälle entlang der Grenzzonen des betroffenen Hirnareals. Andererseits können systemische hämodynamische Veränderungen wie ein Herz-Kreislauf-Stillstand, eine Lungenembolie oder ein Myokardinfarkt eine hämodynamisch induzierte zerebrale Ischämie und Hirninfarkte verursachen.^{6,7}

1.3. Akutdiagnostik des AIS

Eine zentrale Rolle bei der Diagnose, der Differenzierung zu anderen Pathologien und insbesondere zur genauen Einordnung der weiteren Behandlungsoptionen stellen bildgebende Verfahren wie die native und kontrastmittelgestützte CT oder die Magnetresonanztomografie (MRT) des Neurokraniums dar. Insbesondere die Differenzierung zwischen AIS und intrazerebraler Blutung ist aufgrund der unterschiedlichen akuten Behandlungsansätze eine elementare Aufgabe der initialen, nicht kontrastmittelgestützten Bildgebung. Zur Identifikation von Gefäßpathologien und der Planung weiterer Behandlungsansätze wird im unmittelbaren Anschluss eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CT-, MRT-Angiographie) empfohlen. CT- und MRT-Perfusionsaufnahmen sowie diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung werden im Rahmen der Initialdiagnostik genutzt, um eine Differenzierung zwischen abgestorbenem Gewebe (Infarkt / Infarktkern) und lediglich minderperfundierten Gewebe (Penumbra) zu ermöglichen.^{7,9,10}

1.3.1. CT-Diagnostik des AIS

Die CT bei Verdacht auf AIS hat sich wegen der breiten Verfügbarkeit, der schnellen Durchführbarkeit und der wenigen Kontraindikationen zum diagnostischen Standard der Diagnose des AIS entwickelt. Das Standardprotokoll bei klinischem Verdacht auf AIS sollte hierbei enthalten:⁹

- Native Bildgebung des Neurokraniums: Hier kann eine schnelle Differenzierung gegenüber intrakraniellen Blutungen vorgenommen werden. Darüber hinaus können eine Infarktdemarkation durch Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung sowie ödematöse Veränderungen detektiert werden.⁹
- CT-Angiographie (CTA) der Hirnversorgenden intra- und extrakraniellen zervikalen Gefäße: Die CTA ermöglicht mit hoher diagnostischer Sicherheit

extra- und intrakranielle Gefäßpathologien wie etwa thrombotische Gefäßverschlüsse zu detektieren und hinsichtlich ihrer Lokalisation zur weiteren Therapieplanung einzuordnen.⁹

- Additionalles Perfusions-CT: Durch die softwaregestützte Auswertung von Kontrastmittel-Perfusions-Aufnahmen kann eine Differenzierung zwischen dem Infarktkern und dem minderperfundiertem, reversibel betroffenen Gewebe vorgenommen werden („Penumbra“).⁹

1.3.2. MRT-Diagnostik des AIS

Die MRT-Untersuchung hat bei der initialen Diagnostik des AIS insbesondere in der Schlaganfallfrühphase eine höhere Sensitivität zum sicheren Nachweis infarzierten Hirngewebes. Darüber hinaus ermöglicht die MRT-Angiographie mit hoher diagnostischer Genauigkeit Gefäßpathologien zu detektieren.¹¹ Bereits geschädigte Hirnareale sowie der zeitliche Verlauf lassen sich mit dem Vergleich von diffusionsgewichteten Sequenzen und der FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery – Sequenz) differenzieren.¹¹ Das MRT bietet darüber hinaus die Möglichkeit, mittels MR-Perfusionsbildgebung den Infarktkern und die Penumbra zu identifizieren. Mit T2 gewichteten Gradientenechosequenzen können zerebrale Blutungen sowie deren Abbauprodukte zu identifiziert werden.^{9,12}

1.3.3. Klinisch anamnestische Faktoren

Hinsichtlich der Evaluation des individuellen Defizits des Patienten kommt der klinischen neurologischen Diagnostik eine zentrale Rolle zu. Anamnestische Informationen über den zeitlichen Beginn der Symptomatik dienen dem Abschätzen der Dauer des Gefäßverschlusses.⁹

1.4. Indikationen zur Schlaganfalltherapie

Sowohl die mechanische Thrombektomie als auch die intravenöse Lysetherapie stellen leitliniengerechte Verfahren zur Behandlung des AIS dar.⁹ Beide sind je nach unten aufgeführter Indikationsstellung eigenständige oder ergänzende Behandlungsverfahren bei Okklusionen großer hirnversorgender Arterien.⁹

1.4.1. Indikationen zur systemische Thrombolysetherapie

Die systemische intravenöse Verabreichung fibrinolytischer Medikamente stellt eine zugelassene medikamentöse kausale Schlaganfall-Akuttherapie dar. Zentrale Punkte zur Indikation nach aktueller Leitlinie (Stand Mai, 2021) sind:⁹

- a) *„Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn bzw. dem Zeitpunkt, an dem sie zuletzt gesund gesehen wurden, behandelt werden können und keine Kontraindikationen aufweisen, sollen mit einer systemischen Thrombolyse [...] behandelt werden.“⁹*
- b) *„Bei Patienten im verlängerten oder unklaren Zeitfenster ohne Mismatch“ (Erklärung: Kein Nachweis von noch rettbarem Hirnparenchym) „in der Bildgebung empfehlen wir keine systemische Thrombolysetherapie.“⁹*

1.4.2. Indikationen zur endovaskulären Schlagabfalltherapie

Die endovaskuläre Schlagabfalltherapie soll in spezialisierten Zentren mit hierfür vorgesehener anästhesiologischer Betreuungsmöglichkeit und post-interventioneller intensivmedizinischer Versorgung erfolgen. Grundsätzlich richtet sich die Therapieindikation nach dem fokal-neurologischen Defizit des Patienten, verstrichener

Zeit seit Symptombeginn sowie der Lokalisation des Gefäßverschlusses (siehe oben). Zentrale Punkte zur Indikation entsprechend der aktuellen Leitlinie (Stand Mai, 2021) sind:⁹

- a) *„Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, klinisch relevantem neurologischem Defizit und Verschluss einer großen Arterie im vorderen Kreislauf soll, wenn innerhalb von 6 Stunden (Zeit zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion) möglich, eine mechanische Thrombektomie erfolgen, um das funktionelle Ergebnis zu verbessern.“⁹*
- b) *„Jenseits des 6-Stunden Zeitfensters soll eine mechanische Thrombektomie relevanter Verschlüsse im vorderen Kreislauf erfolgen, wenn durch erweiterte Bildgebung (z.B. Darstellung eines kleinen Infarktkerns, Mismatch, Kollateraldarstellung; [...]) im Kontext der klinischen Symptomatik zu vermuten ist, dass rettbares Risikogewebe vorliegt.“⁹*

1.5. Die endovaskuläre Schlaganfalltherapie

Anfängliche Versuche einer endovaskulären Therapie ischämischer Schlaganfälle beschäftigten sich mit einer intraarteriellen Lysetherapie.¹³ Nach endovaskulärer Sondierung des betroffenen hirnversorgenden Gefäßes mittels eines Kathetersystems wurde das thrombolytische Medikament unmittelbar angrenzend an das Thrombusmaterial appliziert, um so eine Reduktion des Thrombusmaterials zu erreichen.^{13,14}

Um die intraarterielle Lysetherapie zu verbessern, entwickelte sich die mechanische Thrombektomie (MT) anfänglich als additionalles Verfahren. Die initiale Herangehensweise fokussierte sich hierbei auf den Ansatz mittels speziell geformter Mikrodrähte den okkludierenden Thrombus zu perforieren um eine effektivere Elimination des Thrombusmaterials zu erreichen.¹³ Des Weiteren wurden für die Ballon-Angioplastie vorgesehene Ballon-Katheter verwendet, um thrombotisches Material zu verdrängen und eine Rekanalisation des Gefäßes zu erreichen.¹³

Steigende Erfahrungen und technische Weiterentwicklung in der endovaskulären Behandlung des ischämischen Schlaganfalls führten im Jahr 2004 zum ersten offiziell zugelassenen Device zur MT, dem MERCI Retriever (Concentric Medical, Mountain View, California, USA).¹⁵ Das „korkenzieherähnlich“ geformte Device sollte den Thrombus im Ganzen erfassen und es ermöglichen, den Thrombus in den Katheter zurückzuziehen.^{13,15} Stetige technische Weiterentwicklung führten 2010 zum ersten offiziell zugelassenen Stent-Retriever Device: Solitaire (ev3 Endovascular, Plymouth, Minnesota, USA), Trevo Pro (Stryker Neurovascular, Kalamazoo Michigan, USA).¹⁶ Ein Stent-Retriever besteht aus einem sich selbstexpandierendem Drahtgeflecht, welches das Thrombusmaterial in sich verfängt und eine Retraktion des Thrombusmaterials in den Katheter ermöglicht (siehe unten). Stent-Retriever werden neben dem Verfahren der direkten Thrombus-Aspiration (siehe unten) aktuell bei der

MT standardmäßig zur Rekanalisation thrombotisch verschlossener hirnversorgender Gefäße eingesetzt.

1.5.1. Die mechanische Thrombektomie

Zur Thrombektomie okkludierender hirnversorgender Gefäße wird nach Punktion eines arteriellen Leisten- oder Armgefäßes eine Schleuse eingebracht. Anschließend wird mittels eines Selektivkatheters das Gefäß, dass das jeweils betroffene Hirnareal versorgt, auf der entsprechenden Seite sondiert (in der Regel: A. carotis communis / A. vertebralis).¹⁷ Ein Guiding-Katheter wird in Position gebracht (A. carotis interna / A. vertebralis) um über diesen mittels Kontrastmittelgabe das arterielle Gefäßsystem darzustellen und die Okklusion zu lokalisieren. Über den Guiding-Katheter wird ein Aspirations-Katheter in den intrakraniellen Anteil des hirnversorgenden Gefäßsystems bis an die Okklusion vorgebracht.¹⁷

1.5.2. Thrombektomie mittels Stentretreiver

Im Anschluss an oben in 2.5.1. beschriebenes Vorgehen wird ein Mikrodraht und Mikrokatheter bis distal des okkludierenden Thrombus vorgebracht.^{17,18} Nach Auswechseln des Mikrodrahtes durch einen Stentretreiver wird dieser mit seiner Spitze distal des okkludierenden Thrombusmaterials platziert.^{17,18} Durch Rückzug des Mikrokatheters wird der Stentretreiver freigesetzt und öffnet sich im Gefäßlumen und dem okkludierenden Thrombusmaterial. Nach wenigen Minuten der Selbstexpansion des Stentretreivers im Thrombus wird dieser unter Aspiration in den Aspirationskatheter zurückgezogen.^{13,17,18} Das Vorgehen der gleichzeitigen Aspiration soll das Risiko von distalen Embolien durch fragmentiertes Thrombusmaterial reduzieren.^{13,17,18}

1.5.3. Primäre Aspirationsthrombektomie

Durch die Weiterentwicklung von Kathetersystemen mit entsprechendem Gefäßinnendurchmesser gelang es mittels dieser aspirationsfähigen Katheter direkt an den Thrombus zu gelangen.¹⁸ Durch Aufbauen eines Sogs an diesem Aspirationskatheter kann durch Absaugung das okkludierende Thrombusmaterial aus dem Gefäß entfernt werden.¹⁸

Durch die oben beschriebenen Methoden wird das Gefäß rekanalisiert, der Blutfluss in der betroffenen Hirnarterie wird wieder hergestellt und das initial unterversorgte Hirnareal wird wieder durchblutet.

1.6. Grundlagen zur CT-morphologischen Charakteristik von Thromben

Unabhängig von der Indikation zur intravenösen Thrombolyse oder endovaskulären Therapie gibt es CT-morphologische Zeichen, die auf die histologische Zusammensetzung der okkludierenden Thromben schließen lassen und unter Umständen - in experimenteller Umgebung - Rückschlüsse auf eine potenziell vorteilhafte Art der Behandlung schließen lassen.

Ein gängiges im CT ersichtliches Zeichen ist das hyperdense vessel sign (HVS), welches bei Verschlüssen von Hirnarterien beobachtet werden kann und sich im nativen CT als hyperdense Darstellung des Thrombusmaterials zeigt. Das HVS ist durch Visualisierung des Thrombusmaterials zum einen ein etablierter diagnostischer Hinweis auf das Vorliegen eines ischämischen Schlaganfalls und lässt zum anderen Rückschlüsse auf die histologische Zusammensetzung des okkludierenden Thrombus zu.^{19,20} Das HVS weist dabei eine hohe Spezifität von 90-100% auf, hat aber für das Vorliegen eines AIS eine geringe Sensitivität (30%). Dies liegt am ehesten an der variablen histologischen Zusammensetzung der Thromben – da lediglich die

erythrozytenreichen Thromben durch ein HVS zur Darstellung kommen.^{21,22} Als Grundlage des genannten HVS wird ein physiologischer Prozess bei der Entstehung des Thrombus angenommen, bei welchem initial das Blutplasma ausgewaschen wird und im Thrombus vermehrt Erythrozyten zurückbleiben. Dies führt in der Frühphase der Thrombus-Entstehung zu einem lokalen Anstieg der Hämatokritwerte im Thrombus-Gewebe sowie konsekutiv einer Erhöhung der Hounsfield Units (HU) in der nativen CT-Untersuchung und der Thrombus stellt sich so hyperdens dar.²⁰ Dieser initial von roten Blutkörperchen dominierte Thrombus wird mit einer insgesamt kürzeren Dauer zum thromboembolischen Ereignis verbunden.¹³ Es hat sich gezeigt, dass im zeitlichen Verlauf durch Gerinnungsprozesse das Thrombus-Parenchym hinsichtlich des Fibrin-Anteils ansteigt und der Thrombus sich in der CT-Bildgebung vermehrt hypodens darstellt.²³

1.6.1. Experimentelle CT-morphologische Charakteristik von Thromben

Grundlage vorliegender Arbeit ist eine experimentelle Untersuchung unserer Forschungsgruppe, bei welcher unter Verwendung oviner, speziell angefertigter in ihrer histologischen Zusammensetzung definierter Thromben mittels Spektral-CT eine bildmorphologische Differenzierung des Thrombusmaterials vorgenommen wurde.²⁴

Es wurden drei Thromben für die Untersuchung verwendet: Typ A (reines Fibrin), Typ B (gemischter Thrombus) und Typ C (roter Thrombus) (siehe Abbildung 1). Die Zusammensetzungen der Thromben wurden so gewählt, dass sie drei der möglichen unterschiedlichen histologischen Zusammensetzungen von okkludierenden Thromben entsprechen.²⁵ Von jeder Thrombus-Variante wurden fünf Proben hergestellt, so dass insgesamt 15 Thromben zur Verfügung standen. Ovines Blut wurde ausgewählt, da es dem humanen Gerinnungsprofil nahekommt.²⁶

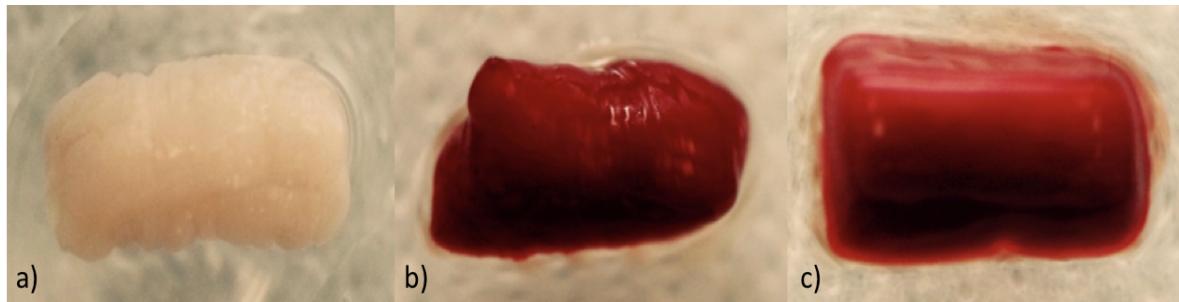


Abbildung 1: Speziell angefertigte ovine Thromben um eine CT-Morphologische Differenzierung vorzunehmen. a) Fibrin-, b) gemischter Thrombus und c) rein erythrozytärer Thrombus (aus ²⁴).

Jeder Thrombus wurde in drei verschiedenen Testumgebungen mittels CT-Scan untersucht: a) nativ, ohne Kontrastmittel in Kochsalzlösung, b) fünf Minuten nach Hinzugabe von Kontrastmittel und c) drei Tage nach Kontrastmittelgabe. Jeder Thrombus wurde entsprechend dreimal gescannt (Abbildung 2).²⁴

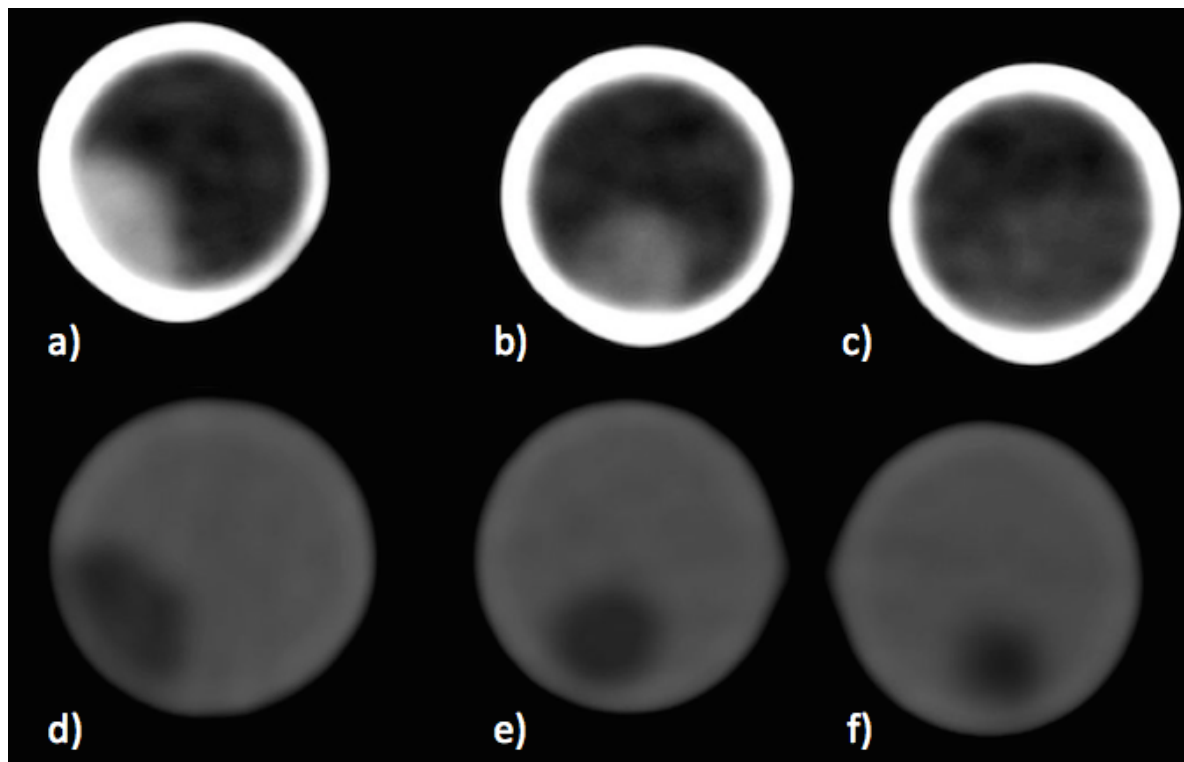


Abbildung 2: CT-Aufnahmen der artifiziellen Thromben: a-c natives Scan a) erythrozytärer Thrombus b) gemischter Thrombus c) fibrinreicher Thrombus. d-f früher kontrastmittelunterstützter Scan, d) erythrozytärer Thrombus e) gemischter Thrombus f) fibrinreicher Thrombus (aus ²⁴).

In der Testumgebung a) unterschieden sich die Thromben in ihrer Dichte mit einer linearen Beziehung zueinander: Fibrin-Thrombus $23,6 \pm 1,1$, gemischter Thrombus $34,9 \pm 1,6$, rein erythrozytärer Thrombus $46,7 \pm 1,6$ (mittlere HU $\pm$ Standardabweichung (SD)). Die Thromben wiesen in den nativen Scans keine Überschneidungen in der Dichte auf. In der Testumgebung b) wiesen die Thromben keine Unterschiede in der Dichte auf (Fibrin $108,5 \pm 7,8$, gemischt $105,3 \pm 3,5$, rot $104,8 \pm 3,8$ (mittlere HU $\pm$ SD)). Hingegen zeigten in der Testumgebung c) die fibrinreichen Thromben einen signifikanten Anstieg der Dichte gemessen mit der im Spektral-CT quantifizierten Kontrastmittelaufnahme (Fibrin $163,6 \pm 3,6$, gemischt $138,3 \pm 4,1$, rot $109,6 \pm 5,4$ (mittlere HU $\pm$ SD)).²⁴

Hieraus kann gefolgert werden, dass die Dichte der Thromben in nativen CT-Scans sich proportional zu dem Anteil an Erythrozyten verhält (siehe Abbildung 3). Hingegen bestimmt der Fibringehalt die Kontrastmittelaufnahme über die Zeit.²⁴

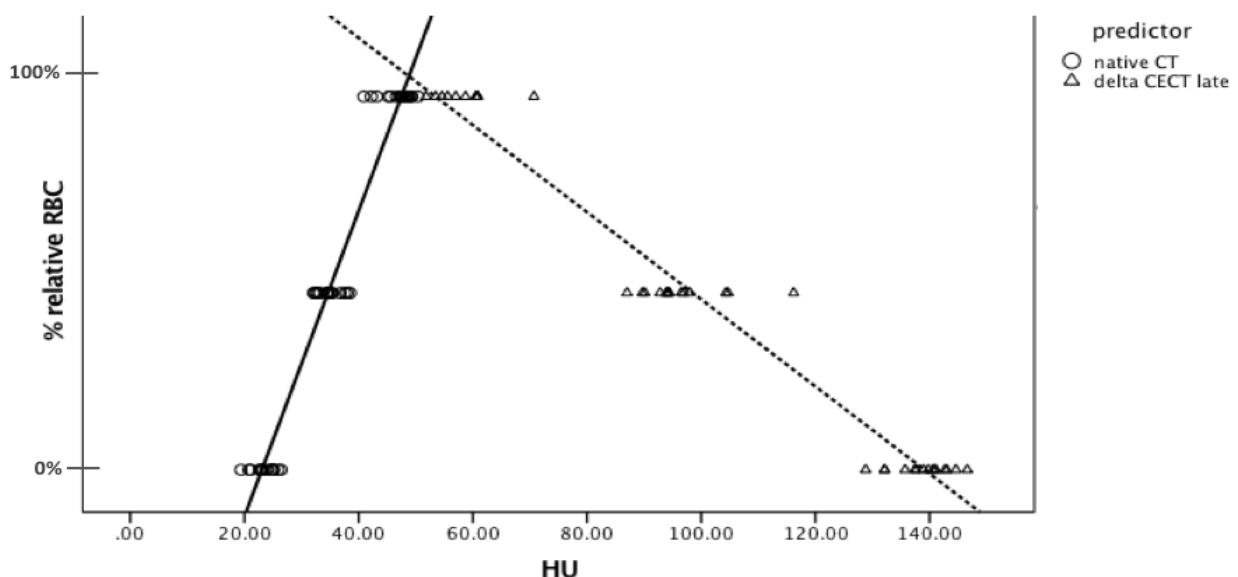


Abbildung 3: Diagramm zur Schätzung des Prozentsatzes an Erythrozyten des Thrombus den HU-Werten Daten der nativen CT und der Kontrastmittelaufnahme (aus ²⁴).

1.6.2. Studien zur CT-morphologischen Charakteristik von Thromben und Zusammenhang zu dem Rekanalisationserfolg

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit der Assoziation bestimmter CT-morphologischer Erscheinungsbilder von Thromben und dem letztendlichen Rekanalisationserfolg durch die MT. So wurden in einer aktuellen Metaanalyse acht Studien eingeschlossen, in welche die CT-morphologischen Merkmale von okkludierenden Thromben beim AIS in Korrelation mit dem Behandlungserfolg beurteilt wurden.²⁷ Hierbei weisen in allen Studien ein HVS in der nativen CT-Untersuchung (nCT) auf ein besseres Behandlungsergebnis / Rekanalisation hin. Vier der Untersuchungen fokussieren speziell auf das Ergebnis nach mechanischer Thrombektomie.^{21,28–30} Hierbei zeigte sich in einigen der oben genannten Studien ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines HVS der großen Hirnarterien in der nCT und erfolgreicher Rekanalisation mittels MT.^{21,29,30} Als eine mögliche Erklärung für das bessere Ergebnis bei erythrozytenreichem Thrombus wird diskutiert, dass möglicherweise fibrinreiche Thromben eine höhere Wandadhärenz aufweisen und daher mechanisch erschwert zu bergen sind.^{21,31} Auch kommt in Betracht, dass erythrozytenreiche Thromben eine höhere Stabilität in sich aufweisen und sich so besser als Ganzes entfernen lassen, wohingegen fibrinreiche Thromben möglicherweise eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen zu fragmentieren und somit ein erhöhtes Risiko darstellen distale Embolien zu verursachen.²¹

1.7. Methodische Voraussetzungen

Untersuchungen haben gezeigt, dass das Phänomen der „Thrombusdurchlässigkeit“ im Sinne eines möglicherweise partiell umspülten Thrombus sowie inkomplette Okklusionen mit einem besseren Patientenoutcome assoziiert sind.^{32,33} Eine „Thrombusdurchlässigkeit“ im Sinne eines umspülten Thrombus-Gewebes im mikroskopischen Bereich weist in der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung eine gesteigerte Hyperdensität des durchlässigen Thrombus auf, welche sich nicht eindeutig von einer Kontrastmittelaufnahme des Thrombus-Gewebe selbst differenzieren lässt.³² Hierbei lassen sich diese „durchlässigen“ oder partiell umspülten, nicht vollständig okkludierenden Thromben durch einen residualen Fluss im Gefäß distal des Thrombus erkennen.³² Im Folgenden wird Bezeichnung gemäß der dieser Arbeit entsprechenden Originalpublikation „nicht komplette Verschlüsse“ (*incomplete large vessel occlusion*; ILVO¹) und „komplette Verschlüsse“ (*complete large vessel occlusion*; CLVO²) angewendet. Für eine Quantifizierung der Kontrastmittelaufnahme des Thrombus-Gewebes ist es notwendig ILVO von CLVO getrennt zu betrachten.

Um eine möglichst genaue und reproduzierbare Messung zu gewährleisten, wurden lediglich Thromben der rechten oder linken Arteria cerebri media in ihrem M1-Segment analysiert.³³

¹ Englisch: „*incomplete large vessel occlusion*“

² Englisch: „*complete large vessel occlusion*“

1.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die in Kapitel 1.7. geschilderten ex-vivo Ergebnisse unserer Forschungsgruppe zur Identifikation der histologischen Thrombuszusammensetzung sollen nun als Grundlage genutzt werden, um die in Kapitel 1.8. dargestellten Ergebnisse zur in-vivo Identifikation von erschwert zu thrombektomierenden Thromben zu präzisieren. Hierbei soll untersucht werden, ob die Thrombusdichte und die Kontrastmittelaufnahme der Thromben eine Assoziation zum Therapieerfolg nach MT haben.³⁴ Es sollen Subgruppen identifiziert werden, die mit einem schlechteren klinischen Ergebnis einhergehen.³⁴

2. Wissenschaftliche Originalarbeit

Thrombus Enhancement Is a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke after Mechanical Thrombectomy

Jonathan Kottlors^a Volker Maus^b Anastasios Mpotsaris^c Özgür A. Onur^d
Thomas Liebig^e Christoph Kabbasch^f Jan Borggrefe^g

^aUniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Cologne, Germany; ^bUniversitätsmedizin Göttingen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Cologne, Germany; ^cRWTH Aachen, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Cologne, Germany; ^dUniklinik Köln, Zentrum für Neurologie und Psychiatrie, Cologne, Germany; ^eLMU München, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Cologne, Germany; ^fUniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Cologne, Germany; ^gUniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Cologne, Germany

Keywords

Acute ischemic stroke · Thrombus enhancement · Thrombectomy

Abstract

Background: Ex vivo computed tomography (CT) studies of artificial blood thrombi showed that contrast enhancement (CE) is determined by fibrin-content, while unenhanced density is associated with red blood cells. Thus, the present study investigates patient outcome in association with combined thrombus density measures in native and contrast-enhanced CT (CECT) of acute ischemic stroke patients. **Methods:** This retrospective study includes 137 patients with M1 occlusions treated by mechanical thrombectomy (MT) between 2010 and 2016. Clinical outcome was determined with modified Rankin Scale (mRS) at 90 days. Differentiation of complete and incomplete large vessel occlusion (CLVO/ILVO) was based on CT and angiography. Two blinded readers classified blood thrombi based on native non-enhanced CT (NECT) as (a) hypo-, (b) iso-, and (c) hyperdense and in CECT angio measurements as (d) not-enhancing, (e) intermediate and (f) enhancing. To make sure that the mean is not represented in any of the maximum/minimum groups, thresholds in both

cases were selected in a way that all values within one SD around the mean value form the isodense/intermediate group. In addition, the CE per se was correlated with the outcome. Correlations between imaging and clinical scales were performed with Spearman's Rho. For the group testing Pearson chi-square test, Mann-Whitney U, as well parametric and nonparametric one-factor ANOVA "Kruskal-Wallis" test including Bonferroni correction for multiple tests were used. **Results:** Twenty-three patients with ILVO (16.8%) differed significantly from patients with CLVO in mRS at admission (median 4 vs. 5) and after 90 days (median 1 vs. 4; $p < 0.05$) and thus were excluded. In the ILVO cohort, the classification according to NECT did not show statistical difference between hypo-, iso- and hyperdense CLVOs in regard to outcome. Classification of CLVOs according to CECT allowed an outcome prediction between the intermediate (median 3) and enhancing group (median 5) and between the enhancing and non-enhancing group (median 3; both $p < 0.05$) with a correlation of 291 between CE and higher mRS after 90 days ($p < 0.005$). **Conclusions:** CE of thrombi – especially in a range from over 18.4 to 40.35 Hounsfield Units – is an independent predictor of poor clinical outcome in patients undergoing MT due to acute middle cerebral artery occlusion.

© 2019 S. Karger AG, Basel

Introduction

Clinical outcome of patients affected by acute ischemic stroke (AIS) is dependent on early revascularization of the occluded vessel [1]. Besides intravenous thrombolysis, mechanical devices for endovascular treatment are standard of care [2]. In addition to information about the elapsed time, age, occlusion site, stroke severity based on National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and size of prevalent infarct core, there are established variables in the standard stroke workup with computed tomography (CT) which are associated with clinical outcome, for example, the clot burden score, the collateral score or the hyperdense vessel sign (HVS) [3].

HVS is currently the only established sign for thrombus composition and frequently seen in cerebral artery occlusions [4, 5]. HVS shows high specificity (90–100%) but low sensitivity (30%) for prevalent AIS, particularly due to the varying composition of the thrombi and hematocrit levels [6, 7]. A current meta-analysis describes CT characteristics of thrombi in AIS and the association with outcome after treatment [8]. While all discuss HVS in unenhanced CT, some focus specifically on outcome after mechanical thrombectomy (MT) resulting in positive associations between HVS of large cerebral arteries in non-enhanced CT (NECT) and successful recanalization [6, 9–12].

HVS is caused by the formation of the thrombus with plasma being washed out and coagulated erythrocytes remaining, leading to a local increase of hematocrit levels as well as the measured intensity signal in the NECT [5, 13]. While red blood cell (RBC)-dominant thrombi are associated with an overall shorter duration of the thromboembolic event, it has been shown that thrombi change over time into largely fibrin containing ones [14].

In this sense, it is discussed that lower fibrin interconnectivity of the thrombus as well as lower thrombus age in RBC-rich thrombi are an explanation for a better outcome of AIS patients with HVS [6, 9, 11]. This is supported by studies that compared the occurrence of the HVS with histological analyses of thrombus formations, proving that thrombus density in CT is proportional to the RBC content and inversely proportional to its fibrin content [14–16]. It was also shown that thrombus compositions are associated with its origin and result from the duration of the occlusion [17, 18]. Most in- or ex vivo CT studies investigated thrombus composition and the relation to characteristics within unenhanced CT scans (NECT) [10, 11, 15, 19, 20]. While there is one

retrospective investigation that found a positive association between thrombus perviousness in vivo contrast-enhanced CT (CECT) angio and improved functional outcome, some studies implicate that this result might be influenced by incomplete large vessel occlusions (ILVO) and contrast medium within the vessel segment of the thrombus [21, 22]. Additionally the term “thrombus perviousness” is described as permeability to the contrast agent [21]. Differentiation between histologically possible contrast enhancement (CE) in the thrombus (for the evaluation of the thrombus composition), and mechanically possible distal flow through the thrombus is necessary.

Considering in more detail a current ex vivo study with spectral detector CT investigated artificial thrombus characteristics in CECT angio, showing that CE of thrombi is determined by fibrin content and not by RBC, which can be interpreted as a protein binding of contrast media to extracellular fibrin [13]. As fibrin-rich thrombi show a significantly higher contrast uptake in CECT, they appear significantly more hyperdense in comparison to erythrocyte-rich thrombi, which in this regard behave inversely. Therefore, thrombus density in CECT of fibrin and RBC rich thrombi is diametrically opposed to the density in NECT [13]. Current research focuses on the varying performance of different MT devices with regard to the use in histologically different thrombi [23, 24].

The present study presents a method to identify histological thrombus features in acute CT imaging, which are associated with poor clinical outcome after MT. We aim to investigate on a larger cohort of consecutive stroke patients, whether the reported ex vivo results can be reproduced with in vivo stroke work up. Ensuring that positive features of the ILVO thrombi were not included in the analysis, only complete large vessel occlusion (CLVO) thrombi were evaluated for CT characteristics. We investigate (a) if there is a correlation between outcome and thrombus density in the NECT and CE in the CECT angio, and (b) whether certain groups of thrombi are associated with a poor clinical outcome.

Materials and Methods

Study Design and Patient Selection

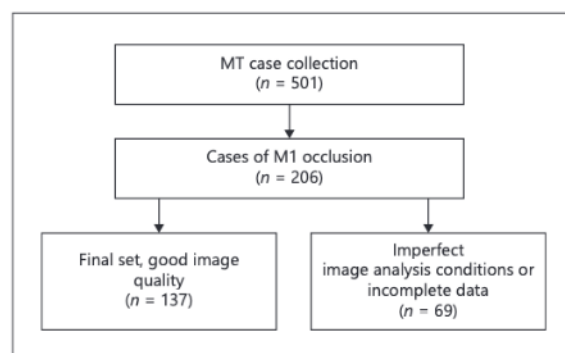
This retrospective study includes 206 patients with AIS and occlusive thrombus in the M1 segment of the middle cerebral artery. These data all arose from prospectively collected MT cases ($n = 501$) treated consecutively at the University Hospital of Cologne between October 2010 and June 2016.

Table 1. Overall and ILVO/CLVO parameters

	All M1 occlusions (137)	ILVO (23)	CLVO (114)	<i>p</i> value
Age, years, mean; SD (range)	71.7±13.22 (25 to 93)	67±16.76 (25 to 86)	72.7±12.25 (30 to 93)	ns ^a
Gender, male, <i>n</i> (%)	66 (48.2)	13 (56.5)	53 (46.5)	ns ^b
Right side, <i>n</i> (%)	63 (46)	10 (43.5)	53 (46.5)	ns ^b
Time intervals, min, mean;SD (range)				
Onset to imaging	85.38±52.2 (12 to 307.8)	81.6±60.6 (27.6 to 259.2)	85.8±51 (12 to 307.8)	ns ^a
Onset to reperfusion	258.06±74.4 (126 to 598.8)	247.8±116.4 (151.2 to 598.8)	259.2±66 (126 to 415.8)	ns ^a
NIHSS score at admission, median	14	13.5	15	ns ^c
mRS at admission, median	5	4	5	<0.05 ^c
mRS after 90 days, median	3	1	4	<0.05 ^c
TICI admission, median	0	1	0	<0.05 ^c
TICI post treatment, median	3	4	3	<0.05 ^c
ASPECT score, median	10	9.5	10	ns ^c
Duration angiographic procedure, min, mean ± SD (range)	61.36±45.8 (5 to 209)	35.68±32.1 (5 to 159)	66.1±46.49 (11 to 209)	<0.05 ^a
MT-technique, <i>n</i> (%)				
Intravenous therapy	5 (3.6)	3 (13)	2 (1.8)	ns ^b
Intravenous therapy and MT	76 (55.5)	4 (17.4)	72 (63.2)	<0.0001 ^b
Intravenous therapy and MT and intra-arterial therapy	4 (2.9)	1 (4.3)	3 (2.6)	ns ^b
MT alone	51 (37.2)	15 (65.2)	36 (31.6)	<0.0001 ^b
Intra-arterial therapy and MT	1 (.1)	0 (0)	1 (.9)	ns ^b
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	21 (15.3)	4 (17.4)	17 (14.9)	ns ^b
Thrombus length, mm, mean ± SD (range)	12.51±6.25 (3 to 36)	7.67±3.7 (5 to 12)	12.65±6.26 (3 to 36)	ns ^a
Thrombus density NECT (HU), mean ± SD (range)	44.49±10.53 (24.1 to 65.95)	46.18±6.1 (37.4 to 51.45)	44.42±10.66 (24.1 to 65.95)	ns ^a
Thrombus density NECT contralateral relativized (HU), mean ± SD (range)	9.07±10.96 (-12.95 to 37.4)	9.41±6.07 (1.55 to 16)	9.05±11.1 (-12.95 to 37.4)	ns ^a
Thrombus density CECT (HU), mean; SD (range)	56.35±10.35 (33.1 to 79)	55.9±16.65 (35 to 72.75)	56.36±10.17 (33.1 to 79)	ns ^a
Thrombus contrast enhancement "delta CECT" (HU), mean ± SD (range)	11.86±10.71 (-3.95 to 40.35)	9.71±11.55 (-2.4 to 21.3)	11.93±10.73 (-3.95 to 40.35)	ns ^a

^a *t* test.^b Pearson chi-square test.^c Mann-Whitney U test

ns, non significance; ILVO, incomplete large vessel occlusion; CLVO complete large vessel occlusion; TICI, thrombolysis in cerebral infarction grading system; MT, mechanical thrombectomy NECT, not enhanced computed tomography; CECT, contrast-enhanced; HU, hounsfield units.

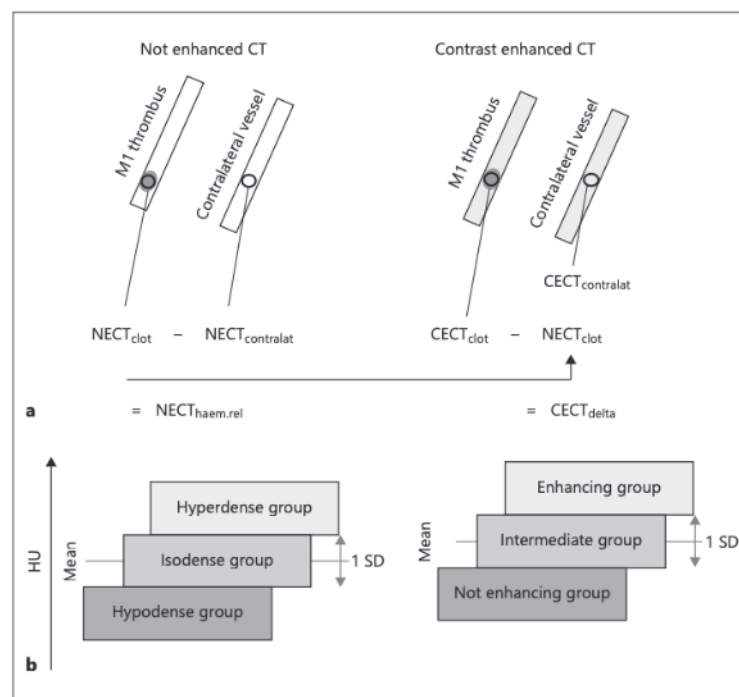
**Fig. 1.** Compilation of patient data.

Further inclusion criteria for the following analysis were (a) acute, pre-interventional CT imaging (NECT and CECT) as well as (b) subsequent endovascular treatment within a time frame from symptom onset to treatment ≤8 h. Cases of imperfect image analysis conditions or incomplete data were excluded from the main analysis (*n* = 69; Fig. 1). Clinical outcome was assessed with the modified Rankin Scale (mRS) after 90 days. The study was approved by the local Ethics Committee with waived informed consent. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Endovascular Treatment

All MT procedures were performed under general anesthesia. In a majority of cases, the standard setup was made up of a tri-axial approach (Table 1). A short 8F sheath was used to navigate an 8F guide catheter (Vista brite tip, Cordis, Miami Lakes, FL, USA) into the ICA. Afterwards an intermediated catheter (DAC 057, Concentric Medical, Mountain View, CA, USA or SOFIA, Microvention Inc., Tustin, CA, USA) was inserted co-axially and

Fig. 2. a Measurements of density in HU. In the native CT. In the contrast-enhanced CECT. **b** Group division based on the measured density value or the contrast enhancement. Isodense or intermediate group is defined as an SD around the respective mean value. These separate the respective lower- or higher-group variants. NECT, not enhanced CT; CECT, contrast-enhanced CT; HU, hounsfield Units.



advanced immediately adjacent to the thrombus for proposed distal lesional aspiration. Following, a 0.021" microcatheter was navigated distal to the thrombus over a standard 0.014" guidewire that was replaced by the stent-retriever (Solitaire, Medtronic, Minneapolis, MN, USA or Trevo ProVue, Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) afterwards. Finally, the retriever was withdrawn under manual aspiration using a 60-mL syringe applied to the intermediate catheter via an RHV (rotating hemostatic valve). Fifty-six percent received additionally intravenous treatment. According to the intention to treat approach, the following treatment options were possible: intravenous therapy, MT, intra-arterial therapy, as well as possible combinations.

Image Analysis

NECT and CECT imaging was performed according to the stroke protocol in the context of emergency treatment immediately after arriving at the hospital (mean time 85 min; $\pm$ 52.2 min from symptom onset to imaging, 258 min; $\pm$ 74.4 min to recanalization). The density in the NECT was measured with an oval region of interest in the center of the thrombus. Density was operationalized in Hounsfield Units (HU). Following the methodically similar studies, a density measurement was also performed in the contralateral non-affected M1 segment [6, 10, 11]. With this value, the density measurement in the thrombus was normalized ($NECT_{contralat}$ subtracted from $NECT_{clot}$; Fig. 2). This eliminates effects of a globally elevated hematocrit level. In order to quantify the CE, the difference was between the original NECT value and the value measured in the CECT was computed. All density mea-

surements were blinded and performed by 2 independent readers (J.B. and J.K.). In addition, ILVO was defined as incomplete occlusion at the target artery with no distal flow (grade 1) or as incomplete occlusion at the target artery with any distal flow (grade 2) in the Arterial Occlusive Lesion ($n = 23$) [25]. These thrombi represent a separate group in the present study. In order to define groups in which a poor clinical outcome can potentially be expected, a categorization was performed as follows: the occluding thrombi were assigned to a group within the certain measurement ($NECT/CECT$) depending on the degree of density. This was done within the classification of the NECT as (a) hypodense, (b) isodense, and (c) hyperdense. Concerning the CECT measurements, the classification was divided into (d) not enhancing, (e) intermediate, and (f) enhancing. Data aggregation group thresholds in both cases were selected in a way that all values within one SD around the mean value form the isodense/intermediate group (Fig. 2) resulting in each of the 3 groups of nearly equal size according to normal distribution.

Statistical Analysis

Statistical plotting of the scan parameters in exploratory analysis was performed in SPSS 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Due to the ordinal scale level of the clinical parameters, nonparametric test methods were used for hypothesis testing. Correlations between imaging and clinical scales were performed with Spearman's Rho. For the group testing Pearson chi-square test, Mann-Whitney U, as well parametric and nonparametric one-factor ANOVA "Kruskal-Wallis" tests were used.

Table 2. Groups according NECT

	Hypodense (38)	Isodense (37)	Hyperdense (36)	<i>p</i> value
Age, years, mean; SD (range)	73.05±13.95 (30 to 93)	73.14±11.73 (50 to 93)	72.28±10.39 (48 to 92)	ns ^a
Male gender, <i>n</i> (%)	16 (42.1)	21 (56.8)	15 (41.7)	ns ^b
Right side, <i>n</i> (%)	20 (52.6)	13 (35.1)	19 (52.8)	ns ^b
Time intervals, min, mean; SD (range)				
Onset to imaging	99.6±59.4 (24 to 246)	68.4±55.2 (31.2 to 307.8)	78±40.8 (12 to 201)	ns ^a
Onset to reperfusion	276±80.4 (126 to 6.93)	253.8±60 (162 to 415.8)	255.6±84 (174 to 373.8)	ns ^a
NIHSS score at admission, median	13.5	15	14.5	ns ^c
mRS at admission, median	5	5	5	ns ^c
mRS after 90 days, median	5	3.5	3	ns ^c
TICI admission, median	0	0	0	ns ^c
TICI post treatment, median	3	3	3	ns ^c
ASPECT score, median	10	9	10	ns ^c
Duration angiographic procedure, min, mean; SD (range)	62.74±42.55 (13 to 178)	63.08±38.65 (21 to 176)	68.72±54.80 (11 to 209)	ns ^a
MT-technique, <i>n</i> (%)				
Intravenous therapy	1 (2.6)	1 (2.7)	0 (0)	ns ^b
Intravenous therapy and MT	21 (55.3)	25 (67.6)	24 (66.7)	ns ^b
Intravenous therapy and MT and intra-arterial therapy	0 (0)	0 (0)	2 (5.6)	ns ^b
MT alone	15 (39.5)	11 (29.7)	10 (27.8)	ns ^b
Intra-arterial therapy and MT	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)	ns ^b
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	9 (23.7)	6 (16.2)	2 (5.6)	ns ^b
Thrombus length, mm, mean ± SD; range	11.91±6.68 (5 to 36)	11.14±4.06 (5 to 19)	15.15±7.12 (3 to 35)	<0.0001 ^a
Thrombus density NECT (HU), mean ± SD (range)	33.55±5.67 (24.1 to 51.1)	44.74±6.31 (33.25 to 58.40)	55.62±5.32 (47.3 to 65.95)	<0.0001 ^a
Thrombus density NECT contralateral relativized (HU), mean ± SD (range)	-2.92±4.22 (-12.95 to 3.05)	8.73±3.02 (3.6 to 14.15)	22.03±5.52 (15.4 to 37.4)	<0.0001 ^a
Thrombus density CECT (HU), mean; SD (range)	52.54±10.06 (33.1 to 70.6)	53.58±8.37 (40.65 to 73.65)	63.2±8.76 (49.3 to 79.0)	<0.0001 ^a
Thrombus contrast enhancement "delta CECT" (HU), mean ± SD (range)	18.99±11.49 (-3.95 to 40.35)	8.84±8.88 (-3.65 to 35.2)	7.59±7.76 (-2.65 to 29.1)	<0.0001 ^a

^a One factor-ANOVA.^b Pearson chi-square test.^c Kruskal-Wallis test for non-parametric group analysis.

ns, non significance; NECT, not enhanced computed; NIHSS, national institutes of health stroke scale; mRS, modified ranking scale; TICI, thrombolysis in cerebral infarction grading system; MT, mechanical thrombectomy; CECT, contrast enhanced; HU, hounsfield units.

Results

Baseline Characteristics

A final subset of 137 LVO patients (Table 1) was included in the main analysis. Seventy-one patients (52%) were female. The mean age was 72 years (SD 13.22). In 63 individuals (46%), the left side was affected. The degree of impairment was operationalized using median mRS, 4 and median NIHSS (14) at admission as well as median mRS after 90 days (3). Dispersion measurements and more demographic data are listed in Table 1.

Descriptive data for the radiologically determined thrombus characteristics showing mean values for complete occluding thrombi NECT_{clot}: 44.5 HU; CECT_{clot}:

56.35 HU. This results in mean enhancement (CECT_{delta}) of 11.86 HU and contralateral relativized NECT (NECT_{haem.rel}) of 9.07 HU. Mean thrombus length was measured as 12.51 mm. All tests for interrater reliability showed an excellent level over all measurement series (Cronbach's alpha for NECT_{clot}:.925; NECT_{contralat}:.808; CECT_{clot}:.931; CECT_{contralat}:.923). The average of both measurements was used for statistical purposes. The mRS after 90 days was evaluated by outpatient visit to a specialist in neurology by clinical examination.

ILVO and CLVO Groups

ILVO group accounts for 23 (16.8%) of the 137 cases, resulting in a group of 114 (83.2%) of CLVO. Testing for group differences with the Mann-Whitney U test, clinical

Table 3. Groups according to CECT

	Not enhancing (48)	Intermediate (34)	Enhancing (30)	p value
Age, years, mean; SD (range)	70.85±11.22 (49 to 93)	73.91±14.05 (30 to 92)	75.2±10.68 (48 to 93)	ns ^a
Gender, male, n (%)	22 (45.8)	18 (52.9)	12 (40)	ns ^b
Right side, n (%)	24 (50)	16 (47.1)	13 (43.3)	ns ^b
Time intervals, min, mean ± SD (range)				
Onset to imaging	1.43±0.97 (0.2 to 5.1)	1.48±0.86 (2.1 to 6.3)	1.39±0.63 (0.56 to 2.95)	ns ^a
Onset to reperfusion	4.46±1.01 (2.9 to 6.83)	4.26±1.31 (2.1 to 6.3)	4.21±1.1 (3 to 6.93)	ns ^a
NIHSS score at admission, median	14	15	16.5	ns ^c
mRS at admission, median	5	5	5	ns ^c
mRS after 90 days, median	3	3	5	<0.05 ^c
TICI admission, median	0	0	0	ns ^c
TICI post treatment, median	3	3.5	3	ns ^c
ASPECT score, median	10	10	8	ns ^c
Duration angiographic procedure, min, mean ± SD (range)	72.02±72.02 (11 to 209)	57.59±40.04 (15 to 178)	61.57±45 (13 to 200)	ns ^a
MT-Technique, n (%)				
Intravenous therapy	1 (2.1)	1 (2.9)	0 (0)	ns ^b
Intravenous therapy and MT	28 (58.3)	24 (70.6)	18 (60)	ns ^b
Intravenous therapy and MT and intra-arterial therapy	2 (4.2)	1 (2.9)	0 (0)	ns ^b
MT alone	17 (35.4)	8 (23.5)	11 (36.7)	ns ^b
Intra-arterial therapy	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	ns ^b
Diabetes mellitus, n (%)	3 (6.3)	7 (20.6)	7 (23.3)	ns ^b
Thrombus length, mm, mean ± SD (range)	13.25±5.83 (4 to 35)	12.37±6.2 (3 to 26)	12.24±7.05 (5 to 36)	ns ^a
Thrombus density NECT (HU), mean ± SD (range)	50.07±7.8 (30.5 to 65.1)	43.12±11.4 (24.65 to 65.95)	36.88±8.68 (24.1 to 55.7)	<0.0001 ^a
Thrombus density NECT contralateral relativized (HU), mean ± SD (range)	13.88±8.4 (-2.7 to 37.4)	7.76±12.81 (-12.95 to 35.35)	2.77±9.57 (-11.25 to 24.3)	<0.0001 ^a
Thrombus density CECT (HU), mean ± SD (range)	52.6±7.75 (36.6 to 71.3)	55.21±11.56 (33.1 to 79)	63.68±8.12 (46.7 to 77.9)	<0.0001 ^a
Thrombus contrast enhancement "delta CECT" (HU), mean ± SD (range)	2.54±2.72 (-3.95 to 6.5)	12.1±3.35 (6.7 to 17.15)	26.8±6.34 (18.4 to 40.35)	<0.0001 ^a

^a One-Factor-ANOVA.

^b Pearson chi-square test.

^c Kruskal-Wallis test for non-parametric group analysis.

ns, non significance; NECT, not enhanced computed; NIHSS, national institutes of health stroke scale; mRS, modified ranking scale; TICI, thrombolysis in cerebral infarction grading system; MT, mechanical thrombectomy; CECT, contrast-enhanced; HU, hounsfield units.

severity at admission (mRS pre) and clinical outcome (mRS after 90 days) differed significantly (all $p < 0.05$). The NIHSS did not differ significantly (Table 1).

Correlations

Within the remaining CLVOs, non-parametric correlations according to Spearman's Rho confirm a negative correlation between density (HU) of the thrombus in the native image (NECT_{haem.rel.}) and mRS at admission of -0.118, which is not to be regarded as significant. This is also true for NIHSS at admission ($r = 0.067$), mRS after 90 days ($r = -0.188$), and development of mRS (mRS admission - mRS after 90 days; $r = -0.172$).

Looking at the CE operationalized in HU change (CECT_{delta}), correlation coefficients reach from 111 for mRS and 106 for NIHSS at admission on a nonsignificant

level to a positive significant correlation of 291 for mRS after 90 days ($p < 0.001$). Also, the mRS change over 90 days ($r = 0.227$) is significant ($p < 0.05$).

Density and Enhancement Groups

Grouping by the above-described procedures within the CLVOs gave the following composition for the classification according to density in the native CT: 38 (34.2%) hypodense, 37 (33.2%) isodense, and 36 (31.6%) hyperdense.

Classification, according contrast medium enhancement following composition can be determined: 48 (42.9%) non-enhancing, 34 (30.4%) intermediate, and 30 (26.8%) enhancing thrombi. Cofactors in the experimental groups are distributed equally. This eliminates the need for further statistical correction of confound-

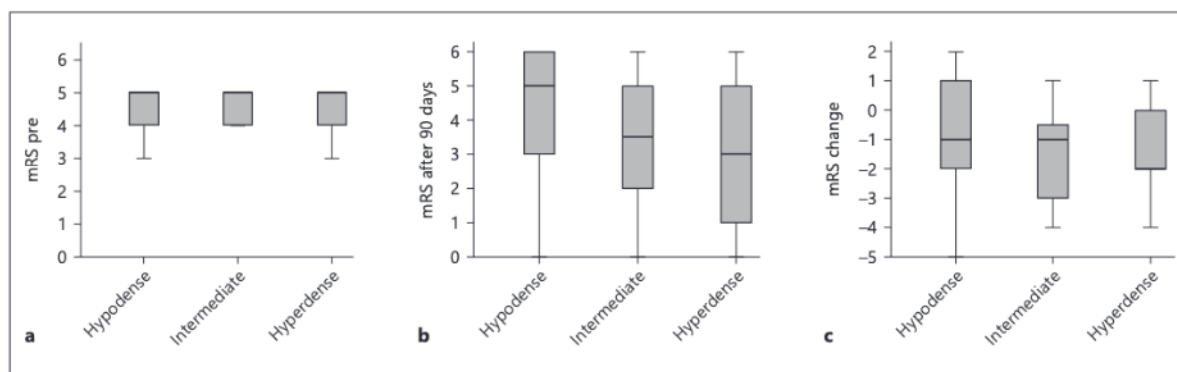


Fig. 3. Kruskal-Wallis for group analysis according to NECT in relation to mRS (a) pre, (b) after 90 days and (c) change. mRS, modified ranking scale.

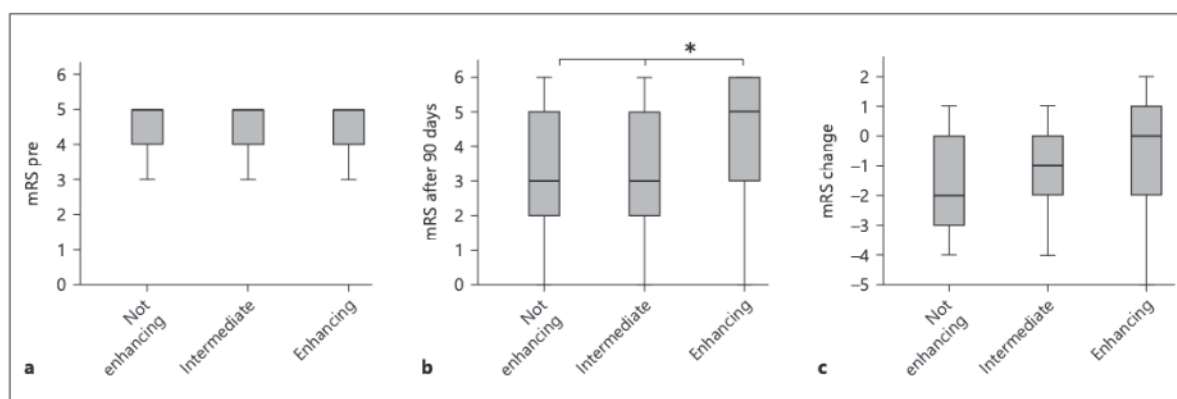


Fig. 4. Kruskal-Wallis for group analysis according to CECT in relation to mRS (a) pre, (b) after 90 days and (c) change mRS, modified ranking scale.

ing [26, 27]. The following factors were taken into account: age, NIHSS, TICI at admission, ASPECT score, presence of Diabetes mellitus or number of collaterals and applies to the classification according to NECT, as well as the classification according to CECT groups (Tables 2, 3) [26].

The independent-samples Kruskal-Wallis test for nonparametric group analysis for the NECT data showed no asymptotic significance for mRS pre, mRS after 90 days, and mRS change over time (Fig. 3). The same is true for the independent-samples Kruskal-Wallis test for the CECT data for mRS pre- and mRS change over time. On the other hand, the mRS after 90 days shows a significant differentiation between the en-

hancement groups $\chi^2(2) = 8.221$; $p < 0.05$, effect size of $\eta^2 = 0.07$ (Fig. 4). In pairwise comparisons post hoc tests (Mann-Whitney U test) exact prevailing significant distinctions between the intermediate (average rank: 51.13) and the enhancing group (average rank: 66.91), and between the enhancing and the non-enhancing group (average rank: 46.64) are visible (both $p < 0.05$). After adjusting by Bonferroni correction for multiple tests, only the distinction between the enhancing and the non-enhancing group stays significant ($p < 0.05$; Fig. 5).

In this regard, it can be assumed that a CE of the thrombi quantified in difference of CE- and NECT of 18.4–40.35 HU is associated with a worse long-term out-

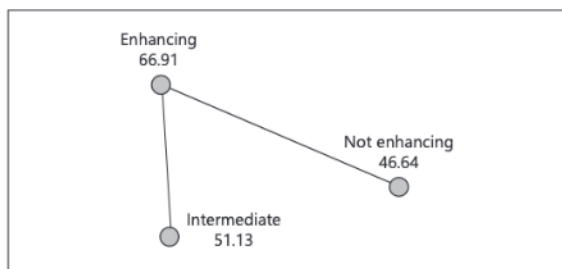


Fig. 5. Pairwise comparisons of CECT groups. Each node shows the sample average rank of the CECT data in relation to the 90 days outcome.

come than the one after MT-treatment. This can be expressed as a significant disadvantage of the clinical status of this contrast-enhancing group (mRS after 90 days = 5) over the not enhancing and the intermediate group (both mRS = 3 after 90 days).

Discussion

This study investigates the association of thrombus density measures with clinical outcome in patients receiving MT due to acute middle cerebral artery occlusion. As an important finding, our data clearly demonstrate that measures of “thrombus perviousness,” a term that has been coined in earlier studies, such as post hoc analyses of the MR CLEAN study, are strongly influenced by residual flow due to ILVO [21]. Such ILVOs appeared in about 16% of cases and were associated with a highly favorable outcome as shown in earlier studies [22]. In contrast, patients with thrombus enhancement and CLVO showed a decisive poorer clinical outcome than patients without thrombus enhancement. For CLVO cases, there was a significant direct correlation between higher thrombus enhancement and poorer functional outcome after 90 days. The effect size of $\eta^2 = 0.078$ constitute that 8% of the variability in the rank scores of mRS after 90 days is accounted for by the enhancement group membership. Thus, when investigating patient outcome based on thrombus measures, ILVO and CLVO should be distinguished [22].

Converse to the enhancement of the thrombi and in congruence with earlier studies, we found that thrombus density in NECT of CLVO cases showed a positive association with functional outcome [10, 11]. In tendency, the hyperdense group was associated with better patient out-

come after 90 days and better status at admission (mRS, NIHSS) on a descriptive view. Building groups according to these radiological parameters, we found no significant differences in patient outcome between thrombus groups derived from NECT.

Analyzing further confounders, we did not find other significant parameters that determined the 90 days outcome besides age and NIHSS. This highlights the fact that outcome is related to the histological composition and accordingly to the CT signal of the thrombus [8, 9, 14, 15, 28]. In particular, some studies have highlighted the relationship between hypodense thrombus in NECT and a high proportion of fibrin within the thrombi, which has been discussed as an important cause for poor outcome [15, 16, 29]. This finding is also consistent with recent findings on methodological difficulties of MT in fibrin-containing thrombi [23, 24].

While ex vivo studies have shown that a high proportion of fibrin can also be displayed in CECT, this preliminary study now combines the NECT and CECT thrombus density data to achieve a more accurate determination in regard to the histological thrombus composition [13]. In our data, CE over 18.4 HU and up to 40.35 HU was associated with a poorer mRS 90 outcome of the stroke patients. This might be caused by a higher fibrin content of the thrombi, which on the one hand might explain the poor long-term MT success for this group, but on the other hand, might account for the described CT signal as well.

Current studies have shown that the performance of different MT methods is largely determined by the histological composition of the thrombus [23, 24]. While current treatment strategies do not include the factor of thrombus composition, potential new individualized therapy methods for specific thrombi, for example, exactly those containing fibrin, are conceivable. A rapid determination of histological thrombus composition could provide implications for such a potential optimized clinical treatment strategy. The present investigation provides an image-based approach for future selection of optimal MT devices based on the virtual analysis of the targeted thrombus type in CT. In this sense, the question whether thrombus composition is a decisive factor with regard to the performance of a lysis therapy, and the influence it has in comparison with thrombectomy success, could be also explored. Individualized therapy strategies especially for the occluding thrombi enhancing over 18.4 HU could be evaluated. In the last consequence, a fast and reliable imaging method in the clinical context for histological thrombus determination must be available for this

purpose – this study provides possible basic knowledge for such a method.

The strength of the present study is the relatively large sample size that permitted the possibility of specializing on a certain type and location of ischemic stroke – this is especially true due to the detection and exclusion of ILVOs in advance. Thus, enough number of cases of CLVOs of the M1 segment could be collected, of which one NECT and one CECT image were available for evaluation. Besides the retrospective design and possible associated selection bias, a limitation of this study is the absence of histological analyses to establish the hypothesis of thrombus composition.

Summary

A nonsignificant correlation between density in NECT and long-term outcome in stroke patients was found. This reflects the knowledge shared by existing literature well. In contrast, the combined analysis of unenhanced and enhance CT with the determination of thrombus enhancement showed a direct correlation with patient outcome. Here, a significant relationship between CE and poorer outcomes was demonstrated. The importance of a previous thrombus evaluation in regard to ILVO and CLVO is a significant bias of thrombus interpretation and should be considered in future studies.

References

- Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967–973.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–1731.
- Tan IY, Demchuk AM, Hopman J, et al: CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:525–531.
- Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F: CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1983;14:756–762.
- Jensen-Kondering U, Riedel C, Jansen O: Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol* 2010;2:354–357.
- Frøehner M, Tateshima S, Duckwiler G, et al: The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2013;5:289–293.
- Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X: Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992;23:317–323.
- Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, et al: Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 2017;9:529–534.
- Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, et al: CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 2011;42:1237–1243.
- Moftakhar P, English JD, Cooke DL, et al: Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:243–245.
- Mokin M, Morri S, Natarajan SK, et al: Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2015;7:104–107.
- Spiotta AM, Vargas J, Hawk H, et al: Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome. *J Neurointerv Surg* 2014;6:423–427.
- Borggrefe J, Kottlors J, Mirza M, et al: Differentiation of clot composition using conventional and dual-energy computed tomography. *Clin Neuroradiol* 2018;28:515–522.
- Simons N, Mitchell P, Dowling R, Gonzales M, Yan B: Thrombus composition in acute ischemic stroke: a histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval. *J Neuroradiol* 2015;42:86–92.
- Kirchhof K, Welzel T, Mecke C, Zoubaa S, Sartor K: Differentiation of white, mixed, and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolysis phantom study. *Radiology* 2003;228:126–130.
- Cline B, Vos J, Carpenter J, Rai A: Pathological analysis of extracted clots in embolectomy patients with acute ischaemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2013;5(suppl 2):A15–A16.
- Duffy S, Farrell M, McArdle K, et al: Novel methodology to replicate clot analogs with diverse composition in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2017;9:486–491.
- Nielsen JM, Van Der Schaaf IC, Van Dam L, et al: Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One* 2014;9:e88882.
- Puig J, Pedraza S, Demchuk A, et al: Quantification of thrombus Hounsfield units on noncontrast CT predicts stroke subtype and early recanalization after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Neuroradiol* 2012;33:90–96.
- Kim EY, Lee SK, Kim DJ, et al: Detection of thrombus in acute ischemic stroke: value of thin-section noncontrast-computed tomography. *Stroke* 2005;36:2745–2747.
- Santos EM, Marquering HA, Den Blanken MD, et al: Thrombus permeability is associated with improved functional outcome and recanalization in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2016;47:732–741.
- Maus V, You S, Kalkan A, et al: Incomplete large vessel occlusions in mechanical thrombectomy: an independent predictor of favorable outcome in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2017;44:113–121.
- Fennell VS, Setlur Nagesh SV, Meess KM, et al: What to do about fibrin rich “tough clots”? Comparing the solitaire stent retriever with a novel geometric clot extractor in an in vitro stroke model. *J Neurointerv Surg* 2018;10:907–910.
- Krajickova D, Krajina A, Steiner I, et al: Fibrin clot architecture in acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy with stent retrievers – cohort study. *Circ J* 2018;82:866–873.
- Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al: Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44:2650–2663.
- Pearl J, Robins JM, Greenland S: Confounding and collapsibility in causal inference. *Stat Sci* 1999;14:29–46.
- VanderWeele TJ, Shpitser I: On the definition of a confounder. *Ann Stat* 2013;41:196–220.
- Nielsen JM, Van Der Schaaf IC, Van Der Graaf Y, et al: Predictive value of thrombus attenuation on thin-slice non-contrast CT for persistent occlusion after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2014;37:116–122.
- Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förstner A, et al: The impact of histological clot composition in embolic stroke. *Clin Neuroradiol* 2016;26:189–197.

3. Diskussion

Vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen Thrombusdichte und Kontrastmittelaufnahme des Thrombus und dem klinischen Ergebnis nach MT bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall aufgrund eines thrombotischen Verschlusses der Arteria cerebri media (ACM).

In Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen konnten wir feststellen, dass die Thrombusdichte in der nativen CT tendenziell einen positiven Zusammenhang mit einem besseren klinischen Ergebnis der Patienten nach MT aufweist.^{29,30} Entsprechend zeigte sich bei den Patienten in der Gruppe mit hyperdensen Thromben deskriptiv ein besseres klinisches Ergebnis nach 90 Tagen (mRS), dennoch konnten wir hier aus den Daten des nativen CTs keine signifikanten Effekte zeigen. Einige Studien weisen darauf hin, dass eine niedrige Dichte des Thrombus im nativen CT mit einem hohen Anteil an Fibrin assoziiert ist, welches der Grund für ein schlechteres Patienten-outcome sein könnte.³⁵⁻³⁷

Um eine Bestimmung des Fibringehalts des Thrombus vorzunehmen, basiert die aktuelle Untersuchung auf einer vorangegangenen ex-vivo-Studie, welche gezeigt hatte, dass ein hoher Anteil an Fibrin anhand der Kontrastmittelaufnahme - quantifiziert aus Differenz zwischen nativen HU Werten und HU Werten der Thromben im kontrastmittelgestützten CT - bestimmt werden kann.²⁴ Die ex-vivo beschriebene, und in aktueller Untersuchung erstmals in-vivo angewendete Kombination der Messungen im nativen und kontrastmittelgestützten Scan verspricht eine genauere Bestimmung der histologischen Thrombuszusammensetzung.²⁴

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese bestätigen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung des Thrombus und einem schlechteren klinischen Ergebnis besteht. In der vorliegenden Untersuchung war eine Kontrastmittelaufnahme zwischen 18,4 HU und 40,35 HU mit einem

schlechteren mRS-90-Ergebnis der Schlaganfallpatienten assoziiert. Die hierbei errechnete Effektgröße von $\eta^2 = 0,078$ bedeutet, dass 8% der Variabilität in den mRS-Rank-Scores nach 90 Tagen durch die Kontrastmittelaufnahme des Thrombus erklärt werden kann.

Dieses schlechtere Ergebnis der Gruppe mit kontrastmittelaufnehmendem Thrombus könnte einerseits auf einen höheren Fibringehalt der Thromben zurückzuführen sein. Andererseits könnte sich das schlechtere Patienten-Outcome durch eine möglicherweise schon länger bestehende Symptomatik mit nun älterem kontrastmittelaufnehmendem – ebenfalls fibrinreichen – Thrombusmaterial erklären. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren Untersuchungen, die Schwierigkeiten der MT in fibrinreichen Thromben beschreiben.^{37,38} Diese Untersuchungen zeigen auch, dass die Rekanalisationsrate und das klinische Outcome verschiedener MT-Methoden sowie der verwendeten Materialien unter anderem von der histologischen Zusammensetzung des Thrombus bestimmt wird.^{37,38}

Da aktuelle Behandlungsstrategien beim AIS den Faktor der Thrombuszusammensetzung nicht einbeziehen, könnten neue individualisierte Therapieverfahren entsprechend der histologischen Zusammensetzung des Thrombus angepasst werden. Eine schnelle, CT-morphologische Bestimmung der histologischen Thrombuszusammensetzung könnte so eine Implikationen für eine individualisierte Schlaganfalltherapie darstellen. Die vorliegende Arbeit liefert mittels bildbasierter Analyse des Thrombus-Typs Informationen, die potenziell zur Indikation des Behandlungsverfahrens des AIS sowie zu der Auswahl der MT-Materialien beitragen kann.³⁹

Weitere vergleichende Untersuchungen zwischen einer Lyse-Therapie und MT je nach bildbasiert prognostizierter Thrombuszusammensetzung sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus sollten individualisierte Therapiestrategien bei der Auswahl

der zur Verfügung stehenden Thrombektomie-Materialien und Methoden je nach bildmorphologischer Thrombuszusammensetzung evaluiert werden. Eine Optimierung von Stentretreivern, etwa für fibrinhaltige Thromben könnte das Outcome der Patienten verbessern.

Für die Differenzierung des Thrombusmaterials ist eine schnelle und zuverlässige Bildgebungsmethode zur Prognose des Thrombus-Typs notwendig. Vorliegende Arbeit liefert die Grundlagen für ein solches Vorgehen.

Bei der Bewertung vorliegender Daten ist es wichtig und notwendig darauf hinzuweisen, dass CLVO- und ILVO -Thromben getrennt betrachtet werden müssen, da Messungen bei ILVO-Thromben das Messergebnis verzerren können, wie in vorangehenden Untersuchungen gezeigt wurde.^{32,33} ILVO traten in vorliegender Untersuchung in etwa 16 % der Fälle auf und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. In dieser Subgruppe ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Thrombusdichte als auch der Kontrastmittelanreicherung der Thromben und dem klinischen Ergebnis zeigen, was allen Anschein nach an methodischen Gründen liegt. Eine Methode zur bildmorphologischen Einschätzung der histologischen Zusammensetzung von ILVO Thromben ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt. Die Stärke der vorliegenden Studie ist das große Patientenkollektiv sowie die homogene Auswahl der Lokalisation des ischämischen Schlaganfalls - dies gilt weiter insbesondere für den Ausschluss von ILVO, sodass eine für eine signifikante Auswertung eine ausreichende Anzahl an Fällen von CLVO des M1-Segments der ACM zusammengestellt werden konnte. Jeweils ein nicht kontrastmittelgestütztes und ein kontrastmittelgestütztes CT-Bild standen zur Auswertung zur Verfügung. Neben dem retrospektiven Design ist das Fehlen histologischer Analysen der Thrombuszusammensetzung als wesentliche Limitation zu nennen.

Die in der vorliegenden Arbeit postulierte Hypothese, dass eine Kontrastmittelaufnahme des Thrombus beim AIS mit einem signifikant schlechteren Patientenoutcome assoziiert ist, konnte bestätigt werden. Im der nativen CT ist eine niedrige Thrombusdichte nicht signifikant mit einem schlechteren Patientenoutcome assoziiert. Vorliegende Untersuchung liefert die Basis für eine schnelle CT-morphologische Abschätzung der histologischen Thrombuszusammensetzung beim AIS. Weitere Studien sollten auf Grundlage dessen eine auf den okkludierenden Thrombus individuell angepasste Therapie des AIS untersuchen.

4. Literaturverzeichnis

- 1 Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke* 2007; **38**: 967–73.
- 2 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016; **387**: 1723–31.
- 3 Kraft, P, Köhrmann, M. Praxishandbuch Schlaganfall, 1. Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2020
- 4 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, *et al.* Global and regional burden of stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2014; **383**: 245-54.
- 5 Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med* 2021; **134**: 1457–64.
- 6 Ferrari J, Lang W. Ischämischer Schlaganfall. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2013; **14**: 149-55.
- 7 Schwert H, Bätzner H. Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall. *Kliniker* 2018; **47**: 96-104.
- 8 Meyer D, Meyer BC, Rapp KS, *et al.* A Stroke Care Model at an Academic, Comprehensive Stroke Center During the 2020 COVID-19 Pandemic. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020; **29**: 104927.
- 9 Ringleb PA, Köhrmann M. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie* 2022; **5**: 17–39.
- 10 Weber R, Nordmeyer H, Chapot R. Interventionelle Therapie beim akuten Hirninfarkt, in *Klinische Neurologie*, Herausgeber Berlitz, P, 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2020.
- 11 Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns, 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2011.

- 12 Dörfler A, Forsting M. Diagnostische Neuroradiologie, in Klinische Neurologie, Herausgeber Berlitz, P, 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2020.
- 13 Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT, Turk AS. Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: A technical review. *J Neurointerv Surg*. 2015; **7**: 2-7.
- 14 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333:1581-1588.
- 15 Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, *et al*. MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 2004; **35**: 2848-54.
- 16 Jansen O, Brückmann H, editors. Interventionelle Therapie des Schlaganfalls, 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011.
- 17 Turk AS, Spiotta A, Frei D, *et al*. Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2014; **6**: 231-7.
- 18 Gács G, Fox a. J, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1983; **14**: 756–62.
- 19 Jensen-Kondering U, Riedel C, Jansen O. Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. *World J Radiol* 2010; **2**: 354–7.
- 20 Froehler M, Tateshima S, Duckwiler G, *et al*. The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2013; **100**: 130–4.
- 21 Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre Ph, Leclerc X. Prevalence and Significance of Hyperdense Middle Cerebral Artery in Acute Stroke. *Stroke* 1992; **23**: 317–23.

- 22 Simons N, Mitchell P, Dowling R, Gonzales M, Yan B. Thrombus composition in acute ischemic stroke: a histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval. *J Neuroradiol* 2015; **42**: 86–92.
- 23 Borggrefe J, Kottlors J, Mirza M, *et al.* Differentiation of Clot Composition Using Conventional and Dual-Energy Computed Tomography. *Clin Neuroradiol* 2017; **28**: 515–22.
- 24 Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, *et al.* Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006; **37**: 2086–93.
- 25 Siller-Matula JM, Plasenzotti R, Spiel A, Quehenberger P, Jilma B. Interspecies differences in coagulation profile. *Thromb Haemost* 2008; **100**: 397–404.
- 26 Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, *et al.* Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *Journal of Neurointerv surgery* 2017; **9**: 529-534.
- 27 Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, *et al.* CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. 2012; **42**: 1237–43.
- 28 Moftakhar P, English JD, Cooke DL, *et al.* Density of thrombus on admission CT predicts revascularization efficacy in large vessel occlusion acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; **44**: 243–5.
- 29 Mokin M, Morr S, Natarajan SK, *et al.* Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2014; **7**: 104–7.
- 30 Chueh JY, Wakhloo AK, Hendricks GH, Silva CF, Weaver JP, Gounis MJ. Mechanical characterization of thromboemboli in acute ischemic stroke and laboratory embolus analogs. *American Journal of Neuroradiology* 2011; **32**: 1237-44.

- 31 Santos EMM, Marquering HA, den Blanken MD, *et al.* Thrombus Permeability Is Associated with Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients with Ischemic Stroke. *Stroke* 2016; **47**: 732–41.
- 32 Maus V, You S, Kalkan A, *et al.* Incomplete Large Vessel Occlusions in Mechanical Thrombectomy: An Independent Predictor of Favorable Outcome in Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2017; **44**: 113–21.
- 33 Kottlors J, Maus V, Mpotsaris A, *et al.* Thrombus enhancement is a predictor of clinical outcome in acute ischemic stroke after mechanical thrombectomy. *Cerebrovascular Diseases* 2019; **46**: 270-278.
- 34 Kirchhof K, Welzel T, Mecke C, Zoubaa S, Sartor K. Differentiation of white, mixed, and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolysis phantom study. *Radiology* 2003; **228**: 126–30.
- 35 Cline B, Vos J, Carpenter J, Rai A. Pathological Analysis Of Extracted Clots In Embolectomy Patients With Acute Ischaemic Stroke. *J Neurointerv Surg* 2013; **5**: A15–6.
- 36 Boeckh-Behrens T, Schubert M, Förchler A, *et al.* The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clin Neuroradiol* 2016; **26**: 189–97.
- 37 Fennell VS, Setlur Nagesh SV, Meess KM, *et al.* What to do about fibrin rich ‘tough clots’? Comparing the Solitaire stent retriever with a novel geometric clot extractor in an in vitro stroke model. *J Neurointerv Surg*. 2018; **10**: 907-910.
- 38 Kirchhof K, Sicking M, Welzel T, Zoubaa S, Sartor K. Does the result of thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in rabbits depend on the erythrocyte- and fibrin-content of a thrombus? *Rofo* 2004; **176**: 98–105.

5. Vorabveröffentlichungen

- a) Borggreffe J, Kabbasch C., Maus, V., et al. Assoziation der kombinierten Messung der Thrombusdichte in nativer und kontrastmittelgestützter Computertomografie des akuten ischämischen Schlaganfalls mit dem klinischen Ergebnis nach 90 Tagen. Konferenzbeitrag RöFo 2018.
- b) Vorliegende Arbeit zur kumulativen Dissertation erhielt am 05. Oktober 2017 den *Doktorandenförderpreis der Stiftung Hufeland*. Die Ergebnisse wurden vorab im Rahmen der Preisverleihung präsentiert.