

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. Helmut Steinmetz

**Flat Panel CT Pooled Blood Volume-Mappen vor mechanischer  
Rekanalisation beim akuten Schlaganfall**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Aneka Lucia Müller

aus Limburg (Lahn)

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Oliver C. Singer
Korreferentin:	Prof. Dr. Elke Hattingen
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung.....	4
Summary.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Übergreifende Zusammenfassung .....	9
Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikation .....	21
Publikation.....	22
Darstellung des eigenen Anteils am Manuskript.....	26
Literaturverzeichnis .....	27
Schriftliche Erklärung .....	30

## Zusammenfassung

In der Akutdiagnostik des Schlaganfalles sind die Multislice Computertomographie (MSCT) sowie gegebenenfalls die Kernspintomographie die radiologischen Methoden der Wahl zunächst zur Differenzierung eines ischämischen oder hämorrhagischen Geschehens sowie im Falle einer Ischämie zur Darstellung des Gefäßverschlusses und der Perfusionssituation.

Mit Hilfe von Flat Panel Detektoren (flat panel detector computed tomography (FDCT)) in Angiographie-Einheiten konnten zunächst Schnittbilder des Kopfes ähnlich denen einer konventionellen MSCT angefertigt werden, womit ein Blutungsausschluss möglich ist<sup>1</sup>. Des Weiteren wurden sogenannte „Pooled Blood Volume“ (PBV)-Karten entwickelt, welche konzipiert wurden, um das Areal mit vermindertem zerebralem Blutvolumen (cerebral blood volume = CBV) und somit annäherungsweise den Infarktkern darzustellen<sup>2,3</sup>.

Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich die mechanische Rekanalisation als Therapie des akuten Verschlusses proximaler zerebraler Arterien durchgesetzt. Häufig müssen Patienten für die Intervention aus peripheren Krankenhäusern in Schlaganfall-Zentren verlegt werden, sodass eine Aktualisierung der zerebralen Perfusionsparameter zur Darstellung der Progression der Ischämie und zur Prognose-Abschätzung erstrebenswert ist. Gäbe es die Möglichkeit einer solchen Bildgebung innerhalb der Angiographie- und Interventions-Einheit, so könnte wertvolle Zeit, welche sonst für den innerklinischen Transport, Umlagerung des Patienten etc. benötigt wird, eingespart werden. Auch bei schwer betroffenen Patienten, welche direkt in das jeweilige Schlaganfall-Zentrum eingeliefert werden, könnte somit die Zeit zwischen Ankunft in der Klinik bis zur Gefäß-Rekanalisation bedeutsam verkürzt werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Zuverlässigkeit der PBV-Karten hinsichtlich der Abschätzung des späteren Infarktareales untersucht. Hierfür wurden bei 29 aufeinanderfolgenden Patienten mit akuten intrakraniellen Verschlüssen der Arteria carotis interna oder Arteria cerebri media das präinterventionelle Volumen der in den Quellbildern der PBV-Karten dargestellten Minderperfusion mit dem finalen Infarktvolumen, wie es sich in

den postinterventionellen konventionellen MSCT-Kontrollen darstellte, verglichen. Außerdem wurde durch Bestimmung der Hounsfield-Einheiten die Stärke der Minderperfusion in dem Areal der PBV-Veränderung gemessen und mit der gesunden Gegenseite verglichen.

Die mechanische Rekanalisation war bei 26 der Patienten erfolgreich. Insgesamt war das mediane präinterventionelle PBV-Defizit 9-mal größer als das mediane finale Infarktvolumen (86,4 ml (10,3; 111,6) versus 9,6 ml (3,6; 36,8)). Dieses Ergebnis basierte insbesondere auf der Subgruppe der erfolgreich rekanalisierten Patienten (PBV Defizit: 87,5 ml (10,6; 115,1), finales Infarktvolumen: 8,7 ml (3,6; 29)). Im Falle einer frustranen Intervention wurde das finale Infarktvolumen eher unterschätzt (PBV Defizit: 86,4 ml (5,9; -), finales Infarktvolumen: 116,4 ml (3,5; -)). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der HU Ratio im Bereich des später infarzierten Gewebes (0,45 (0,29; 0,51)) und der umgebenden minderperfundierten „Penumbra“ (0,4 (0,33; 0,5)) ( $p=0,679$ ). Die HU Ratio zeigte eine signifikante negative Korrelation mit dem Volumen der PBV-Läsion ( $r= -0,448$ ,  $p= 0,008$ ).

Zusammenfassend wurde aus den Ergebnissen dieser Studie geschlossen, dass die FDCT PBV-Karten nicht zuverlässig das finale Infarktvolumen prognostizieren und daher keinen Einfluss auf die akute Therapieentscheidung haben sollten. Ursächlich sind technische und methodische Limitationen sowie die Art des untersuchten Perfusionsparameters.

## Summary

Multislice computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging are the imaging techniques in acute stroke to differentiate a hemorrhagic or ischemic event and to detect vessel occlusion and determine cerebral perfusion parameters.

By using flat panel detector systems (flat panel detector computed tomography (FDCT)) it was first possible to acquire data similar to conventional MSCT to rule out intracranial hemorrhage<sup>1</sup>. Furthermore Pooled Blood Volume (PBV) maps were developed to approximately depict changes in cerebral blood volume (CBV) to estimate final infarct volume<sup>2,3</sup>.

Within the last 10 years mechanical thrombectomy has become an established treatment in cases of acute occlusion of large cerebral arteries. Often patients must be transferred from peripheral hospitals to comprehensive stroke centers making it desirable to update physiological perfusion parameters to estimate the progression of ischemia and to evaluate prognostic factors. To save time otherwise spend on intra-hospital transportation, the possibility to update those radiological features within the interventional angiography suite seems appealing. Also severely affected patients directly arriving in comprehensive stroke centers could benefit by substantially shorten the time from arrival to successful recanalization.

This study examined the reliability of pre-interventional FDCT PBV maps to predict final infarct volume. Therefore, the pre-interventional perfusion deficit on FDCT PBV source images was measured and compared with final infarct volume on postinterventional MSCT of 29 consecutive patients with acute occlusion of the distal internal carotid artery or middle cerebral artery. In addition, the extent of the perfusion deficit was assessed by measuring the alterations of Hounsfield units (HU) within the hypoperfused areas compared to the corresponding contralateral side.

Mechanical thrombectomy was successful in 26 patients. Overall, the median pre-interventional PBV deficit was 9 times larger than median final infarct

volume on MSCT (86,4 ml (10,3; 111,6) vs. 9,6 ml (3,6; 36,8)). This was especially evident in the subgroup of successful recanalization (PBV deficit: 87,5 ml (10,6; 115,1), final infarct: 8,7 ml (3,6; 29)). In futile recanalization the final infarct tended to be underestimated (PBV deficit: 86,4 ml (5,9; -), final infarct: 116,4 ml (3,5; -)). The median HU ratio within the PBV perfusion deficit was 0,44 (0,35; 0,48). There was no significant difference between HU ratios within the final infarct core (0,45 (0,29; 0,51)) and penumbra (0,4 (0,33; 0,5)) (p=0,679). HU ratio showed significant negative correlation with PBV lesion size (r= -0,448, p= 0,008).

In conclusion, FDCT PBV maps are not reliable enough to predict final infarct volume and thus should not be used in the process of therapeutic decision-making. The reasons for this are technical and methodological limitations as well as the nature of the depicted perfusion parameter.

## Abkürzungsverzeichnis

CBF .....	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CBV .....	<i>Cerebral Blood Volume</i>
CT .....	<i>Computertomographie</i>
FDCT .....	<i>Flat Panel Detector Computed Tomography</i>
HU .....	<i>Hounsfield Units</i>
ICA .....	<i>Arteria carotis interna</i>
MCA .....	<i>Arteria cerebri media</i>
mRS .....	<i>modified Rankin Scale</i>
MSCT .....	<i>Multislice Computertomographie</i>
NIHSS .....	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
OEF .....	<i>Oxygen Extraction Fraction</i>
PBV .....	<i>Pooled Blood Volume</i>
TICI .....	<i>Thrombolysis in Cerebral Ischemia Score</i>

## Übergreifende Zusammenfassung

Im Falle eines akuten Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie (ischämischer Schlaganfall) kommt es im sogenannten Infarktkern rasch zu einer absoluten Minderversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff und Energieträgern (v.a. Glucose), weshalb dieses untergeht. Im umliegenden Gewebe, der sogenannten „Penumbra“ (von lat. *Halbschatten*), können die Neurone und Gliazellen noch durch Autoregulationsmechanismen und Kollateralkreisläufe für eine gewisse Zeit in einem Zustand der „elektrischen Stille“ überleben, werden jedoch bei ausbleibender Reperfusion im Verlauf ebenfalls zugrunde gehen, sodass der Infarktkern und somit das Areal abgestorbenen Hirngewebes mit Verstreichen der Minuten ab dem Zeitpunkt des Gefäßverschlusses weiter wächst<sup>4</sup>.

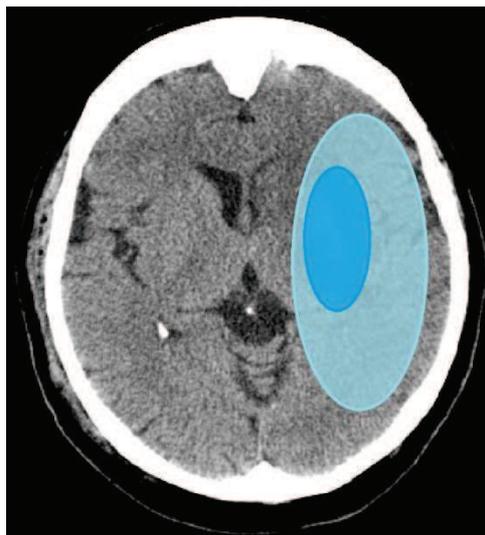


Abbildung 1. Schematische Darstellung von Infarktkern (dunkelblau) und Penumbra (hellblau)

Powers et al. beschrieben 1985 durch Beobachtungen in der Positronen-Emissions-Tomographie die Stadien des hämodynamischen Versagens in Folge einer Okklusion einer zerebralen Arterie und stellten hiermit die zerebralen Autoregulationsmechanismen im Falle einer Senkung des Hirnperfusionsdrucks vor<sup>5</sup>.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Stadien des hämodynamischen Versagens und die entsprechenden Veränderungen der Perfusionsparameter innerhalb der „Penumbra“ sowie im Infarktkern.

Stadium	I	II	III
Perfusionsdruck	↓	↓↓	↓↓↓
CBF	↔	↓	↓↓
CBV	↔ bis ↑	↑	↓
OEF	↔	↑	↓
	<b>Oligämie</b>	<b>Penumbra</b>	<b>Infarktkern</b>

*Tabelle 1. Schematische Darstellung der Pathophysiologie eines ischämischen Schlaganfalls unter Einbeziehung der Stadien des hämodynamischen Versagens nach Powers et al.; cerebral blood flow = CBF (ml/100g/min), cerebral blood volume = CBV (ml/mg), oxygen extraction fraction = OEF*

Mit Hilfe der radiologischen Darstellung der unterschiedlichen Perfusionsparameter wird im Falle eines ischämischen Schlaganfalles versucht, das Ausmaß des finalen Infarktes bzw. die Größe des noch rettbaren Gewebes und somit die Prognose des Patienten im Falle einer raschen Rekanalisation abschätzen zu können.

Aus den grundlegenden Theorien von Astrup et al. und Powers et al. ergibt sich das Konzept „Time is brain“ bei der Akutbehandlung ischämischer Schlaganfälle mit dem vorrangigen Ziel einer raschen Wiedereröffnung der okkludierten Arterie durch medikamentöse und/oder interventionelle rekanalisierende Therapien.

Die mechanische Rekanalisation ist erst in den letzten Jahren eine etablierte Behandlungsmethode bei ischämischen Schlaganfällen mit Verschlüssen proximaler Hirnarterien, mit allerdings rasch steigenden Behandlungszahlen geworden. Allein in Deutschland wurden 2017 10.680 Prozeduren registriert, welche an etwa 200 Standorten durchgeführt wurden<sup>6</sup>.

Oft erfolgt die Erstversorgung von Schlaganfall-Patienten in kleineren Krankenhäusern ohne Kapazitäten zur endovaskulären Therapie, weshalb im Falle eines proximalen Gefäßverschlusses häufig eine Verlegung in Schlaganfallzentren notwendig ist. Regelmäßig kommt es aufgrund des Transports zu einem nicht unerheblichen Zeitverlust, weshalb am Ort der Intervention eine Aktualisierung der kranialen Bildgebung zur Evaluation des Fortschreitens der Ischämie wünschenswert ist, um die Prognose des Patienten besser abschätzen zu können. Doch letztlich bedeutet auch der damit verbundene innerklinische Transport und die Zeit zur Erhebung der radiologischen Daten eine weitere Zeitverzögerung. In solchen Fällen, ebenso wie bei schwer betroffenen Patienten, deren Erstversorgung direkt in Schlaganfallzentren erfolgt, würde die Bildgebung direkt in der Angiographieeinheit die Zeit bis zum Interventionsbeginn wesentlich verkürzen.

Die Möglichkeit physiologische Perfusionsparameter mit Hilfe des Angiographiegerätes innerhalb des Interventionssaals zu erheben ist ein vielversprechender Ansatz. Moderne C-Arm Flat Detector (FDCT) Angiographie-Systeme können niedrig-auflösende Computertomographie (CT)-Bilder erstellen und somit eine intrakranielle Blutung ausschließen und Perfusionskarten (sogenannte Pooled Blood Volume (PBV) Karten) erheben.

Das Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der FDCT-PBV-Karten bezüglich der Prognose des finalen Infarktolumens abhängig vom Rekanalisationsstatus zu beurteilen und potenzielle Abweichungen zu quantifizieren. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt genehmigt (Geschäfts-Nr.: 400/14).

Zwischen 06/2011 und 06/2013 erhielten 43 Patienten mit akutem einseitigen Verschluss einer proximalen hirnversorgenden Arterie des vorderen Circulus willisii (intrakranielle Arteria carotis interna (ICA), M1- oder M2-Segment der Arteria cerebri media (MCA)), welche für eine endovaskuläre Therapie vorgesehen waren, vor der Intervention eine durch das Flat Detector Angiographie-Gerät erstellte PBV-Mappe (FDCT-PBV) sowie postinterventionell eine konventionelle Multislice CT (MSCT)-Verlaufskontrolle. Bei Ankunft in der Klinik wurden alle Patienten neurologisch untersucht und erhielten ein MSCT

oder eine kraniale Kernspintomographie mit Gefäßdarstellung nach Standardprotokoll. Die Indikation zur mechanischen Rekanalisation wurde im interdisziplinären Konsens der behandelnden Neurologen und Neuroradiologen gestellt.

Aus der Datenanalyse für diese Studie wurden Patienten ausgeschlossen mit ipsi- oder kontralateralem Schlaganfall in der Vorgeschichte, postprozeduraler intrazerebraler Blutung (welche die Bildanalyse behinderte), erneutem Schlaganfall zwischen Intervention und Verlaufsbildgebung oder schlechter Bildqualität der PBV-Karten oder des MSCT. Insgesamt mussten so 14 Patienten ausgeschlossen werden, sodass 29 Patienten in die Datenanalyse eingingen.

Alle Patienten nahmen am Endostroke-Register teil. Endostroke war ein internationales, multizentrisches Register, um klinische, periprozedurale und radiologische Daten von Patienten zur endovaskulären Therapie bei akutem ischämischem Schlaganfall zu sammeln. Zwischen 2011 und 2013 wurden über 1000 Patienten rekrutiert mit dem Ziel Faktoren zu finden, welche das Outcome der Intervention beeinflussen. Die gesammelten Daten umfassten unter anderem den National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bei Ankunft und bei Entlassung aus der Klinik, Seite und Art des Gefäßverschlusses, die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn der Intervention, Dauer der Intervention, den Thrombolysis in Cerebral Ischemia Score (TICI) zu Beginn und am Ende der Intervention und den modified Rankin Scale (mRS) vor und 90 Tage nach Schlaganfall.

Die FDCT-PBV-Karten wurden auf einer biplanen Flat Panel Detektor Angiographieanlage erstellt (Artis zee biplane, Siemens AG, Erlangen, Deutschland). Alle Patienten erhielten im Anschluss eine mechanische Rekanalisation in Intubationsnarkose. Die Erstellung der PBV-Karten erfolgte wie in der Literatur vorbeschrieben <sup>7-10,2,3</sup>. Das Protokoll umfasste zwei Aufnahmerotationen, welche jeweils 8 Sekunden dauerten. Zunächst erfolgte ein nativer „mask run“, im Anschluss wurde dem Patienten über einen intravenösen Zugang iodhaltiges Kontrastmittel verabreicht. Die Verteilung des Kontrastmittels wurde angiographisch nachverfolgt, bis es in den großen

abführenden Hirnsinus angekommen war, dann wurde die zweite Rotation, der sogenannte „fill run“ manuell gestartet. Es wird angenommen, dass zu diesem Zeitpunkt ein Steady-State der Kontrastmittelverteilung im Hirnparenchym besteht<sup>2</sup>, was eine notwendige Voraussetzung für die folgenden Nachbearbeitungsalgorithmen der kommerziell erhältlichen Software Syngo Neuro PBV IR ist (Siemens AG, Erlangen, Deutschland).

Das Rekonstruktionsschema umfasst die Ko-Registrierung der nativen Maske sowie des Kontrastmittel unterstützten Bildes, die digitale Subtraktion des Maskenbildes, das Entfernen von Luft und Knochenstrukturen, eine automatisierte Erkennung der arteriellen Inputfunktion, die Umwandlung der dargestellten Hounsfield Units (HU) in absolute PBV-Werte (in ml/100 ml Hirnparenchym) und die Erstellung farbkodierter Karten.

Da die Eigenschaften des in den farbkodierten PBV-Karten dargestellten Perfusionsparameters noch diskutiert werden und die aus den Karten entnommenen absoluten Werte unzuverlässig sind, wurde entschieden die Quellbilder der PBV-Karten zu analysieren. Diese Quellbilder stellen die Kontrastmittelverteilung im Hirnparenchym in Graustufenbildern dar, die anhand der Hounsfield-Skala abgelesen werden können. Die so erhaltenen Hounsfield Units wurden genormt, indem Quotienten zwischen dem Wert im ischämischen Gewebe und dem korrespondierenden Wert der gesunden kontralateralen Seite gebildet wurden.

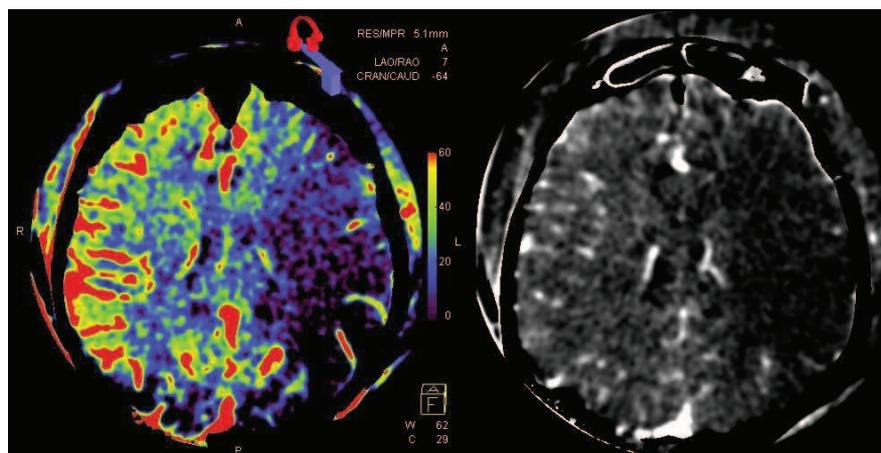


Abbildung 2. Links: Farbkodierte PBV-Karte; Rechts: PBV-Quellbild

Die PBV-Quellbilder bestanden aus etwa 400 Schichten mit einer Schichtdicke von 0,46 mm. Für die manuelle Volumenberechnung wurde jede dritte Schicht analysiert.

Alle Patienten erhielten mindestens ein natives Verlaufs-MSCT nach Standardprotokoll mit jeweils 30 Schichten und einer Schichtdicke von 4-4,5 mm. Für die Datenanalyse wurde die späteste erhältliche Verlaufskontrolle verwendet, in der sich der Infarkt am besten demarkierte, um eine genaue Bestimmung des finalen Infarktvolumens zu gewährleisten.

Die Datensätze wurden pseudonymisiert und durch einen unabhängigen Untersucher analysiert, der für die klinischen und angiographischen Daten verblindet und nicht in die Behandlung der Patienten involviert war. Die Datenanalyse wurde mit der Software Image J Version 1.46r (<http://imagej.nih.gov/ij>) durchgeführt und umfasste folgende Schritte (siehe auch „Figure A“ der folgenden Publikation):

1. Quantifizierung des Volumens der initialen PBV-Läsion: Es wurden Regions-of-interest (ROI) erstellt, indem die hypoperfundierten Areale, welche auf den PBV-Quellbildern dunkler sind, manuell umrandet wurden. Das Volumen konnte dann unter Kenntnis der Schichtdicke berechnet werden. Vier PBV-Datensätze wurden durch zwei unabhängige Untersucher dreimal analysiert, um die Inter- und Intrarater-Reliabilität für die Detektion hypoperfundierter Areale auf den PBV-Quellbildern berechnen zu können.
2. Quantifizierung des finalen Infarktvolumens: die manuelle Umrandung der Fläche des finalen Infarktes und anschließende Berechnung des Volumens erfolgte aus den postinterventionellen MSCT-Bildern auf gleiche Art wie im ersten Punkt beschrieben.
3. Beurteilung des Ausmaßes der Hypoperfusion in den PBV-Karten: Die HU-Werte wurden innerhalb der umrandeten, hypoperfundierten Bezirke der PBV-Karten gemessen. Indem die ROIs auf die kontralaterale Seite gespiegelt wurden, wurden die entsprechenden HU-Werte der gesunden Hemisphäre bestimmt. Sichtbare Blutgefäße wurden durch visuell definierte Grenzwerte aus der Messung ausgeschlossen. Für die weitere

Analyse wurden Quotienten gebildet aus den Medianen der HU-Werte der erkrankten Hemisphäre dividiert durch die Mediane der HU-Werte der gesunden Hemisphäre.

4. Beurteilung des Ausmaßes der Hypoperfusion innerhalb des späteren finalen Infarktes: Die ROIs, welche zur Erfassung des finalen Infarktes auf den postinterventionellen CT-Bildern erstellt wurden, wurden auf die (präinterventionellen) PBV-Karten übertragen um dann die HU-Werte im späteren finalen Infarktareal zu messen. Es wurden erneut Quotienten mit den entsprechenden Werten der Gegenseite gebildet. Falls die PBV-Läsionen größer waren als das finale Infarktvolumen, wurde zudem ein kombiniertes ROI erstellt, indem die Fläche des finalen Infarktes aus der PBV-Läsion subtrahiert wurde, sodass auf diese Weise die HU-Werte der „Penumbra“ gemessen werden konnten.

Für die spätere Beurteilung der PBV-Quellbilder abhängig vom Rekanalisationsstatus wurde eine erfolgreiche Rekanalisation definiert als TICl Score  $\geq 2b$  am Ende der Intervention, eine frustrane Rekanalisation wurde angenommen bei TICl 0-2a. Alle TICl Scores wurden durch einen verblindeten Neuroradiologen erhoben, der nicht in die Behandlung involviert war.

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS 22 (IBM SPSS Statistics; SPSS Inc, Armonk, NY). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden nur nicht-parametrische Tests angewendet (zum Beispiel Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Vorzeichen-Test, Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten). Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen. In der Darstellung der Resultate werden die Daten als Median (erstes Quartil; drittes Quartil) angeben, Ausnahmen sind gekennzeichnet.

Das mediane Alter der 29 Patienten war 69 Jahre (62,5; 79,5). 15 Patienten waren weiblich. Der mediane NIHSS bei Ankunft war 17 (11; 19). Die rechte Hemisphäre war bei 18 Personen betroffen, die linke Hemisphäre bei 11. Die Lokalisationen der Gefäßverschlüsse waren: distale ICA (ohne Einbeziehung des Carotis-T) (n=2), Carotis-T (n=7), proximales (=M1) Segment der MCA (n=19), M2-Segment der MCA (n=1). 14 Patienten hatten permanentes oder paroxysmales Vorhofflimmern, 3 Patienten eine mittel- bis hochgradige

Herzinsuffizienz und 7 Patienten eine ipsilaterale ICA-Stenose > 50% (nach Kriterien des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). 21 Patienten erhielten vor der Intervention eine systemische Thrombolyse-Therapie mit Alteplase.

Alle Patienten hatten einen präinterventionellen TICI-Score von 0 (dokumentiert unter konventioneller Angiographie direkt nach Erhebung der PBV-Karten). Bei den 24 Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns, war die mediane Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn der Angiographie 220 min (142; 287). Die Interventionsdauer war 68 min (40; 81) und die mediane Gefäßverschlusszeit betrug 283 min (209; 348). Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI  $\geq 2b$ ) konnte bei 26 Patienten erreicht werden. Zwei der drei Patienten mit frustanem Rekanalisationsversuch hatten einen endgültigen TICI Score von 0, einer von 1.

Im Median vergingen 2 Tage (1;5) zwischen präinterventionellem PBV-Bild und postinterventionellem MSCT. Das finale Infarktvolumen (ermittelt mit MSCT) betrug 9,6 ml (3,6; 36,8) im Vergleich zu einem präinterventionellen PBV-Defekt von 86,4 ml (10,3;111,6). Das finale Infarktvolumen und das PBV-Defizit korrelierten positiv (Spearman Korrelationskoeffizient 0,665,  $p < 0,001$ ).

Für die Quantifizierung der PBV-Läsion anhand der Quellbilder war der Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die Interrater-Reliabilität 0,977 (95%-Konfidenzintervall: 0,832-0,993) und für die Intrarater-Reliabilität 0,985 (95%-Konfidenzintervall: 0,959-0,994) bzw. 0,981 (95%-Konfidenzintervall: 0,956-0,992).

Ein Patient hatte kein PBV-Defizit und keine Infarktdemarkation im MSCT nach erfolgreicher Rekanalisation. Bei 23 Patienten (79%) war das PBV-Defizit (89,9 ml (19;113,1)) größer als das finale Infarktvolumen (9,6 ml (3,5;27,7)). Bei 13 Patienten (45%) entsprach die Differenz des Volumens zwischen hypoperfundiertem Areal und finalem Infarkt mindestens dem Doppelten des Infarktvolumens.

Von den 5 Patienten (17 %), die ein kleineres PBV-Defizit als finales Infarktvolumen hatten, war die Differenz weniger als 5 ml bei 2 Patienten,

zwischen 15 bis 30 ml bei zwei weiteren Patienten und etwa 100 ml bei einem Patienten. Unter diesen Patienten waren zwei der drei Patienten mit frustriertem Rekanalisationsversuch. Die Differenzen dieser zwei Patienten betragen 29,9 ml beziehungsweise 100,3 ml.

In „Table 1“ der folgenden Publikation werden die Volumina der PBV-Läsion und der finalen Infarktgröße sowie deren Differenz sortiert nach Lokalisation des Gefäßverschlusses dargestellt. Das Volumen der PBV-Läsion war am größten bei Carotis-T-Verschlüssen gefolgt von proximalen (M1-) Verschlüssen der MCA. Die Volumendifferenz zwischen finalem Infarkt und PBV-Defizit war signifikant größer bei Carotis-T-Verschlüssen (100,5 ml (7,3;121,6)) im Vergleich zu M1-Verschlüssen (22,6 ml (-2,7;77,4)) ( $p=0,025$ ).

In „Table 2“ der Publikation werden die Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation ( $n=26$ ) denen ohne Rekanalisation ( $n=3$ ) gegenübergestellt. Das präinterventionelle PBV-Volumen der beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich (TICI 2b-3: 87,5 ml (10,6;115,1) vs. TICI 0-2a: 86,4 ml (5,9; -)). Das finale Infarktvolumen war in der Gruppe der erfolgreichen Rekanalisation jedoch deutlich kleiner (8,7 ml (3,6;29)) entgegen 116,4 ml (3,5; -)). Die Volumendifferenz zwischen finalem Infarkt und PBV-Läsion war in den Rekanalisationsgruppen signifikant unterschiedlich (TICI 2b-3: 69,2 ml (1,1;96,9) vs. TICI 0-2a: -29,9 ml (-100,3; -) ( $p=0,022$ )). Die gleiche Analyse wurde in der Subgruppe der 19 Patienten mit M1-Verschluss durchgeführt und zeigte letztlich ein vergleichbares Ergebnis (siehe „Table 3“ der Publikation).

Weder der NIHSS bei Aufnahme noch das Patientenalter oder die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn der Angiographie korrelierten signifikant mit dem Volumen der PBV-Läsion. Es gab keinen signifikanten Unterschied des Volumens der PBV-Läsionen der Patienten mit oder ohne ICA-Stenose (102,4 ml (11; 167) beziehungsweise 84 ml (7,7; 106,5)). Sowohl das finale Infarktvolumen als auch das PBV-Defizit korrelierten positiv mit dem klinischen Outcome der Patienten gemessen am mRS 90 Tage nach Intervention (finale Infarktvolumen:  $r=0,583$  ( $p=0,002$ ); PBV-Defizit:  $r=0,586$  ( $p=0,002$ )).

Bei den gemessenen HU zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten im PBV-Defizit (13,5 HU (11,6; 16)) und dem korrespondierenden Areal

der kontralateralen gesunden Seite (32,3 HU (28,3; 37,5)) ( $p < 0.0001$ ). Der Median der HU-Ratio der gesamten PBV-Läsion (HU auf Seite der Läsion/HU kontralateral) war 0,44 (0,35;0,48). Die HU-Ratio im Infarktkern war vergleichsweise ähnlich (0,45 (0,35;0,48)) und zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,586$ ). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der HU-Ratio des Infarktkerns und der HU-Ratio der „Penumbra“ (HU-Ratio Penumbra=0,4 (0,33; 0,5)) ( $p = 0,679$ ). Das Volumen der PBV-Läsion zeigte eine negative Korrelation mit deren HU-Ratio ( $r = -0,448$ ,  $p = 0,008$ ).

Zusammenfassend war das Hauptergebnis dieser Studie, dass präinterventionelle FDCT-PBV-Karten nicht zuverlässig das finale Infarktvolume prognostizieren können. Abhängig vom Rekanalisationsstatus wird die finale Infarktgröße bei erfolgreicher Thrombektomie deutlich überschätzt oder im Falle eines verbleibenden Gefäßverschlusses unterschätzt. Eine wesentliche Schlußfolgerung der Studie ist, dass FDCT-PBV-Karten in dieser Form im klinischen Alltag nicht zur Entscheidung hinsichtlich eines Interventionsversuches beitragen sollten.

Die Ursache der fehlenden Verlässlichkeit ist zum einen in dem fehleranfälligen Algorithmus zur Berechnung der PBV-Karten und zum anderen im erhobenen Perfusionsparameter und den fehlenden Schwellenwerten zu suchen.

Das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume = CBV (mg/ml)) ist der einzige Perfusionsparameter, welcher theoretisch unabhängig von einer zeitlichen Auflösung erhoben werden kann<sup>11</sup>. Da das FDCT aufgrund der langsamen Bildakquisitionszeiten die Kontrastmittelverteilung im Hirnparenchym nicht im zeitlichen Verlauf darstellen kann, wurde mit den PBV-Karten versucht, CBV annäherungsweise darzustellen. Die Kalkulation von FDCT-PBV-Karten ist hierbei basierend auf einem Algorithmus, welcher ursprünglich verwendet wurde, um PBV-Karten aus Quellbildern der MSCT-Angiographie zu erstellen, welche initial als eher CBV-gewichtet gewertet und zur Abschätzung des finalen Infarktvolume verwendet wurden<sup>12-14</sup>. Der verwendete Algorithmus basiert auf der Annahme, dass zum Zeitpunkt des „fill runs“ ein Steady-State der Kontrastmittelverteilung innerhalb des

Hirnparenchyms besteht<sup>2</sup>. Ob diese Annahme im individuellen Fall immer zutreffend ist, ist fraglich<sup>15</sup> und macht diese Bildgebung fehleranfällig.

Im Gegensatz zum FDCT erfolgt die Berechnung der Perfusionsparameter mittels MSCT (inklusive zerebraler Blutfluss oder cerebral blood flow = CBF (ml/100g/min)) über die Dekonvolution einer Kurve der Kontrastmittelverteilung über die Zeit<sup>11</sup>, dies wird ermöglicht durch die wesentlich schnelleren Scan-Zeiten bei dieser Methode.

Aus den theoretischen Überlegungen (siehe auch Tabelle 1) ist es zunächst naheliegend, dass CBV ein geeigneter Parameter ist, um das finale Infarktvolume darzustellen, da es hierbei im Gegensatz zu CBF nicht zu einer graduellen Veränderung hin zum Infarktkern kommen soll (wie bei CBF). Initiale Studien zeigten, dass FDCT-PBV gut mit MSCT-CBV korreliert und versprachen daher eine präinterventionelle Darstellung des zu erwartenden Infarktvolume zu ermöglichen<sup>8,9,3</sup>. In nachfolgenden Studien ergab sich jedoch, dass FDCT-PBV-Karten im Falle einer Reperfusion den finalen Infarkt tatsächlich häufig überschätzen<sup>16-18</sup>. Dies spiegelte sich auch in dieser Studie wider. Insbesondere in der Subgruppe der erfolgreich interventionell behandelten Patienten übertraf die präinterventionelle PBV-Läsion das finale Infarktvolume wohingegen bei frustranem Rekanalisationsversuch die PBV-Läsion tendenziell etwas kleiner war als der finale Infarkt, sodass anzunehmen ist, dass die PBV-Läsion nicht nur den Infarktkern sondern auch einen Teil der Penumbra darstellt.

Zudem konnten neuere Studien für die MSCT aufzeigen, dass CBF-Karten den Infarktkern zuverlässiger darstellen können als CBV-Karten<sup>19</sup>, was bedeutet, dass selbst wenn FDCT-PBV-Karten CBV perfekt darstellen könnten, dies der unzuverlässigere Perfusionsparameter hinsichtlich der Prognose des finalen Infarktvolume ist. Von Bedeutung bei der Interpretation von Perfusionskarten ist zudem die Verwendung von individuellen Schwellenwerten<sup>19,20</sup>. Bei Vergleich der HU-Ratios innerhalb des späteren Infarktareals und der umgebenden PBV-Läsion konnte jedoch zumindest in dieser Studie kein signifikanter Unterschied gemessen werden.

Schwächen dieser Studie waren das relativ kleine Patientenkollektiv und die ungleiche Verteilung der verschiedenen Subgruppen insbesondere hinsichtlich des Rekanalisationsstatus. Außerdem war kein direkter Vergleich der PBV-Karten mit den einzelnen MSCT-Perfusionsparametern möglich.

Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studie ist jedoch, dass eine quantitative und von verblindeten Untersuchern durchgeführte Analyse der Perfusionsparameter im Vergleich zum finalen Infarktvolume durchgeführt wurde und diese in Abhängigkeit des Thrombektomie-Ergebnisses ausgewertet wurde.

## **Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikation**

Aneka Müller; Marlies Wagner, MD; Elke Hattingen, MD; Alexander Seiler, MD; Se-Jong You, MD; Patrick Samp; Oliver C. Singer, MD; Flat Panel CT Pooled Blood Volume and Infarct Prediction in Endovascular Stroke Treatment; Stroke, 2019, 50(11):3274-3276.

## Publikation

# Flat Panel Computed Tomography Pooled Blood Volume and Infarct Prediction in Endovascular Stroke Treatment

Aneka Mueller; Marlies Wagner, MD; Elke Hattingen, MD; Alexander Seiler, MD; Se-Jong You, MD; Patrick Samp; Oliver C. Singer, MD

**Background and Purpose**—Patients with large-vessel stroke frequently need to be transferred to comprehensive stroke centers for endovascular treatment. An update of physiological perfusion parameters and stroke progression on arrival is desirable. We examined the reliability of preinterventional pooled blood volume (PBV)-maps acquired by flat-panel detector computed tomography (CT) in the interventional angiography suite.

**Methods**—The volumes of preinterventional perfusion deficit in flat-panel detector CT-PBV source images were compared with final infarct volume on follow-up multislice-CT after endovascular treatment of 29 consecutive patients with occlusion of the middle cerebral artery (MCA) or the distal internal carotid artery (ICA).

**Results**—Endovascular treatment was successful in 26 patients (Thrombolysis in Cerebral Infarction, 2b-3). Overall, the median preinterventional PBV-deficit was 9×larger than median final infarct volume on multislice-CT (86.4 mL [10.3; 111.6] versus 9.6 mL [3.6; 36.8]). This was especially evident in the subgroup of successful recanalization (PBV-deficit: 87.5 mL [10.6; 115.1], final infarct: 8.7 mL [3.6; 29]). In futile recanalization, the final infarct tended to be underestimated (PBV-deficit: 86.4 mL [5.9; –] and final infarct: 116.4 mL [3.5; –]).

**Conclusions**—Flat panel detector CT-PBV is not reliable in predicting the final infarct volume and should not be used in clinical decision making for endovascular treatment of acute cerebral artery occlusions. (*Stroke*. 2019;50:3274-3276. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025973.)

**Key Words:** angiography ■ blood volume ■ cerebral infarction ■ middle cerebral artery ■ prognosis

Endovascular treatment (EVT) has become an established treatment modality for large-vessel stroke. Frequently, patients must be transferred from a primary care hospital to a comprehensive stroke center. Also, in severely affected stroke patients directly admitted to comprehensive stroke centers, a one-step imaging procedure within the neurointerventional suite could shorten procedural times. Modern C-arm flat detector angiographic systems can obtain not only noncontrast low-resolution computed tomography (CT) scans but also so-called pooled blood volume (PBV)-maps. The aim of our study was to evaluate the prognostic value of PBV-maps concerning the final infarct volume in dependency of recanalization status and to quantify potential volume differences between the PBV-lesion and the final infarct.

## Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Forty-three patients with consecutive acute stroke scheduled for EVT due to proximal anterior large-vessel occlusion received both flat detector CT (FDCT)-PBV mapping immediately before EVT and follow-up noncontrast multislice-CT (MSCT). Fourteen patients had to be excluded, leaving 29 patients for final analysis. The study was

approved by the local research ethics committee and waived the need for patient consent.

Successful recanalization was defined according to the Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI)-scale as TICI ≥2b at the end of the interventional procedure, no recanalization was defined as a post-procedural TICI-score of 0 to 2a. All TICI-scores were determined by a blinded neuroradiologist not involved in the treatment.

## Imaging Modalities

FDCT-PBV-imaging was performed on a biplane flat panel detector angiographic system (Artis zee biplane, Siemens AG, Erlangen, Germany) immediately before EVT. Acquisition of the PBV-maps was performed as previously described.<sup>1-3</sup> The post-processing algorithms used by the commercially available software SyngoNeuro PBV-IR (Siemens AG, Erlangen, Germany) lead in a last step to color-coding the maps and transforming HU into absolute PBV-values (mL/100 mL of cerebral tissue). The nature of the perfusion parameter depicted by PBV-maps is still a matter of discussion. Since we also assessed the severity of PBV-alterations within the hypoperfused areas, we decided to analyze PBV-source images (PBV-SI-maps) instead of measuring absolute perfusion values.

## Data Analysis

Pseudonymized imaging datasets were analyzed by an independent and blinded observer. PBV-lesion size and final infarct volume were

Received February 28, 2019; final revision received June 20, 2019; accepted July 8, 2019.

From the Department of Neurology (A.M., A.S., O.C.S.) and Institute for Neuroradiology (M.W., E.H., S.-J.Y.), University Hospital Frankfurt, Goethe University, Germany; Department of Neurology; University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Germany (A.M.); and Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Klinikum Darmstadt GmbH, Germany (P.S.).

Correspondence to Oliver C. Singer, MD, Privatpraxis für Neurologie, Burgstr. 6-8, 65 183 Wiesbaden, Germany. Email o.singer@neurologie-singer.de  
© 2019 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <https://www.ahajournals.org/journal/str>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025973

assessed creating regions-of-interest by manually outlining the hypoperfused area on PBV-SI maps and on MSCT, respectively (Figure). For statistical analysis, mostly nonparametric tests were used. A *P* value <0.05 was considered significant; data are given as median (25th; 75th percentile).

**Results**

Median age of the 29 patients was 69 years (62.5; 79.5), 15 were female. Median National Institutes of Health Stroke Scale at admission was 17 (11; 19). Occlusion sites were distal internal carotid artery without involvement of the carotid T (n=2), carotid T-occlusion (n=7), proximal segment (=M1) of the middle cerebral artery (n=19), and M2 segment (n=1). All patients had a preinterventional TICI-score of 0. Recanalization (TICI ≥2b) was achieved in 26 patients. MSCT was acquired 2 days (1; 5) after intervention.

Median final infarct volume on postinterventional MSCT was 9.6 mL (3.6; 36.8) in comparison to a median preinterventional PBV-deficit of 86.4 mL (10.3; 111.6). Final infarct volume and PBV-deficit correlated positively (Spearman correlation 0.665; *P*<0.001).

One patient had no PBV-deficit and no infarction after successful recanalization. In 23 patients (79%), the PBV-deficit (89.9 mL, 19; 113.1) was larger than the final infarct (9.6 mL, 3.5; 27.7). Five patients (17%) had a smaller PBV-deficit (86.4 mL, 2.4; 131.6) than final infarct volume (116.4 mL, 5.3; 190.2). Among those were 2 of the 3 patients without recanalization (difference= -29.9 mL and -100.3 mL, respectively).

Table 1 shows the PBV-lesion volumes and final infarct size as well as the difference between PBV-volumes and the final infarct sorted by sites of occlusion.

Comparing patients experiencing successful recanalization (n=26) and those without (n=3), the initial PBV-lesion size was not different (86.4 mL [5.9; -] versus 87.5 mL [10.6; 115.1]). Final infarcts were smaller in the recanalization group (8.7 mL [3.6; 29] versus 116.4 mL (3.5; -)). There was a significant difference of final infarct volume and PBV-deficit between the groups of successful (69.2 mL [1.1; 96.9]) and without recanalization (-29.9 mL [-100.3; -]; *P*=0.022).

To reduce variability due to different vessel occlusion sites the same analysis was done in the 19 patients with M1-occlusion showing the same pattern (Table 2).

Neither NIHSS nor patient age or time from symptom onset to start of angiography correlated significantly with the volume of the hypoperfused area or the difference between final infarct and PBV-deficit.

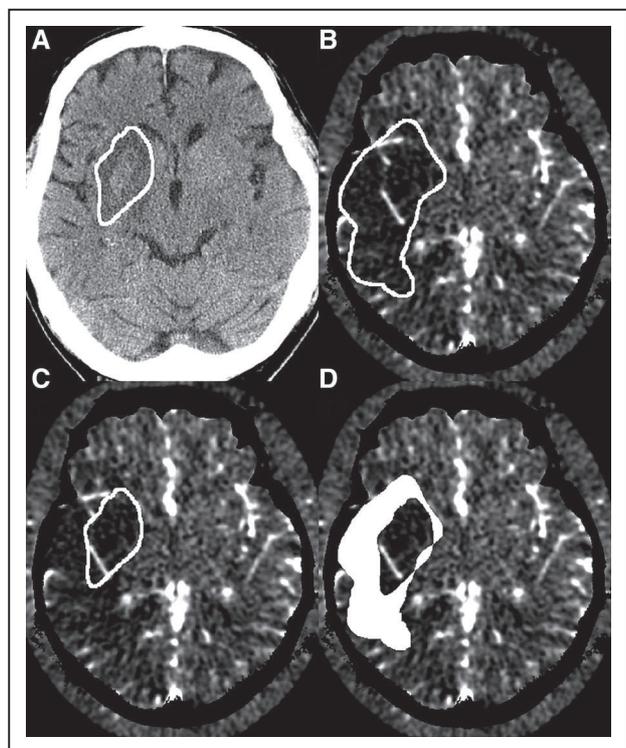
HU differed significantly within the hypoperfused area (13.5 HU [11.6; 16]) and the unaffected side (32.3 HU [28.3; 37.5; *P*<0.0001]). However, there was no significant difference between HU ratio within the core and the penumbra (*P*=0.679). The volume of the hypoperfused area showed a negative correlation with both the HU ratio of the hypoperfused area and the core (Spearman correlation coefficient -0.448, respectively, -0.595 [*P*=0.008, respectively; *P*=0.004]).

**Discussion**

The major finding of our study is that FDCT-PBV-maps performed before EVT for large-vessel stroke either overestimate (in successful recanalization) or underestimate (in persistent vessel occlusion) final infarct size.

In the entire cohort, preinterventional PBV-lesion (86.4 mL) was 9x larger than median final infarct volume (9.6 mL) while in patients without recanalization the PBV-lesion was only 3/4 of final infarct size.

FDCT-PBV maps are calculated based on algorithms similar to those used to generate PBV-maps from MSCT-angiography source images which were originally ought to be rather cerebral blood volume (CBV)-weighted and provide a good estimate of the infarct core.<sup>4</sup> In MSCT-perfusion maps, there is evidence that tissue with low CBV approximates the core with reasonable sensitivity and specificity.<sup>5</sup> Early studies found good correlation between FDCT-PBV and



**Figure.** A, Follow-up multislice-computed tomography showing the final infarct. B and C, Pooled blood volume (PBV)-SI-maps before intervention. B, Regions-of-interest (ROI) delineating the PBV-lesion. C, The ROI from (A) was transferred on PBV-source images to measure HU in the so defined core. D, Composite ROI of (B) and (C) to measure HU in the so defined penumbra (white area).

**Table 1. Median Volumes of PBV-Lesion Size, Final Infarct Volume, and Absolute Difference Sorted by Sites of Occlusion**

Occlusion Site	Median PBV-Lesion Size, mL	Median final Infarct Volume, mL	Median Absolute Difference, mL
Distal ICA (n=2)	1.5 (-; -)	1.1 (-; -)	0.4 (-; -)
T-occlusion (n=7)	121 (11; 221.7)	25.3 (3.3; 45.2)	100.5 (7.3; 121.6)
MCA-M1 (n=19)	85.1 (19; 102.4)	11 (5.4; 40.8)	22.6 (-2.7; 77.4)
MCA-M2 (n=1)	109.2 (-; -)	7 (-; -)	102.2 (-; -)
All patients (n=29)	86.4 (10.3; 111.6)	9.6 (3.6; 36.8)	59.3 (0.8; 94.3)

ICA indicates internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; and PBV, pooled blood volume.

**Table 2. Comparison of Lesion Volumes in Patients With M1-Occlusion**

	MCA-M1 (n=19)	TICI 0-2a (n=3)	TICI 2b-3 (n=16)	P Value
Median final infarct volume, mL	11 (5.4; 40.8)	116.4 (3.5; –)	10.3 (5.7; 31)	0.487
Median PBV-lesion size, mL	85.1 (19; 102.4)	86.4 (5.9; –)	84.5 (28.1; 108.2)	0.793
Median difference, mL	22.6 (–2.7; 77.4)	–29.9 (–100.3; –)	64.2 (1.4; 78.1)	0.033

MCA indicates middle cerebral artery; PBV, pooled blood volume; and TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction.

MSCT-CBV<sup>1,2</sup> and thus suggested that core volume can be reliably estimated using preinterventional PBV-maps. More recent studies suggested that MSCT-cerebral blood flow (CBF) is the most accurate parameter to assess infarct core volume.<sup>6</sup> Furthermore, subsequent FDCT-PBV-studies showed that the PBV-lesion often overestimates the final infarct if reperfusion is achieved.<sup>7</sup>

The technique and postprocessing algorithms to generate MSCT-perfusion maps (including CBV) differ fundamentally from those used to calculate FDCT-PBV maps. MSCT has a much shorter scanning time, and the concentration change of the contrast agent within the brain tissue can be measured over time. Due to the relatively long scanning time required for the acquisition of FDCT, it is not possible to quantify changes of tracer concentration within tissue across time with this technique. Since the calculation of other MSCT-perfusion parameters (eg, cerebral blood flow) requires deconvolution of the concentration-time curves of the contrast agent, they currently cannot be obtained by the means of FDCT.

The postprocessing algorithm used to calculate FDCT-PBV requires a steady-state of contrast concentration as a necessary condition.<sup>3,8</sup> This assumption, however, is responsible for the fact that FDCT-PBV maps are ill-conditioned and susceptible to errors.

Besides technical aspects like postprocessing algorithms, the accuracy of infarct prediction depends on the individual threshold applied to the perfusion maps.<sup>5,6</sup>

In our study, final infarct volume was frequently substantially smaller than FDCT-PBV-lesion. This was especially evident in the subgroup of successful recanalization. Based on these results, we suggest that PBV-lesions often comprise the penumbra and thus contain a considerable amount of tissue which is salvaged in case of recanalization.

One reason might be the technical limitations and consequently thereof the error-prone postprocessing-algorithms. On the contrary, the only perfusion parameter available with FDCT (CBV)—even if displayed correctly—could potentially fail to predict final infarct volume, especially without applying thresholds.<sup>6</sup> In our study, we could not detect a significant difference between HU ratios measured on PBV maps within the ischemic core and the penumbra.

The limitations of this study include the small sample size and an uneven ratio of cases without (n=3) and successful recanalization (n=26). Lacking the corresponding MSCT-perfusion maps, a direct comparison of FDCT-PBV with MSCT-CBV and cerebral blood flow was not possible.

However, our study is the first to exactly quantify the extent of differences between lesion size on FDCT-PBV-maps and final infarct volume using manual volumetry with raters blinded to clinical and angiographic data. The PBV-changes and final infarct volume were analyzed in dependency of recanalization status.

## Conclusions

In the majority of cases, the PBV-lesion overestimates final infarct volume substantially due to methodological limitations. Hence, PBV-maps do not reliably predict final infarct volume and should not be used in clinical decision making for or against an endovascular procedure in large-vessel stroke.

## Disclosures

None.

## References

1. Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Kloska S, Engelhorn T, Strother CM, Kalender WA, et al. Flat detector CT in the evaluation of brain parenchyma, intracranial vasculature, and cerebral blood volume: a pilot study in patients with acute symptoms of cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1462–1469. doi: 10.3174/ajnr.A2083
2. Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Engelhorn T, Kloska S, Göllitz P, Köhrmann M, et al. Feasibility of cerebral blood volume mapping by flat panel detector CT in the angiography suite: first experience in patients with acute middle cerebral artery occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:618–625. doi: 10.3174/ajnr.A2839
3. Zellerhoff M, Hu XP, Clough AV, Deuerling-Zheng Y, Strother CM, Ahmed A, et al. Measurement of cerebral blood volume using angiographic C-arm systems. *SPIE Medical Imaging*. 2009;72620H-1–72620H-8.
4. Pulli B, Schaefer PW, Hakimelahi R, Chaudhry ZA, Lev MH, Hirsch JA, et al. Acute ischemic stroke: infarct core estimation on CT angiography source images depends on CT angiography protocol. *Radiology*. 2012;262:593–604. doi: 10.1148/radiol.11110896
5. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006;37:979–985. doi: 10.1161/01.STR.0000209238.61459.39
6. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011;42:3435–3440. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.618355
7. Wagner M, Kyriakou Y, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Berkefeld J. Does preinterventional flat-panel computer tomography pooled blood volume mapping predict final infarct volume after mechanical thrombectomy in acute cerebral artery occlusion? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36:1132–1138. doi: 10.1007/s00270-013-0574-6
8. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, Lo EH, Gilberto González R, Wolf GL. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:1861–1869.

## **Darstellung des eigenen Anteils am Manuskript**

Die vorliegende Arbeit erfolgte durch eine Kooperation der Klinik für Neurologie sowie des Instituts für Neuroradiologie der Goethe-Universität Frankfurt.

Der eigene Anteil umfasste einerseits die Datenerhebung der klinischen Patientendaten im Rahmen des Endostroke-Registers. Außerdem erfolgte nach Bereitstellung der radiologischen Datensätze (PBV-Karten, PBV-Quelldaten sowie MSCT-Verlaufskontrollen) die vollständige Datenanalyse, welche die manuelle Volumetrie und Erhebung des Ausmaßes des Perfusionsdefizits beinhaltete. Danach erfolgte die statistische Datenanalyse mit Hilfe der erhobenen klinischen und radiologischen Daten. Im Anschluss wurde die Erstfassung der Publikation ausgearbeitet und die Ergebnisse der Analysen hierin zusammengefasst. Im Rahmen des Publikationsprozesses wurden die Anregungen der Reviewer umgesetzt. Zuletzt wurde nach erfolgreicher Publikation die schriftliche Dissertation erstellt.

## Literaturverzeichnis

1. Struffert T, Richter G, Engelhorn T, et al. Visualisation of intracerebral haemorrhage with flat-detector CT compared to multislice CT: results in 44 cases. *Eur Radiol.* 2009;19(3):619-625. doi:10.1007/s00330-008-1183-7.
2. Zellerhoff M, Hu XP, Clough AV, Deuerling-Zheng Y, Strother CM, Ahmed A, et al., ed. *Measurement of cerebral blood volume using angiographic C-arm systems.*: SPIE Medical Imaging. 2009; 72620H-1-72620H-8; 2009. SPIE Proceedings.
3. Bley T, Strother CM, Pulfer K, et al. C-arm CT measurement of cerebral blood volume in ischemic stroke: an experimental study in canines. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(3):536-540. doi:10.3174/ajnr.A1851.
4. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723-725. doi:10.1161/01.str.12.6.723.
5. Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke.* 1985;16(3):361-376. doi:10.1161/01.str.16.3.361.
6. Dörfler A., Weber W., Schäbitz W.-R. Mechanische Thrombektomie beim Schlaganfall: Deutschland ist hervorragend aufgestellt. <https://www.dgnr.org/de-DE/202/mechanische-thrombektomie-beim-schlaganfall>. Stand: 02.02.2020.
7. Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Kloska S, et al. Flat detector CT in the evaluation of brain parenchyma, intracranial vasculature, and cerebral blood volume: a pilot study in patients with acute symptoms of cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1462-1469. doi:10.3174/ajnr.A2083.
8. Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Kloska S, et al. Cerebral blood volume imaging by flat detector computed tomography in comparison to

- conventional multislice perfusion CT. *Eur Radiol.* 2011;21(4):882-889. doi:10.1007/s00330-010-1957-6.
9. Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Engelhorn T, et al. Feasibility of cerebral blood volume mapping by flat panel detector CT in the angiography suite: first experience in patients with acute middle cerebral artery occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):618-625. doi:10.3174/ajnr.A2839.
  10. Mordasini P, El-Koussy M, Brekenfeld C, et al. Applicability of tableside flat panel detector CT parenchymal cerebral blood volume measurement in neurovascular interventions: preliminary clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(1):154-158. doi:10.3174/ajnr.A2715.
  11. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee T-Y, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):662-668. doi:10.3174/ajnr.A1487.
  12. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke.* 2004;35(7):1652-1658. doi:10.1161/01.STR.0000131271.54098.22.
  13. Wittkamp G, Buerke B, Dziewas R, et al. Whole brain perfused blood volume CT: visualization of infarcted tissue compared to quantitative perfusion CT. *Acad Radiol.* 2010;17(4):427-432. doi:10.1016/j.acra.2009.11.005.
  14. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, Lo EH, Gilberto González R, Wolf GL. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(10):1861-1869.
  15. Kamran M, Byrne JV. Time density curve analysis for C-arm FDCT PBV imaging. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(2):176-186. doi:10.1177/1591019915622169.
  16. Wagner M, Kyriakou Y, du Mesnil de Rochemont, Richard, Singer OC, Berkefeld J. Does preinterventional flat-panel computer tomography pooled

blood volume mapping predict final infarct volume after mechanical thrombectomy in acute cerebral artery occlusion? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(4):1132-1138. doi:10.1007/s00270-013-0574-6.

17. Ava L, Berkefeld J, Lauer A, et al. Predictive Value of Pooled Cerebral Blood Volume Mapping for Final Infarct Volume in Patients with Major Artery Occlusions. A Retrospective Analysis. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(4):435-442. doi:10.1007/s00062-017-0569-9.

18. Fiorella D, Turk A, Chaudry I, et al. A prospective, multicenter pilot study investigating the utility of flat detector derived parenchymal blood volume maps to estimate cerebral blood volume in stroke patients. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(6):451-456. doi:10.1136/neurintsurg-2013-010840.

19. Campbell BCV, Christensen S, Levi CR, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011;42(12):3435-3440. doi:10.1161/STROKEAHA.111.618355.

20. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006;37(4):979-985. doi:10.1161/01.STR.0000209238.61459.39.

## Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Flat Panel CT Pooled Blood Volume-Mappen vor mechanischer Rekanalisation beim akuten Schlaganfall

in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Oliver C. Singer mit Unterstützung durch PD Dr. Marlies Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht. Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Aneka Müller; Marlies Wagner, MD; Elke Hattingen, MD; Alexander Seiler, MD; Se-Jong You, MD; Patrick Samp; Oliver C. Singer, MD; Flat Panel CT Pooled Blood Volume and Infarct Prediction in Endovascular Stroke Treatment; Stroke, 2019, 50(11):3274-3276.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)