

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. Olav Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Dual Energy CT nach mechanischer Thrombektomie zur Akutbehandlung des
Schlaganfalls:**

**Bestimmung des Infarktvolumens im virtuellen Nativbild
als frühen Surrogatmarker für das klinische Outcome**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Max Robert Anraths
aus Mönchengladbach

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Müller-Hülsbeck, Diako Flensburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Nicolai Maass, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2023

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 01.11.2022

gez.: Priv. -Doz. Dr. Naomi Larsen (Vorsitzende der Prüfungskommission)

Meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Nichte

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN | III |
| 1. EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1. DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL | 1 |
| 1.1.1. <i>Definition</i> | 1 |
| 1.1.2. <i>Epidemiologie</i> | 1 |
| 1.1.3. <i>Ätiologie und Pathogenese</i> | 2 |
| 1.1.4. <i>Risikofaktoren</i> | 2 |
| 1.1.5. <i>Lysetherapie, Kontraindikationen und Risikofaktoren</i> | 3 |
| 1.1.6. <i>Mechanische Thrombektomie</i> | 4 |
| 1.2. DIAGNOSTIK DES SCHLAGANFALLS..... | 7 |
| 1.2.1. <i>Klinische Symptomatik, NIHSS-Score und mRS</i> | 7 |
| 1.2.2. <i>Native-CCT</i> | 8 |
| 1.2.3. <i>ASPECT-Score</i> | 10 |
| 1.2.4. <i>CT-Angiographie</i> | 11 |
| 1.2.5. <i>Perfusions-CT</i> | 11 |
| 1.3 DUAL-ENERGY CT..... | 12 |
| 1.3.1 <i>Physikalische Prinzipien</i> | 12 |
| 1.3.2 <i>Diagnostik und Anwendung</i> | 15 |
| 1.3.3 <i>Virtuelle monoenergetische Bildgebung und Materialdichtebild Wasser</i> | 17 |
| 1.4 FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT | 18 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN..... | 19 |
| 2.1. KONZEPT UND AUFBAU DER STUDIE | 19 |
| 2.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 20 |
| 2.3. ERFASSTE KLINISCHE DATEN BEI AUFNAHME UND ENTLASSUNG | 20 |
| 2.4. INTERVENTIONELLES VORGEHEN..... | 21 |
| 2.5. BESTIMMUNG DES ASPECT-SCORES | 22 |
| 2.6. MANUELLE BESTIMMUNG DES INFARKTVOLUMENS IM DUAL-ENERGY CT | 22 |
| 2.7. STATISTISCHE METHODEN | 24 |
| 3. ERGEBNISSE..... | 25 |
| 3.1. PATIENTENKOLLEKTIV UND EPIDEMIOLOGISCHE DATEN | 25 |
| 3.2. mRS UND NIHSS BEI AUFNAHME UND ENTLASSUNG | 26 |
| 3.3. ÜBEREINSTIMMUNG DER ASPECTS AUS DECT UND NATIV-CCT..... | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4. ZUSAMMENHANG DER ASPECTS DES MD WASSER MIT DEM KLINISCHEN OUTCOME | 31 |
| 3.4. INFARKTVOLUMEN DER DECT-AUFNAHMEN UND DES NATIV-CCTs | 32 |
| 3.5. ÜBEREINSTIMMUNGEN DER INFARKTVOLUMEN AUS DECT UND NATIV-CCT | 35 |
| 3.6. ZUSAMMENHANG DER VOLUMEN DES MD WASSERS MIT DEM KLINISCHEN OUTCOME | 43 |
| 4. DISKUSSION..... | 46 |
| 4.1. DIE MANUELLE BESTIMMUNG DES INFARKTVOLUMENS..... | 46 |
| 4.2. VOR-UND NACHTEILE DES MATERIALDICHTEBILDES WASSER | 46 |
| 4.3. VORHERSAGE DES ENDGÜLTIGEN ASPECTS? | 47 |
| 4.4. VORHERSAGE DES ENDGÜLTIGEN INFARKTAREALS?..... | 48 |
| 4.5. „TIME IS BRAIN“ UND „HIGH VOLUME, HIGH RISK?“ | 49 |
| 4.6. DAS VOLUMEN IM MD-WASSER ALS FRÜHEN MARKER FÜR DAS OUTCOME?..... | 49 |
| 4.7 METHODISCHE GRENZEN | 50 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 51 |
| 6. ANHANG | 53 |
| 6.1. ABBILDUNGEN | 53 |
| 6.2. TABELLEN..... | 54 |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS | 56 |
| 8. DANKSAGUNG..... | 61 |
| 9. WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN..... | 62 |

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

| | |
|---------|---|
| A | Arterie |
| ACM | Arteria cerebri media |
| ASPECTS | Alberta Stroke Programm Early CT-Score |
| CBF | Zerebraler Blutfluss |
| CBV | Zerebrales Blutvolumen |
| CCT | Kraniale Computertomographie |
| CTA | Computertomographische Angiografie |
| DAS | Daten-Aquisitions-System |
| DECT | Dual-Energy-Computertomographie |
| ECASS | European Cooperative Acute Stroke Study |
| HU | Hounsfield Hunit |
| ICB | Intrazerebrale Blutung |
| IM | Iodine Map |
| INR | International Normalized Ratio |
| keV | Kiloelektronenvolt |
| LDL | Low-Density-Lipoprotein |
| MD | Materialdichtebild |
| mRS | modifizierte Rankin-Skala |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MT | mechanische Thrombektomie |
| MTT | Mean-Transit-Time |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale |
| PCT | Perfusions-Computertomographie |
| TIA | transitorische ischämische Attacke |
| rtPA | Recombinant Tissue Plasminogen Activator |
| TTP | Time-To-Peak |
| VNC | Virtual-Non-Contrast |

1. Einleitung

1.1. Der ischämische Schlaganfall

1.1.1. Definition

Der ischämische Schlaganfall ist eine neurologische Notfallsituation und basiert auf einer akut auftretenden, relevanten Unterbrechung oder Einschränkung der Blut- und Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe. Ursachen dafür können lokale arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße, thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen sein. Die Lokalisation des arteriellen Verschlussareals und das daraus resultierende Perfusionsdefizit bestimmen die Symptomatik des Patienten. Das ischämische Areal geht als Folge des anhaltenden Perfusionsdefizits in eine verflüssigende Kolliquationsnekrose mit Enzephalomalazie und irreversiblen Funktionsverlust über (1). Hiervon abzugrenzen ist der hämorrhagische Schlaganfall, z.B. infolge rupturierter Aneurysmen oder okkludierter Hirnvenen.

1.1.2. Epidemiologie

Schlaganfälle stellen in den westlichen Industrienationen die dritthäufigste Todesursache sowie die häufigste Ursache für eine schwerwiegende Behinderung im Erwachsenenalter dar (2). Die Inzidenz in Europa liegt bei knapp 280 Schlaganfällen pro 100.000 Einwohner. Die Häufigkeit für einen Schlaganfall steigt besonders ab einem Lebensalter von 65 Jahren stark an. Ein Schlaganfall im jüngeren Lebensalter ist jedoch ebenfalls möglich. Sechs von sieben ischämischen Ereignissen führen allerdings nicht zu den typischen akuten klinischen Symptomen wie Hemiparese und Sprachstörung, sondern stellen sogenannte „stumme“ Ischämien dar. In Deutschland ereignen sich jährlich etwa 262.000 Schlaganfälle mit einer 3-Monats-Letalität von ca. 15% (3)(4). Eine frühzeitige und gezielte bildgebende Diagnostik sowie die schnellstmögliche effektive Therapie stellen die Säulen der Schlaganfallbehandlung dar.

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Ein ischämischer Schlaganfall ist in 50% der Fälle auf eine makroangiopathische, arteriosklerotische Erkrankung der großen Arterien zurückzuführen. Diese kann zum Beispiel an der Bifurkation der A. carotis communis zur Bildung eines arterio-arteriellen-Thromboembolus führen. Ca. 20% der Schlaganfälle haben ihren Ursprung in einem kardialen Embolus. Als primäre Ursache gilt hierbei Vorhofflimmern mit Thrombenbildung im linken Vorhofsohr. Weitere 25% der zerebralen Ischämien stellen lakunäre Infarkte mit einem Durchmesser von unter 1,5 cm als Folge von Mikroangiopathien der kleinen Arterien dar. Die Lokalisation lakunärer Infarkte ist meist subkortikal im Marklager sowie im Hirnstamm. Weitere 5% sind auf andere Ursachen wie Vaskulitiden oder Gefäßdissektionen zurückzuführen (5). Seit 2009 kann die eingeführte ASCO-Klassifikation für die Kategorisierung eines Patienten nach der jeweiligen Ursache genutzt werden: A (Arteriosklerose), S (small-vessel-disease, Mikroangiopathie), C (kardiale Embolie), O (other) (6). Jede der möglichen Ursachen führt in Folge eines Gefäßverschlusses oder einer Gefäßeinengung zur Minderperfusion des Hirngewebes mit unzureichender Sauerstoffversorgung und der Ausbildung eines zytotoxischen Ödems. Das von der Minderperfusion unmittelbar betroffene Areal wird als Infarktkern bezeichnet und ist in kurzer Zeit meist irreversibel geschädigt. Radial um den Infarktkern findet sich die sog. Penumbra, welche als Schwellenareal eine reflektorische Hyperperfusion aufweist. Das als Penumbra bezeichnete Gebiet wird innerhalb eines gewissen Zeitfensters ausreichend von kollateralen Gefäßen versorgt. Bei rechtzeitiger Therapie ist ein vollständiger Funktionserhalt möglich (7).

1.1.4. Risikofaktoren

Die wesentlichen Risikofaktoren für einen Schlaganfall lassen sich in drei Gruppen einteilen.

1. Genetische Risikofaktoren, unbeeinflussbar
2. Relevante Vorerkrankungen
3. Lebensstilfaktoren, beeinflussbar

Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren zählen das Alter des Patienten, das Geschlecht, sowie ein gehäuftes familiäres Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein höheres Alter und

männliches Geschlecht korrelieren mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall. Vorausgegangene transiente ischämische Attacken (TIA), Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern), Diabetes und die fibromuskuläre Dysplasie stellen relevante Vorerkrankungen mit deutlicher Risikoerhöhung dar. Eine genaue Risikoabschätzung variiert stark zwischen Patienten. Arterielle Hypertonie, erhöhte Cholesterinwerte, Alkohol- und Nikotinabusus sowie Adipositas steigern das Risiko eines Schlaganfalls enorm und sind mittels Lebensstilmodifikationen beeinflussbar (8). Dabei fördern insbesondere fortgesetzter Nikotinkonsum und Diabetes mellitus die arteriosklerotische Plaquebildung. Entzündliche Veränderungen des Gefäßendothels führen zu Mikroläsionen der Gefäßwände mit Einschwemmung von LDL (low-density-lipoproteins) in die Intima der Gefäßwand. Durch folgende oxidative Prozesse des LDL's durch Makrophagen und einhergehender lokaler Entzündungsreaktion kommt es zur Entstehung von Schaumzellen und Plaquebildung mit sog. Atheromen. Die Gefäßplaques können als Folge weiterer Größenzunahme in das Gefäßlumen rupturieren. Dies führt entweder zu einem lokalen Verschluss durch Thrombenbildung oder einer im Blutstrom fortgeschwemmten Embolie. Ab einem intraluminalen Stenosegrad von >75% treten klinisch relevante Symptome auf (9). Die genaue Genese der Arteriosklerose ist derzeit noch nicht endgültig geklärt.

1.1.5. Lysetherapie, Kontraindikationen und Risikofaktoren

Die Lysetherapie stellt seit 1995 den Goldstandard der Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfalls dar und kann bis viereinhalb Stunden nach Gefäßverschluss intravenös appliziert werden (10). Die eingesetzten Fibrinolytika aktivieren endogenes Plasminogen zu Plasmin und leiten die physiologische Fibrinolyse ein. In Deutschland wird das Enzym Alteplase (rtPA) zur Auflösung des Thrombus verwendet. Aktuelle Metaanalysen bestätigen eine signifikant erhöhte Überlebenschance von 75% bei einem Lysezeitfenster bis maximal drei Stunden. Patienten, welche die gleiche Therapie erhalten haben, wiesen nach drei bis maximal viereinhalb Stunden eine noch um 26% erhöhte Überlebenschance auf. Jedoch erreichen nur 30 bis 40% der Patienten die Klinik innerhalb des benötigten Zeitfensters (11). Im Jahre 2008 wurde durch die ECASS-III-Studie ein verlängerter Lyse-Zeitraum von drei auf bis zu viereinhalb Stunden in den Leitlinien etabliert (12). Als Komplikation einer intravasalen Lyse ist die intrakranielle Hämorrhagie mit folgender Symptomverschlechterung zu nennen. Zum Ausschluss einer relevanten Blutungsquelle wird prä-interventionell leitlinienkonform

eine Bildgebung des Kopfes mittels CCT oder MRT mit T2-Sequenzen durchgeführt. Bestehende intrakranielle Blutungen stellen eine absolute Kontraindikation der Lysetherapie dar (13). Viele Schlaganfallpatienten sind bei Aufnahme mit Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten prämediziert. Dabei stellte die Einnahme solcher Medikamente bislang eine ausdrückliche Kontraindikation einer Lysetherapie dar. Eine Auswertung des US-Schlaganfalls Registers von 2012 stellt diese Kontraindikation jedoch in Frage. Das im US-Amerikanischen-Ärzteblatt veröffentlichte Paper *“Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator”* von Xian et al. sieht eine Lysetherapie bei einem INR von $\leq 1,7$ als sicher an (14). Patienten, welche mit einem neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) behandelt wurden, (z.B. Dabigatran: direkter Thrombininhibitor, Rivaroxaban: Faktor-Xa-Inhibitor), können nach einem spezifischen Gerinnungstest mit Ausschluss wesentlicher Gerinnungsinteraktionen eine Lysetherapie erhalten (15). Relevante postinterventionelle Blutungskomplikationen infolge eines Hirninfarktes werden nach den ECASS-Studien eingeteilt (siehe Tabelle 1) (16).

| | |
|--------------------------------------|---|
| Hämorrhagischer Infarkt Typ 1 (HI-1) | Kleine petechiale Einblutungen im Randbereich des Infarkts |
| Hämorrhagischer Infarkt Typ 2 (HI-2) | Konfluierende kleine petechiale Einblutungen im Bereich des Infarkts ohne raumfordernden Effekt |
| Parenchymatöse Blutung Typ 1 (PH-1) | Kompaktes Blutgerinnsel in $\leq 30\%$ des Infarktareals mit leichtem raumfordernden Effekt |
| Parenchymatöse Blutung Typ 2 (PH-2) | Kompaktes Blutgerinnsel in $>30\%$ des Infarktareals mit substantiell raumfordernden Effekt |

Tab. 1 Einteilung der postinterventionellen Blutungen nach den ECASS-Studien. Modifiziert nach Thomalla und Fiehler (17).

1.1.6 Mechanische Thrombektomie

Die mechanische Thrombektomie stellt die gegenwärtige Therapieoption des ischämischen Schlaganfalls dar und gilt als Revolution der Akuttherapie. Sie beruht auf einem minimalinvasiven Katheter-basierten Eingriff mittels Stent-Retrievern durch einen peripher-arteriellen Zugang (A. femoralis-communis). Der gefäßverschießende Thrombus wird mithilfe

eines Drahtnetzes „eingefangen“ und durch das Gefäß zurückgezogen (vgl. Abbildung 1). Im Jahr 2015 wurden fünf randomisierte Studien (MR Clean, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT) publiziert, welche dieses Verfahren hinsichtlich des Patienten-Outcomes überprüften. Die Studien belegten die Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie bei Verschluss einer proximalen Hirnarterie der A. carotis interna mit gutem klinischem Ergebnis bei einer mRS (modified rankin scale) von 0-2 (vgl. Abbildung 2). Bei 59-88% der Patienten konnte eine erfolgreiche Rekanalisation mit verbessertem klinischem Outcome im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden. Ein gehäuftes Auftreten postinterventioneller intrakranieller Blutungen hingegen wurde nicht festgestellt (18).

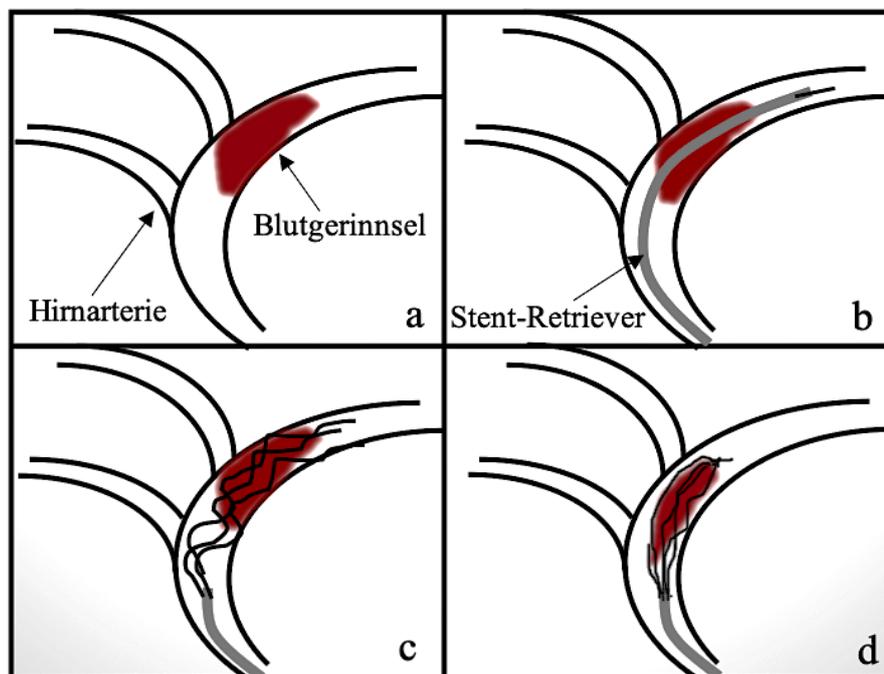


Abb. 1: Beispieldarstellung der mechanischen Entfernung eines Thrombus mittels Stent-Retriever. Modifiziert nach Fiehler und Gerloff (18). **a:** Ein Blutgerinnsel blockiert die Hirnarterie (z.B: A. cerebri media) und unterbricht die Perfusion darauffolgender Areale, **b:** Mikrokatheter passiert den Thrombus, **c:** Stent entfaltet sich im Thrombus wie ein Drahtkäfig und fixiert diesen, **d:** Der Thrombus wird im Stent-Retriever gefangen und in den Führungskatheter unter kontinuierlicher Aspiration zurückgezogen. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden.

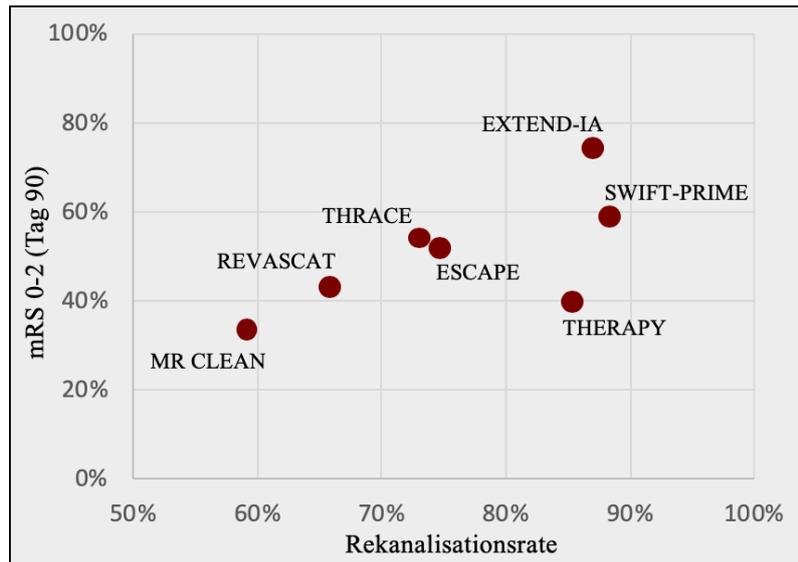


Abb. 2: Studienergebnisse über ein gutes klinisches Outcome mit einer mRS von 0-2 nach 90 Tagen im Verhältnis zur Rekanalisationsrate. Modifiziert nach Fiehler und Gerloff (18).

Der Einsatz der mechanischen Thrombektomie für einen Schlaganfall-Patienten wird anhand folgender Einschlusskriterien indiziert:

- klinisch relevantes Defizit
- arterieller Verschluss des vorderen Kreislaufes bis 6 Stunden nach Symptomauftritt
- vorangegangene nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CTA, MRT)
- Zeitraum zwischen Klinikeintreffen und Leistenpunktion (*door-to-groin-time*): max. 90 Minuten
- Zeit zwischen Leistenpunktion und Thrombektomie (max. 30 Minuten)
- Infarkt-ASPECT <5: Gültig bei erweiterten Indikationen für einen Eingriff, z.B. weitere betroffene Hirnareale, welche zusätzlich von einer Rekanalisation profitieren (16).

Das Verfahren der mechanische Thrombektomie ist in Deutschland bisher an ca. 120 spezialisierten Schlaganfallzentren für die Akutversorgung eines Gefäßverschlusses etabliert und kann in 24-stündiger Bereitschaft durchgeführt werden (19).

1.2. Diagnostik des Schlaganfalls

1.2.1. Klinische Symptomatik, NIHSS-Score und mRS

Die klinische Symptomatik eines Schlaganfalls präsentiert sich äußerst variabel und ist abhängig von der intrazerebralen Lokalisation des Gefäßverschlusses mit folgender Minderperfusion eines oder mehrerer Hirnareale. Betroffene sensorische wie auch motorische Areale können zu spezifischen Symptomen führen, welche bereits ohne bildgebende Diagnostik Hinweise auf die betroffene Hirnregion geben können. Mithilfe neuroanatomischer Kenntnisse kann von der Symptomatik auf die minderperfundierte Hirnregion und anhand des Versorgungsgebiets auf das betroffene Gefäß rückgeschlossen werden. Der Großteil des motorischen und des sensorischen Kortex wird von der A. cerebri media (ACM) versorgt. Ein Verschluss der ACM ist wegen großflächiger Funktionsausfälle nahezu immer klinisch relevant und stellt eine häufige Indikation für die mechanische Thrombektomie dar. Im Versorgungsgebiet der ACM liegen Zentren der Sprachrezeption und -produktion, sowie Gebiete höherer kognitiver Funktionen. Weitere Äste der ACM versorgen die Stammganglien sowie die kortikospinalen Trakte, welche die Verbindung zwischen zentraler und kortikaler Bewegungsplanung sowie peripherer Ausführung darstellen (20).

Diverse Scoring-Systeme ermöglichen eine einheitliche Einteilung und Beschreibung der Schweregrade sowie Symptome eines Schlaganfalls. Die Anwendung dieser Klassifikationssysteme dient der Beurteilung des Patientenoutcomes und damit der Einschätzung des Behandlungserfolgs. In dieser Arbeit sind besonders die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) sowie die „Modified Rankin Scale“ (mRS) zum Vergleich der behandelten Patienten verwendet worden. Der NIHSS stellt seit 1989 den Goldstandard der Apoplex-Scores zur neurologischen Befunderhebung dar und stellt die Grundlage für die Indikationsstellung weiterer Therapien und deren Verlaufskontrollen dar (21). Der NIHSS ermöglicht die Beurteilung folgender kognitiver und motorischer Funktionen: Bewusstsein, Augenbewegung, Gesichtsfeldeinschränkung, Gesichtsmotorik, Muskelkraft der Extremitäten, Sensorik, Koordination, Sprache und Neglect. Zu jeder geprüften Fähigkeit erfolgt eine Punktevergabe durch Werte von 0 bis 2, 0 bis 3 oder 0 bis 4 Punkten. Auf einer Skala von 0 bis maximal 42 Punkten kann die Schwere des Schlaganfalls beurteilt werden. Dabei stellen 42 Punkte den vollständigen Verlust aller Funktionen dar (22).

Die mRS wird zur Messung des Grades der Behinderung und der Einschränkung des Patienten im Alltag nach einem Schlaganfall-Ereignis genutzt. Entwickelt wurde sie 1957 von Dr. John Rankin und im Jahre 1980 in die derzeit gültige Form durch Charles Warlow modifiziert. Die Erhebung des Scores bei Aufnahme und Entlassung ermöglicht eine Beurteilung der Effektivität der angewandten interventionellen und pharmakologischen Therapien (23). Die Skala umfasst eine Punktzahl von 0 bis 6, wobei der Wert 0 uneingeschränkter Gesundheit ohne Symptome und der Wert 6 dem Tod gleichkommt (vgl. Tabelle 2). Dabei wird in den 7 Stufen der Skala mit jedem Punktwert eine relevante Änderung der Klinik des Patienten angegeben (24).

| Ranking | Klinik |
|----------------|---|
| 0 | Keine Symptome. |
| 1 | Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten. |
| 2 | Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt. |
| 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 Apoplex. |

Tab. 2: Aufschlüsselung des mRS Punktesystems in Bezug zur klinischen Symptomatik. Erstellt nach Broderick et al. (24).

1.2.2. Native-CCT

Die Anwendung der nativen-CCT stellt in der Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls einen der primären Schritte der Patientenversorgung nach Klinikaufnahme dar. Die native-CCT dient dem schnellstmöglichen Ausschluss einer intrakraniellen Blutung (ICB) und der weiteren Therapieplanung (25).

Die Funktion beruht wesentlich auf einer um den Patienten rotierenden Röntgenröhre und einem ihr gegenüberliegenden Detektor. Die Fähigkeit der Röntgenstrahlen, Materie zu

durchdringen, wird durch die Röhrenspannung zwischen Kathode und Anode in Kilovolt (keV) bestimmt. Für die CCT Aufnahme wird meist eine Leistung von 120 keV Röhrenspannung zur Parenchyndarstellung genutzt. Jeder Materie ist ein spezifischer Schwächungskoeffizient zugeordnet, welcher die Differenz der Strahlenintensität zwischen der Röntgenröhre und dem Detektor bestimmt. Aus den verschiedenen Dichtewerten der Strukturen resultiert die gewebspezifische Strahlenschwächung. Die geschwächte Strahlung wird vom Detektor registriert und in elektrische Impulse umgewandelt. Das Daten-Akquisitions-System (DAS) erfasst die Signale, welche anschließend in Bilder umgerechnet werden. Die verschiedenen Dichtewerte werden somit in spezifischen Graustufen dargestellt. Die skalierten Werte werden als CT „Hounsfield Units“ (HU) nach Godfrey Hounsfield bezeichnet. Der Null-Wert der HU entspricht der Dichte von reinem Wasser bei Zimmertemperatur. Luft liegt bei einem Wert von -1000 HU. Das gesamte Spektrum der Hounsfield-Skala reicht von -1024 bis 3071 HU und kann durch das menschliche Auge nicht gänzlich wahrgenommen werden. Mithilfe der Fensterungstechnik kann die Anzahl der Graustufen eingegrenzt werden (26). Neben dem Ausschluss einer ICB können im nativ-CCT sogenannte Frühinfarkt-Zeichen beurteilt werden. Zu diesen zählen im CT-Bild vom physiologischen Parenchym abweichende hypodense Areale des Rindenbandes oder der Basalganglien. Die hypodensen Areale entstehen infolge einer Ischämie nach ein bis vier Stunden und sind auf die Netto-Wasseraufnahme des betroffenen Hirngewebes durch ein zytotoxisches Ödem zurückzuführen (27). Je stärker die sichtbare Hypodensität ausgeprägt ist, desto umfassender ist das Perfusionsdefizit (28). Die großflächige Ausdehnung von Infarktfrühzeichen korreliert mit einem schlechteren Outcome des Patienten und begünstigt das Risiko symptomatischer intrazerebraler Blutungen (29). Die Sensitivität der frühen nativ-CCT-Bildgebung ist jedoch stark abhängig von der subjektiven Beurteilung der Bilder durch den Untersucher. Diverse Studien haben die Sensitivität der menschlichen Beurteilung von CCT-Befunden früher Ischämie-Zeichen überprüft. Diese schwankt zwischen 20% und 87% bei einem Mittelwert von 66% (30). Durch den im Jahre 2000 eingeführten „Alberta Stroke Program Early CT Score“ (ASPECTS) und Schulungen des Klinikpersonals zur Standardisierung der Beurteilung von Frühinfarkt-Zeichen konnte hinsichtlich der Untersucher-Sensitivität eine Übereinstimmung von ca. 77% erreicht werden (31). Zudem zeigt der ASPECT-Score eine signifikante Korrelation mit dem funktionellen Outcome des Patienten und der klinischen Symptomatik (32). Ein weiteres Frühinfarkt-Zeichen stellt der direkte Thrombusnachweis mit häufiger Lokalisation in der A. cerebri media („Dense Media Sign“) dar, welches hyperdenses Arterienzeichen genannt wird. Der Thrombus bildet eine dichte Erythrozyten-Zellstruktur und erscheint im Nativ-CCT hyperdenser (heller) als umliegendes

Gewebe und fließendes Blut. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei ca. 30%, die Spezifität hingegen bei nahezu 100% (33).

1.2.3. ASPECT-Score

Der ASPECTS stellt ein standardisiertes, quantitatives, 10-Punkte-CT-Scoring-System für die Beurteilung früher ischämischer, hypodensere Areale im ACM Stromgebiet dar (32). Der Score wurde entwickelt, um eine möglichst objektive und damit Untersucher-unabhängige Methode zur Beurteilung der Ausdehnung eines Schlaganfalls bei ACM-Verschluss zu gewährleisten. Der ASPECTS wird aus zwei standardisierten Regionen des ACM-Versorgungsgebiets bestimmt: Auf der Ebene der Basalganglien, wo Thalamus, Basalganglien und Nucleus caudatus sichtbar sind und der supraganglionären Ebene, welche die Corona radiata und das Zentrum semiovale einschließt. Ein hypodenses Areal sollte in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ebenen darstellbar sein, um auf eine Pathologie schließen zu können. Für jedes betroffene Areal wird ein Punkt von der 10-Punkte Skala subtrahiert. Ein Score von 10 Punkten stellt somit ein unauffälliges, gesundes Hirnparenchym dar, wohingegen ein Score von 0 die Beteiligung aller ACM Versorgungsgebiete beschreibt. Ein ASPECTS von <7 korreliert mit einem Anstieg des Einblutungsrisikos nach intravenöser Lyse (34).

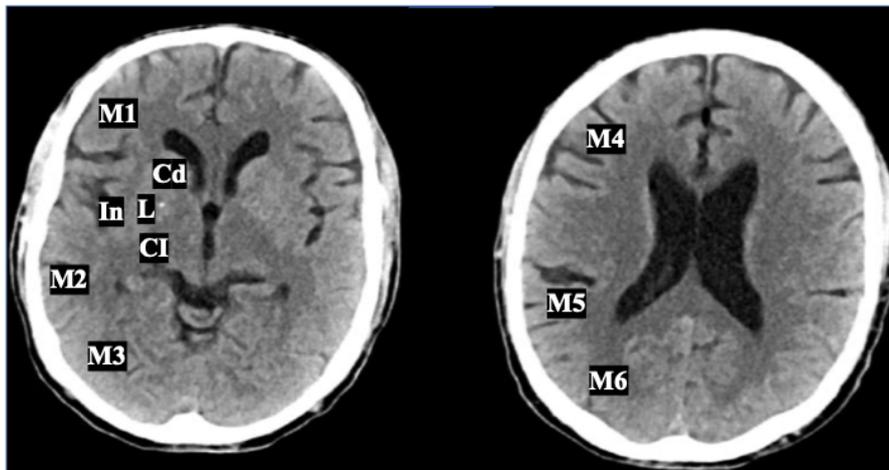


Abb. 3: Radiologisch zu beurteilende Areale für die Ermittlung des ASPECTS. Modifiziert nach Fiehler und Gerloff (18). Links: Ncl. Caudatus (Cd), Ncl. Lentiformis (L), Capsula Interna (CI), Insula (In), ACM-Cortex 1-3 (M1-M3). Rechts: Supraganglionäre Ebene ACM-Cortex 4-6 (M4-M6). Für jedes betroffene Areal wird ein Punkt von der möglichen Gesamtsumme 10 subtrahiert.

1.2.4. CT-Angiographie

Die CT-Angiographie (CTA) ermöglicht nach intravenöser Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels die Darstellung der intra- und extrakraniell (A.carotis interna) gelegenen Gefäße. Bei Vorliegen eines ischämischen Schlaganfalls ist es somit möglich, die Lage des gefäßverschließenden Thrombus zu lokalisieren.

Eine Studie aus dem Jahr 2011 von Riedel et. al. zeigte zudem, dass die Länge des gefäßverschließenden Thrombus mit dem Outcome des Patienten korreliert. Bei einem Cut-off Wert von 8mm Länge zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der mRS bei Entlassung: Patienten mit einer Thrombuslänge von >8mm im anterioren Stromgebiet profitierten weniger von einer intravenösen Lysetherapie und verließen die Klinik mit einer mittleren mRS von 5 Punkten. Dahingegen korreliert eine Verschlussstrecke von <8mm mit einem verbesserten Outcome und mittleren mRS Werten von 2 Punkten. Anhand einer CTA konnten somit frühzeitigere Aussagen über den möglichen gesundheitlichen Zustand des Patienten bei Entlassung getroffen werden (35).

1.2.5. Perfusions-CT

Durch die intravenöse Gabe eines Kontrastmittelbolus kann die Perfusion des Hirnparenchyms als Zusatzinformation zum Nativ-CT morphologisch dargestellt werden. Die Intensität des bildlich dargestellten Perfusionsstatus korreliert mit der vom Parenchym aufgenommenen Kontrastmittelmenge und somit mit der Blut- und Sauerstoffversorgung des Infarktareals. Das Kontrastmittel lässt sich durch eine höhere Röntgendichte im Perfusions-CT räumlich darstellen. Minderperfundierte, d.h. ischämische Areale nehmen folglich geringere Mengen an Kontrastmittel auf und unterscheiden sich in ihrer Röntgenintensität von umliegenden normal- oder hyperperfundierten Gebieten. Mittels PCT können verschiedene Parameter zur Gewebepfusion erfasst werden: zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV), Time-To-Peak (TTP), Mean Transit Time (MTT) und Gewebespermeabilität (P) (36).

Die PCT ermöglicht somit Aussagen über das mögliche Infarktareal zu treffen, welche über die Interpretationsfähigkeit mittels konventionellem CCT hinausgehen. Während der Akutphase einer zerebralen Ischämie ist im CCT meist keine Pathologie des Hirnparenchyms feststellbar, auch wenn bereits ein Perfusionsdefizit vorliegt. In der PCT kann dieses Defizit auch in der Frühphase bereits erkannt werden. Zudem kann der Infarktkern (irreversibel geschädigtes

Gewebe) anhand der genannten Parameter, von der Penumbra (kritische Zone) differenziert werden. Das zerebrale Blutvolumen (CBV) ist als Folge der Ischämie im Infarktkern deutlich verringert, wohingegen die umliegende Penumbra durch autoregulatorische Vasodilatation infolge eines lokal erhöhten paCO_2 teils sogar ein erhöhtes CBV aufweist. Bisher sind jedoch keine eindeutigen Schwellenwerte der Hämodynamikparameter zur sicheren Differenzierung des Infarktkerns vom umliegenden, besser perfundiertem Gewebe definiert (37).

Für die physiologische Zellfunktion des Hirngewebes wird eine CBF von mindestens $50\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ benötigt. Reversible Funktionseinschränkungen treten bei einem CBF von $20\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ auf. Ein CBF von $<12\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ gilt als gesicherter Marker für den Eintritt der Zellen in die Apoptose und irreversiblen Substanz- sowie Funktionsverlust (38)(39).

1.3 Dual-Energy CT

1.3.1 Physikalische Prinzipien

Das Prinzip der Dual-Energy Computertomographie (DECT) beruht auf zwei gleichzeitig arbeitenden Röntgenröhren (Siemens Healthcare „Dual-Source“), dem ultraschnellem „Kilovolt-Switching“ einer Röntgenröhre (GE Healthcare, Toshiba) oder der Dual Layer-Detektortechnologie (Phillips Healthcare) (39). Die verschiedenen Systeme basieren auf ähnlichen physikalischen Grundlagen. In Bezug auf diese Arbeit wird im Folgenden auf das ultraschnelle keV-Switching-System von General-Electrics Healthcare eingegangen (vgl. Abbildung 4).

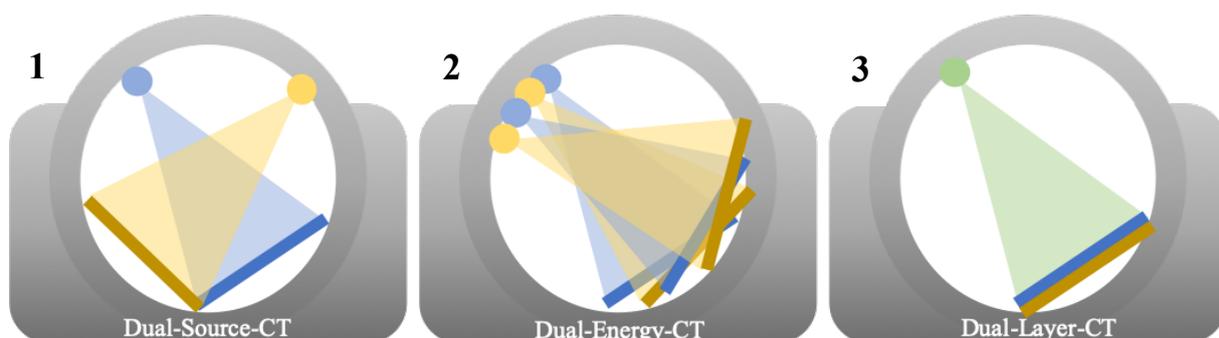


Abb. 4: 1: Dual-Source CT mittels zwei Strahlenquellen und zwei Detektoren. **2:** Dual-Energy CT mittels ultraschnellem keV-switching und einem Detektor. **3:** Dual-Layer CT mittels einer Strahlenquelle und zwei übereinanderliegenden Detektoren. Modifiziert nach Forghani und Mukherji (40).

Das DECT arbeitet auf der Grundlage zweier unterschiedlicher Röhrensparnungen von ca. 80 keV und 140 keV. Die spezifischen Absorptionskoeffizienten eines Gewebes unterscheiden sich in Abhängigkeit der zugeführten Strahlungsenergie. Zwei Gewebsarten, welche sich im konventionellen CCT auf demselben Energieniveau nur schwer voneinander unterscheiden lassen, können mit Hilfe des Absorptionskoeffizienten bei verschiedenen Energieniveaus besser voneinander differenziert werden. Ein schneller Wechsel zwischen den beiden Energieniveaus ist für die Aufnahme zweier Bilder aus nahezu derselben Ebene entscheidend und findet mit einer Geschwindigkeit von ca. 200 Mikrosekunden statt (41). Die physikalischen Grundlagen der Röntgenstrahlenabsorption verschiedener Gewebe basieren auf dem sog. Photoeffekt und dem Compton-Effekt, welche sich besonders in ihrer Abhängigkeit der zugeführten Energie sowie der Ordnungszahl der Teilchen voneinander unterscheiden.

1. Photoeffekt: Herauslösen von Elektronen und gesamte Energieübertragung bei Röntgenstrahlen niedrigerer Energieniveaus. Abhängig von Ordnungszahl und Photonenenergie.
2. Compton-Effekt: Richtungsänderung des Photons mit partieller Energieübertragung auf ein Elektron. Unabhängig von Ordnungszahl und Photonenenergie.

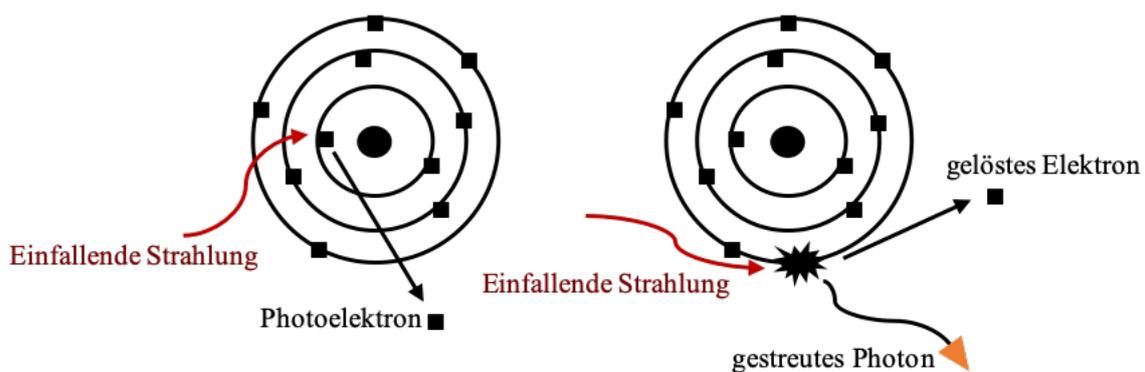


Abb. 5: Links: Photoeffekt mit gesamter Energieübertragung auf das Photoelektron. Rechts: Compton-Effekt mit Streuung des Photons und partieller Energieübertragung. Modifiziert nach Aran et al.(42).

Der photoelektrische Effekt ermöglicht durch seine Energie- und Ordnungszahlabhängigkeit eine Differenzierung zweier Gewebe mit hoher Ordnungszahl durch unterschiedliche Reaktionen dieser auf verschiedenen Energieniveaus (43). Mittels konventionellem CCT ist es beispielsweise schwierig, knöcherne Strukturen von jodhaltigem Kontrastmittel bei einer Röntgenstrahlenintensität von ca. 100 keV voneinander zu unterscheiden, da ihr Schwächungskoeffizient auf diesem Energieniveau nahezu derselbe ist. Auf niedrigeren Energieniveaus steigt die Differenz der Schwächungskoeffizienten zwischen jodhaltigem Kontrastmittel und Knochensubstanz in Abhängigkeit der Ordnungszahl und Photonenenergie (Photoeffekt), sodass eine Differenzierung der Materien durch DECT-Aufnahmen möglich wird (44).

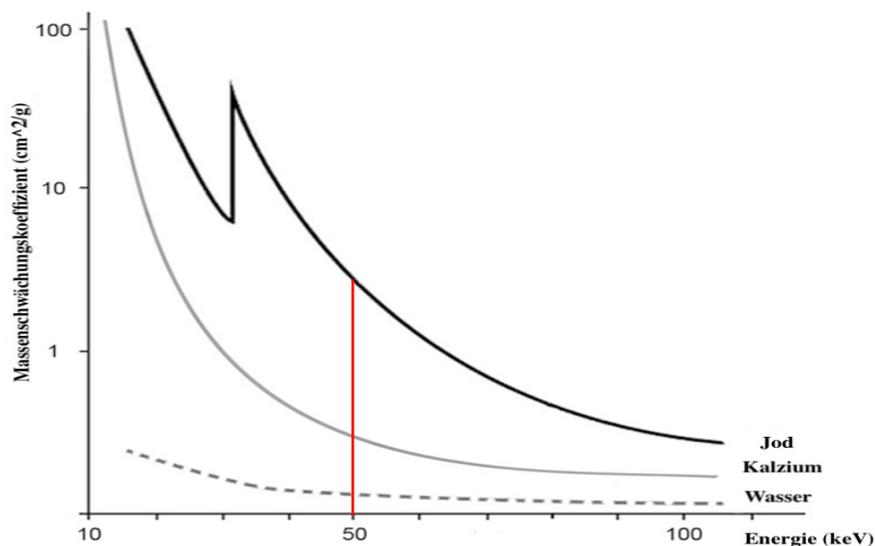


Abb. 6: Schwächungskoeffizient in Abhängigkeit der Photonenenergie. Modifiziert nach Aran et al. (46). Hohe Energieniveaus zeigen geringere Unterschiede der Massenschwächungskoeffizienten als niedrigere. Jod und Kalzium können z.B. bei einem Energieniveau von 50keV (rote Linie) besser voneinander differenziert werden als auf 100 keV.

1.3.2 Diagnostik und Anwendung

Die ersten Ideen einer CT-Aufnahme mittels zweier Energieniveaus entstanden in den 1970er Jahren (45). Anfang des 21. Jahrhunderts fand durch Flohr et al. die erste diagnostische Anwendung der Dual-Energy-Technik in der kardiologischen Bildgebung des Herzens statt (46). Seither wird die DECT in vielen medizinischen Fragestellungen als nicht-invasives diagnostisches Hilfsmittel hinzugezogen. Im Fachgebiet der Neuroradiologie wird die DECT-Technik bisher besonders zur Differenzierung von Kontrastmittel-Extravasaten und intrakraniellen Blutungen nach intraarterieller Revaskularisierung genutzt. Mittels eines virtuell berechneten Nativ-Bildes kann jodhaltiges Kontrastmittel aus den Aufnahmen eliminiert und dadurch zwischen Blut und Jod unterschieden werden. Das Prinzip beruht auf den oben genannten physikalischen Absorptionseigenschaften der Substanzen bei unterschiedlichen Energieniveaus (39). Zusätzlich zur speziellen Bildgebung mittels DECT ist es möglich, eine virtuelle monoenergetische Aufnahme durchzuführen. Diese entspricht im Wesentlichen der Aufnahme einer konventionellen CCT, weist jedoch weniger Metallartefakte und eine insgesamt höhere Bildauflösung auf (47). Die Differenzierung zwischen Kontrastmittel und intrakranieller Blutung ist besonders nach invasiven intraarteriellen Kathetereingriffen, wie z.B. der mechanischen Thrombektomie, von Bedeutung. Im Vergleich zur intravasalen Lysetherapie weisen Patienten nach einer mechanischen Thrombektomie ein erhöhtes Risiko für eine postinterventionelle Blutungskomplikation auf (48). Die hyperdense Erscheinung einer ICB lässt sich in der konventionellen CCT-Aufnahme morphologisch nur schwer von einem Kontrastmittelaustritt nach Revaskularisierung unterscheiden. Handelt es sich bei der Hyperdensität um jodhaltiges Kontrastmittel, so erscheint das betroffene Areal in einer virtuellen Aufnahme mit Kontrastmittelelimination („Virtual-Non-Contrast“, VNC) als hypodense Region (49). Erscheint dasselbe Areal in dem Materialdichtebild Jod („Iodine Map“, IM) wiederum als hyperdens, kann eine Blutung ausgeschlossen werden. Andersherum würde Blut in der Kontrastmittel-Eliminationsaufnahme weiterhin bildmorphologisch hyperdens und im MD Bild Jod als hypodens erkennbar sein (vgl. Abbildung 7).

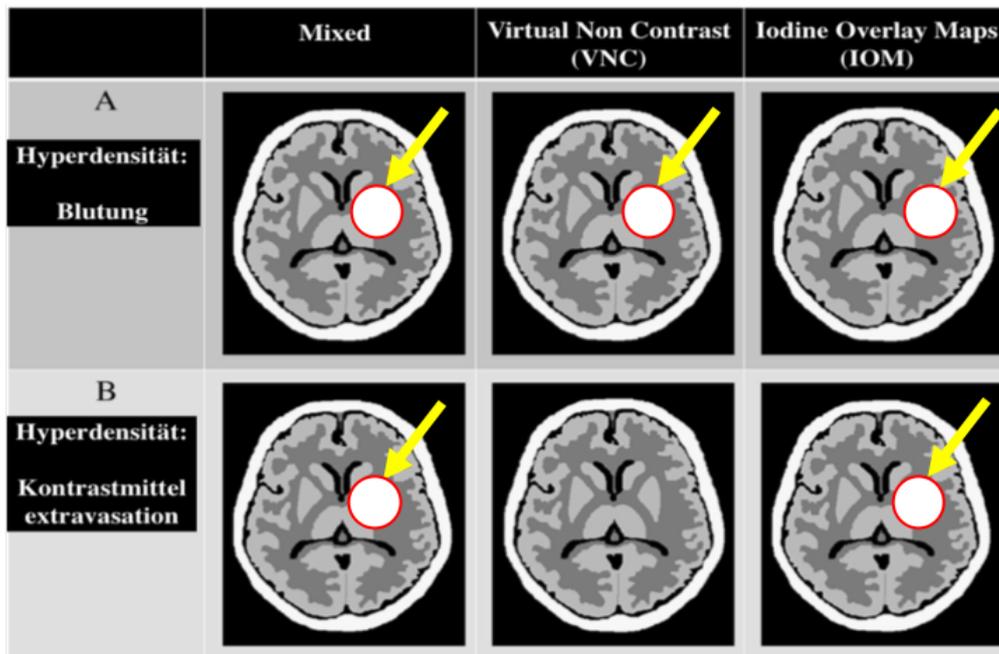


Abb. 7: Dual-Energy CT für die Unterscheidung zwischen Blutung und Kontrastmittel-Extravasation. Modifiziert nach Tijssen et al. (50). A: Hyperdensität in allen Bildern spricht für eine Hämorrhagie, da Blut und jodhaltiges Kontrastmittel die Blut-Hirn-Schranke passieren. B: Keine Hyperdensität im VNC legt eine Kontrastmittel-Extravasation nahe und kann im IOM bestätigt werden.

Die Unterscheidung von Kontrastmittel-Extravasaten zu einer unerwünschten Blutungskomplikation ist von fundamentaler Bedeutung für die weitere Therapie und das Outcome des Patienten. Die gängige bildgebende Methode mittels DECT ist das X-Map Verfahren. Durch bestimmte Algorithmen entsteht ein Bild, welches ein frühzeitiges zytotoxisches Ödem ohne Kontrastmittelapplikation visualisieren soll (51). Als Folge eines Schlaganfalls kommt es im betroffenen Gebiet zu einer Hypoxie und einem intrazellulären Natriumanstieg. Die Elektrolytverschiebung führt im Sinne des Diffusionsgleichgewichts zu einem Netto-Wassereinstrom in den Intrazellularraum. Die Wasseraufnahme der Zellen ist Ausdruck des Hirnödems in der Frühphase einer Ischämie (52). Der X-Map-Algorithmus ermöglicht eine bildliche Darstellung des erhöhten intrazellulären Wasseranteils als hypodense Region. Zwei Studien aus den Jahren 2017 und 2018 von Kyo Noguchi et. al. („A Novel Imaging Technique (X-Map) to Identify Acute Ischemic Lesions Using Noncontrast Dual-Energy Computed Tomography“) (51) und Mohammed et. Al. („Unenhanced Dual-Energy Computed Tomography: Visualization of Brain Edema“) (53) bestätigten bereits die

Möglichkeit der frühen Visualisierung des zytotoxischen Ödems als hypodenses Areal mittels X-Map-Verfahren. Das sog. X-Map-Verfahren wird in dieser Arbeit in Form des Materialdichtebildes Wasser auf seine Aussagefähigkeit bzgl. der Beurteilbarkeit des Infarktolumens in Korrelation zum Patientenoutcome überprüft.

1.3.3 Virtuelle monoenergetische Bildgebung und Materialdichtebild Wasser

Die Technik des Dual-Energy CT's ermöglicht neben der dual-energetischen Bildgebung auf zwei keV-Niveaus auch die Rekonstruktion einer virtuellen monoenergetischen Aufnahme (39). Das Spektrum der Röntgenstrahlung konventioneller Computertomographen setzt sich hingegen aus verschiedenen Wellenlängen zusammen und ist somit polychromatisch (53). Monochromatische virtuelle Bilder können auf jedem Energieniveau von 40 bis 140 keV erzeugt werden. Diese ermöglichen in Abhängigkeit der gewählten keV-Stufe eine Reduktion von Artefakten sowie ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis mit erhöhter Bildqualität. Eine monoenergetische Aufnahme mit einem sehr hohen Energieniveau hat beispielsweise eine deutliche Reduktion von Metallartefakten zur Folge. Jene erschweren die Bildbeurteilung insbesondere bei Einsatz niedrigerer Energien erheblich (54). Bei der monoenergetischen Bildgebung basiert die Bildentstehung auf der spezifischen Strahlenschwächung des jeweiligen Gewebes in Abhängigkeit zur gewählten Energie. Im Falle der kranialen Bildgebung wird hier ein Energieniveau von 60 keV gewählt (55). In der vorliegenden Arbeit wird die virtuelle monoenergetische Aufnahme mit 60 keV als Mono-60-Bild bezeichnet. Durch den visuell ähnlichen Eindruck zu der eines konventionellen polychromatischen CCT wird das Mono-60-Bild als Vergleichsaufnahme zum Materialdichtebild Wasser herangezogen.

Das Materialdichtebild Wasser ist eine sog. Materialdekompensationsaufnahme, welche der gezielten Darstellung einer bestimmten Materie dient. Die spezifischen Dichtebilder werden meist paarweise für zwei verschiedene Materialien erstellt (Zwei-Substanzen-Dekompensations-Algorithmus), um diese in jedem Pixel voneinander differenzieren zu können, wie z.B. Wasser und Jod. Die Differenzierung in jedem Bildpunkt erfolgt durch die unterschiedliche Strahlenschwächung der zwei Materien auf höheren und niedrigeren Energieniveaus (56). Die Substanzen können anschließend durch ihre spezifische Absorptions-Charakteristik mittels algorithmischer Formeln dargestellt oder aus dem Bild entfernt werden.

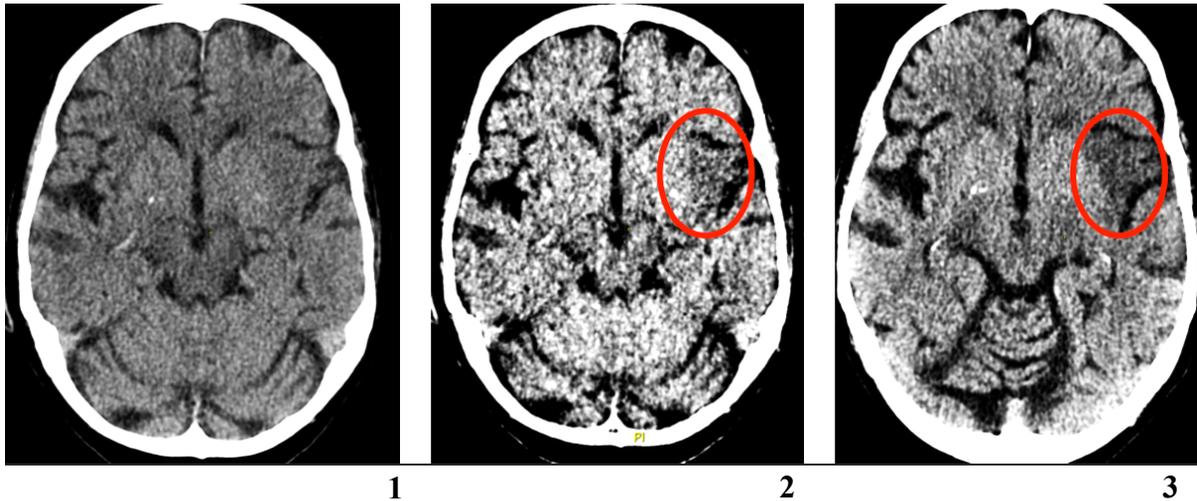


Abb. 8: Patient mit distalem M1 Verschluss links. **1:** Mono 60keV / **2:** MD Wasser / **3:** Follow-Up CCT nach einer Woche mit Markierung (rot) der hypodens erscheinenden Areale. Die MD Wasser-Aufnahme zeigt eine kontrastreichere Hypodensität im Gebiet der endgültigen Infarktdemarkierung.

1.4 Fragestellungen dieser Arbeit

1. Wie groß ist die Übereinstimmung des ASPECT-Scores zwischen nativ-CCT und Dual-Energy CT?
2. Gibt es Übereinstimmungen zwischen dem Schlaganfallvolumen in den Aufnahmen Mono- 60 und MD-Wasser mittels Dual-Energy CT und dem Follow-Up CCT?
3. Kann das in der MD-Wasser Aufnahme gemessene Schlaganfallvolumen als möglicher Surrogatmarker für das klinische Outcome des Patienten herangezogen werden?
4. Gibt es Vor- oder Nachteile der MD-Wasser-Bildgebung im DECT gegenüber dem konventionellen Nativ-CCT?

2. Material und Methoden

2.1. Konzept und Aufbau der Studie

Die frühzeitige und zielgerichtete bildgebende Diagnostik beim Schlaganfall ist unerlässlich für die weitere Therapieentscheidung. Bisher ist es nur bedingt möglich frühzeitige Aussagen (an Tag 1 nach Ereignis) bezüglich der genauen Funktionseinschränkung sowie der exakten Läsionsgröße des ischämischen Areals zu treffen. Das klinische Outcome des Patienten ist somit meist erst im Verlauf des stationären Aufenthalts oder erst im Rahmen einer Rehabilitationsbehandlung einschätzbar.

In dieser Arbeit soll der Einsatz innovativer bildgebender Verfahren unter neuen klinischen Erkenntnissen dahingehend untersucht werden, ob eine zeitlich frühere Aussage über das Patientenoutcome nach Apoplex getroffen werden kann. Die Studienteilnehmer wurden retrospektiv aus einer Gruppe von ca. 400 Patienten des Diakonissenkrankenhauses in Flensburg aus dem Jahr 2014 bis 2018 ausgewählt. Als Parameter für die Schwere einer Läsion und deren Ausdehnung bzw. funktioneller Beeinträchtigung im Verlauf dient das absolute Infarktvolumen in Millilitern. Das Volumen wurde in drei verschiedenen CT-Aufnahmen manuell bestimmt und miteinander verglichen: Mono 60 keV-Bildgebung, Materialdichtebild Wasser sowie die konventionelle Follow-Up CCT-Aufnahme. Für die Korrelation zwischen Infarktvolumen mit klinischer Symptomatik wurden die in der der Schlaganfall-Diagnostik und -Therapie etablierten Scoring-Systeme NIHSS, mRS und ASPECTS angewandt.

Die endgültige Studiengröße umfasste 50 Patienten und wurde eingeteilt in Klinik und Läsionsgröße bei Aufnahme und bei Entlassung. Durch das Verwenden der gleichen Patienten in zwei Vergleichsgruppen (Aufnahme und Entlassung) ist eine epidemiologische Gleichheit mit wenigen Störgrößen gegeben. Die Volumenbestimmung wurde manuell durchgeführt. Hierzu wurde jedes Schnittbild der entsprechenden CT-Aufnahme analysiert und auffällige, hypodense Areale im Randbereich markiert. Die Gesamtheit aller Flächen wurde anschließend mit der Schichtdicke der CT-Aufnahme tabellarisch multipliziert und in Milliliter umgerechnet. Hierbei sollte insbesondere das mittels Dual-Energy CT erstellte Materialdichtebild Wasser mit herkömmlichen Methoden der Bildgebung verglichen werden. Das Mono 60 keV stellt das mit einer konventionelle CCT-Aufnahme vergleichbare Bild an Tag 2 nach Apoplex dar. Ein Follow-Up CCT diente der endgültigen Volumenbestimmung in Millilitern und zum Vergleich der vorherigen Aufnahmen.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die wichtigsten Aufnahmekriterien der Patienten in die Studie waren eine erfolgreich durchgeführte mechanische Thrombektomie an Tag eins nach Schlaganfall-Ereignis sowie ein anschließend durchgeführtes Dual-Energy CT an Tag zwei. Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden zudem nur Personen ausgewählt, welche einen Verschluss der A. cerebri media vorzuweisen hatten, welcher vorzugsweise im M1 sowie M2-Segment lag. Das anschließend durchgeführte Kontroll-CCT sollte im Schnitt nach 7 Tagen erfolgt sein. In einzelnen Fällen wurden auch längere Zeiträume bis zum Kontroll-CCT toleriert. Patienten, welche ein MRT im Verlauf erhielten, konnten wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Aufnahmen nicht eingeschlossen werden. Der neue Einsatz des Dual-Energy CT am Diakonissenkrankenhaus Flensburg ermöglichte eine Patientenauswahl im Zeitraum der Jahre 2013 bis 2018. Die Untersuchungsgruppe besteht aus 25 Frauen sowie 25 Männern. Eine gute bis sehr gute Qualität der jeweiligen CT-Aufnahme musste für eine gleichwertige Begutachtung der Bilder gegeben sein. Deutliche Artefakte, sowie Hirnblutungen, welche ein ischämisches Areal mangelhaft beurteilen ließen, wurden nicht verwendet. Eine Dual-Energy CT-Aufnahme sollte postinterventionell am Folgetag des Schlaganfalls durchgeführt worden sein.

2.3. Erfasste klinische Daten bei Aufnahme und Entlassung

Die erfassten Daten bei Aufnahme, während des stationären Aufenthalts und bei Entlassung wurden retrospektiv aus der digitalen Falldokumentationen ermittelt. In die Befundanalyse wurden häufig auftretende Komorbiditäten in die Datenerfassung aufgenommen. Insbesondere Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie und langjähriger Nikotinabusus wurden als relevante Vorerkrankungen mit in die Auswertung einbezogen. Fehlende Informationen konnten über strukturierte Telefoninterviews retrospektiv ermittelt werden und sind in die Analyse mit eingeflossen.

| Daten | Ausprägungen / Bandbreite |
|-----------------|---------------------------|
| Geschlecht | männlich / weiblich |
| Alter | 40 bis 90 Jahre |
| Volumen mono 60 | 0 bis 416,2 ml |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Volumen MD Wasser | 0 bis 357,3 ml |
| Volumen Follow-Up CCT | 0 bis 493,8 ml |
| Zeitraum Aufnahme bis Follow-Up CCT | 1 bis 22 Tage |
| intrazerebrale Hämorrhagien | SAB / ICB |
| Kontrastmittel-Paravasat | Ja / Nein |
| NIHSS bei Aufnahme | 0 bis 42 |
| mRS bei Aufnahme | 0 bis 6 |
| mRS bei Entlassung | 0 bis 6 |
| ASPECTS Aufnahme-CCT | 0 bis 10 |
| ASPECTS mono 60 | 0 bis 10 |
| ASPECTS MD Wasser | 0 bis 10 |
| ASPECTS Follow-UP CCT | 0 bis 10 |
| ACM Segment | M1 / M2 |
| relevante Komorbiditäten | Vorhofflimmern / arterielle Hypertonie / Nikotinabusus |

Tab. 3: Übersicht der erfassten Daten im Rahmen der Studie hinsichtlich ihrer Ausprägungen und Bandbreiten.

2.4. Interventionelles Vorgehen

Die endovaskuläre Behandlung wurde unter Vollnarkose mit einem Flachbilddetektor-Angiographiesystem (Artis Zee, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Patienten mit einem neurologischen Defizit von ≥ 7 Punkten im NIHSS-Score und einem ACM-Verschluss (M1- und M2-Segment) wurden für die Behandlung ausgewählt. Gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie wurden Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von 6 Stunden mit entsprechender Symptomatik in der Klinik vorstellten. Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) wurde innerhalb eines Zeitrahmens von bis zu 4,5 Stunden oder bis zu 6 Stunden mit zusätzlicher Bildgebung (Perfusions-CT) nach Auftreten der Symptome und fehlenden Kontraindikationen appliziert. Während des Eingriffs erhielten die Patienten intraarteriell Heparin, um eine aktivierte Koagulationszeit (ACT) von mehr als 250 Sekunden zu erreichen. Über einen transfemorale Zugang wurde eine 6-French Führungsschleuse (Neuron™, Max 088, Penumbra, Inc., Alameda, CA, USA) in die Pars

petrosa der A. carotis interna eingebracht. Die Schleuse wurde mit isotonischer Natriumchloridlösung und 0,1 mg Heparin gespült. Mittels tri-axial-Technik wurde ein 0,018-Inch Mikrokatheter (Rebar, Stryker, Kalamazoo, MI, USA) vorsichtig durch einen Aspirationskatheter (5MAX ACE, Penumbra, Inc., Alameda, CA, USA) über einen 0,014-Inch Mikrodraht (Traxcess™, MicroVention, Tustin, USA) hinter die Verschlussstelle geführt. Anschließend wurde ein 4x20mm Stentretreiver (Solitaire™, Covidien/eV3, Plymouth, MN, USA) in den Thrombus eingesetzt und innerhalb von 5 Minuten in Doppelaspirationstechnik entnommen. Das Verfahren wurde wiederholt, bis eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht wurde. Die Ergebnisse der Rekanalisation wurden mittels TICI-Score klassifiziert. TICI 2b und 3 entsprechen hierbei einer erfolgreichen Rekanalisation. Bei 46 Patienten (92%) konnte ein TICI-Score von 3 erreicht werden, 4 Patienten (8%) erreichten einen Score von 2b.

2.5. Bestimmung des ASPECT-Scores

Zusätzlich zur reinen Volumenberechnung der Läsion ermöglicht der ASPECT-Score die Beurteilung der größenunabhängigen räumlichen Ausdehnung des Infarktareals in der subkortikalen und kortikalen Ebene. Damit werden einerseits standardisierte Vergleiche möglich, andererseits werden eloquente Areale berücksichtigt. Je nach Ausdehnung der Bereiche mit Frühinfarktzeichen werden Werte von 0 bis 10 vergeben. Ein Punkteniveau von 10 entspricht keiner sichtbaren Läsion und ein Niveau von 0 der größten Infarktausdehnung im gesamten ACM-Stromgebiet. Die Bildauswertung erfolgte stets unter uniformen Bedingungen und Lichtverhältnissen, um eine Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Patientenfällen zu gewährleisten. Zudem wurde der ASPECTS auch im CCT bei Patientenaufnahme erhoben. Die so ermittelten ASPECT Scores wurden von erfahrenen Neuroradiologen kontrolliert. Pro Patient wurden somit vier ASPECTS ermittelt: CCT bei Aufnahme, Mono-60-Bild, MD Wasser, Follow-Up CCT. Die erhobenen Werte wurden anschließend untereinander verglichen und sind als zusätzliche Einflussgröße in die Korrelation der Infarktvolumen eingeflossen. Dabei wurde eine Gesamtanzahl von 200 ASPECT-Scores erhoben.

2.6 Manuelle Bestimmung des Infarktvolumens im Dual-Energy CT

Die frühzeitige Bestimmung des Volumens eines Schlaganfall-Areals wird zunehmend als potentieller frühzeitiger Prädiktor für das klinische Outcome eines Patienten in Betracht

gezogen. Die zwei bisherigen Studien von Kyo Noguchi et. al und Mohammed et. al. konnten bereits eine höhere Sensitivität und Spezifität des Dual-Energy CTs mittels der Materialdichtebilder Wasser-Algorithmen aufzeigen. In dieser Arbeit soll darüber hinaus eine entsprechende Korrelation des frühest möglich darstellbaren Infarkt volumens im MD Wasser mit dem ASPECT-Score und mit dem Patientenoutcome überprüft werden. Die automatische, computergestützte Volumenberechnung eines ischämischen Areals mittels CT-Bildgebung war zum Zeitpunkt der Arbeit nur mit konventionellen- und Perfusions-CT-Aufnahmen möglich. Die Volumen der hypodensen Areale im MD-Bild Wasser wurden manuell mittels digitalem Bildprogramm zur Auswertung medizinischer Aufnahmen berechnet: PACS (JiveX Enterprise PACS Firma Visus, Health IT GmbH, Germany).

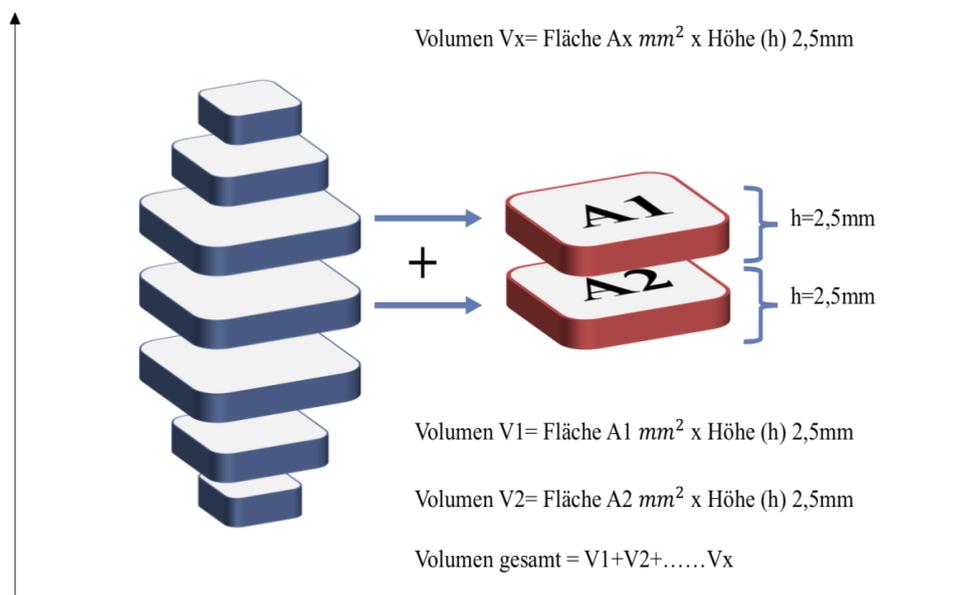


Abb. 9: Vereinfachte Darstellung der manuellen Volumenbestimmung im MD Wasser mit vorausgehender Flächenbestimmung und Multiplikation der Schnittbildhöhe des CT's.

Ein hypodenses Areal sollte sich über mindestens zwei Schnittbilder der DECT Aufnahme erstrecken, um als relevant zu gelten. Die Höhe (h) von 2,5mm entspricht der voreingestellten Schichtdicke der CT-Aufnahme und wurde jeweils mit der Fläche A der Hypodensität in jedem horizontalen Schnitt multipliziert: $A \times h$ (2,5mm). Die Fläche wurde durch die randständige Markierung eines hypodensen Areals automatisch berechnet. Nachdem in jedem horizontalen

Schnittbild die sichtbare Läsion markiert und mit der Schichtdicke (h) von 2,5 mm multipliziert wurde, erfolgte die Addition der einzelnen Volumen (V_1, V_2, \dots, V_x). Das so erhaltene Gesamtvolumen wurde mit Werten weiterer räumlich voneinander getrennter Volumen addiert, sodass am Ende das gesamte hypodense Volumen des betroffenen Neurokraniums in der Rechengröße Milliliter ermittelt wurde. Zu Beginn der Auswertung konnte eine optimale Fensterung der Bilder mit einer Breite von ca. 33-41 HE und einem Zentrum von ca. 1020-1035 HE bestimmt werden.

2.7 Statistische Methoden

In dieser Arbeit soll der Fokus primär auf der Untersuchung und Bestätigung klinischer Erfahrungen im Bereich der Schlaganfall-Diagnostik und -Therapie liegen. Für die Auswertung der erhobenen Volumenparameter im MD Wasser und Mono-60 Aufnahme im Vergleich zum Follow-Up CCT sind Bland-Altman-Diagramme zur Visualisierung der Differenzen in Abhängigkeit der Mittelwerte angefertigt worden. Die Diagramme dienen der Visualisierung klinischer Daten und überprüfen diese auf Korrelationen. Dieses Verfahren wurde ebenfalls für die ASPECT-Score-Analyse genutzt. Für jeden Patienten wurden die erhobenen ASPECTS verglichen und graphisch dargestellt. Die Visualisierung der Daten mittels deskriptiver Methoden wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2016 für das Betriebssystem MacOS Mojave durchgeführt. Für die Überprüfung eines linearen Zusammenhangs der sichtbaren Volumen im MD Wasser und Follow-Up CCT wurde eine lineare Regression sowie die Pearson-Korrelationsanalyse mit der Software R von „R Foundation for Statistical Computing 2016“ bzw. XLSTAT als Microsoft Excel 2016 Add-On durchgeführt. Um den Zusammenhang zwischen Schlaganfallvolumen und Outcome des Patienten zu eruieren, wurde ebenfalls das Mittel der linearen Regression genutzt. Für alle Messgrößen wird hier approximativ Normalverteilung unterstellt. Streng genommen folgen die Score-Werte einer Multinomialverteilung, welche sich statistisch schwierig modellieren lässt. Eine Variante besteht darin, die eigentlich multinomial verteilten Werte zu dichotomisieren. Damit geht jedoch immer ein relevanter Informationsverlust einher, da die dichotomisierten Werte dann einer Binomialverteilung folgen. Oder man unterstellt, wie in dieser Arbeit, den nicht-dichotomisierten Werten approximativ eine Normalverteilung. Dies stellt allerdings auch nur eine Näherung dar. Hierzu wurden ebenfalls die Statistiksoftware „R“ sowie das Excel-Add-on

XLSTAT genutzt. Für alle statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ bei einem Konfidenzintervall von 95% angewandt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und epidemiologische Daten

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte retrospektiv aus einer Gruppe von ca. 400 Patienten des Diakonissenkrankenhauses Flensburg. Diese erhielten im Zeitraum 2013 bis 2018 eine mechanische Thrombektomie als Therapie eines ischämischen Schlaganfalls. Weitere Kriterien grenzten die Studiengruppe auf 50 Teilnehmer ein. Diese wiesen gemäß Einschlusskriterien vier CT-Aufnahmen, ein vollständiges Scoring und eine Thrombektomie der A. cerebri media auf. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 69 Jahre (± 12) mit symmetrischer Geschlechterverteilung von 50% weiblichen und 50% männlichen Patienten. Der Gefäßverschluss der A. cerebri media lag bei 43 Patienten (86%) im M1 Segment, sowie bei 7 Patienten (14%) im M2 Segment. Bei 25 Patienten (50%) lag als relevanteste Vorerkrankung ein Vorhofflimmern vor, bei 31 Patienten (62%) eine arterielle Hypertonie. Weitere 9 Patienten (18%) hatten einen langjährigen Nikotinabusus vorzuweisen. Bei 16 Patienten (32%) fanden sich Einblutungen in das Infarktareal, wobei 10 (63%) Subarachnoidalblutungen und 6 (37%) konfluierende Petechien in das Infarktareal ohne raumfordernden Aspekt (ECASS H1-2) darstellten.

| ECASS-Kriterien | Verteilung |
|----------------------------|------------|
| Kontrastmittele extravasat | 2 (4%) |
| ECASS HI 1 | 5 (10%) |
| ECASS HI 2 | 3 (6%) |
| ECASS PH 1 | 2 (4%) |
| ECASS PH 2 | 2 (4%) |

Tab. 4: ECASS-Kriterien nach Thrombektomie mit absoluter und relativer Verteilung im Kollektiv

Bei 92% der Patienten konnte ein Rekanalisationsergebnis von TICI 3 erreicht werden (komplette Perfusionswiederherstellung), bei 8% TICI 2b. Das Follow-Up CCT wurde im Durchschnitt nach 4,9 Tagen (± 4 , Range 1-22 Tage) durchgeführt.

3.2. mRS und NIHSS bei Aufnahme und Entlassung

Zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten wurde initial der klinische Zustand anhand der mRS sowie NIHSS erhoben. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde erneut die mRS ermittelt. Der NIHSS wurde retrospektiv aus den Patientenakten gebildet. Verlaufswerte, wie die mRS nach drei Monaten, wurden mittels strukturierter Telefoninterviews ermittelt. Der Mittelwert der mRS bei Aufnahme betrug 4,92. Insgesamt wiesen 41 Patienten (82%) ein funktionell gutes Outcome bei einer mittleren mRS von 2,5 ($\pm 0,8$) bei Entlassung auf. Im Verlauf von drei Monaten verstarben 9 Patienten (18%) (mRS 6). Die mRS aller 41 entlassenen Patienten lag nach 3 Monaten im Durchschnitt bei 1,92 ($\pm 1,04$). Der mittlere NIHSS von 17,02 ($\pm 4,73$) bei Aufnahme ist zum Zeitpunkt der Entlassung im Durchschnitt um 11,63 (69%) Punkte auf 5,39 ($\pm 2,67$) gesunken.

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen und Bandbreiten der jeweilig erhobenen klinischen Parameter.

| Klinische Parameter | Mittelwert | SD | Bandbreite |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| NIHSS Aufnahme (n=50) | 17,02 | $\pm 4,73$ | 8-32 |
| NIHSS Entlassung (n=41) | 5,39 | $\pm 2,67$ | 1-14 |
| mRS Aufnahme (n=50) | 4,92 | $\pm 0,27$ | 4-5 |
| mRS Entlassung (n=50) | 3,2 | $\pm 1,52$ | 1-6 |
| mRS nach 3 Monaten (n=41) | 1,92 | $\pm 1,04$ | 0-4 |

Tab. 5: NIHSS und MRS bei Aufnahme, Entlassung sowie mRS nach 3 Monaten mit dazugehörigen Mittelwerten, Standardabweichungen und der Bandbreite für n=50 bzw. n=41 (9 Todesfälle).

3.3. Übereinstimmung der ASPECTS aus DECT und nativ-CCT

Der ASPECT-Score wurde in allen 4 CT-Aufnahmen (CCT bei Aufnahme, mono-60-Bild, MD Wasser, Follow-Up CCT) bestimmt. Die folgende Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichung (SD) sowie die Bandbreiten der ASPECTS aus den dazugehörigen CT-Bildern.

| ASPECTS | Mittelwert | SD. | Bandbreite |
|-----------------------|------------|--------|------------|
| ASPECTS Aufnahme CCT | 8,84 | ± 1,82 | 2-10 |
| ASPECTS Mono 60 | 7,56 | ± 2,33 | 0-10 |
| ASPECTS MD Wasser | 6,02 | ± 2,27 | 0-10 |
| ASPECTS Follow-Up CCT | 5,74 | ± 2,42 | 0-10 |

Tab. 6: Mittelwerte, Standardabweichung und Bandbreite aller ASPECTS

Bei der Erhebung der ASPECT-Scores konnte eine Konformität der Mittelwerte zwischen Materialdichtebild Wasser (6,02 ±2.27) und Follow-Up CCT festgestellt werden (5,74 ±2,42). Den größten Unterschied hinsichtlich der Mittelwerte wiesen das CCT bei Aufnahme (8,84 ±1,82) und das Follow-Up CCT (5,74 ±2,42) auf. Der Mittelwert der ASPECTS bei Aufnahme lag somit 3,1 Punkte über dem des Follow-Up CCT's. Das MD-Wasser zeigte hier jedoch nur eine Differenz von 0,28 Punkten.

Für die genauere Beurteilung der Konformitäten der ASPECT-Scores wurden Bland-Altman-Diagramme hinsichtlich der Differenzen sowie eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

Die Bland-Altman-Diagramme der ASPECT-Scores stellen den Vergleich von je zwei Messmethoden grafisch dar. Als Referenzwert wurde der ermittelte ASPECTS aus der Follow-UpCCT Aufnahme verwendet. Diesem wurden die Werte des CCT-Befundes bei Aufnahme, des DECT Mono 60-Bildes und des DECT MD Wasser-Bildes gegenübergestellt. Die Grafiken geben einen Überblick über die Annäherung der primären Scores an den als endgültig angesehen Wert im Follow-Up CCT. Auf der Y-Achse finden sich die Differenzen der Scores und auf der X-Achse der Mittelwert. Somit können Abweichungen oder Streuungen zweier Werte in Abhängigkeit ihrer Höhe überprüft werden.

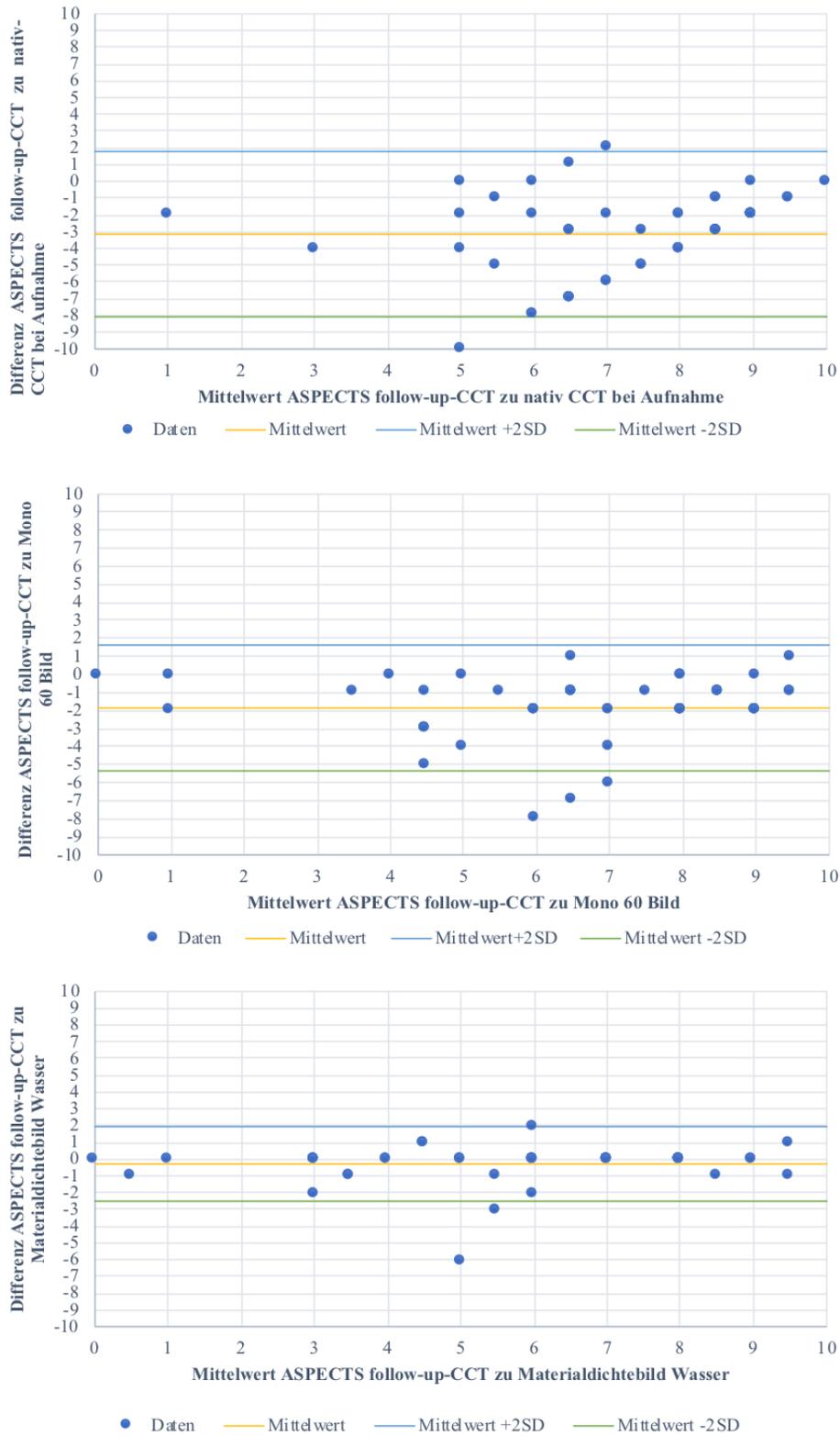


Abb. 10: Bland-Altman-Diagramme der ASPECTS

Die Bland-Altman-Diagramme zeigen von oben nach unten eine zunehmende Übereinstimmung der ASPECTS in Referenz zum Follow-Up CCT. Den größten Unterschied des Mittelwerts der Differenzen zeigt das nativ-CCT bei Aufnahme zum Follow-Up-CCT mit $-3,14 (\pm 2,5)$ Punkten ($p < 0,001$). Im Vergleich ermöglicht das Mono-60 Bild eine deutlichere Annäherung an das Follow-Up CCT mit einem Mittelwert der Differenzen von $-1,9 (\pm 1,85 ; p < 0,001)$. Die ASPECT-Scores des Materialdichtebildes Wasser zeigen die stärkste Annäherung an die Werte des Follow-Up CCT's. Der Mittelwert der Differenzen liegt hier bei $-0,28 (\pm 1,1)$ Punkten ($p = 0,1$). Somit liegt ein ermittelter ASPECT aus dem MD-Wasser im Durchschnitt nur 0,28 Punkte unter dem endgültigen ASPECTS im Follow-Up CCT. Dahingegen unterschätzt das konventionelle CCT den endgültigen Wert im Schnitt um 3,14 Punkte. Das Materialdichtebild Wasser ist hier den konventionellen Aufnahmen in seiner Auflösung überlegen.

Die Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen Konfidenzintervalle belegen den visuellen Eindruck der Bland-Altman-Diagramme. Hier ist ebenfalls die steigende Übereinstimmung der ASPECTS vom nativ-CCT bei Aufnahme $r = 0,34$ (95% KI: 0,07;0,57) über das Mono 60 Bild $r = 0,73$ (95% KI: 0,56;0,84) hin zum MD Wasser $r = 0,89$ (95% KI: 0,81;0,94) im Vergleich zu den ASPECTS des Follow-Up CCT's zu erkennen.

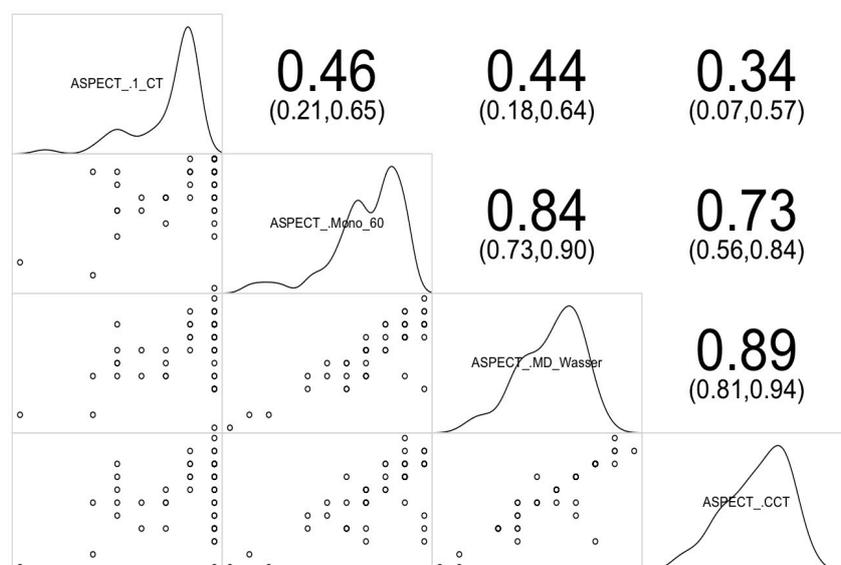


Abb. 11: Korrelationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der ASPECTS mit Verteilung und Streudiagrammen im Kreuzvergleich.

Die Korrelationskoeffizienten jeder Bildaufnahme sind in Tab. 7 gegenübergestellt. Um die Streuung der Werte sowie den linearen Zusammenhang eingehend beurteilen zu können, wurden die zugehörigen Bestimmtheitsmaße errechnet. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.

| ASPECTS | Aufnahme CCT | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up-CCT |
|---------------|--------------|---------|-----------|---------------|
| Aufnahme CCT | 1,00 | 0,46 | 0,44 | 0,35 |
| Mono 60 | 0,46 | 1,00 | 0,84 | 0,72 |
| MD Wasser | 0,44 | 0,84 | 1,00 | 0,89 |
| Follow-Up CCT | 0,35 | 0,72 | 0,89 | 1,00 |

Tab. 7: Korrelationskoeffizienten der ASPECTS als Kreuztabelle.

In der Versuchsgruppe (n=50) lassen sich die Follow-Up CCT-Scores zu 12% aus den Werten des initialen CT's bei Aufnahme erklären. Die Mono-60 Aufnahme liefert eine bessere Schätzung der endgültigen ASPECTS mit $R^2=0,52$ (52%). Das Materialdichtebild Wasser nähert sich den Werten des Follow-Up CCT's mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,8$ (80%) mit der größten Genauigkeit an.

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ und einem 95% Konfidenzintervall KI: 0,81; 0,94 ($r=0,89$) lassen sich die Werte des Follow-Up CT-Scores zu 80% aus den ermittelten Parametern des Materialdichtebildes Wasser erklären. Der klinische Eindruck einer früheren und in Bezug auf den ASPECTS detaillierteren Auflösung des Materialdichtebildes Wasser ist in Anbetracht der hohen Übereinstimmung zu bestätigen.

| ASPECTS | Aufnahme CCT | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up-CCT |
|---------------|--------------|---------|-----------|---------------|
| Aufnahme CCT | 1,0 | 0,2 | 0,19 | 0,12 |
| Mono 60 | 0,2 | 1,0 | 0,7 | 0,52 |
| MD Wasser | 0,2 | 0,7 | 1,0 | 0,8 |
| Follow-Up CCT | 0,12 | 0,52 | 0,8 | 1,0 |

Tab. 8: Bestimmtheitsmaße der ASPECTS als Kreuztabelle.

3.4. Zusammenhang der ASPECTS des MD Wasser mit dem klinischen Outcome

Die Regressionsgerade von ASPECT MD Wasser und mRS Entlassung zeigt einen negativen Zusammenhang $r = -0,36$ (KI: $-0,58$; $-0,10$). Dieser entsteht durch die entgegengesetzten Skalen beider Scoring-Systeme. Ein ASPECT-Wert von 10 kommt einem physiologischen Zustand gleich. Die mRS beginnt mit einem Wert von 0=gesund und endet bei 6=verstorben. Die Gleichung der linearen Regression lautet $y = 4,67 - 0,24 * x$.

Dies bedeutet, dass eine Änderung des ASPECTS um eine Einheit eine Änderung der mRS um 0,24 zur Folge hat. Auch dieser Zusammenhang ist bei einem p-Wert von $p < 0,01$ signifikant. Eine Bandbreite der ASPECTS MD Wasser von 0-10 resultiert demnach in einer maximalen Änderung der mRS bei Entlassung von 2,4. Bei einem ASPECTS von 7, welcher als cut-off-Wert ein erhöhtes Einblutungsrisiko nach intravenöser Lysetherapie bedeutet, ergibt laut Regressionsgleichung eine mRS von 3 mit einhergehender mittelschwerer Beeinträchtigung des Patienten.

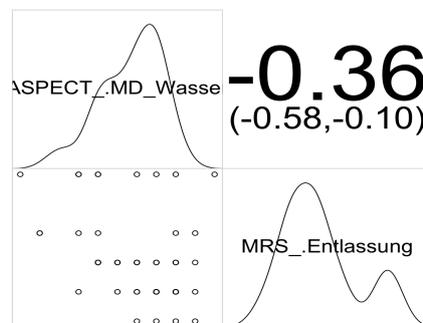


Abb. 12: Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm und Verteilung von ASPECT MD Wasser und mRS bei Entlassung.

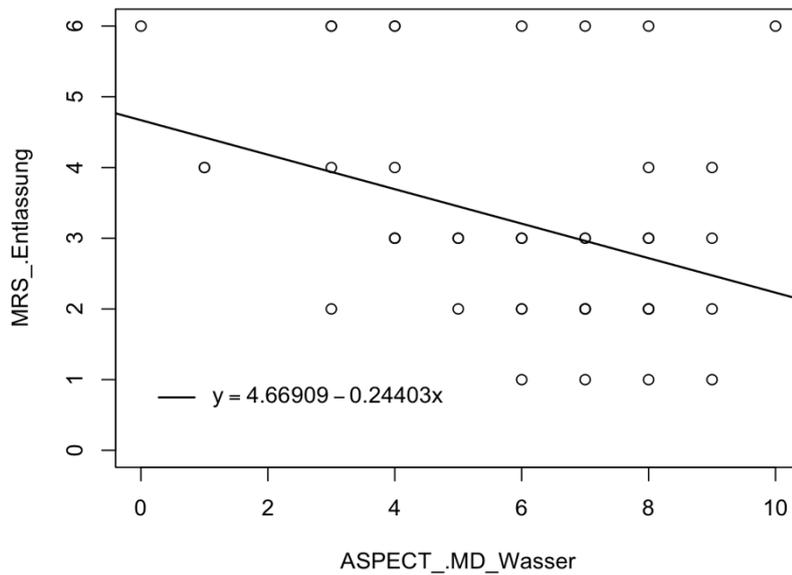


Abb. 13: Lineare Regression der mRS zum Zeitpunkt der Entlassung / ASPECTS MD Wasser:
 $y = 4,67 - 0,24 \cdot x$

3.4. Infarktvolumen der DECT-Aufnahmen und des Nativ-CCTs

Das durchschnittliche Infarktvolumen der Mono-60 keV-Aufnahme mittels DECT liegt bei 37,57ml ($\pm 76,7$ ml / Range 0-416,2ml). Im Materialdichtebild Wasser konnte ein Volumen von durchschnittlich 60,7ml ($\pm 74,9$ ml / Range 0-357,4ml) ermittelt werden. Das Follow-UP CCT wurde 4,9 Tage ($\pm 4,1$) nach der mechanischen Thrombektomie erstellt und ergab einen Mittelwert von 85,22ml (± 112 ml / Range 0-493,8ml).

| Infarktvolumen (ml) | Mittelwert | SD | Bandbreite |
|---------------------|------------|--------|------------|
| Mono-60-Bild | 37,57 | 76,7 | 0-416,5 |
| MD Wasser | 60,7 | 74,9 | 0-357,28 |
| Follow-Up CCT | 85,22 | 112,36 | 0-493,82 |

Tab. 9: Mittelwerte, Standardabweichung und Bandbreite aller gemessener Infarktvolumen.

Eine logarithmierte Darstellung der nach Größe sortierten Volumen stellt generelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten der erhobenen Werte dar. Auf der X-Achse finden sich

hierzu der Rang eines jeden Wertes gemäß seiner Höhe sortiert und auf der Y-Achse das entsprechende Volumen.

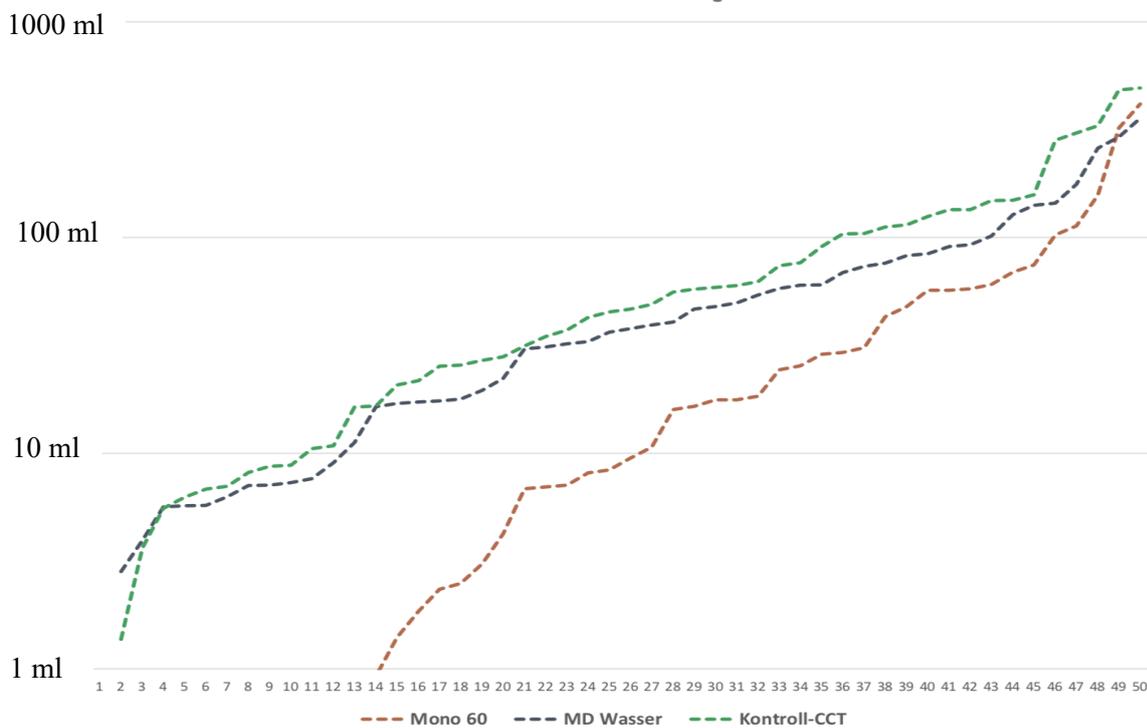


Abb. 14: Gesamtheit aller Volumen ihrer Größe nach sortiert und logarithmiert dargestellt.

Insgesamt scheint das Mono-60 Bild des DECTs, welches hier das nativ CCT zum Zeitpunkt der MD-Wasser Aufnahme repräsentiert, in der Volumendarstellung unterlegen zu sein. Bei 14 Patienten (28%) war kein sichtbares Volumen messbar. Die Kurve des MD Wasser nähert sich eng dem Verlauf an die des Kontroll-CCTs an. In dieser Darstellung sind die Volumen ihrer Größe nach, entsprechend der bildmorphologischen Sichtbarkeit, sortiert. Dabei erfolgt keine Zuordnung zum Patienten. Die Divergenz der Kurven nimmt zu großen Werten hin ab.

Das folgende Bild ist ein Beispiel für den Unterschied in der Auflösung eines Infarktareals in einer Ebene. In beiden Bildern ist eine Infarktdemarkierung erkennbar. Das Mono-60 Bild weist hier im Vergleich sogar ein umfassenderes und unscharf begrenztes Areal auf. Dahingegen lässt die MD Wasser-Aufnahme eine exaktere Eingrenzung der Läsion zu. Dies liegt an der kontrastreicherer Auflösung, welche eine präzisere Abgrenzung betroffener Regionen von nicht betroffenen Arealen ermöglicht.

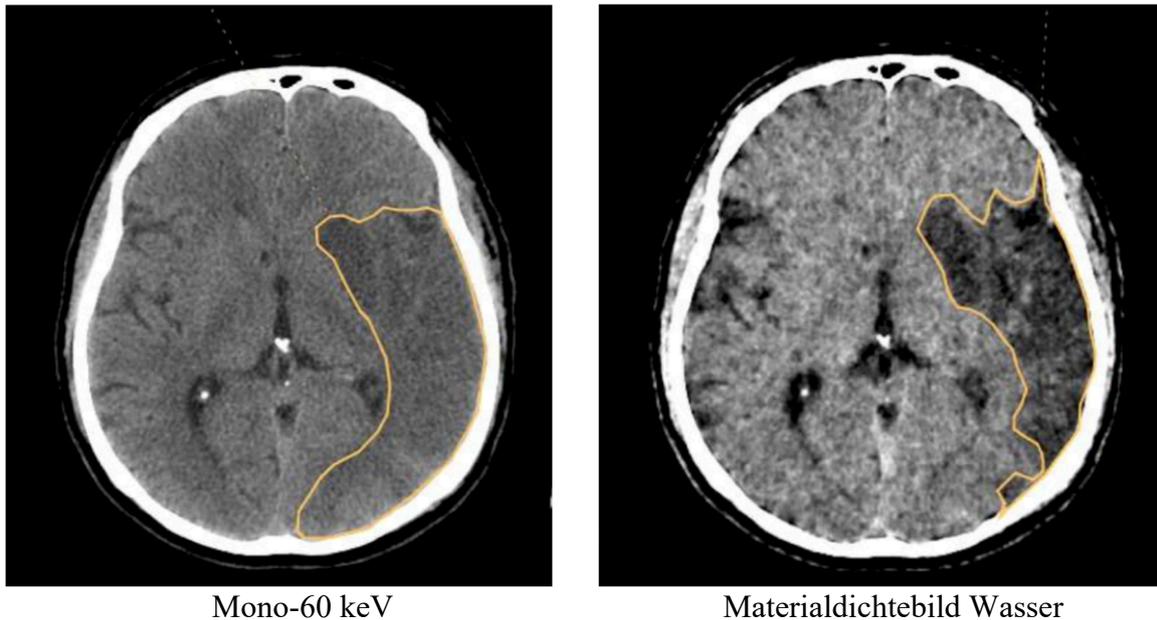


Abb. 15: Links: DECT Aufnahme mittels Single Energy 60keV. Rechts: Zeitgleich vorgenommene MD Wasser Aufnahme. Wahrscheinliches Infarktareal als Hypodensität gelb eingekreist. Im Vergleich zeigt die MD Wasser-Aufnahme eine kontrastreichere Infarktdemarkierung.

Das MD Wasser und Follow-Up CCT zeigen die größten Unterschiede zum Mono 60 Bild in Volumenbereichen bis ca. 60ml. Sehr große Areale scheinen in jeder Aufnahme ähnlich präzise darstellbar zu sein. Zur besseren Visualisierung wurde ein Balkendiagramm aller Patienten erstellt, welchen eine endgültige Läsionsgröße von max. 60ml im Follow-Up CCT vorzuweisen hatten (n=29 ; 58%). Im Vergleich zu den jeweiligen Volumen des Follow-Up CCTs (schwarz) wurden die entsprechenden Werte des MD Wasser-Bildes (blau) und des Mono-60-Bildes (rot) hinzugefügt. Das MD Wasser zeigt auch hier eine konkretere Näherung an die Werte des Kontroll-CCTs. Es scheint so, als dass insbesondere in kleineren Volumenbereichen die Sensitivität der DECT MDWasser-Aufnahmen der des nativ-CCTs überlegen ist. Zur weiteren Validierung wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson für alle Werte und explizit für solche mit endgültigem Infarktvolumen <70ml (10ml Toleranz) (n=33 ; 66%) erstellt.

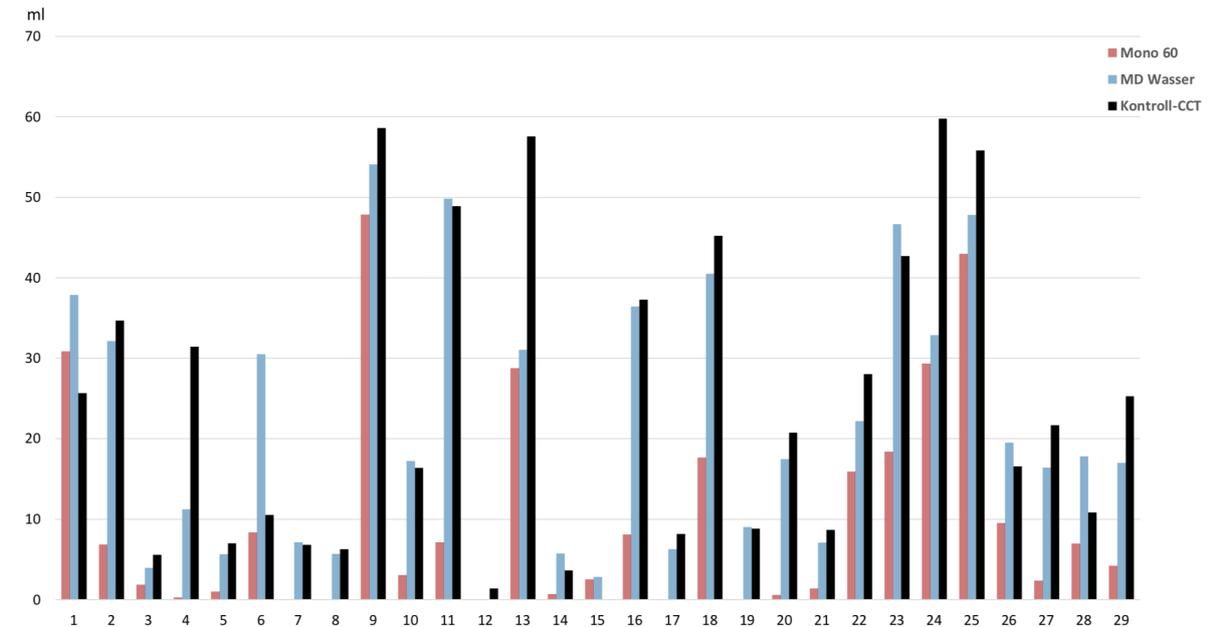


Abb. 16: Verhältnis der Volumen bei einem Infarkt volumen $<70\text{ml}$ im Follow-Up-CCT zueinander. Pro Studienteilnehmer werden hier 3 Balken dargestellt (Mono 60, MD Wasser und Follow-Up-CCT).

3.5. Übereinstimmungen der Infarktvolumen aus DECT und Nativ-CCT

Die Nebeneinanderstellung der drei untersuchten CT-Aufnahmen einer 78-Jährigen Patientin (vgl. Abb. 17) verbildlicht den Vergleich der Auflösungsqualität des MD Wasser-Bildes zum nativ-CCT am Aufnahmezeitpunkt. Das Mono-60 Bild lässt keine Infarktdemarkierung erkennen. Das MD Wasser zeigt am ersten Tag nach mechanischer Thrombektomie ein hypodenses Areal mit einem Durchmesser von 33,4mm (Fensterung: Breite 34; Zentrum 1020). Das Follow-Up CCT mit endgültiger Nekrose des Hirnparenchyms zeigt eine Läsionsgröße von 33,3mm Durchmesser. Mittels DECT konnte hier eine nahezu exakte Vorhersage über die terminale Läsionsgröße getroffen werden.

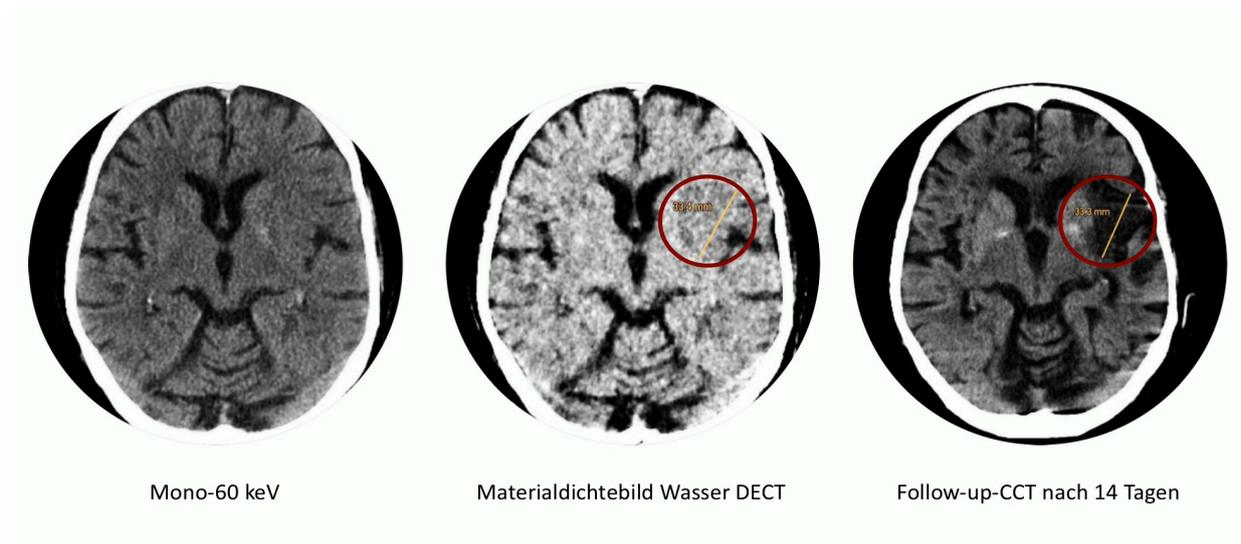


Abb. 17: Vergleich dreier CT-Aufnahmen auf der jeweils gleichen Schnittebene mit verschiedenen Methoden: Links: Mono-60 Bild; Mitte: MD Wasser; Rechts: Follow-Up nativ-CCT.

Im Vergleich der Schichtbilder weist die MD Wasser-Methodik eine exaktere optische Diskrimination eines hypodensen Areals im dazugehörigem Follow-Up CCT mit terminalem Nekroseareal auf.

Zur Überprüfung des Zusammenhangs der Infarktvolumen in Millilitern aus MD Wasser, Mono-60-Bild und Follow-Up CCT wurden ebenfalls Bland-Altman-Diagramme für die Visualisierung der Daten genutzt. Hierzu wurden die gemessenen Volumen der Mono-60-Aufnahme denen des Follow-Up CCTs und die Volumina aus den Materialdichtebildern Wasser denen des Follow-Up CCTs gegenübergestellt. Das Follow-Up CCT dient hierzu somit als Referenz für die Genauigkeit der vorherig angewandten Methoden mittels DECT.

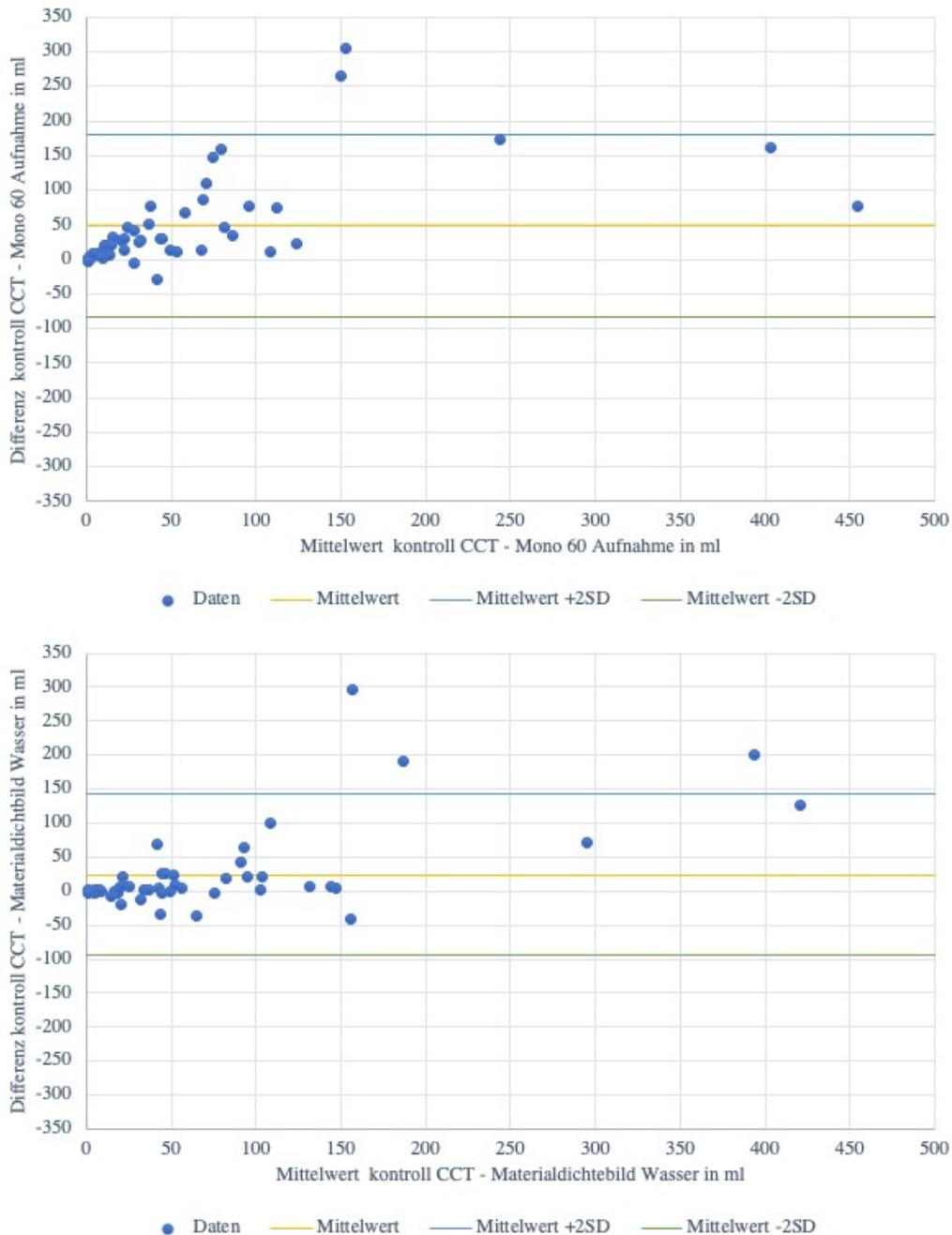


Abb. 18: Bland-Altman-Diagramme aller gemessenen Volumen.

In die obigen Diagramme sind zunächst alle Werte gemessener Volumen unabhängig ihrer Größe aufgenommen worden. Auf der Y-Achse befindet sich die Differenz zweier Volumenpaare eines Patienten und auf der X-Achse der Mittelwert beider Volumen. Es kann in Abhängigkeit der Wertegröße eines Paares die Differenz dieser begutachtet werden. Im oberen Diagramm (Mono-60-Bild / Follow-Up CCT) liegt der Mittelwert der Differenzen bei 49ml (± 67) ($p < 0,0001$). Im Durchschnitt sind alle gemessenen Volumen der Mono-60-

Aufnahme somit 49ml kleiner als die des Follow-Up CCTs. Das untere Diagramm vergleicht die gemessenen Volumen des MD Wasser mit denen des Follow-Up CCTs. Der Mittelwert der Differenzen (gelbe Linie) liegt hier bei 24,5ml (± 60) ($p=0,006$). In der Betrachtung der Gesamtheit aller gemessenen Volumen unterschätzt das Materialdichtebild Wasser das endgültige Infarktvolumen um 24,5 ml. Das MD Wasser zeigt eine 50% geringere Abweichung zu den Werten des Follow-Up CCTs im Vergleich zu dem Mono-60-Bild.

Die Korrelationskoeffizienten weisen für beide Methoden einen positiven signifikanten Zusammenhang auf. Die Volumen der Mono-60-Aufnahme zeigen eine Korrelation von $r=0,81$ bei einem Konfidenzintervall KI: 0,69;0,89 zu denen des Follow-Up CCTs. Das Materialdichtebild Wasser ermöglicht analog zu den ASPECTS eine präzisere Näherung an die Volumen des Follow-Up CCTs ($\text{Vol.}_{\text{CCT_kontrolle_ml}}$) $r=0,86$ KI 95%: 0,76 ; 0,92.

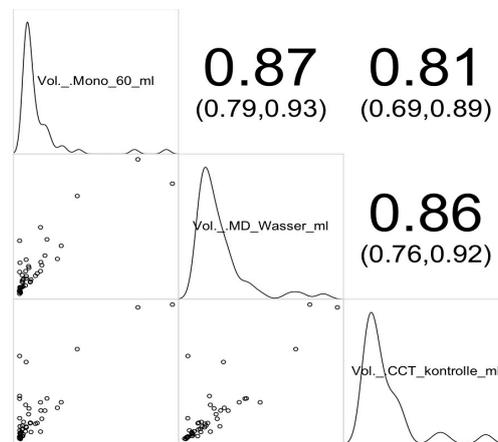


Abb. 19: Korrelationsdiagramm / Konfidenzintervalle der Volumen mit Verteilung und Streuung.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Korrelationskoeffizienten r aller gegenübergestellten CT-Aufnahmen.

| Volumen in ml | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up CCT |
|---------------|---------|-----------|---------------|
| Mono 60 | 1,00 | 0,87 | 0,81 |
| MD Wasser | 0,87 | 1,00 | 0,86 |
| Follow-Up CCT | 0,81 | 0,86 | 1,00 |

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten der Volumen als Kreuztabelle

Das Bestimmtheitsmaß R^2 soll auch hier den Anteil der erklärbaren Werte des Follow-Up-CCTs aus denen des Dual-Energy CTs beschreiben. Für die MD Wasser Aufnahme ergibt sich eine Erklärbarkeit von 74% für die endgültigen Volumen: $R^2=0,74$. Das Mono-60-Bild erklärt die Werte des Follow-Up CCT's zu 66% ($R^2=0,66$).

Das MD Wasser eignet sich somit besser für die Vorhersage des endgültigen Volumens, wobei das Mono-60 Bild hier ebenfalls eine gute Auflösung bietet. Im Vergleich zur Übereinstimmung der ASPECTS ist der Unterschied beider Aufnahmen in diesem Falle geringer.

| Volumen in ml | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up CCT |
|---------------|---------|-----------|---------------|
| Mono 60 | 1,0 | 0,76 | 0,66 |
| MD Wasser | 0,76 | 1,0 | 0,74 |
| Follow-Up CCT | 0,66 | 0,74 | 0,1 |

Tab. 11: Bestimmtheitsmaß der Volumen als Kreuztabelle

Da der Eindruck entstand, dass besonders in kleineren Volumenbereichen das Materialdichtebild Wasser eine höhere Auflösung besitzt, wurden dieselben statistischen Berechnungen für Patienten mit einem Infarktvolumen $<70\text{ml}$ im Follow-Up CCT angewandt. Es bestand ebenso die Hypothese, dass sehr große Infarkte durch das Mono 60 Bild ebenfalls präzise detektiert werden, während die Auflösung kleinerer Areale derer des MD Wassers unterlegen sein könnte. Zudem lassen sich die Werte des MD Wassers durch das Mono 60 Bild zu 76% erklären ($r=0,87$, KI: 0,79 ; 0,93).

Es wurden ebenfalls Bland-Altman-Diagramme mit den Daten von Patienten, deren Infarktvolumen im Follow-Up CCT $<70\text{ml}$ lagen ($n=33$; 66%), erstellt. Unter der Annahme, dass große Infarkte sich ohnehin optisch deutlicher demaskieren, sollte die MD Wasser-Auflösung nun für kleinere Infarkte hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das endgültige Follow-Up CCT-Volumen überprüft werden.

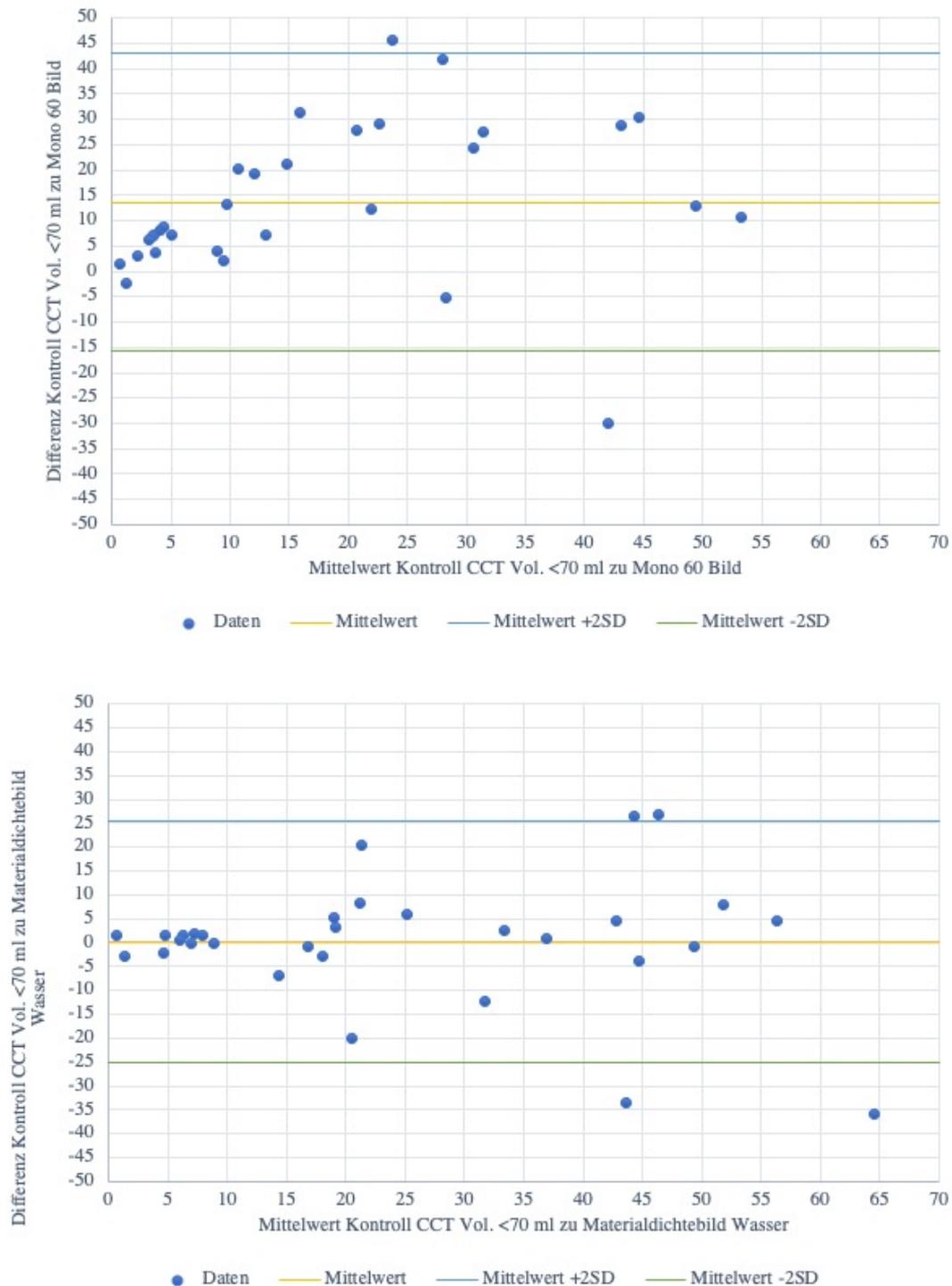


Abb. 20: Bland-Altman-Diagramme Volumen <70ml im Follow-Up CCT gegenüber Mono60- und MD Wasser-Aufnahme.

Die Hypothese einer höheren Auflösung in kleinen Volumenbereichen (<70ml) des MD Wasser- im Vergleich zum Mono-60-Bild bestätigte sich. Der Mittelwert aller Differenzen der Volumenpaare aus Mono 60 und Follow-Up CCT <70ml lag bei 13,7ml \pm 15,6 (p=<0,0001).

Das Materialdichtebild Wasser zeigte hier eine mittlere Differenz von $0,08\text{ml} \pm 12,4$ ($p=0,84$). Im Schnitt lag das gemessene Volumen bei endgültigen Volumen von $<70\text{ml}$ im Mono-60-Bild $13,7\text{ml}$ unter dem realen Wert des Follow-Up CCTs. Das Materialdichtebild Wasser unterscheidet sich hier nahezu nicht von den endgültigen Volumen und unterschätzt diese im Schnitt um nur $0,08\text{ml}$.

Um diesen Eindruck zu verifizieren, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson erstellt. Hier sind die Koeffizienten bei einem Volumen von $<70\text{ml}$ im Follow-Up CCT niedriger als die Koeffizienten aller Volumen:

- Mono-60 / Follow-Up CCT: alle Patienten: $r=0,81$ KI 95%: 0,69; 0,89
 Volumen $<70\text{ml}$: $r=0,59$ KI 95%: 0,31; 0,78

- MD Wasser / Follow-Up CCT; alle Patienten : $r=0,86$ KI 95%: 0,76; 0,92
 Volumen $<70\text{ml}$: $r=0,77$ KI 95%: 0,57; 0,88

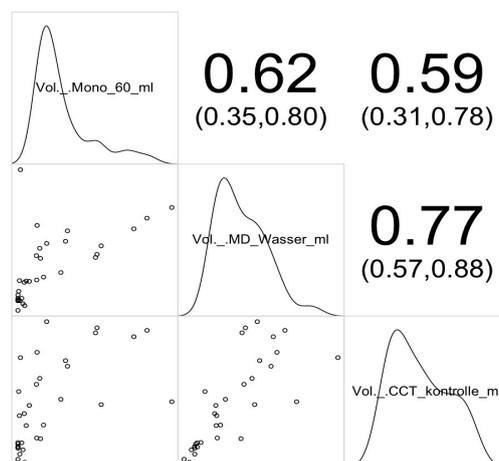


Abb. 21: Korrelationsdiagramm / Konfidenzintervalle für Volumen $<70\text{ml}$ im Follow-Up CCT mit Verteilung und Streuung.

Unabhängig der geringeren Korrelation beider DECT-Aufnahmen (Mono-60-Bild / MD Wasser) bei Volumen von $<70\text{ml}$ im Vergleich zu allen gemessenen Volumen ist der Unterschied zwischen beiden Aufnahmen deutlich höher.

Die Mono 60-Aufnahme zeigt zum Follow-Up CCT $<70\text{ml}$ einen positiven Zusammenhang von $r=0,59$ (KI: 0,31 ; 0,78). Das MD Wasser zeigt hier eine stärkere positive Korrelation von

$r=0,77$ (KI: 0,57 ; 0,88). Beide Methoden weisen einen signifikanten Zusammenhang bezüglich der Vorhersage des endgültigen Volumens im Follow-Up CCT auf. Das MD Wasser scheint bei kleineren Volumen (hier <70ml) überlegen.

| Volumen <70ml | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up CCT |
|---------------|---------|-----------|---------------|
| Mono 60 | 1,00 | 0,62 | 0,59 |
| MD Wasser | 0,62 | 1,00 | 0,77 |
| Follow-Up CCT | 0,59 | 0,77 | 1,00 |

Tab. 12: Pearson-Korrelationskoeffizienten Volumen Follow-Up CCT <70ml als Kreuztabelle

Um zu überprüfen, wie präzise das Mono-60-Bild bzw. die MD Wasser-Aufnahme die endgültigen Volumen im Follow-Up CCT von <70ml vorhersagen können, wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet.

Die folgende Tabelle 13 listet die Werte für jede Methode auf. Durch das Mono 60 Bild können die Volumen <70ml im Follow-Up CCT zu 34% ($R^2=0,34$) erklärt werden. Das MD Wasser bietet hier eine nahezu 50% bessere Auflösung mit einer Erklärbarkeit der Werte aus dem Follow-Up CCT von 60% ($R^2=0,6$).

Die Mono-60 Aufnahme bietet bei Volumen <70 ml lediglich eine Übereinstimmung von 38% mit den Werten des MD Wassers ($r=0,62$ / $R^2=0,38$ / KI: 0,35 ; 0,80).

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die MD Wasser Aufnahmen des DECT bezüglich der Vorhersehbarkeit des endgültigen Volumens im Vergleich zu den Mono-60 Aufnahmen bei geringeren Infarktvoluemen <70ml eine besonders hohe Differenz aufweisen.

| Volumen <70ml | Mono 60 | MD Wasser | Follow-Up CCT |
|---------------|---------|-----------|---------------|
| Mono 60 | 1,0 | 0,38 | 0,34 |
| MD Wasser | 0,38 | 1,0 | 0,6 |
| Follow-Up CCT | 0,34 | 0,59 | 1,0 |

Tab. 13: Bestimmtheitsmaß Volumen Follow-Up CCT<70ml als Kreuztabelle.

3.6. Zusammenhang der Volumen des MD Wassers mit dem klinischen Outcome

Neben einem potentiellen Zusammenhang zwischen den Infarktvolumen und den ASPECTS im Dual-Energy CT und nativ-CCT sollte auch eine Abhängigkeit von Infarktvolumen im MD Wasser mit dem klinischem Outcome des Patienten überprüft werden. Hierbei war die Fragestellung, inwieweit sich das klinische Outcome durch das MD Wasser prognostizieren ließe. Zur Beantwortung dieser Hypothese wurde das statistische Mittel der linearen Regression genutzt.

Als Zielgröße wurde die mRS ($y = \text{MRS_Entlassung}$) und als Einflussvariable das Volumen aus dem MD Wasser definiert ($x = \text{Vol_MD_Wasser_ml}$). Die ermittelte Regressionsgleichung lautet: $y = 2,79 + 0,007 * x$. Der zugehörige Korrelationskoeffizient $r = 0,32$ ($R^2 = 0,11$) bestätigt einen positiven linearen Zusammenhang. Eine Bandbreite der Vol. MD Wasser von 0-357ml hat demnach eine maximale Änderung der mRS bei Entlassung von 2,49 zur Folge. Die meisten Patienten (94%) wiesen jedoch lediglich eine Bandbreite von 0-200ml auf, was eine Änderung der mRS Entlassungswerte von 1,4 bedeutet.

Trotz Signifikanz ($p = 0,022$) ist die Relevanz des Zusammenhangs kritisch zu betrachten.

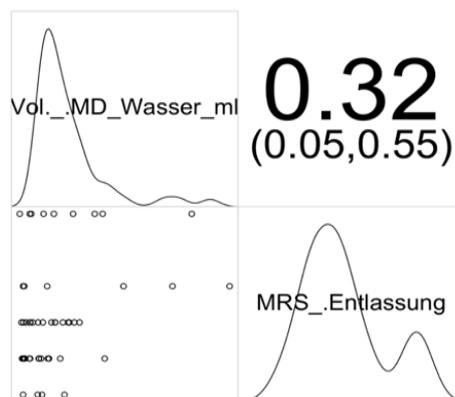


Abb. 22: Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm Vol. MD Wasser / mRS Entlassung.

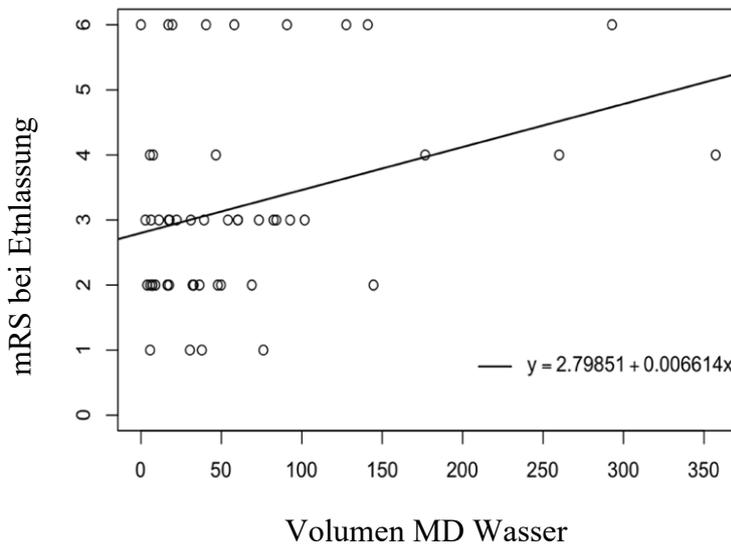


Abb. 23: Lineare Regression mRS Entlassung / Vol. MD Wasser

Ebenso weist die Korrelation zwischen dem Materialdichtebild Wasser und der mRS nach 3 Monaten einen signifikanten Zusammenhang auf ($p=0,028$). Der zugehörige Korrelationskoeffizient $r=0,31$ bestätigt einen positiven linearen Zusammenhang. Die Regressionsgleichung lautet $y=2,19 + 0,008 * x$ und unterscheidet sich somit nur unwesentlich von der Gleichung MD Wasser und mRS bei Entlassung. Für die Mono 60 Aufnahme und die mRS nach 3 Monaten zeigt die Pearson Korrelation keinen signifikanten Zusammenhang $p=0,07$, $r=0,27$ (95% KI -0,01;0,51). Die Gleichung der linearen Regression lautet: $y=2,41 + 0,006 * x$.

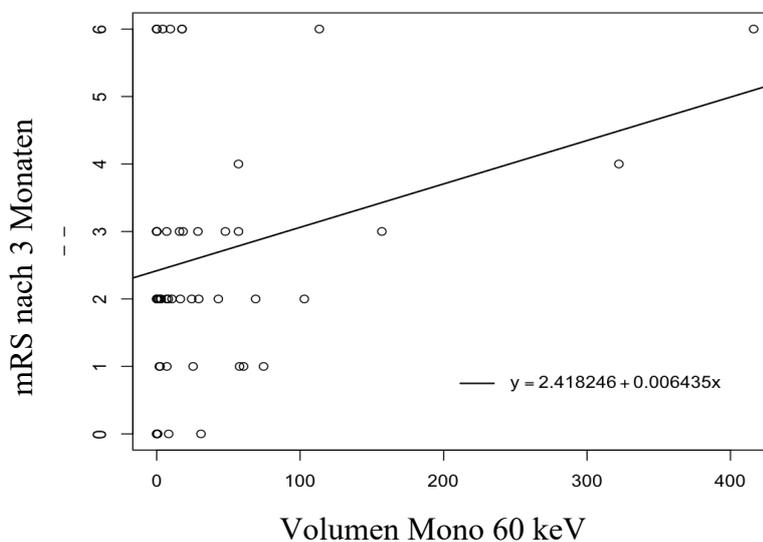


Abb. 24: Lineare Regression mRS 3 Monate / Vol. Mono 60

Als weiterer Marker für die Korrelation des Volumens MD Wasser mit dem klinischen Outcome wurde die NIHSS als Zielgröße verwendet. Hier zeigt sich eine starke Korrelation beider Parameter bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,53$ (95% KI: 0,26;0,72).

Die Gleichung der linearen Regression lautet: $y= 4,3 + 0,02 * x$ und der Zusammenhang beider gemessenen Parameter ist mit einem p-Wert von $<0,001$ hochsignifikant.

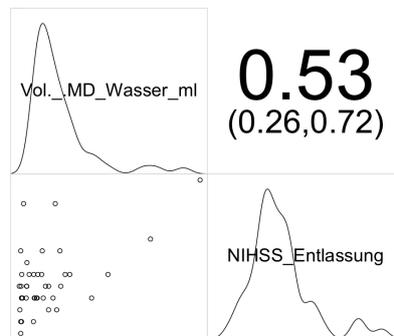


Abb. 25: Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm Vol. MD Wasser /NIHSS Entlassung.

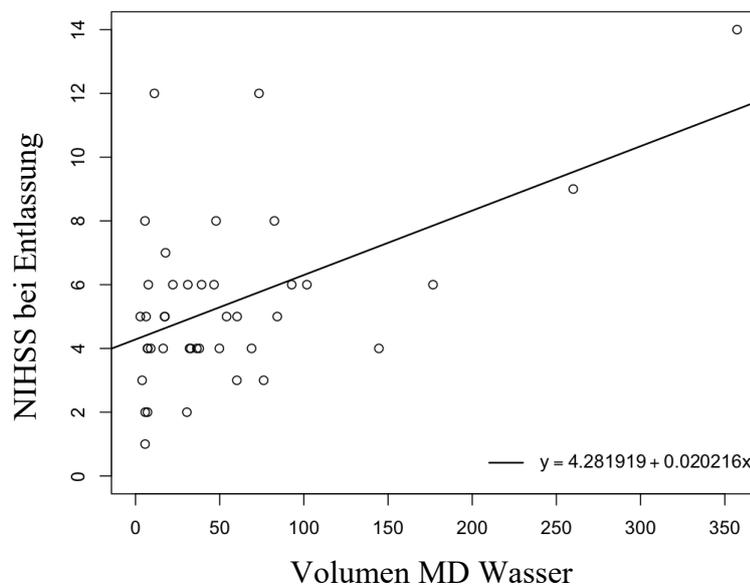


Abb. 26: Lineare Regression NIHSS Entlassung / Vol. MD Wasser.

4. Diskussion

4.1. Die manuelle Bestimmung des Infarktvolumens

Für die Beurteilung der ischämischen Areale wurden in der vorliegenden Arbeit die im DECT bildmorphologisch hypodens erscheinenden Areale manuell markiert und mit jedem Schnittbild summiert. Diese Vorgehensweise ist im klinischen Alltag zeitaufwändiger und unpräziser im Vergleich zur automatischen Datenakquisition. Der Vorteil einer automatisierten computerbasierten Abgrenzung von hypo- zu normodensen Arealen liegt in der effektiven und ressourcen-sparenden Auswertung von CT-Aufnahmen. Jedoch steht derzeit für die Materialdichtebild-Aufnahmen sowie die virtuellen Nativbilder keine vollautomatische Volumenauswertung zur Verfügung. Mittlerweile ist eine teilautomatische Auswertung der Bilddaten möglich, sodass hypodense Areale in einer Ebene erkannt werden können. Diese werden anschließend mit der Schichtdicke der CT-Aufnahme multipliziert, um das Infarkt-Volumen zu erhalten. Für die wissenschaftliche Praxis hingegen ist die manuelle Auswertung der Dual-Energy CT Aufnahmen ein gängiges Verfahren. Eine Studie von Grams et al. aus dem Jahr 2018 hat besonders die Kontrastierung und Dichte pathologischer Areale im Dual-Energy CT untersucht und dabei zur Infarktmarkierung zwei unabhängige Untersucher herangezogen (57). Wie in der vorliegenden Studie lagen ebenfalls die subjektiven Einschätzungen erfahrener Mitarbeiter der Datenerhebung zugrunde.

4.2. Vor-und Nachteile des Materialdichtebildes Wasser

Das Materialdichtebild Wasser ist in seiner Bildschärfe und der Detailauflösung dem konventionellen nativ-CCT unterlegen und bietet eine weniger differenzierte Bilddarstellung. Dahingegen scheint im Materialdichtebild Wasser die Trennschärfe von pathologischen zu gesunden Arealen höher zu sein und demzufolge die Früherkennung von Infarkt-Arealen zu ermöglichen.

Insgesamt kommt die vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass die Einschätzung der Ausdehnung des ischämischen Ödems mittels Dual-Energy CT Technik präziser möglich ist. Dieses Resultat wird in der Arbeit „Unenhanced Dual-Energy Computed Tomography: Visualization of Brain Edema“ von Mohammed et. al. bestätigt. Das ermittelte Volumen im

MD Wasser nähert sich dem endgültigen Wert im Vergleich zum Nativ-CCT genauer an. (53). Möglicherweise sind somit gezielte Therapiemaßnahmen frühzeitiger umzusetzen und individualisierter planbar bzw. anpassbar. Studien haben zudem ergeben, dass die Aufnahmen mittels Dual-Energy CT keine erhöhte Strahlenbelastung für den Patienten zur Folge haben. Im niedrigen keV-Bereich kann sogar eine Reduktion der zur Diagnostik verwendeten Strahlendosis erfolgen (42). Wichtig für die bestmögliche Visualisierung eines frühen ischämischen Areals ist zudem die korrekte Fensterung der CT-Aufnahme. In der vorliegenden Dissertation konnte für die MD Wasser-Aufnahmen die bestmögliche Bilddarstellung bei einer Breite von 33-41 HE und einem Zentrum von 1020-1035 HE erreicht werden. Für den intra- und interindividuellen Vergleich in der klinischen Routine hingegen wären einheitliche Vorgaben zur Fensterung sinnvoll.

4.3. Vorhersage des endgültigen ASPECTS?

Die Konformität der Gesamtheit aller Werte zwischen MD Wasser und Follow-Up CCT ist eindeutig zu erkennen. Dahingegen liegen die ermittelten ASPECTS der konventionellen nativ-CCT Aufnahme an Tag eins sowie im Mono 60 Bild deutlich unter den Werten des endgültigen Follow-Up CCT sowie MD-Wasser-Bild (vgl. Tabelle 6). Dieser Unterschied kann auf eine verbesserte Visualisierbarkeit der Infarktdemarkierung bereits in Frühstadien in der DECT-Bildgebung hindeuten.

Die Überschätzung des ASPECTS im DECT Mono 60 Bild und nativ-CCT an Tag eins würde das Vorhersagen eines besseren Outcomes fördern, obwohl dies im Follow-Up CCT nicht bestätigt wird. Mittels MD Wasser-Bildgebung an Tag eins nach erfolgter Intervention kann eine zuverlässige Näherung an die endgültigen ASPECT-Werte bereits frühzeitig erfolgen. Insbesondere die exakte Kontrastierung im Materialdichtebild Wasser erlaubt die Identifizierung ischämischer Areale von geringer Ausdehnung. Im Gegensatz dazu demaskierten sich jene Gehirnareale im konventionellen nativ CCT zeitlich verzögert, sodass eine Visualisierung häufig erst im Follow-Up möglich war.

Der ASPECT beschreibt das räumliche Ausmaß eines Schlaganfalls in standardisierter Art und Weise. Daher ist dieser Score ein im klinischen Alltag hochfrequent genutzter Prädiktor, um das Patientenoutcome abzuschätzen. Darüber hinaus wird er zur Planung des anschließenden therapeutischen Procederes genutzt (34). Da in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, dass der mittels Dual-Energy CT errechnete ASPECT-Wert präziser im Vergleich zu anderen

konventionellen bildgebenden Verfahren ist, könnten Zustandsbeurteilungen und Therapieentscheidungen beeinflusst werden. Daran anknüpfend konnte eine Verbesserung des Patienten-Outcome bei einer mechanischen Thrombektomie nach max. 6 Stunden bei einem ASPECTS ≤ 5 im Diffusionsgewichteten MRT gezeigt werden (58). Dieses Verfahren könnte sich möglicherweise auch für das DECT etablieren. Insgesamt erleichterte das Materialdichtebild Wasser die retrospektive Ermittlung der ASPECTS und konnte in Bezug auf die Werte des Follow-Up CCTs eine Annäherung an die tatsächlichen Werte ermöglichen.

4.4. Vorhersage des endgültigen Infarktareals?

Das endgültige Infarktareal konnte in Bezug auf seine Position und Ausdehnung präzise durch das Materialdichtebild Wasser beschrieben werden. Durch die hohe Trennschärfe dieser Bildgebung ergibt sich, dass insbesondere kleine Infarktherde durch das Dual-Energy CT demaskiert und dementsprechend besser visualisiert werden können im Vergleich zum nativ-CCT (vgl. Abbildung 12). Dahingegen sind umfassende ischämische Areale mit einem Volumen von $>200\text{ml}$ auch in konventioneller Bildgebung, wie der Mono 60 Aufnahme, gut erkennbar. Teils lagen die gemessenen Volumen des MD Wassers auch unterhalb derer des Mono 60-Bildes. Dies könnte auf die stärkere Kontrastierung von gesundem zu pathologischem Hirngewebe hindeuten. In einigen Fällen konnten die Grenzen des hypodensen Infarktareals im nativ-CCT nur grob umschrieben werden, wohingegen die Trennschärfe des MD Wasser-Bildes eine Über- bzw. Unterschätzung der Follow-Up-CCT Volumen unwahrscheinlicher machte (vgl. Abbildung 13). Jene Ergebnisse waren bei dem untersuchten Kollektiv von 50 Patienten mit ausgedehnten zerebralen Infarkten signifikant. In Anbetracht der geringen Stichprobengröße könnte in künftigen Studien zum potentiellen klinischen Nutzen der Dual-Energy CT-Technik ein noch umfangreicheres Patientenklientel untersucht werden.

Zudem sei anzumerken, dass diverse prä- und innerklinische Ko-Faktoren, wie die Früherkennung und die individuell angewandten therapeutischen Algorithmen die Entwicklung des zytotoxischen Ödems bis hin zur terminalen Nekrose beeinflussten. Es ist davon auszugehen, dass weitere Forschungsansätze mit prospektiver Fallplanung die interindividuellen Differenzen reduzieren könnten. Zudem wäre die Analyse von Dual-Energy CT Bildern am Tag der Aufnahme des Patienten von Bedeutung. Hier ist im nativ-CT meist nur der Ausschluss einer Hämorrhagie möglich, während möglicherweise die DECT-Bildgebung bereits in diesem Frühstadium ein Infarktareal demaskieren könnte.

4.5. „Time is Brain“ und „High Volume, High Risk?“

Eine besonders große Rolle in der Akutversorgung des Schlaganfalls spielt der Zeitraum vom Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bzw. Akuttherapie. Lange wurde einzig die Zeit als primär essentieller Faktor in der Akutversorgung der Schlaganfalls angesehen und in direktem Zusammenhang mit der Prognose des Patienten gesetzt. So entstand die Aussage „Time is Brain“ und etablierte sich lange als tragenden Faktor in der Therapie des akuten Apoplex. In den letzten Jahren haben weitere Variablen in die Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung des Schlaganfalls Einzug erhalten. So rückt die Ausdehnung des Infarktareals, die Größenentwicklung des Infarkts über die Zeit und die individuelle Kollateralversorgung immer weiter in den Fokus der Wissenschaft (59). In der vorliegenden Studie ist besonders das ermittelte Frühinfarkt-Volumen in der MD Wasser-Bildgebung auf seine Fähigkeit, das Outcome des Patienten vorhersagen zu können, untersucht worden. Besonders in Bezug auf die NIHSS waren hohe Volumina mit einem schlechteren Score assoziiert. In Bezug auf die mRS war das Ergebnis weniger stark signifikant, was mit der geringeren Bandbreite des Scores zusammenhängen könnte. Die These „High Volume, High Risk“ könnte insbesondere unter zusätzlicher Berücksichtigung des ASPECT Scores in prospektiven Studien auf ihre Aussagekraft am ersten Tag des Apoplex hin untersucht werden. In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit einem thrombembolischen Verschluss der A. cerebri media und erfolgter mechanischer Thrombektomie aufgenommen. Somit ergibt sich eine Patientenkohorte mit fulminantem Schlaganfall und dementsprechend eine Verzerrung des zu erwartenden Patientenoutcomes nach Therapie. Ein „High Risk“ war somit durch die Auswahlkriterien bereits vorbestimmt. Vor dem Hintergrund dessen erscheinen die ermittelten hohen Infarktvolumina als repräsentativ für die untersuchte Hochrisiko-Gruppe und bestätigen die These dieser Arbeit.

4.6. Das Volumen im MD-Wasser als frühen Marker für das Outcome?

Die Größe und Ausdehnung des finalen zerebralen Insults ist im Kontroll-CCT nach 30 bis 90 Tagen als Korrelat des klinischen Zustandes des Patienten bekannt. Das Materialdichtebild Wasser mit der frühen Darstellung des zytotoxischen Ödems konnte eine gezielte Näherung an die endgültigen Volumina erbringen. In einer weiteren Studie von Tipireneni-Sajja et al. konnte das frühe Ödem in Aufnahmen mittels MRT ebenfalls Aufschluss über das finale Volumen

geben (60). Für die Etablierung der DECT-Aufnahme in der klinischen Praxis könnte die im Vergleich zu konventioneller Bildgebung zeitsparende, präzise und hochauflösende Durchführung des Verfahrens sprechen. Da die Volumen des MD Wassers häufig eine konkrete Näherung an die Werte des Follow-Up CCTs zeigten und diese als Prognose bestimmend bekannt sind, kann rückgeschlossen werden, dass die Prognose durch die Größentendenz eines Infarktareals mittels Dual-Energy CT zeitlich früher einschätzbar ist. Besonders kleinere Volumen <70 ml waren für den erfahrenen Kliniker präziser darstellbar als im nativ-CCT. In Bezug auf die Scores zur Ermittlung des Patienten-Outcomes war die MD Wasser-Aufnahme hinsichtlich der Korrelation mit der mRS weniger stark ausgeprägt. Dies könnte in prospektiven Arbeiten mit einer eventuell größeren Streuung der mRS Werte überprüft werden. Unter Verwendung des NIHSS als Zielgröße ist das Volumen MD Wasser ein hochsignifikanter Surrogatmarker für das Outcome ($p < 0,001$). Für die Prognose eines Patienten mit zerebralem Apoplex könnte das ermittelte Volumen des frühen Ödems im DECT MD Wasser unter Berücksichtigung weiterer Parameter wie ASPECT, Zeit, Alter usw. von Bedeutung sein. Vor diesem Hintergrund könnte eine frühzeitig erfolgte MD Wasser-Aufnahme durch ein Dual-Energy CT das nachfolgende klinische Prozedere sowie die Patientenprognose beeinflussen.

4.7 Methodische Grenzen

Insbesondere die Notwendigkeit der manuellen Ausmessung hypodenser Areale in sämtlichen CT-Aufnahmen begünstigt wahrscheinlich eine größere Inter-Observer-Variabilität der so erhobenen Werte. Zudem war das Patientenkollektiv auf einen fulminanten Apoplex hin selektiert worden, sodass keine Vergleichsgruppe mit weniger ausgeprägten Infarkten zur Verfügung stand. Diesen Zusammenhang belegt auch der Gesamtdurchschnitt der mRS bei Aufnahme mit etwa 5 Punkten. Für prospektive Studien wäre die Auswertung kleinvolumiger Infarktareale mittels Materialdichtebild Wasser-Aufnahmen zur Ermittlung der Kontrastierung interessant. Gerade bei niedrigen Volumen zeigte das MD Wasser eine gute Auflösung. Durch eine hohe Anzahl ausgeprägter Infarktvolumen wird ein weniger signifikantes Ergebnis im Vergleich zum Mono 60-Bild erwartet. Ebenfalls ist in dem retrospektiven Studiendesign eine Limitierung der Aussagefähigkeit gegeben. Einige Scores wurden nachträglich anhand der Aktenlage und telefonischer Patientenabfrage bestimmt und ergänzt. Dies erfolgte durch erfahrene Neuroradiologen, welche die Patienten auch während den Interventionen betreuten. Dabei sind interindividuell differierende Werte möglich. Für einen akkuraten Vergleich des

Volumens des Materialdichtebildes Wasser im DECT zum konventionellen nativ-CCT wäre eine simultane Durchführung beider Aufnahmen aussagekräftig. Dieses Vorgehen wäre jedoch unter ethischen Gesichtspunkten zweifelhaft, da eine solche Untersuchung eine doppelte Strahlenbelastung für den Patienten bedeuten würde. Ebenfalls kritisch zu betrachten sind die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen Dual-Energy CT- und Follow-Up CCT-Aufnahmen, in welchen die ischämischen Areale sich verändert haben können. In dieser Arbeit ist die DECT-Bildgebung am ersten Tag nach dem Apoplex-Ereignis erfolgt. Prospektive Studien könnten die MD Wasser-Aufnahme als vorrangige Option bei Erstkontakt des Patienten in der Klinik überprüfen.

5. Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, zu prüfen, ob eine frühzeitige Prognose für Patienten mit zerebralem Apoplex durch die Infarktvolumenbestimmung im Dual-Energy CT gestellt werden kann. Zudem sollte die Übereinstimmung des frühen Infarkt-Volumens im Materialdichtebild Wasser im nativ-CCT zur finalen Größe des Infarktareals überprüft werden. Das Kollektiv bestand aus 50 Patienten und wurde nach spezifischen Kriterien aus einer Gruppe von ca. 400 Patienten, welche aufgrund eines Schlaganfalls im Diakonissenkrankenhaus in Flensburg zwischen Jahren 2014 bis 2018 behandelt wurden, ausgewählt. In die Studie wurden Fälle mit einem Verschluss der A. Cerebri Media im M1 bzw. M2 Segment inkludiert. Zudem war es entscheidend, dass jeder Patient eine mechanische Thrombektomie erhielt und ein Follow-Up Dual-Energy CT an Tag eins sowie ein Kontroll-CCT durchgeführt wurde. Die angewandte Dual-Energy CT-Technik von General Electrics arbeitet mit einem „Ultra schnellen“ Kilovolt-Wechsel, mit welchem Spannungen zwischen 70 und 140 Kilovolt innerhalb von 0,3ms geschaltet werden können. Für die Bildgebung wird die Energieabhängigkeit des Schwächungskoeffizienten der verschiedenen Gewebearten genutzt. Die Volumen der bildmorphologisch hypodensen Infarktareale im ACM-Stromgebiet wurden in jeweils drei Aufnahmen berechnet. Die Mittelwerte der drei Aufnahmen zeigten bereits eine Tendenz bzgl. des jeweiligen Darstellungsvermögens: 36,57ml (mono 60), 60,7ml (MD Wasser), 85,22ml (Follow-Up CCT). Auffällig war, dass in allen Sequenzen das ermittelte Volumen des Materialdichtebildes Wasser zur Mono 60-Aufnahme ausgedehnter erschien. Die Mono 60-Aufnahme entsteht zeitgleich zum MD Wasser-Bild und wurde in dieser Arbeit synonym für

ein konventionelles nativ-CCT verwendet. Die manuell gemessenen Volumina wurden hinsichtlich ihrer Konformität untereinander statistisch überprüft. Das Volumen des Materialdichtebildes Wasser zeigte eine präzisere Näherung an die Ergebnisse des Follow-Up CCTs und ließ diese im Vorhinein einschätzen. Die Mono 60 Bildgebung schien hinsichtlich der Kontrastierung des frühen Infarktareals unterlegen. Besonders kleine Volumina <70 ml ließen sich in der MD Wasser-Bildgebung frühzeitiger darstellen als in der Mono 60-Aufnahme. Dieser Effekt spiegelte sich im ASPECT-Score, welcher das Patientenoutcome angibt, wider. Das MD Wasser-Bild zeigte eine genauere Annäherung an die endgültigen Scores aus dem Follow-Up CCT, wohingegen das nativ-CCT diese im Schnitt um 2 Punkte unterschätzte. Dieser Unterschied im Punktwert ist für den Einfluss auf Score-bezogene Therapieentscheidungen relevant. In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Infarktvolumen im Materialdichtebild Wasser und dem funktionalen Outcome gezeigt werden. Das Patienten-Outcome wurde anhand der mRS bei Entlassung und im Verlauf nach drei Monaten sowie dem NIHSS zum Zeitpunkt der Entlassung ermittelt. Die vorliegende Arbeit ist eine der ersten Studien, welche eine verbesserte Infarktdemaskierung und Volumen-Visualisierung mittels ultraschnellem keV-Switching durch die Dual-Energy CT-Technik mit singulärer Strahlenquelle zeigen konnte.

6. Anhang

6.1. Abbildungen

- Abbildung 1:** Beispieldarstellung der mechanischen Entfernung eines Thrombus mittels Stent Retriever
- Abbildung 2:** Klinisches Outcome gegenüber der Rekanalisationsrate
- Abbildung 3:** Zu beurteilende Areale für die Ermittlung des ASPECTS
- Abbildung 4:** Dual-Source CT mittels zwei Strahlenquellen/ Dual-Energy CT mittels ultraschnellem keV-Switching / Dual-Layer CT mittels zwei Detektoren
- Abbildung 5:** Links: Photoeffekt mit gesamter Energieübertragung auf Photoelektron. Rechts: Compton-Effekt mit Streuung des Photons und partieller Energieübertragung.
- Abbildung 6:** Schwächungskoeffizient in Abhängigkeit der Photonenenergie
- Abbildung 7:** Dual-Energy CT für die Unterscheidung zwischen Blutung und Kontrastmittel-Extravasation
- Abbildung 8:** 66-jähriger Patient mit distalem M1 Verschluss der A. cerebri media
- Abbildung 9:** Vereinfachte Darstellung der manuellen Volumenbestimmung im MD Wasser mit vorausgehender Flächenbestimmung und Multiplikation der Schnittbildhöhe des CTs
- Abbildung 10:** Bland-Altman-Diagramme der ASPECTS
- Abbildung 11:** Korrelationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der ASPECTS mit Verteilung und Streudiagrammen im Kreuzvergleich
- Abbildung 12:** Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm, Verteilung ASPECT MD Wasser
- Abbildung 13:** Lineare Regression mRS Entlassung / ASPECTS MD Wasser
- Abbildung 14:** Gesamtheit aller Volumen ihrer Größe nach sortiert und logarithmiert dargestellt
- Abbildung 15:** Links: DECT Aufnahme mittels single Energy 60keV und möglicher Hypodensität (gelb) eingekreist. Rechts: Zeitgleiche MD Wasser Aufnahme mit deutlicher und kontrastreicher Infarktdemarkierung.
- Abbildung 16:** Ausprägung der Volumen <70ml den jeweiligen Patienten zugeordnet

- Abbildung 17:** Drei CT-Aufnahmen auf der jeweils gleichen Ebene mit verschiedenen Methoden: 1: Mono-60 Bild ; 2: MD Wasser; 3: Follow-Up nativ CCT. Die Bilder zeigen den gleichen Patienten und die frühzeitige Visualisierung eines hypodensen Areals im MD Wasser mit dazugehörigem Follow-Up CCT und terminalem Nekroseareal.
- Abbildung 18:** Bland-Altman-Diagramme aller Volumina
- Abbildung 19:** Korrelationsdiagramm / Konfidenzintervalle der Volumina mit Verteilung und Streuung
- Abbildung 20:** Bland-Altman-Diagramme Volumen <70ml im Follow-Up CCT gegenüber Mono60- und MD Wasser-Aufnahme
- Abbildung 21:** Korrelationsdiagramm / Konfidenzintervalle für Volumen <70ml im Follow-Up CCT mit Verteilung und Streuung
- Abbildung 22:** Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm Vol. MD Wasser / mRS Entlassung
- Abbildung 23:** lineare Regression mRS Entlassung / Vol. MD Wasser
- Abbildung 24:** lineare Regression mRS 3 Monate / Vol. Mono 60
- Abbildung 25:** Korrelationskoeffizienten, Konfidenzintervall, Streudiagramm Vol. MD Wasser /NIHSS Entlassung
- Abbildung 26:** lineare Regression NIHSS Entlassung / Vol. MD Wasser

6.2. Tabellen

- Tabelle 1:** Einteilung der postinterventionellen Blutungen
- Tabelle 2:** mRS anhand der klinischen Symptomatik
- Tabelle 3:** Erfasste Daten im Rahmen dieser Studie mit ihren möglichen Ausprägungen
- Tabelle 4:** ECASS-Kriterien nach Thrombektomie mit absoluter und relativer Verteilung im Kollektiv
- Tabelle 5:** NIHSS und mRS bei Aufnahme, Entlassung sowie mRS nach 3 Monaten mit dazugehörigen Mittelwerten, Standardabweichungen und der Bandbreite für n=50 bzw. n=41 (9 Todesfälle)
- Tabelle 6:** Mittelwerte, Standardabweichung und Bandbreite aller ASPECTS
- Tabelle 7:** Korrelationskoeffizienten der ASPECTS als Kreuztabelle

- Tabelle 8:** Bestimmtheitsmaße der ASPECTS als Kreuztabelle
- Tabelle 9:** Mittelwerte, Standardabweichung und Bandbreite aller Infarktvolumen
- Tabelle 10:** Korrelationskoeffizienten der Volumen als Kreuztabelle
- Tabelle 11:** Bestimmtheitsmaß der Volumen als Kreuztabelle
- Tabelle 12:** Pearson-Korrelationskoeffizienten Volumen Follow-Up CCT <70ml als Kreuztabelle
- Tabelle 13:** Bestimmtheitsmaß Volumen Follow-Up CCT <70ml als Kreuztabelle

7. Literaturverzeichnis

1. **Linn J**, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Springer-Verlag; 2011. 516 S.
2. **Berlit P**. Ischämischer Schlaganfall. In: Basiswissen Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg; 2014. S. 197–217. (Springer-Lehrbuch).
3. **Heuschmann P**, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, u. a. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Aktuelle Neurologie. September 2010;37(07):333–40.
4. **Wormland B**, Nacimiento W, Papadopoulos R, Spyrou M, Borasio GD. Therapiezieländerung und Palliativmedizin beim schweren Schlaganfall. Nervenarzt. 1. April 2008;79(4):437–43.
5. **Sommer CJ**. Ischemic stroke: experimental models and reality. Acta Neuropathol. 2017;133(2):245–61.
6. **Amarenco P**, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):502–8.
7. **Mattle, Heinrich et al**. Zerebrale Ischämie und ischämischer Infarkt. In: Kurzlehrbuch Neurologie. 4. Auflage. Thieme Verlag; 2015. S. 156–9.
8. **Hill K**. Australian Clinical Guidelines for Acute Stroke Management 2007. Int J Stroke. Mai 2008;3(2):120–9.
9. **Steven S**, Daiber A, Dopheide JF, Munzel T, Espinola-Klein C. Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress - Basic and clinical aspects. Redox Biol. August 2017;12:787–97.
10. **Smedslund G**, Myrhaug HT, Hov L, Kirkehei I. Effect of Thrombolytic Treatment 3 to 4.5 Hours After Onset of Stroke. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016.
11. **Emberson J**, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, u. a. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 29. November 2014;384(9958):1929–35.
12. **Hacke W**, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, u. a. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 25. September 2008;359(13):1317–29.
13. **Yaghi S**, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, u. a. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2017;48(12):e343–61.

14. **Xian Y**, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, u. a. Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA*. 27. Juni 2012;307(24):2600–8.
15. **Prof. Dr. P. A. Ringleb**, Prof. Dr. R. Veltkamp. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie; 2015.
16. **Yaghi S**, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol*. September 2014;71(9):1181–5.
17. **G. Thomalla**, J. Fiehler. Intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse bei akutem Schlaganfall: Definitionen und klinische Bedeutung. *NeuroGer*. März 2008;5(3):110–7.
18. **Fiehler J**, Gerloff C. Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(49):830–6.
19. **Thomas Müller**. Thrombektomie: Schlaganfall-Versorgung geht neue Wege [Internet]. 2017. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/schlaganfall/article/939368/thrombektomie-schlaganfall-versorgung-geht-neue-wege.html>
20. **Jansen O**, Brückmann H. Interventionelle Therapie des Schlaganfalls. 2011. (1. Auflage).
21. **Lyden P**. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. Februar 2017;48(2):513–9.
22. **Kwah LK**, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. März 2014;60(1):61.
23. **Cappellari M**, Moretto G, Bovi P. Day-7 modified Rankin Scale score as the best measure of the thrombolysis direct effect on stroke? *J Thromb Thrombolysis*. Oktober 2013;36(3):314–5.
24. **Broderick JP**, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. Juli 2017;48(7):2007–12.
25. **Stack CA**, Cole JW. A Diagnostic Approach to Stroke in Young Adults. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 25. September 2017;19(11):84.
26. **Wenker M**. Computertomographie (CT). In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Herausgeber. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 41–53.
27. **Schuijer FJ**, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke*. Dezember 1980;11(6):593–601.
28. **Moustafa RR**, Baron J-C. Clinical review: Imaging in ischaemic stroke – implications for acute management. *Crit Care*. 2007;11(5):227.

29. **Larrue V**, von Kummer R R, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. Februar 2001;32(2):438–41.
30. **Wardlaw JM**, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. Mai 2005;235(2):444–53.
31. **Rowley H**. Patient Selection for Stroke Therapy: Things to Look for on CT and Clinical Exam. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1. Februar 2002;13(2):P215–20.
32. **Barber PA**, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 13. Mai 2000;355(9216):1670–4.
33. **Barber P**, Demchuk A, Hill M, Pexman J, Hudon M, Frayne R, u. a. The probability of middle cerebral artery MRA flow signal abnormality with quantified CT ischaemic change: targets for future therapeutic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oktober 2004;75(10):1426–30.
34. **Pexman JH**, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, u. a. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. September 2001;22(8):1534–42.
35. **Riedel CH**, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The Importance of Size. *Stroke*. 1. Juni 2011;42(6):1775.
36. **Koenig M**, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*. Februar 2001;32(2):431–7.
37. **Schaefer PW**, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, u. a. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke*. November 2008;39(11):2986–92.
38. **Castro P**, Azevedo E, Sorond F. Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 21. Mai 2018;20(8):37.
39. **Postma AA**, Das M, Stadler AAR, Wildberger JE. Dual-Energy CT: What the Neuroradiologist Should Know. *Curr Radiol Rep*. 2015;3(5):16.
40. **Forghani R**, Mukherji SK. Advanced dual-energy CT applications for the evaluation of the soft tissues of the neck. *Clin Radiol*. Januar 2018;73(1):70–80.
41. **Forghani R**, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimaging Clin N Am*. August 2017;27(3):371–84.

42. **Aran S**, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Dual-energy computed tomography (DECT) in emergency radiology: basic principles, techniques, and limitations. *Emerg Radiol.* August 2014;21(4):391–405.
43. **Johnson TRC**, Krauß B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, u. a. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *European Radiology.* 1. Juni 2007;17(6):1510–7.
44. **McCullough CH**, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology.* September 2015;276(3):637–53.
45. **Brooks RA**. A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning. *J Comput Assist Tomogr.* Oktober 1977;1(4):487–93.
46. **Flohr TG**, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, u. a. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *European Radiology.* 1. Februar 2006;16(2):256–68.
47. **Yu L**, Leng S, McCollough CH. Dual-Energy CT–Based Monochromatic Imaging. *American Journal of Roentgenology.* 1. November 2012;199(5_supplement):S9–15.
48. **Gupta R**, Phan CM, Leidecker C, Brady TJ, Hirsch JA, Nogueira RG, u. a. Evaluation of dual-energy CT for differentiating intracerebral hemorrhage from iodinated contrast material staining. *Radiology.* Oktober 2010;257(1):205–11.
49. **Lundin M**, Liden M, Magnuson A, Mohammed AA, Geijer H, Andersson T, u. a. Virtual non-contrast dual-energy CT compared to single-energy CT of the urinary tract: a prospective study. *Acta Radiol.* Juli 2012;53(6):689–94.
50. **Tijssen MPM**, Hofman PAM, Stadler AAR, van Zwam W, de Graaf R, van Oostenbrugge RJ, u. a. The role of dual energy CT in differentiating between brain haemorrhage and contrast medium after mechanical revascularisation in acute ischaemic stroke. *Eur Radiol.* April 2014;24(4):834–40.
51. **Noguchi K**, Itoh T, Naruto N, Takashima S, Tanaka K, Kuroda S. A Novel Imaging Technique (X-Map) to Identify Acute Ischemic Lesions Using Noncontrast Dual-Energy Computed Tomography. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Januar 2017;26(1):34–41.
52. **Leinonen V**, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:25–37.
53. **Mohammed MF**, Marais O, Min A, Ferguson D, Jalal S, Khosa F, u. a. Unenhanced Dual-Energy Computed Tomography: Visualization of Brain Edema. *Invest Radiol.* Februar 2018;53(2):63–9.
54. **Ohana M**, Jeung MY, Labani A, El Ghannudi S, Roy C. Thoracic dual energy CT: Acquisition protocols, current applications and future developments. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 1. November 2014;95(11):1017–26.
55. **Rassouli N**, Chalian H, Rajiah P, Dhanantwari A, Landeras L. Assessment of 70-keV virtual monoenergetic spectral images in abdominal CT imaging: A comparison study to

- conventional polychromatic 120-kVp images. *Abdom Radiol (NY)*. Oktober 2017;42(10):2579–86.
- 56. Machida H**, Tanaka I, Fukui R, Shen Y, Ishikawa T, Tate E, u. a. Dual-Energy Spectral CT: Various Clinical Vascular Applications. *Radiographics*. August 2016;36(4):1215–32.
- 57. Grams AE**, Djurdjevic T, Rehwald R, Schiestl T, Dazinger F, Steiger R, u. a. Improved visualisation of early cerebral infarctions after endovascular stroke therapy using dual-energy computed tomography oedema maps. *Eur Radiol*. November 2018;28(11):4534–41.
- 58. Song K**, Guan M, Li W, Jing Z, Xie X, Shi C, u. a. Acute ischemic stroke patients with diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score ≤ 5 can benefit from endovascular treatment: a single-center experience and literature review. *Neuroradiology*. April 2019;61(4):451–9.
- 59. Gomez CR**. Time Is Brain: The Stroke Theory of Relativity. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. August 2018;27(8):2214–27.
- 60. Tipirneni-Sajja A**, Christensen S, Straka M, Inoue M, Lansberg MG, Mlynash M, u. a. Prediction of final infarct volume on subacute MRI by quantifying cerebral edema in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. August 2017;37(8):3077–84.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten und mich auf diesen Wegen begleitet und unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Stefan Müller-Hülsbeck danke ich, für die Möglichkeit meine Promotionsarbeit, an seinem Medizinischen Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie am Diakonissenkrankenhaus in Flensburg über diese sehr aktuelle und interessante Thematik anfertigen zu dürfen.

Frau Dr. Silke Hopf-Jensen und Kollegen danke ich, für die uneingeschränkte Betreuung während der gesamten Zeit meines Promotionsvorhabens und den zu jederzeit unkomplizierten, schnellen und freundlichen Informationsaustausch. Die zu jederzeit entgegenkommende und freundliche Kommunikation ermöglichte ein sehr angenehmes Arbeitsverhältnis.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Mario Hasler für die äußerst ausführliche und freundschaftliche Unterstützung bei der Statistischen Datenauswertung und Interpretation der Ergebnisse sowie der Erstellung von Statistischen Grafiken. Dies hat mir beim Schreiben meiner Dissertation und dem Anfertigen der Publikationen sehr geholfen.

In diesem Rahmen gilt mein Dank auch Frau Dr. Silke Szymczak für die Unterstützung bei der Statistischen Auswertung und Interpretation.

Schließlich gilt mein besonderer Dank neben vielen Freunden meinen Eltern und meiner Schwester für die uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner Promotion. Erst durch Sie wurde mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht. Sie haben mich zu jederzeit und in allen Lebenslagen unterstützt und sind immer für mich da gewesen. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

9. Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Publikationen

09/2020 Publiziert in Neuroradiology (Springer) :

„Early Prediction of Final Infarct Volume with Material Decomposition Images of Dual-Energy CT after Mechanical Thrombectomy”,

S. Hopf-Jensen, **M. Anraths**, S. Lehrke, S. Szymczak, M. Hasler, S. Müller-Hülsbeck

DOI 10.1007/s00234-020-02563-0

Vorträge und Poster

09.-12.05.2018, Jahrestagung der Deutschen Röntgengesellschaft, Leipzig:

“Bestimmung des Infarktolumens in den Materialdekompositionsbildern der Gemstone Spectral Imaging Dual-Energy Computed Tomography (GSI-DECT) als früher Surrogatmarker nach mechanische Thrombektomie im Rahmen des akuten Schlaganfalls”

Vortrag, S. Hopf-Jensen, **M. Anraths**, S. Lehrke, M. Preiß, S. Müller-Hülsbeck

09.-12.10.2019, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) Frankfurt:

“Early Prediction of Final Infarct Volume with Material Decomposition Images of Dual-Energy CT after Mechanical Thrombectomy”

Poster, S. Hopf-Jensen, **M. Anraths**, S. Lehrke, S. Szymczak, M. Hasler, S. Müller-Hülsbeck