

Aus dem Institut Centrum für Schlaganfallforschung  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Post-Kontrast Magnetresonanz-Angiographie zur Quantifizierung der Thrombuslänge beim  
akuten ischämischen Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ramanan Ganeshan

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 07.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
I Abkürzungsverzeichnis.....	4
II Vorwort.....	5
III Abstract .....	6
A. Deutschsprachige Kurzzusammenfassung .....	6
B. Englischsprachige Kurzzusammenfassung.....	7
1. Einleitung .....	9
1.1. Der ischämische Schlaganfall .....	9
1.1.1 Klassifikation .....	10
1.1.2 Pathophysiologie und Penumbra-Modell.....	11
1.2. Schlaganfall MRT .....	12
1.2.2. T2*-gewichtete Sequenz .....	12
1.2.3. Diffusions-gewichtete Sequenz (DWI) .....	13
1.2.4. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) .....	15
1.2.5. Time-of-flight MR-Angiographie (TOF MRA).....	16
1.2.6. Perfusions-Bildgebung (PI).....	17
2. Fragestellung .....	18
3. Material und Methoden .....	20
3.1. Studienpopulation.....	20
3.2. Bild-Akquisition.....	21
3.3. Bildanalyse .....	22
3.3. Statistische Methoden .....	23
4. Ergebnisse .....	27
4.1. Demographische und klinische Daten.....	27

4.2. Quantifizierung der Thrombuslänge und Interbeobachter Reliabilität .....	27
4.3. Korrelation zwischen Thrombuslänge in der Post-KM MRA und Länge des SVS in der T2*-gewichteten Sequenz .....	29
4.4. Zusammenhang zwischen Thrombuslänge in Post-KM MRA und klinischem Outcome Patienten .....	31
5. Diskussion .....	34
5.1. Diagnostische Aspekte der Post-KM MRA .....	34
5.2. Thrombuslänge im neurokranialen CT .....	35
5.3. Thrombuslänge im neurokranialen MRT .....	36
5.4. Thrombuslänge und endovaskuläre Therapie .....	37
5.5. Thrombuslänge und klinisches Outcome .....	37
5.7. Limitationen .....	38
5.8. Schlussfolgerung .....	39
IV Literaturverzeichnis .....	41
V Eidesstaatliche Versicherung .....	47
VI Lebenslauf.....	49
VII Publikationsliste.....	51
VIII Danksagung.....	52

# I Abkürzungsverzeichnis

ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> (apparenter Diffusionskoeffizient)
CBV	Cerebrales Blutvolumen
CBF	Cerebraler Blutfluss
CT	Computertomographie
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i> (Diffusions-gewichtete Bildgebung)
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i> (Flüssigkeitssupprimierte Inversions-Recovery Sequenz)
HDMCA	hyperdenses Media-Zeichen
IQR	Interquartilsabstände
KM	Kontrastmittel
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MIP	Maximum Intensity Projection
mRS	<i>modified Rankin Scale</i> (modifizierte Rankin-Skala)
MTT	<i>Mean transit time</i> (mittlere Transitzeit)
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (National Institute of Health Schlaganfall Skala)
PI	Perfusion imaging (Perfusions-Bildgebung)
SVS	<i>Susceptibility Vessel Sign</i> (Suszeptibilitätszeichen im Gefäß)
r-TPA	<i>Recombinant tissue-plaminogen-activator</i> (rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator)
TOF	<i>Time-of-flight</i> (Laufzeit)
TTP	Time to peak (Zeit bis zum Maximum)
TE	Echozeit
TIMI	„Thrombolysis in myocardial infarction“
TR	Repetitionszeit

## **II Vorwort**

Teilergebnisse, sowie einzelne Abbildungen und Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden im November 2017 veröffentlicht in:

Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, Schindlbeck KA, Haeusler KG, Nolte CH, Villringer K, Fiebach JB. Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017:neurintsurg-2017-013454.<sup>1</sup>

# III Abstract

## A. Deutschsprachige Kurzzusammenfassung

**Hintergrund:** Für die erfolgreiche Rekanalisation beim akuten ischämischen Schlaganfall ist die Thrombuslänge ein wesentlicher Faktor. Die Post-Kontrastmittel (KM) Magnetresonanz-Angiographie (MRA) erlaubt über leptomeningealen Kollateralfluss die Darstellung von Gefäßabschnitten distal des intrakraniellen arteriellen Thrombus beim akuten ischämischen Schlaganfall. In dieser Arbeit untersuchen wir die Hypothese, dass die Post-KM MRA eine präzise Quantifizierung der Thrombuslänge in verschiedenen intrakraniellen Gefäßen ermöglicht.

**Methoden:** Patienten mit MR-tomographischem Nachweis eines ischämischen Hirninfarkts mit intrakraniell Gefäßverschluss, die sich innerhalb von 24h nach Symptombeginn in unserem Krankenhaus vorstellten, wurden prospektiv evaluiert. Die Post-KM MRA wurde zu einem standardgemäßen Schlaganfall-MRT Protokoll hinzugefügt. Eine Dickschicht-3D-Rekonstruktion der Maximalen Intensitätsprojektion wurde verwendet, um die Thrombuslänge zu messen. Das klinische Outcome bei Entlassung wurde mit der modifizierten Rankin Skala (mRS) ermittelt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 34 Patienten (medianes Alter 72 Jahre) mit einem medianen National Institutes of Health Stroke Scale score von 11 und einem medianen Zeitintervall von 116 min. zwischen Symptombeginn und Bildgebung eingeschlossen. Die Post-KM MRA ermöglichte die Darstellung des proximalen und distalen Endes des Thrombus in 31 Patienten (91%). In drei Patienten (9%) stellte sich in der Post-KM MRA ein partieller Verschluss dar. Die mediane Thrombuslänge bei Patienten mit vollständigem Gefäßverschluss betrug 9,9 mm (Interquartilsabstände [IQR] 1.6-14.0 mm). Patienten mit schlechten klinischen Outcome (mRS  $\geq$  3) hatten signifikant längere Thromben als Patienten mit gutem klinischen Outcome, definiert als mRS  $\leq$  2 (median 11.3 mm [IQR 7.15-16.6] versus median 5.5 mm [IQR 2.8-8.8];  $P = 0.011$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Post-KM MRA ermöglicht die adäquate Quantifizierung der intrakraniellen, arteriellen Thrombuslänge in verschiedenen Gefäßterritorien. Die Thrombuslänge ist dabei mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert.

## B. Englischsprachige Kurzzusammenfassung

**Background and Purpose:** Intra-arterial thrombus length is an important predictor for recanalization success in patients with acute ischemic stroke. Postcontrast magnetic resonance angiography (MRA) with leptomeningeal flow enables visualization of vessel segments distal to an intracranial arterial thrombus in acute ischemic stroke. We hypothesized that postcontrast MRA allows precise assessment of clot length in different intracranial vessels.

**Methods:** Patients with MRI-confirmed ischemic stroke and intracranial artery occlusion at different vessel sites admitted to our hospital within 24 hours of symptom onset were prospectively evaluated. Postcontrast MRA was added to a standard stroke MRI protocol. Thrombus length was measured on thick slab maximum intensity projection images. Clinical outcome at hospital discharge was assessed by modified Rankin Scale (mRS).

**Results:** Overall, thirty-four patients (median age 72 years) presenting with a median National Institutes of Health Stroke Scale score of 11 and a median onset to imaging time of 116 minutes were included. Postcontrast MRA enabled depiction of proximal and distal terminus of the thrombus in 31 patients (91%), whereas in three patients (9%) postcontrast MRA presented a partial occlusion. Median thrombus length in patients with complete occlusion was 9.9 mm (Interquartile range 1.6-14.0 mm). In patients with poor outcome (mRS  $\geq 3$ ) median thrombus length was significantly longer than in those with good outcome, defined as mRS  $\leq 2$  (median 11.3 mm [IQR 7.15-16.6] versus median 5.5 mm [IQR 2.8-8.8];  $P = 0.011$ );).

**Conclusions:** Postcontrast MRA accurately demonstrates intraarterial thrombus length at different vessel occlusion sites. Thrombus length is associated with poor clinical outcome.



# 1. Einleitung

Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache für erworbene Behinderung und mit 9% die zweithäufigste Todesursache weltweit<sup>2</sup>. Aufgrund des demographischen Wandels mit Zunahme des Durchschnittsalters in unserer Gesellschaft wird in Zukunft der Prävention und Behandlung des Schlaganfalls eine immer wichtigere Rolle zukommen<sup>3</sup>.

Beim Schlaganfall wird zwischen zwei Subtypen unterschieden: dem ischämischen und dem hämorrhagischen. Beim hämorrhagischen Schlaganfall, der intrakraniellen Blutung, kommt es typischerweise zur Ruptur eines kleinen penetrierenden intrakraniellen Gefäßes<sup>4</sup>, in den meisten Fällen bedingt durch Bluthochdruck. Seltener Ursachen sind vaskuläre Pathologien, wie z.B. ein Cavernom, ein Aneurysma oder arteriovenöse Malformation, Hirnmetastasen, eine Amyloid-Angiopathie oder ein ischämischer Schlaganfall, in den es sekundär einblutet.

## 1.1. Der ischämische Schlaganfall

80% aller Schlaganfällen sind ischämischer Genese<sup>5</sup>. Ursächlich für die zerebrale Ischämie ist die Minderversorgung der betroffenen Hirnareale mit Glukose und dem an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff, bedingt durch Okklusion eines hirnversorgenden Gefäßes. Der Gefäßverschluss kann verursacht werden durch einen Thrombus oder Embolus.

Beim Thrombus handelt es sich um eine primär arteriosklerotisch bedingte Obstruktion, die sich direkt in einem hirnversorgenden Gefäß formiert. Dabei kann entweder ein großes extrakranielles Gefäß (A. carotis interna, A. vertebralis) oder ein intrakranielles Gefäß (A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior, A. basilaris) betroffen sein.

Beim Embolus entsteht der Thrombus örtlich getrennt vom Ort der Obstruktion und wandert über das Gefäßsystem in ein hirnversorgendes Gefäß. Kardiale Emboliequellen sind dabei am häufigsten; in seltenen Fällen können bei persistierendem Foramen ovale die Emboliequellen im venösen Gefäßsystem liegen (paradoxe Embolie).

### 1.1.1 Klassifikation

Die TOAST (The trial of Org 10172 in acute stroke treatment)- Klassifikation konkretisiert den ätiologischen Mechanismus, der zum Gefäßverschluss führt<sup>6</sup>:

1) Arteriosklerose der großen hirnversorgenden Gefäße: Eine mindestens 50%ige arteriosklerotisch bedingte Stenose oder Verschluss eines großen extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäßes liegt vor. In der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Infarktmuster typischerweise größer 1,5 cm im Durchmesser und kortikal, subkortikal, im Hirnstamm oder cerebellär lokalisiert. Klinisch zeigt sich daher in der Regel ein fokales neurologisches Defizit (Motorisch- oder sensorisch, Anopsie, Aphasie, Neglekt etc.)

2) Kardioembolie: Eine kardiale Emboliequelle ist ursächlich für den Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes. Vorhofflimmern, eine mechanische Herzklappe, ein Thrombus im linken Vorhof/Vorhofohr/Ventrikel, ein kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt, ein Vorhofmyxom, eine dilatative Kardiomyopathie oder eine infektiöse Endokarditis sind Erkrankungen mit hohem Risiko für eine Kardioembolie. Das Infarktmuster und klinische Präsentation ist vergleichbar mit 1), häufig sind mehrere Stromgebiete hirnversorgender Gefäße affiziert.

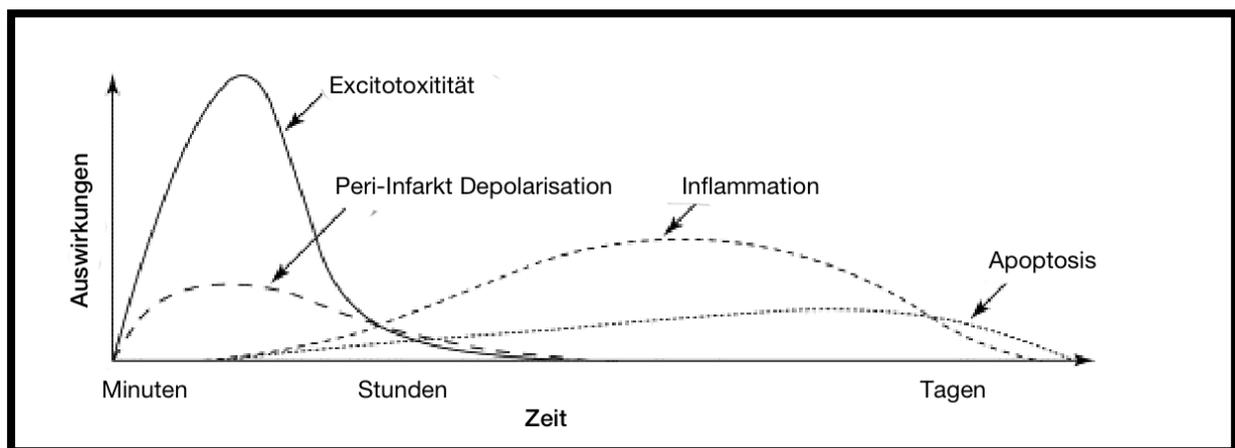
3) Okklusion der kleinen penetrierenden Gefäße (Lakunen): Bei Patienten mit lakunären Infarkten liegt typischerweise ein Diabetes mellitus und/oder arterielle Hypertonie vor, in dessen Folge es zum chronischem Umbau der Gefäßwand und Verschluss eines kleinen penetrierenden Gefäßes kommt. Das Infarktmuster ist subkortikal lokalisiert und überschreitet in der Regel keinen Durchmesser größer 1,5 cm.

4) Andere Ursache: Seltene Erkrankungen, wie z.B. Vaskulitiden, hämatologische oder Gerinnungsstörungen etc. sind ursächlich für den Infarkt. Das Infarktmuster und die Klinik sind variabel und nicht näher klassifiziert.

5) Unklare Ursache: Falls trotz vollständiger Diagnostik keine Ursache gefunden werden kann oder mehrere der oben genannten konkurrieren, wird der Infarkt als unklar klassifiziert.

## 1.1.2 Pathophysiologie und Penumbra-Modell

Nach Eintreten des Gefäßverschlusses, kommt es zu einer Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen im minderversorgtem Hirngewebe, die nach Tagen letztendlich zur Apoptose der betroffenen Neurone führt<sup>7</sup>. In Abbildung 1. sind diese schematisch dargestellt: In den ersten Minuten nach Ereignis führt die verminderte Perfusion und reduzierte Versorgung mit Sauerstoff zur Reduktion des aeroben Stoffwechsels und intrazellulären ATP-Konzentration, in dessen Folge es zur Dysfunktion der ATP-abhängigen membrangebundenen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase und  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -ATPase kommt. Dies resultiert in einer Störung des zellulären Ionen-Gleichgewichts und Membranpotentials, es kommt zur pathologischen Depolarisation und Ausbildung eines zytotoxischen Ödems. Zusätzlich werden exzitotoxische Neurotransmitter (u.a. Glutamat) in den Extrazellulärraum ausgeschüttet, welche gemeinsam mit den sich bildenden freien Radikalen zur Schädigung der Neurone führt.



**Abbildung 1.** Die Auswirkungen im Hirngewebe nach Gefäßverschluss im zeitlichen Verlauf von Minuten bis Tagen. Bild adaptiert von <sup>7</sup>

Auf genetischer Ebene werden proinflammatorische Gene aktiviert, welches eine erhöhte Translation inflammatorischer Mediatoren zur Folge hat. Es kommt zur Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Migration von Makrophagen, Monozyten und Granulozyten, die über toxische Metabolite und kaskadischer Aktivierung weiterer inflammatorischer Zellen die Zellschädigung potenzieren.

Die oben genannten pathophysiologischen Veränderungen, die letztendlich zur Apoptose führen, betreffen primär das minderversorgte Gewebe, welches den ischämischen Kern umgibt. Dieses ist zwar bereits in der Frühphase nach Gefäßverschluss funktionell eingeschränkt, strukturell jedoch noch über Stunden bis Tage intakt<sup>8</sup>. Die sogenannte ischämische Penumbra ist daher das primäre Ziel der Schlaganfall-Therapie: die frühzeitige Verhinderung der o.g. Kaskade und die Wiederherstellung der zellulären Funktion.

Im MRT lassen sich sowohl das strukturell geschädigte, als auch das funktionell eingeschränkte, strukturell intakte Hirngewebe darstellen. Das zytotoxische Ödem des ischämischen Kerns wird in der Diffusions-gewichteten Bildgebung (Diffusion weighted imaging, DWI), die minderperfundierte, strukturell intakte Penumbra in der Perfusions-Bildgebung (Perfusion imaging, PI) sichtbar.

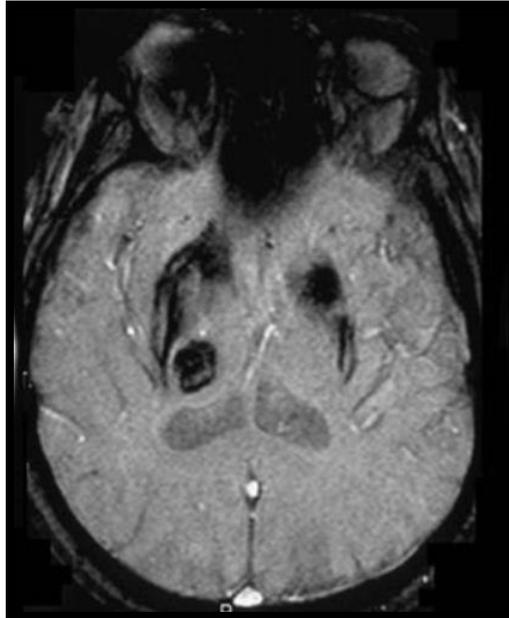
## 1.2. Schlaganfall MRT

Die MR-Bildgebung beim akuten Schlaganfall ermöglicht hochsensitiv die Darstellung des ischämischen Kerns und des minderperfundierten Gewebes. Mit Hilfe verschiedener Sequenzen lässt sich die ischämische Läsion detailliert charakterisieren, um den Kliniker bei der Therapieentscheidung zu unterstützen. In unserem Schlaganfall-MRT werden folgende Sequenzen standardgemäß bei Patienten mit akutem Schlaganfall durchgeführt:

### 1.2.2. T2\*-gewichtete Sequenz

Die T2\*-gewichtete Sequenz ist hochsensitiv für Änderungen der Suszeptibilität, d.h. der Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlichen T2\*-Werten ist stark erhöht. Eine intrakranielle Blutung stellt sich in der T2\*-gewichtete Sequenz streng hypointens dar (siehe Abbildung 2). Dies wird hervorgerufen durch die ferromagnetischen Eisenionen im Hämoglobin. Die T2\*-gewichtete Sequenz wird daher als erste Sequenz durchgeführt, um eine akute Blutung auszuschließen, die eine Kontraindikation für die intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Gewebs-Plasminogen-Aktivator (recombinant tissue-plasminogen-activator, r-TPA) darstellt.

Bei unauffälligem Befund in der T2\*-gewichteten Sequenz kann bei eindeutiger klinischer Symptomatik die intravenöse Thrombolyse direkt nach Abschluss der T2\*-gewichteten Sequenz im MRT-Raum initiiert werden. Ein potentieller Zeitverlust gegenüber dem CT wird damit vorgebeugt und die folgenden Sequenzen zur weiteren Differenzierung der ischämischen Läsion können ohne Patientengefährdung durchgeführt werden.

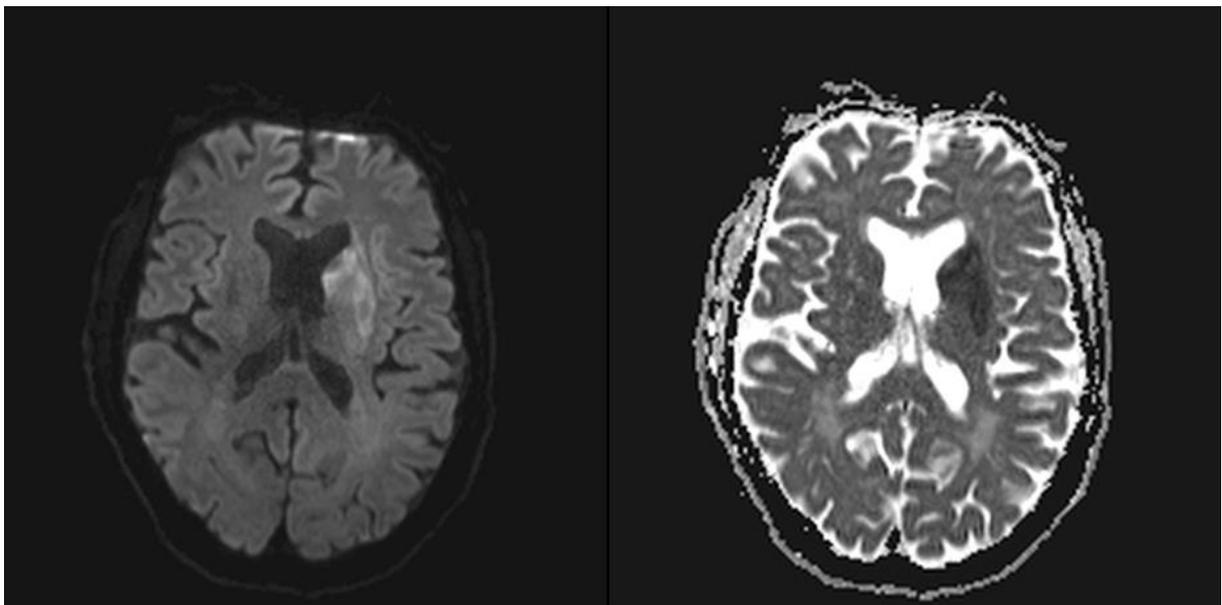


**Abbildung 2.** T2\*-gewichtete Sequenz: Die rundliche Hypointensität im Thalamus rechts stellt die akute parenchymatöse Blutung dar.

### 1.2.3. Diffusions-gewichtete Sequenz (DWI)

Der Kontrast in der Diffusions-gewichteten Sequenz hängt vom Ausmaß der thermischen Zufallsbewegung (Braun'sche Molekularbewegung, Diffusion) der Wassermoleküle im Hirngewebe ab<sup>9</sup>. Wie in Abschnitt 1.1.2 geschildert entsteht bereits einige Minuten nach Gefäßverschluss im betroffenen Gewebe ein zytotoxisches Ödem, die Zellen schwellen an, der Extrazellularraum wird dezimiert und die Bewegung der Wassermoleküle im verringerten Extrazellularraum wird reduziert. Intrazelluläres Wasser hat durch das Zytoskelett eine eingeschränkte Diffusion. Das Diffusionssignal entsteht dabei folgendermaßen: Die Spins eines Voxels werden durch einen Gradientenpuls dephasiert, anschließend wird ein zweiter Gradientenpuls mit umgekehrtem Vorzeichen zum ersten Puls gesetzt. Zwischen beiden Pulsen

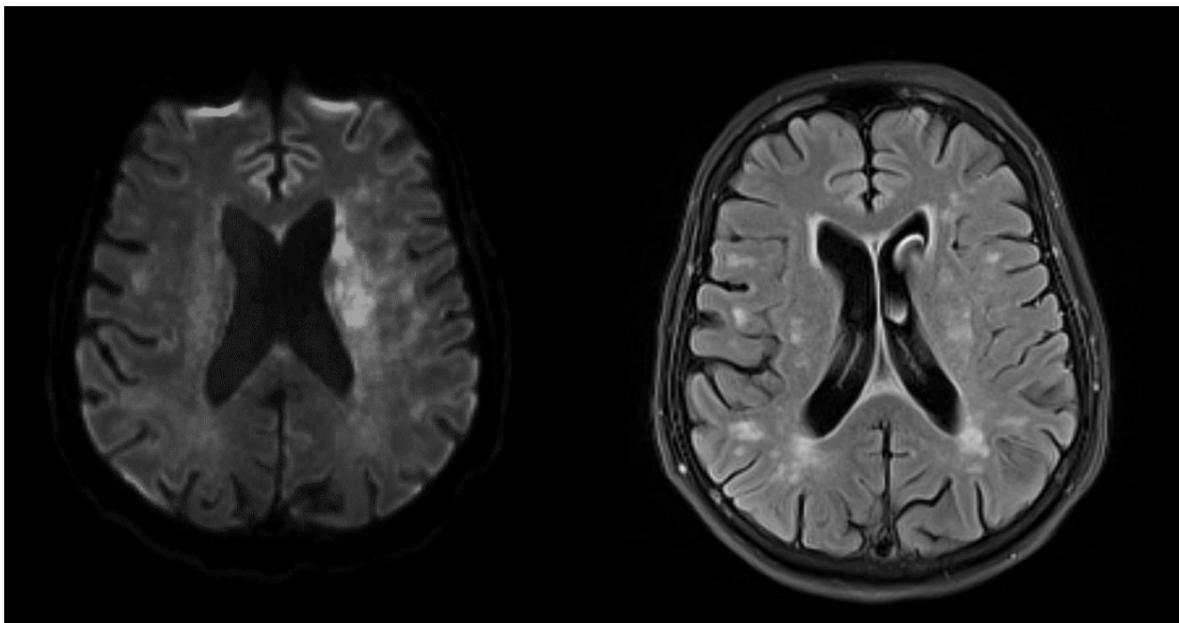
wurden einige Wassermoleküle aufgrund der Diffusion durch neue ausgetauscht. Diese können vom zweiten Gradientenpuls nicht vollständig rephasiert werden, das Signal des Voxels nimmt in der T2-gewichteten Aufnahme ab. Eine verminderte Diffusion, wie beim ischämischen Hirninfarkt, geht aufgrund der Rephasierung daher mit einem erhöhten Signal im Diffusionsgewichteten Bild einher. (siehe Abbildung 3) Diffusionsgewichtete Bilder enthalten anatomische Informationen, d.h. Hirngewebe mit hohem T2-Signal kann falsch positiv als Diffusionsstörung gewertet werden (T2-Durchscheineffekt). Daher wird im klinischen Alltag aus der DWI mit unterschiedlichen b-Werten, der sogenannte Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient [ADC]) errechnet. Der b-Wert hängt dabei von der Amplitude, Dauer und dem zeitlichen Abstand der beiden Gradientenpulse ab. Der ADC entspricht dem gemittelten Diffusionskoeffizienten eines Voxels, der ischämische Hirninfarkt mit reduziertem Diffusionskoeffizienten stellt sich somit hypointens auf der ADC-Karte dar<sup>10</sup>. Wie der Name Karte impliziert werden Messwerte als Grauwert dargestellt und nur indirekt eine anatomische Informationen wiedergegeben (Abbildung 3.).



**Abbildung 3.** DWI links und ADC-Karte rechts: Der striatale Infarkt links stellt sich in der DWI hyperintens, in der ADC hypointens dar.

#### 1.2.4. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

Die FLAIR-Sequenz ist eine T2-gewichtete Sequenz, bei der das Liquor-Signal durch einen Inversionspuls um  $180^\circ$  vor dem Anregungspuls gesättigt wird. Liquor erscheint daher hypointens (siehe Abbildung 4). Läsionen, die cortex- oder ventrikelnah liegen können mit hyperintensem Kontrast zum dunklen Liquor besser detektiert werden. Bei der Diagnose der Multiplen Sklerose spielt die FLAIR-Sequenz daher z.B. eine entscheidende Rolle<sup>11</sup>. Die FLAIR-Sequenz ist zudem hochsensitiv für subakute ischämische Läsionen<sup>12</sup>, und wird daher zur Messung der endgültigen Läsionsgröße von Hirninfarkten verwendet<sup>13</sup>. Akute ischämische Läsionen, die in der DWI bereits sichtbar sind, werden typischerweise erst nach einigen Stunden in der FLAIR sichtbar<sup>10,14</sup>. Diese sogenannte FLAIR-Demarkierung dient daher als Surrogat-Marker für das Läsionsalter beim akuten ischämischen Schlaganfall: Patienten mit akuter DWI-Läsion ohne Nachweis in der FLAIR befinden sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit noch im Zeitfenster, in dem die intravenöse Thrombolyse sicher und effizient ist<sup>15</sup>(siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4.** DWI links und FLAIR rechts: Die DWI-Restriktion im Caput nucl. caudati und in der Corona radiata stellt sich in der FLAIR nicht demarkiert dar.

### 1.2.5. Time-of-flight MR-Angiographie (TOF MRA)

Die TOF MRA ist eine flussempfindliche Sequenz, bei der das Blut besonders hyperintens dargestellt wird. Der sogenannte Einstrom-Effekt bildet die Grundlage für die TOF MRA<sup>16</sup>. Die Spins in der Anregungsschicht werden durch eine schnelle Repetitionszeit (TR), die kürzer als die T1-Zeit ist, gesättigt. Im Blutgefäß migrieren nicht gesättigte bzw. vollständig relaxierte Spins aufgrund des Blutflusses von außerhalb der Anregungsschicht ein. Der Anregungspuls verursacht hier daher eine sehr viel höhere Magnetisierung als die stationären Spins: im Blutgefäß ist das Signal deutlich stärker als im umliegenden Gewebe und erscheint daher hyperintens in der Bildrekonstruktion<sup>17</sup>. Mit Hilfe der Maximalen Intensitätsprojektion (Maximum Intensity Projection, MIP) lassen sich aus der Mehrschichtaquisition 3D-Rekonstruktionen berechnen, die eine Angiographie darstellen<sup>18</sup> (siehe Abbildung 5). Beim akuten ischämischen Schlaganfall wird die TOF MRA dazu verwendet den Gefäßverschluss darzustellen, der Ursache des Hirninfarktes ist. Dies ist von zentraler Bedeutung für die weitere Therapieentscheidung, da bei einem Hauptstammverschluss (A. cerebri media mit ihren proximalen Segmenten M1 und M2, A. carotis interna, und A. basilaris, siehe Abbildung 5) neben der intravenösen Thrombolyse auch die intraarterielle kathetergestützte Thrombektomie in Betracht gezogen werden muss<sup>19–22</sup>.

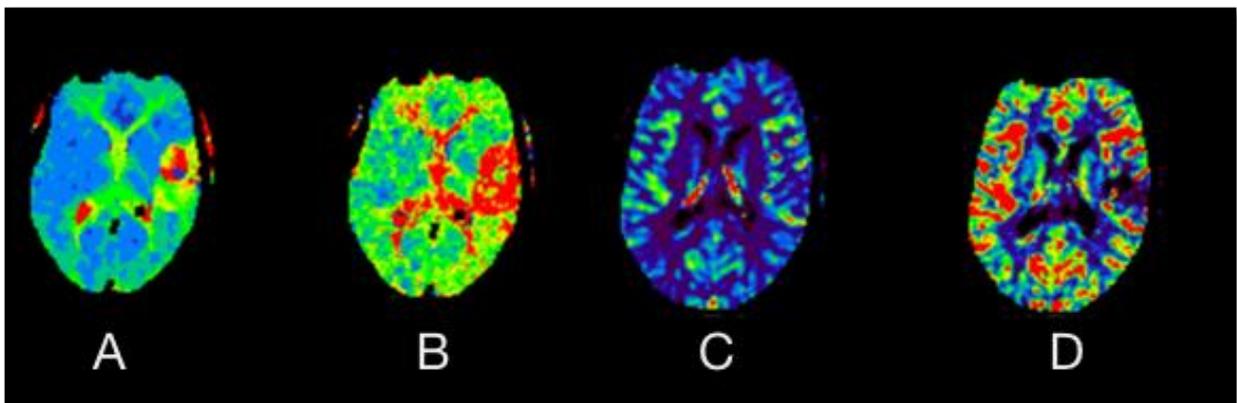


**Abbildung 5.** TOF-MRA: MIP-Angiographie mit Darstellung der intrakraniellen Gefäße. Akuter Gefäßverschluss im proximalen M1-Segment der A. cerebri media links mit fehlendem Flussignal distal des Verschlusses.

### 1.2.6. Perfusions-Bildgebung (PI)

Zur Darstellung der Perfusion wird in unserem Schlaganfall-MRT die Dynamische Suszeptibilitätskontrast Bildgebung (Dynamic Susceptibility Contrast Imaging) verwendet. Dafür wird intravenös Kontrastmittel (KM) injiziert. Bei der Passage durch das Kapillarnetz (First Pass) kommt es in T2\*-gewichteten Aufnahmen zu einem signifikanten Signalabfall durch einen Suszeptibilitätseffekt der eine lange Reichweite hat und im Gewebe um jedes Gefäß wirksam ist<sup>23</sup>. Dieser Effekt kann für jedes Voxel im zeitlichen Verlauf nach KM-Gabe beobachtet werden. Hieraus lassen sich vielfältige Perfusions-Karten für jede einzelne Schicht berechnen, die präzise Angaben z.B. über den zerebralen Blutfluss (CBF) und das Blutvolumen (CBV) wiedergeben. Weitere wichtige Perfusions-Karten ergeben sich aus der Zeit bis zum Bolusmaximum (Time to peak, TTP) und der relativen Transitzeit des KMs (Mean transit time, MTT), berechnet aus dem Verhältnis von CBV und CBF.

Beim akuten ischämischen Schlaganfall kommt es aufgrund des Gefäßverschlusses zu einem verminderten CBF und CBV sowie zu einer verlängerten MTT und TTP (siehe Abbildung 6)



**Abbildung 6.** Perfusions-Karten beim akuten ischämischen Schlaganfall: A und B zeigen die verlängerte TTP bzw. MTT linkszerebral signalangehoben, C und D die verringerte CBF bzw. CBV signalreduziert.

## 2. Fragestellung

*„The importance of size.“*

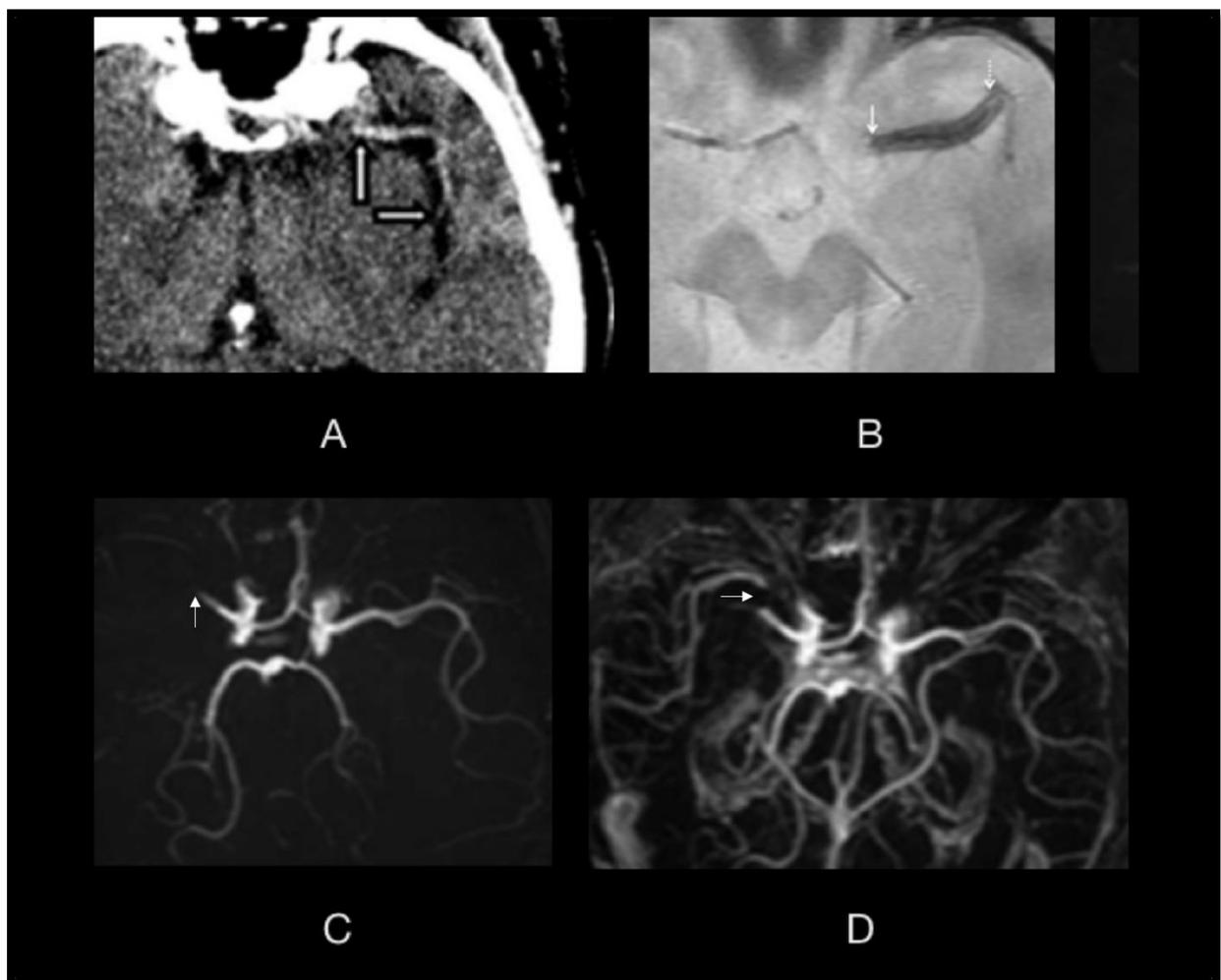
Wie in Abschnitt 1.1 beschrieben, ist ein Thrombus oder Embolus ursächlich für einen ischämischen Hirninfarkt. Die Länge des Thrombus spielt bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit r-TPA behandelt werden, eine entscheidende Rolle, wie Riedel et al. bereits 2011 zeigen konnten<sup>24</sup>. Eine Thrombuslänge größer 8mm in nativen CT-Quellbildern war dabei mit einer Rekanalisationsrate kleiner 1% assoziiert. Inwiefern die Rekanalisationsrate bei der intraarteriellen kathetergestützten Thrombektomie von der Thrombuslänge abhängt, ist aktuell noch Gegenstand der Diskussion<sup>25,26</sup>. Die Rekanalisationsrate ist insofern von entscheidender Bedeutung, da diese neben der initialen Infarktgröße und –lage- maßgeblich das klinische Outcome bestimmt<sup>27,28</sup>.

Die Methode von Riedel et al. zur Bestimmung der Thrombuslänge basierte auf dem sogenannten hyperdensen Media-Zeichen im nativen Dünnschicht-CT (siehe Abbildung 7). Die hyperdense Media entsteht durch die höhere Konzentration von gebundenen röntgendichten Eisenionen im Thrombus im Verhältnis zu fließendem Blut. Im MRT konnten Thromben größer 6mm sowohl im vorderen als auch im hinteren Stromgebiet reliabel in der T2\*-gewichteten Sequenz mit Hilfe des Susceptibility Vessel Sign (SVS) dargestellt werden<sup>29</sup> (siehe Abbildung 7). Dieses beruht auf dem Vorliegen von Desoxyhämoglobin im Thrombus, welches auf Grund der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe ein hypointenses Suszeptibilitätsartefakt in T2\*-gewichteten Sequenzen induziert. Die klinische Anwendbarkeit vom SVS ist jedoch limitiert. In der Regel kommt es durch den sogenannten „Blooming“-Effekt zu einer überschätzten Thrombusdarstellung in der T2\*-gewichteten Sequenz, so dass eine akkurate Messung der Thrombuslänge erschwert ist<sup>30</sup>.

In dieser Arbeit stellen wir eine neue Methode zur Bestimmung der Thrombuslänge im akuten Schlaganfall-MRT vor. Zum standardgemäß durchgeführten Schlaganfall-Protokoll<sup>31</sup> mit T2\*-gewichteter Sequenz, DWI, FLAIR, MRA und PI, addierten wir eine post-KM-MRA. Pedraza et al. und Sohn et al. konnten zeigen, dass eine MRA nach KM-gestützter Perfusionsmessung beim akuten Gefäßverschluss generell die Beurteilung des exakten Gefäßstatus gegenüber einer

konventionellen Prä-KM MRA erleichtert.<sup>32,33</sup>. Gleichzeitig kommt es zu einer zusätzlichen Darstellung der venösen Blutleiter in der TOF-MRA, durch das generell intravasale KM. Wir konnten beobachten, dass die Post-KM MRA sowohl das Flussignal proximal des Thrombus und im Besonderen auch distal des Thrombus über leptomeningeale Kollaterale darstellen kann (siehe Abbildung 7).

Daher stellen wir in der vorliegenden Arbeit die Hypothese auf, dass die Thrombuslänge beim akuten ischämischen Schlaganfall in der Post-KM MRA quantifizierbar ist und prognostische Aussagen über das klinische Outcome ermöglicht.



**Abbildung 7.** Darstellung des hyperdensen Medialzeichens im CT (A, Bild adaptiert von <sup>34</sup>), des SVS in der T2\* (B, Bild adaptiert von <sup>29</sup>) und Darstellung des Flusssignals proximal als auch distal eines Thrombus in der Post-KM MRA, sowie zum Vergleich die Prä-KM MRA (C,D, Bild adaptiert von <sup>33</sup>).

# 3. Material und Methoden

## 3.1. Studienpopulation

Zwischen Mai 2014 und Januar 2016 wurden alle Patienten, die in unserem Krankenhaus mit klinischem Verdacht eines akuten Schlaganfalls binnen 24 Stunden nach Symptombeginn vorstellig wurden, im Rahmen einer prospektiven, von der Charité- Ethikkommission genehmigten Beobachtungsstudie (LOBI-BBB, NCT02077582) im MRT gescreent. Alle Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und waren mit der Teilnahme einverstanden. Folgende Kriterien waren für den Einschluss notwendig:

- 1) Ein Ischämischer Schlaganfall mit Nachweis in der DWI
- 2) Symptombeginn innerhalb von 24 Stunden
- 3) Nachweis eines Gefäßverschlusses in der konventionellen MRA
- 4) Keine Kontraindikation gegen die Applikation von KM (Gadovist<sup>®</sup>, Gadobutrol, 5 ml Infusionsvolumen, Bayer Healthcare AG, Leverkusen, Deutschland) zur Durchführung der PI und der Post-KM MRA

Nur Patienten, die alle Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen. Aus der finalen Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, deren MRT-Untersuchung aufgrund von schweren Bewegungsartefakten nicht auswertbar war

Die demographischen und die klinischen Daten wurden aus der digitalen Krankenhausakte der Patienten extrahiert (SAP Klinischer Arbeitsplatz, SAP, Walldorf, Deutschland). Folgende klinisch-neurologische Daten wurden gesammelt: Alter, Geschlecht, Dauer zum Symptombeginn, „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) und „modified Rankin Scale“ (mRS) der Patienten bei Aufnahme und Entlassung, erhoben durch einen zertifizierten Arzt von einer zertifizierten „Stroke-Unit“, dazu Informationen über die intravenöse Thrombolyse (Ja/Nein) und endovaskuläre Therapie (Ja/Nein). Alle Patienten wurden nach der akuten Behandlung in der Ersten-Hilfe auf einer zertifizierten „Stroke-Unit“ weiterbehandelt.

## 3.2. Bild-Akquisition

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3T MR-Tomographen (TIM Trio; Siemens AG, Berlin, Deutschland) durchgeführt. Die Sequenzparameter des Standardprotokolls beim akuten Schlaganfall sind wie folgt:

- 1) DWI: Schichtdicke 2.5 mm, Repetitionszeit (TR) 8900 ms, Echozeit (TE) 93 ms, Schichtabstand 0%, B-Werte 0 und 1000mm<sup>2</sup>/s, Akquisitionszeit 153s
- 2) T2\*-gewichtete Sequenz: Schichtdicke 5.0 mm, TR 620 ms, TE 20 ms, Schichtabstand 10%, Flip-Winkel 20°, Akquisitionszeit 84 s
- 3) Prä-KM TOF MRA: Schichtdicke 0.7 mm, TR 22 ms, TE 3.86 ms, Schichtabstand -27.5%, Flip-Winkel 18°, Akquisitionszeit 173 s
- 4) FLAIR: Schichtdicke 5.0 mm, TR 8000 ms, TE 100 ms; Schichtabstand 0%, Flip-Winkel 130°, Akquisitionszeit 130 s
- 5) PI: Schichtdicke 5 mm, TR 1390 ms, TE 29 ms, Flip-Winkel 60°, Akquisitionszeit 118 s
- 6) Zusätzlich: Post-KM TOF MRA: Schichtdicke 0.7 mm, TR 22 ms, TE 3.86 ms, Schichtabstand -27.5%, Flip-Winkel 18°, Akquisitionszeit 173 s

Die gesamte Akquisitionszeit des Schlaganfall-MRTs 658 s. Bei der PI wird ein fixer Bolus von 5 ml Gadovist<sup>®</sup> und einer Flussrate von 5 ml/s verwendet, gefolgt von 25ml physiologischer Kochsalzlösung. Das KM wurde von allen Patienten gut vertragen, es kam zu keiner KM-Reaktion. Die Post-KM MRA wurde jeweils direkt nach der PI gestartet, d.h. circa 118 s nach Injektion des KM. Die Sequenz- und Positionsparameter waren dabei identisch zur Prä-KM MRA. Die Akquisitionszeit des Protokolls wurde hierdurch um 173 s auf 831 s verlängert. Die Untersuchung wurde bei Patienten, bei denen eine intravenöse Thrombolyse in Frage kam, zwischen der T2\*-gewichteten Sequenz und der DWI pausiert, so dass der verantwortliche neurologische Arzt den Bolus r-tPA (10% von 0.9 mg \* Körpergewicht in kg) noch im MRT-Untersuchungsraum injizieren konnte. Anschließend konnte das Schlaganfall-Protokoll planmäßig weitergeführt werden. Durch dieses Vorgehen wurde eine schnellstmögliche Applikation des medizinisch indizierten Medikaments nach Ausschluss einer Kontraindikation in der T2\*-gewichteten Sequenz, wie z.B. einer frischen intrazerebralen Blutung, erreicht.

### 3.3. Bildanalyse

Die Beurteilung der Thrombuslänge wurde von drei unterschiedlichen Radiologen durchgeführt. Im ersten Schritt evaluierten ein Assistenzarzt für Neuroradiologie (RG, mit zwei Jahren Schlaganfall-MRT-Erfahrung), supervidiert von einem Facharzt für Neuroradiologie (JBF, mehr als fünfzehn Jahre Schlaganfall-MRT-Erfahrung) alle MRT Messungen. Im zweiten Schritt beurteilte eine Fachärztin für Radiologie (KV, mehr als fünf Jahre Schlaganfall-MRT-Erfahrung), die verblindet zu allen klinischen und Patientendaten war, als unabhängiger Beobachter die Thrombuslänge bei allen Patienten. Die „Thrombolysis in myocardial infarction“ (TIMI)-Klassifikation wurde verwendet um den vaskulären Status in der Prä- und Post-KM MRA zu evaluieren<sup>35-38</sup> (siehe Tabelle 1).

TIMI Grad	Definition
Grad 0	Fehlen von jeglichem anterograden Flusssignal distal der Gefäßobstruktion (keine Perfusion)
Grad 1	Geringfügiger anterograder Fluss distal der Gefäßobstruktion mit inkomplettem Auffüllen des distalen Gefäßbaums (Penetration ohne Perfusion)
Grad 2	Verzögerter oder langsamer anterograder Fluss mit vollständigem Auffüllen der Gefäße direkt distal der Gefäßobstruktion (Partielle Perfusion)
Grad 3	Normaler Fluss im gesamten Gefäßbaum (Vollständige Perfusion)

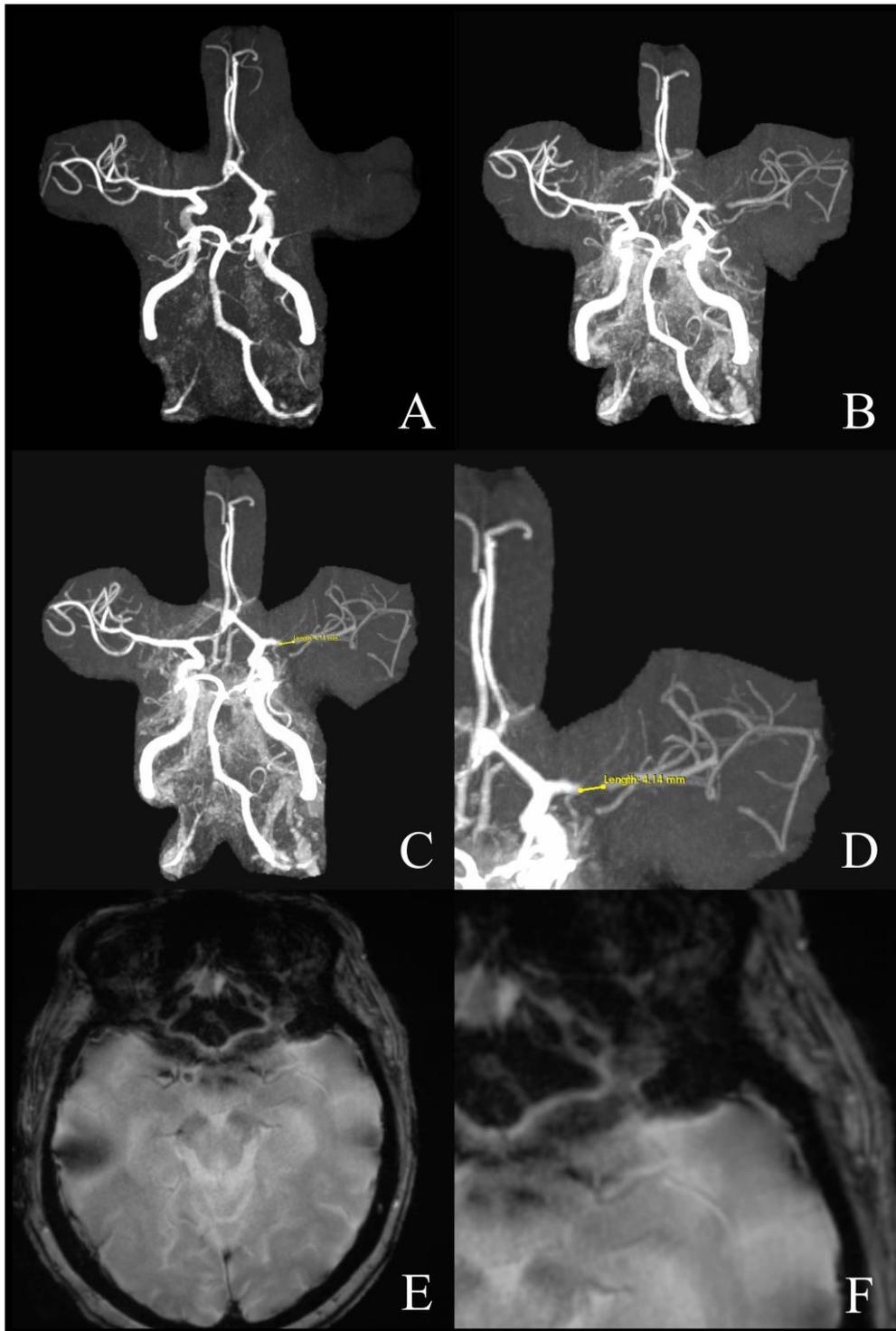
**Tabelle 1.** Die TIMI-Klassifikation, Grad 0-3; Bild adaptiert von <sup>38</sup>

Die Messung der Thrombuslänge erfolgte an einer zertifizierten radiologischen Befundungsstation. Verwendet wurde eine Standard 3D-Betrachtungsapplikation (Siemens 3D Paket, Erlangen, Deutschland) zur Darstellung einer dickschichtigen 3D-Rekonstruktion der MIP aus den Quelldaten der MRA post KM. Zur Ausmessung des Thrombus wurde das proximale und das distale Ende des Thrombus entsprechend der erwarteten Anatomie ausgerichtet und eine manuelle Verbindungslinie (gerade oder gekrümmt) zwischen beiden gezogen. Im Fall einer Verlängerung des Thrombus in zwei unterschiedliche distale Gefäßsegmente, z.B. ein distaler M1-

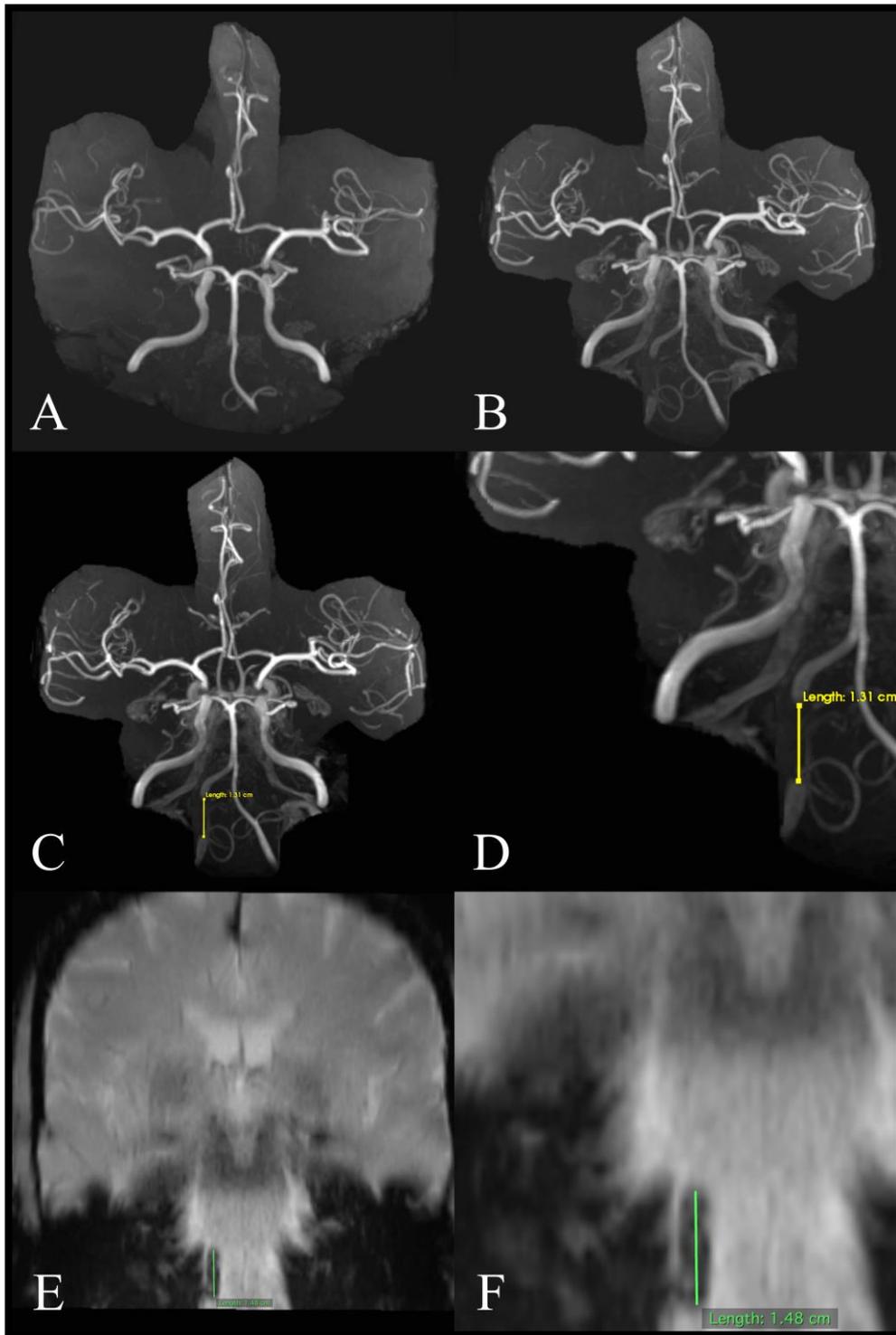
Verschluss in beide M2-Äste, wurde die längst mögliche Thrombuslänge ausgewählt. Die Messung der Thrombuslänge in der Post-KM MRA ist in Abbildung 8-10 veranschaulicht. Die Quantifizierung des SVS in T2\*-gewichteten Aufnahmen erfolgte analog zur Messung der Thrombuslänge in der Post-KM MRA mit Hilfe einer manuellen Verbindungslinie (gerade oder gekrümmt) zwischen proximalen und distalen Ende des SVS (Abbildung 8-10).

### 3.3. Statistische Methoden

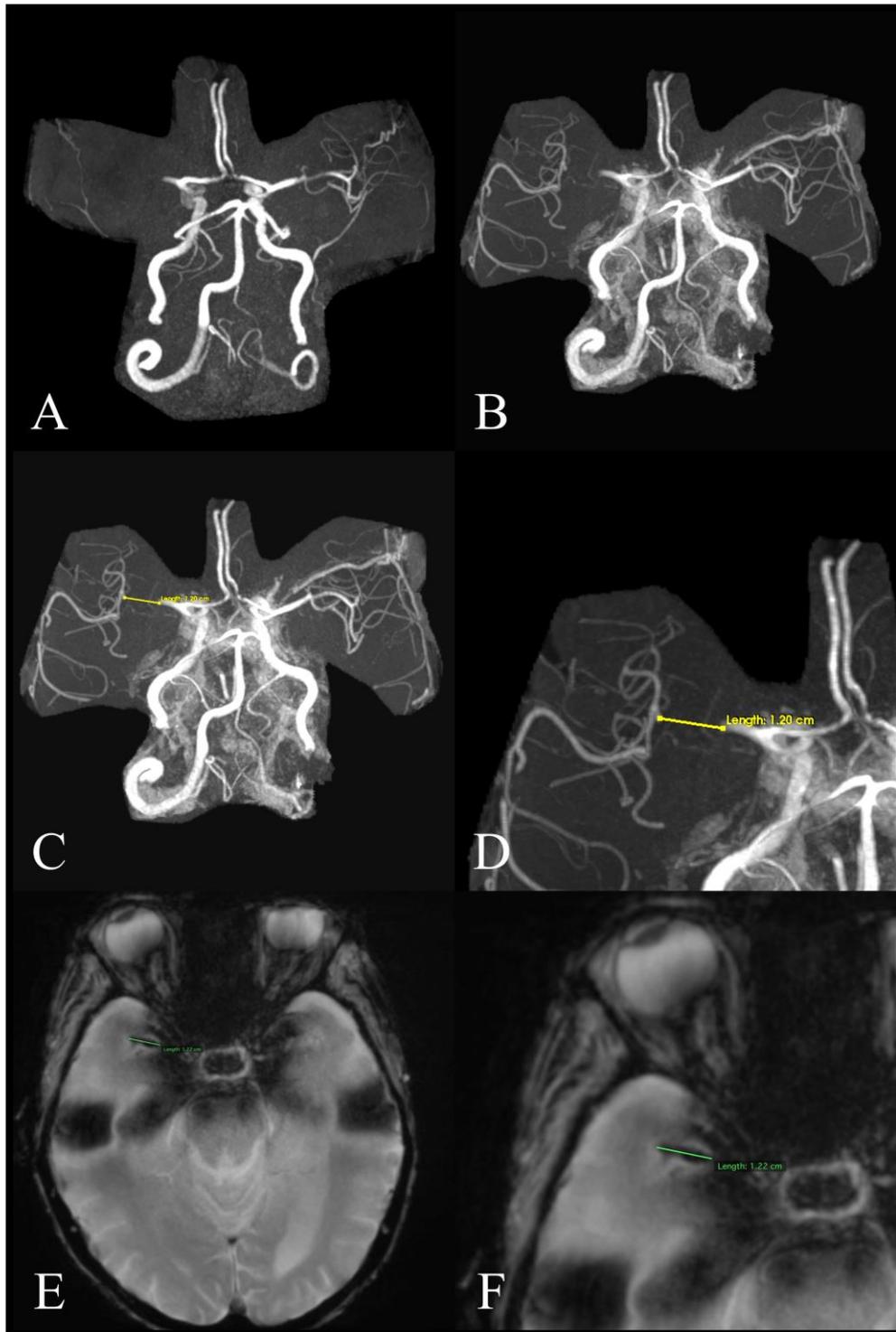
Für statistische Analysen verwendeten wir das „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Version 23, IBM, USA). In allen Analysen wurden ein  $P$ -Wert  $< 0.05$  (zweiseitig) als Grenzwert für statistische Signifikanz angesetzt. Für deskriptive statistische Analysen verwendeten wir Mediane und Interquartilsabstände (IQR). Zur Bestimmung der Interbeobachter Reliabilität bei der Quantifizierung der Thrombuslänge in der Post-KM MRA wurde der Interklassen-Korrelations-Koeffizient verwendet. Die Korrelation zwischen der Thrombuslänge in der Post-KM MRA und Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Aufnahme wurde mit Hilfe des Spearman Korrelations-Koeffizienten ermittelt. Um Patienten mit guten und schlechten klinischen Ergebnis miteinander zu vergleichen verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen und den  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen.



**Abbildung 8.** Messung der Thrombuslänge bei einem Patienten mit proximalen Verschluss der A. cerebri media links. (A) zeigt die MIP der Prä-KM MRA mit fehlendem Flussignal distal des Verschlusses. Im Vergleich hierzu die MIP der Post-KM MRA (B), die eindeutig das distale Ende des Gefäßverschlusses und postthrombotische Äste der MCA über retrograden kollateralen Fluss visualisiert. Die Quantifizierung der Thrombuslänge ist dargestellt in C und D unter Verwendung einer manuellen linearen Funktion vom proximalen bis zum distalen Ende des Thrombus. Aufgrund der kleinen Thrombuslänge ist in der T2\*-gew. Sequenz kein SWS sichtbar (E und F). Bild übernommen von<sup>1</sup>.



**Abbildung 9.** Messung der Thrombuslänge bei einem Patienten mit infratentoriellen Verschluss der A. vertbralis rechts. (A) zeigt die MIP der Prä-KM MRA mit fehlendem Flussignal in der V4 rechts. Im Vergleich hierzu die MIP der Post-KM MRA (B), die eindeutig das proximale und distale Ende des Gefäßverschlusses über retrograden kollateralen Fluss visualisiert. Die Quantifizierung der Thrombuslänge ist dargestellt in C und D unter Verwendung einer manuellen linearen Verbindungslinie vom proximalen bis zum distalen Ende des Thrombus. In der T2\*-gew. Sequenz ist das SWS nur geringfügig länger als in der Post-KM MRA (E and F). Bild übernommen von<sup>1</sup>.



**Abbildung 10.** Messung der Thrombuslänge bei einem Patienten mit proximalem MCA-Verschluss rechts. (A) zeigt die MIP der Prä-KM MRA mit fehlendem Flussignal in der MCA rechts. Im Vergleich hierzu die MIP der Post-KM MRA (B), die eindeutig das proximale und distale Ende des Gefäßverschlusses über retrograden kollateralen Fluss visualisiert. Die Quantifizierung der Thrombuslänge ist dargestellt in C und D unter Verwendung einer manuellen linearen Verbindungslinie vom proximalen bis zum distalen Ende des Thrombus. In der T2\*-gew. Sequenz ist die Länge des SWS nahezu identisch mit der Thrombuslänge in der Post-KM MRA (E and F). Bild übernommen von<sup>1</sup>.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische und klinische Daten

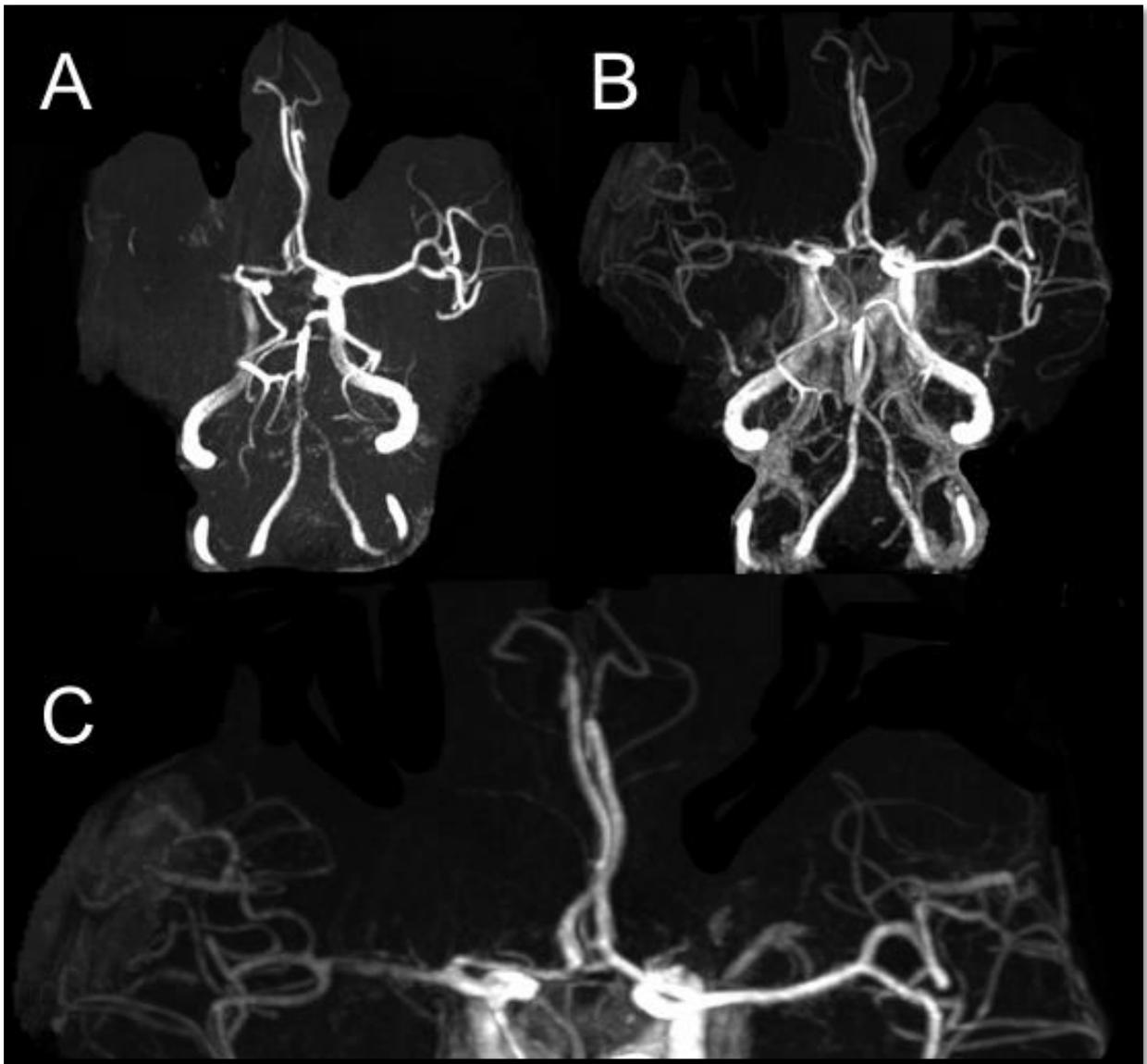
In die finale Analyse wurden insgesamt 34 Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von 13 Stunden nach Symptombeginn mit MR-tomographisch nachgewiesenem akuten ischämischen Hirninfarkt und Gefäßverschluss präsentierten.

Das mediane Alter betrug 72 Jahre (IQR 66-85 Jahre), der mediane NIHSS -Score bei Aufnahme 11 (IQR 4-18). Das mediane Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Bildgebung im MRT war 116 Minuten (IQR 93-258 Minuten). Insgesamt präsentierten sich 27 Patienten (79%) innerhalb von 4.5 Stunden nach Symptombeginn und von diesen wurden 21 Patienten (62%) mit r-TPA intravenös behandelt. Bei vier Patienten (12%) wurde zusätzlich eine mechanische Thrombektomie durchgeführt. Der mediane NIHSS-Score bei Entlassung aus dem Krankenhaus betrug 3 (IQR 1-10) und der mediane mRS ebenfalls 3 (IQR 2-5).

Die Gefäßverschlüsse verteilten sich folgendermaßen: 1) A. cerebri media n =21, distale A. carotis interna n = 3, A. cerebri posterior n = 6, A. vertebralis/A.basilaris n = 4.

### 4.2. Quantifizierung der Thrombuslänge und Interbeobachter Reliabilität

In 91% der Fälle (n = 31 von 34) konnten die Beobachter eindeutig das proximale und distale Ende des Thrombus in der Post-KM MRA identifizieren, wodurch die Messung der Thrombuslänge möglich war (Abbildung 8-10). In den verbleibenden drei Fällen zeigte sich in der Post-KM MRA lediglich ein partieller Verschluss (TIMI 1, siehe Tabelle 1) mit einem wandständigen Thrombus mit einem Durchmesser kleiner 2 mm (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11.** Darstellung eines partiellen Verschlusses der Arteria cerebri media rechts. (A) zeigt die MIP der Prä-KM MRA mit fehlendem Flusssignal distal des vermeintlichen Verschlusses. Im Vergleich hierzu die MIP der Post-KM MRA (B), die eindeutig ein durchgehendes Flusssignal mit wandständigem Thrombus visualisiert (C). Die Quantifizierung der Thrombuslängen war in diesem Fall nicht möglich.

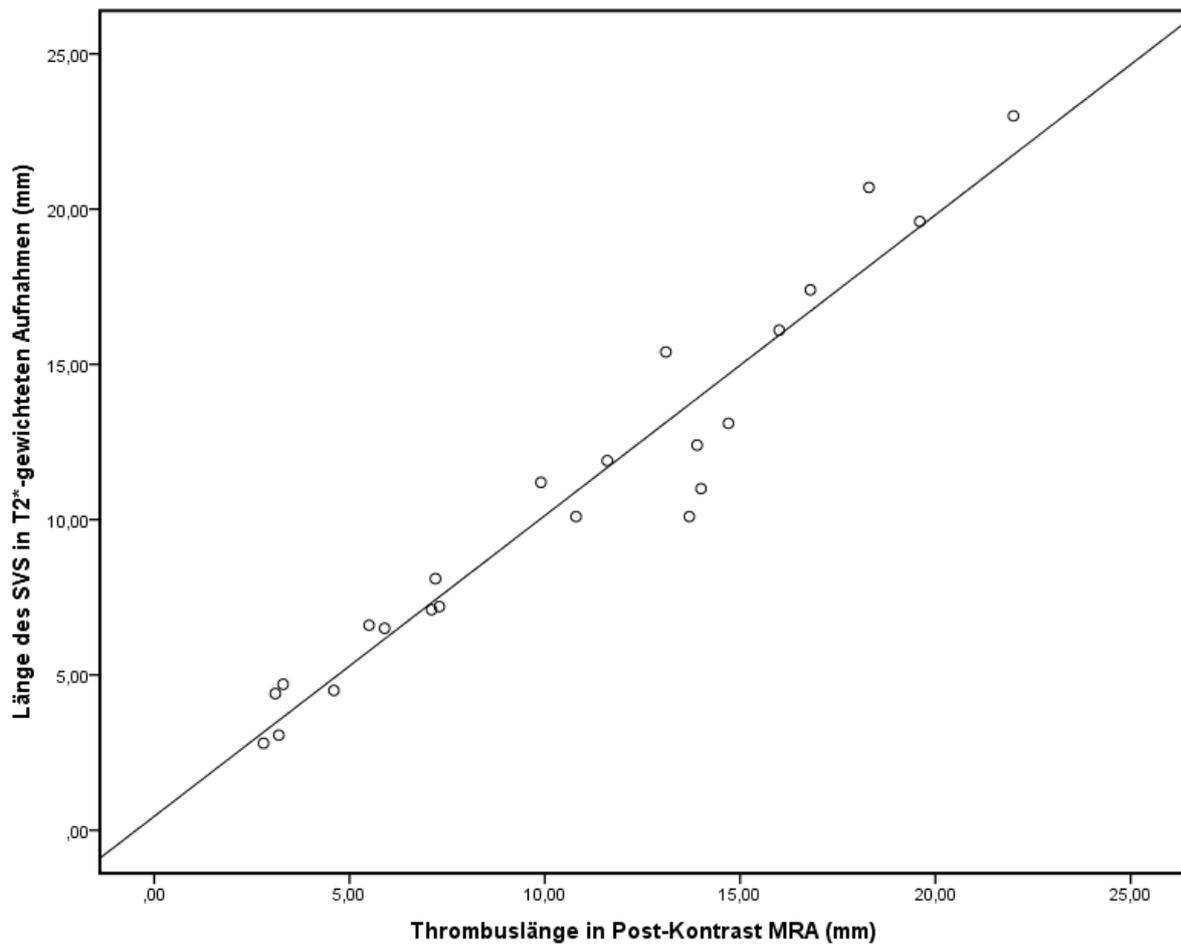
Die mediane Thrombuslänge bei Patienten mit vollständigem Verschluss (TIMI 0) betrug 9.9 mm (IQR 1.6 bis 14.0 mm). Die Interbeobachter Reliabilität für die Quantifizierung der Thrombuslänge in der Post-KM MRA war mit einem Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten von  $r = 0.847$  sehr gut (Konfidenzintervall [CI] 0.693-0.923,  $P < 0.001$ ).

### 4.3. Korrelation zwischen Thrombuslänge in der Post-KM MRA und Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Sequenz

In 68% aller Fälle ( $n = 23$  von 34) konnte ein SVS in den T2\*-gewichteten Aufnahmen detektiert werden. Bei Patienten mit Verschluss der A. carotis interna verhinderten Artefakte der Schädelbasis eine Quantifizierung des SVS. Die drei Fälle mit partiellem Verschluss (siehe Abschnitt 4.1. und Abbildung 11) in der Post-KM MRA zeigten ebenfalls kein SVS in der T2\*-gewichteten Sequenz.

Bei einer Thrombuslänge kleiner 5 mm in der Post-KM MRA zeigte sich bei  $n = 4$  von 8 Patienten kein SVS in der T2\*-gewichteten Sequenz. Bei allen weiteren Patienten war ab einer Thrombuslänge von mindestens 5 mm in der Post-KM MRA ein SVS in der T2-gewichteten Sequenz sicht- und quantifizierbar.

Die mediane Länge des SVS betrug 10.1 mm (IQR 6.5 bis 15.4 mm). Insgesamt korrelierte die gemessene Länge des SVS exzellent mit der Thrombuslänge in der Post-KM MRA. Der Spearman Korrelations-Koeffizienten betrug  $\rho = 0.966$  ( $P < 0.001$ , siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12.** Korrelation zwischen der Thrombuslänge in der Post-KM MRA und der Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Aufnahme. Der Spearman Korrelations-Koeffizienten betrug  $\rho = 0.966$  ( $P < 0.001$ ), welcher einen nahezu perfekten Zusammenhang zwischen beiden Variablen widerspiegelt.

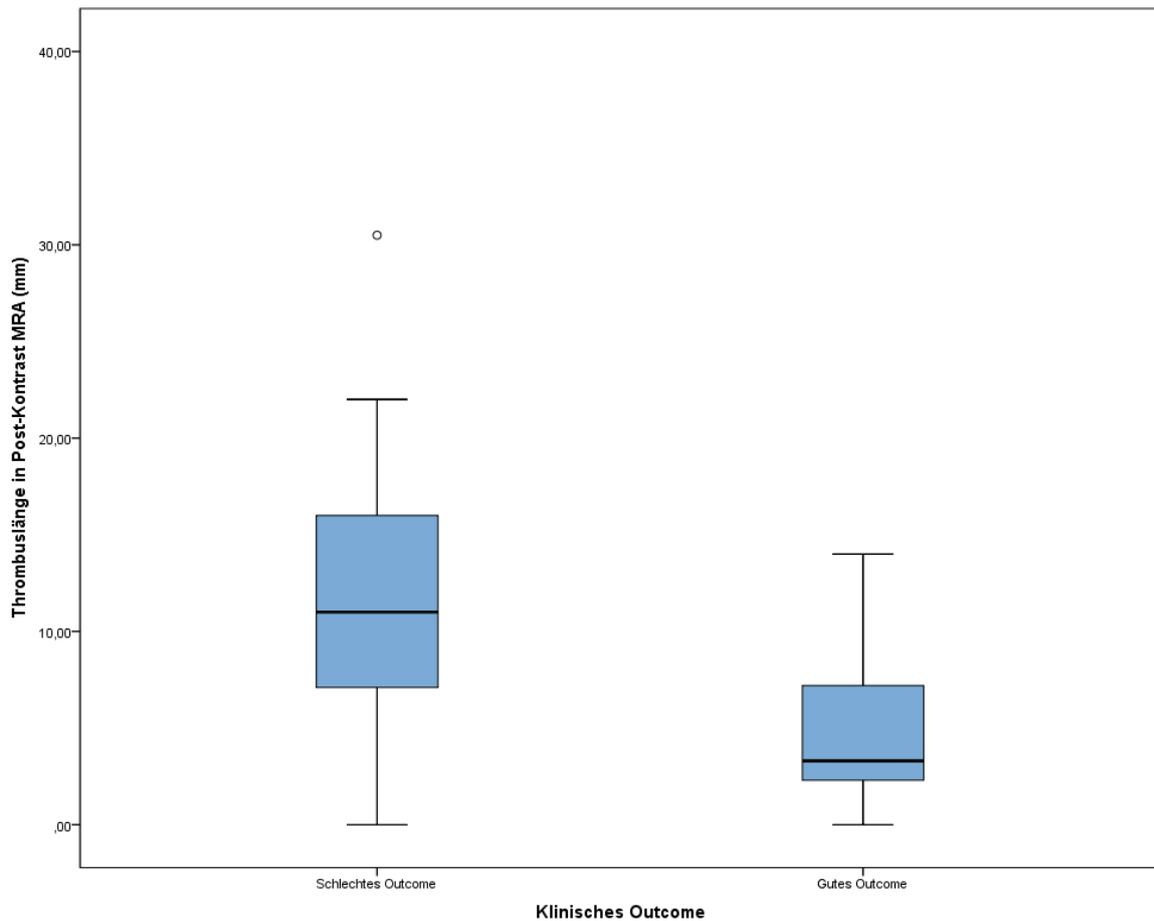
## 4.4. Zusammenhang zwischen Thrombuslänge in Post-KM MRA und klinischem Outcome Patienten

Alle Patienten mit vollständigem Verschluss in der Post-KM MRA ( $n = 31$  von 34) wurden gemäß ihres klinische Outcomes bei Entlassung aus dem Krankenhaus dichotomisiert. Gutes klinisches Outcome wurde definiert als ein mRS  $\leq 2$ , schlechtes klinisches Outcome als ein mRS  $\geq 3$ . Das mediane Alter aller Patienten betrug 74 Jahre (IQR 66 bis 86 Jahre), 58% aller Patienten waren weiblich.

Die Tabelle 2 zeigt die demographischen und klinischen Informationen der Patienten dichotomisiert nach gutem und schlechtem klinischen Outcome. Bei Patienten mit einem schlechten klinischen Outcome bei Entlassung betrug die mediane Thrombuslänge 11.3 mm (IQR 7.15 bis 16.6 mm), bei Patienten mit einem gutem klinischen Outcome im Median 5.5 mm (IQR 2.8 bis 8.8 mm). Statistisch gesehen, waren die Thromben in der Gruppe mit schlechten Outcome signifikant länger als in der Gruppe mit gutem Outcome ( $P = 0.011$ , siehe Abbildung 13). Patienten mit schlechten Outcome hatten zudem einen höheren NIHSS-Score bei Aufnahme (9 [IQR 4 bis 15] im Vergleich zu 2 [IQR 0 bis 3],  $P < 0.001$ ). Das mediane Alter war in der Gruppe mit schlechten Outcome mit 77 Jahren (IQR 70 bis 91 Jahre) zwar höher als 68 Jahre (IQR 65 bis 79 Jahre) in der Gruppe mit gutem Outcome, dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $P = 0.113$ ). Das mediane Zeitintervall von Symptombeginn bis Bildgebung war in beiden Gruppen nahezu identisch und unterschied sich somit nicht signifikant voneinander (116 Minuten [IQR 90-169] in der Gruppe mit schlechten Outcome versus 114 Minuten in der Gruppe mit gutem Outcome [IQR 72-245];  $P = 0.525$ )

Charakteristika	Alle Patienten (n = 31)	Gutes Outcome (mRS 0-2) (n = 11, 36%)	Schlechtes Outcome (mRS 3-6) (n = 20, 64%)	<i>P</i> -Wert
Alter in Jahren	74 (66-86)	68 (65-79)	77 (70-91)	0.113
Weiblich, n, %	18 (58)	7 (64)	11 (55)	0.718
NIHSS bei Aufnahme	12 (4-19)	4 (3-13)	16 (9-20)	<i>0.004</i>
NIHSS bei Entlassung	4 (1-10)	2 (0-3)	9 (4-15)	<i>0.001</i>
mRS bei Entlassung	3 (2-5)	1 (1-2)	5 (3-5)	<i>0.001</i>
Therapie mit r-TPA, n, %	19 (61)	7 (64)	12 (60)	1.000
Thrombektomie, n, %	4 (13)	2 (18)	2 (10)	0.601
Zeit Symptombeginn bis Bildgebung, min	115 (89-251)	114 (72-245)	116 (90-569)	0.525
Thrombuslänge, mm	9.9 (4.6-14.0)	5.5 (2.8-8.8)	11.3 (7.15-16.6)	<i>0.011</i>

**Tabelle 2.** Demographische und klinische Informationen der Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt und Gefäßverschluss in Bezug zum klinischen Befund im mRS bei Entlassung. Alter, NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) bei Aufnahme und Entlassung, mRS (modified Rankin Scale) bei Entlassung, Zeitintervall Symptombeginn bis Bildgebung und Thrombuslänge werden als Median mit den jeweiligen Interquartilabstände in Klammern dargestellt. Kursive *P*-Werte sind statistisch signifikant. Tabelle adaptiert von<sup>1</sup>.



**Abbildung 13.** Box-plot Diagramm der Thrombuslänge (mm) in den Patientengruppen mit schlechten und gutem Outcome bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Bei Patienten mit einem schlechten klinischen Outcome betrug die mediane Thrombuslänge 11,3 mm (IQR 7,15 bis 16,6 mm), bei Patienten mit einem gutem klinischen Outcome im Median 5,5 mm (IQR 2,8 bis 8,8 mm). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $P = 0,011$ ).

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Post-KM MRA bei Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfall die Quantifizierung der Thrombuslänge sowohl im vorderen als auch im hinteren Strombahngebiet ermöglicht. In über 90% der Patienten konnte das proximale und das distale Ende des Thrombus exakt dargestellt werden. Bei drei Patienten zeigte sich im Gegensatz zur konventionellen Prä-KM MRA kein Gefäßverschluss, sondern eine hochgradige Stenose (TIMI 1). Die gemessene Thrombuslänge in der Post-KM MRA korrelierte nahezu perfekt mit der gemessenen Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Aufnahme. Ferner war die gemessene Thrombuslänge in der Post-KM MRA assoziiert mit dem klinischen Outcome der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Thrombuslänge war bei Patienten mit einem schlechten klinischen Outcome, definiert als ein mRS  $\geq 3$ , signifikant länger als bei Patienten mit einem guten klinischen Outcome.

### 5.1. Diagnostische Aspekte der Post-KM MRA

In früheren Studien wurde bereits der diagnostische Wert der Post-KM MRA beim akuten und subakuten ischämischen Schlaganfall demonstriert. Pedraza et al. präsentierten in Ihrer Arbeit, dass die Post-KM MRA generell die Beurteilung von arteriellen Gefäßästen mit geringem Flusssignal vereinfacht und das proximale Ende des Gefäßverschlusses präziser darstellt als die konventionelle Prä-KM MRA.<sup>32</sup> Die Autoren schlossen daraus, dass die Post-KM MRA somit die mögliche Überschätzung einer Gefäßobstruktion vorbeugen kann. Wir konnten diesen Aspekt in unserer Arbeit bestätigen. Bei drei Patienten suggerierte die konventionelle Prä-KM MRA einen vollständigen Gefäßverschluss (TIMI 0), die Post-KM MRA zeigte dagegen lediglich einen partiellen Verschluss (TIMI 1, siehe Abbildung 11). Beim akuten Hirninfarkt ist es von großer Bedeutung zwischen partiellem und komplettem Gefäßverschluss zu unterscheiden, da die intravenöse Therapie mit r-TPA bei partiellen Gefäßverschlüssen mit höheren Rekanalisationsraten assoziiert ist, als beim kompletten Gefäßverschluss<sup>39</sup>. Die Möglichkeit zur

besseren Differenzierung zwischen partiellen und kompletten Gefäßverschluss in der Post-KM MRA könnte daher die Selektion von Patienten, die eine mechanische Thrombektomie benötigen und von dieser maximal profitieren würden, erleichtern.

In einer weiteren Studie wurde die Post-KM MRA mit einer konventionellen digitalen Subtraktionsangiographie bei Patienten mit akutem MCA-Verschluss verglichen. Eine Lücke im Signal in der Post-KM MRA zwischen direktem anterogradem Fluss und retrogradem Fluss über leptomeningeale Kollateralen korrespondiert mit einem vollständigen arteriellen Gefäßverschluss in der konventionellen digitalen Subtraktionsangiographie<sup>33</sup>. In unserer Arbeit bewerteten wir diese Lücke zwischen dem proximalen und dem distalen Ende des Flusssignals in der Post-KM MRA als Thrombuslänge. Ein Vergleich mit der digitalen Subtraktionsangiographie konnte bei uns, aufgrund der geringen Anzahl endovaskulärer Therapien, nicht erfolgen.

Die Länge des Thrombus spielt bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit r-TPA im Zeitfenster von 4.5 Stunden behandelt werden, eine entscheidende Rolle, wie Riedel et al. bereits 2011 zeigen konnten<sup>24</sup>. Eine Thrombuslänge von mehr als 8 mm war dabei assoziiert mit einer Rekanalisationsrate kleiner 1%. Die Bestimmung der Thrombuslänge hat seither in der akuten Schlaganfall-Bildgebung und in der Auswahl von Patienten für klinische Studien zunehmend an Bedeutung gewonnen.

## 5.2. Thrombuslänge im neurokranialen CT

Riedel et al. quantifizierten die Thrombuslänge bei Patienten mit akutem Verschluss der MCA anhand des hyperdensen Media-Zeichens (HDMCA) im nativen Dünnschicht-CT mit 2.5 mm Schichtdicke (siehe Abbildung 7). Aufgrund der Abhängigkeit des HDMCA zur strukturellen Zusammensetzung des Thrombus, kann das HDMCA jedoch in bis zu 70% der Patienten mit akutem MCA-Verschluss im CT fehlen<sup>40,41</sup>, auch wenn die Verwendung einer geringen Schichtdicke die Sensitivität erhöhen kann<sup>24</sup>. Eine weitere CT-basierte Studie verwendete eine zeitlich aufgelöste kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie (4D-CT Angiographie), um die Thrombuslänge beim akuten Gefäßverschluss zu ermitteln<sup>42</sup>. Die gemessene Thrombuslänge konnte hierbei bei Patienten mit akutem Gefäßverschluss, die mit r-TPA im Zeitfenster von 4.5 Stunden behandelt wurden, mit einem optimalen Grenzwert von 12 mm als unabhängiger

Prädiktor für die Rekanalisation detektiert werden. Ein ähnlich absoluter Wert, wie bei Riedel mit 8 mm, fand sich in dieser Studie nicht, da es auch bei Patienten mit einem deutlich längeren Thrombus zur Rekanalisation kam. Dass die Verwendung von KM die exakte Darstellung des Thrombus vereinfacht, konnten ebenfalls Mortimer et al. in ihrer Studie zeigen. Mit Verwendung einer verzögert durchgeführten kontrastmittelverstärkten CT konnte die Thrombuslänge reliabel ermittelt werden<sup>34</sup>. Das distale Ende des Thrombus wurde in dieser Methode ebenfalls über leptomeningeale Kollaterale dargestellt.

### 5.3. Thrombuslänge im neurokranialen MRT

Im MRT konnte bisher das SVS in der T2\*-gewichteten Bildgebung die Thrombuslast beim akuten ischämischen Schlaganfall demonstrieren.<sup>25,26,29,43</sup> Legrand et al. verwendeten ein 10-Punkt Thrombuslast Score (clot burden score), um das Ausmaß und den Schweregrad des akuten Gefäßverschlusses im vorderen Stromgebiet zu bestimmen. Dabei resultierte eine höhere Thrombuslast in einem geringeren Score. Die absolute Thrombuslänge wurde dabei nicht quantifiziert, da aufgrund des „Blooming“-Effektes durch Suszeptibilitätsartefakte eine präzise Messung nicht möglich ist.

In unserer Arbeit korrelierte die gemessene Thrombuslänge in der Post-KM MRA nahezu perfekt mit der Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Aufnahme. Jedoch zeigten nur Patienten mit einer Thrombuslänge größer 5mm in der Post-KM MRA zuverlässig ein SVS in der T2\*-gewichteten Aufnahme. Hinzu kommt, dass das SVS bei distalen Verschlüssen der ACI sowie bei infratentoriellen Verschlüssen der A basilaris oder A. vertebralis aufgrund von Artefakten, die durch die knöcherne Schädelbasis hervorgerufen werden, eingeschränkt und in einigen Fällen gar nicht zu evaluieren war.

Yan et al. präsentierte erst kürzlich einen Ansatz, bei dem kontrastmittelverstärkte T1 Bilder mit 5 mm Schichtdicke verwendet wurden, um bei Patienten mit Verschluss der A. cerebri media die Thrombuslänge zu ermitteln<sup>44</sup>. Dieser Ansatz unterstützt unsere Annahme, dass die Darstellung des distalen Endes des Thrombus mit Hilfe von KM über Kollaterale, der Schlüssel zur akkuraten Quantifizierung der Thrombuslänge beim akuten Hirninfarkt darstellt.

## 5.4. Thrombuslänge und endovaskuläre Therapie

Erst eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass die erfolgreiche Rekanalisation bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall auch bei endovaskulären Thrombektomie mit der Thrombuslänge assoziiert ist<sup>26</sup>. Dennoch ist die Beziehung zwischen Thrombuslänge und erfolgreicher endovaskulärer Therapie noch unklar und Gegenstand aktueller Diskussion. So konnten Weisstanner et al. Evidenz liefern, dass die erfolgreiche Rekanalisation bei der endovaskulären Therapie nicht mit der Thrombuslänge in Beziehung steht. Hierbei wurde die Thrombuslänge MRT-basiert an Hand des SVS in der T2\*-gewichteten Sequenz erfasst. Zukünftig wäre es daher von großem Interesse, die Assoziation zwischen Thrombuslänge in der Post-KM MRA und erfolgreicher Rekanalisation bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zu untersuchen, die zusätzlich zur intravenösen Thrombolyse eine endovaskuläre Thrombektomie erhalten. Insbesondere, da die endovaskuläre Therapie nach aktueller Studienlage als effektive Therapie bei Patienten mit akutem Gefäßverschluss angesehen wird<sup>19–22,45</sup>.

## 5.5. Thrombuslänge und klinisches Outcome

Trotz der geringen Anzahl an Patienten in unserer Studie, konnten wir einen Zusammenhang zwischen der Thrombuslänge in der Post-KM MRA und dem klinischen Outcome beobachten. Patienten mit schlechten klinischen Outcome, definiert als ein mRS  $\geq 3$ , hatten einen längeren Gefäßverschluss, als Patienten mit einem guten klinischen Outcome. Die mediane Thrombuslänge betrug in der Patientengruppe mit schlechten Outcome 11.3 mm im Vergleich zu 5.5 mm in der Gruppe mit gutem Outcome.

Dieser Zusammenhang zwischen Thrombuslänge und klinischem Outcome wurde bereits von Riedel et al. 2011 beschrieben<sup>24</sup>. Dort wurde das hyperdense Arterienzeichen in der A. cerebri media (siehe Abbildung 7) im Dünnschicht-CT ohne Kontrastmittel quantifiziert. Patienten mit einer Thrombuslänge größer 8 mm hatten dabei nahezu kein Potential für eine Rekanalisation. Selbst eine Thrombuslänge von 6 mm war assoziiert mit einer Rekanalisationsrate von ca. 25%. Unsere oder Riedels Patienten ohne Rekanalisation hatten einen medianen mRS von 5 bei Entlassung, Patienten mit Rekanalisation einen medianen mRS von 2. Unserer Ergebnisse mit

einer medianen Thrombuslänge von 11.3 mm für schlechtes Outcome deckt sich somit nicht eindeutig mit Riedels' Ergebnissen. Dies könnte darin begründet liegen, dass sich die Methode zur Quantifizierung der Thrombuslänge in beiden Studien fundamental unterscheidet (native Dünnschicht CT versus kontrastmittelverstärkte MRA).

Methodische Unterschiede könnten ebenfalls Diskrepanzen in den Ergebnissen zur Studie von Yan et al. erklären. Dort wurde die Thrombuslänge in einer T1-gewichteten Aufnahme mit 5 mm Schichtdicke nach Gabe von KM quantifiziert. Patienten mit schlechtem Outcome, definiert als ein mRS  $\geq$  3, hatten Thrombuslängen mit einem optimalen Grenzwert von 7.7 mm. Wir verwendeten in unserer Arbeit eine MRA mit einer Schichtdicke von 0.7 mm, die ebenfalls nach Gabe von KM durchgeführt wurde. Durch die geringere Schichtdicke sollte die Darstellung des proximalen und distalen Endes des Thrombus präziser und die Quantifizierung der Thrombuslänge somit exakter sein.

Insgesamt wurden in beiden genannten Studien<sup>24,44</sup> nur Patienten eingeschlossen, die einen Gefäßverschluss in der A. cerebri media hatten und intravenös mit r-TPA behandelt wurden. Gefäßverschlüsse im hinteren Stromgebiet wurden vollständig von der Analyse ausgeschlossen. In unserer Arbeit wurden Patienten mit Gefäßverschlüssen in unterschiedlichen Gefäßterritorien eingeschlossen. Zusätzlich wurden nur ca. 60% der Patienten mit r-TPA behandelt und 16% erhielten zusätzlich eine mechanische Thrombektomie. Daher ist ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich.

## 5.7. Limitationen

Die primäre Limitation dieser Arbeit ist der fehlende Vergleich unserer Methode mit dem Goldstandard, der digitalen Subtraktionsangiographie. In unserer Arbeit bewerteten wir die Lücke zwischen dem proximalen und dem distalen Ende des Flusssignals in der Post-KM MRA als Länge des Thrombus. Unglücklicherweise wurden nur wenige Patienten in unserer Kohorte endovaskulär behandelt, so dass ein Vergleich mit der Thrombuslänge in der digitalen Subtraktionsangiographie als Goldstandard nicht möglich war. Eine zukünftige Studie zum Vergleich zwischen der Thrombuslänge in der Post-KM MRA und digitalen Subtraktionsangiographie bei Patienten mit proximalem Gefäßverschluss ist daher notwendig. Weitere Limitationen sind die Heterogenität und die limitierte Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit akutem ischämischem Hirninfarkt.

Eingeschlossen wurden sowohl Patienten, die eine Therapie mit r-TPA und/oder eine mechanische Thrombektomie erhalten haben, als auch Patienten, die aus verschiedenen Gründen für eine Lysetherapie nicht geeignet waren, wie z.B. die Vorstellung außerhalb des Lyse-Zeitfensters von 4.5h oder eine Therapie mit oralen Antikoagulantien.

Methodisch betrachtet hat die Post-KM MRA bekannte, bereits in der Literatur beschriebene, Limitationen<sup>32</sup>. Kontrastmittel in venösen Sinus und kortikalen Venen kann die exakte Beurteilung des Signals in arteriellen Ästen erschweren. Diese Limitation kann technisch simpel umgangen werden, indem man alle Gefäße, abgesehen vom relevanten Gefäßabschnitt, mit einer einfachen Bildbeschneidungs-Funktion entfernt.

Eine weitere Limitation bezieht sich auf das Studiendesign als Beobachtungsstudie, wodurch ein Selektionsbias besteht. Schwer betroffene oder agitierte Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, weil sie nicht in der Lage waren in die Studienteilnahme einzuwilligen.

Insgesamt ist eine zukünftige multizentrische Evaluierung der in dieser Arbeit vorgeschlagenen Methode mit größerer Fallzahl und homogenen Patienteneigenschaften notwendig, um unsere Ergebnisse zu validieren.

## 5.8. Schlussfolgerung

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass mit Hilfe der Post-KM MRA die Thrombuslänge bei Patienten mit akutem ischämischem Hirninfarkt und Gefäßverschluss evaluiert werden kann. Die gemessene Thrombuslänge in der Post-KM MRA korrelierte nahezu perfekt mit Länge des SVS in der T2\*-gewichteten Sequenz. Zusätzlich konnte die Post-KM MRA im Gegensatz zur konventionellen MRA zwischen partiellem und vollständigem Gefäßverschluss differenzieren. Ein längerer Thrombus in der Post-KM MRA war assoziiert mit schlechtem klinischen Outcome bei Entlassung. Die Darstellung der Thrombuslänge in der Post-KM MRA könnte zukünftig die Entscheidung vereinfachen, Patienten auszuwählen, die von einer mechanischen Thrombektomie profitieren würden.



## IV Literaturverzeichnis

1. Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, Schindlbeck KA, Haeusler KG, Nolte CH, Villringer K, Fiebach JB. Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017;neurintsurg-2017-013454.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612–1623.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data-webtable2. *Lancet*. 2006;367:1747–1757.
4. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006;13(5):511–517.
5. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(8):1732–8.
6. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35–41.
7. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999;22(9):391–7.
8. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996;47(4):884–8.
9. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *The Anatomical record*. 1999;257(3):102–9.
10. Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic

- stroke. *Annals of neurology*. 1997;41(5):574–80.
11. Bachmann R, Reilmann R, Schwindt W, Kugel H, Heindel W, Krämer S. FLAIR imaging for multiple sclerosis: a comparative MR study at 1.5 and 3.0 Tesla. *European radiology*. 2006;16(4):915–21.
  12. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(7):1187–91.
  13. Artzi M, Aizenstein O, Jonas-Kimchi T, Myers V, Hallevi H, Ben Bashat D. FLAIR lesion segmentation: application in patients with brain tumors and acute ischemic stroke. *European journal of radiology*. 2013;82(9):1512–8.
  14. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR, Reese TG, Weisskoff RM, Davis TL, Suwanwela N, Can U, Moreira JA, Copen WA, Look RB, Finklestein SP, Rosen BR, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1996;199(2):391–401.
  15. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang D-W, Dousset V, Sorensen a G, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet neurology*. 2011;10(11):978–86.
  16. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magnetic resonance in medicine*. 1996;36(3):345–51.
  17. Laub G, Gaa J DM. Magnetic resonance angiography techniques. *Siemens Electromedica*. 1998;66:68–75.
  18. Wilson DL, Noble JA. An adaptive segmentation algorithm for time-of-flight MRA data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1999;18(10):938–945.
  19. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, de Rochemont R du M, Singer OC,

- Jahan R. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2285–95.
20. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):150211090353006.
  21. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra R V., Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):150211090353006.
  22. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Nijeholt GJL, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek A V., den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2014;372(1):141217070022009.
  23. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magnetic resonance in medicine*. 1988;6(2):164–74.
  24. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The

- importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775–1777.
25. Weisstanner C, Gratz PP, Schroth G, Verma RK, Köchl A, Jung S, Arnold M, Gralla J, Zubler C, Hsieh K, Mordasini P, El-Koussy M. Thrombus imaging in acute stroke: correlation of thrombus length on susceptibility-weighted imaging with endovascular reperfusion success. *European radiology*. 2014;24(8):1735–41.
  26. Soize S, Batista AL, Rodriguez Regent C, Trystram D, Tisserand M, Turc G, Serre I, Ben Hassen W, Zuber M, Calvet D, Mas J-L, Meder J-F, Raymond J, Pierot L, Oppenheim C, Naggara O. Susceptibility vessel sign on T2\* magnetic resonance imaging and recanalization results of mechanical thrombectomy with stent retrievers: a multicentre cohort study. *European journal of neurology*. 2015;22(6):967–72.
  27. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967–973.
  28. Barreto AD, Albright KC, Halleivi H, Grotta JC, Noser EA, Khaja AM, Shaltoni HM, Gonzales NR, Illoh K, Martin-Schild S, Campbell MS, Weir RU, Savitz SI. Thrombus burden is associated with clinical outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3231–5.
  29. Legrand L, Naggara O, Turc G, Mellerio C, Roca P, Calvet D, Labeyrie M-A, Baron J-C, Mas J-L, Meder J-F, Touzé E, Oppenheim C. Clot burden score on admission T2\*-MRI predicts recanalization in acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(7):1878–84.
  30. Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, Gerber S, Mellerio C, Zuber M, Meder JF, Mas J-L, Oppenheim C. T2\* “susceptibility vessel sign” demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. *PloS one*. 2013;8(10):e76727.
  31. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehülsing GJ, Villringer A, Fiebich JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC neurology*. 2009;9:60.
  32. Pedraza S, Silva Y, Mendez J, Inaraja L, Vera J, Serena J, Dávalos A. Comparison of preperfusion and postperfusion magnetic resonance angiography in acute stroke. *Stroke*.

2004;35(9):2105–2110.

33. Sohn C-H, Sohn S-I, Chang H-W, Demchuk AM. Postcontrast time-of-flight MR angiography demonstrating collateral flow in acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(4):1132–3; author reply 1134.
34. Mortimer AM, Little DH, Minhas KS, Walton ER, Renowden SA, Bradley MD. Thrombus length estimation in acute ischemic stroke: a potential role for delayed contrast enhanced CT. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;6(3):244–8.
35. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Annals of neurology*. 1992;32(1):78–86.
36. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, Alexandrov A V. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(5):1128–32.
37. Röther J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hülsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(10):2438–45.
38. Gomis M, Dávalos A. Recanalization and Reperfusion Therapies of Acute Ischemic Stroke: What have We Learned, What are the Major Research Questions, and Where are We Headed? *Frontiers in neurology*. 2014;5:226.
39. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov A V. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with TPA. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2003;13(1):28–33.
40. Abul-Kasim K, Selariu E, Brizzi M, Petersson J. Hyperdense middle cerebral artery sign in multidetector computed tomography: definition, occurrence, and reliability analysis. *Neurology India*. 57(2):143–50.
41. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters H V, Marder VJ,

- Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(5):1237–43.
42. Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L. Length of Occlusion Predicts Recanalization and Outcome After Intravenous Thrombolysis in Middle. *Stroke*. 2015;45(7):2010–2017.
43. Naggara O, Raymond J, Domingo Ayllon M, Al-Shareef F, Touzé E, Chenoufi M, Gerber S, Mellerio C, Zuber M, Meder JF, Mas J-L, Oppenheim C. T2\* “susceptibility vessel sign” demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke. *PloS one*. 2013;8(10):e76727.
44. Yan S, Chen Q, Xu M, Sun J, Liebeskind DS, Lou M. Thrombus Length Estimation on Delayed Gadolinium-Enhanced T1. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016:STROKEAHA.115.011401-.
45. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A, REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296–2306.

# V Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Ramanan Ganeshan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Post-Kontrast Magnetresonanz-Angiographie zur Detektion der Thrombuslänge beim akuten ischämischen Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Ramanan Ganeshan hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, Schindlbeck KA, Haeusler KG, Nolte CH, Villringer K, Fiebach JB. Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. Journal of NeuroInterventional Surgery. 2017:neurintsurg-2017-013454

Beitrag im Einzelnen: Konzept, Studiendesign, Probandenakquise, Datenerhebung, Datenauswertung, statistische Analyse, Erstellung Manuskript, Revision Manuskript, Veröffentlichung Manuskript.

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# **VI Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## VII Publikationsliste

1. Ganeshan R, Nave AH, Scheitz JF, Schindlbeck KA, Haeusler KG, Nolte CH, Villringer K, Fiebach JB. Assessment of thrombus length in acute ischemic stroke by post-contrast magnetic resonance angiography. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017:neurintsurg-2017-013454.
2. Fiebach JB, Stief JD, Ganeshan R, Hotter B, Ostwaldt A-C, Nolte CH, Villringer K. Reliability of Two Diameters Method in Determining Acute Infarct Size. Validation as New Imaging Biomarker. *PloS one*. 2015;10(10):e0140065.
3. Sinn M, Ganeshan R, Graf R, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Bahra M, Wust P, Riess H. Intensity-modulated and image-guided radiotherapy in patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer after preradiation chemotherapy. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:452089.
4. Neeb L, Villringer K, Galinovic I, Grosse-Dresselhaus F, Ganeshan R, Gierhake D, Kunze C, Grittner U, Fiebach JB. Adapting the computed tomography criteria of hemorrhagic transformation to stroke magnetic resonance imaging. *Cerebrovascular diseases extra*. 2013;3(1):103–10.
5. Gille C, Bölling C, Hoppe A, Bulik S, Hoffmann S, Hübner K, Karlstädt A, Ganeshan R, König M, Rother K, Weidlich M, Behre J, Holzhütter H-G. HepatoNet1: a comprehensive metabolic reconstruction of the human hepatocyte for the analysis of liver physiology. *Molecular systems biology*. 2010;6:411.

## **VIII Danksagung**

Ich bedanke mich insbesondere bei Jochen, der mich als Betreuer und Doktorvater auf dem oft steinigen Weg bis zum Abschluss der Dissertation begleitet hat.