

Aus der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Reith

**Einfluss der Thrombusdichte im Aufnahme-CT beim akuten  
ischämischen Schlaganfall auf die endovaskuläre Therapie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von Julia Dreßler

geb. am 03.09.1995 in Neunkirchen/Saar



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung und Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
2.1 Arterielle Blutversorgung des Gehirns.....	4
2.2 Epidemiologie von Schlaganfällen .....	5
2.3 Pathophysiologie des Schlaganfalls.....	5
2.3.1 Definition .....	5
2.3.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	6
2.3.3 Thrombuseigenschaften.....	6
2.3.4 Entstehung einer Nekrose.....	7
2.4 Klinische Symptomatik eines Schlaganfalls .....	9
2.5 Diagnostik .....	10
2.5.1 Klinische Untersuchung .....	10
2.5.2 Anamnese und Labordiagnostik.....	11
2.5.3 Bildgebung.....	11
2.6 Therapie.....	15
2.6.1 Basistherapie .....	15
2.6.2 Spezifische Behandlung.....	16
2.6.2.1 Medikamentöse Behandlung .....	17
2.6.2.2 Interventionelle Therapie .....	17
2.6.3 Sekundärprophylaxe .....	22
2.7 Zielsetzung der Arbeit .....	23
<b>3 Material und Methodik</b> .....	<b>25</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	25
3.2 Bestimmung der Thrombusdichte und Kontrastmitteldurchlässigkeit .....	28
3.3 Statistische Auswertung.....	29
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
4.1 Epidemiologie.....	30
4.2 Thrombusdichte .....	32
4.3 Erfolg der Intervention.....	36
4.3.1 CCT.....	36

4.3.2	Angio-CT .....	37
4.3.3	Dauer der Intervention .....	37
4.4	Dauer .....	38
4.4.1	CCT.....	38
4.4.2	Angio-CT .....	38
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
5.1	Epidemiologie.....	40
5.2	Zusammenhang zwischen Tandem-Okklusion und Thrombusdichte .....	40
5.3	Ursachen verschiedener Thrombusdichten.....	42
5.4	Beeinflussung des Erfolgs der Intervention .....	43
5.5	Angio-CT .....	46
5.5.1	Höhere Kontrastmittelpassage bei Tandem-Okklusionen .....	46
5.5.2	Kontrastmittelpassage und Erfolg der Intervention .....	46
5.5.3	Korrelation $\Delta$ TK mit der Dauer der Intervention .....	47
5.6	Methodik .....	47
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	48
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Aa.	<i>Arteriae</i>
ACI	<i>Arteria carotis interna</i>
ACM	<i>Arteria cerebri media</i>
ADAPT	<i>A Direct Aspiration First Pass Technique</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CCT	Kraniale Computertomographie
CT	Computertomographie
$\Delta$ TK	Differenz der Thrombus- und Kontrollseite
dl	Deziliter
FAST	<i>Face Arm Speech Test</i>
g	Gramm
HU	<i>Hounsefield Units</i>
MERCI	<i>Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mTICI	<i>Modified Thrombolysis In Cerebral infarction</i>
pa CO <sub>2</sub>	Stickstoffdioxidpartialdruck (Normwert: 35-45 mmHg)
ROI	<i>Region Of Interest</i>
rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
TICI	<i>Thrombolysis In Cerebral Infarction</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TOF	<i>Time-Of-Flight</i>
vs.	<i>versus</i>

## 1 Zusammenfassung und Abstract

### **Einfluss der Thrombusdichte im Aufnahme-CT beim akuten ischämischen Schlaganfall auf die endovaskuläre Therapie**

Der akute ischämische Schlaganfall verursacht jährlich 6,3 Millionen Todesfälle weltweit [38] und stellt in Deutschland die dritthäufigste Todesursache dar [99]. Er wird meistens durch ein Blutgerinnsel (Thrombus), das eine akute Durchblutungsstörung des Gehirns verursacht und zu neurologischen Defiziten führt, ausgelöst. Nicht alle Patienten mit einem thromboembolisch verursachten Schlaganfall erfüllen die Auswahlkriterien für die medikamentöse Lysetherapie (Alteplase), die aktuell dem Therapiestandard entspricht. Daher werden Alternativen zur Behandlung gesucht. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die endovaskuläre Therapie mit sogenannten Stent-Retrievern (englisch, *retrieve*: zurückziehen) erfolgsversprechende Ergebnisse erzielen kann. Zusätzlich schreitet die Optimierung der interventionell verwendeten Geräte immer weiter voran. Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung wird die Prävalenz der Krankheit in den nächsten Jahren voraussichtlich stark zunehmen, daher ist die Optimierung der Diagnostik und Therapiemöglichkeiten eines ischämisch bedingten Schlaganfalls schnellstmöglichst gefordert.

Diese retrospektive Studie wurde angefertigt, um den Zusammenhang zwischen der Dichte intrakranieller Thromben und dem Auftreten möglicher zusätzlicher extrakranieller thrombotischer Verschlüsse zu untersuchen. Dazu wurde die Thrombusdichte von 325 Patienten mit akutem Verschluss im M1-Segment der Arteria cerebri media im CT gemessen. Von diesem Patientenkollektiv wiesen 83 Patienten zusätzlich einen extrakraniellen Thrombus auf. Außerdem wurde die Kontrastmitteldurchlässigkeit des Thrombus im Angio-CT bestimmt.

Als Ergebnis konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen hoher Thrombusdichte in der Arteria cerebri media im Aufnahme-CCT und zusätzlicher Okklusion in der Arteria carotis interna gezeigt werden. Somit stellt die Thrombusdichte zwar einen geeigneten Prädilektionsfaktor für Tandem-Okklusionen dar, als sicheres diagnostisches Mittel reicht die Dichtemessung allein jedoch nicht aus.

Zusätzlich zeigt die Studie eine Unabhängigkeit sowohl zwischen der Thrombusdichte im CCT als auch der Kontrastmitteldurchlässigkeit des Thrombus im Angio-CT sowie

dem Erfolg der Intervention. Dies bestätigt die Unempfindlichkeit der neuen Stent-Retriever-Systeme gegenüber der Thrombuszusammensetzung. Durch diesen großen Vorteil der neuen Therapieverfahren ist es möglich, dass mechanische Rekanalisationsverfahren in Zukunft als Standardtherapie empfohlen werden und die medikamentöse Therapie ergänzen oder sogar teilweise ersetzen werden.

## **Influence of the thrombus attenuation in CT scans on endovascular therapy of acute ischemic stroke**

The acute ischemic stroke causes 6,3 million deaths per year worldwide [38] and is the third most common cause of death in Germany [99]. In most cases it is caused by a blood clot (thrombus) which leads to an acute deficit of blood circulation and thus neurological deficits. Not all of the patients with stroke caused by a thromboembolism can be treated with the standard of care, Alteplase. Therefore, alternative treatment options are of utmost importance. Lately, intervention with so-called stent-retrievers has yielded promising results and the ongoing optimisation of the equipment may still improve the outcome. Due to demographic changes, the prevalence of ischemic strokes will most likely continue to increase and the optimisation of diagnostics and therapies are urgently needed.

This retrospective study was performed to investigate the correlation between the intracranial thrombus attenuation and the existence of a further extracranial thrombus. The thrombus attenuation was measured through CT scans for a total of 325 patients. Each patient was diagnosed with either an isolated clot of the M1-segment of the middle cerebral artery or with an additional occlusion of the internal carotid artery. Furthermore, the permeability for the contrast agent was measured through an angiographic CT.

The first results showed a clear dependence of high thrombus attenuation in the middle cerebral artery and an additional occlusion in the internal carotid artery. Thus, the thrombus density represents a suitable predilection factor for tandem occlusions but is not sufficient for a trustworthy diagnosis.

In addition, this study shows the independence between the success of the therapy and both the thrombus attenuation in CT and the permeability for the contrast agent. This confirms the independence of the new stent-retrievers towards the thrombus composition. Due to this advantage, it is possible that mechanical recanalization will be recommended as standard of care or even partly substitute the medical therapy in the future.

## 2 Einleitung

### 2.1 Arterielle Blutversorgung des Gehirns

Das Gehirn ist auf eine durchgängige Blutzufuhr angewiesen, um ausreichend mit Glukose, der hauptsächlichen Energiequelle, und Sauerstoff versorgt zu werden. Obwohl es nur einen Anteil von ungefähr 2% am Gesamtkörpergewicht besitzt, verbraucht es dennoch etwa 20% der Energie, die aus Glukose gewonnen wird [74]. Die kontinuierliche Durchblutung wird durch zwei Kreisläufe gewährleistet. Über den hinteren Kreislauf versorgen die Arteriae (Aa.) cerebri posteriores die hintere Schädelgrube mit Blut. Die beiden Aa. carotis internae entspringen jeweils der Arteria (A.) carotis communis und versorgen über den vorderen Kreislauf die vordere und mittlere Schädelgrube [10]. Beide Kreisläufe anastomosieren intrakraniell im Circulus arteriosus willisii (Abbildung 1). So können Durchblutungsdefizite bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden [15].

Die A. carotis interna spaltet sich in die A. cerebri anterior, welche den vorderen Teil des Gehirns versorgt, und die stärkere A. cerebri media (ACM), die von ihrer Pars sphenoidalis (M1-Segment) Äste zu den Basalganglien abgibt. Weiter distal folgen die Pars insularis (M2-Segment), die Pars opercularis (M3-Segment) und die Pars terminalis (M4-Segment) [101].



**Abbildung 1: Darstellung des Circulus arteriosus willisii**

3D-Rekonstruktion einer Time-of-Flight-Magnetresonanztomographie (TOF-MRA). Die hintere Schädelgrube wird über die paarigen Aa. cerebri posteriores (**5**) versorgt. Diese entspringen der A. basilaris (**6**), welche ein Zusammenfluss der Aa. vertebrales (**7**) ist.

Über die Aa. communicans posteriores (4) anastomosiert der hintere Kreislauf mit dem vorderen. Dieser geht aus den Aa. carotis internae (3) hervor und besteht aus den Aa. cerebri mediales (2) und den Aa. cerebri anteriores (1). Diese anastomosieren über die A. communicans anterior.

Bei 75-80% der Patienten betrifft der ischämische Schlaganfall den vorderen Kreislauf [75]. Um eine möglichst einheitliche Analyse zu gewährleisten, fokussiert sich diese Studie auf Daten von Patienten, welche einen Schlaganfall durch einen Verschluss im M1-Segment der ACM erlitten. Ein Teil der Patienten litt zusätzlich noch an einer Okklusion der ACI, was als Tandem-Okklusion bezeichnet wird.

## 2.2 Epidemiologie von Schlaganfällen

In Deutschland ereignen sich jährlich ca. 260.000 Schlaganfälle, von welchen über 190.000 Erstereignisse sind [53]. Mit 139 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern [112] ist der Schlaganfall nach Herz- und Krebserkrankungen die dritthäufigste Krankheit, an der ein Deutscher verstirbt. Im Erwachsenenalter ist sie sogar die häufigste Ursache für bleibende schwere Behinderungen [99]. Eine Studie des Robert-Koch-Institutes zeigt, dass die Prävalenz mit dem Alter zunimmt: Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr beträgt sie nur 1%, wohingegen sie zwischen 70 und 80 Jahren auf 7% ansteigt [20]. Des Weiteren ist ein höheres Schlaganfall-Risiko mit einem niedrigeren Sozialstatus assoziiert [17]. Bei gleichbleibender Inzidenzzahl des Schlaganfalls sagen Hochrechnungen für das Jahr 2050 aufgrund des demographischen Wandels eine Verdopplung der Schlaganfallpatienten voraus [35]. Durch die Zunahme der Patienten wird eine frühe möglichst präzise Diagnostik und somit für die Entscheidung des bestmöglichen Therapieverfahrens immer relevanter werden.

## 2.3 Pathophysiologie des Schlaganfalls

### 2.3.1 Definition

Der Begriff Schlaganfall beschreibt ein akut neurologisches Defizit aufgrund von Durchblutungsstörungen des Gehirns. Diese werden in zwei Kategorien klassifiziert: Der ischämische Infarkt entsteht durch Blutmangel, der hämorrhagische durch intrakranielle Blutungen. Beim hämorrhagischen Infarkt unterscheidet man zwei Fälle: eine primär aufgetretene Blutung, die Zellnekrosen verursacht, und eine sekundär

entstandene Blutung, die durch Kapillarschädigungen primär ischämischer Ereignisse hervorgerufen wird [71].

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit ischämischen Infarkten, welche in 87% aller Fälle auftreten [13].

### 2.3.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die Genese des akuten ischämischen Schlaganfalls wird nach der TOAST-Klassifikation in fünf Kategorien eingeteilt [1]:

- *Makroangiopathie*:  $\geq 50$ -prozentige Stenose oder Okklusion einer großen hirnversorgenden Arterie
- *Kardioembolie*: zum Beispiel verursacht durch Vorhofflimmern, -flattern, mechanische Herzklappe
- *Mikroangiopathie*: lakunäre Infarkte
- *andere Ätiologie*: zum Beispiel Gerinnungsstörungen, Vaskulitis, Dissektion, venöse Thromben
- *unklare Ätiologie*: mindestens zwei potentielle Ursachen oder keine Ursache

Besonders hervorzuheben sind Makroangiopathien durch arteriosklerotische Veränderungen und die Gruppe der kardialen Embolien als Ursache eines Infarktes. Bei diesen beiden Gruppen steht die Entstehung eines Thrombus als Ursache des Schlaganfalls im Vordergrund, weshalb sie für diese Arbeit zur Messung verschiedener Thrombusdichten im kranialen Computertomogramm (CCT) besonders relevant sind.

### 2.3.3 Thrombuseigenschaften

Ein Thrombus ist ein intravasales Blutgerinnsel. Je nach Entstehungsart und Zusammensetzung lassen sich folgende Formen unterscheiden [45]:

- Dem Abscheidungsthrombus liegt eine Endothelzellschädigung der Gefäße zugrunde. Thrombozyten lagern sich daraufhin an, aggregieren und werden durch Fibrin stabilisiert. Der Thrombus haftet an der Gefäßwand an und erscheint

durch den starken Gehalt an Fibrin weiß. Deshalb wird er auch weißer Thrombus genannt.

- Der Gerinnungsthrombus entsteht durch zu langsam fließendes Blut oder eine Stase. Infolge der Freisetzung von gerinnungsaktivierenden Substanzen gerinnt die Blutsäule des Gefäßabschnitts. Der Thrombus liegt der Wand kaum an und erscheint rötlich durch einen höheren Gehalt an Erythrozyten. Aufgründdessen nennt man ihn auch roten Thrombus.
- Bei Mischformen entsteht durch einen Abscheidungsthrombus eine Strömungsverlangsamung, sodass sich zusätzlich ein Gerinnungsthrombus anlagert.

Für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls sind Kardioembolien oder arteriosklerotisch bedingte Plaques als Thrombusquellen relevant:

Durch Pathologien am Herzen kommt es dort zu einem veränderten Blutflussverhalten. Dadurch bilden sich Thromben, die abgelöst werden und mit dem arteriellen Blutstrom in gehirnversorgende Arterien gelangen.

Daneben können arteriosklerotisch bedingte Plaques das Gefäßlumen direkt einengen. Zusätzlich können sie noch rupturieren und ein weiter distal gelegenes Gefäß okkludieren. Dies ist bei Tandem-Okklusionen der Fall.

Beiden Mechanismen gemein ist die Minderperfusion des Gehirnparenchyms mit Bildung von Zellnekrosen und entsprechender Symptomatik.

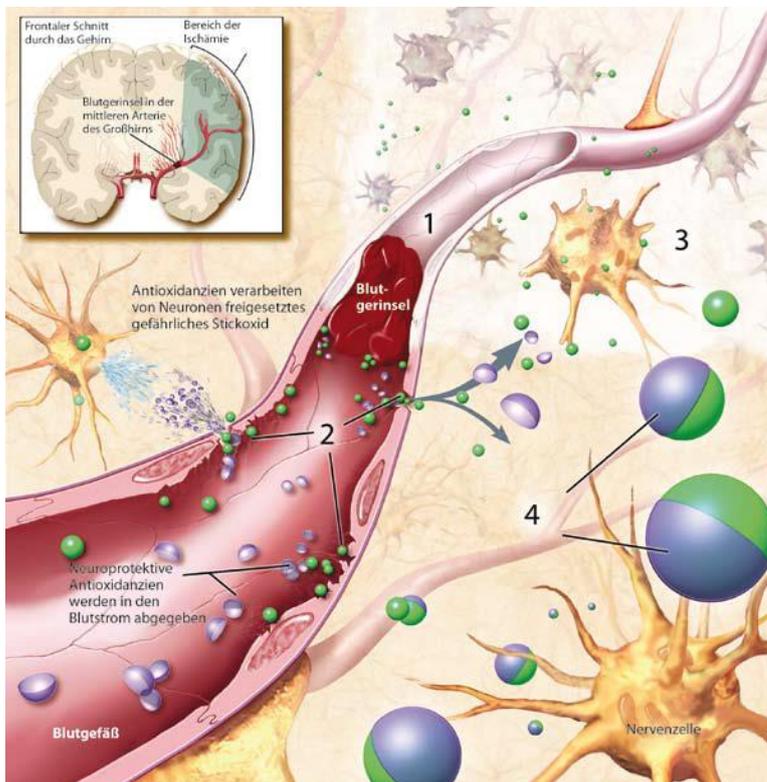
### 2.3.4 Entstehung einer Nekrose

Die Entwicklung einer normalen Blutversorgung des Gehirns bis zu einer Gewebsnekrose kann man grob in drei Phasen unterteilen:

1. Bei einem Erwachsenen beträgt der zerebrale Blutfluss ungefähr 50 ml/100g/min. Schwankungen der Perfusion werden bei arteriellen Mitteldruckverhältnissen zwischen 60 und 160 mmHG durch autoregulative Mechanismen ausgeglichen, sodass die Durchblutung konstant bleibt [90]. Außerhalb dieser Grenzen fällt die Autoregulation aus und die Durchblutung wird von dem mittleren arteriellen Druck abhängig [27], [85]. Des Weiteren wird der

zerebrale Blutfluss von anderen Faktoren wie dem Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck beeinflusst [89].

2. Penumbra: Sinkt die zerebrale Durchblutung auf unter 20 ml/100g/min, so kommt es zu einem Ausfall der Funktionen, der jedoch potentiell reversibel ist, da das Gewebe nicht bleibend geschädigt wird [50].
3. Zellnekrose im Infarktkern: Bei einem Blutfluss von weniger als 10 ml/100g/min kommt es zur Zellnekrose mit endgültigem Ausfall ihrer Funktionen [12]. Der Stoffwechsel der Zelle kann nicht mehr aufrechterhalten werden, es entstehen freie Radikale, welche ins Gehirngewebe eindringen und zum Zelltod führen [108] (Abbildung 2). Im CCT erscheint das nekrotische Parenchym dichtegemindert (Abbildung 4).



**Abbildung 2: Schlaganfall führt zu neuronalem Zelltod**

Im zuführenden Blutgefäß befindet sich ein Blutgerinnsel (1), welches die Blutzufuhr und somit die Sauerstoffversorgung behindert. Es entstehen für den Körper schädliche freie Radikale (4), die normalerweise durch neuroprotektive Antioxidantien abgebaut werden. Beim Schlaganfall sind die Endothelzellen der Zellwand aber dermaßen beschädigt, dass es zu einem Einstrom der Radikale ins Hirngewebe kommt (2), wo sie die Nervenzellen und deren Mitochondrien (3) schädigen. Oben links kann man das betroffene fächerförmige ischämische Areal bei einem Thrombus in der A. cerebri media sehen. Bild adaptiert nach Society for neuroscience (2010) [108].

## **2.4 Klinische Symptomatik eines Schlaganfalls**

Verschiedene Symptomkombinationen eines Patienten ermöglichen die Lokalisation der infarzierten Gehirnregion und des betroffenen Gefäßes. In 75 % aller Fälle handelt es sich um den vorderen Kreislauf, insbesondere die ACM.

### **Arteria carotis interna**

Ein Verschluss der ACI (Abbildung 3 A) äußert sich in Hemihypästhesien und Hemiparesen der kontralateralen Seite. Zudem kann es zu Sprachstörungen kommen.

Die amaurosis fugax stellt ein wichtiges Warnsymptom dar, da sie oft größeren Hirninfarkten vorausgeht: Ein arterio-arterieller Thrombus gelangt aus der ACI in die A. ophthalmica und bedingt eine Minderdurchblutung des Sehorgans, was zu vorübergehender einseitiger Erblindung führt [33].

### **Arteria cerebri media**

Da die ACM große Teile des Großhirns versorgt, kann sich ein Infarkt (Abbildung 3 B) in sensiblen, motorischen und neuropsychologischen Störungen äußern. Besonders betroffen sind Ausfälle des Gesichts, der Arme und der unteren Extremitäten sowohl in der Motorik als auch in der Sensorik [87]. Ist die Sehbahn mitbetroffen, kommt es ebenfalls zur Hemianopsie [125]. Sprachstörungen treten bei ungefähr einem Drittel der Patienten auf [88].

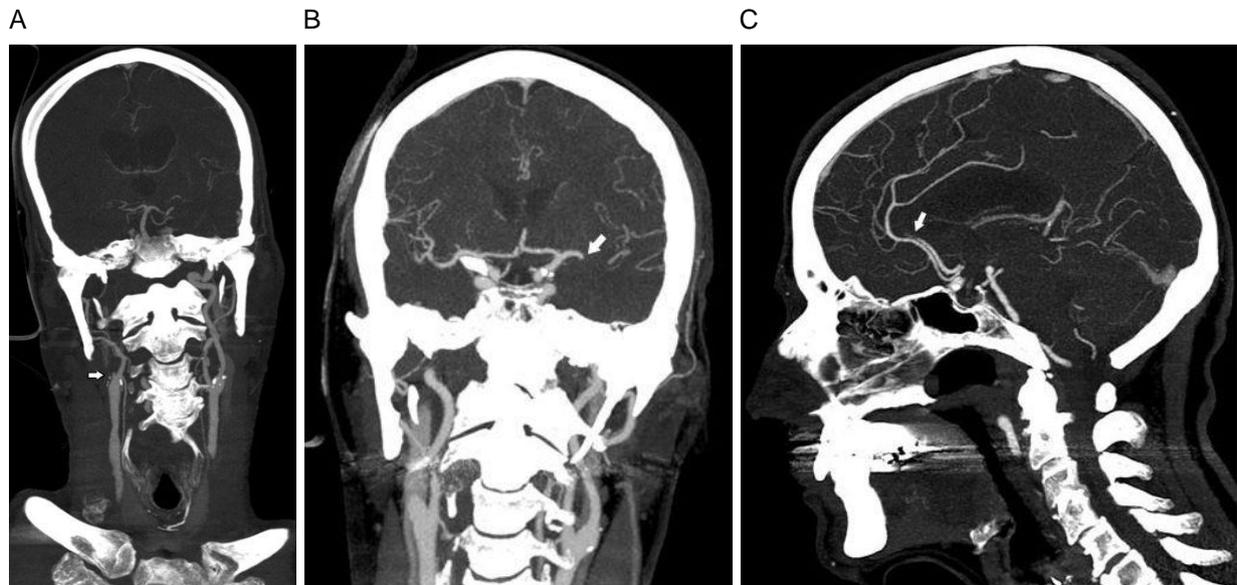
Von einem kompletten Mediainfarkt spricht man, wenn die auftretende Aphasie global ist: Sowohl die Sprachproduktion als auch das Sprachverständnis sind gestört. Sind nur Teile der ACM verschlossen, kommt es entweder zu einer motorischen Aphasie (Broca-Aphasie) oder einer sensorischen Aphasie (Wernicke-Aphasie) [123].

Mediateilinfarkte treten häufiger auf als komplette Mediainfarkte. Dabei kann es zu isolierten motorischen oder sensorischen Ausfällen kommen.

Bei einem malignen Mediainfarkt entwickelt sich ein raumforderndes Ödem, das oft letale Folgen hat. Warnzeichen sind Kopfschmerzen, Erbrechen und Vigilanzminderung [116].

### Arteria cerebri anterior

Ein alleiniger Verschluss der A. cerebri anterior (Abbildung 3 C) findet in weniger als 1-3% aller Infarkte statt [39], [79], [119]. Dies führt zu Aphasien, Hemiparesen und Hemihypästhesien in den distalen Extremitäten [6].



**Abbildung 3: Darstellung verschiedener Thrombuslokalisationen im Angio-CT**

**A** Rekonstruktion eines Angio-CTs in der Frontalebene mit Kontrastmittelabbruch in der ACI rechts. **B** Rekonstruktion eines Angio-CTs in der Frontalebene mit Kontrastmittelabbruch in der ACM links. **C** Rekonstruktion eines Angio-CTs in der Sagittalebene mit Kontrastmittelabbruch in der ACA.

Es ist wichtig, erste Symptome eines Schlaganfalls möglichst früh zu erkennen, um zeitnah Aufnahmebildgebungen durchzuführen, in denen der Thrombus diagnostiziert werden kann. Je geringer die Dauer bis zum Beginn der Therapie ist, desto besser ist deren Erfolg [69].

## 2.5 Diagnostik

### 2.5.1 Klinische Untersuchung

Auffälligkeiten des Patienten in der körperlichen und neurologischen Untersuchung geben erste Anhaltspunkte für einen Schlaganfall, bevor die Diagnose in Bildgebungen gestellt wird. Anhand der *National Institutes of Health Stroke Scale* werden neurologische Auffälligkeiten befundet und bewertet, da nur neurologische Defizite eine

Therapieindikation darstellen [121]. Zusätzlich werden Puls, Blutdruck, Temperatur und Blutzucker gemessen [9].

### 2.5.2 Anamnese und Labordiagnostik

Präzise Informationen über den Zeitpunkt des Beginns der Symptome, Medikamentenanamnese und Gerinnungsparameter sind wichtig, um mögliche Kontraindikationen für eine Lysetherapie auszuschließen [32].

### 2.5.3 Bildgebung

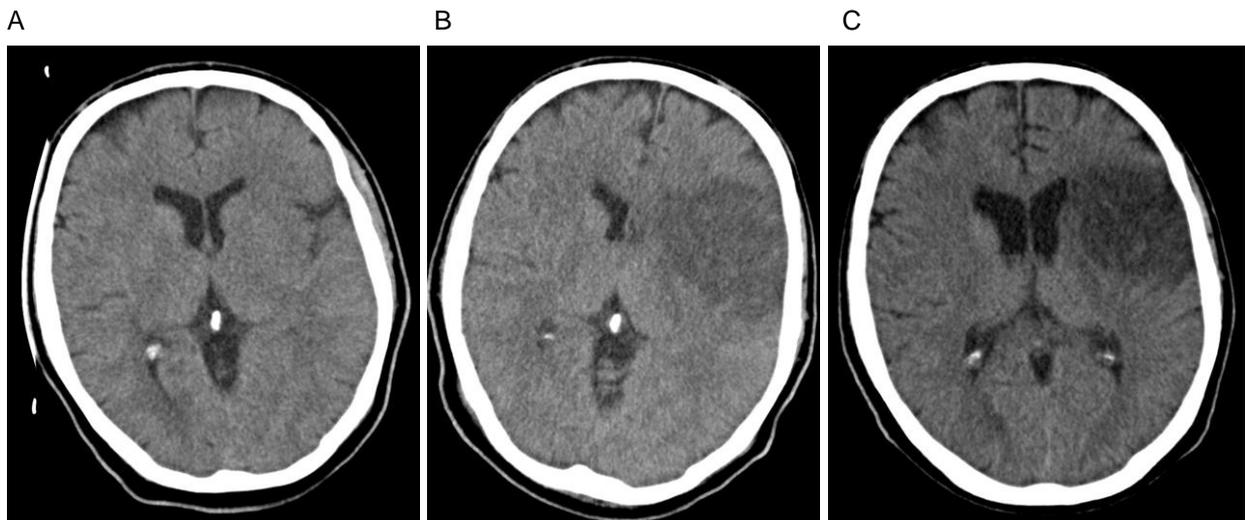
Bei jedem Patienten, der mittels Thrombolyse therapiert wird, ist ein bildgebendes Verfahren obligat, um mögliche Hirnblutungen auszuschließen. Dazu ist die kraniale Computertomographie-Untersuchung (CCT) das Diagnoseverfahren der ersten Wahl, da es vergleichsweise einfach, preiswert und weit verbreitet ist. Alternativ kann auch eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden. Neben dem Ausschluss einer Blutung werden in Bildgebungen auch Informationen über Lokalisation, Ausmaß und Grad der Hirnschädigung gewonnen.

#### **Kraniale Computertomographie**

Bei der Untersuchung werden die Röntgenstrahlen von unterschiedlichen Geweben verschieden stark absorbiert, was zur Abschwächung der Röntgenstrahlen führt [51]. Diese verschiedenen Abschwächungen werden in *Hounsfield*-Einheiten (HU) umgerechnet, von einem Detektor erfasst und in Graustufen umgewandelt, bevor die Informationen zu einem Bild verarbeitet werden [4]. Absorbiert ein Gewebe viel Strahlung, so wird es im CT als „dicht“ bezeichnet und erscheint hell. Ein Beispiel dafür sind Knochen (1000 HU). Luft hingegen absorbiert keine Strahlung und ist folglich schwarz (-1000 HU). Zwischen diesen beiden Extrema befinden sich beispielsweise Fettgewebe (ungefähr -100 HU), Wasser (0 HU) und Weichteile mit 50 HU. Blut liegt bei 40 HU und Blutkoagel zwischen 60 und 80 HU [41].

Im CCT ist normalerweise in der akuten Phase nach einem ischämischen Schlaganfall keine Veränderung zu erkennen [92]. Ein frühes Zeichen, das auf ein akutes Ereignis hinweist und somit auch zur Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls beiträgt, ist

eine Hyperdensität des betroffenen Gefäßabschnitts. Diese wird durch den Thrombus hervorgerufen und ist somit sehr spezifisch für einen ischämischen Infarkt [37]. Zu den frühen Gewebsveränderungen, die durch ischämische Ereignisse hervorgerufen werden, gehören die verminderte Abgrenzungsfähigkeit der grauen Hirnrinde zur weißen Substanz im Bereich des Kortex (Abbildung 4 A) und der Basalganglien, frühe hypodense Veränderungen und eine geringere Abgrenzbarkeit des Inselkortex [78], [81]. Nach etwa 12 bis 24 Stunden demarkiert sich die genaue Lokalisation immer deutlicher und wird zunehmend hypodenser [98] (Abbildung 4 B). Die Ausprägung eines eventuell vorhandenen Ödems nimmt zu. Werden die Liquorräume so weit komprimiert, dass die Liquorzirkulation gestört wird, kann ein Hydrozephalus entstehen. Die bleibende Narbe ist nach drei bis vier Wochen zu differenzieren [46] (Abbildung 4 C).



**Abbildung 4: Infarktdynamik im CCT**

Axiale Rekonstruktion von CCT-Bildern nach einem Schlaganfall links temporofrontal. **A** Ischämiefrühzeichen im Sinne einer verwaschenen Rinde-Mark-Grenze. **B** Infarkt nach 2 Tagen mit vollständiger Demarkierung des Areals. **C** Infarkt nach ungefähr 3 Wochen mit Differenzierung der ausgebildeten Narbe.

In vielen großen Kliniken sind Spiral-CTs verfügbar, sodass ergänzend zu CCT-Aufnahmen eine CT-Angiographie durchgeführt wird. Unter Gabe eines Kontrastmittels in die Gefäße wird durch bildgebende Verfahren und Rekonstruktionen ein dreidimensionales Bild der gehirnversorgenden Gefäße aufgenommen. Auf diese Weise sind nicht nur der Nachweis und die exakte Lage des Thrombus möglich, sondern es werden zusätzlich auch extrakranielle Gefäßabschnitte dargestellt, wodurch ein weiterer Thrombus in der ACI festgestellt werden kann. Dadurch wird die Diagnose

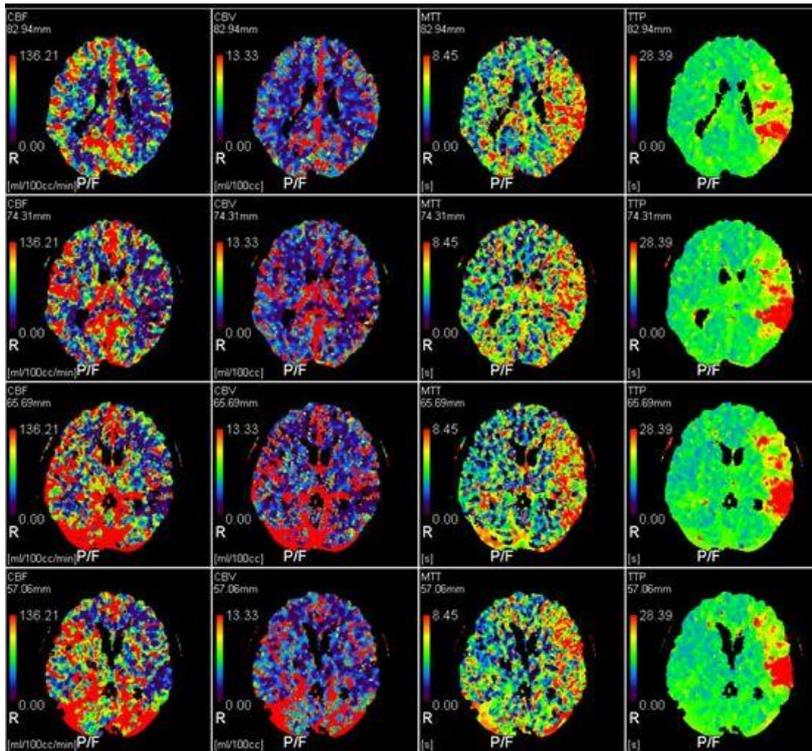
präziser und weitere Therapiemaßnahmen werden eingeleitet. Zusätzlich können Kollateralkreisläufe beurteilt werden [8]. Allerdings sind Spiral-CTs teurer und die Untersuchungen aufwendiger, sodass sie in kleinen Krankenhäusern nicht finanziert werden können. Des Weiteren belasten sie den Patienten zusätzlich durch die Gabe des Kontrastmittels. Daher ist es von großer Bedeutung, bereits im CCT durch bestimmte CT-Eigenschaften des Thrombus eine mögliche Tandem-Okklusion vorhersagen zu können. Davon würde dann die weitere Behandlung abhängen.

### **Perfusions-CT**

Während der Kontrastmittelpassage durch die kranialen Gefäße werden dynamische CT-Bilder aufgenommen und mit einem Computer-Programm verarbeitet. So entstehen funktionelle Bilder, die Aussagen über das Blutvolumen, den Blutfluss und die Zeit des Kontrastmittelhöhepunktes im Gehirn liefern [113] (Abbildung 5). Auf diese Weise kann die Penumbra von dem Infarktkern abgegrenzt werden (siehe 2.3.4 Entstehung einer Nekrose).

Diese Methode bedeutet jedoch eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten, weshalb sie nicht standardmäßig durchgeführt wird.

Anhand der sichtbaren Regionen in den verschiedenen CT-Aufnahmen lässt sich auf das betroffene Gefäß schließen.



**Abbildung 5: Perfusions-CT zur Darstellung eines Mediainfarkts links**

CBF: zerebraler Blutfluss, CBV: zerebrales Blutvolumen, MTT: *mean transit time*, TTP: *time-to-peak*

Die erste Spalte stellt den zerebralen Blutfluss pro Zeit dar. Ein Defizit im linken Mediastromgebiet ist durch den verglichen zur Gegenseite größeren Anteil an Blaufärbung gekennzeichnet. Die zweite Spalte repräsentiert das Blutvolumen, welches ebenfalls leicht vermindert ist. In der dritten Spalte wird durch Farbkodierungen die Zeit dargestellt, die das Kontrastmittel benötigt, um über die zuführende Arterie durch das Gewebe in venöse Gefäße zu gelangen. Eine längere Zeit ist durch stärkere Anteile an rot und gelb auf der linken Seite dargestellt. Die Zeit bis zur maximalen Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe wird in der vierten Spalte verdeutlicht. Eine Zeitverzögerung ist im linken Mediastromgebiet zu erkennen.

### Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine MRT-Untersuchung ist in den ersten Stunden nach Beginn des Infarkts hinsichtlich Sensitivität und Spezifität einem CCT überlegen. Nachteile sind die wesentlich längere Dauer der Durchführung und eine größere Vielfalt an Kontraindikationen wie beispielsweise ein Herzschrittmacher. In Diffusions- und Perfusionssequenzen der MRT kann der Infarktkern von der minderdurchbluteten, jedoch noch nicht nekrotischen Penumbra abgegrenzt werden. In der MR-Angiographie kann ähnlich der CT-Angiographie ein Bild der Gefäße erstellt werden. Im Gegensatz zur CT-Angiographie ist bei der MR-Angiographie jedoch keine Gabe von Kontrastmittel notwendig [111].

## 2.6 Therapie

Patienten mit einem Verdacht auf Schlaganfall sollten möglichst auf einer *Stroke-Unit* behandelt werden, um die Mortalität zu senken [121]. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich durch Vereinigung von Diagnose und Therapie in einen gemeinsamen Raum, den *stroke room*, kostbare Zeit zwischen Ankunft des Patienten und Beginn der Therapie gewinnen lässt [95].

Folgende Maßnahmen sind für eine medizinische Behandlung eines Patienten mit akutem Schlaganfall essentiell: [31]

1. Basistherapie
2. spezifische Behandlung
3. Sekundärprophylaxe

### 2.6.1 Basistherapie

Unter der Basistherapie versteht man alle Maßnahmen, um optimale physiologische Voraussetzungen für die spezifische Behandlung zu schaffen. Im Folgenden wird auf verschiedene Parameter eingegangen, die für eine optimale Basistherapie essentiell sind:

#### **Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt**

Gestörte Flüssigkeitsverhältnisse können die Bildung von Thrombosen begünstigen. Daher ist ein normaler Blutfluss sehr wichtig und der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sollte regelmäßig kontrolliert werden, um bei Bedarf Elektrolyte zu substituieren oder eine Infusion zu geben.

#### **Temperatur**

Die Körpertemperatur spielt unter zwei Gesichtspunkten eine wichtige Rolle: Zum einen, können Infektionen festgestellt werden, welche ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall darstellen [43] und zum anderen sind erhöhte Temperaturen bei einem Infarkt mit einer schlechteren Prognose assoziiert [49]. Deshalb wird empfohlen mittels antipyretischer Medikamente wie Paracetamol die Körpertemperatur auf unter 37,5 Grad Celsius zu senken [31].

### **Glukosestoffwechsel**

In der Regel wird zum Senken des Blutzuckers bei einem akuten Schlaganfall Alt-Insulin subkutan verabreicht, wenn der Blutglukosewert bei über 200 mg/dl liegt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Hyperglykämie einen negativen Effekt auf die Prognose hat und das Infarktgebiet vergrößern kann [22], [115]. Eine Hypoglykämie sollte durch Traubenzucker oder Glukoselösungen behandelt werden.

### **Respiratorische Maßnahmen**

Hat der Patient eine respiratorische Unterfunktion, muss für eine ausreichende Sauerstoffanreicherung des Blutes mit der Gabe von Sauerstoff gesorgt werden. Ist das Atemzentrum geschädigt und kein physiologisches Atemmuster mehr vorhanden, ist eine Intubation anzuraten, wenn diese Maßnahme eine Verbesserung der Prognose verspricht und der Patient einwilligt [100].

### **Blutdruckregulation**

Die aktuelle Studienlage zur Behandlung des Blutdrucks ist umstritten. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen früher Senkung des zu hohen systolischen Blutdrucks zeigen [104], gehen andere davon aus, dass Patienten mit systolischen Blutdruckwerten von 140-150 mmHg geringere Komplikationen aufweisen [2]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Blutdrucksenkung auf 180/100-105 mmHg bei Patienten mit vorbestehender Hypertension, ansonsten auf 160-180/90-100 mmHg. Da sich der Blutdruck jedoch in vielen Fällen innerhalb weniger Wochen wieder spontan normalisiert, ist eine kontinuierliche Kontrolle und Reevaluation der Therapie geboten. [31].

Eine Hypotonie erfordert zunächst eine Abklärung von verschiedenen Ursachen. Nach einem erfolgten Volumenausgleich und noch bestehender Hypotonie können Katecholamine eingesetzt werden.

#### 2.6.2 Spezifische Behandlung

Grundsätzlich können zwei verschiedene Behandlungsstrategien eingesetzt werden. Der Thrombus kann medikamentös mittels rekombinantem

Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) aufgelöst werden, sodass der Blutfluss wieder gewährleistet ist. Diese Methode ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland das Mittel der Wahl [60]. Ein neueres Verfahren beruht auf der mechanischen Thrombektomie, bei der der Thrombus in einem interventionellen Eingriff entfernt wird.

### 2.6.2.1 Medikamentöse Behandlung

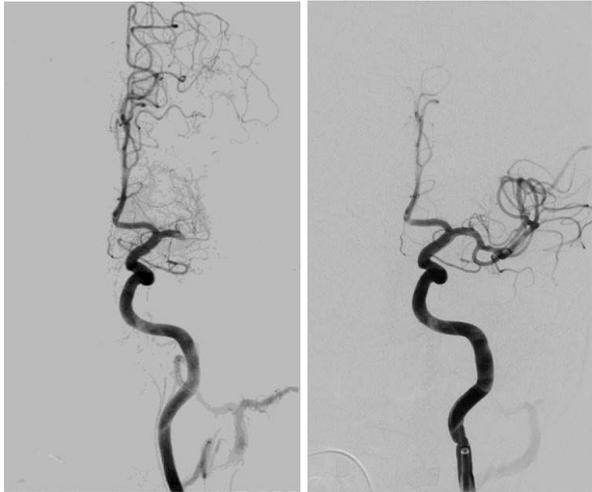
Die medikamentöse Behandlung ist auf ein sehr kleines Zeitfenster beschränkt und erfordert daher schnelles Handeln bei Eintritt des Schlaganfalls. Die maximale Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und Behandlung wurde jedoch in den letzten Jahren von 3 Stunden auf 4,5 Stunden erweitert [48]. Zur intravenösen Applikation wird beispielsweise Alteplase in einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis: 90 mg) in einem Zeitraum von einer Stunde verabreicht, wobei die ersten 10% in der ersten Minute gegeben werden [91].

Rt-PA fördert den zentralen Schritt in der Fibrinolyse, der Auflösung von Thromben, indem Plasminogen zu Plasmin umgewandelt wird. Plasmin spaltet daraufhin Fibrin, den Bestandteil des Thrombus, in kleinere wasserlösliche Bestandteile. Alteplase besitzt vor allem in Anwesenheit von Fibrin eine hohe Aktivität und fördert dadurch überwiegend die Bildung von Plasmin in Thromben, weniger in frei schwimmendem Blut [72].

Da die Gabe von Alteplase einige Limitationen hat und der Erfolg einer Rekanalisation bei systemischer Gabe nur bei 30-40% liegt [47], wird die medikamentöse Behandlung immer häufiger von der interventionellen Therapie ergänzt.

### 2.6.2.2 Interventionelle Therapie

Die mechanische Thrombektomie ist eine neue interventionelle Therapiemöglichkeit. Dabei wird der Thrombus physikalisch über einen Katheter extrahiert, sodass das Gefäß wieder frei durchgängig wird (Abbildung 6). Entweder wird der Thrombus direkt gegriffen und zurückgezogen, oder er wird aspiriert. Da der Gefäßdurchmesser in der Peripherie immer enger wird, ist der Zugang nur zur ACI und den ersten zwei Abschnitten der A. cerebri anterior, media und posterior möglich. Im Folgenden werden die wichtigsten Systeme kurz erläutert:



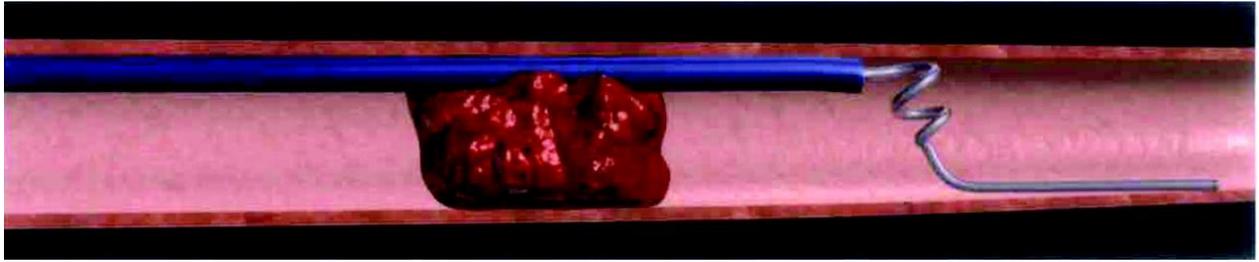
**Abbildung 6: Digitale Subtraktionsangiographie vor und nach der Thrombektomie**

Darstellung der linken Gefäße im frontalen Strahlengang. Der Blutfluss der ACM wird im linken Bild durch einen Thrombus unterbrochen. Im rechten Bild ist die vollständig reperfundierte ACM nach der Intervention zu erkennen.

### **MERCI Retriever**

MERCI steht für *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*. Dieses System wurde 2004 zum ersten Mal in den USA zugelassen [40]. Es besteht aus Nitinol, einer Form-Gedächtnis-Legierung aus Nickel und Titanium, die von einem aufblasbaren Ballonkatheter umgeben ist. Als gerader Draht wird der Retriever vor den Thrombus geschoben, sodass sich zwei bis drei der Spiralen distal des Thrombus entfalten (Abbildung 7 A). Das System wird bis zum Kontakt mit dem Thrombus zurückgezogen. Die restlichen Spiralen entfalten sich innerhalb des Thrombus und fangen diesen ein (Abbildung 7 B). Der Ballon des Katheters wird aufgeblasen und die Spirale wird samt eingefangenen Thrombus zurück in den Katheter gezogen und aspiriert (Abbildung 7 C) [40].

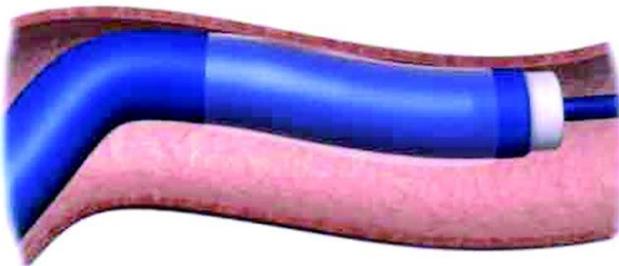
A



B



C



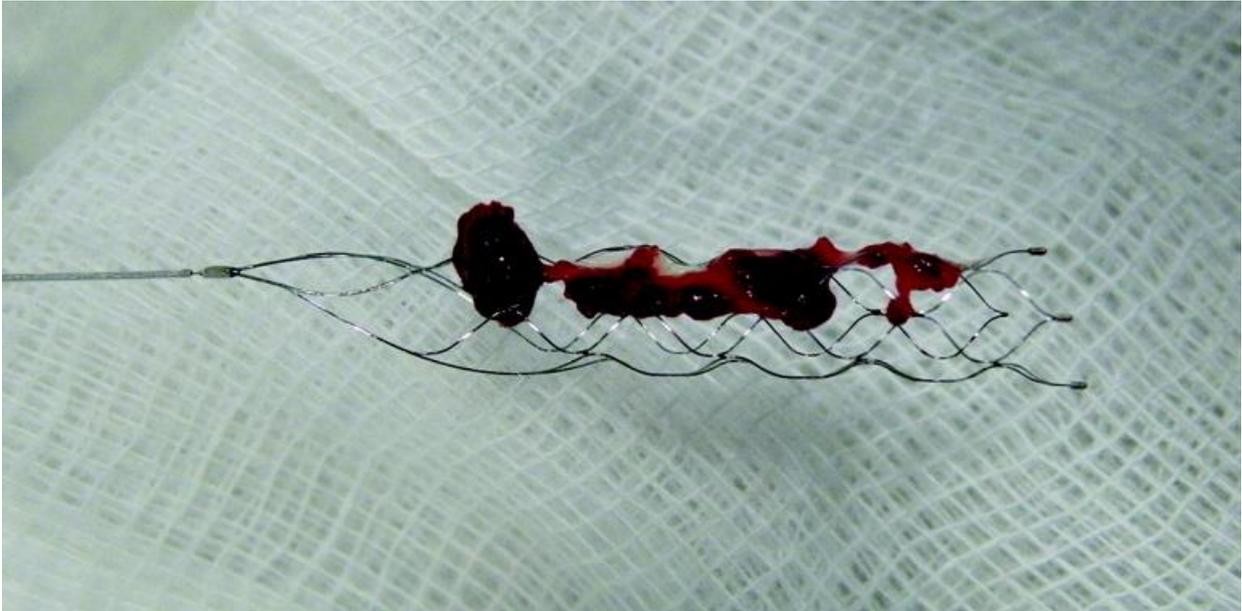
**Abbildung 7: Mechanische Thrombektomie mittels MERCI Retriever**

**A** Das gerade System wird durch den Thrombus geschoben, sodass sich ungefähr zwei Spiralen distal des Thrombus entfalten. **B** Rückzug des Systems bis zum Thrombus, sodass sich die weiteren Spiralen in diesem entfalten und den Thrombus einfangen. **C** Der Ballon wird aufgeblasen und der Draht samt Thrombus unter ständiger Aspiration durch den Katheter zurückgezogen. Bilder adaptiert von Gobin et al. (2004) [40].

Durch Verbesserungen dieses Modells konnte die Rekanalisationsrate gesteigert werden [107]. Neuere Generationen besitzen unter anderem ein flexibleres Katheterende, mit dem man besser Kurven der Gefäße überwinden kann.

### **Stent-Retriever-Systeme**

Bei diesem Verfahren wird ein zurückziehbarer Stent auf Höhe des Thrombus so platziert, dass dieser sich darin verfängt und herausgezogen werden kann. Zunächst wird der Stent-Retriever in einem Mikrokatheter durch den Thrombus und ein paar Millimeter dahinter geschoben. Der Stent entfaltet sich auf Höhe des Thrombus, sodass dieser sich im Gerüst des Stents verhakt und an die Außenwand des Gefäßes verlagert wird. Nach einigen Minuten wird der Mikrokatheter mitsamt des Stent-Thrombus-Komplexes unter Aspiration herausgezogen (Abbildung 8) [23].



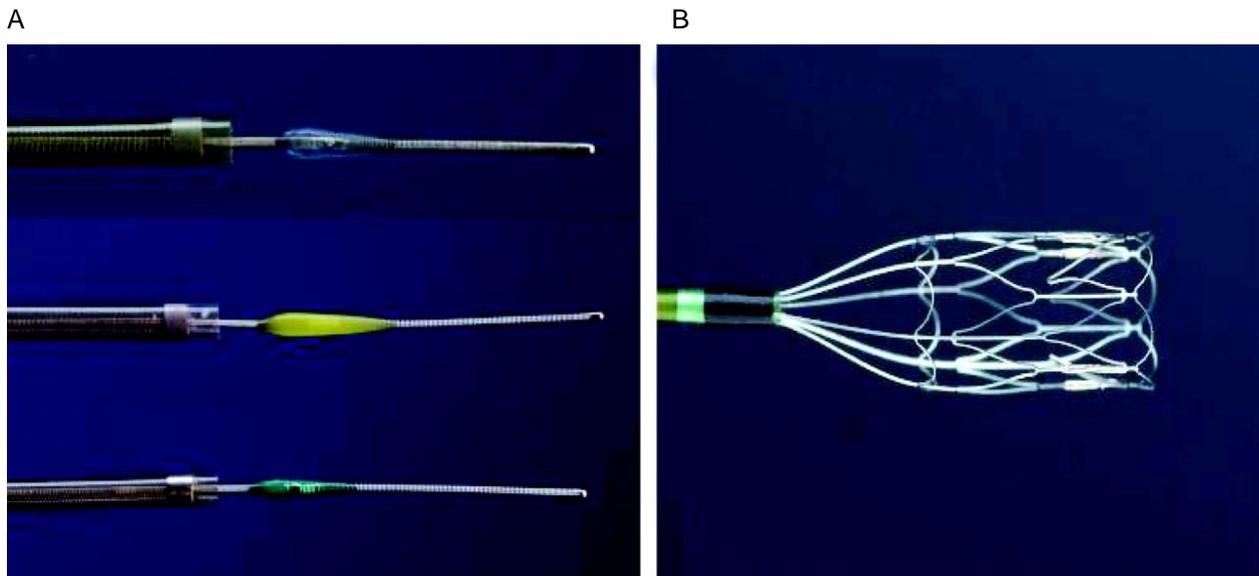
**Abbildung 8: Extrahierter Thrombus im Stent-Retriever**

Extrahierten Thrombus im Stent-Retriever nach der Intervention. Bild modifiziert nach Castaño et al. (2010) [23].

Beispiele für diese neueren Systeme sind der Solitaire FR oder der Trevo Pro, welche beide seit 2012 verwendet werden [58] und auch für diese Studie zum Einsatz kamen.

### **ADAPT-Technik**

Bei der ADAPT-Technik (*A Direct Aspiration First Pass Technique*) entfernt man den Thrombus mittels Aspiration, anstatt ihn mittels Drahtgeflecht zurückzuziehen. Dies stellt eine schnelle, einfache und genauso effektive Alternative zu Stent-Retrievern dar [117]. Ein Beispiel dafür ist das Penumbra System, das Ende 2007 zum ersten Mal zugelassen wurde [54]. Dabei wird der eigentliche Penumbra-System-Katheter (Abbildung 9 A) über einen Führungskatheter bis kurz vor den Thrombus geschoben. Dann wird ein Mikrodraht (Separator) durch den Thrombus geführt, um diesen zu fragmentieren. Unter konstantem Sog werden die einzelnen Fragmente aspiriert. Bleibt der Thrombus bestehen, so wird ein Thrombus-*removal*-Ring (Abbildung 9 B) zu Hilfe genommen, um den Thrombus proximal zu greifen und ihn über einen aufgeblasenen Ballon zu extrahieren [54].



**Abbildung 9: Penumbra System**

**A** Verschiedene Penumbra-Perfusions-Katheter. **B** Ein Thrombus *removal*-Ring. Bilder adaptiert von Investigators (2009) [54].

Eine Kombination der oben genannten Verfahren ist möglich. In momentan laufenden Studien wird ein neues Gerät, der Penumbra 3D *separator*, geprüft. Dieses Gerät kombiniert die Methode des Stent-Retrievers mit der direkten Aspiration. Der verwendete Stent sollte so wenig Kontakt wie möglich zum Endothel aufweisen, um Gefäßverletzungen zu minimieren [80].

Studien zu den ersten Generationen von Stent-Systemen konnten zwischen 2007 und 2012 keine besseren Ergebnisse gegenüber der Gabe von rt-PA erzielen [19], [62], [26]. In den zwischen 2010 und 2014 durchgeführten fünf großen Studien MR CLEAN [14], ESCAPE [42], EXTEND IA [21], SWIFT PRIME [105] und REVASCAT [57] wurde eine deutliche Überlegenheit gegenüber der alleinigen Applikation von rt-PA gezeigt. Dabei wurden Stent-Retriever-Systeme der zweiten Generation verwendet. Außerdem wurden nur Patienten mit Karotis- oder proximalen Mediaverschlüssen im eingeschränkten Zeitintervall von höchstens sechs Stunden nach Symptombeginn behandelt. In der Mehrzahl der Fälle wurde zuerst eine Therapie mit Alteplase eingeleitet, worauf die Intervention folgte. Eine Studie von Nogueira et al. aus dem Jahr 2018 zeigte, dass selbst bei einem erweiterten Zeitfenster von 24 Stunden ein Vorteil der Thrombektomie gegenüber der alleinigen Standardtherapie besteht [84].

Die überzeugenden Resultate der neuen Studien bezüglich des Erfolgs der neuen Stent-Retriever führten zu Veränderungen der Leitlinien für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Neben der Thrombolysen mit rt-PA innerhalb von 4,5 Stunden wird nun auch die mechanische Thrombektomie bei einem großen arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf empfohlen. Krankenhäusern ohne Möglichkeit zur endovaskulären Therapie wird geraten, nach dem *Bridging*-Konzept eine Lysetherapie einzuleiten und den Patienten sofort in ein geeignetes Zentrum zu verlegen [3].

### 2.6.3 Sekundärprophylaxe

#### **Thrombozytenaggregationshemmer**

In Deutschland hat sich als Sekundärprophylaxe eine Therapie mit 100mg Aspirin pro Tag durchgesetzt, solange es sich um einen Schlaganfall nicht-kardioembolischer Genese handelt [31]. Dies kann das Rezidivrisiko um bis zu 15% senken [56].

#### **Antihypertensive Therapie**

Blutdrucksenkende Mittel reduzieren das Risiko für Schlaganfälle [118], wobei verschiedene Wirkstoffe verschieden gute Ergebnisse erzielen. So haben Renin-Aldosteron-Antagonisten oder Calciumantagonisten einen stärkeren Einfluss als Beta-Blocker [68].

#### **Senkung des Cholesterinspiegels**

Eine Hyperlipidämie steht in direktem Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen wie der Atherosklerose. Deshalb sollte das kardiovaskuläre Risikoprofil mit Hilfe von LDL, HDL und Triglyzeriden abgeschätzt werden und die Hyperlipidämie entsprechend behandelt werden [67].

#### **Therapie des Vorhofflimmerns**

Etwa 20% der ischämischen Schlaganfälle werden durch kardiale Embolien verursacht [44]. Daher muss für jeden Patienten das individuelle Risiko abgeschätzt und gegebenenfalls mit einer oralen Antikoagulation behandelt werden [31].

Im Zuge dieser Arbeit wurden Patienten mit Thromben im M1-Segment der ACM untersucht. Etwa ein Viertel aller Patienten mit ACM-Verschluss leidet an einer zusätzlichen ACI-Okklusion [28]. Diese Tandem-Okklusionen zeigen im Vergleich zu einzeln auftretenden Thromben einen schlechteren Therapieerfolg mit einem schlechteren klinischen *Outcome* [103].

### **2.7 Zielsetzung der Arbeit**

Die Thrombusdichte im CT kann zur Diagnostik eines Schlaganfalls herangezogen werden.

Der Zusammenhang zwischen Dichte und Erfolg der Therapie ist in den aktuellen Studien zum Teil widersprüchlich. Die Mehrheit ist sich einig, dass eine geringere CT-Dichte den Erfolg der rt-PA-Therapie negativ beeinflusst [93], [52], [63], [83]. Auch in einer Studie von Moftakhar et al. wurde dieser Zusammenhang bestätigt und darüber hinaus noch auf das Thrombektomie-Verfahren erweitert [76]. Spiotta et al. [109] konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Thrombusdichte und Erfolg von intraarterieller Therapie feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Yilmaz et al., die sich auf eine Intervention mit Solitaire Flow Restoration-, pREset-, Aperio- und Trevo-Systemen bezogen [122].

In der selben Studie von Yilmaz et al. wurde der Einfluss eines zusätzlichen ACI-Verschlusses auf die Dichte des ACM-Thrombus festgestellt [122]. Große Studien diesbezüglich gibt es jedoch nicht.

**Ziel der Arbeit ist es,**

- 1. ein größeres Patientenkollektiv hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Thrombusdichte im CCT und einem zusätzlichen ACI-Verschluss zu untersuchen und die Ergebnisse von Yilmaz et al. zu festigen [122].**
- 2. einen möglichen Schwellenwert der Thrombusdichte zur Diagnose einer Tandem-Okklusion zu finden.**
- 3. zu bestätigen, dass die Thrombusdichte nicht den Erfolg der Thrombektomie mit neuen Stent-Retrievern beeinflusst.**
- 4. die Korrelation zwischen der Dauer der Intervention bzw. der Anzahl der Manöver und der Thrombusdichte im CCT als auch der Thrombusdurchlässigkeit im Angio-CT zu prüfen.**

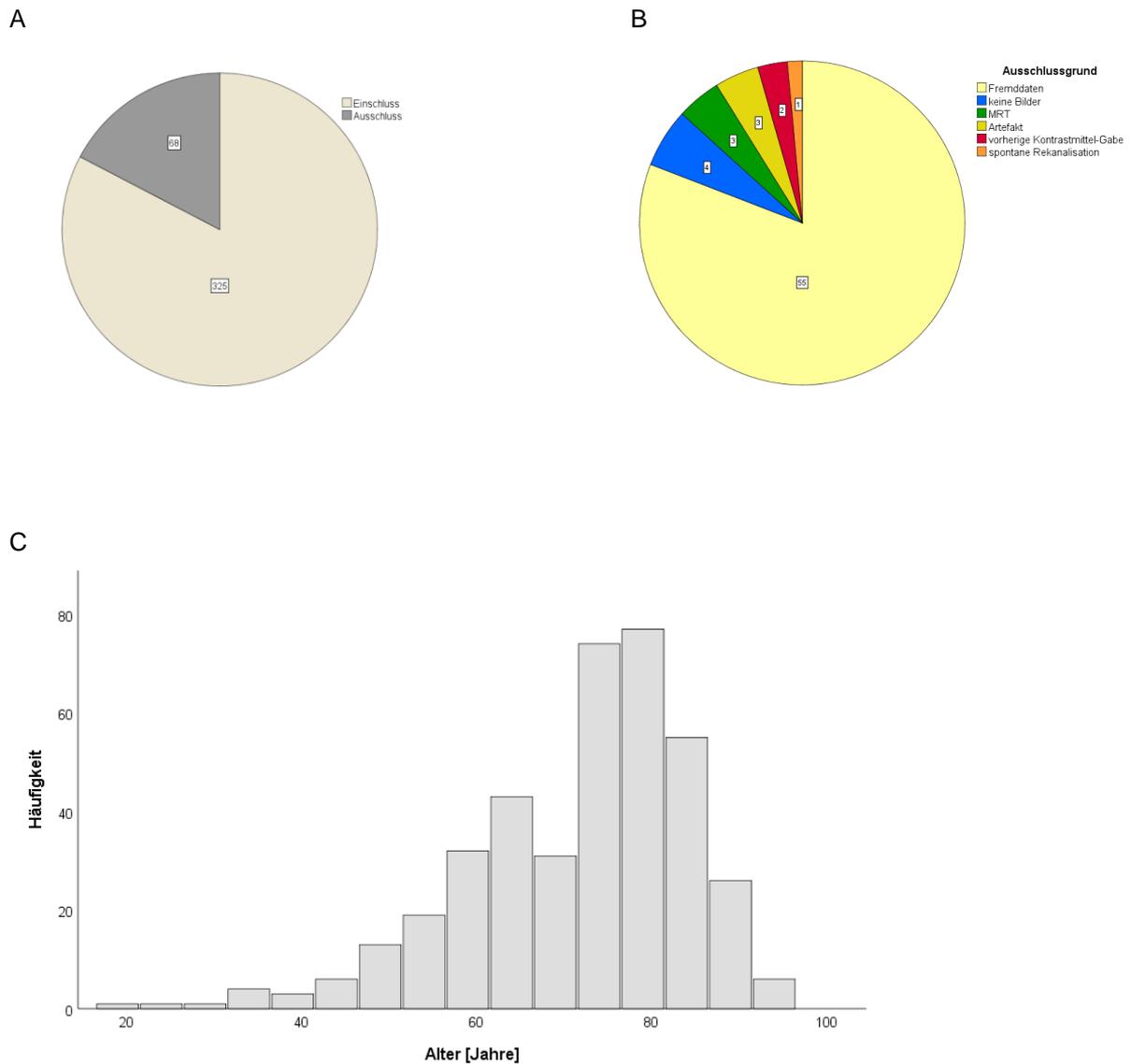
### **3 Material und Methodik**

Dieser Arbeit liegt eine interne Datensammlung des Universitätsklinikums des Saarlandes zu Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zugrunde. Ein Teil der Daten wurde bereits von Yilmaz et al. [122] im Jahre 2013 benutzt. Für die aktuelle Arbeit wurde der Datenbestand um 181 Patienten erweitert. Zusätzlich wurden bei diesen Patienten weitere Variablen untersucht und der gesamte Datenbestand zur Auswertung des Einflusses der Thrombusdichte auf die endovaskuläre Therapie herangezogen.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum zwischen Juni 2009 und November 2017 wurden retrospektiv die Daten von 393 Patienten ausgewertet, die sich am Universitätsklinikum des Saarlandes einer mechanischen Thrombektomie unterzogen. Folgende Systeme wurde für die Intervention verwendet: Solitaire FR (Covidien, Irvine, California), pREset (Phenox, Bochum, Germany), Trevo (Stryker, Kalamazoo, Michigan) und Aperio (Acandis, Pforzheim, Germany).

Von diesem Patientenkollektiv wurden 68 Personen ausgeschlossen (Abbildung 10 A), hauptsächlich Grund war die Bildgebung außer Haus (55). Bei vier Patienten konnten retrospektiv keine Bilder analysiert werden, bei jeweils drei gab es einen Artefakt oder es wurde eine MRT als Bildgebung durchgeführt, zwei Patienten hatten vor der initialen Bildgebung Kontrastmittel bekommen, sodass die Daten nicht verwertbar waren. Darüber hinaus gab es eine spontane Rekanalisation (Abbildung 10 B). Das Durchschnittsalter betrug 71,5 Jahre, das Minimum 19 Jahre, das Maximum 95 Jahre (Abbildung 10 C).



**Abbildung 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs**

**A** Anteil der ausgeschlossenen Patienten. **B** Ausschlussgründe der Patienten von der Bildanalyse. Deutlich zu erkennen ist der große Anteil an Fremddaten. **C** Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten.

Die Bildgebungen wurden mit dem PACS System Workstation Sectra IDS7 analysiert und nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- Datum der Intervention
- Geschlecht
- Geburtsdatum und Alter
- Seite des ACM-Verschlusses
- zusätzlicher ACI-Verschluss: einfache oder Tandem-Okklusion

- postinterventioneller mTICI-Score
- Anzahl der Manöver
- Dauer der Intervention
- Dichte des Thrombus im CCT
- Dichte der kontralateralen Seite im CCT
- Dichte kurz hinter dem Thrombus im Angio-CT
- Dichte der kontralateralen Seite im Angio-CT

Zu den Patienten wurde der Hämatokrit-Wert aus dem Klinikinformationssystem SAP Grundversion EHP 7 entnommen.

Die Studie wurde auf Patienten mit Okklusion im M1-Gebiet der ACM beschränkt, die sich einer mechanischen Thrombektomie unterzogen hatten. Aus dem Interventionsbericht gingen die Dauer der Intervention, Anzahl der Manöver, die Seite des Verschlusses und ein eventuell vorhandener ACI-Verschluss hervor. Anhand der Bildgebungen vor der Intervention wurde die Thrombusdichte bestimmt. Der Erfolg der Intervention wurde anhand des mTICI-Scores (Tabelle 1) von angiographischen Bildern ermittelt, die während der Intervention angefertigt wurden. Patienten mit einem mTICI-Score von 0, 1 und 2a wurden in die Kategorie „kein Erfolg“ eingeteilt, während Patienten mit einem Wert von 2b und 3 zu „Erfolg“ gezählt wurden.

**Tabelle 1: mTICI-Score** (nach Zaidat et al, 2013 [124])

<b>mTICI-Score</b>	<b>Definition</b>
0	Keine Perfusion
1	Kaum Reperfusion distal der Okklusion
2a	Reperfusion in weniger als 50% des zu versorgenden Areals
2b	Reperfusion in mehr als 50% des zu versorgenden Areals
3	Vollständige Reperfusion aller Anteile des zu versorgenden Areals

### 3.2 Bestimmung der Thrombusdichte und Kontrastmitteldurchlässigkeit

#### CCT

Die initiale Bildgebung wurde mit einem Aquilion 32-section CT-Scanner (Toshiba Medical System, Tokyo, Japan) im spiralförmigen Modus mit 0,5 mm Dicke durchgeführt. Diese Aufnahmen wurden dann in axiale, sagittale und koronare Ebenen rekonstruiert.

Ein diagnostischer Faktor in der akuten Phase eines ischämischen Schlaganfalls ist das hyperdense Mediazeichen [126] (Abbildung 11). Aufgrund dessen hoher Sensitivität von knapp 80% und Spezifität von über 90% [114] zur Diagnostik eines ischämischen Schlaganfalls konnte es weitgehend zur Lokalisation des Thrombus benutzt werden. War kein deutliches hyperdenses Mediazeichen zu erkennen, wurden die Angio-CT-Aufnahmen zu Hilfe genommen. In sagittalen CCT-Bildrekonstruktionen wurde unter starker Vergrößerung des betroffenen Areals die durchschnittliche Dichte der *region of interest* (ROI) mit der Sectra IDS7 bestimmt. Danach wurde die Dichte auf der Gegenseite als Kontrolle ermittelt. Um den individuellen Hämatokrit jedes Patienten zu relativieren, wurde die Differenz zwischen betroffener Seite und Kontrolle berechnet.



**Abbildung 11: Hyperdenses Mediazeichen links**

Axiale Rekonstruktion eines CCTs. Der Pfeil markiert das hyperdense Mediazeichen auf der linken Seite.

## Angio-CT

Mit dem Aquilion 32-section CT-Scanner wurden nach Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel zusätzlich Angio-CT-Bilder angefertigt. Bei der Beurteilung der Rekonstruktionen wurde der Thrombus an der Stelle des plötzlichen Kontrastmittelabbruchs lokalisiert und eine ROI kurz hinter dem Thrombus markiert. Die gemessene Dichte entspricht hier also nicht der Thrombusdichte, sondern der Dichte des Kontrastmittels, das den Thrombus passiert hat. Auf der Gegenseite wurde auch hier eine Kontrolle auf gleicher Höhe gemessen und die Differenz gebildet.

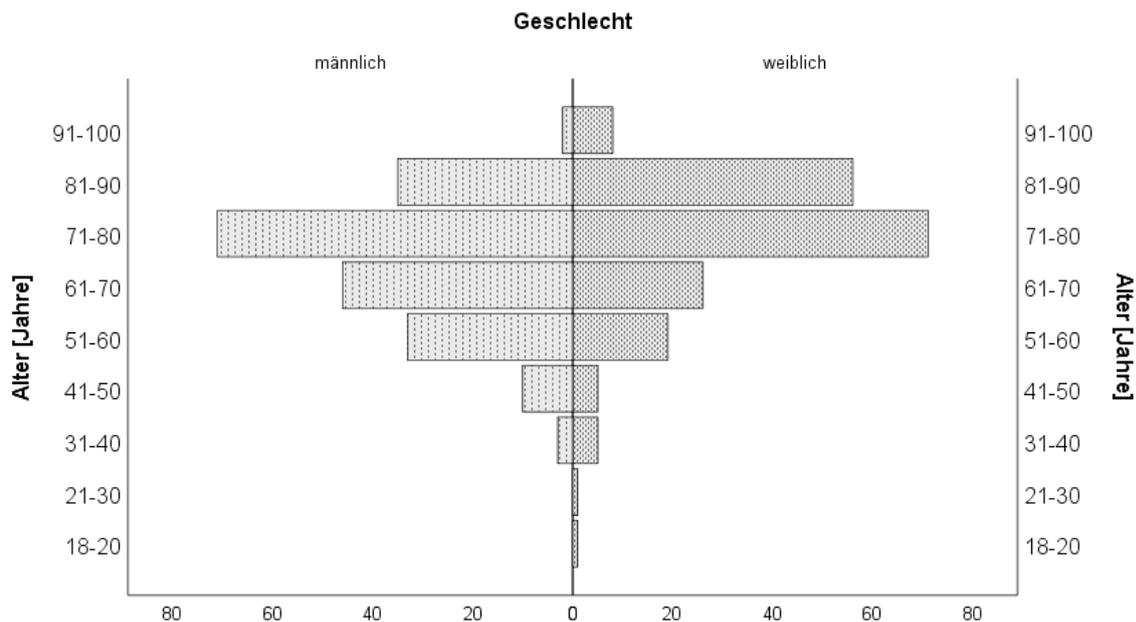
### 3.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS Statistics Version 25 der Firma IBM ausgeführt. Für allgemeine Auswertungen wurde die deskriptive Statistik verwendet. Um die Mittelwertgleichheit zu überprüfen, wurde ein zweiseitiger t-Test ( $\alpha=0,05$ ) für unabhängige Stichproben durchgeführt. Mittels der *Receiver Operating Characteristics*-Methode wurde der *Cut-Off* der Thrombusdichte festgelegt, ab welcher ein zusätzlicher ACI-Verschluss wahrscheinlich ist. Die *Area Under the Curve* (AUC) wurde als Qualitätsmaß dieser Vorhersage berechnet. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnte für jede Thrombusdichte die Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen ACI-Okklusion berechnet werden. Um Korrelationen zwischen Werten zu bestimmen, wurde die Methode nach Pearson angewendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Epidemiologie

Insgesamt umfasst die Studie 325 Patienten, deren Geschlecht gleichmäßig verteilt ist (weiblich: 163, männlich: 162). Hinsichtlich der verschiedenen Lebensdekaden ist auffällig, dass bis zum 70. Lebensjahr der männliche Anteil, ab dem 81. Lebensjahr der weibliche Anteil überwiegt (Abbildung 12).



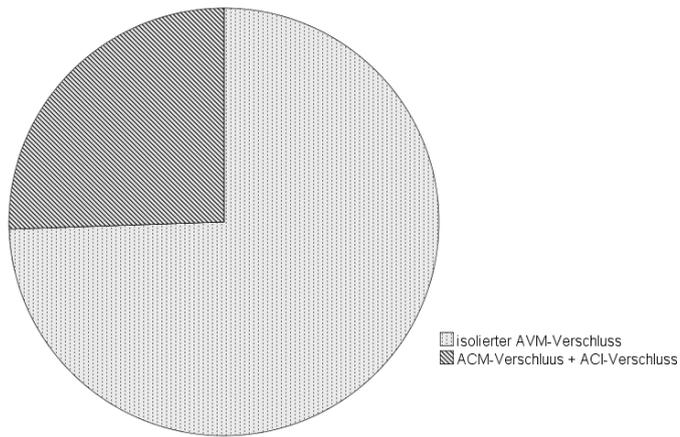
**Abbildung 12: Altersverteilung des Patientenkollektivs**

Bis zum 70. Lebensjahr überwiegt der Anteil männlicher Patienten, ab dem 80. Lebensjahr überwiegen die weiblichen Patientinnen.

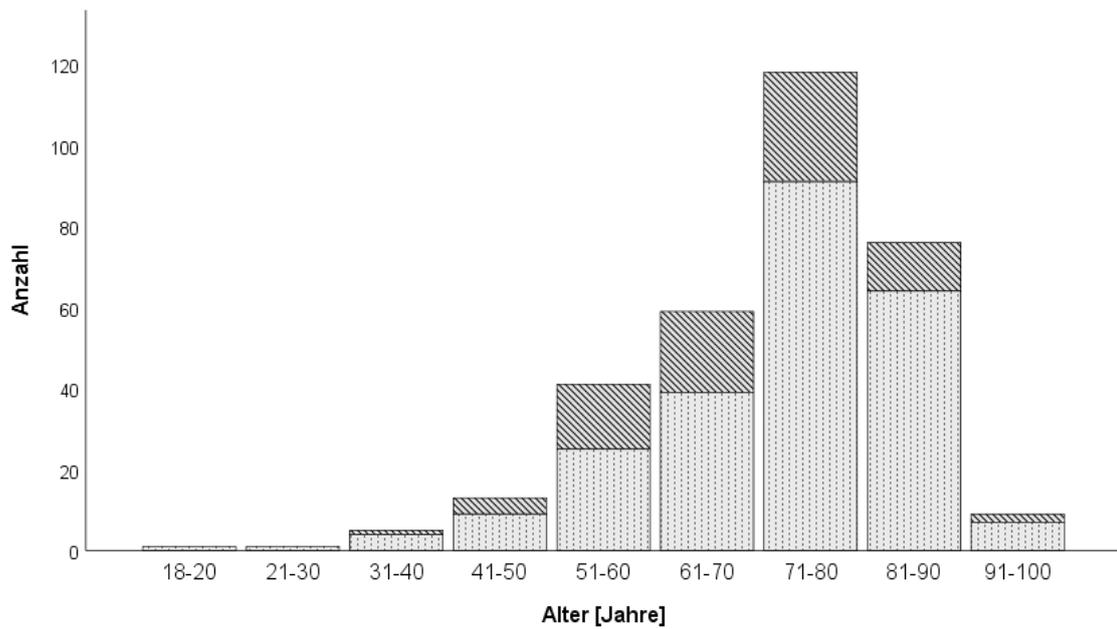
242 (74,5%) Patienten haben einen isolierten ACM- Verschluss, während 83 (25,5%) zusätzlich einen Thrombus in der ACI aufweisen (Abbildung 13 A). Die meisten Schlaganfälle ereignen sich in der siebten Lebensdekade (36,1%) mit einer Tandem-Okklusion in 29,7% der Fälle. In der Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren ist mit 39% (16 von insgesamt 41) der prozentuale Anteil an zusätzlichen ACI-Verschlüssen am größten (Abbildung 13 B). Insgesamt leiden 11 % mehr Männer als Frauen an einem zusätzlichen ACI-Verschluss.

## Ergebnisse

A



B



### Abbildung 13: Epidemiologische Verteilung eines zusätzlichen ACI-Verschlusses

**A** Anteil der Patienten mit einer Tandem-Okklusion in ACM und ACI. **B** Anteil der Patienten mit einer Tandem-Okklusion abhängig vom Alter.

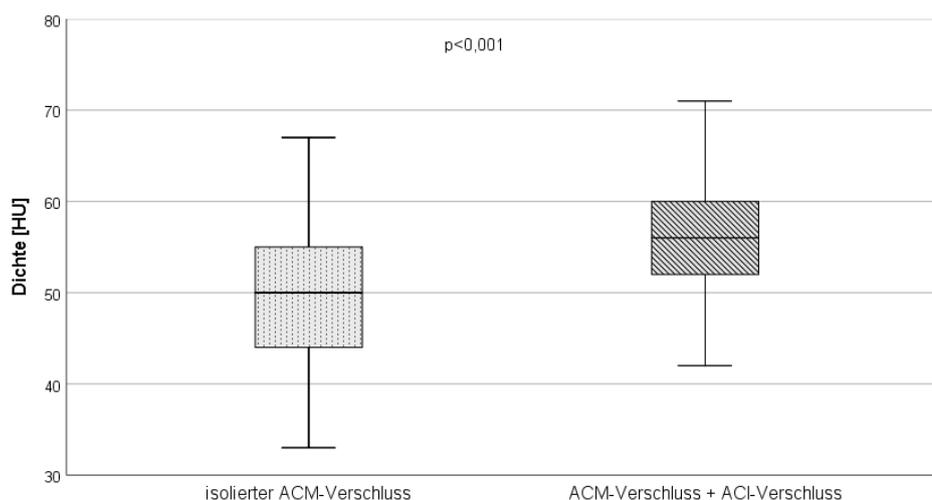
## 4.2 Thrombusdichte

### CCT

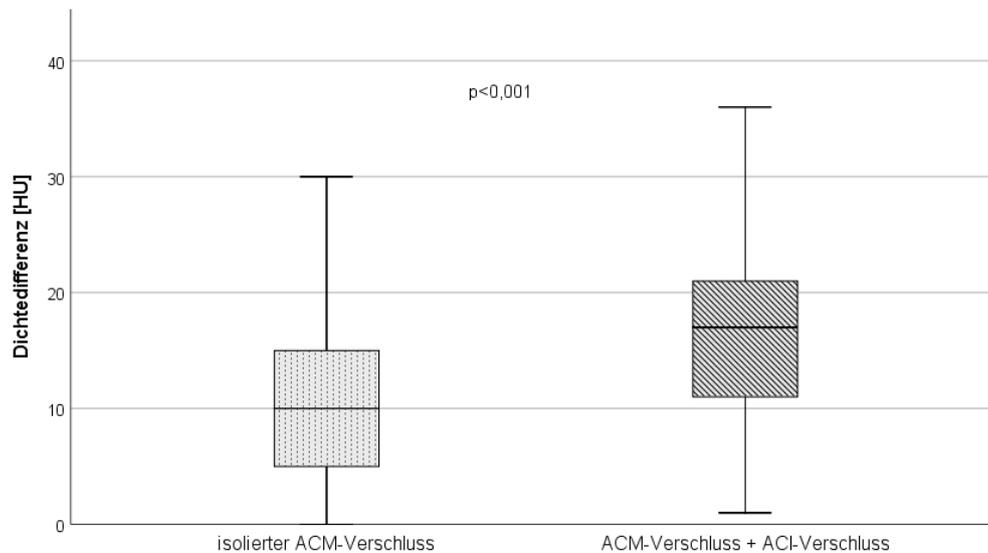
Im ersten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen Thrombusdichte und zusätzlichem ACI-Verschluss überprüft. Dazu wurden die Mittelwerte von dem Thrombus und der Kontrollseite miteinander verglichen: Die mittlere Thrombusdichte in den CCT-Auswertungen beträgt bei isoliertem ACM-Thrombus  $49,9 \pm 8$  HU, während auf der Kontrollseite  $39,2 \pm 7$  HU gemessen wurden. Um die Schwankungen des Hämatokrits der einzelnen Patienten zu relativieren, wurde daraus die Differenz ( $\Delta TK$ ) berechnet, welche einen Mittelwert von  $10,6 \pm 8$  HU ergibt.

Bei den Daten der Patienten mit zusätzlichem ACI-Verschluss fällt auf, dass der Mittelwert der Thrombusdichte höher liegt ( $56,2 \pm 10$  HU) (Abbildung 14 A) und ein  $\Delta TK$  von 18 HU vorliegt (Abbildung 14 B). Die Dichtedifferenz des Thrombus der Patienten mit ACM- und zusätzlichem ACI- Verschluss ist hoch signifikant größer als bei Patienten mit isoliertem ACM-Verschluss ( $p < 0,001$ ). Im Mittel beträgt die Differenz der Thrombusdichten von Patienten mit Tandem-Verschluss zu Patienten ohne Tandem-Okklusion 6 HU (95%-KI: 4-8 HU). Für die Werte von  $\Delta TK$  ergibt sich eine Differenz von 7 HU (95%-KI: 5-10 HU). In 8 Fällen wurde bei der Kontrollseite eine höhere Dichte gemessen als im Thrombus.

A



B



#### Abbildung 14: Thrombusdichte ohne und mit ACI-Verschluss

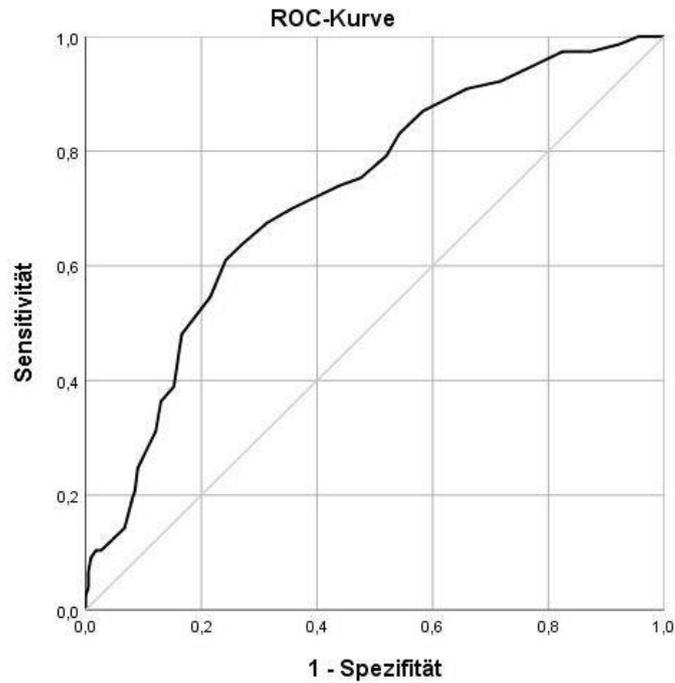
**A** Thrombusdichten von Patienten ohne und mit Tandem-Okklusion. Der Mittelwert der Thrombusdichten von Patienten mit zusätzlichem ACI- Verschluss ist um 6 HU größer. **B** Die Dichtedifferenz zwischen betroffener Seite und Kontrollseite ist bei Tandem-Okklusionen um 7 HU höher.

Aufgrund der höheren Thrombusdichte bei Tandem-Okklusionen wurde die Dichte zur Vorhersage eines zusätzlichen Thrombus in der ACI anhand der ROC-Kurve überprüft. Die ROC-Kurve testet die Sensitivität und Spezifität aller erfassten Messwerte der Thrombusdichte, wenn sie als Schwellenwert für die Vorhersage einer Tandemokklusion gewählt werden. Statt der absoluten Thrombusdichten wurde der Test mit  $\Delta TK$  durchgeführt.

Als Qualitätsmaß dieser Vorhersage dient die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), welche Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. 0,5 ist dabei der schlechteste Wert, da dies einer Zufallsverteilung entspricht. Eine Kurve mit optimaler Verteilung von Sensitivität und Spezifität nimmt den Wert 1 an. Basierend auf den Messungen der untersuchten Personen wurde eine AUC von 0,72 berechnet.

Im nächsten Schritt wurde anhand der ROC-Kurve die Dichtedifferenz ermittelt, bei der sich bestmögliche Werte für Sensitivität und Spezifität als Vorhersagewert für eine Tandem-Okklusion ergeben. Der Schwellenwert wurde bei einer Sensitivität von 67,5% und Spezifität von 68,6% auf 13,5 HU festgelegt (Abbildung 15).

## Ergebnisse



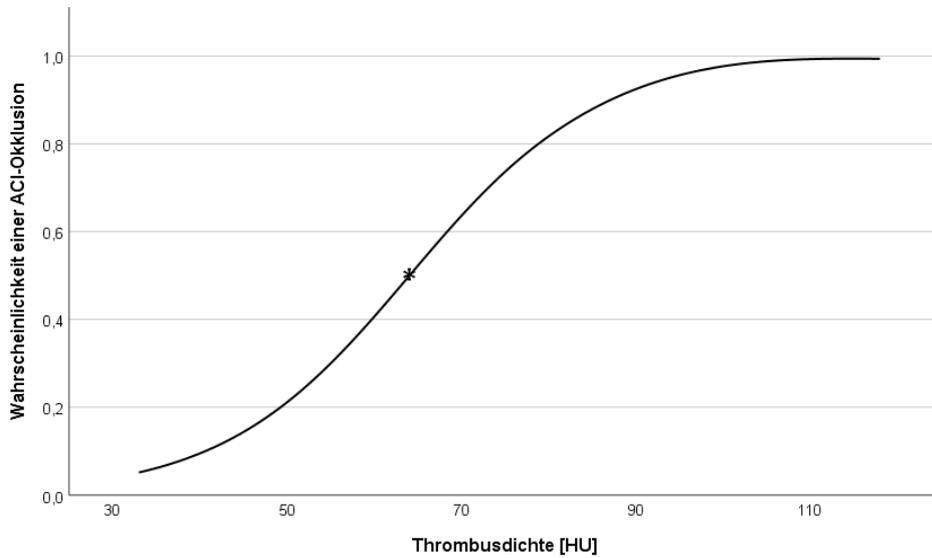
### Abbildung 15: ROC-Kurve bei Tandem-Okklusionen

Dargestellt ist die ROC-Kurve von  $\Delta TK$  bei Patienten mit ACM- und zusätzlichem ACI-Verschluss. Der Schwellenwert für eine zusätzliche Okklusion wird bei einer Sensitivität von 67,5% und einer Spezifität von 68,6% auf 13,5 HU festgelegt. Die AUC beträgt 0,72.

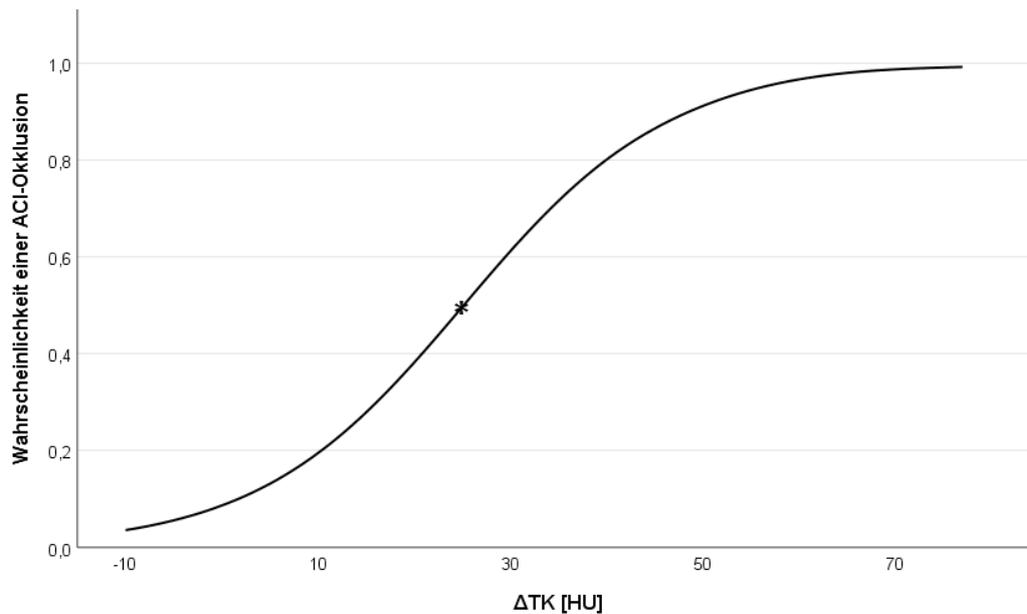
Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnte für jede Thrombusdichte (Abbildung 16 A) beziehungsweise jedes  $\Delta TK$  (Abbildung 16 B) die Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen ACI-Okklusion berechnet werden. Bei einer Thrombusdichte von circa 65 HU oder einem  $\Delta TK$  von 25 HU liegt die Wahrscheinlichkeit eines zusätzlichen ACI-Verschlusses bei 50%.

## Ergebnisse

A



B



**Abbildung 16: Logistische Regressionskurve**

**A** Darstellung der zunehmenden Wahrscheinlichkeit einer Tandem-Okklusion bei höheren Thrombusdichten. Bei einer Thrombusdichte von 65 HU beträgt die Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen ACI-Okklusion 50%. **B** Mit zunehmendem  $\Delta TK$  steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Tandem-Okklusion. Bei einer Differenz zwischen Thrombus und Kontrollseite von 25 HU liegt zu 50% ein zusätzlicher ACI-Thrombus vor.

## Angio-CT

Bei der Angio-CT Auswertung von 135 Patienten wurde bei 27% (37 von 135) zusätzlich ein ACI-Verschluss festgestellt. Die ROI wurde nicht über dem Thrombus selbst eingezeichnet, sondern kurz dahinter, sodass Rückschlüsse auf die Kontrastmittelpassage des Thrombus gezogen werden können. Deshalb wird hier der Zusammenhang zwischen Kontrastmitteldurchlässigkeit des Thrombus und zusätzlichem ACI-Verschluss analysiert. Im Angio-CT wurde eine höhere Kontrastmitteldichte hinter dem Thrombus bei Patienten mit zusätzlichem ACI-Verschluss gemessen ( $112 \pm 50$  HU bei Tandem-Okklusion vs.  $104 \pm 52$  HU bei isoliertem ACM-Verschluss). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,4$ ).

## 4.3 Erfolg der Intervention

Zur Beurteilung des Erfolgs der Intervention wurde der mTICI verwendet. Zur Gruppe „kein Erfolg“ (12,5%) wurden alle Patienten mit einem postinterventionellen mTICI der Werte 0, 1 und 2a zugeordnet, ein mTICI von 2b oder 3 spricht für „Erfolg“ (87,5%). Ein Zusammenhang zwischen dem Erfolg und verschiedenen Thrombuseigenschaften wurde untersucht und im Folgenden erleutert.

### 4.3.1 CCT

Für alle Patienten der Gruppe „Erfolg“ ergibt sich ein Mittelwert der Thrombusdichte von  $52,1 \pm 9$  HU und ein  $\Delta$ TK von  $13,4 \pm 10$  HU, in der Gruppe „kein Erfolg“ ein Mittelwert von  $51,6 \pm 11$  HU und ein  $\Delta$ TK von  $10,3 \pm 10$  HU. Es ist dabei kein Zusammenhang zwischen Erfolg der Thrombektomie und der Thrombusdichte zu erkennen ( $p=0,8$  bzw.  $p=0,9$  für  $\Delta$ TK).

Auch wenn ausschließlich Patienten mit isoliertem ACM-Thrombus in die Analyse miteinbezogen werden, gibt es keinen Zusammenhang ( $p=0,7$  bzw.  $p=0,9$  für  $\Delta$ TK).

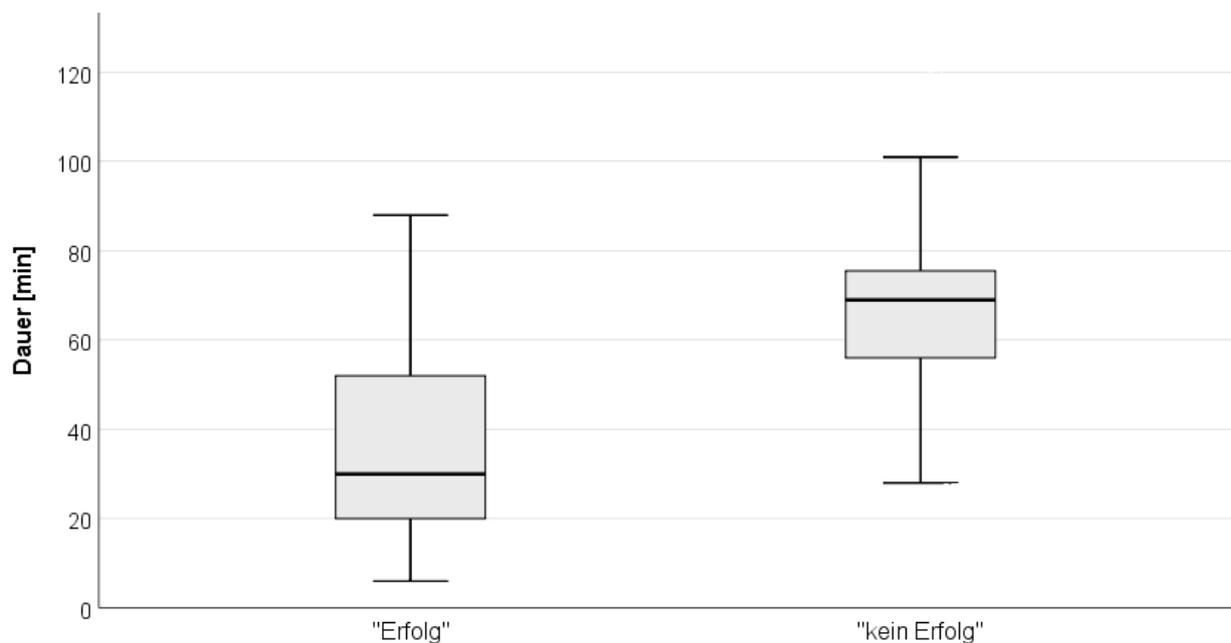
#### 4.3.2 Angio-CT

Im Angio-CT wurde der Zusammenhang zwischen Erfolg der Intervention und Kontrastmitteldurchlässigkeit geprüft. Auch hier kann eine Unabhängigkeit zwischen Erfolg der Intervention und Durchlässigkeit des Thrombus bestätigt werden ( $p=0,6$  bzw.  $p=0,9$  für  $\Delta TK$ ).

Auch für die getrennte Betrachtung der Patienten mit isoliertem ACM-Thrombus besteht kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,3$  bzw.  $p=0,2$  für  $\Delta TK$ ).

#### 4.3.3 Dauer der Intervention

Die Dauer der Intervention korreliert signifikant mit dem postinterventionellen *Outcome* ( $p<0,001$ ). Während eine Intervention mit Erfolg im Schnitt nur 38,9 Minuten dauert, ist der Mittelwert bei Eingriffen ohne Erfolg 69,5 Minuten (Abbildung 17). Im Einklang damit steht auch die Anzahl der Manöver. Bei steigender Anzahl der Manöver verlängert sich die Dauer der Intervention. Im Durchschnitt ist der Erfolg der Rekanalisation besser, wenn die Anzahl der Manöver gering ist (Korrelation nach Pearson:  $-0,325$ ,  $p<0,001$ ).



**Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Dauer der Intervention und Erfolg**

Bei Patienten der Gruppe „kein Erfolg“ dauert die Intervention im Schnitt 30 Minuten länger als bei Patienten der Gruppe „Erfolg“.

### 4.4 Dauer

Die durchschnittliche Dauer einer Intervention beträgt 43 Minuten. Da eine Korrelation zwischen dem Erfolg der Intervention und der Dauer festgestellt wurde, soll nun ein möglicher Zusammenhang zwischen der Dauer der Intervention und der Thrombusdichte bzw. der Kontrastmitteldurchlässigkeit des Thrombus getestet werden.

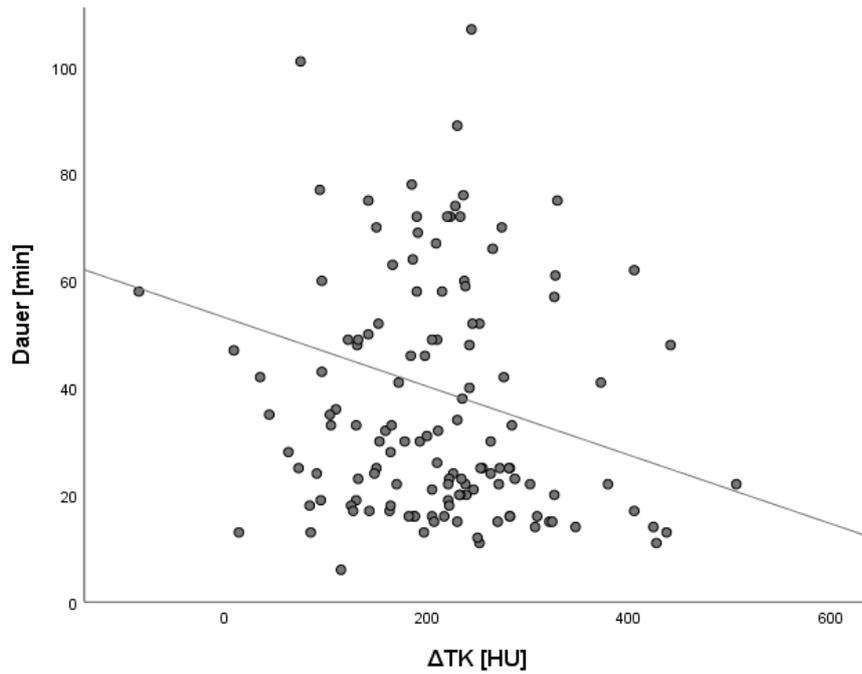
#### 4.4.1 CCT

Zwischen der Dauer und der CT-Dichte des Thrombus besteht keine signifikante Korrelation ( $p=0,9$  für  $\Delta TK$ ).

#### 4.4.2 Angio-CT

Die Bildung von  $\Delta TK$  spielt eine große Rolle bei der Betrachtung der Korrelation zwischen der Dauer der Intervention und der Durchlässigkeit des Thrombus bezüglich Blut bzw. Kontrastmittel. Bei alleiniger Berücksichtigung der CT-Dichte direkt hinter dem Thrombus besteht keine signifikante Korrelation mit der Dauer der Intervention ( $p=0,6$ ). Wird die individuelle Kontrastmittel-Konzentration jedoch relativiert, indem die Differenz zur gesunden Kontrollseite gebildet wird, erkennt man eine signifikante Korrelation ( $p=0,016$ , Korrelation nach Pearson:  $-0,2$ ) (Abbildung 18). Als Ergebnis lässt sich festhalten: Eine Intervention dauert im Schnitt länger, wenn die Dichtedifferenz kleiner ist, der Thrombus also durchlässiger für Kontrastmittel und somit auch Blut ist.

## Ergebnisse



**Abbildung 18: Zusammenhang zwischen  $\Delta\text{TK}$  und Dauer der Intervention**

Im Angio-CT wurde eine negative Korrelation zwischen  $\Delta\text{TK}$  und Dauer der Intervention festgestellt. Im Schnitt dauert eine Intervention länger, wenn  $\Delta\text{TK}$  kleiner ist und somit der Thrombus durchlässiger für Blut bzw. Kontrastmittel ist.

## 5 Diskussion

### 5.1 Epidemiologie

Insgesamt war das Verhältnis der an der Studie beteiligten Patienten mit 163 Frauen und 162 Männern sehr ausgeglichen. Bemerkenswert ist jedoch die Abweichung der Verteilung beider Geschlechter in den verschiedenen Altersdekaden. Im Alter von 40 bis 70 Jahren leiden überwiegend Männer an Schlaganfällen. Das männliche Geschlecht weist ein bis zu 30% höheres Risiko auf, an Schlaganfällen zu erkranken [86], [5]. Dies könnte daran liegen, dass Männer einen höheren Blutdruck haben als Frauen [61], mehr rauchen [7] und eine höhere Prävalenz bezüglich peripherer Arterienerkrankungen aufweisen [102]. Eine geringere Prävention durch fehlende Östrogene spielt auch eine Rolle [66].

Ab dem 80. Lebensjahr erkranken Frauen öfter an Schlaganfällen. Dies lässt sich durch die durchschnittlich längere Lebenserwartung der Frau erklären und deckt sich mit der allgemeinen Literatur [96].

Auch die etwas höhere Rate an Männern bei Tandem-Okklusionen ist üblich [103].

### 5.2 Zusammenhang zwischen Tandem-Okklusion und Thrombusdichte

Da in kleineren Krankenhäusern zur Diagnose eines Schlaganfalls nur ein CCT zur Verfügung steht, können hier nur intrakranielle Thromben detektiert werden. Extrakranielle Thromben in der ACI, die in einem Angio-CT gesehen werden, bleiben undiagnostiziert. Regionale Krankenhäuser, die keine mechanische Thrombektomie anbieten, handeln üblicherweise nach dem *drip-and-ship* Prinzip: Bei dem Patienten wird nach Diagnose eines Schlaganfalls eine medikamentöse Thrombolyse-Therapie im regionalen Krankenhaus begonnen, danach wird er bei gegebener Thrombektomie-Indikation in ein geeignetes erfahrenes Zentrum transportiert [94]. Dort wird die Indikation eines interventionellen Eingriffs bestätigt und womöglich im Angio-CT ein zusätzlicher extrakranieller Thrombus festgestellt. Wenn es möglich wäre, schon im Kreiskrankenhaus das Vorhandensein einer Tandemokklusion festzustellen, könnte sich das Thrombektomie-Zentrum gezielter auf die bevorstehende Intervention vorbereiten. Dadurch käme es zu einem flüssigeren Ablauf in der Behandlung des Patienten, was insgesamt Zeit ersparen würde und zu einem besseren Ergebnis führen könnte. Bei

dem neuen *drip-and-drive* Prinzip kommt der erfahrene Neuroradiologe zu dem Patienten in das kleine Krankenhaus, um dort den Eingriff durchzuführen [18]. Bei diesem Vorgehen ist es von Vorteil über einen möglichen zusätzlichen Verschluss in der ACI im Vorhinein informiert zu werden, um das notwendige Material für die entsprechende Intervention mitzubringen und sich auf eine umfangreichere Intervention einzustellen.

Im Angio-CT kann das Auftreten von Pseudo-Okklusionen in der Akutsituation zur fälschlichen Diagnose einer Tandem-Okklusion führen [34]. In einigen Fällen kann nicht unterschieden werden, ob es sich um eine tatsächliche zusätzliche Okklusion handelt, oder ob eine isolierte Stenose die Blutflussdynamik derart verändert, dass das Aufsteigen des Blutflusses verhindert wird. Durch die Thrombusdichte als zusätzliches Diagnosekriterium kann die Diagnose einer Tandem-Okklusion zuverlässiger gestellt werden. Einen Schwellenwert, ab dem ein tatsächlicher Verschluss der ACI vorliegt, gilt es zu finden.

Das folgende Kapitel diskutiert die Thrombusdichte im CCT als mögliches Diagnosekriterium einer Tandem-Okklusion.

Ungefähr ein Viertel der Patienten hatte neben einem ACM-Verschluss einen zusätzlichen extrakraniellen ACI-Verschluss. Um die Wahrscheinlichkeit einer Tandem-Okklusion zu bestimmen, wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen zusätzlichem ACI-Verschluss und Thrombusdichte im M1-Segment untersucht. Dazu wurden nicht nur die absoluten Mittelwerte miteinander verglichen, sondern auch die Differenz  $\Delta TK$  zur gesunden Seite gebildet. Dies ermöglichte eine zuverlässigere Aussage, die weniger durch den individuellen Hämatokrit des einzelnen Patienten beeinflusst wurde. Bei zusätzlichem ACI-Verschluss ist die Thrombusdichte signifikant höher (56,2 HU;  $\Delta TK$  18 HU) im Vergleich zu einem isolierten ACM-Verschluss (49,9 HU;  $\Delta TK$  10,6 HU).

Diese Arbeit konsolidiert die Ergebnisse von Yilmaz et al. in einer Studie mit 70 Patienten [122]. Hier wurden Thrombusdichten von 56,5 HU ( $\Delta TK$  17HU) in Tandem-Okklusionen und von 48,3 HU ( $\Delta TK$  8,3 HU) in isolierten ACM-Verschlüssen gemessen. Durch ein größeres Patientenkollektiv von 325 Patienten in dieser Studie wurde die Differenz der Dichten etwas kleiner. Der Unterschied ist jedoch immer noch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ), sodass die Thrombusdichte zur Abschätzung einer Tandem-Okklusion herangezogen werden kann.

Bei der Analyse der ROC-Kurve wurde der Schwellenwert für eine zusätzliche ACI-Okklusion auf eine Dichtedifferenz zwischen Thrombus und Kontrollseite auf 13,5 HU festgelegt. Die Sensitivität liegt für diesen Wert bei 67,5% und die Spezifität bei 68,6%. Tandem-Okklusionen können also zu 67,5% diagnostiziert werden, während Patienten mit nur einem Thrombus zu 31,4% fälschlicherweise eine zweite Okklusion vorhergesagt wird.

Für eine sichere Diagnose sind diese Werte für Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend. Auch in der logistischen Regressionsanalyse kann man bei einer gemessenen Thrombusdichte von 55 HU sagen, dass nur zu 30% Wahrscheinlichkeit eine Tandem-Okklusion vorliegt. Neben der Thrombusdichte müssen für eine verlässliche Diagnose noch weitere Eigenschaften des Thrombus miteinbezogen werden, welche in weiteren Studien getestet werden sollten.

### **5.3 Ursachen verschiedener Thrombusdichten**

Bei Patienten mit Tandem-Okklusion wurde eine signifikant höhere Thrombusdichte im CCT beobachtet. Diese hängt neben dem Hämatokrit, der durch die Bildung der Differenz zwischen Thrombusdichte und Dichte der gesunden Seite relativiert wurde, auch von der Thrombuszusammensetzung (siehe 2.3.3 Thrombuseigenschaften) ab.

Während Thromben, die reich an Fibrin und Blutplättchen sind, eher eine geringere Dichte aufweisen, stellten Kirchhof et al. bei erythrozytenreichen Thromben eine höhere Thrombusdichte fest [65]. In dieser Studie wurden die Thromben histopathologisch untersucht und in fünf Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus sogenannten weißen Thromben, die fast nur Fibrin und wenige Erythrozyten enthielten. Die CT-Dichte betrug nur etwa 24 HU. Gruppe 2 und 3 wurden als gemischte Gruppen zusammengefasst, da sie sowohl Fibrin, als auch Erythrozyten aufwiesen. Die roten Thromben der Gruppen 4 und 5 enthielten fast ausschließlich Erythrozyten und nur sehr wenig beziehungsweise fast kein Fibrin. Die CT-Dichte betrug hier 65 HU und mehr [65]. Somit wurde ein Zusammenhang zwischen hoher Thrombusdichte und hohem Erythrozytengehalt festgestellt.

Bezüglich der Thrombuszusammensetzung und dessen Ursprung sind die Meinungen kontrovers. Kim et al. stellten fest, dass erythrozytenreiche Thromben eher kardioembolischen Ursprungs sind, wohingegen fibrinhaltige Thromben auf

arteriosklerotischen Ursprung hindeuten [64]. Dem gegenüber steht eine Studie von Sporns et al., in welcher Thromben kardioembolischen Ursprungs weniger Erythrozyten und mehr Fibrin enthielten als Thromben arteriosklerotischen Ursprungs [110]. Es lässt sich also zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig von der Thrombusdichte auf dessen Ursprung schlussfolgern [55]. Die Mehrheit der neueren Studien kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass erythrozytenreichere Thromben über eine arteriosklerotische Pathogenese entstanden sind. Fibrinreichere weiße Thromben stammen eher von kardioembolischen Ereignissen [16], [73], [82].

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Thromben bei Tandem-Okklusionen eine höhere Dichte aufweisen. Zur klaren Identifikation von Zusammenhängen zwischen Thrombuseigenschaften und Ätiologie von Thromben können zurzeit noch keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Es kann jedoch festgehalten werden, dass eine höhere HU-Einheit im CT auf einen erythrozytenreichen Thrombus bei Tandem-Okklusionen schließen lässt.

### **5.4 Beeinflussung des Erfolgs der Intervention**

Für die Bewertung des Erfolgs wurde der mTICI-Score nach Zaidat et al. [124] herangezogen. Bis zu einem mTICI-Score von 2a (Reperfusion erfolgt in weniger als der Hälfte des vorherigen minderperfundierten Areals) wurde die Intervention als „kein Erfolg“ gewertet, ab einem mTICI-Score von 2b (Reperfusion erfolgt in mehr als der Hälfte des vorherigen minderperfundierten Areals) als „Erfolg“. Diese Einteilung wird auch in den meisten anderen Studien vorgenommen [24], [25], [120].

Diese Arbeit stützt die Ergebnisse der Studie von Yilmaz et al., bei der eine Unabhängigkeit zwischen Erfolg der Intervention und Thrombusdichte festgestellt wurde. Bei 70 Patienten benutzten sie zur mechanischen Thrombektomie Solitaire Flow Restoration-, pREset-, Aperio- und Trevo-Systeme. 36 Patienten wurden zusätzlich vor dem Verfahren mit einer intravenösen Thrombolyse behandelt. Die Grenze zwischen den Gruppen „kein Erfolg“ und „Erfolg“ wurde zwischen den mTICI-Scores 2a und 2b festgelegt [122].

Auch in dieser Studie wurde die Unabhängigkeit zwischen der gemessenen Thrombusdichte im CCT und dem Erfolg gezeigt. Die Mittelwerte der Thrombusdichte der beiden Gruppen waren ähnlich („Erfolg“: 52,1 HU,  $\Delta$ TK 13,4 HU;

„kein Erfolg“: 51,6 HU,  $\Delta$ TK: 10,3 HU). Bei der alleinigen Betrachtung aller Patienten mit isoliertem ACM-Verschluss wurde ebenso kein Zusammenhang festgestellt.

Diesen Ergebnissen widerspricht eine Veröffentlichung von Mofthakhar et al., die eine Korrelation zwischen Erfolg und Thrombusdichte zeigte. Sie behandelten 90 Patienten nach initialer Messung der Thrombusdichte mit rt-PA und/oder mechanischer Thrombektomie unter Verwendung eines Merci- oder Penumbra-Katheters. Ein mTICI-Score von 2a wurde in dieser Studie noch als „Erfolg“ gewertet. Sowohl unter medikamentöser als auch mechanischer Behandlung wiesen Patienten mit einer höheren Thrombusdichte einen besseren postinterventionellen Erfolg auf. Thromben mit geringerer Dichte hingegen waren resistenter gegenüber der Behandlung [76].

Im Unterschied zu aktueller Studie wurden in der Studie von Mofthakhar et al. Patienten mit mTICI-Score von 2a anstatt in die Gruppe „kein Erfolg“ schon in die Gruppe „Erfolg“ eingeteilt. Außerdem wurden zur Therapie unterschiedliche Stent-Retriever-Systeme verwendet. Während Mofthakhar et al. im Jahre 2013 Merci- oder Penumbra-Katheter der ersten Generationen verwendeten, wurden in dieser Studie weiter entwickelte Systeme wie Solitaire Flow Respiration- und Trevo-Systeme verwendet. Die Unabhängigkeit des Erfolgs der Intervention von der Thrombusdichte lässt auf eine bessere Therapie durch die weiterentwickelten neueren Systeme schließen.

Nichtsdestotrotz gibt es auch Veröffentlichungen, die eine Abhängigkeit zwischen Erfolg und der Thrombuszusammensetzung sehen. Da ein fibrinreicher Thrombus fester, zäher und somit schlechter komprimierbar sei, stelle dies eine Herausforderung bei den interventionellen Therapiemöglichkeiten dar [30], [36]. Mokin et al. behandelten 41 Patienten mit einem Solitaire Stent-Retriever und konnten eine Korrelation zwischen Thrombusdichte und Erfolg feststellen. Bei hohen HU-Werten in CT-Bildern von 5mm Schichtdicke ließ sich eine erfolgreichere Rekanalisation voraussagen. Andere Eigenschaften wie Thrombuslänge oder -volumen hatten keinen Einfluss auf den Erfolg [77]. Die Studie weist jedoch zwei große Unterschiede im Vergleich zu der jetzigen auf: Zum einen betrachtet die Studie von Mokin et al. nur eine relativ kleine Patientengruppe, zum anderen werten sie CT-Bilder einer Schichtdicke von 5mm aus, was im Gegensatz zu einer Dicke von 0,5mm unpräziser bezüglich der Thrombusauffindung und Dichtemessung ist.

Diese Arbeit erweitert das Patientenkollektiv der Studie von Yilmaz et al. [122] und untermauert das Ergebnis einer Robustheit der neuen Stent-Systeme gegenüber verschiedener Thrombuszusammensetzungen. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber medikamentösen Alternativen, welche besser bei Thromben hoher Dichte wirken [63], [83], [93]. Niesten et al. untersuchten 88 Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn rt-PA erhielten. In einer Kontrollbildgebung wurde der mTICI-Score bestimmt, wobei alle Werte bis einschließlich 2a als „kein Erfolg“ und Werte ab 2b als „Erfolg“ bezeichnet wurden. Dichte Thromben (Mittelwert: 63,1 HU) zeigten ein besseres *Outcome* als jene mit niedrigerer Dichte (Mittelwert: 52,2 HU) [83]. Puig et al. analysierten zwar nur 45 Patienten, kamen jedoch zum selben Ergebnis [93].

Auch bezüglich der Größe des Thrombus haben mechanische Thrombektomien einen entscheidenden Vorteil gegenüber medikamentöser Therapie, da größere Thromben mit besserem Erfolg therapiert werden können. Riedel et al. zeigten in einer Studie eine Resistenz gegenüber rt-PA von Thromben, die länger als 8mm sind. Thromben über 5mm wurden nur zur Hälfte erfolgreich rekanalisiert [97]. Eine Studie, die den Einfluss der Thrombuslänge auf den Erfolg der mechanischen Thrombektomie untersuchte, zeigte eine Unabhängigkeit bis zu einer Thrombuslänge von 2cm. Lediglich bei sehr langen Thromben über 2cm verschlechterte sich das klinische *Outcome* [59]. Dabei darf man jedoch nicht vergessen, dass bei einer Thrombektomie die Methode, die verwendeten Systeme und die Erfahrung des behandelnden Arztes das Ergebnis ausschlaggebend beeinflussen [30].

Ein weiterer Faktor, der den Erfolg beeinflusst, sind die Kollateralkreisläufe [70]. Studien konnten zeigen, dass gut ausgebildete Kollateralkreisläufe einen positiven Einfluss auf das infarzierte Volumen haben und die klinische Symptomatik des Patienten erheblich verbessern [106]. Vor allem Patienten, die nicht endovaskulär oder medikamentös behandelt werden können, profitieren davon erheblich [11]. Weitere Studien sollten mögliche Auswirkungen der Qualität der Kollateralkreisläufe auf Thrombusdichte, Tandem-Okklusionen und Erfolg von neuen Stent-Retriever-Systemen überprüfen.

Die Dauer der Intervention korreliert mit dem postinterventionellen Erfolg. Je länger die Intervention dauert, desto schlechter ist der Erfolg (Korrelation nach Pearson: -0,35,  $p < 0,001$ ). Die Dauer der Intervention ist jedoch unabhängig von der Thrombusdichte. Dies steht im Einklang mit den vorherigen Überlegungen, dass neuere Stent-Systeme

robuster gegenüber unterschiedlichen Thrombuszusammensetzungen sind und keinen Einfluss auf den Erfolg haben.

### **5.5 Angio-CT**

Im Angio-CT wurde die Dichte direkt hinter der Okklusion gemessen, um herauszufinden, wie viel Kontrastmittel und somit Blut den Thrombus noch passieren kann.

#### **5.5.1 Höhere Kontrastmittelpassage bei Tandem-Okklusionen**

Bei Tandem-Okklusionen wurde eine höhere Kontrastmitteldurchlässigkeit festgestellt, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Die bessere Blutpassage kann möglicherweise durch die Thrombusbeschaffenheit erklärt werden. Bei zusätzlichen ACI-Verschlüssen wurde im CCT eine höhere Thrombusdichte festgestellt. Dies kann auf eine erythrozytenreichere Histologie deuten. Diese Eigenschaft könnte den Grund für eine höhere Kontrastmitteldurchlässigkeit darstellen, was jedoch bisher nicht durch Studien belegt wurde.

Ein anderer möglicher Grund für die höhere Kontrastmitteldurchlässigkeit bei Tandem-Okklusionen könnten besser ausgebildete Kollateralkreisläufe sein. Über Anastomosen wird das Blut in distal des Thrombus gelegene Versorgungsgebiete verteilt [29], sodass das Kontrastmittel den Thrombus nicht komplett passiert, sondern über Kollateralgefäße hinter den Thrombus fließen kann. Die unterschiedliche Ausprägung der Kollateralkreisläufe muss in weiteren Studien überprüft werden, um einen möglichen Zusammenhang zu Tandem-Okklusionen festzustellen.

Weitere mögliche Einflussfaktoren sind die Morphologie und Verformbarkeit des Thrombus.

#### **5.5.2 Kontrastmittelpassage und Erfolg der Intervention**

In Bezug auf den Erfolg der Rekanalisierung hat die gemessene Dichte im Angio-CT ebenso wie im CCT keinen Einfluss. Dieses Ergebnis lässt sich daraus herleiten, dass die eingesetzten Stent-Systeme der neueren Generation unsensibel gegenüber der Thrombusbeschaffenheit sind.

### 5.5.3 Korrelation $\Delta$ TK mit der Dauer der Intervention

Bei einer geringeren Dichtedifferenz im Angio-CT dauert die Intervention länger. Der genaue Grund dafür kann nach aktuellem Stand der Studienlage noch nicht in vollem Umfang geklärt werden. Unter Verwendung der ADAPT-Technik besteht eine mögliche Ansatzstelle in der Morphologie des Thrombus: Zur effektiven und schnellen Aspiration des Thrombus ist der Aufbau eines möglichst starken Sogs notwendig, der durch einen Unterdruck hervorgerufen wird. Ist der Thrombus jedoch durchlässiger für Blut, kann kein so großer Unterdruck aufgebaut werden, wie es bei dichteren Thromben der Fall ist. Daher verlängert sich die Zeit der Prozedur. Um eine ausreichende Erklärung für dieses Ergebnis finden zu können, sind jedoch umfangreichere Studien notwendig.

## 5.6 Methodik

Eine Limitation dieser Studie stellt das retrospektive Design dar. So konnte zwar der Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombusdichte und anderen Faktoren überprüft werden, jedoch bleibt der Kausalzusammenhang offen. Die Frage, wieso die Wahrscheinlichkeit einer Tandem-Okklusion bei höherer Thrombusdichte steigt, kann nur durch Vermutungen beantwortet werden. Weitere Studien mit Einbeziehung der Thrombuszusammensetzung sind erforderlich, um die Zusammenhänge vollständig zu klären.

Weiterhin ist zu beachten, dass zur Messung der Thrombusdichten bei jedem Patienten individuell von Hand eine ROI markiert wurde. Das Einzeichnen der Thrombusbegrenzung ist vom Betrachter abhängig. Diese Limitation könnte durch ein automatisiertes Programm verringert werden. In vielen Gefäßabschnitten, besonders im höheren Alter, können arteriosklerotische Veränderungen auftreten. Werden diese Kalkeinlagerungen in die ROI einbezogen, erhöht dies fälschlicherweise den Wert der Thrombusdichte. Als Bildartefakt sollte auch der Partialvolumeneffekt beachtet werden. Durch die anatomische Nähe zur hyperdensen Schädelbasis kann bei der Bildrekonstruktion ein fälschlich zu hoher Wert an der Grenze zwischen Knochen und Gefäßthrombus entstehen. Durch die Wahl einer möglichst dünnen Schichtdicke von 0,5mm kann dieser Artefakt jedoch reduziert werden.

## 5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Arbeit konnte eine Unempfindlichkeit der neuen Stent-Systeme gegenüber der Thrombuszusammensetzung gezeigt werden, da die analysierten Daten keinen Zusammenhang zwischen der Thrombusdichte und dem Erfolg der Intervention aufweisen. Diese Eigenschaft stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie durch rt-PA dar. Da in früheren Studien kein erheblicher Vorteil der interventionellen Verfahren gegenüber der medikamentösen Therapie festgestellt werden konnte, ist die Gabe von rt-PA nach wie vor die Therapie der Wahl beim akuten Schlaganfall. Im Jahr 2015 wurden rekanalisierende Maßnahmen in einer Ergänzung in die Leitlinien miteinbezogen, Standard ist es jedoch noch nicht. Durch kontinuierliche Verbesserung der Systeme und weiterführende Studien kann möglicherweise die eindeutige Überlegenheit der interventionellen Therapie gegenüber der medikamentösen gezeigt werden, sodass die mechanische Thrombektomie die Gabe eines Thrombolytikums ersetzen wird.

Darüber hinaus wurde eine signifikante Dichtezunahme der Thromben bei Tandem-Okklusionen der ACM und ACI festgestellt ( $\Delta TK$  bei Tandem-Okklusion: 18 HU,  $\Delta TK$  bei isoliertem ACM-Verschluss: 10,6 HU,  $p < 0,001$ ). Der Schwellenwert für die zuverlässige Vorhersage von Tandem-Okklusionen ist hinsichtlich Sensibilität und Spezifität nicht ausreichend für eine sichere Diagnose. Daher sind weitere Studien notwendig, um andere beeinflussende Faktoren zu analysieren. Die pathologische Zusammensetzung der Thromben ist beispielsweise von entscheidender Bedeutung und sollte bei zukünftigen Arbeiten einbezogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ 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* 24:35–41.
2. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M et al (2009) Relationship of Blood Pressure, Antihypertensive Therapy, and Outcome in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: Retrospective Analysis From Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 40:2442–2449. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548602
3. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015). <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>. Zugegriffen: 20. August 2018
4. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H (2011) *Wie funktioniert CT?* Springer-Verlag
5. Appelros P, Stegmayr B, Terént A (2009) Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 40:1082–1090. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781
6. Arboix A, García-Eroles L, Sellarés N et al (2009) Infarction in the territory of the anterior cerebral artery: clinical study of 51 patients. *BMC Neurol* 9:30. doi: 10.1186/1471-2377-9-30
7. Arboix A, Oliveres M, García-Eroles L et al (2001) Acute cerebrovascular disease in women. *Eur Neurol* 45:199–205. doi: 10.1159/000052130
8. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (1998) Akuter ischämischer Schlaganfall: Moderne Techniken verkürzen die Diagnostik. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/10612/Akuter-ischaemischer-Schlaganfall-Moderne-Techniken-verkuerzen-die-Diagnostik>. Zugegriffen: 07. März 2018
9. AWMF: Detail. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-011.html>. Zugegriffen: 26. Juli 2018
10. Bähr M, Frotscher M (2014) *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik*, 10. Aufl. doi: 10.1055/b-002-99152
11. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS (2015) Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke* 46:3302–3309. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010508
12. Baron JC (2001) Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 11 Suppl 1:2–8. doi: 10.1159/000049119

13. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al (2017) Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. *Circulation* 135:e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
14. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al (2015) A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
15. Berlit P (2007) *Basiswissen Neurologie*. Springer-Verlag
16. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C et al (2016) Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 47:1864–1871. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105
17. Bray BD, Paley L, Hoffman A et al (2018) Socioeconomic disparities in first stroke incidence, quality of care, and survival: a nationwide registry-based cohort study of 44 million adults in England. *Lancet Public Health* 3:e185–e193. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30030-6
18. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H et al (2018) ‘Drip-and-drive’: shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J NeuroInterventional Surg* neurintsurg-2017-013634. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013634
19. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al (2013) Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
20. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013) Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:656–660. doi: 10.1007/s00103-012-1659-0
21. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al (2015) Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al (2001) Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke* 32:2426–2432. doi: 10.1161/hs1001.096194
23. Castaño C, Dorado L, Guerrero C et al (2010) Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation: A Pilot Study. *Stroke* 41:1836–1840. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.584904
24. Chamorro Á, Blasco J, López A et al (2017) Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep* 7:11636. doi: 10.1038/s41598-017-11946-y
25. Cheang MY, Manning N, Churilov L et al (2014) Recanalisation success is associated with good clinical outcome despite advanced age and stroke severity

- in patients treated with the Solitaire stentriever. *J Clin Neurosci* 21:401–405. doi: 10.1016/j.jocn.2013.05.005
26. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al (2013) Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 368:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1213701
  27. Cipolla MJ, Osol G (1998) Vascular smooth muscle actin cytoskeleton in cerebral artery forced dilatation. *Stroke* 29:1223–1228.
  28. Dababneh H, Guerrero WR, Khanna A et al (2012) Management of tandem occlusion stroke with endovascular therapy. *Neurosurg Focus* 32:E16. doi: 10.3171/2012.1.FOCUS11350
  29. David S. Liebeskind (2003) Collateral Circulation. *Stroke* 34:2279–2284. doi: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06
  30. De Meyer SF, Andersson T, Baxter B et al (2017) Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: A consensus statement on current knowledge and future directions. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 12:606–614. doi: 10.1177/1747493017709671
  31. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (2012) Leitlinien. <http://www.dsg-info.de/leitlinien.html>. Zugegriffen: 06. März 2018
  32. Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>. Zugegriffen: 26. Juli 2018
  33. Diener H-C, Hacke W, Forsting M (2004) Schlaganfall. doi: 10.1055/b-002-11386
  34. Diouf A, Fahed R, Gaha M et al (2017) Cervical Internal Carotid Occlusion versus Pseudo-occlusion at CT Angiography in the Context of Acute Stroke: An Accuracy, Interobserver, and Intraobserver Agreement Study. *Radiology* 286:1008–1015. doi: 10.1148/radiol.2017170681
  35. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M et al (2008) The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050. *Dtsch Arzteblatt Online*. doi: 10.3238/arztebl.2008.0467
  36. Froehler MT, Tateshima S, Duckwiler G et al (2013) The hyperdense vessel sign on CT predicts successful recanalization with the Merci device in acute ischemic stroke. *J NeuroInterventional Surg* 5:289–293. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010313
  37. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F (1983) CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 14:756–762.
  38. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl* 388:1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
39. Ghandehari K, Izadi Z, Khorasan Stroke Registry (2007) The Khorasan Stroke Registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 23:132–139. doi: 10.1159/000097050
  40. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR et al (2004) MERCI 1: A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 35:2848–2854. doi: 10.1161/01.STR.0000147718.12954.60
  41. Göttsche T (2006) Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen ; 116 Tabellen. Georg Thieme Verlag
  42. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
  43. Grau AJ, Bugge F, Schnitzler P et al (1999) Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 171:115–120. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00261-0
  44. Grau AJ, Weimar C, Bugge F et al (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559–2566. doi: 10.1161/hs1101.098524
  45. Grundmann E (2008) Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie. Elsevier, Urban&FischerVerlag
  46. Hacke W (2016) Neurologie. doi: 10.1007/978-3-662-46892-0
  47. Hacke W, Diener H-C (2015) Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall. *Nervenarzt* 86:719–724. doi: 10.1007/s00115-015-4319-4
  48. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
  49. Hajat C, Hajat S, Sharma P (2000) Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 31:410–414.
  50. Hakim AM (1998) Ischemic penumbra: The therapeutic window. *Neurology* 51:S44–S46. doi: 10.1212/WNL.51.3\_Suppl\_3.S44
  51. Hartmann T, Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2014) Fachwissen MTRA: Für Ausbildung, Studium und Beruf. Springer-Verlag
  52. Heo JH, Kim K, Yoo J et al (2017) Computed Tomography-Based Thrombus Imaging for the Prediction of Recanalization after Reperfusion Therapy in Stroke. *J Stroke* 19:40–49. doi: 10.5853/jos.2016.01522

53. Heuschmann P, Busse O, Wagner M et al (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol* 37:333–340. doi: 10.1055/s-0030-1248611
54. Investigators TPPST (2009) The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke* 40:2761–2768. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957
55. Jagani M, Kallmes DF, Brinjikji W (2017) Correlation between clot density and recanalization success or stroke etiology in acute ischemic stroke patients. *Interv Neuroradiol* 23:274–278. doi: 10.1177/1591019917694478
56. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE et al (1999) A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 159:1248–1253.
57. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al (2015) Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
58. Kang D-H, Park J (2017) Endovascular Stroke Therapy Focused on Stent Retriever Thrombectomy and Direct Clot Aspiration: Historical Review and Modern Application. *J Korean Neurosurg Soc* 60:335–347. doi: 10.3340/jkns.2016.0809.005
59. Kaschka IN, Kloska SP, Struffert T et al (2016) Clinical and radiological outcome after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: What matters? *Neuroradiol J* 29:99–105. doi: 10.1177/1971400916628170
60. Kaste M (2003) Approval of alteplase in Europe: will it change stroke management? *Lancet Neurol* 2:207–208. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00343-0
61. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR (1992) Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting. Effects of age and sex. *Am J Hypertens* 5:616–623.
62. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J et al (2013) A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 368:914–923. doi: 10.1056/NEJMoa1212793
63. Kim EY, Heo JH, Lee S-K et al (2006) Prediction of thrombolytic efficacy in acute ischemic stroke using thin-section noncontrast CT. *Neurology* 67:1846–1848. doi: 10.1212/01.wnl.0000244492.99737.a8
64. Kim SK, Yoon W, Kim TS et al (2015) Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *Am J Neuroradiol* 36:1756–1762. doi: 10.3174/ajnr.A4402
65. Kirchhof K, Welzel T, Mecke C et al (2003) Differentiation of White, Mixed, and Red Thrombi: Value of CT in Estimation of the Prognosis of Thrombolysis—Phantom Study. *Radiology* 228:126–130. doi: 10.1148/radiol.2273020530

66. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA (2006) Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 101:1252–1261. doi: 10.1152/japplphysiol.01095.2005
67. Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S et al (2010) Cardiological evaluation after cerebral ischaemia : Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 99:609–625. doi: 10.1007/s00392-010-0200-4
68. Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665.
69. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R et al (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet* 375:1695–1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6
70. Lima FO, Furie KL, Silva GS et al (2014) Prognosis of untreated strokes due to anterior circulation proximal intracranial arterial occlusions detected by use of computed tomography angiography. *JAMA Neurol* 71:151–157. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5007
71. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (2011) *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Springer-Verlag
72. Lüllmann H, Mohr K (2006) *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag
73. 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. *Cerebrovasc Dis Extra* 8:39–49. doi: 10.1159/000486042
74. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A (2013) Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 36:587–597. doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001
75. Merwick A, Werring D (2014) Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ* 348:g3175–g3175. doi: 10.1136/bmj.g3175
76. Moftakhar P, English JD, Cooke DL et al (2013) Density of Thrombus on Admission CT Predicts Revascularization Efficacy in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44:243–245. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.674127
77. Mokin M, Morr S, Natarajan SK et al (2015) Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J NeuroInterventional Surg* 7:104–107. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011017

78. Moulin T, Cattin F, Crépin-Leblond T et al (1996) Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 47:366–375.
79. Moulin T, Tatu L, Vuillier F et al (2000) Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besançon stroke registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 10:261–271. doi: 10.1159/000016068
80. Mpotsaris A, Bussmeyer M, Weber W (2014) Mechanical thrombectomy with the penumbra 3D separator and lesional aspiration: technical feasibility and clinical outcome. *Clin Neuroradiol* 24:245–250. doi: 10.1007/s00062-013-0242-x
81. Nakano S, Iseda T, Kawano H et al (2001) Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:654–659.
82. Niesten JM, Schaaf IC van der, Dam L van et al (2014) Histopathologic Composition of Cerebral Thrombi of Acute Stroke Patients Is Correlated with Stroke Subtype and Thrombus Attenuation. *PLOS ONE* 9:e88882. doi: 10.1371/journal.pone.0088882
83. Niesten JM, van der Schaaf IC, van der Graaf Y et al (2014) Predictive value of thrombus attenuation on thin-slice non-contrast CT for persistent occlusion after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 37:116–122. doi: 10.1159/000357420
84. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
85. Osol G, Brekke JF, McElroy-Yaggy K, Gokina NI (2002) Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H2260-2267. doi: 10.1152/ajpheart.00634.2002
86. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN (2011) Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics* 8:319–329. doi: 10.1007/s13311-011-0053-1
87. Park S, Park J-Y (2016) Grip strength in post-stroke hemiplegia. *J Phys Ther Sci* 28:677–679. doi: 10.1589/jpts.28.677
88. Pedersen PM, Jørgensen HS, Nakayama H et al (1995) Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol* 38:659–666. doi: 10.1002/ana.410380416
89. Philip S, Udomphorn Y, Kirkham FJ, Vavilala MS (2009) Cerebrovascular Pathophysiology in Pediatric Traumatic Brain Injury: *J Trauma Inj Infect Crit Care* 67:S128–S134. doi: 10.1097/TA.0b013e3181ad32c7

90. Phillips SJ (1992) Hypertension and the Brain. *Arch Intern Med* 152:938. doi: 10.1001/archinte.1992.00400170028006
91. Powers WJ, Rabinstein AA, 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:e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
92. Pressman B, Tourje E, Thompson (1987) An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *Am J Roentgenol* 149:583–586. doi: 10.2214/ajr.149.3.583
93. Puig J, Pedraza S, Demchuk A et al (2012) Quantification of Thrombus Hounsfield Units on Noncontrast CT Predicts Stroke Subtype and Early Recanalization after Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Am J Neuroradiol* 33:90–96. doi: 10.3174/ajnr.A2878
94. Qureshi AI, Chaudhry SA, Rodriguez GJ et al (2012) Outcome of the „Drip-and-Ship“ Paradigm among Patients with Acute Ischemic Stroke: Results of a Statewide Study. *Cerebrovasc Dis Extra* 2:1–8. doi: 10.1159/000335097
95. Ragoschke-Schumm A, Yilmaz U, Kostopoulos P et al (2015) ‘Stroke Room’: Diagnosis and Treatment at a Single Location for Rapid Intraarterial Stroke Treatment. *Cerebrovasc Dis* 40:251–257. doi: 10.1159/000440850
96. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G et al (2008) Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 7:915–926. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5
97. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U et al (2011) The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke* 42:1775–1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693
98. Ringelstein EB, Nabavi DG (2007) Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. W. Kohlhammer Verlag
99. Robert Koch Institut (2012) Schlaganfall. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/S/Schlaganfall/Inhalt/schlaganfall\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/S/Schlaganfall/Inhalt/schlaganfall_inhalt.html). Zugegriffen: 02. März 2018
100. Rochester CL, Mohsenin V (2002) Respiratory complications of stroke. *Semin Respir Crit Care Med* 23:248–260. doi: 10.1055/s-2002-33033
101. Rogge A, Hauptmann B, Valdueza JM (2009) Darstellung der Aufteilung der A. cerebri media in ihre Äste mittels der transkraniellen farbkodierten Sonografie. *Aktuelle Neurol* 36:P613. doi: 10.1055/s-0029-1238706
102. Roquer J, Campello AR, Gomis M (2003) Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 34:1581–1585. doi: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6

103. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R et al (2006) Tandem Internal Carotid Artery/Middle Cerebral Artery Occlusion: An Independent Predictor of Poor Outcome After Systemic Thrombolysis. *Stroke* 37:2301–2305. doi: 10.1161/01.STR.0000237070.80133.1d
104. Sandset EC, Bath PM, Boysen G et al (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet* 377:741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9
105. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al (2015) Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
106. Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S et al (2016) The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. *BMC Neurol*. doi: 10.1186/s12883-016-0722-0
107. Smith WS, Sung G, Saver J et al (2008) Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 39:1205–1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115
108. Society for neuroscience (2010) Das Gehirn, Eine kurze Zusammenfassung über das Gehirn und das Nervensystem.
109. Spiotta AM, Vargas J, Hawk H et al (2014) Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome. *J Neurointerventional Surg* 6:423–427. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010765
110. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W et al (2017) Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke* 48:2206–2210. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016590
111. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, Lum C (2006) State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics* 26:S75–S95. doi: 10.1148/rg.26si065501
112. Statistisches Bundesamt (2017) Statistisches Jahrbuch 2017, Deutschland und Internationales.
113. Tomandl BF, Klotz E, Handschu R et al (2003) Comprehensive Imaging of Ischemic Stroke with Multisection CT. *RadioGraphics* 23:565–592. doi: 10.1148/rg.233025036
114. Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA et al (1990) Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *Am J Neuroradiol* 11:473–477.
115. Toni D, De Michele M, Fiorelli M et al (1994) Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion. *J Neurol Sci* 123:129–133. doi: 10.1016/0022-510X(94)90214-3

116. Treadwell SD, Thanvi B (2010) Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad Med J* 86:235–242. doi: 10.1136/pgmj.2009.094292
117. Turk AS, Frei D, Fiorella D et al (2014) ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J NeuroInterventional Surg* neurintsurg-2014-011125. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011125
118. Turnbull F (2003) Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 362:1527–1535.
119. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K et al (2000) The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 10:133–141. doi: 10.1159/000016042
120. Wang DT, Churilov L, Dowling R et al (2015) Successful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurol* 15:185. doi: 10.1186/s12883-015-0442-x
121. Yilmaz U, Reith W (2012) Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. *Radiol* 52:375–386. doi: 10.1007/s00117-012-2314-3
122. Yilmaz U, Roth C, Reith W, Papanagiotou P (2013) Thrombus Attenuation Does Not Predict Angiographic Results of Mechanical Thrombectomy with Stent Retrievers. *Am J Neuroradiol* 34:2184–2186. doi: 10.3174/ajnr.A3565
123. Yourganov G, Smith KG, Fridriksson J, Rorden C (2015) PREDICTING APHASIA TYPE FROM BRAIN DAMAGE MEASURED WITH STRUCTURAL MRI. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 73:203–215. doi: 10.1016/j.cortex.2015.09.005
124. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P et al (2013) Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke* 44:2650–2663. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001972
125. Zhang X, Kedar S, Lynn MJ et al (2006) Homonymous hemianopia in stroke. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 26:180–183. doi: 10.1097/01.wno.0000235587.41040.39
126. Zorzon M, Masè G, Pozzi-Mucelli F et al (1993) Increased density in the middle cerebral artery by nonenhanced computed tomography. Prognostic value in acute cerebral infarction. *Eur Neurol* 33:256–259. doi: 10.1159/000116949

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Circulus arteriosus willisii .....	4
Abbildung 2: Schlaganfall führt zu neuronalem Zelltod.....	8
Abbildung 3: Darstellung verschiedener Thrombuslokalisationen im Angio-CT.....	10
Abbildung 4: Infarktdynamik im CCT .....	12
Abbildung 5: Perfusions-CT zur Darstellung eines Mediainfarkts links.....	14
Abbildung 6: Digitale Subtraktionsangiographie vor und nach der Thrombektomie.....	18
Abbildung 7: Mechanische Thrombektomie mittels MERCI <i>Retriever</i> .....	19
Abbildung 8: Extrahierter Thrombus im Stent-Retriever .....	20
Abbildung 9: Penumbra System .....	21
Abbildung 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	26
Abbildung 11: Hyperdenses Mediazeichen links .....	28
Abbildung 12: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	30
Abbildung 13: Epidemiologische Verteilung eines zusätzlichen ACI-Verschlusses.....	31
Abbildung 14: Thrombusdichte ohne und mit ACI-Verschluss.....	33
Abbildung 15: ROC-Kurve bei Tandem-Okklusionen .....	34
Abbildung 16: Logistische Regressionskurve .....	35
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Dauer der Intervention Erfolg .....	37
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen $\Delta$ TK und Dauer der Intervention.....	39

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2: mTICI-Score .....	27
------------------------------	----

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Vergabe des Themas der Doktorarbeit.

Bei meinen Betreuern Herrn Dr. med. Ruben Mühl-Benninghaus und Herrn Dr. med. Umut Yilmaz möchte ich mich besonders bedanken. Eure Unterstützung, Ratschläge und Korrekturvorschläge haben diese Arbeit bereichert.

Lisa, ich bin dir von Herzen dankbar für deine Motivation, deine Diskussionsbereitschaft und deine Geduld. Deine Hilfe hat mir bei der Anfertigung der Arbeit den nötigen Rückhalt gegeben.

Zuletzt möchte ich mich gerne bei meiner Familie bedanken, die immer für mich da ist und mich während des gesamten Studiums unterstützt hat. Herzlichen Dank an meine Eltern für die Verbesserungsvorschläge dieser Arbeit und besonders für die mentale Stärkung. Bei meinen Großeltern möchte ich mich für ihre liebevolle Unterstützung und ihr stetiges Interesse an meinem Studium bedanken.