

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Knauth)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die 4D-CT-Angiographie zur Bewertung der Thrombuslast bei Patienten
mit akutem ischämischem Schlaganfall**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Dorothea Schrader
aus
Rheine

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. P. Schramm

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einführung	1
1.1 Allgemeine Einführung: Schlaganfall	1
1.2 Spezielle Einführung: Neuroradiologische Diagnostik	3
2 Material und Methoden	10
2.1 Einführung in die Methodik	10
2.2 Technische Voraussetzungen	11
2.3 Bildbearbeitung	12
2.4 Patienten	14
2.5 Bewertung der Daten	17
2.6 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Angaben zum Patientenkollektiv	26
3.2 Interrater-Agreement-Analyse	28
3.3 Vergleich von 4D-CTA und spCTA	31
3.4 Validierung der Thrombuslänge	34
3.5 Weitere Analyse der Patienteninformationen	37
4 Diskussion	39
5 Zusammenfassung.....	47
6 Anhang.....	49
7 Literaturverzeichnis	51
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	61

Abkürzungsverzeichnis

A. = Arteria

ACI = Arteria carotis interna

ACM/MCA = Arteria cerebri media / middle cerebral artery

CBF = cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)

CBS = clot burden score

CBV = cerebral blood volume (zerebrales Blutvolumen)

CT = Computertomograph(ie)/-tomogramm

CTA = CT-Angiographie

HMCAS = hyperdense middle cerebral artery sign (hyperdenses Mediazeichen)

HU = Hounsfield unit

i.a. = intraarteriell

i.v. = intravenös

KM = Kontrastmittel

kV = Kilovolt

mAs = Milliamperesekunden

mm = Millimeter

ml = Milliliter

mRS = modified Rankin Scale

MRT = Magnetresonanztomograph(ie)/-tomogramm

MTT = mean transit time (mittlere Durchflusszeit)

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

NC-CT = non-contrast-CT (CT ohne Kontrastmittel)

NC-PCT= non-contrast-Perfusions-CT (Perfusions-CT ohne Kontrastmittel)

PCT = Perfusions-CT

ROI = region of interest (interessierende Region)

rtPA = recombinant tissue plasminogen activator

s = Sekunde

spCTA = single phase CTA (Einzelphasen-CTA)

TIA = transitorische ischämische Attacke

TICI Score= thrombolysis in cerebral infarction score

TMIP = temporal maximum intensitiy projection (zeitliche Maximumintensitätsprojektion)

VP-CT = Volumenperfusions-CT

1 Einführung

1.1 Allgemeine Einführung: Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung von enormer Bedeutung. So erleiden jährlich rund fünfzehn Millionen Menschen weltweit einen Schlaganfall. Ein Drittel der Betroffenen verstirbt in der Folge; ein weiteres Drittel behält dauerhafte Behinderungen zurück (MacKay et al. 2004). Nach Einschätzung der World Health Organization sind Schlaganfälle damit die zweithäufigste Todesursache (o.Verf., WHO Top 10 Causes of Death; Fact Sheet 2011).

Auch in hochentwickelten Ländern wie Deutschland spielt der Schlaganfall trotz sinkender Sterbeziffer nach wie vor eine wichtige Rolle. So belegte er in den letzten zehn Jahren regelmäßig einen vorderen Platz unter den zehn häufigsten Todesursachen (o.Verf., Bundesamt für Statistik Todesursachenstatistik 2001-2011). Die Inzidenz von Schlaganfällen ist mit Hilfe des Erlanger Schlaganfallregisters auf 182 pro 100 000 Einwohner (altersstandardisierte Rate anhand der deutschen Population 1994) zu schätzen (Kolominsky-Rabas et al. 1998).

Da bei zerebrovaskulären Erkrankungen vorwiegend Patienten im höheren Alter über 65 Jahren (o.Verf., Bundesamt für Statistik Diagnosestatistik der Krankenhäuser nach Alter für ICD I60-I69 Jahre 2000-2011) betroffen sind, gewinnt die Relevanz der Thematik aufgrund der demographischen Entwicklung zusätzlich an Bedeutung. Die Prävention, Behandlung und Rehabilitation von Patienten mit Schlaganfall stellt Medizin und Volkswirtschaft vor große Aufgaben. So gehen Berechnungen für 2004 davon aus, dass sich die jährliche finanzielle Belastung der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland durch erstmalige Schlaganfälle auf 7.1 Milliarden Euro beziffern lässt. In den kommenden 20 Jahren wird sich dieses Ausmaß finanzieller Belastung wohl noch drastisch erhöhen (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

Auch vor dem Hintergrund, dass der Schlaganfall noch immer der häufigste Grund für erworbene Behinderungen des Erwachsenen ist, wird deutlich, wie wichtig es ist, Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung und bestmöglichen Behandlung von Schlaganfallpatienten zu verfolgen und weiterzuentwickeln.

❖ **Klinische Zusammenhänge**

Der Begriff „Schlaganfall“ ist in der Bevölkerung auch den meisten medizinischen Laien geläufig. Hinter diesem Begriff verbergen sich allerdings verschiedene Definitionen und Ursachen. So wurde der Schlaganfall (englisch *stroke*) 1976 im Bulletin der World Health Organization als „sich rapide entwickelndes klinisches Zeichen einer fokalen (gelegentlich globalen) Störung der zerebralen Funktion; länger als 24 Stunden dauernd oder zum Tode führend und ohne andere offensichtliche Ursache als vaskulären Ursprungs“ definiert (Hatano 1976). Diese Definition schließt bewusst die vorübergehende Schlaganfallsymptomatik unter 24 Stunden Dauer, die sogenannte transitorisch ischämische Attacke (kurz TIA), aus. Mittlerweile wird empfohlen, auch diese kurz anhaltende Symptomatik aufgrund hoher assoziierter Risiken und teils Schlaganfall-positiver Bildgebung wie einen klassischen Schlaganfall zu behandeln (o.Verf., Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2012).

Als mögliche Ursachen für einen Schlaganfall kommen sowohl eine intrakranielle Blutung als auch eine Minderversorgung mit Blut (zerebrale Ischämie) in Betracht. Mit rund 80% ist der ischämische Schlaganfall die weitaus häufigste Form (Kolominsky-Rabas et al. 1998). Meist ist der Ursprung der Ischämie ein arterieller Verschluss mit hämodynamischer Wirksamkeit. Dieser führt über einen vorläufigen Funktionsverlust zu einem irreversiblen Untergang des nachgeschalteten Gewebes und somit letztendlich zum Infarkt. Die Symptomatik beim Schlaganfall kann dem betroffenen Areal entsprechend sehr vielfältig und individuell unterschiedlich ausfallen. Je nach Schweregrad oder beeinträchtigtem Gebiet können die Folgen bis zum Koma und mitunter lebensbedrohlichen Umständen reichen.

Der kausale Therapieansatz des Schlaganfalls basiert im Wesentlichen auf dem Bestreben, eine Reperfusion des ischämischen Areals zu erreichen. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. So umfassen die Behandlungsoptionen sowohl medikamentöse als auch interventionelle bzw. kombinierte Behandlungsmöglichkeiten.

Aktuell ist zur Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine intravenöse Lysetherapie mit rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) zugelassen. So wurde 1995 in der randomisierten und placebokontrollierten NINDS rtPA Stroke Study durch die i.v.-Lyse ein verbessertes 3-Monats-*outcome* gegenüber der Kontrollgruppe ermittelt (o.Verf., National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study 1995). Die Vorteile der Therapie für das Behandlungsergebnis sind durch weitere Studien bestätigt worden (Hacke et al. 1999). Allerdings ist bei der Gabe von rtPA ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Hämorrhagien zu beachten und in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen. Außerdem wurde gezeigt, dass der Erfolg der Lysetherapie maßgeblich durch das Zeitfenster beeinflusst wird (Hacke et al. 2004), wobei aktuell ein zeitlicher Rahmen von unter 4,5 Stunden als aussichtsreicher Standard angesehen werden kann (Hacke et al. 2008 sowie Wahlgren et al. 2008).

Die Entwicklung weiterführender Behandlungskonzepte ist in den vergangenen Jahren deutlich vorangeschritten. So hat beispielsweise die intraarterielle Lysetherapie, bei der eine hohe Dosis pro-Urokinase unmittelbar vor dem Verschluss appliziert werden kann, aussichtsreiche Ergebnisse für Patienten mit Verschluss der A.cerebri media im 6-Stunden-Zeitfenster erzielt (Furlan et al. 1999). Trotzdem bleiben die zum Teil zeitaufwendigen Prozeduren mangels randomisierter, kontrollierter Studien bis auf Weiteres erfahrenen Zentren und ausgewählten Patienten vorbehalten. Dies gilt für die intraarterielle Lyse ebenso wie für mechanische Thrombektomie-Systeme.

1.2 Spezielle Einführung: Neuroradiologische Diagnostik

In den letzten Jahren und Jahrzehnten haben sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Neuroradiologie maßgeblich weiterentwickelt. Als Primärdiagnostik bei Verdacht auf zerebrale Ischämie ist die native CT des Kopfes ohne Kontrastmittel (NC-CT = noncontrast-CT) schon seit längerer Zeit eine etablierte Methode. Mit Hilfe der NC-CT können wichtige Differentialdiagnosen des ischämischen Schlaganfalls überprüft werden. So ist

es vor Einleitung einer Lysetherapie essentiell, eine intrakranielle Blutung auszuschließen. Dies kann eine NC-CT mit hoher Sensitivität leisten.

Da die Dauer der Ischämie für das Ausmaß des irreversiblen Infarktes von großer Bedeutung ist, im Englischen prägnant als *time is brain* auf den Punkt gebracht, spielt die Früherkennung eine große Rolle. Außerdem sollte, wie oben geschildert, das Zeitfenster für eine etwaige Therapie möglichst klein gehalten werden. Letzendlich gilt es, die Physiologie des beeinträchtigten Areals bestmöglich zu erhalten oder wiederherzustellen. Innerhalb der ersten 12- 24 Stunden eindeutige Aussagen über Ischämie und Infarkt zu treffen, fällt mit Hilfe der NC-CT allerdings aufgrund eingeschränkter Sensitivität zum Teil schwer. So manifestieren sich Merkmale wie hypodense Infarktareale oft erst im Verlauf und mit zunehmender Infarktschwere (von Kummer et al. 2001). Frühe CT-Infarktzeichen wie das hyperdense Media Zeichen (*hyperdense middle cerebral artery sign = HMCAS*) oder verstrichene Sulci sind nicht bei jedem Schlaganfallpatienten sicher zu evaluieren (Moulin et al. 1996).

Aus diesem Grund ist in den vergangenen Jahren die diagnostische Routine um ein wichtiges Instrument bereichert worden: So konnte für die Perfusions-CT eine Verbesserung bei der Detektion von akuten Schlaganfällen gezeigt werden (Schramm et al. 2004 sowie Wintermark et al. 2005). Bei der Volumenperfusions-CT werden 30 konsekutive Spiral-CTs über einen Zeitraum von 45 Sekunden erhoben. In diesen 45 Sekunden wird die Passage eines Kontrastmittelbolus dokumentiert. Anhand der so akquirierten Daten ist es moderner Software möglich, Perfusionskarten des Gehirns zu erstellen, die dann die Perfusion und etwaige Abweichungen bzw. Unregelmäßigkeiten farbkodiert darstellen können. Grundlage dieser Berechnungen ist unter anderem, dass die Röntgenabschwächung der Gefäße proportional zur Menge des in ihnen enthaltenen Blutes bzw. dessen Kontrastmittelgehaltes ist.

Wichtige Parameter bei der Beurteilung der zerebralen Perfusion sind zerebrales Blutvolumen (*CBV= cerebral blood volume*), zerebraler Blutfluss (*CBF= cerebral blood flow*) und mittlere Durchgangszeit (*MTT= mean transit time*). Man unterscheidet so einen Infarktkern, in dem das Gewebe irreversibel geschädigt ist und untergehen wird von einer perifokalen Zone der Oligämie,

die unter Reperfusion ihre Funktion potenziell wieder aufnehmen kann, die sogenannte Penumbra (oder *tissue at risk* = gefährdetes Gewebe). Es konnte gezeigt werden, dass der Perfusions-CT eine Unterscheidung dieser beiden Zonen gelingt (Klotz und König 1999 sowie Wintermark et al. 2002). Dieser große Vorteil gegenüber der NC-CT ermöglicht eine spezifischere Therapie und Einschätzung des jeweiligen Patienten. So ist mit Hilfe der Perfusions-CT die Festlegung eines individuellen Zeitfensters und damit die Beantwortung der Frage nach dem mutmaßlichen Nutzen einer Rekanalisationstherapie ermöglicht worden.

Zusätzlich zur VP-CT enthalten moderne Schlaganfallprotokolle heute die CT-Angiographie (CTA). Diese CT-Angiographie ist eine Bildgebung der Hals- und Kopfgefäße, welche mittels eines intravenösen Kontrastmittelbolus dargestellt werden. Diese konventionelle Einzelphasen-CTA, im Folgenden als spCTA (single phase CTA) bezeichnet, dient der Lokalisation des Gefäßverschlusses und der Beurteilung des dazugehörigen Kollateralstatus, dem Ausschluss arterieller Dissektionen und der Beurteilung des Gefäßstatus hinsichtlich Arteriosklerose. Die so gewonnenen Informationen können im Anschluss eine Hilfe bei der Planung eines interventionellen Eingriffs, wie z.B. einer intraarteriellen Lyse, sein (Lev et al. 2001).

Da verschiedene Arbeiten - wie die von Esteban und Cervera (2004) oder die von Smith et al. (2003) - den Nutzen der Kombination aller drei beschriebenen Methoden zeigen konnten, haben NC-CT, Perfusions-CT und spCTA als sog. multimodales CT-Protokoll ihre Stellung in der Schlaganfall-Diagnostik etabliert. Im Vergleich zur multimodalen Magnetresonanztomographie, die ähnliche Informationen zur Verfügung stellt, hat die multimodale CT allerdings einige Vorteile (Schramm et al. 2004): So entfallen beispielsweise die Überprüfung etwaiger MRT-Kontraindikationen sowie die Berücksichtigung der besonderen physikalischen Eigenschaften des MRT. Besonders bei Notfällen ist die Computertomographie oft eine schnell realisierbare Alternative zur MRT. Nachteilig beim multimodalen CT-Protokoll im Gegensatz zur MRT ist allerdings die damit verbundene Strahlenexposition. Zusätzlich hat sich für die Diagnostik insbesondere kleiner lakunärer Infarkte die diffusionsgewichtete MRT als sehr

sensitiv erwiesen (Arboix et al. 1990 sowie Mullins et al. 2002). Trotzdem stellen die schnelle Erreichbarkeit, die schnelle Durchführbarkeit und die höhere Verfügbarkeit auch in kleineren Kliniken wesentliche Vorzüge der Computertomographie dar.

❖ **Rolle der Messung von Thrombusvolumen und -größe**

Zusätzlich zur multimodalen CT besteht die Möglichkeit einer diagnostischen invasiven Angiographie. Hierbei wird über die A.femoralis ein Katheter bis zu den Hals- und ggf. Kopfarterien vorgeführt. Eine diagnostische Kontrastmitteldarstellung kann mit der Option, unmittelbar an der Verschlusslokalisierung medikamentös oder mechanisch zu intervenieren, kombiniert werden. Da es sich bei diesen Techniken um invasive und aufwendige Verfahren handelt, gilt der Selektion von geeigneten Patienten ein besonderes Bemühen. In diesem Zusammenhang besteht ein großes Interesse daran, das Ausmaß des Thrombus genauer einzuschätzen, um dies ggf. als Selektionskriterium im Hinblick auf Erfolgsaussichten zu verwenden und ein individuell angepasstes System auszuwählen. Andererseits ist es wünschenswert, mit Hilfe der Thrombuslast weitere Aussagen über Infarkt-ausmaß und den mutmaßlichen Erfolg der Therapie zu treffen.

Im Jahr 2007 haben Qureshi et al. eine Studie zum Thrombusvolumen veröffentlicht. Die angiographische Darstellung des Thrombus erfolgte, indem sowohl am proximalen als auch am distalen Thrombusende ein Mikrokatheter platziert und Kontrastmittel injiziert wurde.

Eine weitere Möglichkeit zur Quantifizierung eines Thrombus ist dessen Messung mit Hilfe eines CT-Frühzeichens: dem hyperdensen Mediazeichen (HMCAS). Für Verschlüsse der A.cerebri media hat sich dieser hyperdense Arterienabschnitt als bildmorphologisches Korrelat des Thrombus erwiesen (Gács et al. 1983 sowie Leys et al. 1992).

Für NC-CT-Schichtdicken von 1,25 bzw. 2,5 mm konnten Riedel et al. (2010) zeigen, dass mit Hilfe des HMCAS eine korrekte Thrombusmessung gelingt. Referenzmethode war in dieser Arbeit die Messung der Kontrastmittellücke in der CT-Angiographie. Eine einfache Möglichkeit der Thrombusmessung ist der

von Puetz et al. (2008) eingeführte semiquantitative *clot burden score (CBS)* für die CT-Angiographie. Bei diesem Score werden zwischen 0 und 10 Punkte vergeben, wobei 10 Punkte äquivalent mit freier Durchgängigkeit und 0 Punkte äquivalent mit einem komplettem Verschluss aller Gefäße der anterioren Zirkulation einer Seite sind.

Eines der Hauptprobleme bei den beschriebenen Methoden ist die Darstellung der distalen Thrombusbegrenzung. So verschließt der Thrombus das Gefäß in vielen Fällen derart, dass weder Blut noch Kontrastmittel passieren können. Demnach zeigt auch der Bereich des Gefäßes, der eigentlich schon distal des Thrombus liegt, kein Kontrastmittel-Enhancement mehr und entzieht sich damit der Bildgebung. Bei kompletten Verschlüssen macht es dieses Problem oft unmöglich, zwischen lang- oder kurzstreckigen Thrombi zu unterscheiden. Häufig gelingt lediglich die Beurteilung des proximalen Thrombusendes. Eine Ausnahme hiervon stellen Patienten mit guten Kollateralen, bei denen die Kontrastmittelanreicherung retrograd erfolgen kann, dar. Durch die Rekontrastierung wird der Verschluss auf sein tatsächliches Ausmaß eingegrenzt. Qureshi et al. (2007) haben dieses Problem mit einer zweiten Kontrastmittelinjektion hinter dem distalen Thrombusende gelöst. Riedel et al. (2010) haben für ihre Studie Patienten mit gutem Kollateralstatus vorausgesetzt. Die Messung der Thrombusgrenzen mittels HMCAS kann ohne Kontrastmittel und bei schlechtem Kollateralstatus erfolgen. Ein Problem bleibt allerdings, dass bei Weitem nicht alle Patienten über ein HMCAS oder über gute Kollateralen verfügen (Paciaroni et al. 2011). Auch bietet sich nicht für jeden Patienten die Möglichkeit einer interventionellen zerebralen Angiographie an. Bei diesen Patienten bleibt die Frage nach der wahren Thrombuslast vorerst offen.



Abbildung 1: Hyperdenses Mediazeichen rechts

❖ ***Zielsetzung der Dissertation***

Gegenstand der Dissertation ist die Untersuchung von Verschlüssen der A.cerebri media bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

So sollen die Ergebnisse der Dissertation herausstellen, ob eine aus dem 4D-Perfusions-Datensatz generierte Angiographie (4D-CTA) einen Beitrag zur präzisen Darstellung des okkludierenden Thrombus und zur Thrombuslast liefern kann. Außerdem soll mit Hilfe des hyperdensen Mediazeichens überprüft werden, ob die 4D-CTA der konventionellen Einzelphasen-CTA hinsichtlich

Bestimmbarkeit und Bewertung des Thrombus und der Thrombuslänge überlegen ist.



Abbildung 2: Thrombusdarstellung in der 4D-CTA

2 Material und Methoden

2.1 Einführung in die Methodik

Eingangs soll an einem Kollektiv von 82 konsekutiven Patienten mit akutem Verschluss der A. cerebri media überprüft werden, ob die Einschätzung der Thrombuslast mittels *clot burden score* (Puetz et al. 2008) in der 4D-CTA und in der spCTA möglich ist. Durch eine Interrater-Agreement-Analyse wird die Objektivität des Messinstruments für beide Verfahren untersucht.

Im nächsten Schritt soll die Hypothese geprüft werden, ob ein Unterschied bei der Einschätzung der Thrombuslast zwischen 4D-CTA und der Referenzmethode (spCTA) besteht. Der Unterschied wird im Hinblick auf vier Variablen untersucht: Beurteilbarkeit, *clot burden score*, Erkennbarkeit der Thrombusgrenzen sowie die Messung der Thrombuslänge.

Der abschließende Teil dient dazu, diejenige Methode zu ermitteln, die das Thrombusausmaß präziser abbildet. Als Referenzmaß für das tatsächliche Thrombusausmaß wurde das hyperdense Mediazeichen gewählt und mit den Messungen in spCTA und 4D-CTA verglichen. Zusätzlich wird die Rolle des HMCAS im Bezug auf die Thrombuslast und die Zusammenhänge mit klinischen Bewertungsmaßstäben analysiert.

Tabelle 1: Übersicht über die Schritte bei der Untersuchung der Thrombuslast

<p>1. Interrater-Agreement Ist die Methode reliabel?</p>
<p>Variable: CBS Hypothese: Die Bestimmung der Thrombuslast ist Interrater-reliabel (als Maß für Objektivität).</p>
<p>2. Vergleich von spCTA und 4D-CTA Besteht ein Unterschied zwischen 4D-CTA und spCTA?</p>
<p>Variable: Beurteilbarkeit, CBS, distale Thrombusgrenze und Thrombuslänge Hypothesen: Die 4D-CTA unterscheidet sich von der spCTA hinsichtlich der Beurteilung, Bewertung und Eingrenzung der Thrombuslast.</p>
<p>3. Thrombuslast Ist dieser hypothetische Unterschied vorteilhaft bei der Annäherung an die tatsächliche Thrombuslast?</p>
<p>Variable: Länge des HMCAS, Thrombuslänge in spCTA und 4D-CTA Hypothese: Die Thrombuslänge in der 4D-CTA zeigt einen engeren Zusammenhang mit dem tatsächlichen Thrombusausmaß als die spCTA.</p>

2.2 Technische Voraussetzungen

Alle Untersuchungen wurden mit einem 128-Zeilen-Multidetektor Computertomographen der Firma Siemens durchgeführt (Siemens Definition AS +; Siemens Healthcare Sector, Forchheim, Germany). Zuerst erhielten alle Patienten ein NC-CT, daran anschließend ein Volumenperfusions-CT (VP-CT) und zuletzt die CT-Angiographie (spCTA).

❖ **Volumenperfusions-CT**

Die VP-CT-Datensätze entstanden jeweils aus 30 konsekutiven Spiral-CTs, erstellt mit einer zeitlichen Auflösung von 1,5 Sekunden, sodass die reine Untersuchungszeit 45 Sekunden betrug. Die räumliche Abdeckung der VP-CT lag bei 96 mm im der Z-Achse. Das jodhaltige Röntgenkontrastmittel (Imeron 400; Bracco Imaging, Konstanz, Germany) wurde mit 6 ml/s (insgesamt 36 ml, gefolgt von 30 ml Kochsalzspülung) antecubital intravenös injiziert. Die Röhrenspannung für die VP-CT waren 80 kV und der Röhrenstrom 200 mAs. Die Kollimation (Einblendung von Röntgenröhre und Detektor) betrug 2*64*0,6 mm.

❖ **spCT-Angiographie**

Bei der spCT-Angiographie wurde mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einem Referenzröhrenstrom von 120 mAs sowie einer Kollimation von 2*64*0,6 mm und einem Pitch (Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zur Schichtkollimation) von 0,6 gearbeitet. Die Rotationszeit betrug 0,3 Sekunden. Für die Kontrastmittelinjektion wurde ein biphasisches, bolusgetriggertes Protokoll von 65 ml (45 ml mit 6 ml/s; 15 ml mit 3 ml/s sowie anschließend 30 ml Kochsalzspülung) angewandt.

2.3 Bildbearbeitung

Alle Datensätze sind an einem Multimodality Workplace (Siemens Syngo Multimodality Workplace, syngo CT 2011 A) mit der kommerziellen Software „VPCT Neuro“, „InSpace“ sowie „3D“ nachbearbeitet worden.

❖ **Rekonstruktion der 4D-CTA**

Zur Erstellung der 4D-CT-Angiographie sind die Daten als zeitliche Maximumintensitätsprojektionen (*temporal maximum intensity picture; tMIP*) rekonstruiert worden. Die 4D-CTA verfügt über eine Schichtdicke von 1,5 mm bei einem Bildabstand von 1 mm. Zur Verbesserung der Beurteilbarkeit wurden eine Bewegungskorrektur und eine spezielle Rauschreduktion (Bruder und Raupach 2009) ausgeführt.

❖ Erläuterung zur Rekonstruktion der 4D-Angiographie als tMIP

Bei der zeitlichen Maximumintensitätsprojektion (tMIP) entsteht eine Rekonstruktion, bei der die Strukturen mit dem höchsten Dichtewert in eine Ebene projiziert werden. Die 30 Spiral-CT-Datensätze aus der 45 sekündigen Untersuchungszeit sind also zu einem Ergebnisdatensatz zusammengefasst, gefiltert nach der sowohl räumlich als auch zeitlich stärksten Röntgenabschwächung. Da die Gefäße durch das Kontrastmittel hohe Dichtewerte aufweisen, werden sie in diesen Rekonstruktionen besonders gut dargestellt. Diese zeitliche Fusion erlaubt eine Zusammenschau darüber, wo sich im Verlauf der gesamten Untersuchungszeit überall eine besonders hohe Dichte (z.B. Kontrastmittel) dargestellt hat. Umgebende Strukturen mit geringerer Dichte werden eher herausgefiltert. Das Ergebnis dieser Rekonstruktion ähnelt der konventionellen Einzelphasen-CTA. Die Besonderheit besteht allerdings darin, dass die Rekonstruktion aus den Volumenperfusionsdatensätzen erfolgt. Im Gegensatz zur spCTA spiegelt diese 4D-CT-Angiographie als zusätzliche Dimension die Zeit komprimiert wider.

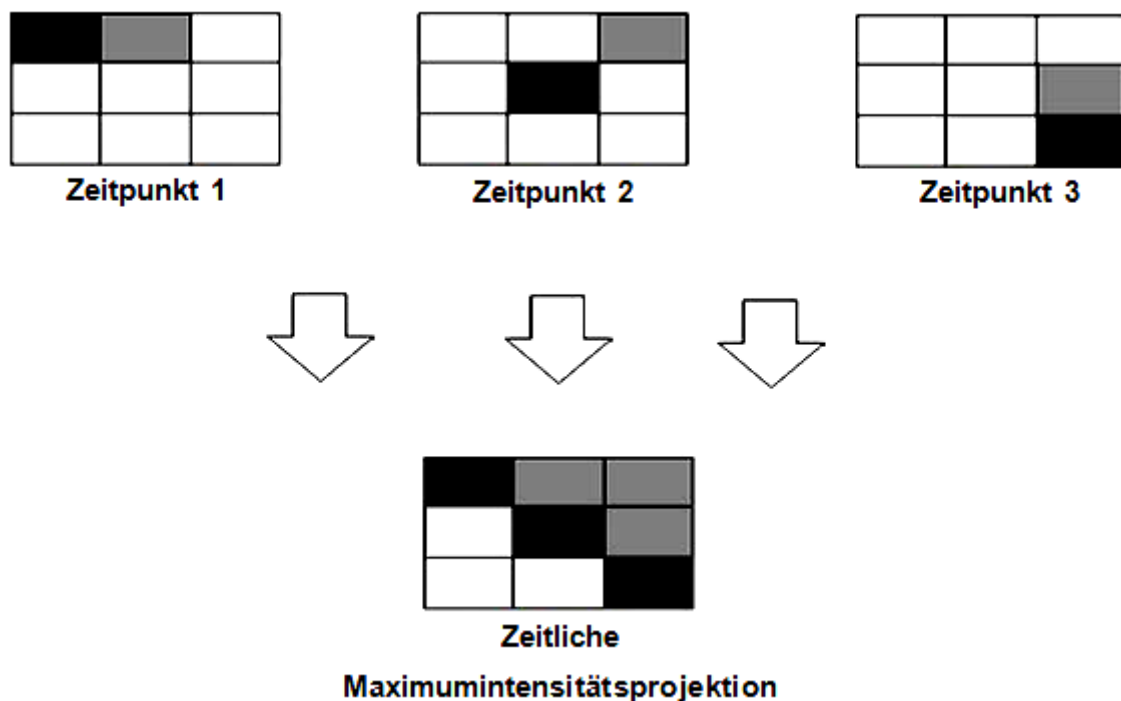


Abbildung 3: Prinzip der zeitlichen Maximumintensitätsprojektion (Schwarze Kästen repräsentieren Anteile mit hoher Dichte)

❖ ***NC-CT-Rekonstruktion zur Messung des hyperdensen Mediazeichens***

Für die Untersuchung des HMCAS wurden ausschließlich Spiral-CTs ohne Kontrastmittelanreicherung benötigt. Hierzu wurde der erste Spiral-CT-Datensatz der VP-CT verwendet. Dieser entsteht vor Anflutung des Kontrastmittels, ist also in diesem Punkt analog zur NonContrast-CT (NC-CT) eine NonContrast-PCT (NC-PCT). Diese NC-PCT weist eine Schichtdicke von 1,5 mm auf. Diese Schichtdicke konnte bei Riedel et al. (2010) als valide und sensitiv für die Detektion des hyperdensen Mediazeichens hervorgehoben werden.

❖ ***Rekonstruktion der spCTA***

Für unsere Messungen liegen Einzelphasen-CTA-Daten mit einer der 4D-CTA vergleichbaren Schichtdicke von 0,75 mm und einem Bildabstand von 0,4 mm vor.

Sowohl für die 4D-CTA als auch für die spCTA wurden zusätzlich koronare Rekonstruktionen als Maximumintensitätsprojektion mit einer Schichtdicke von 10 mm und 3 mm Bildabstand zur Zusammenschau mit spCTA und 4D-CTA erstellt. Für alle Patienten liegen also nun folgende Bildrekonstruktionen vor: eine native Rekonstruktion zur Beurteilung des hyperdensen Mediazeichens (NC-PCT), eine 4D-CTA sowie eine konventionelle spCTA bzw. die Maximumintensitätsprojektionen von 4D-CTA und spCTA.

2.4 Patienten

❖ ***Ein- und Ausschlusskriterien***

Für das Patientenkollektiv sind im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2012 konsekutiv alle Patienten mit CT-angiographisch belegtem Gefäßverschluss der ACM analysiert erwogen worden. Um den Verschluss zusätzlich zu validieren, sind nur Patienten, die eine interventionelle Angiographie erhalten haben oder ein HMCAS aufwiesen, eingeschlossen worden. Die Authentizität des HMCAS wurde auf verschiedene Kriterien hin überprüft (siehe unten). Zusätzlich musste von allen Patienten eine Volumenperfusions-CT mit einer Schichtdicke von 1,5

mm durchgeführt worden sein. Als Ausschlusskriterium wurde ein Pseudo-HMCAS sowie mangelnde Bildqualität aufgrund von Bewegungsartefakten oder schlechten Perfusionsverhältnissen (z.B. bei kardialer Beeinträchtigung) definiert. Das entsprechende Patientenkollektiv umfasste schließlich 82 Patienten.

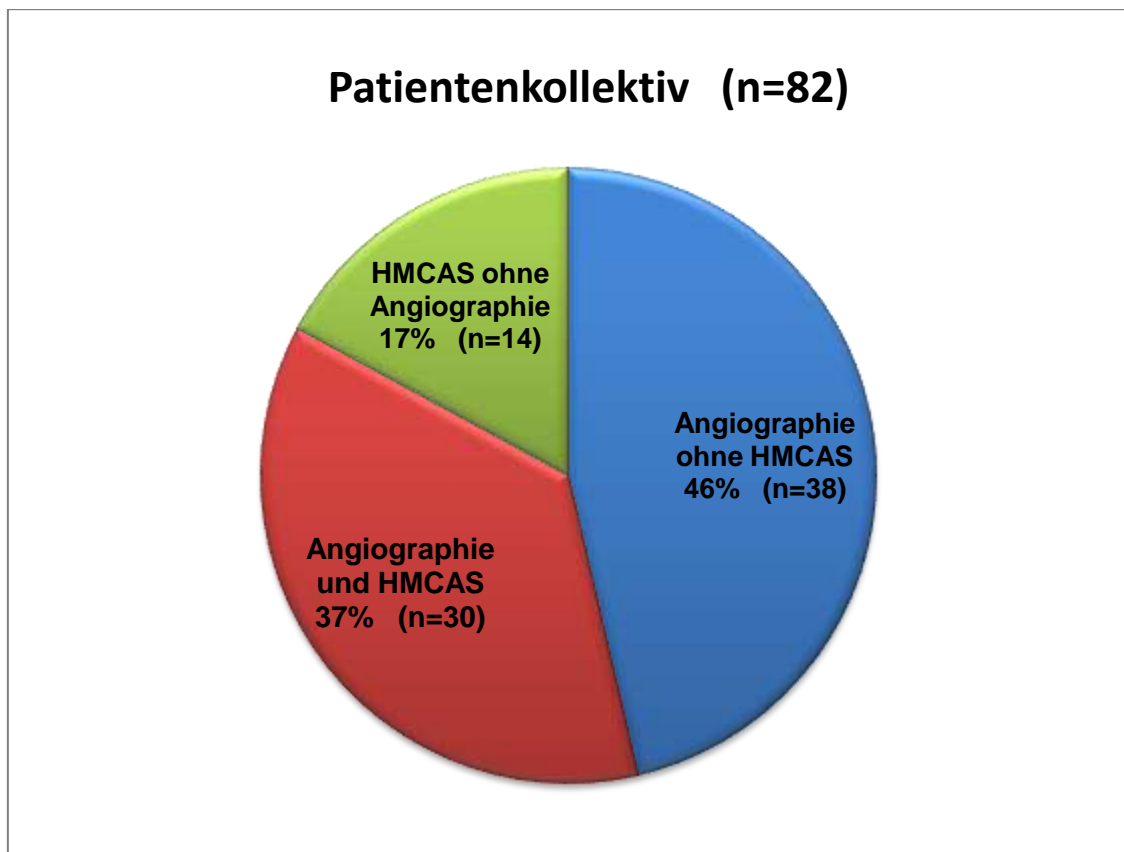


Abbildung 4: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (n=82)
Januar 2009 bis Februar 2012 mit CT-angiographischem Verschluss ACM Angiographie (n=68) <u>und bzw. oder</u> validiertes HMCAS (n=44, davon 14 ohne Angiographie) Volumenperfusions-CT 1,5 mm (rekonstruierte Schichtdicke)
Ausschlusskriterien (n=3)
mangelnde Bildqualität Kein echtes HMCAS und fehlende Angiographie

❖ **Validierung des hyperdensen Mediazeichens**

Im Jahr 2000 haben Koo et al. einen Ansatz zur Verifizierung eines „echten“ hyperdensen Mediazeichens veröffentlicht. Diese Kriterien haben wir auf unser Kollektiv übertragen. Demnach ist die A. cerebri media hyperdens, wenn ihre Dichte mindestens 43 HU (Hounsfield unit, Graustufenskala für die CT) beträgt. Außerdem muss die gemessene Dichte im betroffenen Gefäß in Relation zur nicht betroffenen Gegenseite gesetzt werden. Bei dieser sogenannten MCA-Ratio wird der durchschnittliche Hounsfield-Wert (innerhalb einer im Gefäß platzierten *region of interest*) für das betroffene Gefäß errechnet. Dieser wird dann durch den Wert des nicht betroffenen Gefäßes dividiert (HU-Wert der betroffenen MCA/HU-Wert der nicht betroffenen MCA). Das Ergebnis soll zur Verifizierung des hyperdensen Mediazeichens $> 1,2$ erreichen.

Desweiteren ist in der Literatur ein erhöhter Hämatokrit-Wert - durch Anhebung des Zellvolumens des Blutes - als Ursache für ein fälschlicherweise beschriebenes HMCAS berichtet worden (Rauch et al. 1993). Wir haben einen erhöhten Hämatokrit-Wert (entsprechend dem internen Labor der Universitätsmedizin Göttingen) als $> 51\%$ definiert. Alle in unserer Studie

ausgewiesenen HMCAS erfüllen die genannten Kriterien zur Echtheit.

Tabelle 3: „Echtes“ hyperdenses Mediazeichen (modifiziert und erweitert nach Koo et al. 2000)

Kriterien für ein echtes hyperdenses Mediazeichen:

- Densität des betroffenen Gefäßabschnittes > 43 HU
- MCA-Ratio >1.2
- Hämatokrit < 51 %

❖ **Weiterführende Informationen über die Patienten**

Zusätzlich zu unseren Messungen wurden für alle Patienten Geburtsdatum, Geschlecht und Patientennummer dokumentiert. Zur Validierung des HMCAS ist der Hämatokrit-Wert ermittelt worden. Desweiteren wurden Aufnahme-NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale, Skala zur Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls, siehe Tabelle 11 im Anhang) sowie mRS (modified Rankin Scale, Skala zur Beurteilung der Eigenständigkeit eines Patienten nach Schlaganfall, siehe Tabelle 12 im Anhang) erhoben. Die Zeit zwischen Einsetzen der Symptomatik und Bildgebung wurde ebenfalls miterfasst. Für die Patienten mit interventioneller Angiographie liegen Daten zur Dauer und zum Erfolg der Intervention vor. Einerseits wurde das radiologische *outcome* (Gefäßstatus nach der intraarteriellen Intervention) mittels sogenanntem TICI-Score (kurz für thrombolysis in cerebral infarction score, siehe Tabelle 13 im Anhang) dokumentiert. Gleichzeitig wurde zusätzlich das klinische Ergebnis mit Hilfe der mRS- und –NIHSS-Scores am Entlassungstag ermittelt.

2.5 Bewertung der Daten

Als Voraussetzung sind alle teilnehmenden Beurteilenden für die Ergebnisse der jeweils anderen verblindet worden.

❖ ***Interrater-Agreement-Analyse und Vergleich von spCTA und 4D-CTA***

An unserer Analyse haben ein Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie mit zwölf Jahren Berufserfahrung sowie ein neuroradiologischer Assistenzarzt mit zwei Jahren Berufserfahrung teilgenommen. 82 Patienten wurden dem jeweiligen Beurteilenden wie folgt anonymisiert und in willkürlicher Reihenfolge vorgestellt: Auf einem zweigeteilten Bildschirm wurden entweder eine 4D-CT-Angiographie mit dazugehöriger koronarer MIP-Rekonstruktion oder alternativ eine spCT-Angiographie sowie die dazugehörige koronare MIP-Rekonstruktion dargestellt. Somit haben zwei Ärzte jeweils eine Liste von 164 Fällen beurteilt.

Pro Fall sollten folgende Kategorien angegeben werden: Beurteilbarkeit hinsichtlich Bildqualität bei der Abbildung des Verschlusses [0:nicht beurteilbar, 1:schlecht, 2:mittel, 3:gut], *clot burden score* [0-10] und Sichtbarkeit der distalen Thrombusgrenze [0: nicht sichtbar; 1: sichtbar].

Der *clot burden score* wurde entsprechend Puetz et al. (2008) angegeben: 10 Punkte sind als kompletter Verschluss aller genannten Gefäße zu interpretieren wobei wiederum 0 Punkte gleichbedeutend mit keinem detektierbaren Verschluss sind. Für die vom Verschluss betroffene Hemisphäre wurden jeweils 2 Punkte für das proximale M1-Segment sowie für das distale M1-Segment der A. cerebri media und für die supraklinoidale A. carotis interna vergeben (hierfür 6 von 10 Punkten). Mit einem Punkt wurde das A1-Segment der A. cerebri anterior, die infraklinoidale A. carotis interna und je zwei M2-Äste der A. cerebri media bewertet (hierfür die übrigen 4 von 10 Punkten). Partielle Kontrastmittellücken sind als durchgängig bewertet worden und haben somit 0 Punkte erhalten.

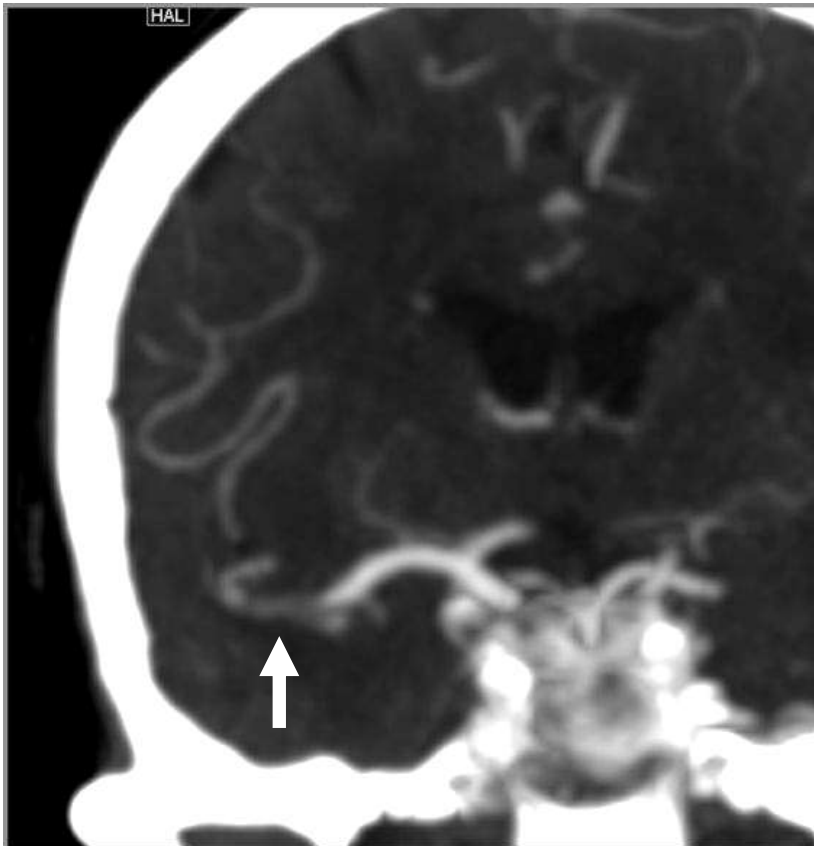


Abbildung 5:
Partielle
Kontrastmittel-
lücke bei
vorhandener
Rest-
kontrastierung

Zur Analyse der Thrombuslänge wurden beide Auswerter gebeten, die Länge der Kontrastmittel-Aussparung in Millimetern anzugeben. Diese Länge konnte nur bei sichtbarer distaler Thrombusgrenze beziffert werden. Sofern die Kontrastmittellücke sich über einen Bereich erstreckte, der bei normalem Gefäßverlauf Krümmungen aufweisen würde, wurde eine gekrümmte Messung mit Annäherung an den ausgesparten Gefäßverlauf vorgenommen. Bei Patienten, die mehrere isolierte Verschlüsse aufwiesen, wurde nur derjenige Verschluss gemessen, der die A. cerebri media betrifft. Bei Patienten mit kombinierten Verschlüssen der ACI/ACM sind die Beurteilenden gebeten worden, sowohl den gesamten Thrombus als auch den ausschließlichen ACM-Anteil des Thrombus anzugeben.

Tabelle 4: Kriterien zur Beurteilung von 82 spCT-Angiographien und 82 4D-CT-Angiographien durch zwei Neuroradiologen

Beurteilungskriterien:
<ul style="list-style-type: none">- Beurteilbarkeit 0-3 [0:nicht beurteilbar, 1:schlecht, 2:mittel, 3:gut]- <i>clot burden score</i> 0-10 [0: kein Verschluss, 10:kompletter Verschluss]- Sichtbarkeit der distalen Thrombusgrenze 0/1 [0: nicht sichtbar; 1: sichtbar].- Länge der Kontrastmittel-Aussparung [in Millimetern falls messbar]

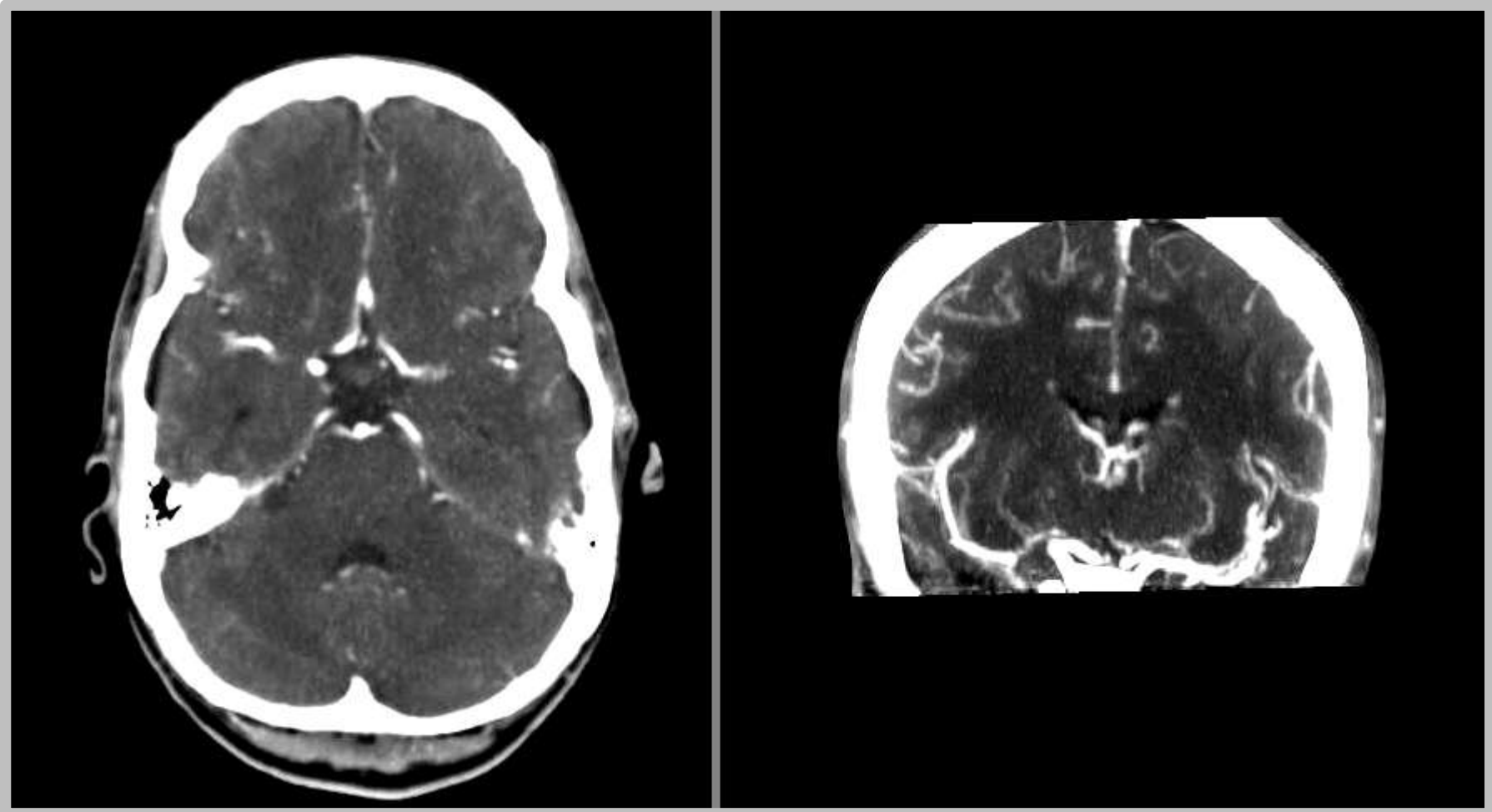


Abbildung 6: Darstellung des Beurteilungsmonitors am Beispiel der 4D-CTA-Untersuchung (4D-CTA links mit dazugehöriger MIP-Rekonstruktion rechts)

❖ **Analyse des HMCAS**

Zur weiteren Analyse der Thrombuslänge wurde die Länge des HMCAS gemessen. Alle Messungen sind mit Hilfe der ersten fünf Noncontrast-Spiralen aus dem Perfusionsdatensatz durchgeführt worden (NC-PCT).

Für die HMCAS-Analyse wurde die CT Volumen Software (syngo ® Volumen) verwendet. Hierbei wurde eine *region of interest* (ROI) um den Bereich des HMCAS eingetragen. Diese ROI diente dem Zweck, die Messung ausschließlich auf das interessierende Areal einzugrenzen. Dann wurde ein repräsentativer Teil des HMCAS ausgewählt und ein sog. *seeded region growing* angewandt. Bei diesem Verfahren wird der ausgewählte Anteil als Referenz für die Segmentation festgelegt. Diese Segmentation wurde mit einem Schwellenwert von 50-100 HU durchgeführt. Die beschriebene Vorgehensweise hat sich in unserer Studie als beste Methode erwiesen, um ausschließlich den Thrombus zu selektieren. Die Schwellenwerte haben demnach kein weiteres Hirnparenchym unabsichtlich eingeschlossen. Abschließend wurde die Erfassung der exakten Thrombusgrenzen in den drei Ebenen überprüft und ggf. manuell angeglichen. Diese Methode ist auch von Kim et al. (2008) in ähnlicher Weise durchgeführt worden.

Entlang der Achse dieses halbautomatisch selektierten Thrombus wurde mit Hilfe eines Tools zur Längenmessung (InSpace 3D-Software) die Länge des HMCAS ermittelt.

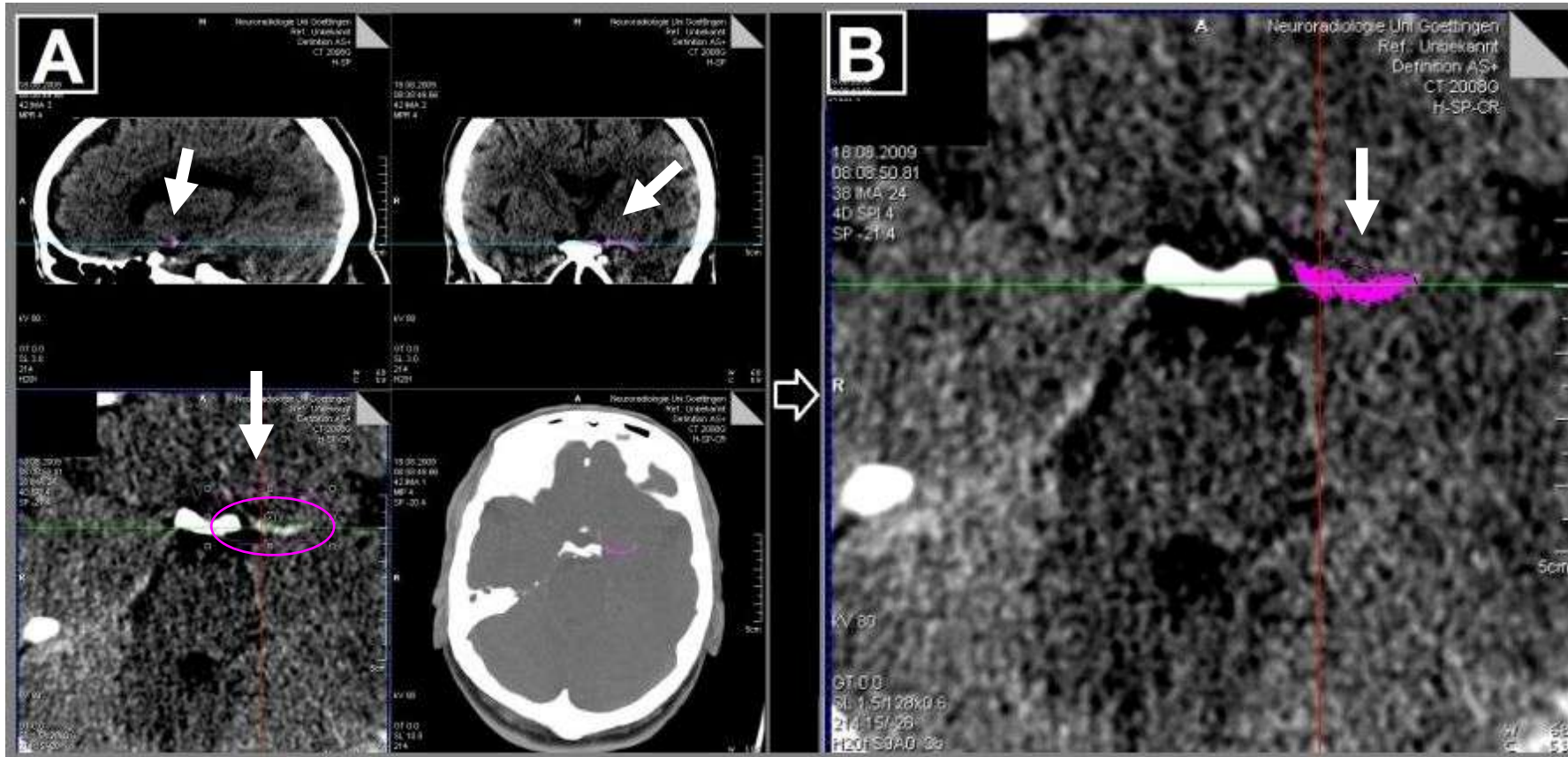


Abbildung 7: Thrombusdetektion mit Hilfe der CT Volumen Software (syngo® Volumen)

A = region of interest

B = segmentierter Thrombus

2.6 Statistische Analyse

Alle statistischen Tests sind mit der Software „MedCalc“ Version 12.3.00 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) durchgeführt worden.

❖ *Interrater-Agreement*

Für die Interrater-Agreement-Analyse wurden die Rangkorrelationen (in Form von Spearmans Rho) erfasst. Außerdem wurde in unserer statistischen Analyse zusätzlich das quadratisch gewichtete Kappa angegeben. Es stellt eine Modifikation des ungewichteten Kappa dar, bei dem den Abweichungen unter den Beurteilenden ein Faktor zugeordnet wird (für die Faktoren beim quadratischen gewichteten Kappa siehe Tabelle 14 im Anhang). Ein perfektes Agreement würde einen Kappa-Wert von 1 annehmen.

❖ *Vergleich von 4D-CTA und spCTA*

Um die Gemeinsamkeiten und Unterschiede von 4D-CTA und spCTA herauszustellen, sind die Messreihen der 82 Patienten mit Hilfe verschiedener statistischer Tests untersucht worden.

McNemar-Test

So wurde für die Frage, ob die distale Thrombusgrenzen in der spCTA und in der 4D-CTA identisch oft gesehen werden kann, der McNemar-Test ausgewählt. Dieser Test untersucht mit Hilfe einer Vierfeldertafel, ob in verbundenen Stichproben (distales Thrombusende in der spCTA und 4D-CTA: Ja oder Nein) eine bestimmte Merkmalsausprägung häufiger ist.

Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben

Um den *clot burden score* in 4D-CTA und spCTA zu vergleichen, wurde zuerst der Median aus den Ergebnissen beider Rater errechnet. Anschließend wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben, der auf der Berechnung von positiven und negativen Differenzen der gepaarten Werte basiert (Weiß 1999), die Analyse der Kategorie CBS sowie Beurteilbarkeit durchgeführt.

Mann-Whitney-U-Test

Der U-Test für unverbundene Stichproben ist in der Lage, Unterschiede zwischen Gruppen herauszustellen. Bei unserer Datenanalyse wurde er zum Beispiel genutzt, um diejenigen Patienten ohne HMCAS mit denjenigen Patienten mit HMCAS zu vergleichen. Für kleine p-Werte $< 0,05$ kann ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen angenommen werden.

❖ **Analyse der Thrombuslänge**

Für Analyse der Thrombuslänge wird die Längenmessung des HMCAS als Referenzmethode vorausgesetzt. Zum einen soll mit Hilfe der Intraclass-Correlation die Korrelation von Kontrastmittellücke (in 4D-CTA und spCTA) und HMCAS verglichen werden.

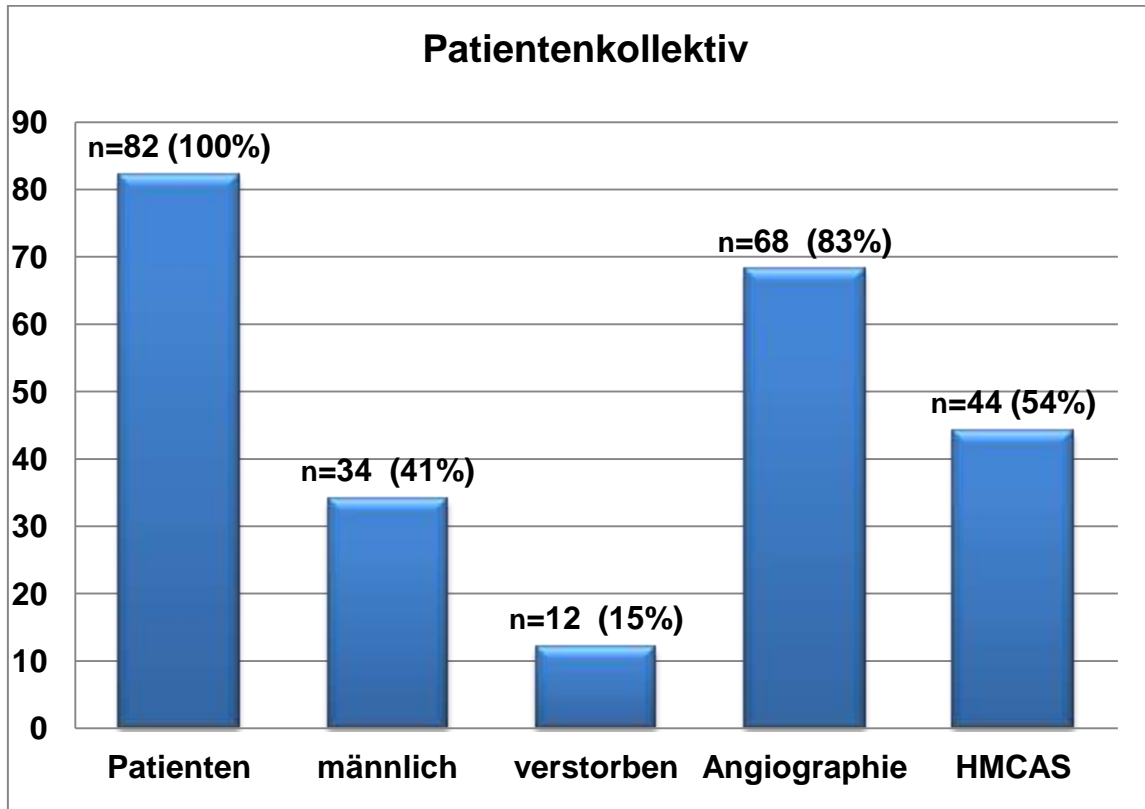
Zusätzlich wurde auf eine von Bland und Altman (1986) entwickelte Darstellung verwendet; ein sog. Bland-Altman-Diagramm. Mit Hilfe eines Bland-Altman-Diagrammes lassen sich zwei Messmethoden adäquat miteinander vergleichen (Grouven et al. 2007). Bei diesem Diagramm wird die Differenz beider Messmethoden auf der y-Achse gegen die Mittelwerte beider Messmethoden auf der x-Achse dargestellt. Die Graphik stellt die Einzelmessungen als Punkt dar und gibt Informationen über die durchschnittliche Differenz beider Messmethoden. Messungen, die perfekte Übereinstimmung zeigen, hätten demnach eine durchschnittliche Differenz von 0. Zusätzlich werden im Bland-Altman-Diagramm sog. *limits of agreement* (deutsch: Übereinstimmungsgrenzen) angegeben. Liegen oberes und unteres *limit of agreement* nahe bei einander, messen beide Messmethoden umso genauer denselben Wert.

3 Ergebnisse

3.1 Angaben zum Patientenkollektiv

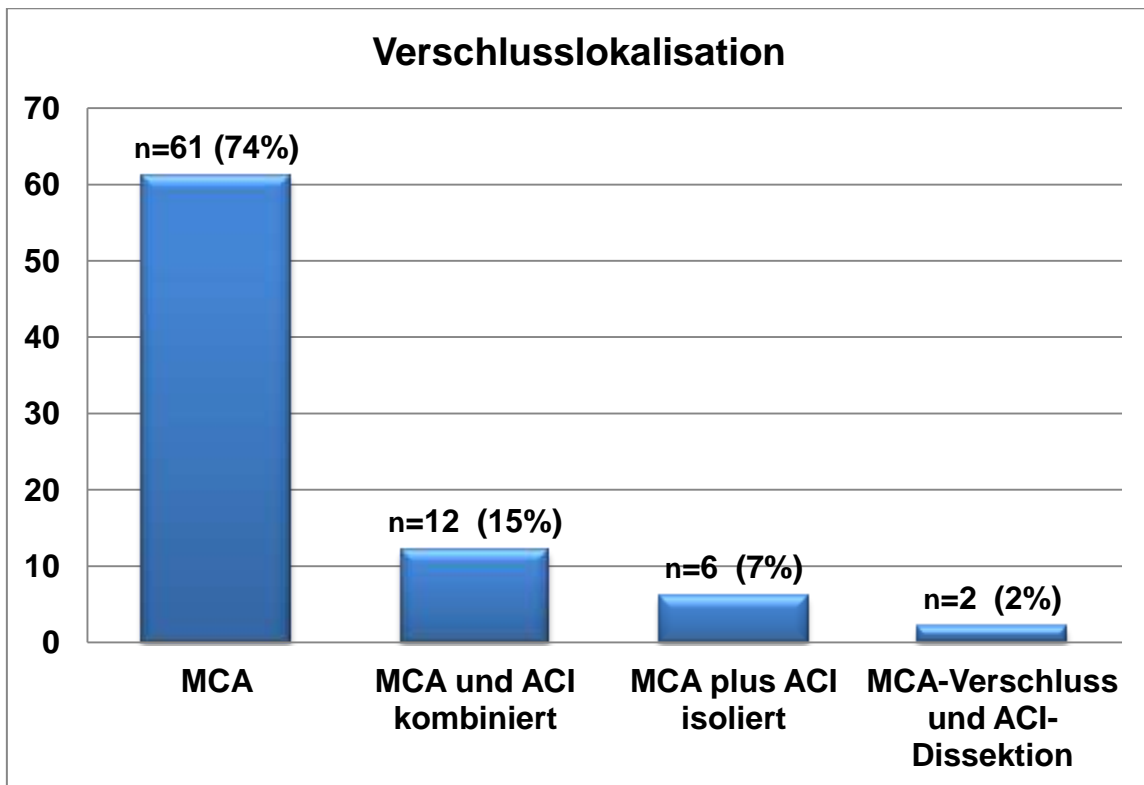
In die Analyse wurden insgesamt 82 Patienten eingeschlossen, davon waren 34 (41%) männlich. Die Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von 73 Jahren (Spannweite 30-94) auf. Der Aufnahme-NIHSS-Wert der Patienten bewegte sich zwischen 6 und 28 (Median: 16). Der Entlassungs-NIHSS-Wert betrug zwischen 1 und 31 (Median 9), wobei 12 (15%) Patienten noch während des Krankenhausaufenthalts verstorben sind. Korrespondierend dazu betrug der mediane modified Rankin Scale-Wert bei Entlassung 4 (0-6). Der Zeitraum von Beginn der Symptomatik bis zur Bildgebung konnte für 77 Patienten mit 8 bis 624 Minuten (im Median 138) beziffert werden. 68 (83%) der Patienten haben in der Abteilung Neuroradiologie UMG eine Angiographie erhalten. 44 (54%) Patienten verfügten über ein HMCAS und standen somit für die Validierung der Thrombuslänge zur Verfügung.

Tabelle 5: Informationen zum Patientenkollektiv



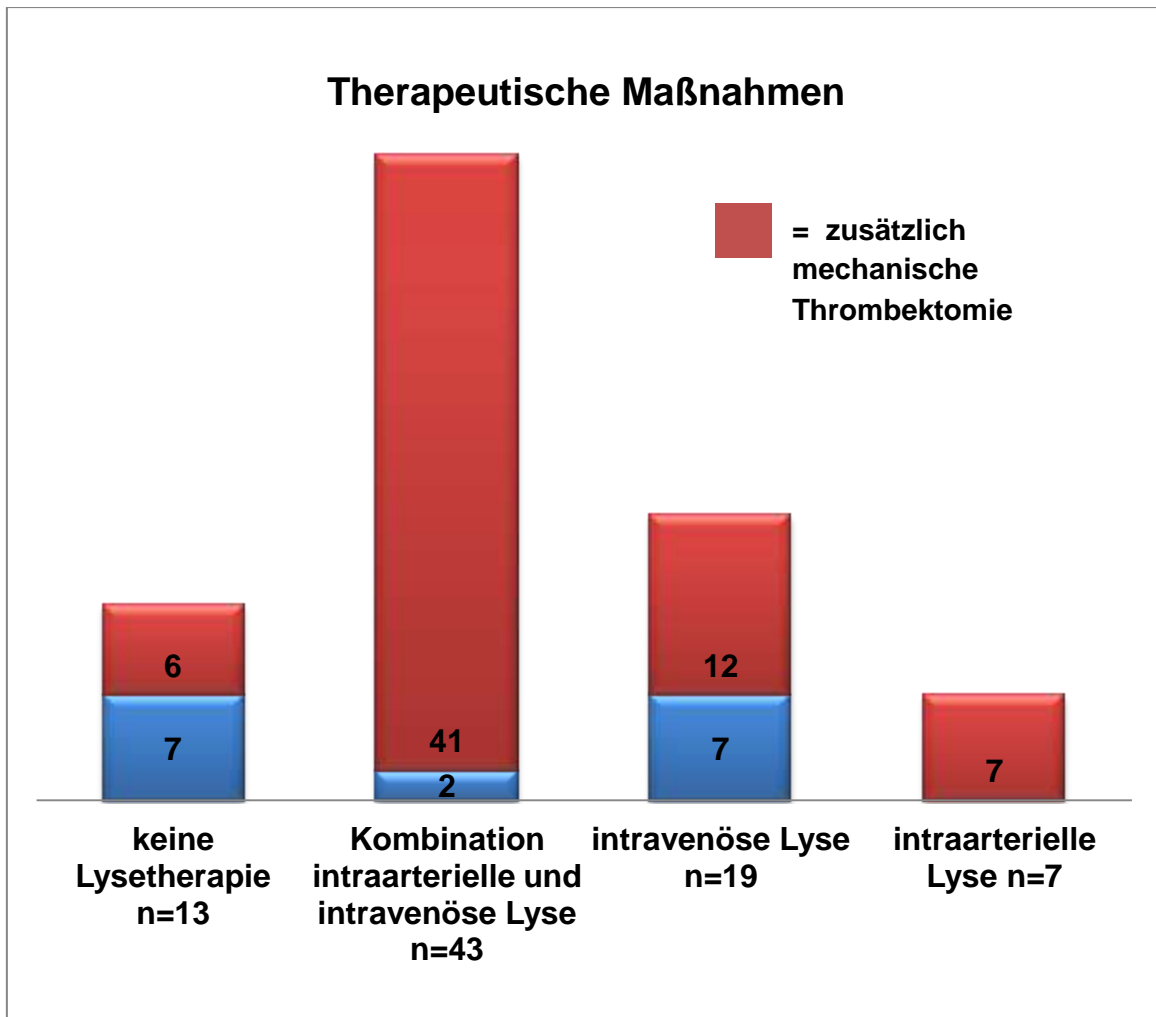
Für 81 Patienten konnte der Verschluss der A. cerebri media evaluiert werden. In einem Fall wurde ein (vor-)beschriebener Verschluss eines insulären M2-Astes mit echtem HMCAS sowohl in der spCTA als auch in der 4D-CTA von beiden Auswertern als durchgängig (CBS 10) bewertet. Als Ursache hierfür kann eine partielle Kontrastmittellücke, welche sich der Bewertung mittels *clot burden score* entzieht, angesehen werden (siehe Abb. 5). Bei 12 der Patienten erstreckte sich der Verschluss der ACM ebenfalls auf die ACI, wohingegen 6 Patienten einen zusätzlichen isolierten Verschluss der zervikalen ACI aufwiesen. Bei 2 der Patienten lag zusätzlich noch eine Dissektion der ACI vor.

Tabelle 6: Informationen über die Lokalisation des Verschlusses



65 Patienten sind während der Intervention mittels mechanischer Thrombektomie, davon 13 zusätzlich mit einem intraluminalen Stent, behandelt worden. 13 Patienten haben keine Form von Lysetherapie erhalten. 43 Patienten sind sowohl intravenös als auch intraarteriell lysiert worden und 19 Patienten wurden ausschließlich mit intravenöser Lyse therapiert. Außerdem sind 7 Patienten mit einer rein intraarteriellen Lyse versorgt worden.

Tabelle 7: Informationen über die Therapie der Patienten



3.2 Interrater-Agreement-Analyse

Die Übereinstimmung beider Rater (englisch für Beurteilende) beim *clot burden score* wurde jeweils für spCTA und 4D-CTA berechnet.

Diese Übereinstimmung kann für die spCTA als Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman mit 0,77 ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 0,66 - 0,84) angegeben werden. Das gewichtete Kappa zeigt für die spCTA einen Wert von 0,79 (Standardfehler 0,04, 95%-Konfidenzintervall 0,70 - 0,88), was mit Hilfe der 1977 von Landis und Koch definierten Standards als wesentliche Übereinstimmung (*substantial agreement*) gewertet werden kann.

Für die 4D-CTA beträgt der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,80 ($p < 0,0001$, 95%-Konfidenzintervall 0,71 - 0,87) und das gewichtete Kappa 0,82 (Standardfehler 0,03, 95%-Konfidenzintervall 0,75 - 0,89). Eine Überein-

stimmung von einem Kappa-Wert > 0.8 wird bei Landis und Koch (1977) als fast perfekte Übereinstimmung (*almost perfect agreement*) eingeschätzt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Interrater-Agreement-Analyse

spCTA	4D-CTA
Rangkorrelationskoeffizient: 0,77 Quadratisch gewichtetes Kappa: 0,79	Rangkorrelationskoeffizient: 0,80 Quadratisch gewichtetes Kappa: 0,82
➤ <i>substantial agreement</i>	➤ <i>almost perfect agreement</i>

Im Folgenden sollen zusätzlich zwei Punktediagramme die Ergebnisse verdeutlichen. Jeder Punkt stellt eine Einzelmessung dar. Auf der y-Achse wird der CBS-Score angegeben, auf der x-Achse werden die jeweiligen Rater einzeln dargestellt.

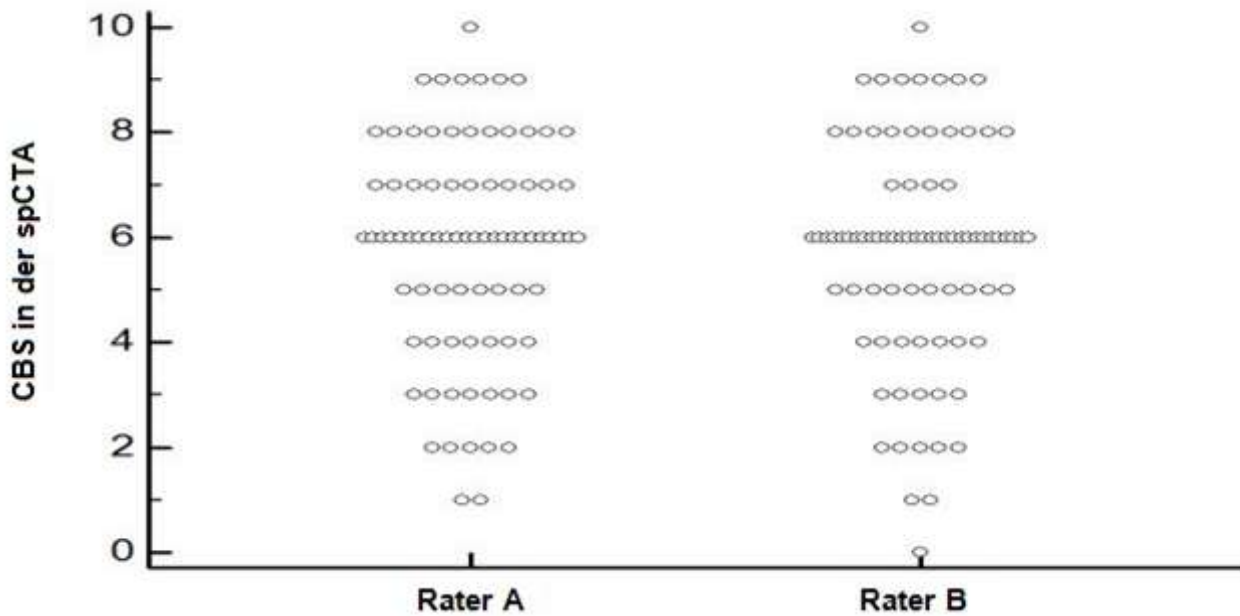


Abbildung 8: Punktediagramm zum Interrater-Agreement für die spCTA (1 Punkt = 1 Messung)

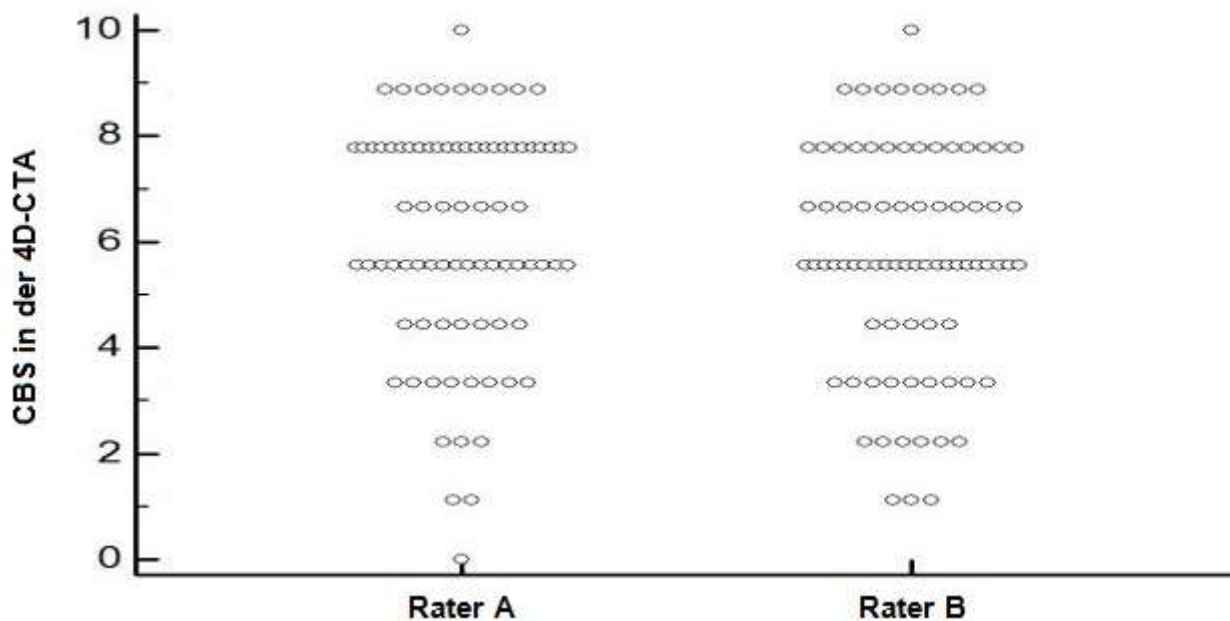


Abbildung 9: Punktediagramm zum Interrater-Agreement für die 4D-CTA (1 Punkt = 1 Messung)

3.3 Vergleich von 4D-CTA und spCTA

Zuerst wurde die Beurteilbarkeit des Verschlusses in 4D-CTA und spCTA untersucht. Der Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben hat für beide Verfahren eine gute Beurteilbarkeit für die Bildqualität bei der Abbildung des Verschlusses (Median in der 4D-CTA 3 und Median in der spCTA 3, wobei 3 = gute Beurteilbarkeit) ohne signifikanten Unterschied gezeigt ($p=0,264$). Sowohl in der 4D-CTA als auch in der spCTA war die Bildqualität also im Median als „gut beurteilbar“ bewertet worden.

Als nächster Schritt wurde die Erkennbarkeit der distalen Thrombusgrenze analysiert. Hier konnte im McNemar-Test ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,0001$) festgestellt werden. Wie man anhand der Vierfeldertafel ablesen kann, ist die distale Thrombusgrenze in der 4D-CTA in 62 Fällen, in der spCTA hingegen nur in 38 Fällen sichtbar gewesen.

Tabelle 9: 4-Felder-Tafel für die Erstellung des McNemar-Tests (distales Ende nicht sichtbar= 0, distales Ende sichtbar = 1)

		4D-CTA		
		0	1	
spCTA	0	17	27	44 (53,7%)
	1	3	35	38 (46,3%)
		20 (24,4%)	62 (75,6%)	82

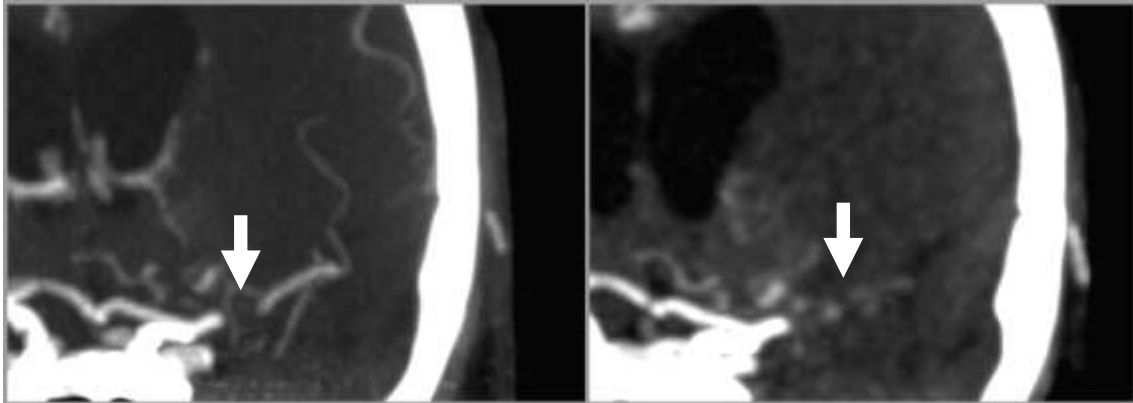


Abbildung 10: Vergleich der Sichtbarkeit der distalen Thrombusgrenze in 4D-CTA (links) und spCTA (rechts)

Die Analyse der *CBS*-Werte wurde ebenfalls mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied für spCTA und 4D-CTA gezeigt werden ($p < 0,0001$). Der Median bei der 4D-CTA betrug 7 (Spannbreite 2-10, 95%.Konfidenzintervall 6 - 7). Im Gegensatz dazu wurde der *CBS* in der spCTA im Median mit 6 (Spannbreite 1-10, 95%.Konfidenzintervall 6 - 7), die Thrombuslast demnach höher, bewertet. In 51 Fällen wurde der *CBS* in spCTA und 4D-CTA einheitlich (Differenz < 1 Punkt) beurteilt. Die größte Differenz bei der Bewertung desselben Patienten betrug 4 *CBS*-Punkte. In 28 Fällen wurde die Thrombuslast in der spCTA höher (Differenz um > 1 Punkt) als in der 4D-CTA eingeschätzt, umgekehrt waren es 3 Fälle.

Tabelle 10: Beurteilung der Thrombuslast mittels *clot burden score*

spCTA	4D-CTA
Median- <i>CBS</i> : 6 95%.Konfidenzintervall 6 – 7	Median- <i>CBS</i> : 7 95%.Konfidenzintervall 6 - 7
➤ Signifikanz: $p < 0,0001$	

Diesen Zusammenhang stellt auch das nachfolgende Box-Whisker-Diagramm noch einmal dar. In der Box befinden sich die mittleren 50% der Werte, der horizontale Strich gibt den Median an. Die Ausläufer der Box, die sog. *whisker* (deutsch: Schnurrhaare) stellen oberes und unteres Quartil mit den dazugehörigen Minimal- und Maximalwerten dar.

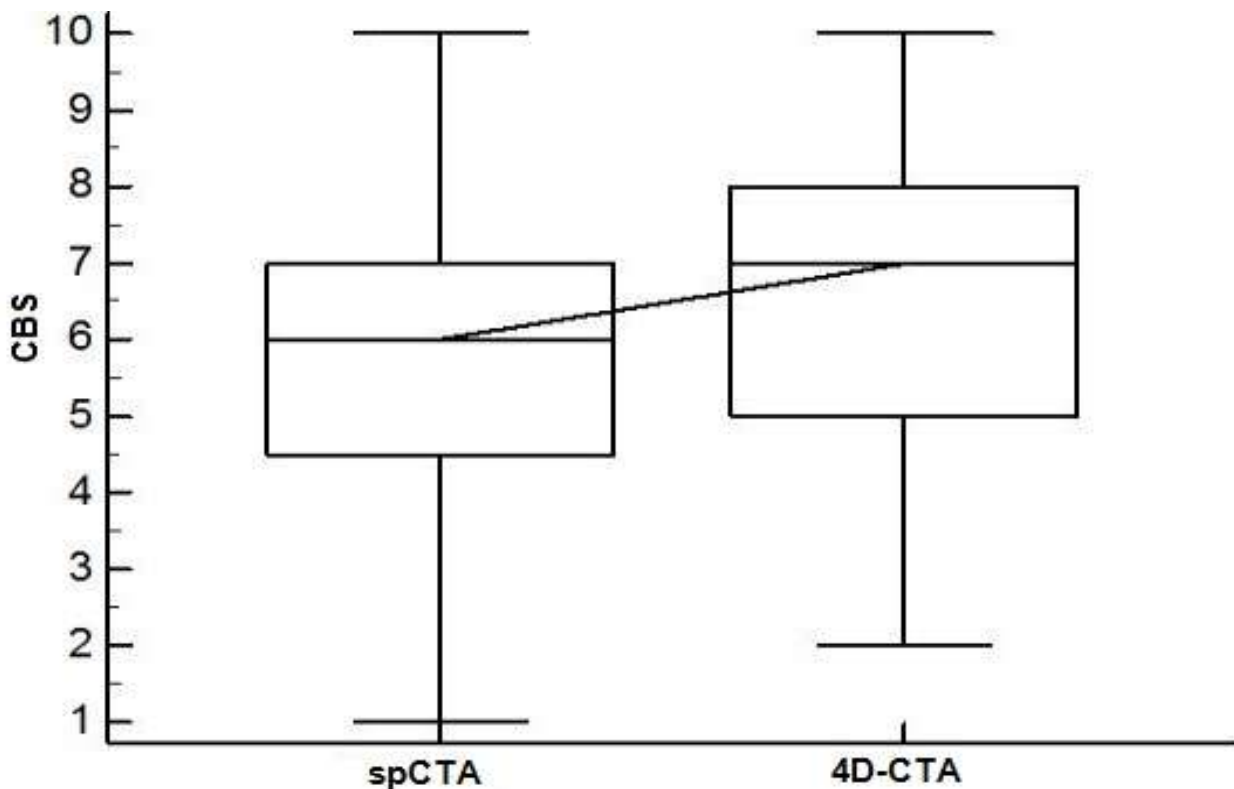


Abbildung 11: Box-Whisker-Plot für die Analyse des CBS

❖ Vergleich der Thrombuslänge in spCTA und 4D-CTA

Der Vergleich der Thrombuslänge für spCTA und 4D-CTA konnte die geschilderten Ergebnisse für den *clot burden score* bestätigen. So zeigte der Wilcoxon-Test auch für die Thrombuslänge einen signifikanten Unterschied ($p=0,0005$) zwischen spCTA und 4D-CTA. Anhand der spCTA wurde die Thrombuslänge im Median auf 16 mm (95%-Konfidenzintervall 12,6 - 19,8) und anhand der 4D-CTA auf 13,6 mm (95%-Konfidenzintervall 11,1 - 15,7) geschätzt. Somit wird der Thrombus mit Hilfe der 4D-CTA in Analogie zu den Ergebnissen beim *clot burden score* geringer eingeschätzt.

3.4 Validierung der Thrombuslänge

Um den Thrombus genauer zu beschreiben ist bei den 44 Patienten mit HMCAS eine Analyse des Thrombusvolumens durchgeführt worden. Dieses Volumen lag durchschnittlich bei 0,15 Kubikzentimetern (Spannbreite 0,1-0,56 und Standardabweichung 0,11). Im Durchschnitt wies das HMCAS eine Dichte von 59 HU (Spannbreite 52-69, Standardabweichung 3) auf.

Die Länge des Thrombus (gemessen als HMCAS) reichte von 1,1 bis 63,4 mm (Durchschnitt 18 und Standardabweichung 12,7). Die Länge des HMCAS (n=44) wurde in Zusammenschau mit der Kontrastmittellücke (im Bereich der ACM) in der 4D-CTA und der spCTA analysiert. Die distale Thrombusbegrenzung in der spCTA wurde bei 29 Patienten mit gleichzeitig vorhandenem HMCAS detektiert. Für die 4D-CTA konnte die Thrombusgrenze in 36 Fällen gemessen werden. 4D-CTA und spCTA haben sich im Einzelfall bei der Thrombusbemessung um bis zu 16,5 mm unterschieden.

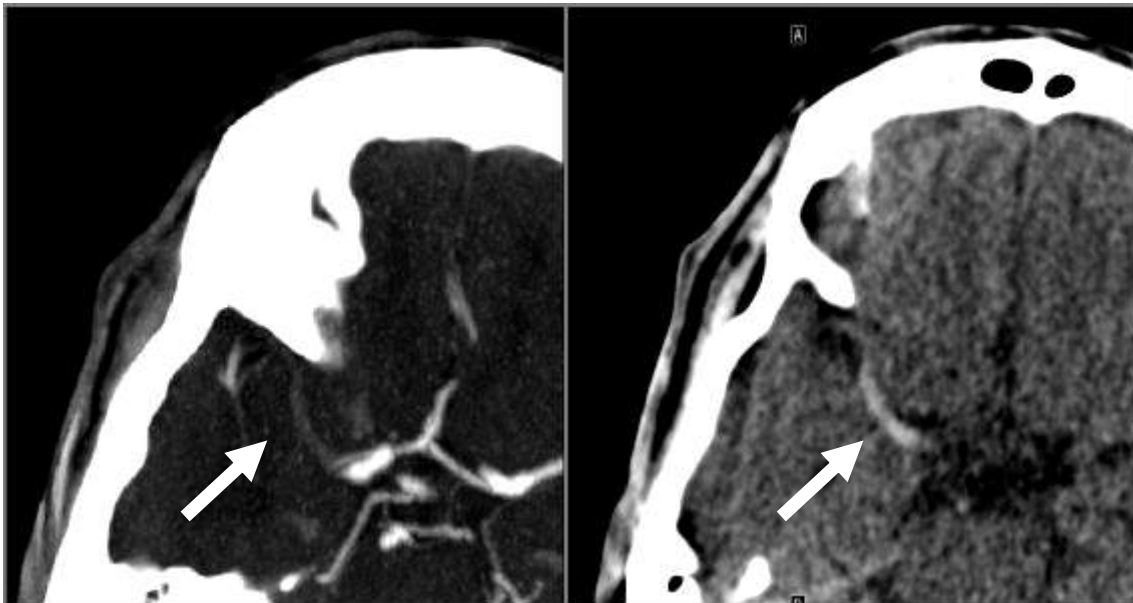


Abbildung 12: Beispiel für die Korrelation von 4D-CTA und HMCAS

Für spCTA und HMCAS ergibt sich hierbei ein Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman von 0,58 ($p=0,0009$ und 95%-Konfidenzintervall 0,27 - 0,78). Die Intraklassenkorrelation für absolute Übereinstimmung kann mit 0,65 für die Einzelmessung angegeben werden.

Im Gegensatz hierzu nimmt der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die 4D-CTA einen Wert von 0,89 ($p < 0,0001$ und 95%-Konfidenzintervall 0,80 - 0,94) an. Die Intraklassenkorrelation für absolute Übereinstimmung bei Einzelmessung wird mit 0,89 beziffert. Die folgenden Bland-Altman-Diagramme zeigen die Eingrenzung des Thrombus für die spCTA im Vergleich zur 4D-CTA.

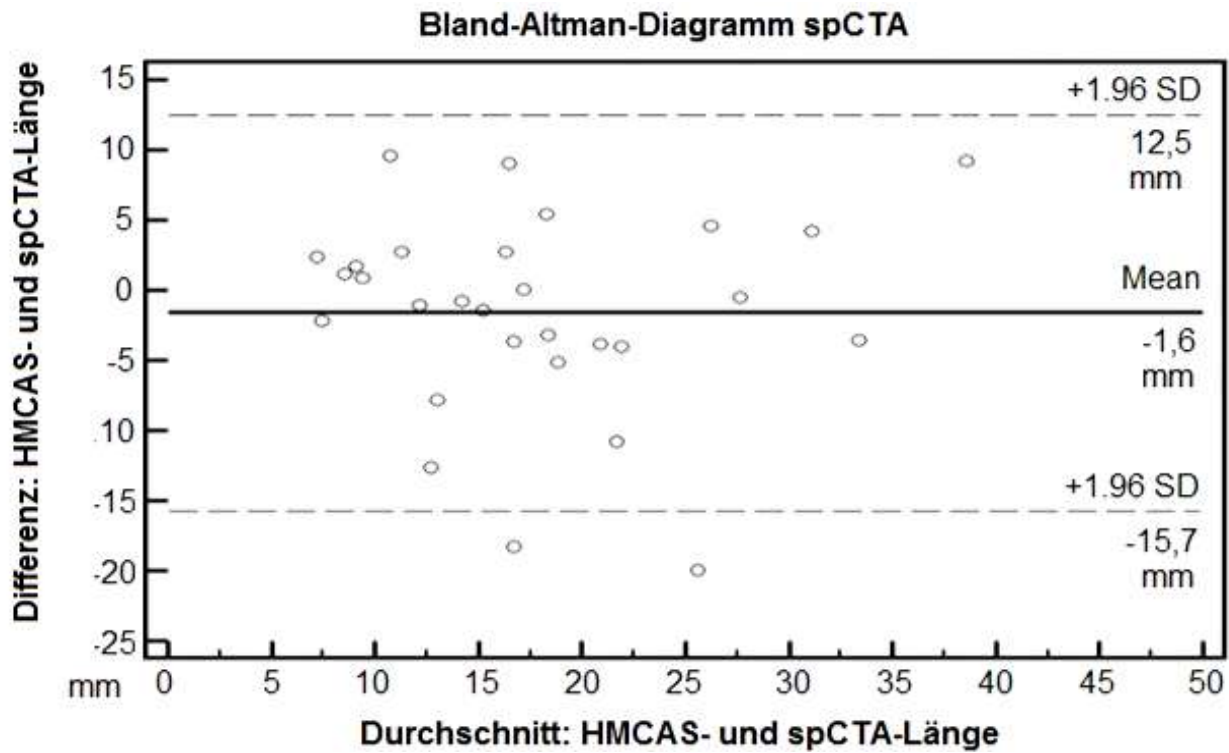


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich von HMCAS und spCTA

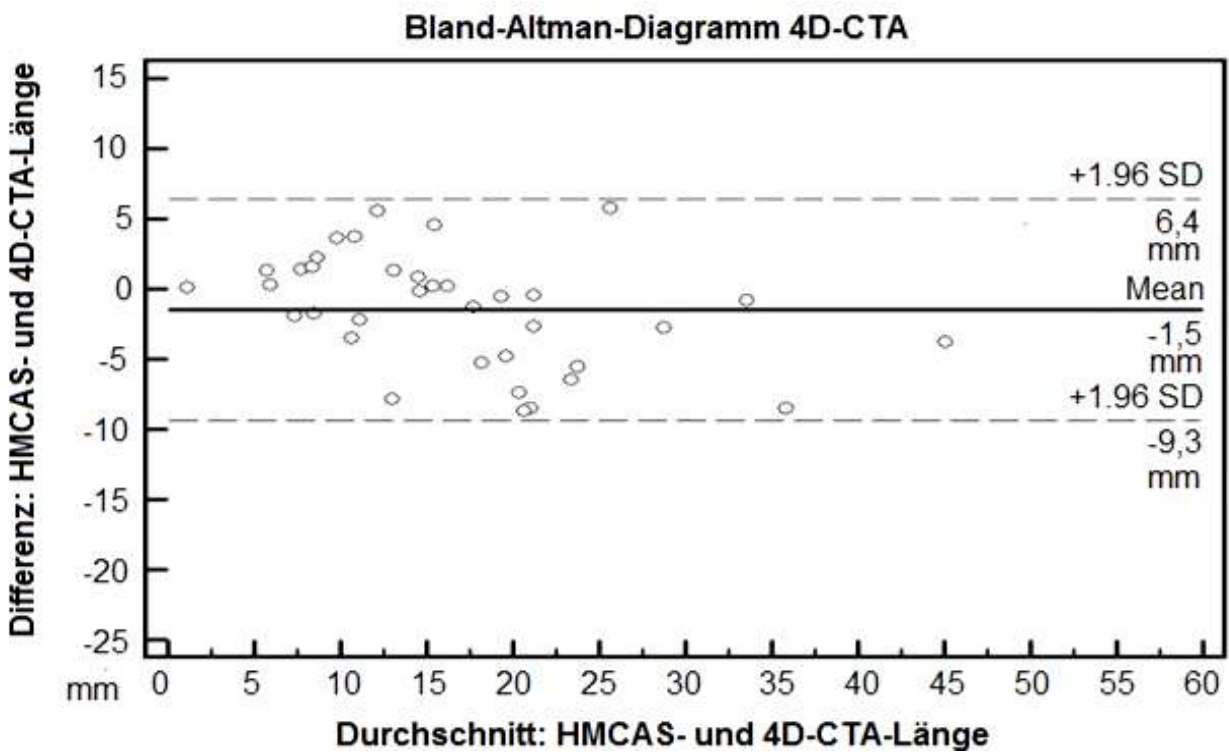


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich von HMCAS und 4D-CTA

❖ **Bland-Altman-Diagramm für die spCTA**

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Differenz wird deutlich, dass die Messung der Thrombuslänge in der spCTA durchschnittlich 1,6 mm mehr angibt als die Messung des HMCAS. Die *limits of agreement* liegen zwischen -15,7 mm und 12,5 mm, zeigen also eine Spannbreite von 28,2 mm. Zwei Punkte liegen deutlich außerhalb dieser Linien und zeigen eine Differenz von rund 18 und 20 mm für diese Einzelfälle. Die Graphik lässt keinen Anhalt für systematische oder proportionale Messfehler erkennen.

❖ **Bland-Altman-Diagramm für die 4D-CTA**

Aus der Graphik wird deutlich, dass die 4D-CTA durchschnittlich 1,5 mm mehr angibt als die Messung des HMCAS. Die *limits of agreement* liegen zwischen -9,3 mm und 6,3 mm, weisen also eine Spannbreite von 15,7 mm auf. Kein Punkt liegt außerhalb der *limits of agreement*. Außerdem liegen weder systematische noch proportionale Fehler vor.

Wie bereits erwähnt, ist eine Messung dann besonders genau, wenn die durchschnittliche Differenz nahe 0 und die Schwankungsbreite möglichst klein ist. Außerdem ist eine Methode präzise, wenn möglichst wenige Punkte außerhalb der *limits of agreement* erzielt werden. Der Vergleich beider Diagramme macht deutlich, dass diese genannten Eigenschaften für die 4D-CTA zutreffender gegeben sind als für die spCTA.

3.5 Weitere Analyse der Patienteninformationen

Zur besseren Interpretation unserer Ergebnisse sind diese in Zusammenschau mit den zusätzlich erhobenen Patienteninformationen analysiert worden.

Bei der Betrachtung von Aufnahme-NIHSS-Score und CBS ergibt sich für die 4D-CTA ($p=0,021$) eine Rangkorrelation von -0,25, für die spCTA ($p=0,017$) eine Rangkorrelation von -0,26.

Die Reperfusion nach TICl zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem CBS, sowohl für die 4D-CTA (Rangkorrelation nach Spearman -0,06 und $p=0,63$) als auch für die spCTA (Rangkorrelation nach Spearman -0,04 und $p=0,73$). Alle Patienten, die nach der systemischen Lyse eine Angiographie

erhalten haben, zeigten in der initialen diagnostischen Angiographie-Serie keine frühe Rekanalisation und wurden interventionell endovaskulär therapiert.

Die Analyse des Zusammenhangs von Entlassungs-NIHSS-Score und CBS konnte eine tendenzielle, nicht signifikante negative Rangkorrelationen für die spCTA ($p=0,34$) von $-0,12$ und für die 4D-CTA ($p=0,47$) von $-0,09$ zeigen. Ähnliche Ergebnisse wurden für den Zusammenhang des CBS mit dem Ergebnis auf der mR Scale ermittelt: 4D-CTA Rangkorrelation $-0,08$ ($p=0,43$) sowie spCTA Rangkorrelation $-0,06$ ($p=0,34$). Bei der Korrelation von Alter und Entlassungs-NIHSS-Score wurde ein Wert von $0,18$ ($p=0,15$) ermittelt.

Der Vergleich von Patienten mit bzw. ohne hyperdenses Mediazeichen konnte einen signifikant höheren Aufnahme-NIHSS-Score für Patienten mit hyperdensem Mediazeichen von median $18,5$ gezeigt werden ($p=0,029$). Patienten ohne hyperdenses Mediazeichen präsentierten sich hingegen mit einem medianen Aufnahme-NIHSS-Score von 15 . Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der signifikant schlechtere Entlassungs-NIHSS-Score der HMCAS-Patienten ($p=0,0015$): Patienten ohne HMCAS erreichten median 5 Punkte und Patienten mit HMCAS median 10 Punkte auf der NIHSS-Scale am Entlassungstag.

Zusätzlich hat sich das hyperdense Mediazeichen in unserer Analyse (U-Test) als guter Determinant für eine signifikant höhere Thrombuslänge erwiesen. Im Mittel betrug die Thrombuslänge bei Patienten mit hyperdensem Mediazeichen in der 4D-CTA $15,4$ mm bei $p=0,0023$ (in der spCTA: $18,8$ mm bei $p=0,0133$). Für Patienten ohne HMCAS betrug die Thrombuslänge hingegen nur $10,8$ mm (in der spCTA: 12 mm).

4 Diskussion

Die zerebrale Ischämie kann für Patienten in vielerlei Hinsicht schwerwiegende Folgen haben. Die Neuroradiologie ist sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie ein wichtiges Element beim Management des akuten Schlaganfalls. Mit Hilfe unserer Arbeit konnte der Beitrag der 4D-CTA zur Eingrenzung von Thromben in der A.cerebri media gezeigt werden. Unsere Resultate beweisen, dass die 4D-CTA einen wichtigen Beitrag zur sicheren und präzisen Detektion der Thrombuslast leistet. Außerdem konnte herausgearbeitet werden, dass sich die Einschätzung des Thrombus in der 4D-CTA signifikant von derjenigen in der konventionellen CTA unterscheidet, wobei die bessere Übereinstimmung der 4D-CTA mit der gewählten Referenzmethode deutlich gezeigt werden konnte. Zusätzlich konnte in unserer Analyse das hyperdense Mediazeichen als eine negative Bestimmungsgröße der klinischen und radiologischen Präsentation - einhergehend mit einer signifikant erhöhten Thrombuslast - herausgestellt werden.

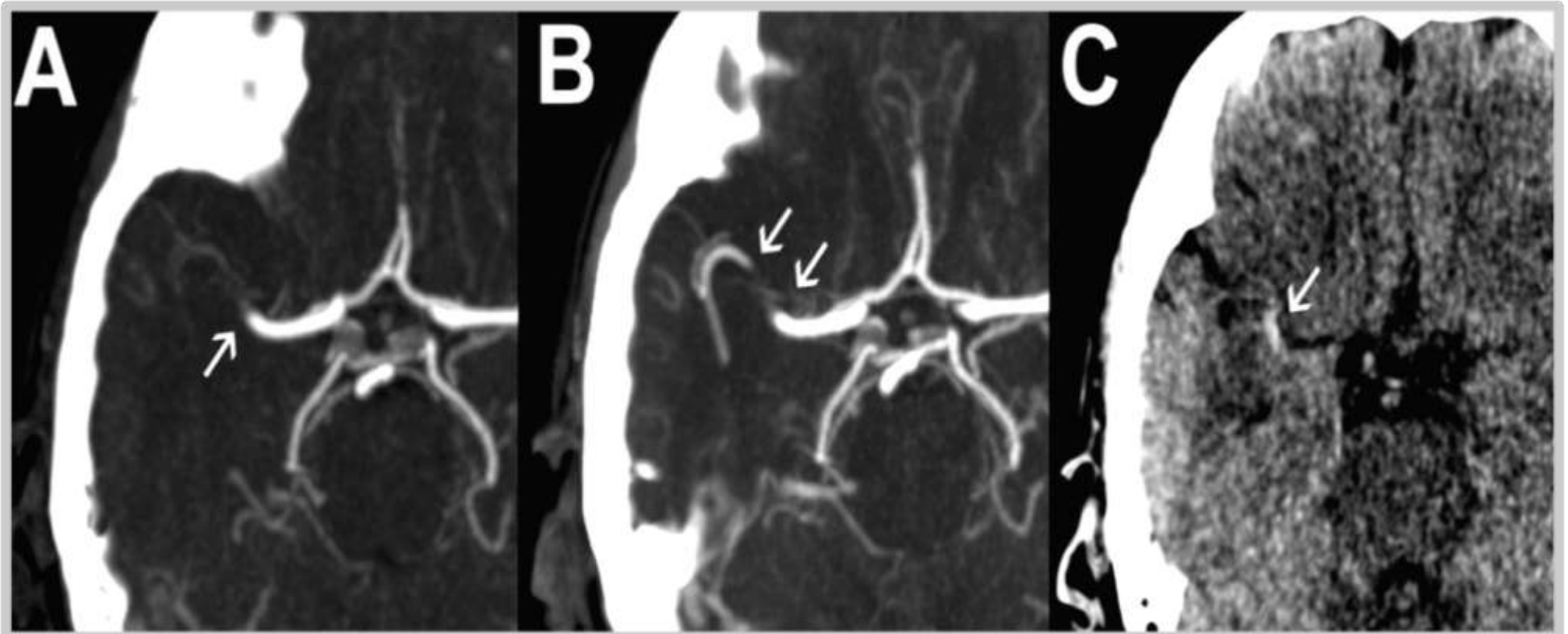


Abbildung 15: Thrombusdarstellung im Methodenvergleich (für denselben Patientenfall)

A=Thrombusdarstellung in der spCTA (nur das proximale Ende ist deutlich sichtbar)

B=Thrombusdarstellung in 4D-CTA (proximales und distales Ende sind sichtbar)

C= Thrombusdarstellung in der NC-CT als hyperdenses Mediazeichen (deutlicher Zusammenhang mit der Thrombusdarstellung in B)

Die konventionelle Einzelphasen-CT-Angiographie stellt eine gute Methode dar, um die betroffene Seite des Verschlusses zu identifizieren (Ezzeddine et al. 2002). Außerdem üben Lage und Ausmaß des Thrombus einen wichtigen Einfluss auf die Prognose des Patienten aus. So konnten zum Beispiel Sillanpää et al. (2012) die Lokalisation des Thrombus mit der Größe des noch wiederherstellbaren Gewebes in Zusammenhang bringen, wobei sich weit proximale Verschlüsse als größere (CBV-)Defekte manifestierten. Bhatia et al. (2010) konnten zusätzlich zeigen, dass der Erfolg der i.v.-Lyse (rtPA) durch die Lage des in der spCTA detektierten Thrombus für weit proximale Verschlüsse als weniger aussichtsreich eingeschätzt werden kann. Folglich kann die Thrombuslokalisierung den Erfolg der Therapie beeinflussen und zur Prognoseeinschätzung bereits in der frühen Phase dienen.

Neben der Lokalisation könnte sich eine genaue Einschätzung der Thrombuslast in Zukunft vor allem auf die Prognose des einzelnen Patienten auswirken. So konnten Riedel et al. (2011) zeigen, dass für Thromben > 8 mm deutlich schlechtere Ergebnisse bei der i.v.-Lyse erzielt wurden, da lange Thromben nicht aufgelöst werden konnten. Die Thrombuslast ist also zusätzlich zu der Thrombuslokalisierung gleichermaßen interessant und entscheidet bereits im Millimeterbereich über wichtige Punkte. Unter der Voraussetzung, dass bereits wenige Millimeter Gefäßverschluss entscheidende Auswirkungen auf die Prognose des Patienten ausüben können, ist es bemerkenswert, dass sich die Bewertung des Verschlusses in unserer Studie für die 4D-CTA und die spCTA im Einzelfall um bis zu 16,5 mm (oder 4 CBS-Punkte) voneinander unterscheiden haben. Zusätzlich zeigte die spCTA eine große Schwankungsbreite und Abweichungen vom HMCAS um bis zu 20 mm, die 4D-CTA hingegen nur um 8,7 mm bei vergleichsweise geringerer Schwankungsbreite.

Eine notwendige Bedingung für die Erwägung der 4D-CTA als zusätzliches Werkzeug in der Diagnostik ist sicherlich, dass eine ähnlich gute Beurteilungsqualität wie bei der konventionellen spCTA vorliegt. Für

Okklusionen der A. cerebri media konnte unsere Studie gute Ergebnisse in der Beurteilbarkeit des Thrombus in der 4D-CTA zeigen, wobei alle Verschlüsse in der 4D-CTA entweder als „sehr gut“ (n=58) oder „gut“ (n=23) beurteilbar eingestuft wurden. Die erhöhte venöse Kontrastierung in der 4D-CTA übte für unsere Rekonstruktionen keinen nennenswerten Einfluss auf die gute Beurteilbarkeit des Thrombus aus, wobei eine ähnliche Methode der Bildbearbeitung für die 4D-CTA auch von Smit et al. (2012) vorgestellt und hinsichtlich der Bildqualität untersucht wurde.

Gleichzeitig wurde bewiesen, dass zwei Rater für die 4D-CTA eine sehr gute bzw. für die spCTA eine gute Übereinstimmung für den *clot burden score* zeigen. Damit konnten für die 4D-CTA ähnlich gute Interobserver-Übereinstimmungen (4D-CTA: κ 0,82) wie bei Riedel et al. (2012) für die Beurteilung des Thrombus mit Hilfe des HMCAS in der NECT (κ 0.69–0.83) und wie bei Puetz et al. (2008) für die spCTA (ICC = 0,87) erzielt werden.

Leider konnte bislang kein Goldstandard entwickelt werden, der den Thrombus bei der akuten zerebralen Ischämie lückenlos bei allen Patienten und mit hoher Zuverlässigkeit sowohl proximal als auch distal eingrenzen kann. Die Frage nach der exakten Thrombusgröße ist vor allem im Zusammenhang mit modernen Verfahren wie der intraarteriellen Lysetherapie und insbesondere der mechanischen Thrombektomie von herausragendem Interesse. Eine Darstellung des Thrombus mithilfe zweier Katheter wie bei Qureshi et al. (2007) erscheint für die klinische Praxis sehr invasiv und aufwendig, wobei diese Methode zusätzlich nur für den Teil der Patienten in Frage kommt, bei dem interventionell vorgegangen wird. Es wäre wünschenswert, dass die 4D-CTA bereits vor Beginn der Intervention einen Beitrag zur nichtinvasiven Selektion geeigneter Patienten sowie zur besseren Interventionsplanung leisten kann. Denkbar wären Auswirkungen auf die Wahl einer speziell abgestimmten endovaskulären Methode, zur Dosisanpassung der intraarteriellen Lyse sowie zur Intensität der Behandlung – auch im Hinblick auf die Erfolgsaussichten bezüglich einer Rekanalisation. Interessant ist dies auch aus dem Grunde, dass im Tiermodell hohe Thrombuslängen (>10mm) einen geringeren prozeduralen

Erfolg und höhere Komplikationsraten (distale Embolisation) bei mechanischer Thrombektomie zeigten (Gralla et al. 2008). Gleichzeitig ist in diesem Zusammenhang abzuwägen, dass bei hohen Thrombuslängen das Ansprechen auf die reine i.v.-Lyse sinkt (Riedel et.al. 2011).

Neben Riedel et al. (2011) haben auch weitere Studien die Korrelation von Thrombuslast und Prognose belegt. Große Gefäßverschlüsse (*large vessel occlusion*) waren bei Schlaganfallpatienten mit höherer Mortalität und schlechtem klinischem *outcome* (mRS) nach 6 Monaten assoziiert (Smith et al. 2009). Der 2008 von Puetz et al. eingeführte *clot burden score* wurde für die spCTA als Methode etabliert und verfügt über gute Eigenschaften als prognostischer Parameter. Eine hohe Thrombuslast - im Sinne niedriger CBS-Werte - konnte in Zusammenhang mit großen Infarkten, schlechten radiologischen und klinischen Ergebnissen sowie hämorrhagischer Transformation gebracht werden. Zusätzlich zeigten Tan et al. (2009) die Korrelation von *clot burden score* und dem Erfolg der i.v.-Lyse auf. Mit Hilfe unserer Ergebnisse konnten wir beweisen, dass die spCTA diesen *clot burden score* um 1 Punkt signifikant niedriger einschätzt als die 4D-CTA. Dies ist gleichbedeutend mit einer Überschätzung der tatsächlichen Thrombuslast um einen CBS-Punkt, setzt man das hyperdense Mediazeichen als die wahre Thrombuslänge voraus. Schließlich konnten wir eindeutig zeigen, dass die 4D-CTA den Thrombus häufiger und präziser darzustellen vermag. Zwar ist es möglich, die spCTA durch Protokollmodifikationen (Abstimmung von *triggering delay*, meint die Zeit zwischen Kontrastmittelapplikation und Erstellung des spCTA-Datensatzes sowie *speed*, meint die Akquisitionszeit des Datensatzes) an die Möglichkeiten der 4D-CTA anzupassen, allerdings ist die Beeinflussung der arteriellen Kontrastierung schlecht steuerbar. So kann der Zeitpunkt zur Untersuchung der Thrombusausdehnung von Patient zu Patient individuell variieren und damit wenig hilfreich im Hinblick auf die primären Fragestellungen an die spCTA erscheinen.

Die bei Puetz et al. (2008) beschriebene prognostische Stärke des CBS ist dessen Abhängigkeit vom kollateralen Blutfluss. Das prognostische Potenzial

erlangt der *clot burden score* in der spCTA vor allem durch die Überprüfung, ob eine unmittelbare Kontrastmittelanflutung vorliegt. Der Kollateralfuß wird somit im Gegensatz zur 4D-CTA einzzeitig festgestellt. Um jedoch eine verzögerte Kontrastmittelanflutung zu dokumentieren, ist die 4D-CTA die überlegene Methode. Der signifikante Unterschied für CBS und Thrombuslänge beim Vergleich von spCTA und 4D-CTA sowie die bessere Abgrenzbarkeit des Thrombus in der 4D-CTA sind durch eine erhöhte Sensitivität für Kollateralfuß zu erklären.

Die Korrelation von CBS und Prognose konnte in unserer Studie und an unserem Kollektiv nicht in derselben Art und Weise wiederholt werden. Der prognostische Wert könnte durch die Fusion sämtlicher Zeitpunkte in der 4D-CTA gemindert werden. Allerdings erreichen bei uns weder die spCTA noch die 4D-CTA hohe prognostische Relevanz für klinische und radiologische Endpunkte. Sämtliche Patienten (n=12), die eine zusätzliche Intervention nach initialer i.v.-Lyse erhielten, haben in der ersten Aufnahmeserie keine antegrade Reperfusion der betroffenen ACM gezeigt. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass ein Großteil (n=68) der Patienten aufwendige endovaskuläre Therapien zur Rekanalisierung erhalten hat. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass bei Patienten, die sich einer neuroradiologischen Intervention unterziehen, der Effekt der Thrombuslast auf das klinische Ergebnis schwächer sein könnte. Dies ähnelt Beobachtungen aus den MERCI und Multi MERCI Trials, bei denen keine signifikante Korrelation zwischen Lokalisation und Revaskularisierung oder *outcome* von mechanisch thrombektomierten Patienten festgestellt wurde (Shi et al. 2010). Zusätzlich sind die Patienten durch festgelegte Einschlusskriterien vorselektiert worden. Um weitere Aussagen über die Bedeutung der Thrombuslänge bzw. des CBS insbesondere in der 4D-CTA zu treffen, wäre ein Studiendesign wünschenswert, das diese neue präzisere Methode zur Thrombusmessung berücksichtigt und prospektiv den Zusammenhang von Länge und Erfolg der i.v.-Lyse, ähnlich der Arbeit von Riedel et. al. (2011), untersucht. Letztendlich wären diese Untersuchungen auch für alle invasiven Therapieverfahren - wie beispielsweise die intraarterielle Thrombektomie- sehr interessant.

Ein zentraler Vorteil der 4D-CTA ist deren unkomplizierte Anwendung. Alle für die Analyse benötigten Bilddaten werden bereits innerhalb des multimodalen CT-Protokolls akquiriert, sodass keine zusätzlichen Belastungen durch Kontrastmittelapplikation oder Strahlenexposition entstehen. In diesem Rahmen kann die 4D-CTA problemlos und schnell in jedes CT-Protokoll, welches die Volumperusions-CT enthält, integriert werden. Die Erstellung einer 4D-CTA bleibt jedoch denjenigen Kliniken vorbehalten, in denen sich die VP-CT als Standard etabliert hat. Hingegen kann aus einer Perfusions-CT, die nur repetitive Schichten und keine Spiral-CT-Datensätze wie die VP-CT enthält, keine 4D-CTA rekonstruiert werden. Die zum Teil in der Literatur geschilderten zusätzlichen dünn-schichtigen NC-CT-Serien mit zusätzlicher Strahlenexposition (Kim et al. 2008) wurden in unserer Arbeit durch die Rekonstruktionen aus der VP-CT ersetzt.

Bei allen bereits veröffentlichten Studien zur Thrombuslast der A. cerebri media beruhen die Methoden auf besonderen Voraussetzungen wie beispielsweise gutem Kollateralblutfluss, dem Vorhandensein des hyperdensen Arterienzeichens oder der interventionellen angiographischen Darstellung. Unser Ansatz, den Thrombus mit Hilfe der 4D-CTA zu messen, nimmt dabei Bezug auf Autoren, die die Thematik unter anderen Voraussetzungen untersucht haben. So konnten zum Beispiel Riedel et al. (2012) mit der Messung des HMCAS in dünn-schichtigen Rekonstruktionen bereits gute Ergebnisse erzielen. Trotzdem ist diese Methode mit vielen Einschränkungen verbunden. Zum einen variiert die HMCAS-Prävalenz je nach Autor und Methodik erheblich und wird von vielen Faktoren wie beispielsweise Arterienkalzifikationen, Hämatokrit oder Thrombuszusammensetzung beeinflusst (Rauch et al. 1993 sowie Koo et al. 2000). Zum anderen ist weiterhin fraglich, ob Informationen zur zuverlässigen Detektion eines echten HMCAS (wie der durchschnittliche HU-Wert, MCA-Ratio und Hämatokrit) im klinischen Alltag bei der akuten zerebralen Ischämie schnell zu ermitteln sein werden. Eine wichtige Voraussetzung zur Einschätzung des Thrombus ist allerdings eine gut beurteilbare und vor allem zuverlässige Abbildung, die unter den geschilderten Gesichtspunkten nicht für jeden Patienten als gegeben angesehen werden kann.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass für Patienten, die in der NC-CT ein hyperdenses Arterienzeichen aufweisen, von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden kann als bei solchen ohne (Manelfe et al. 1999, Mattle et al. 2008 und Kharitonova et al. 2009). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Patienten mit HMCAS eine höhere Thrombuslänge aufwiesen als solche ohne. Vor dem Hintergrund, dass 65 der Patienten unseres Kollektivs mittels mechanischer Thrombektomie bzw. endovaskulär behandelt worden sind, ist zu überlegen, ob bei Patienten mit HMCAS eventuell eine aggressivere Therapie als die intravenöse Lysetherapie alleine erwogen werden muss.

Weitere Untersuchungen zum prädiktiven Charakter der Thrombuslänge mit Hilfe der 4D-CTA wären interessant. Es wäre wünschenswert, die Thrombuslänge, deren Bestimmung uns in der 4D-CTA mit hoher Präzision gelingt, als prognostischen Parameter im Bezug auf unterschiedliche Therapieoptionen zu überprüfen und ggf. zu etablieren.

5 Zusammenfassung

Insgesamt belegen die vorliegenden Ergebnisse, dass die 4D-CTA ein reliables Werkzeug zur präzisen Beurteilung intrakranieller intraarterieller Thromben darstellen kann. Die Integration der 4D-CTA in das multimodale CT-Protokoll ist weder aufwendig noch stellt es eine zusätzliche Patientenbelastung dar. Die 4D-CTA hat den Vorteil, dass präzisere Aussagen über das wahre Thrombusausmaß getroffen werden können als mit der konventionellen CTA. Dies kann für Therapie und Prognose sehr relevant sein. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann die Thrombuslänge in der 4D-CTA gemessen werden, selbst bei solchen Patienten, die kein HMCAS oder exzellenten kollateralen Blutfluss aufweisen. Demnach kann der Thrombus in der 4D-CTA signifikant häufiger exakt eingegrenzt werden.

Für die Zukunft ist es wünschenswert, die Thrombuslänge in der 4D-CTA sowohl für eine individuelle Planung von Therapieoptionen als auch insbesondere für endovaskuläre Therapieplanung zu nutzen. Um die Frage nach dem prognostischen Wert der Thrombuslänge bzw. des CBS in der 4D-CTA zu klären, werden weitere Studien benötigt. Die Präzision der bisherigen Methoden der Thrombusmessung mittels HMCAS oder als näherungsweise Einschätzung in der Einzelphasen-CTA kann durch Zuhilfenahme der 4D-CTA deutlich verbessert werden.

Die 4D-CTA stellt eine elegante Alternative der Thrombusmessung im Gegensatz zur Messung des HMCAS in der Dünnschicht-CT, welche durchaus problematisch und schwer praktikabel sein kann, dar. Dennoch konnte für unser Kollektiv bestätigt werden, dass das HMCAS nicht nur als CT-Frühzeichen, sondern auch als Marker nachteiliger klinischer Ergebnisse seine Bedeutung behält. Zusätzlich konnte das HMCAS in unserer Arbeit als ein Determinant besonders langstreckiger Thromben hervorgehoben werden.

Die Überprüfung der Methode mit Hilfe von MRT-Studien könnte langfristig zur Etablierung von Standards für die Messung und Beurteilung des Thrombus beitragen.

Zusammenfassend wurde bewiesen, dass die 4D-CTA eine wertvolle Ergänzung der bisher praktizierten Methoden zur präzisen Einschätzung des Thrombus bei ischämischem Schlaganfall durch Okklusionen der A.cerebri media ist.

6 Anhang

Tabelle 11: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Ausführliche Version in englischer Sprache frei verfügbar auf der Webseite des National Institute of Health: "All NINDS-prepared information is in the public domain and may be freely copied. Credit to the NINDS or the NIH is appreciated."

<http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/strokescales.htm>

Last updated June 02, 2008

Auf der National Institute of Health Stroke Scale können maximal 42 Punkte erreicht werden. Die Anweisungen beinhalten ausführliche Hinweise zur Handhabung von Besonderheiten und erklären die Testkriterien ausführlich.

Bewertungskriterien:

1a Bewusstseinslage [0-3]

1b Orientierung [0-2]

1c Befolgung von Aufforderungen [0-2]

2 Blickbewegungen [0-2]

3 Gesichtsfeld [0-3]

4 Facialispause [0-3]

5 Motorik Arme (jeweils für rechts und links) [2x 0-4]

6 Motorik Beine (jeweils für rechts und links) [2x 0-4]

7 Extremitätenataxie [0-2]

8 Sensibilität [0-2]

9 Sprache [0-3]

10 Dysarthrie [0-2]

11 Neglect [0-2]

Tabelle 12: modified Rankin Scale (modifiziert nach van Swieten et al. 1988)

0 - Keine Symptome.

1 - Keine signifikante Beeinträchtigung trotz gewisser Symptome; kann alle Alltagspflichten und -aktivitäten verrichten.

2 - Leichte Beeinträchtigung. Nicht in der Lage, alle vorherigen Aktivitäten auszuführen, kann sich aber ohne Hilfe versorgen

3 - Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.

4 - Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.

5 - Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.

(6 - Tod infolge des Schlaganfalls)

Tabelle 13: TICI-Score (thrombolysis in cerebral infarction score) zur Beurteilung der Reperfusion (nach Sugg et al. 2011)

0= Keine Perfusion

1= Perfusion ohne Füllung der distalen Äste

2a=Perfusion mit inkompletter Füllung der distalen Äste (<50%)

2b= Perfusion mit inkompletter Füllung der distalen Äste(>50%)

3 = komplette Perfusion

Tabelle 14: Beispielhafte Angabe der Faktoren für gewichtetes und ungewichtetes Kappa für eine 4 Punkt-Ordinalskala (nach Sim und Wright 2005)

	ungewichtet	quadratisch
Perfekte Übereinstimmung	1	1
Abweichung um 1 Kategorie	0	0,89
Abweichung um 2 Kategorien	0	0,56
Abweichung um 3 Kategorien	0	0

7 Literaturverzeichnis

Arboix A, Martí-Vilalta J L, García J H (1990):

Clinical Study of 227 Patients with Lacunar Infarcts. *Stroke* 21, 842–847

Bhatia R, Hill M D, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk A M (2010):

Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke: Real-World Experience and a Call for Action. *Stroke* 41, 2254–2258.

Bland J M, Altman D G (1986):

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 327, 307–310

Bruder HFT, Raupach (2009):

Method for improving the quality of computed tomography image series by image processing and CT system comprising a computational unit. US Patent Application 2009/0161935

Bundesamt für Statistik DESTATIS:

Diagnosestatistik der Krankenhäuser nach Alter für ICD I60-I69 für die Jahre 2000- 2011, über Gesundheitsberichterstattung des Bundes
<http://www.gbe-bund.de> > Krankheiten/ Gesundheitsprobleme > Krankheiten allgemein , aufgerufen im Dezember 2012

Bundesamt für Statistik DESTATIS:

Todesursachenstatistik 2001-2011, über Gesundheitsberichterstattung des Bundes
<http://www.gbe-bund.de> > Gesundheitliche Lage > Sterblichkeit > Mortalität und Todesursachen, aufgerufen im Dezember 2012

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, federführend Feldkamp R (2012):

Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, AWMF-Registernummer: 030/46, Seite 2
<http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls.html>, aufgerufen im Dezember 2012

Esteban J M, Cervera V (2004):

Perfusion CT and angio CT in the assessment of acute stroke. *Neuroradiology* 46, 705–715

Ezzeddine M A, Lev M H, McDonald C T, Rordorf G, Oliveira-Filho J, Aksoy F G, Farkas J, Segal A Z, Schwamm L H, Gonzalez R G (2002):

CT Angiography With Whole Brain Perfused Blood Volume Imaging. Added Clinical Value in the Assessment of Acute Stroke. *Stroke* 33, 959–966

Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark W M u.a. (1999):

Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 282, 2003-2011

Gács G, Fox A J, Barnett H J, Vinuela F (1983):

CT Visualization of Intracranial Arterial Thromboembolism. *Stroke* 14, 756–762

Gralla J, Burkhardt M, Schroth G, El-Koussy M, Reinert M, Nedeltchev K, Slotboom J, Brekenfeld C (2008):

Occlusion Length Is a Crucial Determinant of Efficiency and Complication Rate in Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 29, 247–252

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007):

Comparing methods of measurement. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 69-73

Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss W D, Wahlgren N G, Spranger M u.a. (1999):

Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 53, 3-14

Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr u.a. (2004):

Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363, 768–774

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T u.a. (2008):

Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 359, 1317-1329

Hatano S (1976):

Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 54, 541–553

Kharitonova T, Ahmed N, Thorén M, Wardlaw J M, von Kummer R, Glahn J, Wahlgren N (2009):

Hyperdense middle cerebral artery sign on admission CT scan - prognostic significance for ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the safe implementation of thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. *Cerebrovasc Dis* 27, 51–59

Kim E Y, Yoo E, Choi H Y, Lee J W, Heo J H (2008):

Thrombus Volume Comparison Between Patients with and Without Hyperattenuated Artery Sign on CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 359-362

Klotz E, König M (1999):

Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol* 30, 170–184

Kolominsky-Rabas P L, Sarti C, Heuschmann P U, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann K G, von Stockert T R (1998):

A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro): Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. *Stroke* 29, 2501–2506

Kolominsky-Rabas P L, Heuschmann P U, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot K J (2006):

Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry. The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179–1183

Koo C K, Teasdale E, Muir K W (2000):

What Constitutes a True Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign?
Cerebrovasc Dis 10, 419–423

Landis J R, Koch G G (1977):

The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.
Biometrics 33, 159–174

Lev M H, Farkas J, Rodriguez V R, Schwamm L H, Hunter G J, Putman C M,
Rordorf G A, Buonanno F S, Budzik R, Koroshetz WJ u.a. (2001):

CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to
intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel
thrombus. J Comput Assist Tomogr 25, 520–528

Leys D, Pruvo J P, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X (1992):

Prevalence and Significance of Hyperdense Middle Cerebral Artery in
Acute Stroke. Stroke 23, 317–324

Mackay J, Mensah G A: Global Burden of Stroke; in:

The Atlas of Heart Disease and Stroke Band I, hrsg. v. World Health
Organization Band I, Genf 2004, 50-51

Manelfe C, Larrue V, von Kummer R, Bozzao L, Ringleb P, Bastianello S,
Iweins F, Lesaffre E (1999):

Association of Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign With Clinical
Outcome in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. Stroke
30, 769–772

Mattle H P, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Büdingen C, Diana A, Pangalu A u.a. (2008):

Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 39, 379–383

Moulin T, Cattin F, Crépin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, Viel J F, Rumbach L, Bonneville J F (1996):

Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 47, 366–375

Mullins M E, Schaefer P W, Sorensen A G, Halpern E F, Ay H, He J, Koroshetz W J, Gonzalez R G (2002):

CT and Conventional and Diffusion-weighted MR Imaging in Acute Stroke: Study in 691 Patients at Presentation to the Emergency Department. *Radiology* 224, 353–360

Paciaroni M, Agnelli G, Floridi P, Alberti A, Acciarresi M, Venti M, Alagia MG, Fiacca A, Gallina MC, Guercini G u.a. (2011):

Hyperdense middle cerebral and/or internal carotid arteries in acute ischemic stroke: rate, predictive factors and influence on clinical outcome. *Cerebrovasc Dis* 32, 239–245

Puetz V, Dzialowski I, Hill M D, Subramaniam S, Sylaja P N, Krol A, O'Reilly C, Hudon M E, Hu W Y, Coutts S B u.a. (2008):

Intracranial Thrombus Extent Predicts Clinical Outcome, Final Infarct Size and Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke: The Clot Burden Score. *Int J Stroke* 3, 230–236

Qureshi A I, Alkawi A, Hussein H N, Divani A A (2007):

Angiographic analysis of intravascular thrombus volume in patients with acute ischemic stroke. *J Endovasc Ther* 14, 475–482

- Rauch R A, Bazan C 3rd, Larsson E M, Jinkins J R (1993):
Hyperdense Middle Cerebral Arteries Identified on CT as a False Sign of Vascular Occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 14, 669–673
- Riedel C H, Jensen U, Rohr A, Tietke M, Alfke K, Ulmer S, Jansen O (2010):
Assessment of Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using Thin-Slice Nonenhanced Computed Tomography Reconstructions. *Stroke* 41, 1659–1664
- Riedel C H, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011):
The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke* 42, 1775–1777
- Riedel C H, Zoubie J, Ulmer S, Gierthmuehlen J, Jansen O (2012):
Thin-Slice Reconstructions of Nonenhanced CT Images Allow for Detection of Thrombus in Acute Stroke. *Stroke* 43, 2319-2323
- Schramm P, Schellinger P D, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J B, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K (2004):
Comparison of Perfusion Computed Tomography and Computed Tomography Angiography Source Images With Perfusion-Weighted Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke of Less Than 6 Hours' Duration. *Stroke* 35, 1652–1658
- Shi Z S, Loh Y, Walker G, Duckwiler G R, MERCI and Multi MERCI Investigators (2010):
Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Failed Intravenous Tissue Plasminogen Activator Versus Non-Intravenous Tissue Plasminogen Activator Patients: Revascularization and Outcomes Stratified by the Site of Arterial Occlusions. *Stroke* 41, 1185–1192

Sillanpää N, Saarinen JT, Rusanen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S (2012):

Location of the Clot and Outcome of Perfusion Defects in Acute Anterior Circulation Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, 100-106

Sim J, Wright C C (2005):

The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* 85, 257-268

Smit E J, Vonken E J, van der Schaaf I C, Mendrik A M, Dankbaar J W, Horsch A D, van Seeters T, van Ginneken B, Prokop M (2012):

Timing-Invariant Reconstruction for Deriving High-Quality CT Angiographic Data from Cerebral CT Perfusion Data. *Radiology* 263, 216–225

Smith W S, Roberts H C, Chuang N A, Ong K C, Lee T J, Johnston S C, Dillon W P (2003):

Safety and Feasibility of a CT Protocol for Acute Stroke: Combined CT, CT Angiography, and CT Perfusion Imaging in 53 Consecutive Patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 688–690

Smith W S, Lev M H, English J D, Camargo E C, Chou M, Johnston S C, Gonzalez G, Schaefer P W, Dillon W P, Koroshetz W J u. a. (2009):

Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. *Stroke* 40, 3834–3840

Sugg R, Holloway W, Martin C, Akhtar N, Rymer M (2011):

O-003 Recanalization vs reperfusion as vascular end points in acute ischemic stroke endovascular intervention. *J Neurointerv Surg* 3, A1–A2

Tan I Y, Demchuk A M, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons S P, Fox A J, Aviv R I (2009):

CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 525–531.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, no Authors listed (1995):

Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 333, 1581-1588

van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, Schouten H J, van Gijn J (1988):

Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604-607

von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W (2001):

Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 219, 95–100

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators (2008):

Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372, 1303–1309.

Weiß C:

Basiswissen Medizinische Statistik. 1. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 1999

Wintermark M, Fischbein N J, Smith W S, Ko N U, Quist M, Dillon W P (2005):
Accuracy of Dynamic Perfusion CT with Deconvolution in Detecting
Acute Hemispheric Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 104–112.

Wintermark M, Reichhart M, Thiran J P, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P,
Bogousslavsky J, Meuli R (2002):
Prognostic Accuracy of Cerebral Blood Flow Measurement by Perfusion
Computed Tomography, at the Time of Emergency Room Admission, in
Acute Stroke Patients. *Ann Neurol* 51, 417–432

World Health Organization, no authors listed (2011):
The top 10 causes of death. Fact sheet N°310.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
Updated June 2011, aufgerufen im Dezember 2012

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Hyperdenses Mediazeichen rechts.....	8
Abbildung 2: Thrombusdarstellung in der 4D-CTA	9
Abbildung 3: Prinzip der zeitlichen Maximumintensitätsprojektion	13
Abbildung 4: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs	15
Abbildung 5:Partielle Kontrastmittellücke bei vorhandener Rest- kontrastierung.....	19
Abbildung 6: Darstellung des Beurteilungsmonitors	21
Abbildung 7: Thrombusdetektion mit der CT Volumen Software	23
Abbildung 8: Punktediagramm zum Interrater-Agreement für die spCTA	30
Abbildung 9: Punktediagramm zum Interrater-Agreement für die 4D-CTA	30
Abbildung 10: Vergleich der Sichtbarkeit der distalen Thrombus- grenze in 4D-CTA und spCTA	32
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot für die Analyse des CBS	33
Abbildung 12: Beispiel für die Korrelation von 4D-CTA und HMCAS ...	34
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich von HMCAS und spCTA	36
Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich von HMCAS und 4D-CTA	36
Abbildung 15: Thrombusdarstellung im Methodenvergleich	40

Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über die Schritte bei der Untersuchung der Thrombuslast	11
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 3: „Echtes“ hyperdenses Mediazeichen	17
Tabelle 4: Kriterien zur Beurteilung von 82 spCT-Angiographien und 82 4D-CT-Angiographien.....	20
Tabelle 5: Informationen zum Patientenkollektiv	26
Tabelle 6: Informationen über die Lokalisation des Verschlusses	27
Tabelle 7: Informationen über die Therapie der Patienten	28
Tabelle 8: Ergebnisse der Interrater-Agreement-Analyse	29
Tabelle 9: 4-Felder-Tafel für die Erstellung des McNemar-Tests	31
Tabelle 10: Beurteilung der Thrombuslast mittels clot burden score	32
Anhang:	
Tabelle 11: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	49
Tabelle 12: modified Rankin Scale	50
Tabelle 13: TICl-Score zur Beurteilung der Reperfusion	50
Tabelle 14: Faktoren für gewichtetes und ungewichtetes Kappa für eine 4-Punkt-Ordinalskala	50

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. Schramm, geschäftsführender Oberarzt der Abteilung Neuroradiologie Göttingen, für die Möglichkeit, dieses Thema zu bearbeiten. Beim Erstellen dieser Dissertation und bei Fragen hat er mich stets unterstützt und motiviert.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. A. Frölich, ehemaliger Assistenzarzt der Abteilung, für seine freundliche Betreuung und seine hilfreichen Ratschläge danken. Auch im Hinblick auf die Publikation war die Zusammenarbeit stets angenehm.

Für die Unterstützung in statistischen Fragen danke ich Herrn Dr. C. Röver vom Institut für Medizinische Statistik.

Herrn Prof. Dr. M. Knauth, Direktor der Abteilung Neuroradiologie, danke ich für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Abteilung bearbeiten zu dürfen. Außerdem möchte ich allen ärztlichen und medizinisch-technischen Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie für ihre Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit danken. Zuletzt danken möchte ich Frau M. Kellner, Sekretärin der Abteilung, für Ihre freundliche und tatkräftige Unterstützung.

Publikationen

Die Inhalte dieser Dissertation wurden wie folgt veröffentlicht:

Frölich AMJ, Schrader D, Klotz E, Schramm R, Wasser K, Knauth M, Schramm P (2013):

4D CT Angiography More Closely Defines Intracranial Thrombus Burden Than Single-Phase CT Angiography. AJNR 34, 1908-1913

sowie Präsentation beim *Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology*, April 23, 2012; New York:

Frölich, AMJ, Schrader D, Schramm R, Klotz E, Knauth M, Schramm P (2012):

Time-Resolved Intracranial CT Angiography Allows More Reliable Quantification of Intravascular Thrombus than Conventional CT Angiography

Curriculum Vitae

Am 9.9.1988 wurde ich in Rheine als Tochter von Maria Schnippe-Schrader, Lehrerin, und Hans-Joachim-Schrader, Diplom-Kaufmann, geboren. In Rheine habe ich von 1999 bis 2008 das Gymnasium Dionysianum besucht und dort meine Allgemeine Hochschulreife erlangt. Mein Studium der Humanmedizin in Göttingen habe ich im Jahre 2008 begonnen, sodass ich im Herbst 2010 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvieren konnte. Seit August 2013 befinde ich mich in meinem praktischen Jahr und werde voraussichtlich im Herbst 2014 mein Staatsexamen ablegen.