

**Bildgebungsbasierte Vorhersage der histologischen
Zusammensetzung von Thromben beim akuten
ischämischen Schlaganfall anhand der initialen CT-
Bildgebung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Karolin Schulte
aus
Lingen (Ems)

Hamburg 2025

Betreuer:in/ Gutachter:in der Dissertation: Professor Uta Hanning
Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. med. Matthias Gelderblom

Vorsitz der Prüfungskommission: Professor Thomas Rénne
Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. med. Christian Thaler
Mitglied der Prüfungskommission PD Dr. med Bastian Cheng

Datum der mündlichen Prüfung: 27.7.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese/ Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung von Schlaganfällen	2
2.2 Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall	3
2.3 Die histopathologische Untersuchung der Thromben und deren spezifische Auswirkungen	3
2.3.1. Hauptkomponenten der histopathologischen Zusammensetzung	4
2.3.2 Korrelation zwischen der histologischen Thrombuszusammensetzung und der Bildgebung	4
2.3.3 Korrelation zwischen der histologischen Thrombuszusammensetzung und der Schlaganfall-Ätiologie.....	5
2.4 Auswirkungen der histopathologischen Thrombuszusammensetzung auf die Therapie	6
2.5 Künstliche Intelligenz in der Medizin	7
2.5.1 Formen der künstlichen Intelligenz.....	7
2.5.2 Maschinelles Lernen	8
2.5.2.1 Überwachtes Lernen.....	8
2.5.2.2 Unüberwachtes Lernen.....	9
2.6 Zusammenfassung und Überleitung	10
3. Materialien und Methoden	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Studienlokalisierung und Patientenkollektiv	11
3.3 Erhobene Merkmale.....	11
3.4.1 Demographische Merkmale	11
3.4.2 Neuroradiologische Merkmale.....	12
3.4.3 Histopathologische Merkmale	12
3.5 Einschlusskriterien	12
3.6 Ausschlusskriterium	13
3.7 Datenerfassung.....	13
3.7.1 CT-Bildgebung	13
3.7.2 Thrombektomie	13
3.7.3 Histologie und Immunhistochemie und Unterteilung in Gruppen	14
3.7.4 Quantifizierung der Färbung.....	14
3.7.5 Segmentierung der Thromben	15
3.8 Computerbasierte Vorhersage der Thrombusdifferenzierung.....	16
3.8.1 Merkmalsextraktion und Relevanzbewertung	17
3.8.2 Thrombusklassifikation basierend auf maschinellem Lernen.....	17

3.8.3 Statistische Analyse	18
4. Ergebnisse.....	20
4.1 Grundlegende Merkmale der Studienpopulation	20
4.2 Histologische Vorhersage basierend auf maschinellem Lernen	22
4.2.1 Abstimmung der Hyperparameter	22
4.2.2 Leistung des Testsatzmodells	23
4.2.3 Analyse der Merkmalsbedeutung.....	25
4.2.3.1 Merkmalsbedeutung der ROI.....	25
4.2.3.2 Merkmalsbedeutung der angewendeten Filter in der Bildgebung	26
4.2.3.3 Bedeutung nach Merkmalsklasse.....	27
5. Diskussion	28
5.1 Vergleich der Ergebnisse der Studienkohorte mit dem aktuellen Forschungsstand	28
5.1.1. Einordnung der Merkmale der Studienkohorte in den aktuellen Forschungsstand.....	28
5.1.2. Vergleich unseres KI-Ansatzes mit dem aktuellen Forschungsstand	30
5.2. Ausblick und Bedeutung unserer Ergebnisse	30
5.2.1. Bedeutung der Thrombuszusammensetzung für das klinische und interventionelle Outcome.....	30
5.2.2 Ausblick der KI in der Neuroradiologie	33
5.3 Limitationen.....	35
5.3.1 Limitationen basierend auf dem retrospektiven Design	35
5.3.2 Allgemeine Limitationen	36
5.3.3 Studienspezifische Limitationen	36
6. Fazit und Schlussfolgerung	38
7. Zusammenfassung / Summary.....	39
7.1 Zusammenfassung auf Deutsch	39
7.2. Summary in English	41
8. Abkürzungsverzeichnis.....	43
9. Literaturverzeichnis	44
10. Erklärung des Eigenanteils.....	54
11. Eidesstaatliche Versicherung	55
12. Danksagung	56

1. Arbeitshypothese/ Fragestellung

Schlaganfälle sind eine führende Ursache für Behinderungen und Todesfälle weltweit (World Health Organization, 2020). Der häufigste Schlaganfall ist der ischämische Schlaganfall, hier kommt es durch einen Thrombus in einer Hirnarterie zu einem Gefäßverschluss und folgend zu einer Minderperfusion im Hirnparenchym (Hennerici et al., 2017). Das histopathologische Verständnis der Thrombuszusammensetzung beim Schlaganfall ist wichtig, um die Ursache zu verstehen und spezifische Therapien zu entwickeln.

Wir stellen die Hypothese auf, dass ein auf künstlicher Intelligenz basierender Klassifikator die histologische Vorhersage der Thrombuszusammensetzung beim Schlaganfall ermöglicht. Im genaueren handelt es sich um einen Ansatz mit maschinellern Lernen, mit dem eine genaue Vorhersage über die histopathologische Zusammensetzung der Thromben beim Schlaganfall getroffen werden kann. Dies geschieht mithilfe der initialen computertomographischen Bildgebung (CT-Bildgebung), bestehend aus der nativen kranialen Computertomographie (NCCT) und der computertomographischen Angiographie (CTA). So soll eine patient:innenspezifische Planung der therapeutischen mechanischen Rekanalisation und eine bessere präinterventionelle Kenntnis über die histopathologische Zusammensetzung der Thromben beim Schlaganfall ermöglicht werden.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung von Schlaganfällen

Der Schlaganfall ist eine der führenden Todesursachen weltweit (World Health Organization, 2020).

Im Jahr 2017 gab es in der Europäischen Union (EU) 1,12 Millionen Schlaganfälle (Wafa et al., 2020). Diese stellen nach ischämischen kardialen Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in der EU dar (Wafa et al., 2020, Timmis et al., 2018). In Deutschland ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache (Thiele et al., 2018).

Die Anzahl der Patient:innen, die einen Schlaganfall überleben, liegt bei 9,53 Millionen bezogen auf die EU (Wafa et al., 2020). Ein Drittel der Betroffenen überlebt einen Schlaganfall jedoch nicht (Johnston et al., 2009).

Basierend auf berechneten Vorhersagen nimmt die Thematik des Schlaganfalls weiter an Bedeutung zu. Beispielsweise soll die Inzidenz in der EU bis 2045 um 3 % (+ 40.000 Fälle) steigen und auch die Anzahl der schlaganfallüberlebenden Patient:innen soll um 27 % steigen (+ 2,58 Millionen Fälle) (Wafa et al., 2020). In weiteren Studien, speziell für Finnland und die Niederlande, wurden ebenfalls steigende Prävalenzen für die Zukunft beschrieben (Struijs et al., 2005, Sivenius et al., 2009). Diese Zahlen verdeutlichen die heutige und zukünftige Relevanz des Themas.

Anhand der hohen Patient:innenzahlen lässt sich die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem erahnen (Wafa et al., 2020, Adamson et al., 2004). Die Kosten, die durch Schlaganfall-Patient:innen entstanden sind, beliefen sich im Jahr 2017 in Europa auf 45 Milliarden Euro (Timmis et al., 2018). Diese setzen sich aus indirekten und direkten Kosten, wie beispielsweise Kosten für Pflege und Kosten für Produktivitätsausfälle, zusammen (Timmis et al., 2018, Wafa et al., 2020).

Bedeutung bekommt die Erkrankung zusätzlich durch die persönlichen Einschränkungen der Patient:innen, die nach einem Schlaganfall entstehen. Zwei Drittel der Überlebenden erfahren solche nach der Therapie (Adamson et al., 2004). Physische und kognitive Einschränkungen, Schmerzen, Epilepsie, Angstzustände und das Poststroke Fatigue-Syndrom sind einige Beispiele hierfür (Maaijwee et al., 2014, Cohen et al., 2016). Diese genannten Langzeitfolgen können eine Belastung für die

Patient:innen darstellen, welcher Ausdruck in den disability-adjusted life years (DALYs) findet (Wafa et al., 2020). Wafa et al. fanden heraus, dass in der Europäischen Union rund 7,06 Millionen DALYs pro Jahr durch Schlaganfälle verloren gehen (Wafa et al., 2020).

2.2 Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall

Es werden zwei Formen von Schlaganfällen unterschieden: der ischämische und der hämorrhagische Schlaganfall (Hennerici et al., 2017). Der ischämische Insult tritt mit 80-85%igem Anteil unter allen Schlaganfällen wesentlich häufiger auf als der hämorrhagische Insult mit 15-20%igem Anteil (Hennerici et al., 2017).

Beim ischämischen Insult kommt es durch Thromben zum Verschluss von Hirnarterien und folgend zur Minderperfusion vom Hirnparenchym (Sacco et al., 2013, Hennerici et al., 2017). Unterschieden wird hier die relative von der totalen, nicht reversiblen Ischämie (Sacco et al., 2013). Abhängig vom zeitlichen Verlauf und der Ausprägung kann der ischämische Schlaganfall in eine transitorische ischämische Attacke (TIA), den Minor Stroke, den Progressive Stroke und den Complete Stroke unterteilt werden (Turner et al., 2019). Eine Einteilung nach Morphologie ist ebenfalls möglich (Amarenco et al., 2009).

Der hämorrhagische Schlaganfall entsteht durch eine intrazerebrale oder eine subarachnoidale Blutung (Hennerici et al., 2017). Bestimmte Areale werden durch eine Gefäßruptur und mit folgender Blutung nicht mehr mit Blut versorgt, sodass es zur Minderperfusion kommen kann (Hennerici et al., 2017).

2.3 Die histopathologische Untersuchung der Thromben und deren spezifische Auswirkungen

Die histopathologische Untersuchung der Thromben hat eine große Bedeutung in der Schlaganfall-Forschung, da hiermit viele offene Fragen beantwortet werden können (Papanagiotou et al., 2012). Um Thromben histopathologisch untersucht zu können,

müssen diese bei einer Thrombektomie mittels Stent-Retriever aus den arteriellen Hirngefäßen geborgen werden (Sporns et al., 2017b, Boeckh-Behrens et al., 2016b).

2.3.1. Hauptkomponenten der histopathologischen Zusammensetzung

Histopathologisch bestehen Thromben in der Regel aus drei Hauptkomponenten: Fibrin, Erythrozyten und Leukozyten (Papanagiotou et al., 2012, Sporns et al., 2017b). Es werden fibrinreiche, erythrozytenreiche und gemischte Thromben unterschieden (Papanagiotou et al., 2012). Fibrinreiche Thromben bestehen überwiegend aus Fibrin und zu einem geringeren Anteil aus Erythrozyten (Boeckh-Behrens et al., 2016b). Die Leukozyten sind hierbei in die Fibrinkomplexe eingelagert (Papanagiotou et al., 2012, Boeckh-Behrens et al., 2016a). Erythrozytenreiche Thromben bestehen größtenteils aus Erythrozyten und zu einem geringeren Anteil aus Fibrin (Papanagiotou et al., 2012). Bei den gemischten Thromben ist das Verhältnis von Fibrin zu Erythrozyten ausgeglichen, hier kann auch beispielsweise Kalk aus arteriosklerotischen Gefäßen enthalten sein (Papanagiotou et al., 2012).

2.3.2 Korrelation zwischen der histologischen Thrombuszusammensetzung und der Bildgebung

In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen der histopathologischen Zusammensetzung und der Darstellung der Thromben im NCCT beobachtet (Sporns et al., 2017a, Weafer et al., 2019, Brinjikji et al., 2017). Thromben mit einem erhöhten Fibrin-Anteil in der histopathologischen Analyse präsentierten sich im NCCT vergleichsweise hypodens mit geringeren Hounsfield-Units (HU) (Sporns et al., 2017a, Brinjikji et al., 2017). Erythrozytenreiche Thromben präsentieren sich im Vergleich hyperdenser als fibrinreiche Thromben mit höheren Hounsfield-Units (Sporns et al., 2017a).

2.3.3 Korrelation zwischen der histologischen Thrombuszusammensetzung und der Schlaganfall-Ätiologie

Sporns et al. und auch Behrens et al. haben die Korrelation der histopathologischen Thrombuszusammensetzung und der Ursache des Schlaganfalls untersucht (Boeckh-Behrens et al., 2016a, Sporns et al., 2017b). Sie unterteilten die Schlaganfall-Ursachen der geborgenen Thromben nach nicht-kardioembolischen, kardioembolischen und kryptogenen Ursprung basierend auf der TOAST-Klassifikation ein und werteten diese im Bezug auf den Fibrin-Gehalt und den Erythrozyten-Anteil aus (Sporns et al., 2017b, Boeckh-Behrens et al., 2016a).

Kardioembolische Thromben zeigten in der Studie von Sporns et al. meist einen erhöhten Fibringehalt und einen erniedrigten Erythrozytengehalt (Sporns et al., 2017b). Sporns et al. gaben beispielsweise den Fibringehalt mit 60% an und den Anteil an Erythrozyten mit 28% (Sporns et al., 2017b). Anders verhält es sich bei Thromben mit nicht-kardioembolischer Genese, diese wiesen einen erhöhten Erythrozytenanteil mit 42% und einen erniedrigten Fibrinanteil mit 51,5% auf (Sporns et al., 2017b). Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls bei fibrinreichen/ erythrozytenreichen Thromben erzielten auch Boeckh-Behrens et al. und Niesten et al. (Boeckh-Behrens et al., 2016a, Niesten et al., 2014). Diese Ergebnisse des Zusammenhangs der Thrombuszusammensetzung und der Schlaganfall-Ätiologie bestätigte zusätzlich auch die systematische Review zur Korrelation zwischen der Bildgebung und der histopathologischen Zusammensetzung der Thromben von Brinjikji et al. (Brinjikji et al., 2017).

Sporns et al. trafen auch Aussagen zur Zusammensetzung der Thromben bei kryptogenen Schlaganfällen (Sporns et al., 2017b). Kryptogene Schlaganfälle mit unbekannter Ursache unterscheiden sich im Fibrin- und Erythrozyten Gehalt kaum von den kardioembolischen Schlaganfällen (Sporns et al., 2017b, Boeckh-Behrens et al., 2016a). Einzig die Leukozyten waren in der Untersuchung von Sporns et al. mit 10 % doppelt so hoch wie bei nicht-kardioembolischer Ursache mit 5% (Sporns et al., 2017b).

2.4 Auswirkungen der histopathologischen Thrombuszusammensetzung auf die Therapie

Die histologische Thrombuszusammensetzung hat Einfluss auf die interventionelle Therapie des Schlaganfalls, so sind fibrinreiche Thromben mit einer längeren Interventionszeit bei der Thrombektomie assoziiert (Sporns et al., 2017a). Zusätzlich verursachen diese Art der Thromben häufiger sekundäre Embolien, die prozessbedingt, hier beispielsweise durch die Intervention, entstanden sind (Benson et al., 2021, Sporns et al., 2017a).

Ein wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Thrombektomie ist die Thrombusdichte, da schwere Embolien signifikant häufiger auftreten, wenn der Thrombus im initialen NCCT eine geringere Dichte, gemessen in Hounsfield Units (HU) aufweist, und histopathologisch als fibrinreich/ erythrozytenarm eingestuft wird (Boeckh-Behrens et al., 2016b).

Erythrozytenreiche Thromben zeigen in histopathologischen Untersuchungen eine stärkere Zusammenlagerung des Thrombusmaterials, dies hat beispielsweise einen positiven Effekt bei der Therapie durch einen Stent-Retriever (Wohner, 2008). Sporns et al. beschrieben in diesem Zusammenhang, dass das Thrombusverhalten als mögliche Erklärung ihrer Ergebnisse in Bezug auf die kürzeren und erfolgreichen Interventionen und das seltenere Auftreten von sekundären Embolien dient (Sporns et al., 2017a). Ähnliches bestätigten Maekawa et al. 2018. Erythrozytenreiche Thromben haben nicht nur eine kürzere Interventionszeit, sondern auch eine geringere Anzahl an nötigen Retrievalmanövern durch den Stentretreiver (Maekawa et al., 2018).

Eine bessere präinterventionelle Kenntnis über die histopathologische Zusammensetzung des Thrombus könnte zu einer effektiveren Therapieauswahl führen und somit die verfahrensbedingten Komplikationen reduzieren (Sporns et al., 2017a).

2.5 Künstliche Intelligenz in der Medizin

Die künstliche Intelligenz spielt in der Medizin eine immer größer werdende Rolle, so haben sich beispielsweise die Neuveröffentlichungen auf der Publikationsplattform „PubMed“ seit 2018 jährlich mehr als verdoppelt (Deo, 2015, Wu et al., 2020). Die künstliche Intelligenz wird in verschiedenen Bereichen, wie der Tumorpathologie, der Kardiologie oder Zahnmedizin angewandt (Jiang et al., 2020b, Mohammad-Rahimi et al., 2023, Deo, 2015). Im Folgenden werden die Formen der künstlichen Intelligenz erklärt und die von uns angewendete Form, das maschinelle Lernen, genauer erläutert.

2.5.1 Formen der künstlichen Intelligenz

Die künstliche Intelligenz (KI) beschreibt Software und Programme, die für das eigenständige Lösen von Problemen konzipiert sind. Die KI hat verschiedene Unterformen, das maschinelle Lernen sowie das tiefe Lernen, die im Folgenden erläutert werden (Choi et al., 2020). Den Zusammenhang zwischen den Formen der künstlichen Intelligenz ist folgender Abbildung 1 „Formen der künstlichen Intelligenz“ zu entnehmen.

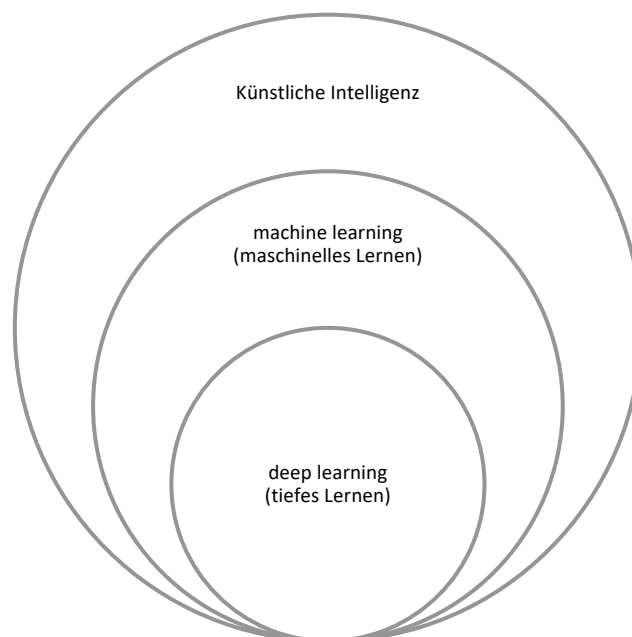


Abbildung 1: Formen und Zusammenhang der künstlichen Intelligenz

Die künstliche Intelligenz kann klar definierte logische Probleme lösen, versagt jedoch bei Aufgaben, die eine Erkennung von Mustern auf höherer Ebene fordern, als Beispiele werden von Choi et al. Spracherkennung und Bildklassifizierung genannt (Choi et al., 2020).

Bei diesen komplizierteren Aufgaben schneidet maschinelles Lernen als Unterform der KI, bei dem Computer aus Datensätzen lernen, deutlich besser ab (Choi et al., 2020, Deo, 2015). Diese Art der künstlichen Intelligenz wurde in dieser Promotionsschrift verwendet und folgend weitreichender erklärt.

Das Deep Learning (tiefes Lernen) ist ein Teilbereich des maschinellen Lernens, dies beinhaltet tiefe neuronale Netzwerke, um von großen Datenmengen selbstständig zu lernen und sich selbst zu trainieren (Jiang et al., 2020b).

2.5.2 Maschinelles Lernen

Maschinelles Lernen entsteht an der Schnittstelle zwischen Statistik und Informatik (Deo, 2015). Aus statistischer Sicht wird versucht, aus den Daten zu lernen und Beziehungen dazwischen herzustellen, der Schwerpunkt der Informatik liegt darin effiziente Berechnungsalgorithmen anzuwenden (Deo, 2015, Anwar et al., 2018). Das maschinelle Lernen zeichnet sich somit durch Algorithmen aus, die anhand von Trainingsdaten lernen und folglich Muster wiedererkennen (Anwar et al., 2018). Bei maschinellern Lernen kann man in das überwachte Lernen und das nicht-überwachte Lernen unterteilen (Deo, 2015). Überwachtes Lernen ist ein Ansatz des maschinellen Lernens, der sich durch die Verwendung von markierten Datensätzen auszeichnet (Jiang et al., 2020a). Diese Datensätze dienen dazu, Algorithmen zu trainieren oder zu überwachen, damit sie Daten klassifizieren oder Ergebnisse genau vorhersagen können (Jiang et al., 2020a). Anhand der Eingaben und Ausgaben kann das Modell seine Genauigkeit messen und mit der Zeit lernen (Jiang et al., 2020a).

2.5.2.1 Überwachtes Lernen

Eine Form des überwachten Lernens ist das Lösen von Klassifizierungsproblemen (Delua, 2021). Bei Klassifizierungsproblemen wird ein Algorithmus verwendet, um Testdaten genau in bestimmte Kategorien einzuordnen (Delua, 2021). Lineare

Klassifizierer, Support Vector Machines, Entscheidungsbäume und Random Forest sind gängige Arten von Klassifizierungsalgorithmen (Delua, 2021). Insbesondere der Random-Forest-Algorithmus wurde in dieser Promotionsschrift verwendet. Der Random-Forest-Algorithmus besteht aus vielen Schichten und wird aus Entscheidungsbäumen konstruiert (Ronsdorf, 2020). Diese Entscheidungsbäume geben einen statistischen Mittelwert der Vorhersagen der einzelnen Bäume aus (Ronsdorf, 2020).

Die Regression ist eine weitere Form des überwachten Lernens, bei der ein Algorithmus verwendet wird, um die Beziehung zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen zu verstehen (Delua, 2021, Jiang et al., 2020a). Regressionsmodelle sind hilfreich für die Vorhersage numerischer Werte, bekannte und oft benutzte Regressionsalgorithmen sind die lineare Regression, die logistische Regression und die polynomiale Regression (Delua, 2021).

2.5.2.2 Unüberwachtes Lernen

Beim unüberwachten Lernen werden Algorithmen des maschinellen Lernens verwendet, um nicht beschriftete Datensätze zu analysieren und zu clustern (Delua, 2021). Diese Algorithmen decken nicht sichtbare Muster in den Daten auf, ohne dass ein menschliches Eingreifen erforderlich ist (Delua, 2021). Unüberwachte Lernmodelle werden für drei Hauptaufgaben verwendet: Clustering, Assoziation und Dimensionalitätsreduktion (Delua, 2021).

2.6 Zusammenfassung und Überleitung

Um eine bessere präinterventionelle Kenntnis über die histopathologische Zusammensetzung der Thromben zu erlangen haben wir einen auf maschinellern Lernen basierenden Klassifikator entwickelt, der mehrere hochwertige Bildgebungsmerkmale verwendet, die aus leicht verfügbaren NCCT- und CTA-Aufnahmen abgeleitet wurden. Unsere Hypothese ist, dass dieser Ansatz die Vorhersage relevanter Merkmale der Thrombushistologie ermöglicht und dadurch eine optimierte Auswahl von Materialien für die endovaskuläre Behandlung getroffen werden kann und individualisierte patientenspezifische therapeutische Strategien entwickelt werden können.

3. Materialien und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse einer prospektiv ausgesuchten Kohorte. Hierbei wurden 198 Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall im anterioren Stromgebiet in die Kohorte aufgenommen, bei denen eine Thrombektomie mit Stent-Retriever erfolgte (Hanning et al., 2021). Die Datenerhebung erfolgte vom Dezember 2013 bis zum Februar 2016.

Alle Studienprotokolle und Verfahren wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2 Studienlokalisierung und Patientenkollektiv

Die Studie, sowie die Datenerhebung wurden am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) und an der Universitätsklinik Münster (UKM) durchgeführt.

112 von 198 erfassten Patient:innen wurden in die Studienkohorte inkludiert. Die übrigen 86 wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studienkohorte aufgenommen, diese sind in 3.4.1 und 3.4.2 erläutert.

3.3 Erhobene Merkmale

Folgende Parameter wurden als Einschlusskriterien herangezogen und bilden die grundlegenden Merkmale der Studie. Diese lassen sich in demographische Merkmale, in Merkmale die durch neuroradiologische Diagnostik gewonnen wurden und in histologische Merkmale einteilen.

3.4.1 Demographische Merkmale

Als demographische Merkmale wurden das Alter (in Jahren) und das Geschlecht (männlich, weiblich) angegeben.

3.4.2 Neuroradiologische Merkmale

Die neuroradiologischen Parameter wurden im Rahmen der Thrombektomie und mit Hilfe von nativen CTs und CT-Angiographien des Kraniums erhoben. Folgende Merkmale zählen hierzu:

- Anzahl der Rekanalisationsmanöver
- Intravenöse Thrombolyse (in %)
- TICI-Grade (thrombolysis in cerebral infarction classification = Klassifizierungssystem für Thrombolyse bei Hirninfarkt)
- Thrombus Länge (in mm)
- Dichte des Thrombus im NCCT (in HU)
- Dichte des Thrombus in der CT-Angiographie (in HU)
- Relativer HU-Anstieg

3.4.3 Histopathologische Merkmale

Für die histopathologischen Merkmale wurden die, mittels Thrombektomie geborgenen, Thromben histochemisch untersucht und folgende Merkmale erhoben:

- Erythrozyten (in %)
- Fibrin (in %)
- Leukozyten (in %)
- CD3 histologische Antikörper-Färbung
- CD20 histologische Antikörper-Färbung
- CD68/KiM1P histologische Antikörperfärbung

3.5 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patient:innen mit vollständiger Diagnostik und vollständiger histopathologischer Untersuchung der Thromben. Die Merkmale für die vollständige Diagnostik und Histologie sind 3.4.1 „Demographische Merkmale, 3.4.2 „Neuroradiologische Merkmale“ und 3.4.3 „Histopathologische Merkmale“ zu entnehmen.

3.6 Ausschlusskriterium

Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit unzureichender Qualität der Bildgebung, die für die folgende Analysen notwendig waren. Des Weiteren wurden Patient:innen mit fehlender Follow-up Bildgebung ausgeschlossen.

3.7 Datenerfassung

3.7.1 CT-Bildgebung

Die CT-Bilder bei der Aufnahme der Patient:innen in die Klinik wurden mit einem 2x 128-Schicht-Scanner (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit den im folgenden genannten Bildgebungsparametern gefahren: NCCT ohne Kontrastmittel mit 120 kV, 280 mA, < 5,0 mm Schichtrekonstruktion und < 0,5mm in-plane.

Die CT-Angiographie wurde mit oben genanntem Gerät bei 100-120 kV, 260-300 mA, 1,0 mm Schichtrekonstruktion, 0,5 mm Kollimation, 0,8 Pitch, H20f-Weichkern, mit 60 ml hochjodiertem Kontrastmittel und 30 ml anschließender NaCL-Spülung (Natriumchloridspülung) bei 4 ml/s Durchlauf durchgeführt. Der Scan der CTA begann 6 Sekunden nach Bolus-Gabe auf Höhe der Aorta ascendens.

3.7.2 Thrombektomie

Die interventionellen Thrombektomien wurden unter Vollnarkose mit einem biplanaren Neuro-Röntgensystem (Allura Xper FD20/20, Phillips, Best, Niederlande) durchgeführt. Hierbei wurde ein 6F-Führungskatheter im zervikalen Segment der Arteria carotis interna platziert. Bei den Patient:innen wurde ein pRESet-Stent-Retriever (Phenox, Bochum, Deutschland) mit einer Größe von 20 x 4 mm oder 30 x 6 mm verwendet. Die Angiogramme der CTAs wurden postinterventionell überprüft und mit dem modifizierten TICI-Score bewertet.

3.7.3 Histologie und Immunhistochemie und Unterteilung in Gruppen

Die durch die interventionelle Thrombektomie gewonnenen Thromben der Patient:innen wurden für die histologische Aufarbeitung in 5 µm dünne Scheiben geschnitten und als formalinfixierte Proben in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden nach einem Standardprotokoll histologisch verschieden gefärbt: mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung, sowie mit Elastica-van-Gieson-Färbung und Perls-Preußischblau-Färbung.

Für die immunhistochemische Färbung wurden die Schnitte deparaffiniert, befeuchtet und danach mit destilliertem Wasser gewaschen. Falls erforderlich, wurden die Objektträger zum Antigen-Retrieval zweimal für jeweils 7 Minuten in der Mikrowelle erhitzt und anschließend dreimal für jeweils 5 Minuten in einem Puffer aus Phosphat gepufferter Salzlösung (PBS), Rinderserumalbumin (BSA) und Triton X-100 (PBT) gewaschen. Die Objektträger wurden 30 Minuten lang mit 20%igem, in PBT verdünntem Ziegenerum blockiert und anschließend mit den folgenden Antikörpern inkubiert: CD3 (monoklonaler Maus-Antikörper, 1:25, pH 6,1, DAKO, Glostrup, Dänemark) und CD20 (monoklonaler Maus-Antikörper, 1:700, pH 6,1, DAKO) und CD45 (monoklonaler Maus-Antikörper, 1:800, pH 6,1, DAKO). Für die CD68-Färbung wurde der Überstand von KiM1P-Hybridomzellen verwendet, der freundlicherweise von Prof. Klapper, Institut für Pathologie, Kiel, zur Verfügung gestellt wurde (1:5000, mausmonoklonal). Nach dem Waschen in PBT wurden die Objektträger mit einem biotinylierten Ziegen-Antikörper gegen Kaninchen (E0432; Verdünnung 1:500; Dako) 45 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert, nachdem sie 45 Minuten lang mit dem ABC-Kit (SK6100; Vectastain Avidin-Biotin-Komplex-Meerrettichperoxidase, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) inkubiert worden waren. Das Signal wurde mit einem 3,3-Diaminobenzidin (DAB)-Substrat-Kit (SK4100; Vector Laboratories) entwickelt, und die Schnitte wurden mit Hämatoxylin gegengefärbt.

3.7.4 Quantifizierung der Färbung

Die Quantifizierung der Färbung wurde mit einem Olympus BX43-Mikroskop und einer Digitalkamera durchgeführt. Hier wurden Fotos des Thrombusmaterials in 40-facher Vergrößerung aufgenommen. Um Fibrin, Erythrozyten und andere zelluläre Bestandteile zu quantifizieren wurde die Software ImageJ (ImageJ 1.47n, National

Institute of Health, Bethesda, MD, USA) verwendet. Die Färbungen der immunhistochemischen Bilder wurden in Graustufen (8-Bit) umgewandelt, Schwellenwerte festgelegt und die einzelnen Partikel automatisch analysiert. Hier wurden die von den jeweiligen Zellen bedeckten Flächen in % gemessen. Die Quantifizierung von Fibrin, Erythrozyten und Leukozyten erfolgte manuell.

3.7.5 Segmentierung der Thromben

Die Segmentierung der Thromben aus den CTA-Scans wurde halbautomatisch durchgeführt. Hierzu wurden aus den CT-Bildern die Voxelkoordinaten der Thromben dokumentiert. Die Voxelkoordinaten wurden vom proximalen und vom distalen Thrombusende, sowie von der Thrombusmitte erfasst. Der Verlauf der Thromben im Gefäß wurde mittels einer B-Spline-Interpolation 2. Grades unter Bezugnahme der Voxelkoordinaten des Thrombus erstellt und zu einer Interpolationslinie. „Bereich(e) des Interesses“, auch englisch „Region of Interest“ genannt (ROIs), wurden durch sphärische Dilatation der zuvor erstellten Interpolationslinie erzeugt. Es wurden zwei verschiedene ROIs erstellt. ROIs mit kleinem Radius von $r=2\text{mm}$ wurden berechnet, um die Gefäßwand und Thromben zu erfassen. ROIs mit größerem Durchmesser von $r=4\text{mm}$ wurden berechnet, um die Reaktionen bzw. den Reaktionsbereich des perivaskulären Gewebes darzustellen. Nach einer visuellen Überprüfung der erstellten ROIs wurden diese mithilfe eines two step affine Algorithmus aus den NCCT- und CTA-Bildern extrahiert (Modat et al., 2014). Dies ist in folgender Abbildung dargestellt.

Die Auswerter:innen waren gegenüber allen klinischen Informationen verblindet.

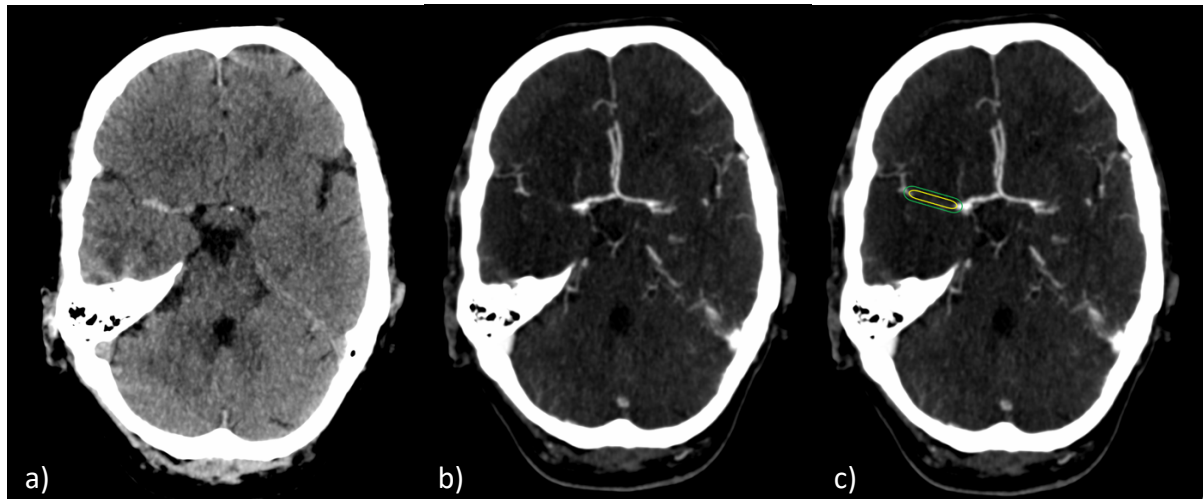


Abbildung 2: Überblick über die initiale multimodale CT-Bildgebung mittels (a) NCCT und (b) CTA und die beispielhafte Darstellung (c) der berechneten ROIs in der CTA mit $r=2\text{mm}$ (gelb) für die Gefäßwand und Thromben und $r=4\text{mm}$ (grün) für die Reaktion des perivaskulären Gewebes.

In der Abbildung 2 ist die initiale CT-Bildgebung dargestellt. In der nativ CT-Bildgebung (a) ist ein Hyperdense-Media-Sign (deutsch: Hyperdenses Media-Zeichen), eine hyperdense Darstellung des Thrombus in Position der Arteria cerebri media dextra deutlich zu erkennen. Die folgend gefahrene kraniale CT-Angiographie zeigt eine deutliche Kontrastmittelunterbrechung im bereits beschriebenen Bereich der Arteria cerebri media dextra. Nach der Bestimmung der Voxelkoordinaten dieses Thrombus wurden mittels Interpolation die Regions of Interest berechnet. Die zwei verschiedenen ROIs sind der Abbildung 2 c) zu entnehmen. Der gelbe Zylinder stellt exemplarisch mit einem Radius von $r=2\text{mm}$ die Gefäßwand und den Thrombus dar. Der grüne Zylinder weist mit $r=4\text{mm}$ einen doppelt so großen Radius auf und stellt die Reaktion beziehungsweise den Reaktionsbereich des perivaskulären Gewebes dar.

3.8 Computerbasierte Vorhersage der Thrombusdifferenzierung

Im Folgenden werden die einzelnen Bestandteile der computerbasierten Vorhersage der Thrombus-Differenzierung erläutert.

3.8.1 Merkmalsextraktion und Relevanzbewertung

Die quantitativen Bildmerkmale wurden mit dem PyRadiomics Python-Paket v2.1.0 extrahiert, hierbei wurden die vorgeschlagenen Standardeinstellungen verwendet (van Griethuysen et al., 2017).

Die für jede ROI und jeden Scan (NCCT und CTA) extrahierten Merkmale umfassten 14 Formmerkmale (basierend auf ROIs). 252 Merkmale erster Ordnung wurden ebenfalls extrahiert. Aus diesen 252 Merkmalen sind 18 Merkmale basierend auf ungefilterten Bildern, 144 Merkmale sind Wavelet- Zerlegungen und 90 Merkmale sind Log-Sigma-Laplacian von gaußgefilterten Bildern. Des Weiteren wurden 966 Texturmerkmale erfasst. 82 der 966 Textmerkmale basieren auf ungefilterten Bildern, 544 Merkmale auf Wavelet-Zerlegungen und 340 Merkmale basieren auf Log-Sigma-Laplacian von gaußgefilterten Bildern.

Insgesamt wurden 4844 quantitative Bildmerkmale für jede Thrombusprobe extrahiert.

Die Bildmerkmale wurden für jeden Trainingsdatensatz in einer verschachtelten 5-fachen Kreuzvalidierung nach ihrem prädiktiven Wert auf der Grundlage von Gini-Verunreinigungsmaßen (englisch: Gini impurity measures) sortiert (Louppe et al., 2013).

3.8.2 Thrombusklassifikation basierend auf maschinellem Lernen

Die bildbasierte histologische Klassifizierung der Thromben wurde mit Hilfe der Random-Forest-Algorithmen (Python scikit-learn environment v0.20.3) bewertet (Pedregosa et al., 2011). Breiman fand heraus, dass diese Random-Forest-Klassifikatoren eine vergleichsweise geringe Tendenz zum Overfit (Überanpassung) haben und Klassifizierungsaufgaben mit zahlreichen und heterogenen Prädiktoren unterstützen (Breiman, 2001).

Mittels der Algorithmen wurden zwei Klassifikationsaufgaben bewertet. Unterscheidung von 1. RBC-reichen Thromben (RBC= Red Blood Cell = Erythrozyten) und 2. Fibrin-Reichen Thromben und 3. Andere Thromben. Zu den RBC-reichen Thromben werden Thromben gezählt, die unterhalb der 3. Quantile der Fibrin/RBC-

Ratio liegen. Fibrinreiche Thromben liegen oberhalb der 3. Quantile der Fibrin/RCB-Ratio.

Zu den erhobenen Hyperparametern gehören die Gesamtzahl der Merkmale, die Anzahl der Bäume, die maximale Tiefe des Baums, die Mindestanzahl der Proben für die Aufteilung eines internen Knotens, die Anzahl der für die Aufteilung berücksichtigten Merkmale und die Mindestanzahl der Proben am Blattknoten. Diese Hyperparameter wurden in einem verschachteltem 5-fachen Kreuzvalidierungssatz unter Verwendung von Rastersuchalgorithmen abgestimmt. Die Anfangsparameter wurden auf die Standardwerte von scikit-learn festgelegt.

Aufgrund des relativ ausgeglichenen Datensatzes für beide Klassifizierungsaufgaben mit einer Ereignisrate von 33 % (34/112 Patient:innen) wurde keine zusätzliche Datenerweiterung zur Reduzierung von Verzerrungen aufgrund von Klassenungleichheit durchgeführt.

3.8.3 Statistische Analyse

Die kategorialen Daten werden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die univariable Verteilung der Variablen wurde durch den Median und den Interquartilsabstand angegeben. Die schon in 3.6.2 beschriebenen RBC-reichen Thromben (oberes drittes Quantil der RBC/Fibrin-Ratio) und Fibrin-reichen Thromben (unteres drittes Quantil der RBC/Fibrin-Ratio) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für metrische Ergebnisvariablen und mit dem Chi-Quadrat-Test für kategorische Ergebnisvariablen verglichen.

Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) zur Vorhersage der Histologie der Thromben wurden auf der Grundlage von Vorhersagen abgeleitet, die mit den Testsätzen der verschachtelten 5-fachen Kreuzvalidierung durchgeführt wurden.

Die Instabilität der Modellvorhersage, die Standardabweichung der Area under the curve (AUC) wurde anhand von 10 zufällig gezogenen 5-fachen Kreuzvalidierungssätzen bewertet. Die Konfidenzintervalle für ROC-Kurven wurden mithilfe des R-Pakets pROC v1.10 abgeleitet (Robin et al., 2011). Die verallgemeinerte Klassifizierungsleistung wurde darüber hinaus bei maximalen Youden-Index-Cut-off-

Werten anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert (PPV) und negativem prädiktivem Wert (NPV) bewertet (ThresholdROC v2.80 R-Package). Außerdem wurde das Maximum des Matthews-Korrelationskoeffizienten (MCC) berechnet (Matthews, 1975). Dieser Korrelationskoeffizient bewertet alle Felder der Konfusionsmatrix und gilt als günstige Metrik für unverzernte Vergleiche von binären Klassifikatoren.

Mit TP: wahr-positive Ergebnisse, TN: wahr-negative Ergebnisse, FP: falsch-positive Ergebnisse und FN: falsch-negative Ergebnisse ist MCC definiert als:

$$MCC = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

Das MCC-Konfidenzintervall wurde mit dem psychometrischen v2.2 R-Paket berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Grundlegende Merkmale der Studienpopulation

Die Basisdaten der Gesamtpopulation, der Patient:innen mit fibrinreichen Thromben und der Patient:innen mit erythrozytenreichen Thromben sind der folgenden Tabelle 1 zu entnehmen (Hanning et al., 2021).

Grundlegende Merkmale	Gesamte Kohorte (n=112)		Fibrinreiche Thromben (n=38)		Erythrozytenreiche Thromben (=38)		p-Wert
Grundlegende demographische Parameter							
Alter (in Jahren)	72,5	(59,5-80,5)	72	(61,3-79,3)	74,0	(61,5-82)	0,359
Geschlecht (% weiblich)	50		58		34		0,039
Interventionsparameter							
Thrombektomiemanöver (Anzahl)	1,8	(1-2)	1,9	(1-3)	1,7	(1-2)	0,369
Intravenöse Thrombolyse (in %)	71,0		74,0		66,0		0,461
TICI-Grade	3	(2b-3)	2b	(2b-3)	3	(3-3)	0,005
Thrombuslänge (in mm)	11	(7-16)	11,0	(7,8-14,3)	11,0	(7-16,3)	0,520
Thrombus HU im NCCT	50,2	(43,9-58,7)	45,0	(39,8-50,8)	50,6	(40,8-61,3)	0,003
Thrombus HU in der CTA	71,2	(61,2-82,1)	79,6	(69,4-85,9)	61,3	(47,3-68,2)	≤0,001
Relative Zunahme der HU	1,4	(1,2-1,7)	1,8	(1,5-2)	1,1	(1,1-1,2)	≤0,001
Histologische Parameter							
Erythrozyten (in %)	26,5	(12,5-44,5)	8,5	(3-13)	53,0	(43,5-70,5)	≤0,001
Fibrin (in %)	61,0	(45,5-78)	82,0	(77,0-85,0)	40,5	(22,3-47,0)	0,000
Leukozyten (in %)	10,0	(5,0-15,0)	10,0	(5,0-15,0)	10,0	(5,0-13,5)	0,785
Erythrozyten/ Fibrin Ratio	0,4	(0,2-0,9)	0,1	(0-0,2)	1,3	(0,9-3,2)	≤0,001

Tabelle 1: Grundlegende Merkmale der Gesamtpopulation, der Gruppe fibrinreicher Thromben und erythrozytenreicher Thromben (soweit nicht anders angegeben Angabe mit mittlerem Interquartilsabstand).

38 (34%) der 112 eingeschlossenen Patient:innen hatten eine Erythrozyten/Fibrin-Ratio oberhalb der dritten Quantile und werden damit dem Patient:innenkollektiv mit erythrozytenreichen Thromben zugeordnet. Weitere 38 (34%) der 112 Patient:innen lagen unterhalb der dritten Quantile der Erythrozyten/Fibrin-Ratio und wurden somit dem Patient:innenkollektiv der fibrinreichen Thromben zugeordnet.

Als demographische Parameter wurden das Alter und das Geschlecht erhoben. Es zeigte sich nur beim Geschlecht eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,039. 58% der Patient:innen mit fibrinreichen Thromben waren weiblichen Geschlechts, im Gegensatz dazu waren nur 34% der Patient:innen mit erythrozytenreichen Thromben weiblich.

Die in der statistischen Analyse signifikanten Interventionsparameter sind der TICl-Grade, die HU im NCCT, die HU in der CTA und die daraus resultierende relative Zunahme der HU mit p-Werten zwischen 0,000 und 0,005. Die Anzahl der Rekanalisationsmanöver, die intravenöse Thrombolyse und die Länge der Thromben zeigten sich mit einem p-Wert von weit über 0,05 (0,369; 0,461; 0,520) und gelten daher als nicht signifikant. Der TICl-Grade wurde in der Patient:innenkohorte der fibrinreichen Thromben durchschnittlich als Grad 2b (partielle Perfusion: vollständige Füllung des zu erwartendem Gefäßgebietes, jedoch langsamere Füllung) beschrieben und in der Patient:innenkohorte mit erythrozytenreichen Thromben als Grad 3 (komplette Perfusion) (Zaidat et al., 2013). Die gemessenen Hounsfield Units in den NCCTs sind bei Patient:innen mit fibrinreichen Thromben mit durchschnittlich 45,0 HU niedriger als bei Patient:innen mit erythrozytenreichen Thromben mit durchschnittlich 50,6 HU. Im Gegensatz dazu zeigen sich in den CTAs der Kohorte mit erythrozytenreichen Thromben mit 61,3 HU deutlich niedrigere Werte als bei denen mit fibrinreichen Thromben mit 79,6 HU. Der aus den letzten beiden Parametern berechnete relative Anstieg der Hounsfield Units ist dementsprechend bei den Patient:innen mit fibrinreichen Thromben mit 1,8 höher als bei den Patient:innen mit erythrozytenreichen Thromben mit 1,1.

In der Gruppe der histologischen Parameter weisen der prozentuale Anteil der Erythrozyten, der prozentuale Anteil des Fibrins und die Erythrozyten/Fibrin-Ratio eine sehr hohe Signifikanz mit einem p-Wert von $\leq 0,001$. Lediglich der Anteil der Leukozyten ist mit $p=0,785$ nicht signifikant. Der Anteil der Erythrozyten ist wie zu

erwarten bei den Patient:innen mit erythrozytenreichen Thromben mit 53,0% deutlich höher als bei Patient:innen mit fibrinreichen Thromben mit 26,5% Erythrozyten. Entgegengesetzt verhält es sich mit dem prozentualen Anteil des Fibrins im Thrombus. Die Patient:innen mit fibrinreichen Thromben haben mit 82,0% einen deutlich höheren Anteil als die Patient:innen mit einem erythrozytenreichen Thrombus mit 40,5%. Die daraus berechnete Erythrozyten/Fibrin-Ratio ist folglich bei den fibrinreichen Thromben mit 0,1 geringer als bei den erythrozytenreichen Thromben mit 1,3.

4.2 Histologische Vorhersage basierend auf maschinellem Lernen

4.2.1 Abstimmung der Hyperparameter

Die Ergebnisse der Hyperparameter wurden mit Gittersuchalgorithmen ermittelt und sind der folgenden Tabelle 2 zu entnehmen.

	Fibrinreiche Thromben		Erythrozytenreiche Thromben	
ROC-AUCs	0,89	(0,87-0,91)	0,86	(0,84-0,87)
Anzahl verwendeter Merkmale	75	(50-100)	50	(25-50)
Maximale Tiefe der Bäume (Anzahl)	10		10	
Merkmalsanzahl für die Aufteilung an jedem Knoten	1	(1-1)	1	(1-2)
Mindestanzahl an Proben für einen Blattknoten	1		1	
Mindestanzahl an Proben für die Aufteilung eines internen Knotens	5	(2-6)	2	(2-5)
Anzahl an Bäumen	1000	(500-1500)	1000	(500-1500)

Tabelle 2: Die Ergebnisse der Hyperparameter-Abstimmung auf Validierungssätzen (soweit nicht anders angegeben als Mittelwert mit mittlerem Interquartilsabstand). Fibrinreiche Unterstichproben wurden durch das obere dritte Quantil und RBC-reiche Unterstichproben durch das untere dritte Quantil des Fibrin/Erythrozyten-Verhältnisses definiert.

Für fibrinreiche Thromben ergaben die Gittersuchalgorithmen mediane ROC-AUCs von 0,89. Im Mittel wurden 75 Merkmale verwendet mit einer maximalen Tiefe der Bäume von 10. Für die Aufteilung an jedem Knoten wurde ein Merkmal benötigt. Bei diesen Thromben liegt die Mindestanzahl an Proben für einen Blattknoten bei einer

Probe und die Mindestanzahl an Proben für die Aufteilung eines internen Knotens bei 5 Proben. Die mediane Anzahl der Bäume betrug im Mittel 1000.

Die erythrozytenreichen Thromben stellen sich mit medianen ROC-AUCs von 0,86 dar. Die Anzahl der verwendeten Merkmale ist mit 50 geringer als die der fibrinreichen Thromben (75 Merkmale). Die maximale Tiefe der Bäume liegt ebenfalls bei 10 und die Anzahl der Merkmale für die Aufteilung an jedem Knoten auch bei eins. Die Mindestanzahl an Proben für einen Blattknoten ist eins, die Mindestanzahl an Proben für die Aufteilung eines internen Knotens ist bei den erythrozytenreichen Thromben mit zwei Proben geringer als bei den Fibrin-reichen Thromben (fünf Proben). Die mediane Anzahl der Bäume betrug 1000.

4.2.2 Leistung des Testsatzmodells

Im Folgenden sind die Leistungen des Testsatzmodells sowie eine ROC-AUC als Bewertung des angewandten Testes dargestellt und erläutert.

		Erythrozyten-reiche Thromben		Fibrin-reiche Thromben	
ROC AUC (95% Konfidenzintervall)		0,83	(0,80-0,87)	0,84	(0,80-0,87)
MCC (95% Konfidenzintervall)		0,50	(0,43-0,56)	0,51	(0,44-0,57)
Youden index maximum cut-off (95% Konfidenzintervall)	Youden Index (%)	50	(43-58)	53	(46-60)
	Sensitivität (%)	77	(70-82)	81	(74-86)
	Spezifität (%)	74	(69-78)	73	(68-77)
	Positiv-prädiktiver Wert (%)	60	(54-66)	60	(54-66)
	Negativ-prädiktiver Wert (%)	86	(82-90)	88	(84-91)
Genauigkeit (%)		75	(71-79)	75	(71-79)

Tabelle 3: Vorhersage der histologischen Merkmale des Thrombus anhand von NCCT- und CTA-Bildern. Fibrinreiche Unterstichproben wurden durch das obere dritte Quantil und erythrozytenreiche Unterstichproben durch das untere dritte Quantil des Fibrin/RBC-Quotienten definiert. Bonferroni-Korrekturen wurden angewandt, um den Alpha-Ausgabefehler zu berücksichtigen. Die Ergebnisse basieren auf einer verschachtelten fünffachen Kreuzvalidierung von 112 Proben.

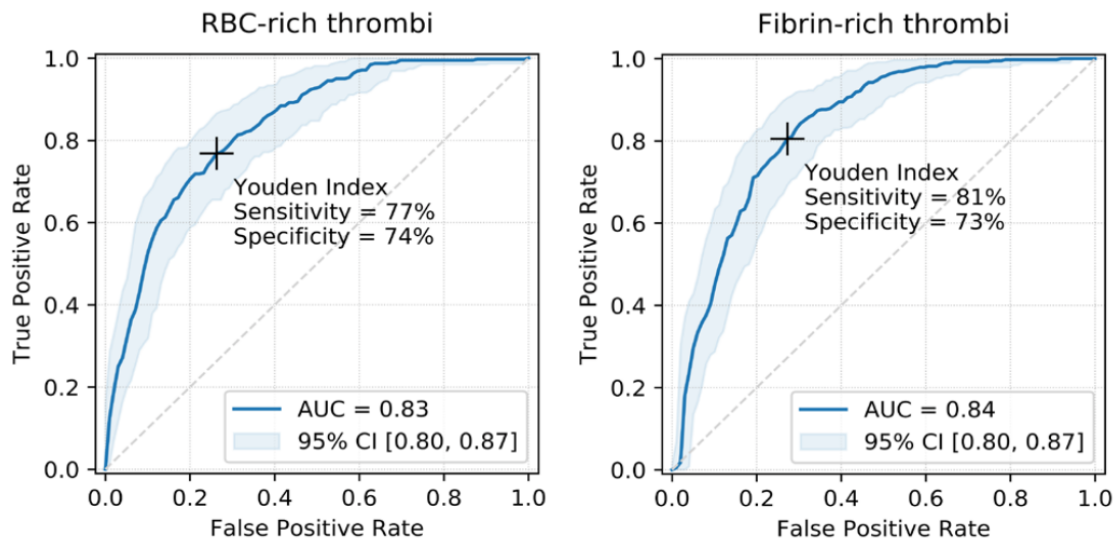


Abbildung 2: Receiver-Operating-Characteristic-Kurve von Machine-Learning-Klassifikator zur Differenzierung der Thrombenhistologie auf der Grundlage von NCCT- und CTA-Bilddaten. Die Kurven wurden aus den Ergebnissen einer verschachtelten fünffachen Kreuzvalidierung (112 Proben) unter Verwendung der Ergebnisse der Testreihe abgeleitet. (Hanning et al., 2021)

(RBC-rich thrombi = erythrozytenreiche Thromben, fibrin-rich thrombi = fibrinreiche Thromben, True positive Rate = richtig-positive Rate, False Positive Rate = falsch-positive Rate)

Die ROC-AUC der Testansätze betrugen bei den erythrozytenreichen Thromben 0,83 und bei den fibrinreichen Thromben 0,84. Der Matthew-Korrelations-Koeffizient liegt bei den erythrozytenreichen Thromben bei 0,50 und bei den fibrinreichen Thromben bei 0,51. Bei maximalen Youden-Index-Cut-off-Werten wurden erythrozytenreiche Thromben mit einem Youden-Index von 50% gemessen und fibrinreiche Thromben mit einem Youden-Index von 53%. Die Sensitivität lag bei erythrozytenreichen Thromben bei 77% und die Spezifität bei 74%. Die fibrinreichen Thromben präsentierten sich im Vergleich dazu mit einer höheren Sensitivität von 81% und einer leicht geringeren Spezifität von 73%. Der Positiv-prädiktive Wert lag bei beiden kategorisierten Thromben bei 60%. Der Negativ-prädiktive Wert war in der Gruppe der fibrinreichen Thromben mit 88% im Vergleich zur Gruppe der erythrozytenreichen Thromben mit 86% minimal höher.

4.2.3 Analyse der Merkmalsbedeutung

Die Analysen der Merkmalsbedeutung der 100 wichtigsten Prädiktoren deuten auf unterschiedliche radiologische Signaturen von erythrozytenreichen und fibrinreichen Thromben hin. Dies wird in folgenden Kapiteln in Bezug auf die Regions of Interests, die Filterwahl bei der Bildgebung und die Merkmalsklasse ausgewertet.

4.2.3.1 Merkmalsbedeutung der ROI

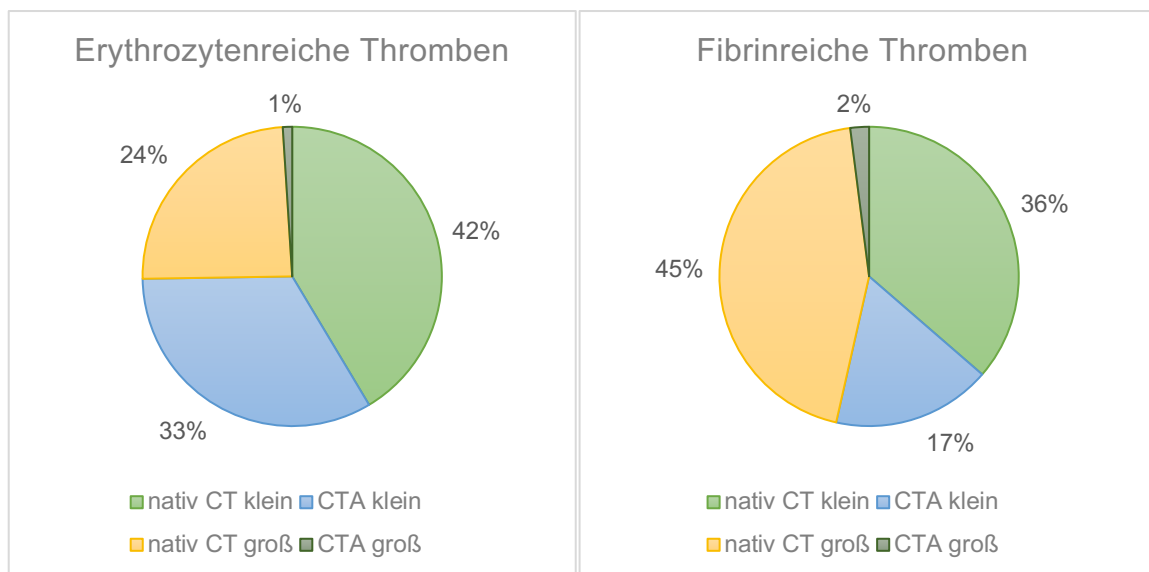


Abbildung 4: Vorhersage der quantitativen Bildmerkmale anhand der Region of Interests (ROIs), der erythrozytenreichen und fibrinreichen Thromben. Der Ausdruck „klein“ beschreibt hierbei die ROIs mit einem Radius von $r=2\text{mm}$ und der Ausdruck „groß“ beschreibt die ROIs mit einem Radius von $r=4\text{mm}$.

Erythrozytenreiche Thromben werden größtenteils (zu 74%) anhand der kleinen ROIs identifiziert. Die ROIs mit kleinem Radius $r=2\text{mm}$ spiegeln die Eigenschaften des Thrombus und die Eigenschaften der Gefäßwand wider. Zu 41% erfolgt die Identifizierung anhand der ROIs mit kleinem Durchmesser aus dem nativ CT und zu 33% aus der CT-Angiographie. Anhand von großen ROIs $r=4\text{mm}$ werden mittels des nativ CTs 24% identifiziert und zu 1% durch CTA-Aufnahmen.

Im Gegensatz dazu werden fibrinreiche Thromben zu fast gleichen Teilen durch ROIs mit kleinem Durchmesser $r=2\text{mm}$ und großem Durchmesser $r=4\text{mm}$ identifiziert. ROIs

mit kleinem Durchmesser machen insgesamt 53% (durch nativ CT 36% und durch CTA 17%) aus. ROIs mit großem Durchmesser bilden den restlichen Teil der Identifizierung mit 44% durch nativ CTs und 2% durch CT-Angiographien.

4.2.3.2 Merkmalsbedeutung der angewendeten Filter in der Bildgebung

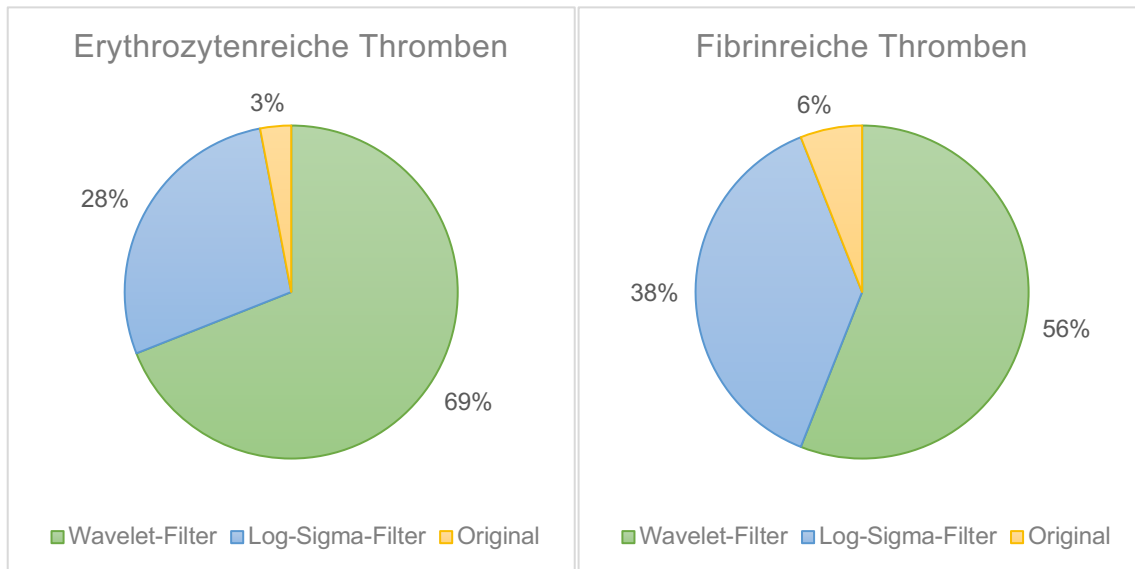


Abbildung 5: Vorhersage der quantitativen Bildmerkmale anhand der Eigenschaften des verwendeten Filters bei erythrozytenreichen und fibrinreichen Thromben.

Bei beiden klassifizierten Thromben ist die Anzahl der verwendeten ungefilterten Originalbilder (in der Abbildung 5 als „Original“ betitelt) mit 3% bei erythrozytenreichen und 6% bei fibrinreichen Thromben gering im Vergleich zu den Thromben, die mit Wavelet- und Log Sigma-gefilterten Bildern identifiziert wurden. Größtenteils wurden die Bilder mit dem Wavelet-Filter identifiziert (69% bei erythrozytenreichen Thromben und 56% bei fibrinreichen Thromben) und auch mit dem Log-Sigma-Filter (28% bei erythrozytenreichen Thromben und 38% bei fibrinreichen Thromben). Insgesamt wurden somit 97% der erythrozytenreichen Thromben und 94% der fibrinreichen Thromben mittels gefilterter Bilder identifiziert.

4.2.3.3 Bedeutung nach Merkmalsklasse

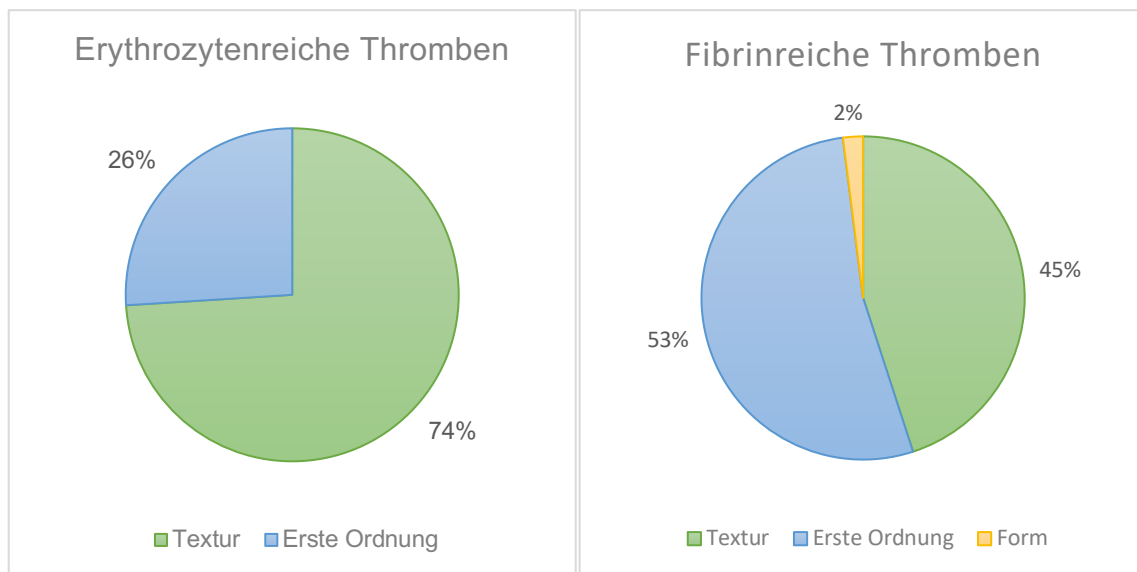


Abbildung 6: Vorhersage der quantitativen Bildmerkmale anhand der Strukturmerkmale bei erythrozytenreichen und fibrinreichen Thromben.

Die Identifizierung der Thrombusbeschaffenheit erfolgt bei erythrozytenreichen Thromben zu 74% durch die Texturmerkmale, wie beispielsweise durch große Unterschiede aneinandergrenzender Dichtewerte und zu 26% durch Merkmale erster Ordnung, die generellen Dichtewerte der ROIs.

Merkmale erster Ordnung tragen im Gegensatz dazu bei fibrinreichen Thromben mit 53% mehr als doppelt so viel zur Identifizierung bei. Der Anteil der Identifizierung anhand der Texturmerkmale liegt hier bei 45% und zu 2% an der Form der Thromben.

5. Diskussion

Unsere Studie zeigt, dass ein auf maschinellem Lernen basierender supervisierter Klassifikator unter Verwendung quantitativer Marker aus der initialen CT-Bildgebung eine Vorhersage der histologischen Thrombuszusammensetzung beim akuten Schlaganfall mit vielversprechenden ROC-AUC-Metriken von 0,83 (fibrinreich) bis 0,84 (erythrozytenreich) ermöglicht. Zudem haben wir bereits bekannte Korrelationen zwischen der Darstellung der Thromben in der initialen CT-Bildgebung und histopathologischen Merkmalen nachweisen können.

5.1 Vergleich der Ergebnisse der Studienkohorte mit dem aktuellen Forschungsstand

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse im Kontext der aktuellen Studienlage bezüglich der erhobenen Basisdaten der Studienkohorte und bezüglich der verwendeten Künstlichen Intelligenz eingeordnet.

5.1.1. Einordnung der Merkmale der Studienkohorte in den aktuellen Forschungsstand

Korrelationen zwischen histopathologischer Thrombuszusammensetzung und der Präsentation des Thrombus im NCCT konnten bereits in früheren Studien gezeigt werden (Sporns et al., 2017a, Mokin et al., 2015). Fibrinreiche/ erythrozytenarme Thromben präsentieren sich im Vergleich zu erythrozytenreichen/ fibrinarmen Thromben im NCCT mit niedrigeren Hounsfield Units (Sporns et al., 2017a, Mokin et al., 2015, Maekawa et al., 2018). Unsere Studie lieferte ähnliche Ergebnisse: Die Thromben, die von uns als fibrinreich definiert wurden, waren mit 45 HU signifikant geringer in der Dichtedarstellung als die Dichtedarstellung der erythrozytenreichen Thromben im NCCT mit 50,6 HU ($p=0,003$).

Die Aussage von Yuki et al. und Maekawa et al., dass erythrozytenreiche Thromben eine geringe Anzahl an Thrombektomieversuchen bis zur Rekanalisation benötigen, konnten wir in unseren Daten nicht zeigen (Maekawa et al., 2018, Yuki et al., 2012).

So zeigten Maekawa et al. und Yuki et al., dass bei fibrinreichen Thromben eine erhöhte Anzahl an Manöverversuchen bei der Thrombektomie mit $2,9 \pm 1,5$ bzw. $4,5$ Versuche benötigt wurden und erythrozytenreiche Thromben mit $1,8 \pm 1,1$ bzw. $2,75$ Versuche ausgekommen sind (Yuki et al., 2012, Maekawa et al., 2018). Unsere Ergebnisse waren mit $p=0,37$ nicht signifikant, für fibrinreiche Thromben wurde mit $1,9$ Versuchen (IQR 1-2) im Durchschnitt weniger Versuche benötigt als bei Maekawa et al., die Anzahl der Thrombektomieversuche bei erythrozytenreichen Thromben ist mit $1,7$ (IQR 1-2) ähnlich (Maekawa et al., 2018).

Wir erzielten ähnliche Ergebnisse bei der Bewertung des Behandlungserfolges der Rekanalisation mittels TICl-Skala (Maekawa et al., 2018). Wir zeigten, dass die Thrombektomie von erythrozytenreichen Thromben mit einem Rekanalisationserfolg von TICl-Grad 3 (vollständige Perfusion mit normaler Füllung aller distalen Äste) einhergeht. Fibrinreiche Thromben mit einem Rekanalisationsergebnis von TICl-Grad 2b (substanzielle Perfusion mit Füllung der distalen Äste von wenigstens 50% des dargestellten Territoriums) zeigen somit ein schlechteres Rekanalisationsergebnis (Higashida et al., 2003). Maekawa et al. beschrieben bei fibrinreichen Thromben mit TICl-Grad 2a (Geringe Perfusion mit Füllung distaler Äste von weniger als 50% des dargestellten Territoriums) ebenfalls ein schlechteres Rekanalisationsergebnis mit einem TICl-Grad von 2b bei erythrozytenreichen Thromben (Maekawa et al., 2018, Higashida et al., 2003).

In Bezug auf das verwendete Modell des Maschinellen Lernens ist ein Vergleich mit weiteren Studien schwierig, da bisher noch nichts Vergleichbares untersucht wurde. Es lässt sich jedoch sagen, dass die Genauigkeit der Vorhersage unseres, auf maschinell basierenden, Klassifikators ist mit einer AUC von $0,83$ bei fibrinreichen Thromben und $0,84$ bei erythrozytenreichen Thromben als gut zu bewerten ist. Dies gilt ebenfalls für die Sensitivität von 81% beziehungsweise 77% und die Spezifität von 73% beziehungsweise 74% für fibrinreiche und erythrozytenreiche Thromben. Es ist jedoch trotzdem festzustellen, dass bei der Genauigkeit des verwendeten Klassifikators noch Spielraum ist.

5.1.2. Vergleich unseres KI-Ansatzes mit dem aktuellen Forschungsstand

Wir sind die ersten, die mithilfe eines KI-Modells NCCT- und CTA-Aufnahmen von Patient:innen, die mittels mechanischer Thrombektomie nach einem ischämischen Schlaganfall behandelt wurden, analysiert haben, um die Thrombuszusammensetzung anhand der Dichtebeschaffenheit zu untersuchen. Durch die Anwendung eines auf maschinellem Lernen basierten Klassifikators, konnten wir diese Vorhersagen treffen.

In der Vergangenheit wurden bereits Modelle der künstlichen Intelligenz im Bereich der Schlaganfallforschung entwickelt und getestet. So wurden beispielsweise in einer Metaanalyse von Shlobin et al. zu Großgefäßverschlüssen herausgefunden, dass die auch von uns verwendeten Random-Forest-Algorithmen in 30% (9 Studien) der bestehenden Studien zu dieser Thematik angewendet wurden (Shlobin et al., 2022). Die Themenbereiche umfassten die bessere Triage bei Schlaganfallpatient:innen im Sinne eines fraglichen direkten Transportes in ein Zentrum für interventionelle Neuroradiologie, die Diagnose von Großgefäßverschlüssen, die Schlaganfallursache, das klinische Outcome und beispielsweise die Segmentierung von Schlaganfallgewebe im NCCT (Venema et al., 2019, Shlobin et al., 2022, Garg et al., 2019, Fiehler et al., 2019, Olive-Gadea et al., 2020, Wu et al., 2019). Einen Ausblick über die künstliche Intelligenz gibt das Kapitel 5.2.2 „Ausblick der KI in der Neuroradiologie“.

5.2. Ausblick und Bedeutung unserer Ergebnisse

5.2.1. Bedeutung der Thrombuszusammensetzung für das klinische und interventionelle Outcome

Mithilfe des auf maschinellem Lernen basierenden Klassifikators, unter Verwendung quantitativer Marker aus der initialen Bildgebung, ist eine Vorhersage der Thrombuszusammensetzung möglich. Die Erkenntnisse über die Zusammensetzung, insbesondere ob es sich um einen eher fibrinreichen oder erythrozytenreichen Thrombus handelt, ist wichtig, um Behandlungswegweisende Informationen zu erhalten. Beispielsweise um das Verhalten der Thromben während der mechanischen

Thrombektomie vorherzusagen (Gunning et al., 2018). Weitere Faktoren werden im Folgenden genannt.

Anhand der Thrombuszusammensetzung lassen sich Aussagen über die Rekanalisationszeit bei der endovaskulären Therapie treffen. So zeigten bereits Yuki et al. 2012, dass es bei fibrinreichen Thromben mit durchschnittlich 81,1 Minuten länger dauert bis zur vollständigen Rekanalisation zu kommen, als bei erythrozytenreichen Thromben mit 15,5 Minuten (Yuki et al., 2012). Sporns et al. und auch die Meta-Analyse von Maekawa et al. unterstützen die These noch Jahre später, dass erythrozytenreiche Thromben eine geringere Rekanalisationszeit benötigen (Sporns et al., 2017a, Maekawa et al., 2018). Maekawa et al. erhielten zeitliche Werte von 24,5 (IQR 8-85) Minuten für erythrozytenreiche und 110 (IQR 58-222) Minuten für fibrinreiche Thromben (Maekawa et al., 2018).

Ein weiterer wichtiger Punkt, der indirekt die Rekanalisationszeit beeinflusst, ist der Widerstand des Thrombus bei der Thrombuspassage. So beschrieben Weafer et al., dass der Widerstand beim Passieren eines Thrombus bei erythrozytenreichen Thromben geringer ist als bei fibrinreichen (Weafer et al., 2019). Dies ist auf die biochemische Zusammensetzung des Thrombus zurückzuführen, da fibrinreiche Thromben eine dichtere molekulare Struktur aufweisen (Saver et al., 2016, Weafer et al., 2019).

Gunning et al. untersuchten Ähnliches. Hier wurde der Reibungskoeffizient untersucht, der bei fibrinreichen Thromben aufgrund der bestehenden Mikrostruktur der Thromben erhöht ist und auch zu einer erschwerten Rekanalisation mittels Stent-Retriever führt (Gunning et al., 2018).

Die Thrombusbeschaffenheit hat zudem einen Einfluss auf die Erfolgsrate des Devices. So zeigten Maekawa et al., dass fibrinreiche Thromben besser mittels Aspirationskatheter entfernt werden und bei erythrozytenreichen Thromben die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever eine bessere Wahl ist (Maekawa et al., 2018). Mokin et al. beschrieben auch, dass Thromben mit höherer Dichte im nativen kranialen CT, also erythrozytenreiche Thromben, mit einer erfolgreicherer Rekanalisation mittels Stent-Retriever verbunden sind und schlossen so darauf, dass eine präinterventionelle Kenntnis der Thrombusbeschaffenheit wichtig für die Device-Wahl ist (Mokin et al., 2015, Sporns et al., 2017a).

Mittels zuvor beschriebener Korrelation zwischen den Dichtewerten der Thromben im CT und der histopathologischen Zusammensetzung der Thromben kann auch auf die Genese des akuten ischämischen Schlaganfalls geschlossen werden (Sporns et al., 2017a). So beschreiben Sporns et al. und auch die Meta-Analyse von Maekawa et al., dass fibrinreiche Thromben signifikant mit einer kardioembolischen Ursache korrelieren (Sporns et al., 2017a, Maekawa et al., 2018). Das Wissen über die Genese des akuten ischämischen Insults kann wegweisend bei der kardialen Therapie und bei der Prävention neuer Erkrankungen sein (Boeckh-Behrens et al., 2016a).

Nach der Rekanalisation sind fibrinreiche Thromben signifikant ($p < 0,001$) mit dem Auftreten von sekundären Embolien im Vergleich zu erythrozytenreichen Thromben assoziiert (Sporns et al., 2017a). Im Gegensatz dazu kommt es bei erythrozytenreichen Thromben gehäuft zur Wanderung des Thrombusmaterials nach distal in die Gefäße (Sporns et al., 2019). Dieses Ergebnis ist von klinischer Bedeutung, da sich die Thrombusmigration negativ auf die technischen und klinischen Ergebnisse von Patient:innen auswirken kann, die an einem akuten Schlaganfall leiden und sich einer mechanischen Thrombektomie unterziehen (Sporns et al., 2019).

2011 beschrieben schon Pranevicius et al., dass der Schwerpunkt der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls auf der frühzeitigen Lyse oder der Entfernung des Thrombus liegt (Pranevicius et al., 2011). Das Ansprechen der intravenösen Gabe von einem Gewebsplasminogenaktivator als Thrombolyse ist je nach Thrombuszusammensetzung unterschiedlich (Choi et al., 2018). Je höher der Anteil an Erythrozyten, desto besser die Wirksamkeit der intravenösen Lyse (Choi et al., 2018). Ergänzend dazu wurden fibrinreiche Thromben als relativ resistent gegenüber einer intravenösen Lyse beschrieben (Pera et al., 2012, Choi et al., 2018). Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass das Ansprechen der intravenösen Lyse unabhängig von der zuvor beschriebenen Zusammensetzung variieren kann, dies liegt verschiedenen biomedizinischen Phänomenen zu Grunde (Choi et al., 2018). So haben beispielsweise die Konzentration verschiedener Enzyme, die Substanzdepletion oder auch bestimmte genetische Prädispositionen einen Einfluss auf das Lyseverhalten (Meunier et al., 2013).

5.2.2 Ausblick der KI in der Neuroradiologie

Die künstliche Intelligenz hat die Chance, die Medizin und insbesondere die Radiologie zu revolutionieren (Wimpfheimer and Kimmel, 2024).

Um dies zu verstehen ist es wichtig, sich anzuschauen in welchen Teilbereichen der Radiologie Neuroradiolog:innen und Allgemeinradiolog:innen heutzutage schon von Computern ergänzt und unterstützt werden. Mittels Computer werden Bildaufnahmen sowie Bildrekonstruktionen erstellt, zudem finden Bildverarbeitungen und Bildverbesserungen der Bilder statt (Schilling et al., 2019). Ebenfalls kann die Bildanalyse computergestützt unter menschlicher Aufsicht geschehen, wie beispielsweise bei der Errechnung von CT-Perfusionskarten zur genauen Identifizierung von Perfusionsdefiziten (Schilling et al., 2019, Soun et al., 2021, Zelenak et al., 2021). Weitere, derzeit computergestützte, Verfahren in der Radiologie sind beispielsweise die Bildspeicherung und Übertragung sowie die Integration der Bildgebung in die medizinische Dokumentation (Schilling et al., 2019).

Mithilfe von künstlicher Intelligenz lassen sich jedoch noch mehr Aufgaben der Radiologie an den Computer abgeben. So können automatische Korrekturen in unvollkommenen Bildern vorgenommen werden, es kann eine automatische Identifizierung und Erkennung von Merkmalen in Bildern, die objektiv und ohne spezifische Hypothesen quantifiziert wurden mittels Algorithmen stattfinden (Schilling et al., 2019, Zhao et al., 2019, You et al., 2019, Liu et al., 2019). Weitere Möglichkeiten sind die datengesteuerte Interpretation und das automatisierte Stellen von Diagnosen, sowie eine bestimmte Mustererkennung in Datensätzen, die Bildgebungen mit anderen Arten von Informationen, beispielsweise patient:innenspezifische klinische Daten, zusammenführt (Davatzikos et al., 2019, Sala and Ursprung, 2020, Wimpfheimer and Kimmel, 2024).

Insbesondere in der Neuroradiologie hat die Anwendung von künstlicher Intelligenz sehr viel Potential.

So gibt es bereits mehrere Tools und Anwendungen von künstlicher Intelligenz, die die Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls verbessern und perspektivisch für eine noch bessere Patient:innenversorgung sorgen können (Malka et al., 2021).

Für die Rettungswägen ist die Anwendung einer KI, die genaue Daten über den aktuellen Verkehr und das am nächsten gelegene neuroradiologische Zentrum, dass Thrombektomiekapazitäten hat wichtig, da so der schnellstmögliche Weg gefunden werden kann, um die Patient:innen zu therapieren (Nogueira et al., 2017). Anwendung findet ein ähnliches Konzept bereits in Sydney, hier werden Verkehrsdaten mittels KI bei der Routenplanung für die Wahl der anzufahrenden Klinik des Rettungswagens berücksichtigt (Phan et al., 2019). Ein schneller Transport in die Klinik, sowie eine schnelle Möglichkeit der Intervention, ist wichtig, da nach wie vor der Leitsatz „Time is brain“ gilt (Saver, 2006).

Prähospital kann KI beispielsweise mithilfe von Apps auf Smartphones eingesetzt werden, so gibt es bereits Tools, die durch das Hochladen eines Bildes des Gesichtes der Patient:in Aussagen zum Vorliegen einer Halbseitigen Parese treffen können (Malka et al., 2021). Somit ist auch für Laien eine schnelle Erkennung des Schlaganfalls möglich (Malka et al., 2021).

In der Diagnostik gibt es bereits KI-gestützte Systeme, wie den Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), ein Score zur Beurteilung des Ausmaßes eines frühen ischämischen Infarktes, womit anhand der initialen CT-Bildgebung vorhersagen getroffen werden können (Seker et al., 2019, Zelenak et al., 2021). Hierfür wurde bevorzugt der Random-Forest-Algorithmus und das tiefe neuronale Lernen als Form der Künstlichen Intelligenz verwendet (Zelenak et al., 2021).

Auch zur Detektion von Großgefäßverschlüssen im CT wurde, wie bereits erwähnt, Künstliche Intelligenz meist in Form von gefalteten neuronalen Netzwerken verwendet, wie Shlobin et al. in einer Metaanalyse herausarbeiteten (Shlobin et al., 2022). Einen solchen Algorithmus entwickelten Olive-Gadea et al. basierend auf der initialen Bildgebung mit einer Genauigkeit, einer AUC von 0,87 und sogar einer AUC von 0,91 bei der Berücksichtigung von klinischen Parametern (Olive-Gadea et al., 2020).

Im Rahmen der Prognose der Behandlung nach ischämischen Schlaganfällen gibt es auch heute Ansätze mit künstlicher Intelligenz (Zelenak et al., 2021). So kann das Ischämievolumen vorhergesagt werden, es können Aussagen über das Therapieergebnis getroffen werden und über die Wahrscheinlichkeit einer hämorrhagischen Transformation (Yu et al., 2020, Ho et al., 2019). Die zuvor beschriebene Kenntnis über das endgültige Ischämievolumen kann die

Behandlungsstrategie beeinflussen und verbessern, so kann im Fall eines großen Volumens die Behandlung überdacht werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Blutung steigt und sich das klinische Ergebnis möglicherweise verschlechtert (Ho et al., 2019, Yu et al., 2020, Zelenak et al., 2021, Pfaff et al., 2017).

Es ist wichtig das Thema künstliche Intelligenz auch aus ethischer Perspektive zu betrachten. Der ethische Nutzen von künstlicher Intelligenz in der Neuroradiologie sollte das Wohlergehen fördern, den Schaden minimieren und sicherstellen, dass Nutzen und Schaden gerecht auf die möglichen Beteiligten verteilt werden (Geis et al., 2019). Laut Geis et al. sollte KI angemessen transparent und sehr zuverlässig sein (Geis et al., 2019). Zudem soll die KI Voreingenommenheit bei der Entscheidungsfindung minimieren und sicherstellen, dass die Verantwortung und Rechenschaftspflicht bei den menschlichen Entwicklern oder Betreibern verbleibt (Geis et al., 2019).

Insgesamt bleibt es spannend, wie die künstliche Intelligenz in der Zukunft die Medizin, insbesondere die Neuroradiologie, noch revolutionieren wird und mit vielen verschiedenen Ansätzen einen großen Beitrag zur Verbesserung des patient:innenspezifischen Outcomes leisten und die Arbeit aller Ärzt:innen in Qualität und Effizienz positiv beeinflussen wird.

5.3 Limitationen

Die Limitationen ergeben sich aus denen, die auf dem retrospektiven Design beruhen, allgemeinen Limitationen und studienspezifischen Limitationen.

5.3.1 Limitationen basierend auf dem retrospektiven Design

Einige Limitationen sind auf das retrospektive Design dieser Arbeit zurückzuführen.

Obwohl die Kohorte der histologisch analysierten menschlichen Thromben groß ist, ist die Gesamtzahl immer noch als klein zu bewerten. Es bietet sich an, die Ergebnisse mit einer multizentrischen Spezialstudie, die ein größeres Patient:innenkollektiv und eine Durchführung in mehreren neuroradiologischen Zentren beinhaltet, zu bestätigen. Für die Zuverlässigkeit unserer Auswertung spricht jedoch die geringe Variabilität der verschiedenen Validierungssätze der Analyse, sodass die allgemeine

Durchführbarkeit und die Grenzen der Histologieklassifizierung (auf maschinellem Lernen basierend) als gut beurteilt werden können.

5.3.2 Allgemeine Limitationen

Die Studie weist auch allgemeine Limitationen auf, die typischerweise mit der quantitativen radiomic-basierten Klassifizierung verbunden sind.

Eine allgemeine Limitation sind die unterschiedlichen Einstellungen für die Bildaufnahme. Diese sind zum Beispiel die Größe des Sichtfeldes, die Gantry-Neigung und die Kontrastmittelauslösung. Eine weitere Limitation stellt die Über- oder Unteranpassung der Algorithmen für maschinelles Lernen dar, sowie die mögliche Fehlklassifizierung der Grunddaten.

Diese Limitationen könnten die Klassifizierung verzerren und die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse verringern. Um möglichen Einschränkungen entgegenzuwirken, wurden mehrere verbessernde Maßnahmen getroffen. Die NCCT und CTA wurden mit demselben Scanner aufgenommen. Zur Auswertung wurden Random-Forest-Algorithmen angewendet. Diese sind vergleichsweise stabil in Bezug auf Überanpassung. Zusätzlich wurde das Risiko einer Überanpassung durch den Einsatz eines zuvor beschriebenen iterativen, verschachtelten Ansatzes der fünffachen Kreuzvalidierung minimiert.

5.3.3 Studienspezifische Limitationen

Die Verallgemeinerbarkeit ist dadurch limitiert, dass alle Bilder dieser Studie mit dem gleichen CT-Scannermodell aufgenommen wurden. Die spezifischen Bildmerkmale und die Bildrekonstruktion können aufgrund dessen die Verallgemeinerbarkeit einschränken. Da die CT-Bildgebungsparameter jedoch auf bestimmte Hounsfield-Units kalibriert sind, ist von einer Vergleichbarkeit der Bilder zu anderen CT-Scannern auszugehen.

Zudem beinhaltet die manuelle Bestimmung der Thrombuskoordinatenbereiche ein gewisses Maß an Beobachterabhängigkeit innerhalb des maschinellen

Lernprozesses. Zur Minimierung dieses Einflusses haben wir Konsenskoordinaten von zwei erfahrenen Neuroradiolog:innen abgeleitet.

Die Schwellenwerte für die Klassenzuordnung wurden auf eine willkürliche Aufteilung von $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$ festgelegt. Diese willkürliche Aufteilung ermöglicht eine valide Machbarkeitsbewertung unserer Hypothese durch ein verhältnismäßig ausgeglichenes Auftreten der einzelnen Klassen, die Vermeidung einer Schwellenwertoptimierung und einem allgemeinen Nachweis der Funktionalität.

Die letzte studienspezifische Limitation ergibt sich durch die Art der Thrombektomie-Durchführungen und der hierfür verwendeten Geräte. Da in einigen Fällen eine Kombination aus proximaler und distaler Aspiration und einer Stent-Retriever-Thrombektomie durchgeführt wurde, können sich diese auf die Histologie auswirken. Sowohl der Gerätetyp als auch die Kombination verschiedener Techniken können die Art der geborgenen Thromben beeinflussen und somit deren Histologie im Nachhinein verändern.

6. Fazit und Schlussfolgerung

Der Schlaganfall ist weiterhin eine der häufigsten Todesursachen weltweit und Bedarf somit einer schnellen Diagnostik und einer patient:innenzentrierten schnellen Therapie (World Health Organization, 2020, Saver, 2006). Umso wichtiger ist es Kenntnis über die Thrombenbeschaffenheit zu erhalten.

Um diese wichtigen Informationen über die histopathologische Zusammensetzung schon präinterventionell zu erhalten, haben wir einen auf maschinellern Lernen basierenden Klassifikator entwickelt, der mehrere hochwertige Bildgebungsmerkmale verwendet, die aus leicht verfügbaren NCCT- und CTA-Aufnahmen abgeleitet wurden.

Ein Ansatz wie dieser ist vielversprechend. Ein Klassifikator wie unserer könnte im klinischen Alltag eingesetzt werden, um schon direkt bei der initialen Bildgebung in der Notaufnahme histopathologisches Wissen über den Thrombus beim ischämischen Schlaganfall zu erhalten.

Ziel ist es neben der Kenntnis über die histopathologische Zusammensetzung ein verbessertes klinisches und neuroradiologisches Outcome mit einer patient:innenorientierteren Versorgung bei der Therapie, insbesondere bei der Thrombektomie, zu erreichen. Des Weiteren könnten in der klinischen Routine eine bessere Auswahl bezüglich des Thrombektomie-Devices und einer passenden Thrombektomie-Strategie getroffen werden. Zusammenfassend ist das Ziel einen besseren, auf die individuellen Voraussetzungen der Patient:innen abgestimmten, Behandlungsansatz zu finden, der das patient:innenspezifische Outcome verbessert.

7. Zusammenfassung / Summary

7.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Hintergrund: Die Zusammensetzung von Thromben beim ischämischen Schlaganfall ist ein wichtiger Faktor für den Rekanalisationserfolg und das Risiko von Komplikationen bei der mechanischen Thrombektomie (Boeckh-Behrens et al., 2016b, Grau et al., 2001, Teo et al., 2021, Mokin et al., 2015, Sporns et al., 2017a). Insbesondere das Verhältnis von Fibrin zu Erythrozyten spielt eine zentrale Rolle bei der Bestimmung der thrombotischen Eigenschaften, indem es die mechanischen Merkmale des Thrombus, seine Reaktion auf interventionelle Techniken sowie den Gesamterfolg der endovaskulären Behandlung beeinflusst (Mokin et al., 2015, Sporns et al., 2017a).

In diesem Zusammenhang wurde die Hypothese aufgestellt, dass quantitative Bildmerkmale aus dem nativen CT (NCCT) bei der Aufnahme und der CT-Angiographie (CTA) für eine auf maschinellem Lernen basierende Vorhersage der Thrombuszusammensetzung genutzt werden können.

Methodik: Die Analyse umfasste 112 Patient:innen, die aufgrund eines Verschlusses im Bereich des Carotis-T oder der Arteria cerebri media einer mechanischen Thrombektomie unterzogen wurden. Nach der Extraktion wurden die Thromben histopathologisch untersucht, um den relativen Anteil von Fibrin und Erythrozyten zu bestimmen. Die nativ cCT-Scans wurden räumlich mit den CTA-Bildern registriert, in denen die Thromben halbautomatisch segmentiert wurden. Um umfassende Bildmerkmale zu erfassen, wurden zwei verschiedene Regionen von Interesse (ROIs) definiert: Während kleinere ROIs primär die Thrombusstruktur und die angrenzenden Gefäßwände einschlossen, dienten größere ROIs der Untersuchung von Veränderungen im umgebenden Gewebe. Insgesamt wurden 4.844 quantitative Bildmerkmale extrahiert und mithilfe von Random-Forest-Algorithmen in einer verschachtelten fünffachen Kreuzvalidierung analysiert. Ziel war die präzise Vorhersage der histopathologischen Zusammensetzung der Thromben basierend auf den initialen Bildgebungsdaten.

Ergebnisse: Das Modell erreicht eine Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) des Testsatzes betrug 0,83 (95% CI 0,80 bis 0,87) für die Unterscheidung von erythrozytenreichen Thromben und 0,84 (95% CI 0,80 bis 0,87) für die Unterscheidung von fibrinreichen Thromben. Beim optimalen Schwellenwert gemäß Youden-Index betrugen Sensitivität und Spezifität für die Identifikation erythrozytenreicher Thromben 77 % bzw. 74 %. Für fibrinreiche Thromben lag die Spezifität bei 73 % und die Sensitivität bei 81 %.

Zusammenfassung: Die prädiktive Analyse der Thrombuszusammensetzung basierend auf maschinellem Lernen und initialen Bildgebungsdaten könnte die Planung der Behandlung verbessern. Zukünftig könnte dieser Ansatz die gezielte Auswahl von thrombusspezifischen Vorrichtungen und Retrieval-Techniken ermöglichen, um personalisierte Thrombektomie-Strategien zu entwickeln.

7.2. Summary in English

Background: Thrombus composition is a key determinant of recanalization success and the risk of complications during mechanical thrombectomy (Boeckh-Behrens et al., 2016b, Grau et al., 2001, Mokin et al., 2015, Teo et al., 2021, Sporns et al., 2017a). The ratio of fibrin to red blood cells (RBCs) plays a crucial role in shaping thrombus characteristics, influencing its mechanical properties and response to interventional procedures (Mokin et al., 2015, Sporns et al., 2017a). These factors directly impact treatment outcomes and guide therapeutic decision-making (Mokin et al., 2015, Sporns et al., 2017a).

Based on this, we hypothesized that quantitative imaging features extracted from non-contrast computed tomography (cCT) at admission and CT angiography (CTA) could be utilized in a machine learning approach to predict thrombus composition.

Methods: The analysis included 112 patients diagnosed with an occlusion at the carotid-T or middle cerebral artery, all of whom underwent mechanical thrombectomy. After retrieval, thrombi were subjected to histopathological analysis to quantify the proportions of fibrin and erythrocytes. Non-contrast cCT scans were spatially registered to CTA images, in which thrombi were semi-automatically segmented. Non-contrast cCT scans were spatially registered to CTA images, in which thrombi were semi-automatically segmented. Two regions of interest (ROIs) were defined for each thrombus: large-diameter ROIs reflected perivascular tissue responses while small-diameter ROIs captured thrombus characteristics and vessel walls. A total of 4,844 quantitative imaging features were extracted and evaluated using random forest algorithms within a nested fivefold cross-validation. The primary objective was to predict the histopathological thrombus composition based on initial imaging data.

Results: The model demonstrated strong predictive performance, achieving an area under the receiver operating characteristic (ROC-AUC) curve of 0.83 (95% CI 0.80–0.87) for identifying erythrocyte-rich thrombi and 0.84 (95% CI 0.80–0.87) for classifying fibrin-rich thrombi. At the optimal threshold defined by the Youden Index, the sensitivity and specificity for detecting RBC-rich thrombi were 77% and 74%, respectively. For fibrin-rich thrombi, the model achieved a sensitivity of 81% and a specificity of 73%.

Conclusion: Predicting thrombus composition based on machine learning analysis of initial imaging at admission could enhance treatment planning. In the future, this approach may support the selection of thrombus-specific devices and retrieval techniques, paving the way for more personalized and effective thrombectomy strategies.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	Area under the curve
CTA	Computertomographische Angiographie
CT-Bildgebung	Computertomographie-Bildgebung
DALY	Disability-adjusted Life Years
EU	Europäische Union
FN	Falsch-negative Ergebnisse
FP	Falsch-positive Ergebnisse
HU	Hounsfield Units
KI	Künstliche Intelligenz
MCC	Mathew-Correlations-Koeffizient
NaCl	Natriumchlorid
NCCT	Native kraniale Computertomographie
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
PBT	Triton X-100
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
RBC	Red blood cell, rote Blutkörperchen, Erythrozyten
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of Interest (deutsch: Region von Interesse)
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction Classification
TN	Wahr-negative Ergebnisse
TP	Wahr-positive Ergebnisse

9. Literaturverzeichnis

- ADAMSON, J., BESWICK, A. & EBRAHIM, S. 2004. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 13, 171-7.
- AMARENCO, P., BOGOUSSLAWSKY, J., CAPLAN, L. R., DONNAN, G. A. & HENNERICI, M. G. 2009. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*, 27, 493-501.
- ANWAR, S. M., MAJID, M., QAYYUM, A., AWAIS, M., ALNOWAMI, M. & KHAN, M. K. 2018. Medical Image Analysis using Convolutional Neural Networks: A Review. *J Med Syst*, 42, 226.
- BENSON, J. C., KALLMES, D. F., LARSON, A. S. & BRINJIKJI, W. 2021. Radiology-Pathology Correlations of Intracranial Clots: Current Theories, Clinical Applications, and Future Directions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 42, 1558-1565.
- BOECKH-BEHRENS, T., KLEINE, J. F., ZIMMER, C., NEFF, F., SCHEIPL, F., PELISEK, J., SCHIRMER, L., NGUYEN, K., KARATAS, D. & POPPERT, H. 2016a. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 47, 1864-71.
- BOECKH-BEHRENS, T., SCHUBERT, M., FORSCHLER, A., PROTHMANN, S., KREISER, K., ZIMMER, C., RIEGGER, J., BAUER, J., NEFF, F., KEHL, V., PELISEK, J., SCHIRMER, L., MEHR, M. & POPPERT, H. 2016b. The Impact of Histological Clot Composition in Embolic Stroke. *Clin Neuroradiol*, 26, 189-97.
- BREIMAN, L. 2001. *Random forests* [Online]. Machine Learning. [Accessed].
- BRINJIKJI, W., DUFFY, S., BURROWS, A., HACKE, W., LIEBESKIND, D., MAJOIE, C., DIPPEL, D. W. J., SIDDIQUI, A. H., KHATRI, P., BAXTER, B., NOGEUIRA, R., GOUNIS, M., JOVIN, T. & KALLMES, D. F. 2017. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg*, 9, 529-534.
- CHOI, M. H., PARK, G. H., LEE, J. S., LEE, S. E., LEE, S. J., KIM, J. H. & HONG, J. M. 2018. Erythrocyte Fraction Within Retrieved Thrombi Contributes to Thrombolytic Response in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 49, 652-659.
- CHOI, R. Y., COYNER, A. S., KALPATHY-CRAMER, J., CHIANG, M. F. & CAMPBELL, J. P. 2020. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Transl Vis Sci Technol*, 9, 14.

- COHEN, D. L., ROFFE, C., BEAVAN, J., BLACKETT, B., FAIRFIELD, C. A., HAMDY, S., HAVARD, D., MCFARLANE, M., MCLAUGLIN, C., RANDALL, M., ROBSON, K., SCUTT, P., SMITH, C., SMITHARD, D., SPRIGG, N., WARUSEVITANE, A., WATKINS, C., WOODHOUSE, L. & BATH, P. M. 2016. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*, 11, 399-411.
- DAVATZIKOS, C., SOTIRAS, A., FAN, Y., HABES, M., ERUS, G., RATHORE, S., BAKAS, S., CHITALIA, R., GASTOUNIOTI, A. & KONTOS, D. 2019. Precision diagnostics based on machine learning-derived imaging signatures. *Magn Reson Imaging*, 64, 49-61.
- DELUA, J. 2021. *Supervised vs. Unsupervised Learning: What's the Difference?* [Online]. Available: <https://www.ibm.com/blog/supervised-vs-unsupervised-learning/> [Accessed 2024/03/10 2021].
- DEO, R. C. 2015. Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 132, 1920-30.
- FIEHLER, J., THOMALLA, G., BERNHARDT, M., KNIEP, H., BERLIS, A., DORN, F., ECKERT, B., KEMMLING, A., LANGNER, S., REMONDA, L., REITH, W., ROHDE, S., MOHLENBRUCH, M., BENDSZUS, M., FORKERT, N. D. & GELLISSEN, S. 2019. Eraser. *Stroke*, 50, 1275-1278.
- GARG, R., OH, E., NAIDECH, A., KORDING, K. & PRABHAKARAN, S. 2019. Automating Ischemic Stroke Subtype Classification Using Machine Learning and Natural Language Processing. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 28, 2045-2051.
- GEIS, J. R., BRADY, A. P., WU, C. C., SPENCER, J., RANSCHAERT, E., JAREMKO, J. L., LANGER, S. G., BORONDY KITTS, A., BIRCH, J., SHIELDS, W. F., VAN DEN HOVEN VAN GENDEREN, R., KOTTER, E., WAWIRA GICHOYA, J., COOK, T. S., MORGAN, M. B., TANG, A., SAFDAR, N. M. & KOHLI, M. 2019. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *Radiology*, 293, 436-440.
- GRAU, A. J., WEIMAR, C., BUGGLE, F., HEINRICH, A., GOERTLER, M., NEUMAIER, S., GLAHN, J., BRANDT, T., HACKE, W. & DIENER, H. C. 2001. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 32, 2559-66.
- GUNNING, G. M., MCARDLE, K., MIRZA, M., DUFFY, S., GILVARRY, M. & BROUWER, P. A. 2018. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg*, 10, 34-38.

- HANNING, U., SPORNS, P. B., PSYCHOGIOS, M. N., JEIBMANN, A., MINNERUP, J., GELDERBLOM, M., SCHULTE, K., NAWABI, J., BROOCKS, G., MEYER, L., KRAHLING, H., BREHM, A., WILDGRUBER, M., FIEHLER, J. & KNIEP, H. 2021. Imaging-based prediction of histological clot composition from admission CT imaging. *J Neurointerv Surg*.
- HENNERICI, M., KERN, R., FAZEKAS, F., MATTLE, H. & THOMALLA, G. 2017. *Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [Online]. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Available: https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017.pdf [Accessed 06.05 2021].
- HIGASHIDA, R. T., FURLAN, A. J., ROBERTS, H., TOMSICK, T., CONNORS, B., BARR, J., DILLON, W., WARACH, S., BRODERICK, J., TILLEY, B., SACKS, D., TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF, I., THERAPEUTIC, N. & TECHNOLOGY ASSESSMENT COMMITTEE OF THE SOCIETY OF INTERVENTIONAL, R. 2003. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, e109-37.
- HO, K. C., SCALZO, F., SARMA, K. V., SPEIER, W., EL-SADEN, S. & ARNOLD, C. 2019. Predicting ischemic stroke tissue fate using a deep convolutional neural network on source magnetic resonance perfusion images. *J Med Imaging (Bellingham)*, 6, 026001.
- JIANG, T., GRADUS, J. L. & ROSELLINI, A. J. 2020a. Supervised Machine Learning: A Brief Primer. *Behav Ther*, 51, 675-687.
- JIANG, Y., YANG, M., WANG, S., LI, X. & SUN, Y. 2020b. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer Commun (Lond)*, 40, 154-166.
- JOHNSTON, S. C., MENDIS, S. & MATHERS, C. D. 2009. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*, 8, 345-54.
- LIU, C. F., PADHY, S., RAMACHANDRAN, S., WANG, V. X., EFIMOV, A., BERNAL, A., SHI, L., VAILLANT, M., RATNANATHER, J. T., FARIA, A. V., CAFFO, B., ALBERT, M., MILLER, M. I., TEAM, B. R. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2019. Using deep Siamese neural networks for detection

- of brain asymmetries associated with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Magn Reson Imaging*, 64, 190-199.
- LOUPPE, G., WEHENKEL, L., SUTERA, A. & GEURTS, P. 2013. *Understanding variable importances in forests of randomized trees* [Online]. Proceedings of the 26th International Conference on Neural Information Processing System. [Accessed].
- MAAIJWEE, N. A., RUTTEN-JACOBS, L. C., SCHAAPSMEERDERS, P., VAN DIJK, E. J. & DE LEEUW, F. E. 2014. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*, 10, 315-25.
- MAEKAWA, K., SHIBATA, M., NAKAJIMA, H., MIZUTANI, A., KITANO, Y., SEGUCHI, M., YAMASAKI, M., KOBAYASHI, K., SANO, T., MORI, G., YABANA, T., NAITO, Y., SHIMIZU, S. & MIYA, F. 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.
- MALKA, R., MILLER, M., GUARIN, D., FULLERTON, Z., HADLOCK, T. & BANKS, C. 2021. Reliability Between In-Person and Still Photograph Assessment of Facial Function in Facial Paralysis Using the eFACE Facial Grading System. *Facial Plast Surg Aesthet Med*, 23, 344-349.
- MATTHEWS, B. W. 1975. Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme. *Biochim Biophys Acta*, 405, 442-51.
- MEUNIER, J. M., WENKER, E., LINDSELL, C. J. & SHAW, G. J. 2013. Individual lytic efficacy of recombinant tissue plasminogen activator in an in vitro human clot model: rate of "nonresponse". *Acad Emerg Med*, 20, 449-55.
- MODAT, M., CASH, D. M., DAGA, P., WINSTON, G. P., DUNCAN, J. S. & OURSELIN, S. 2014. Global image registration using a symmetric block-matching approach. *J Med Imaging (Bellingham)*, 1, 024003.
- MOHAMMAD-RAHIMI, H., ROKHSHAD, R., BENCHARIT, S., KROIS, J. & SCHWENDICKE, F. 2023. Deep learning: A primer for dentists and dental researchers. *J Dent*, 130, 104430.
- MOKIN, M., MORR, S., NATARAJAN, S. K., LIN, N., SNYDER, K. V., HOPKINS, L. N., SIDDIQUI, A. H. & LEVY, E. I. 2015. Thrombus density predicts successful recanalization with Solitaire stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*, 7, 104-7.

- NIESTEN, J. M., VAN DER SCHAAF, I. C., VAN DAM, L., VINK, A., VOS, J. A., SCHONEWILLE, W. J., DE BRUIN, P. C., MALI, W. P. & VELTHUIS, B. K. 2014. Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One*, 9, e88882.
- NOGUEIRA, R. G., SILVA, G. S., LIMA, F. O., YEH, Y. C., FLEMING, C., BRANCO, D., YANCEY, A. H., RATCLIFF, J. J., WAGES, R. K., DOSS, E., BOUSLAMA, M., GROSSBERG, J. A., HAUSSEN, D. C., SAKANO, T. & FRANKEL, M. R. 2017. The FAST-ED App: A Smartphone Platform for the Field Triage of Patients With Stroke. *Stroke*, 48, 1278-1284.
- OLIVE-GADEA, M., CRESPO, C., GRANES, C., HERNANDEZ-PEREZ, M., PEREZ DE LA OSSA, N., LAREDO, C., URRÁ, X., CARLOS SOLER, J., SOLER, A., PUYALTO, P., CUADRAS, P., MARTI, C. & RIBO, M. 2020. Deep Learning Based Software to Identify Large Vessel Occlusion on Noncontrast Computed Tomography. *Stroke*, 51, 3133-3137.
- PAPANAGIOTOU, P., FEIDEN, S., W., F., ROTH, C. & REITH, W. 2012. *Thrombushistologie beim akuten Schlaganfall* [Online]. Available: <https://www.neurorad.gr/image.ashx?i=922675.pdf&fn=19.pdf> [Accessed 09.05 2021].
- PEDREGOSA, F., VAROQUAUX, G., GRAMFORT, A. & MICHEL, V. 2011. *Scikit-learn: Machine learning in python* [Online]. Journal of Machine Learning Research. [Accessed].
- PERA, J., UNDAS, A., TOPOR-MADRY, R., JAGIELLA, J., KLIMKOWICZ-MROWIEC, A. & SLOWIK, A. 2012. Fibrin clot properties in acute stroke: what differs cerebral hemorrhage from cerebral ischemia? *Stroke*, 43, 1412-4.
- PFAFF, J., HERWEH, C., SCHIEBER, S., SCHONENBERGER, S., BOSEL, J., RINGLEB, P. A., MOHLENBRUCH, M., BENDSZUS, M. & NAGEL, S. 2017. e-ASPECTS Correlates with and Is Predictive of Outcome after Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 38, 1594-1599.
- PHAN, T. G., BEARE, R., SRIKANTH, V. & MA, H. 2019. Googling Location for Operating Base of Mobile Stroke Unit in Metropolitan Sydney. *Front Neurol*, 10, 810.
- PRANEVICIUS, O., PRANEVICIUS, M. & LIEBESKIND, D. S. 2011. Partial aortic occlusion and cerebral venous steal: venous effects of arterial manipulation in acute stroke. *Stroke*, 42, 1478-81.

- ROBIN, X., TURCK, N., HAINARD, A., TIBERTI, N., LISACEK, F., SANCHEZ, J. C. & MULLER, M. 2011. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77.
- RONSDORF, J. 2020. *Microsoft erklärt: Was ist Deep Learning? Definition & Funktionen von DL* [Online]. Available: <https://news.microsoft.com/de-de/microsoft-erklaert-was-ist-deep-learning-definition-funktionen-von-dl/> [Accessed 17/04 2023].
- SACCO, R. L., KASNER, S. E., BRODERICK, J. P., CAPLAN, L. R., CONNORS, J. J., CULEBRAS, A., ELKIND, M. S., GEORGE, M. G., HAMDAN, A. D., HIGASHIDA, R. T., HOH, B. L., JANIS, L. S., KASE, C. S., KLEINDORFER, D. O., LEE, J. M., MOSELEY, M. E., PETERSON, E. D., TURAN, T. N., VALDERRAMA, A. L., VINTERS, H. V., AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE COUNCIL, C. O. C. S., ANESTHESIA, COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, R., INTERVENTION, COUNCIL ON, C., STROKE, N., COUNCIL ON, E., PREVENTION, COUNCIL ON PERIPHERAL VASCULAR, D., COUNCIL ON NUTRITION, P. A. & METABOLISM 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 2064-89.
- SALA, E. & URSPRUNG, S. 2020. Artificial Intelligence in Radiology: The Computer's Helping Hand Needs Guidance. *Radiol Artif Intell*, 2, e200207.
- SAVER, J. L. 2006. Time is brain--quantified. *Stroke*, 37, 263-6.
- SAVER, J. L., GOYAL, M., VAN DER LUGT, A., MENON, B. K., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W., CAMPBELL, B. C., NOGUEIRA, R. G., DEMCHUK, A. M., TOMASELLO, A., CARDONA, P., DEVLIN, T. G., FREI, D. F., DU MESNIL DE ROCHEMONT, R., BERKHEMER, O. A., JOVIN, T. G., SIDDIQUI, A. H., VAN ZWAM, W. H., DAVIS, S. M., CASTANO, C., SAPKOTA, B. L., FRANSEN, P. S., MOLINA, C., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., CHAMORRO, A., LINGSMA, H., SILVER, F. L., DONNAN, G. A., SHUAIB, A., BROWN, S., STOUCH, B., MITCHELL, P. J., DAVALOS, A., ROOS, Y. B., HILL, M. D. & COLLABORATORS, H. 2016. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*, 316, 1279-88.

- SCHILLING, K. G., BLABER, J., HUO, Y., NEWTON, A., HANSEN, C., NATH, V., SHAFER, A. T., WILLIAMS, O., RESNICK, S. M., ROGERS, B., ANDERSON, A. W. & LANDMAN, B. A. 2019. Synthesized b0 for diffusion distortion correction (Synb0-DisCo). *Magn Reson Imaging*, 64, 62-70.
- SEKER, F., PFAFF, J., NAGEL, S., VOLLHERBST, D., GERRY, S., MOHLENBRUCH, M. A., BENDSZUS, M. & HERWEH, C. 2019. CT Reconstruction Levels Affect Automated and Reader-Based ASPECTS Ratings in Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*, 29, 62-64.
- SHLOBIN, N. A., BAIG, A. A., WAQAS, M., PATEL, T. R., DOSSANI, R. H., WILSON, M., CAPPUZZO, J. M., SIDDIQUI, A. H., TUTINO, V. M. & LEVY, E. I. 2022. Artificial Intelligence for Large-Vessel Occlusion Stroke: A Systematic Review. *World Neurosurg*, 159, 207-220 e1.
- SIVENIUS, J., TORPPA, J., TUOMILEHTO, J., IMMONEN-RAIHA, P., KAARISALO, M., SARTI, C., KUULASMAA, K., MAHONEN, M., LEHTONEN, A. & SALOMAA, V. 2009. Modelling the burden of stroke in Finland until 2030. *Int J Stroke*, 4, 340-5.
- SOUN, J. E., CHOW, D. S., NAGAMINE, M., TAKHTAWALA, R. S., FILIPPI, C. G., YU, W. & CHANG, P. D. 2021. Artificial Intelligence and Acute Stroke Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 42, 2-11.
- SPORNS, P. B., HANNING, U., SCHWINDT, W., VELASCO, A., BUERKE, B., CNYRIM, C., MINNERUP, J., HEINDEL, W., JEIBMANN, A. & NIEDERSTADT, T. 2017a. Ischemic Stroke: Histological Thrombus Composition and Pre-Interventional CT Attenuation Are Associated with Intervention Time and Rate of Secondary Embolism. *Cerebrovasc Dis*, 44, 344-350.
- SPORNS, P. B., HANNING, U., SCHWINDT, W., VELASCO, A., MINNERUP, J., ZOUBI, T., HEINDEL, W., JEIBMANN, A. & NIEDERSTADT, T. U. 2017b. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke*, 48, 2206-2210.
- SPORNS, P. B., JEIBMANN, A., MINNERUP, J., BROOCKS, G., NAWABI, J., SCHÖN, G., FIEHLER, J., WILDGRUBER, M., HEINDEL, W., KEMMLING, A. & HANNING, U. 2019. Histological Clot Composition Is Associated With Preinterventional Clot Migration in Acute Stroke Patients. *Stroke*, 50, 2065-2071.

- STRUIJS, J. N., VAN GENUGTEN, M. L., EVERS, S. M., AMENT, A. J., BAAN, C. A. & VAN DEN BOS, G. A. 2005. Modeling the future burden of stroke in The Netherlands: impact of aging, smoking, and hypertension. *Stroke*, 36, 1648-55.
- TEO, Y. H., LIM, I., TSENG, F. S., TEO, Y. N., KOW, C. S., NG, Z. H. C., CHAN KO KO, N., SIA, C. H., LEOW, A. S. T., YEUNG, W., KONG, W. Y., CHAN, B. P. L., SHARMA, V. K., YEO, L. L. L. & TAN, B. Y. Q. 2021. Predicting Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Thrombectomy with Machine Learning : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Neuroradiol*, 31, 1121-1130.
- THIELE, I., LINSEISEN, J., HEIER, M., HOLLE, R., KIRCHBERGER, I., PETERS, A., THORAND, B. & MEISINGER, C. 2018. Time trends in stroke incidence and in prevalence of risk factors in Southern Germany, 1989 to 2008/09. *Sci Rep*, 8, 11981.
- TIMMIS, A., TOWNSEND, N., GALE, C., GROBBEE, R., MANIADAKIS, N., FLATHER, M., WILKINS, E., WRIGHT, L., VOS, R., BAX, J., BLUM, M., PINTO, F., VARDAS, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2018. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*, 39, 508-579.
- TURNER, G. M., MCMULLAN, C., ATKINS, L., FOY, R., MANT, J. & CALVERT, M. 2019. TIA and minor stroke: a qualitative study of long-term impact and experiences of follow-up care. *BMC Fam Pract*, 20, 176.
- VAN GRIETHUYSEN, J. J. M., FEDOROV, A., PARMAR, C., HOSNY, A., AUCCOIN, N., NARAYAN, V., BEETS-TAN, R. G. H., FILLION-ROBIN, J. C., PIEPER, S. & AERTS, H. 2017. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*, 77, e104-e107.
- VENEMA, E., LINGSMA, H. F., CHALOS, V., MULDER, M., LAHR, M. M. H., VAN DER LUGT, A., VAN ES, A., STEYERBERG, E. W., HUNINK, M. G. M., DIPPEL, D. W. J. & ROOZENBEEK, B. 2019. Personalized Prehospital Triage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 50, 313-320.
- WAFA, H. A., WOLFE, C. D. A., EMMETT, E., ROTH, G. A., JOHNSON, C. O. & WANG, Y. 2020. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*, 51, 2418-2427.
- WEAFER, F. M., DUFFY, S., MACHADO, I., GUNNING, G., MORDASINI, P., ROCHE, E., MCHUGH, P. E. & GILVARRY, M. 2019. Characterization of strut indentation

- during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke clot analogs. *J Neurointerv Surg*, 11, 891-897.
- WIMPFHEIMER, O. & KIMMEL, Y. 2024. Artificial Intelligence in Medical Imaging: An Overview of a Decade of Experience. *Isr Med Assoc J*, 26, 122-125.
- WOHNER, N. 2008. Role of cellular elements in thrombus formation and dissolution. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 6, 224-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. *The top 10 causes of death* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed 29.04 2021].
- WU, O., WINZECK, S., GIESE, A. K., HANCOCK, B. L., ETHERTON, M. R., BOUTS, M., DONAHUE, K., SCHIRMER, M. D., IRIE, R. E., MOCKING, S. J. T., MCINTOSH, E. C., BEZERRA, R., KAMNITSAS, K., FRID, P., WASSELIUS, J., COLE, J. W., XU, H., HOLMEGAARD, L., JIMENEZ-CONDE, J., LEMMENS, R., LORENTZEN, E., MCARDLE, P. F., MESCHIA, J. F., ROQUER, J., RUNDEK, T., SACCO, R. L., SCHMIDT, R., SHARMA, P., SLOWIK, A., STANNE, T. M., THIJS, V., VAGAL, A., WOO, D., BEVAN, S., KITTNER, S. J., MITCHELL, B. D., ROSAND, J., WORRALL, B. B., JERN, C., LINDGREN, A. G., MAGUIRE, J. & ROST, N. S. 2019. Big Data Approaches to Phenotyping Acute Ischemic Stroke Using Automated Lesion Segmentation of Multi-Center Magnetic Resonance Imaging Data. *Stroke*, 50, 1734-1741.
- WU, S., ROBERTS, K., DATTA, S., DU, J., JI, Z., SI, Y., SONI, S., WANG, Q., WEI, Q., XIANG, Y., ZHAO, B. & XU, H. 2020. Deep learning in clinical natural language processing: a methodical review. *J Am Med Inform Assoc*, 27, 457-470.
- YOU, X., CAO, N., LU, H., MAO, M. & WANGA, W. 2019. Denoising of MR images with Rician noise using a wider neural network and noise range division. *Magn Reson Imaging*, 64, 154-159.
- YU, Y., XIE, Y., THAMM, T., GONG, E., OUYANG, J., HUANG, C., CHRISTENSEN, S., MARKS, M. P., LANSBERG, M. G., ALBERS, G. W. & ZAHARCHUK, G. 2020. Use of Deep Learning to Predict Final Ischemic Stroke Lesions From Initial Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Netw Open*, 3, e200772.
- YUKI, I., KAN, I., VINTERS, H. V., KIM, R. H., GOLSHAN, A., VINUELA, F. A., SAYRE, J. W., MURAYAMA, Y. & VINUELA, F. 2012. The impact of thromboemboli

histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33, 643-8.

- ZAIDAT, O. O., YOO, A. J., KHATRI, P., TOMSICK, T. A., VON KUMMER, R., SAVER, J. L., MARKS, M. P., PRABHAKARAN, S., KALLMES, D. F., FITZSIMMONS, B. F., MOCCO, J., WARDLAW, J. M., BARNWELL, S. L., JOVIN, T. G., LINFANTE, I., SIDDIQUI, A. H., ALEXANDER, M. J., HIRSCH, J. A., WINTERMARK, M., ALBERS, G., WOO, H. H., HECK, D. V., LEV, M., AVIV, R., HACKE, W., WARACH, S., BRODERICK, J., DERDEYN, C. P., FURLAN, A., NOGUEIRA, R. G., YAVAGAL, D. R., GOYAL, M., DEMCHUK, A. M., BENDSZUS, M., LIEBESKIND, D. S., CEREBRAL ANGIOGRAPHIC REVASCULARIZATION GRADING, C., GROUP, S. R. W. & FORCE, S. T. I. C. I. T. 2013. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*, 44, 2650-63.
- ZELENAK, K., KRAJINA, A., MEYER, L., FIEHLER, J., ESMINT ARTIFICIAL, I., ROBOTICS AD HOC, C., BEHME, D., BULJA, D., CAROFF, J., CHOTAI, A. A., DA ROS, V., GENTRIC, J. C., HOFMEISTER, J., KASS-HOUT, O., KOCATURK, O., LYNCH, J., PEARSON, E. & VUKASINOVIC, I. 2021. How to Improve the Management of Acute Ischemic Stroke by Modern Technologies, Artificial Intelligence, and New Treatment Methods. *Life (Basel)*, 11.
- ZHAO, C., SHAO, M., CARASS, A., LI, H., DEWEY, B. E., ELLINGSEN, L. M., WOO, J., GUTTMAN, M. A., BLITZ, A. M., STONE, M., CALABRESI, P. A., HALPERIN, H. & PRINCE, J. L. 2019. Applications of a deep learning method for anti-aliasing and super-resolution in MRI. *Magn Reson Imaging*, 64, 132-141.

10. Erklärung des Eigenanteils

Im Rahmen dieser Arbeit leistete ich einen wesentlichen Beitrag zur Publikation „Imaging-based prediction of histological clot composition from admission CT imaging“ (Hanning et al., 2021). Zu Beginn führte ich eine umfassende Literaturrecherche durch, um den aktuellen Stand der Forschung zu erfassen und die wissenschaftliche Fragestellung präzise einordnen zu können. Anschließend war ich maßgeblich an der Datenerhebung beteiligt, wobei ich die relevanten Informationen aus nativ CT- sowie CTA-Datensätzen extrahierte. Die Segmentierung der Thromben und die Erstellung der entsprechenden ROIs (Regions of Interest) erfolgten durch mich in enger Abstimmung mit dem Forschungsteam.

Die qualitative und quantitative Analyse der Datensätze wurde bildmorphologisch und histopathologisch in enger Zusammenarbeit mit Dr. med. Helge Kniep und Frau PD Dr. med. Uta Hanning durchgeführt. Gemeinsam mit Dr. med. Kniep und den weiteren Ko-Autor:innen war ich zudem an der Entwicklung und Programmierung des Machine Learning Tools beteiligt, das einen zentralen Bestandteil der Studie darstellt. Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte ebenfalls in Kooperation mit den Ko-Autor:innen.

Darüber hinaus war ich aktiv am Verfassen der Publikation beteiligt, wobei ich insbesondere die Ergebnisse und deren wissenschaftliche Einordnung mitgestaltete. Abschließend verfasste ich eigenständig diese Dissertationsschrift.

11. Eidesstaatliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

10.04.2025

Datum

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters.

Unterschrift

12. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei all jenen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben.

Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Uta Hanning bedanken. Ihre fachliche Expertise, Ihre Geduld, Ihre aufbauenden Worte und vor allem Ihre Unterstützung haben mir sehr geholfen, diese Promotion zu verwirklichen. Sie war und ist ein Vorbild für mich als Frau in der Forschung.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Jens Fiehler und meinen Kolleg:innen, insbesondere Helge Kniep, der mir mit seinen wertvollen Ratschlägen jederzeit zur Seite stand.

Ein großer Dank geht auch an meine Schwester Luisa Schulte, die mich jederzeit motiviert und unterstützt hat und mir auch als Fachkollegin zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die in jeglicher Form an dieser Arbeit beteiligt sind oder mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Herzlichen Dank.