

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Zusammenhang zwischen initialer Infarktgröße in der MRT und von parenchymalen Hyperdensitäten im Flächendetektor-CT nach mechanischer Thrombektomie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Tobias Sebastian Mahraun
aus Berlin

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.04.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. Jan-Hendrik Buhk

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Götz Thomalla

INHALTSVERZEICHNIS

ORIGINALPUBLIKATION	5
DARSTELLUNG DER PUBLIKATION	13
MATERIAL UND METHODEN	15
ERGEBNISSE	17
DISKUSSION	18
ZUSAMMENFASSUNG	20
LITERATURVERZEICHNIS	21
ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	26
DANKSAGUNG	27
LEBENSLAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	28

Originalpublikation

ORIGINAL ARTICLE

Intraparenchymal Hyperattenuations on Flat-Panel CT Directly After Mechanical Thrombectomy are Restricted to the Initial Infarct Core on Diffusion-Weighted Imaging

Tanja Schneider¹  · Tobias Mahraun¹ · Julian Schroeder² · Andreas Frölich¹ · Philip Hoelter³ · Marlies Wagner⁴ · Jean Darcourt⁵ · Christophe Cognard⁵ · Alain Bonafé⁶ · Jens Fiebler¹ · Susanne Siemonsen¹ · Jan-Hendrik Buhk¹

Received: 5 July 2016 / Accepted: 23 August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose The presence of intraparenchymal hyperattenuations (IPH) on flat-panel computed tomography (FP-CT) after endovascular recanalization in stroke patients is a common phenomenon. They are thought to occur in ischemic areas with breakdown of the blood-brain barrier but previous studies that investigated a mutual interaction are scarce. We aimed to assess the relationship of IPH localization with prethrombectomy diffusion-weighted imaging (DWI) lesions.

Methods This retrospective multicenter study included 27 acute stroke patients who underwent DWI prior to FP-CT following mechanical thrombectomy. After software-based coregistration of DWI and FP-CT, lesion volumetry was conducted and overlapping was analyzed.

Results Two different patterns were observed: IPH corresponding to the DWI lesion and IPH exceeding the DWI lesion. The latter showed demarcated infarction of DWI exceeding IPH at 24 h. No major hemorrhage following IPH was observed. Most IPH were manifested within the basal ganglia and insular cortex.

Conclusion The IPH primarily appeared within the initial ischemic core and secondarily within the penumbral tissue that progressed to infarction. The IPH represent the minimum final infarct volume, which may help in periinterventional decision making.

Keywords Stroke · Diffusion weighted imaging · Thrombectomy · Computed tomography angiography · Extravasation · Contrast media

Introduction

Besides conventional multidetector computed tomography (CT), angiographic flat-panel computed tomography (FP-CT) was shown to be a reliable tool for prompt follow-up of acute stroke patients treated by mechanical thrombectomy [1–4]. The FP-CT can be performed directly in the angiography suite without any additional patient transport. Among endovascular reperfusion therapy patients the occurrence of peri- or postinterventional intra-axial and/or subarachnoid hyperattenuating regions is a common phenomenon [4–9]. Intraparenchymal hyperattenuations (IPH) are generally thought to represent areas of transient contrast enhancement, which have typically vanished by 24 h post-endovascular treatment or more persistent contrast medium extravasation [2, 10, 11]. Proposed pathomechanisms leading to leakage of contrast medium into the parenchymal extracellular space are either ischemia-induced breakdown

T. Schneider and T. Mahraun are joint first authors.

✉ Tanja Schneider
tan.schneider@uke.de

¹ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinstr. 52, Haus O22, 20246 Hamburg, Germany

² Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Department of Neuroradiology, University Clinic Erlangen, Erlangen, Germany

⁴ Institute of Neuroradiology, Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany

⁵ Département de Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, University Hospital of Purpan, Toulouse, France

⁶ Département de Neuroradiologie, Hospitalier Universitaire Gui de Chauliac, Montpellier, France

of the blood-brain barrier (BBB) and basal lamina, BBB disruption due to chemotoxicity and reperfusion injuries following recanalization or impaired autoregulation/luxury perfusion; therefore, it is generally presumed that both transient and persistent IPH are manifested within the ischemic core but studies that investigated a mutual interaction are scarce [12, 13].

The first objective of our study was to determine the relationship between diffusion-weighted imaging (DWI) lesions in magnetic resonance imaging (MRI), representing the ischemic core in acute stroke patients and areas of hyperattenuation in FP-CT performed after endovascular recanalization [14]. The second objective was to show the characteristics of patients in whom differences between DWI and IPH were detected. We hypothesized that IPH in FP-CT mainly occur within the DWI lesions.

Methods

Study Cohort

This multicenter retrospective study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki in its currently applicable form, which was approved by the research ethics committee of the University of Hamburg. The approval of the ethics committee has been granted in advance and the need for written informed consent from the patients was waived. Non-enhanced FP-CTs dating from January 2009 to June 2015 were reviewed at five University Medical Centers (Hamburg, Frankfurt, Erlangen, Montpellier and Toulouse). Patients were included if 1) FP-CT was performed after mechanical thrombectomy in cases of acute ischemic stroke, 2) FP-CT showed at least one parenchymal or cortical hyperattenuating area and 3) preprocedural MRI including DWI confirmed diagnosis of acute ischemic stroke. Follow-up images after 24 h (CT or MRI) were retrieved. Patients were excluded if severe motion artifacts were noted on MRI or FP-CT. Altogether, 27 patients from the University Medical Centers of Hamburg ($n = 8$), Erlangen ($n = 6$), Montpellier ($n = 5$), Toulouse ($n = 5$) and Frankfurt ($n = 3$) met the criteria. All centers independently anonymized the patients' clinical data before image analysis.

Imaging

Table 1 shows the different acquisition parameters of diffusion-weighted MRI and FP-CT from the five hospitals. All FP-CT devices used C-arm rotational acquisitions (20 s propeller scan) in an axis perpendicular to the patient who was positioned in the system isocenter. The FP-CT images were postprocessed on a dedicated workstation by applying

default parameters (soft tissue kernel with corrections for beam hardening and scattered radiation) resulting in a volume dataset consisting of approximately 200 images with an isotropic voxel size of $0.5 \times 0.5 \times 0.5$ mm.

Image Analysis

The DWI and FP-CT source image datasets of all patients were processed in an Analyze workspace (Analyze Software Package 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, NY). After non-linear spatial registration of DWI with FP-CT, DWI lesions, defined as hyperintense areas on b1000 images and hypointense on the corresponding apparent diffusion coefficient map and FP-CT lesions, defined as parenchymal or cortical hyperattenuating regions, were encircled on each axial slice of the respective image stack by a single reader (T. S. with >2 years experience in neuroradiology). The segmentation was first performed for all FP-CT and afterwards for all DWI to blind the investigator towards the location and size of the lesions. As previous coregistration errors could not be entirely ruled out (technical differences of FP-CT and DWI, time gap between MRI and FP-CT with potential changes in intracranial pressures), a visual rating of the lesions overlay in FSL (v4.0.1, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) was performed independently by two readers (T. S. and A. F. with >6 years of experience in neuroradiology). In the case of disagreement between the first two readers, a final decision regarding the localization of FP-CT hyperattenuation in relation to DWI lesions was made by a third reader (J. B. with >13 years of experience in neuroradiology). If indicated, registration was then manually corrected. Based on the segmentation, volumes for DWI lesions, FP-CT hyperattenuation and the respective overlap were calculated. Blood on 24 h follow-up imaging was defined as persisting hyperattenuating regions (conventional CT) or pathological susceptibility artifacts (MRI) corresponding to IPH.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics®, version 20 (IBM® 2011, Armonk, NY). Group comparisons for the National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS), time from symptom onset to performance of DWI and FP-CT, time from DWI to FP-CT, fluoroscopy time and DWI/FP-CT lesion sizes were performed using the Kruskal-Wallis test. Pearson's correlation coefficient was used to explore the relationship between DWI and FP-CT lesion sizes within the groups and the χ^2 -test was used to compare the presence of blood on follow-up imaging among the patient groups.

Table 1 Image acquisition parameters of diffusion-weighted imaging (DWI) and flat-panel computed tomography (FP-CT) across the five different hospitals

	Hamburg	Frankfurt	Erlangen	Montpellier	Toulouse
MRI scanner	1.5 T MAGNETOM® Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	3 T MAGNETOM® Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	1.5 T MAGNETOM® Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	1.5 T MAGNETOM® Sonata, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	3 T Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands
DWI					
TE	84 ms	88 ms	86 ms	84 ms	98.4 ms
TR	4000 ms	6000 ms	7600 ms	3800 ms	4422.6 ms
Flip angle	90°	90°	90°	90°	90°
Matrix	128 × 128	130 × 130	192 × 192	128 × 128	144 × 106
FOV	240 × 240	220 × 220	229 × 229	230 × 230	256 × 256
Pixel size	1.88 × 1.88	1.69 × 1.69	1.20 × 1.20	1.80 × 1.80	0.90 × 0.90
No. of slices	30	25	25	29	30
Slice thickness	4 mm	5 mm	5 mm	5 mm	3.7 mm
Angiography system	Allura Xper FD20/20™, Philips Healthcare, Best, Netherlands	Axiom Artis zee biplane, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	Axiom Artis zee biplane, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany	Allura Xper FD20/10™, Philips Healthcare, Best, Netherlands	Allura Xper FD20/20™, Philips Healthcare, Best, Netherlands
Acquisition time	20 s	20 s	20 s	20 s	20 s
Rotation	220°	200°	200°	220°	220°
No. of single frames	617	496	496	617	617
Frame rate	30/s	25/s	25/s	30/s	30/s
Detector	48 cm	48 cm	48 cm	48 cm	48 cm
Acquisition matrix	1024 × 1024	1024 × 1024	1024 × 1024	1024 × 1024	1024 × 1024

MRI magnetic resonance imaging, *DWI* diffusion-weighted imaging, *TE* echo time, *TR* repetition time, *FOV* field of view, *T* tesla

Results

Descriptive Statistics

Our findings are summarized in Table 2. Of the 27 patients 8 presented with a wake-up stroke. Median NIHSS at presentation to the emergency department was 18 ± 4.5 (range 5–24). Initial NIHSS was not recorded in three intubated patients. Most frequent occlusion type was middle cerebral artery (MCA) occlusion ($n = 13$) and one patient had MCA and anterior cerebral artery (ACA) occlusions. The internal carotid artery (ICA) with ($n = 6$) or without ($n = 4$) MCA was affected in 10 patients. In three patients, the basilar artery (BA) was occluded. Fluoroscopy time (the total time fluoroscopy was used during thrombectomy) ranged from 6:45 to 55:00 (min:s, median 19:30 ± 15:38). Median time from symptom onset to performance of FP-CT was $5:44 \pm 1:41$ (h:min, range 3:33–9:05) among the non-wake-up stroke patients (excluding one patient in whom a basilar occlusion was failed to recognize resulting in a 24-h interval from symptom onset to FP-CT). Median

time from DWI acquisition to FP-CT of all patients was $2:34 \pm 1:13$ (h:min, 1:19–7:09).

Thrombolysis in cerebral infarction (TICI) perfusion scale grades were as follows: 0 ($n = 1$), 1 ($n = 3$), 2a ($n = 7$), 2b ($n = 10$), 3 ($n = 5$) and missing ($n = 1$). Routine follow-up imaging at 24 h was performed using either CT ($n = 24$) or MRI ($n = 2$) and was not available in 1 patient. In 14 out of 24 patients examined by CT and 1 out of 2 MRI patients, imaging was read as positive for the presence of blood but no major hemorrhage was seen. When analyzing the overlap of DWI and FP-CT lesions, two different patterns of IPH were observed: IPH corresponding (either entirely or partially) to the DWI lesion ($\text{IPH} \leq \text{DWI}$, $n = 24$, Fig. 1) or IPH exceeding the DWI lesion ($\text{IPH} > \text{DWI}$, $n = 3$, Fig. 2).

The IPH was preferentially located in the grey matter ($n = 27/27$, 100 %) vs. the white matter ($n = 8/27$, 29.6 %). Affected grey matter structures were the basal ganglia ($n = 19/27$), insula ($n = 12/27$), cortex ($n = 7/27$) and thalamus ($n = 1/27$). We found no FP-CT hyperattenuations only lying in the white matter. In $\text{IPH} \leq \text{DWI}$ patients, anterior and posterior circulation stroke occurred whereas all

Table 2 Summary of clinical and radiological data of all, IPH ≤ DWI and IPH > DWI patients including results of statistical comparisons between the IPH ≤ DWI and IPH > DWI group

	All patients (n = 27)	IPH ≤ DWI patients (n = 24)	IPH > DWI patients (n = 3)	p = 0.599
Median initial NIHSS ± SD (range)	18 ± 4.5 (5–24)	18 ± 4.9 (5–24)	17 ± 1.5 (15–18)	
Occlusion type (no. of patients)				
MCA	13	11	2	–
MCA + ACA	1	1	0	
ICA	4	4	0	
ICA + MCA	6	5	1	
BA	3	3	0	
Median total fluoroscopy time ± SD (min:s, range)	19:30 ± 15:38 (6:45–55:00)	18:05 ± 15:24 (6:45–55:00)	32:10 ± 17:27 (19:30–54:00)	p = 0.181
Median time symptom onset to DWI ± SD (h:min, non-wake-up stroke patients only, range)	3:03 ± 1:51 (0:26–7:38)	3:10 ± 1:55 (0:26–7:38)	2:56 ± 1:49 (1:37–5:13)	p = 1.000
Median time symptom onset to FP-CT ± SD (h:min, non-wake-up stroke patients only, range)	5:44 ± 1:41 (3:33–9:05)	5:20 ± 1:48 (3:33–9:05)	6:32 ± 0:55 (5:42–7:32)	p = 0.434
Median time DWI to FP-CT ± SD (h:min, range)	2:34 ± 1:13 (1:19–7:09)	2:30 ± 1:15 (1:19–7:09)	3:35 ± 0:54 (2:19–4:04)	p = 0.190
TICI grade (no. of patients)				
0	1	1	0	–
1	3	3	0	
2a	7	7	0	
2b	10	9	1	
3	5	3	2	
Missing	1	1	0	
Lesion volumes (no. of voxels)				
DWI	5065 ± 5356.0 (183–16781)	5038.5 ± 5518.4 (559–16781)	7456 ± 4539.6 (183–8526)	p = 0.817
FP-CT	368 ± 786.1 (11–3141)	333 ± 829.4 (11–3141)	761 ± 332.9 (189–770)	p = 0.643
–		p = 0.402	p = 0.067	–
Lesion localizations (no. of patients)				
White matter	8	7	1	–
Grey matter	27	24	3	
Basal ganglia	19	16	3	
Insula	12	12	0	
Cortex	7	6	1	
Thalamus	1	1	0	
Persisting hyperattenuation/blood on 24 h follow-up imaging (no. of patients)				
Yes	15	14	1	p = 0.364
No	11	9	2	
Missing	1	1	0	

NIHSS National Institutes of Health stroke scale score, SD standard deviation, ACA anterior cerebral artery, MCA middle cerebral artery, ICA internal carotid artery, BA basilar artery, DWI diffusion-weighted imaging, FP-CT flat-panel computed tomography, TICI thrombolysis in cerebral infarction

IPH > DWI patients had stroke due to anterior circulation occlusions. Out of three IPH > DWI patients two showed the absence of blood on follow-up CT or MRI at 24 h. In both cases, infarctions corresponding to the DWI-exceeding IPH were well demarcated (Fig. 3). One IPH > DWI patient showed persistent hyperattenuations on follow-up

CT similar to FP-CT. No difference between IPH ≤ DWI and IPH > DWI regarding the presence of blood in the 24-h follow-up CT or MRI was seen ($\chi^2(1) = 0.824$, $p = 0.364$).

Higher TICI grades were present in the IPH ≤ DWI (TICI 3: n = 3/23, TICI 2b: n = 9/23) and IPH > DWI

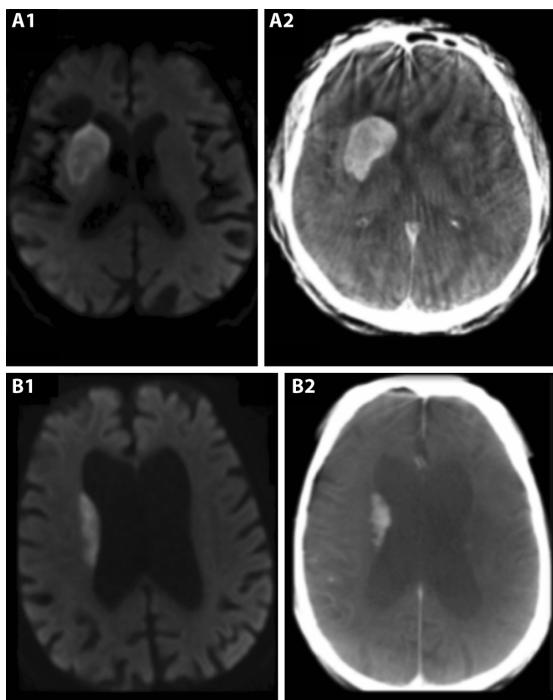


Fig. 1 Example of two IPH \leq DWI patients (A and B) with right middle cerebral artery occlusion where IPH in FP-CT (A2 and B2) perfectly match the DWI lesion (A1 and B1)

groups (TICI 3: $n = 2/3$, TICI 2b: $n = 1/3$), whereas lower TICI grades occurred in the IPH \leq DWI group only (TICI 2a: $n = 7/23$, TICI 1: $n = 3/23$, TICI 0: $n = 1/23$). There was neither a significant difference in NIHSS ($\chi^2 = 0.277$, $p = 0.599$), the time from symptom onset to performance of FP-CT ($\chi^2 = 0.612$, $p = 0.434$), time from DWI to FP-CT ($\chi^2 = 1.720$, $p = 0.190$) and in the fluoroscopy time ($\chi^2 = 1.790$, $p = 0.181$) between both groups. No correlation was found between DWI and IPH lesion sizes of IPH \leq DWI and IPH $>$ DWI patients ($r = 0.179$, $p = 0.402$ and $r = 0.995$, $p = 0.067$, respectively).

Discussion

The present study showed that IPH following mechanical thrombectomy are mainly, but not exclusively confined to the initial area of restricted diffusion on stroke MRI. In 89 % of patients evaluated, FP-CT hyperattenuations were entirely located within the DWI lesion that is thought to represent the area of irreversible ischemia. This finding is in line with the pathophysiological concept of BBB dysfunction or breakdown following impaired oxygen and glucose supply in thromboembolic stroke [15]. It is conceivable

that contrast-rich blood extravasation occurs both before endovascular recanalization (e.g. if the thrombus does not entirely occlude the artery) and after. Hence, one could assume that IPH found in FP-CT represent the minimum infarction core at the respective time point. Only three patients (11 %) showed FP-CT hyperattenuations that clearly exceeded the area of restricted diffusion. After 24 h, two out of those three patients (in one patient IPH persisted) showed a well-demarcated infarction both in the area of restricted diffusion and of IPH beyond diffusion restriction. This supports the hypothesis that periinterventional IPH regions on FP-CT only develop within areas of ischemic damage, even if they were not visible on initial DWI. These lesions could be caused by infarction increase between MR and FP-CT imaging or by periinterventional thrombus fragmentation and embolization. Our findings are supported by previous studies: Antonucci et al. showed a relationship between areas of decreased cerebral blood volume (CBV) on CT perfusion before thrombectomy, IPH on CT at 24 h and diffusion restriction on MRI few days after recanalization [12]. Parrilla et al. presented CT images of five patients who underwent thrombectomy (at 24 h and at 48–72 h) which also suggest that IPH is followed by ischemia demarcation [7]. Additionally, 86 % of cases (31 out of 36 patients) in a study by Amans et al. showed cerebral infarction in previous contrast medium-stained parenchyma on first follow-up imaging [16]. Lummel et al. and Ghobrial et al. showed that final infarction volume in patients with ischemic demarcation on follow-up imaging most commonly exceeded IPH volume [17, 18]. In contrast to our study, all studies used postthrombectomy CT or MRI to appreciate the extent of ischemia. Furthermore, we found that persistence of IPH seen on 24-h follow-up imaging may be independent from either constellation (IPH \leq DWI and IPH $>$ DWI). More than 50 % of patients (14 out of 23 in IPH \leq DWI and 1 out of 3 in IPH $>$ DWI group) showed persistent IPH or susceptibility artifacts at 24 h, but no major hemorrhage was observed. Whether the presence of IPH at follow-up imaging is associated with subsequent symptomatic hemorrhage or not is widely discussed in the literature [7, 9–11, 13, 17–19]. We further showed that grey matter structures (subcortical/deep and cortical) were far more frequently affected by IPH than the white matter. This is most likely explained by the high number of MCA occlusions and subsequent obstruction of M1 segments of lenticulostriate arteries supplying the basal ganglia and insular arteries that predominantly arise from M2 segments [20, 21]. Furthermore, we found no solitary white matter IPH. This is in line with numerous previous works reporting that white matter is less susceptible to ischemia than grey matter [22–24]. White matter ischemic injury was shown to be subject to different pathomechanisms compared to grey matter and therefore plays a distinct role in the acute

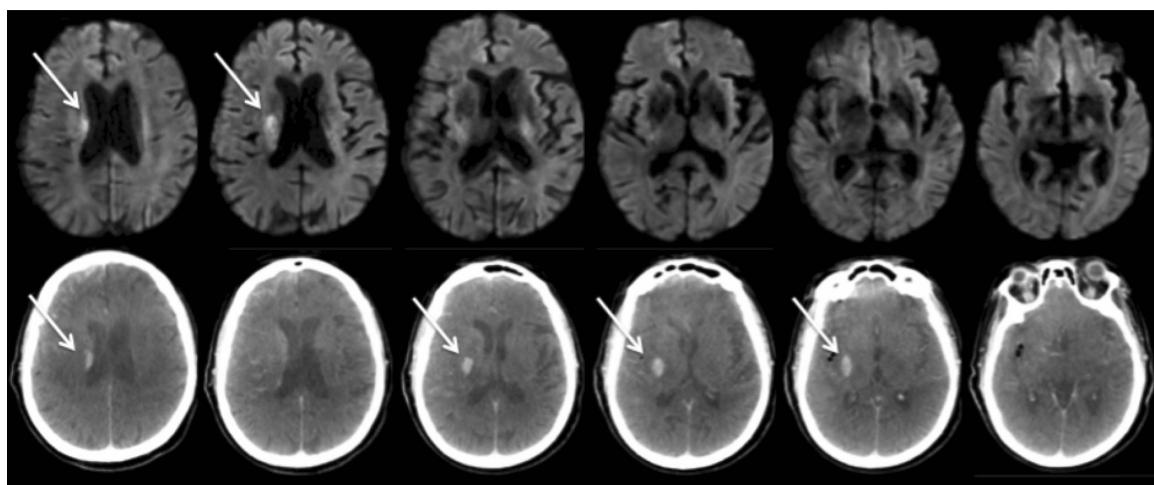


Fig. 2 An IPH > DWI patient who showed two parenchymal hyperattenuating areas on FP-CT (bottom row, with arrows pointing at IPH): one in the body of the right caudate nucleus with corresponding DWI lesion (upper row, with arrows pointing at DWI lesions) and another in the right lentiform nuclei with no analogous diffusion restriction. Additionally, right frontotemporal subarachnoid hyperattenuation, probably representing periinterventional subarachnoid hemorrhage and right insular trapped air are also visible (cranial to caudal from left to right)

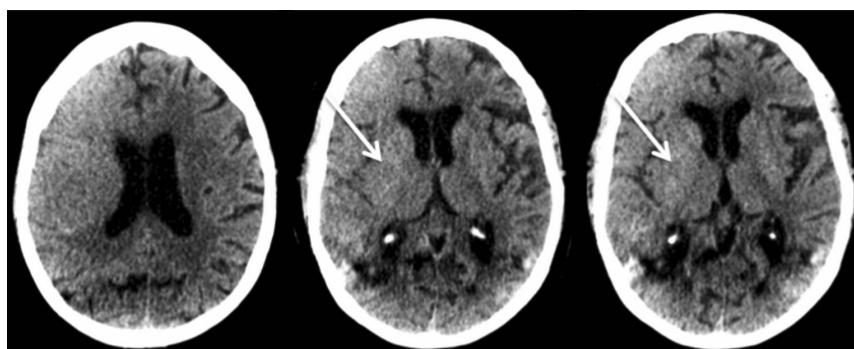


Fig. 3 Follow-up non-enhanced cranial CT of the same patient as in Fig. 2. The arrows point to the demarcated infarction in the right lentiform nuclei corresponding to the IPH that did not match to the initial DWI lesion. All IPH vanished as did the right frontal subarachnoid hyperattenuations. There is progressive swelling of large areas of the right middle cerebral artery territory due to large MCA stroke after TICI 2b recanalization (cranial to caudal from left to right)

and chronic stroke settings [25]. The presence of IPH on FP-CT likely represents the minimum final infarct volume at a certain time point and may thus help in periinterventional decision making, especially in lengthy recanalization procedures and patients under general anesthesia.

There are limitations in our study. Firstly, we included a comparably low patient number. This may have caused bias especially when comparing the two groups as we found no statistical differences in TICI grades, NIHSS, time from symptom onset to performance of DWI and FP-CT, time from DWI to FP-CT, fluoroscopy time and lesion size. If the finding that IPH > DWI patients had an anterior circulation stroke and had higher TICI grades only is related to the low patient number or not, has to be clarified in future studies. Secondly, there were technical and procedural dif-

ferences between the different hospitals (e. g. different MRI protocols, different mechanical retrievers, previous anticoagulant and antiplatelet treatment or differences in postinterventional treatment of patients). The retrospective design may have caused selection bias, particularly as periinterventional FP-CT was not routinely performed in all stroke cases at all centers.

Conclusion

In conclusion, we showed that contrast medium-related hyperattenuations on FP-CT following mechanical thrombectomy only occurred within areas belonging to the initial DWI infarct core or areas prone to infarction within the

penumbra. The presence of IPH on FP-CT likely represent the minimum final infarct volume at a certain time point and may thus help guiding periinterventional decision-making (e.g. regarding the termination of a long-lasting procedure and/or exclusion of major hemorrhage if a patient neurologically worsens).

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interests A. Fröhlich received speaker fees from Siemens Healthcare Forchheim, Germany. M. Wagner declares that there is a permanent scientific cooperation between Siemens Healthcare AG and the Institute of Neuroradiology of the University Hospital Frankfurt. C. Cognard is consultant/proctor for Stryker, Medtronic, Sequent, Microvention and Codman. A. Bonafé is consultant for Covidien and Stryker. J. Fiehler received lecture or consultancy fees from Acandis, MicroVention, Stryker, Sequent Medical, Codman, Boehringer Ingelheim, Covidien, Philips Healthcare, Siemens Healthcare and Penumbra. J.-H. Buhk received lecture or consultancy fees from Acandis, MicroVention, Stryker, Sequent Medical, Codman and Philips Healthcare. T. Schneider, T. Mahraun, J. Schroeder, P. Hoelter, J. Darcourt and S. Siemonsen declare that they have no conflict of interests.

Ethical standards All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

References

- Psychogios MN, Buhk JH, Schramm P, Xyda A, Mohr A, Knauth M. Feasibility of angiographic CT in peri-interventional diagnostic imaging: a comparative study with multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(7):1226–31.
- Kau T, Hauser M, Obmann SM, Niedermayer M, Weber JR, Hausegger KA. Flat detector angio-CT following intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: identification of hemorrhage and distinction from contrast accumulation due to blood-brain barrier disruption. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(9):1759–64.
- Arakawa H, Marks MP, Do HM, Bouley DM, Strobel N, Moore T, Fahrig R. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector C-arm CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):766–72.
- Payabvash S, Khan AA, Qureshi MH, Saeed O, Suri MF, Qureshi AI. Detection of Intraparenchymal hemorrhage after endovascular therapy in patients with acute Ischemic stroke using immediate postprocedural flat-panel computed tomography scan. *J Neuroimaging.* 2016;26(2):213–8.
- Yilmaz U, Walter S, Korner H, Papagiotou P, Roth C, Simgen A, Behnke S, Ragoschke-Schumm A, Fassbender K, Reith W. Peri-interventional subarachnoid hemorrhage during mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute stroke: a retrospective case-control study. *Clin Neuroradiol.* 2015;25(2):173–6.
- Yoon W, Jung MY, Jung SH, Park MS, Kim JT, Kang HK. Subarachnoid hemorrhage in a multimodal approach heavily weighted toward mechanical thrombectomy with solitaire stent in acute stroke. *Stroke.* 2013;44(2):414–9.
- Parrilla G, García-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamarro J, Carrión E, Hernández-Fernández F, Martín J, Hernández-Clares R, Morales A, Moreno A. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(9):1791–6.
- Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, Gonzalez NR, Tateshima S, Jahan R, Feng L, Miller C, Ali LK, Ovbieagle B, Kim D, Duckwiler GR, Viñuela F; UCLA Endovascular Stroke Therapy Investigators. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke.* 2010;41(12):2775–81.
- Rouchaud A, Pistocchi S, Blanc R, Engrand N, Bartolini B, Piotin M. Predictive value of flat-panel CT for haemorrhagic transformations in patients with acute stroke treated with thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(2):139–43.
- Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(4):876–81.
- Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, Urra X, Blasco J, Oleaga L, Chamorro Á. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: dual-energy computed tomographic study. *Stroke.* 2015;46(3):673–9.
- Antonacci MU, Mocco J, Bennett JA. New insight into transient contrast enhancement on computed tomography after endovascular treatment of stroke. *Interv Neuroradiol.* 2012;18(3):303–8.
- Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance. *Stroke.* 2001;32(9):2042–8.
- Schaefter PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000;217(2):331–45.
- Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke.* 2011;42(11):3323–8.
- Amano MR, Cooke DL, Vella M, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Hetts SW. Contrast staining on CT after DSA in ischemic stroke patients progresses to infarction and rarely hemorrhages. *Interv Neuroradiol.* 2014;20(1):106–15.
- Lummel N, Schulte-Altedorneburg G, Bernau C, Pfefferkorn T, Patzig M, Janssen H, Opherk C, Brückmann H, Linn J. Hyperattenuated intracerebral lesions after mechanical recanalization in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(2):345–51.
- Ghobrial GM, Nair AK, Dalyai RT, Jabbour P, Tjoumakaris SI, Dumont AS, Rosenwasser RH, Gonzalez LF. Contrast stasis on non-contrast computed tomography as a predictor of stroke postthrombolytic. *Neurosurg Focus.* 2011;30(6):E13.
- Kim JT, Heo SH, Cho BH, Choi SM, Lee SH, Park MS, Yoon W, Cho KH. Hyperdensity on non-contrast CT immediately after intra-arterial revascularization. *J Neurol.* 2012;259(5):936–43.
- Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DC. Arteries of the insula. *J Neurosurg.* 2000;92(4):676–87.
- Cheng B, Golsari A, Fiehler J, Rosenkranz M, Gerloff C, Thomalla G. Dynamics of regional distribution of ischemic lesions in middle cerebral artery trunk occlusion relates to collateral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(1):36–40.
- Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH Jr. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1982;13(3):339–46.
- Koga M, Reutens DC, Wright P, Phan T, Markus R, Pedreira B, Fitt G, Lim I, Donnan GA. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke.* 2005;36(10):2132–7.
- Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochondanguy H, Sachinidis J, Howells DW, Donnan GA. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol.* 2004;56(5):695–701.
- Goldberg MP, Ransom BR. New light on white matter. *Stroke.* 2003;34(2):330–2.

Darstellung der Publikation

Das klinische Syndrom des Schlaganfalls beschreibt einen plötzlich einsetzenden fokalen Funktionsverlust des Gehirns. Hauptursache für einen Infarkt ist zu 80 - 85 % eine Ischämie mit zerebraler Minderperfusion und Gewebehypoxie als Folge thrombembolischer, mikroangiopathischer und hämodynamischer Mechanismen. Zu 15 - 20 % sind intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen ursächlich für einen Schlaganfall (Masuhr and Neumann, 2007, Veltkamp et al., 2012).

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und der Hauptgrund für lebenslange Behinderungen im Erwachsenenalter sowie die zweithäufigste Todesursache weltweit (Grysiewicz et al., 2008).

Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland 350/100.000 Einwohner pro Jahr. Neben den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter und genetischer Disposition sind die wichtigsten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht, Bewegungsmangel und der Konsum von Tabak sowie Alkohol (Donnan et al., 2008, Zhang et al., 2012).

Die Periodenprävalenz des Schlaganfalls in Deutschland beträgt in der Altersgruppe von 40 - 79 Jahren insgesamt 2900/100.000 Einwohner und steigt mit zunehmendem Alter weiter an. Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung in Deutschland ist in den kommenden Jahren noch mit einer Zunahme der Gesamtzahlen von Schlaganfällen zu rechnen (Busch et al., 2013, Truelsen et al., 2006, Foerch et al., 2008).

Auch bei frühzeitiger Diagnosestellung und sofortigem Therapiebeginn verstirbt ein Drittel der Betroffenen innerhalb der ersten 12 Monate nach einem ischämischen Schlaganfall an den Komplikationen des Infarktes, wobei Koma, Hirnödem, Pneumonie, Lungenarterienembolie und die symptomatische Epilepsie am häufigsten sind (Kumar et al., 2010, Zhang et al., 2014). Bei einem weiteren Drittel erfolgt eine erneute stationäre Aufnahme in dem oben genannten Zeitraum (Fonarow et al., 2011).

Eine der wichtigsten apparativen Untersuchungen bei der Diagnostik eines Schlaganfalls ist die kraniale Multidetektor-Computertomographie (cCT). Sie dient der Differenzierung der Schlaganfall-Ätiologie; vor allem aber dem verlässlichen Ausschluss einer Blutung vor Beginn einer intravenösen Lysetherapie im Falle einer Ischämie. Die große Verfügbarkeit und schnelle Durchführbarkeit bei hoher Spezifität für die Erkennung von Infarktfrühzeichen sind von ausschlaggebender Bedeutung (Chalela et al., 2007). Thrombembolische Verschlüsse der großen extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße bei einem ischämischen Infarkt können mittels CT-Angiographie sicher erfasst werden (Nabavi and Ringelstein, 2005).

Als weiteres Verfahren hat sich die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) in der Schlaganfalldiagnostik etabliert. Durch eine höhere örtliche Auflösung und

der besseren Sensitivität bei der Detektion ischämischer Läsionen ist das cMRT in der Frühphase der Diagnostik dem cCT überlegen (Fiebach et al., 2002, Piliszek et al., 2016).

Zur vollständigen Schlaganfalldiagnostik im cMRT gehört die Aufnahme einer diffusionsgewichteten Sequenz (DWI), einer Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), einer blutungssensitiven Sequenz (Gradientenecho) sowie die Durchführung einer Perfusionsuntersuchung und einer Angiographie. In der DWI kann ein Infarktareal schon wenige Minuten nach Ischämiebeginn detektiert werden (Moseley et al., 1990). Die DWI misst die Molekularbewegung von Wassermolekülen im Extrazellulärraum. Diffusionsstörungen, die z.B. als Folge eines zytotoxischen Ödems im Rahmen einer Ischämie auftreten, beruhen auf einer verminderten freien Diffusion von Wassermolekülen und erscheinen in der DWI-Sequenz auf Bildern mit starker Diffusionsgewichtung (b-1000 Bildern) hyperintens. Die Diffusionsstörung kann durch die Messung der ADC-Werte (Apparent Diffusion Coefficient) quantifiziert werden. In der ADC-Karte sind die tatsächlichen Diffusionsstörungen als hypointense Areale sichtbar (Allen et al., 2012, Kreusch, 2012). Die Durchführung der oben genannten cMRT-Sequenzen benötigt durchschnittlich 10-15 Minuten (Sunshine et al., 1999).

Für Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, klinisch relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellem Gefäßverschluss ist bei einer mechanischen Thrombektomie bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome gegenüber der alleinigen medikamentösen Lysetherapie ein gesundheitlicher Vorteil erwiesen (Fiehler et al., 2016).

Die kürzlich vorgestellten Teilergebnisse der DAWN-Studie (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) zeigen für selektierte Patienten sogar einen Effekt bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn (Nogueira et al., 2017).

Zur schnellen postinterventionellen Untersuchung von Schlaganfallpatienten nach mechanischer Thrombektomie stellt neben der cCT die angiographische native Flachbilddetektor-Computertomographie (FP-CT) eine verlässliche Untersuchungsmethode dar (Arakawa et al., 2008, Kau et al., 2014, Payabvash et al., 2016, Psychogios et al., 2010). Da diese mit dem C-Bogen der Angiographieanlage durchgeführt wird, kann das FP-CT direkt nach erfolgter Thrombektomie ohne zusätzlichen Patiententransport stattfinden.

Ein häufiges Phänomen bei Patienten nach endovaskulärer Rekanalisationstherapie sind peri- oder postinterventionelle intraparenchymale und/oder subarachnoidale Hyperdensitäten (IPH) (Parrilla et al., 2012, Payabvash et al., 2016, Rouchaud et al., 2014, Shi et al., 2010, Yilmaz et al., 2015, Yoon et al., 2004). IPH repräsentieren in den meisten Fällen vorübergehende Kontrastmittelextravasate, welche im cCT 24 Stunden nach dem endovaskulären Eingriff nicht mehr zur Darstellung kommen. In selteneren Fällen handelt sich um eine Blutung (Kau et al., 2014, Renu et al., 2015, Yoon et al., 2013).

Mögliche Pathomechanismen, welche zur Extravasation von Kontrastmittel führen, sind der ischämisch induzierte Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und

der Basallamina, die Zerstörung der BHS durch Chemotoxizität, Reperfusionsverletzungen als Folge der Rekanalisation oder eine gestörte Autoregulation/ Luxusperfusion. Deshalb kann angenommen werden, dass sowohl transiente, als auch persistierende IPH sich innerhalb des Infarktkerns manifestieren. Es gibt jedoch nur wenige Studien, welche diesen Zusammenhang genauer untersucht haben (Antonucci et al., 2012, Nakano et al., 2001).

Das primäre Ziel unserer Studie war es, den Zusammenhang zwischen der DWI in der cMRT und den IPH im FP-CT nach mechanischer Thrombektomie zu ermitteln (Schaefer et al., 2000).

Als sekundäres Ziel sollten die Charakteristika von Patienten, bei denen sich zwischen der Lokalisation des Infarktes in der DWI und den IPH Unterschiede zeigen, herausgestellt werden.

Hierzu sollte die folgende Hypothese überprüft werden:

Die IPH im FP-CT liegt hauptsächlich innerhalb der DWI-Läsion und ist somit Ausdruck der bereits stattgehabten ischämischen Veränderungen.

Material und Methoden

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2015 wurden die FP-CT Untersuchungen von fünf Universitätskliniken (Hamburg, Frankfurt am Main, Erlangen, Montpellier und Toulouse) gesichtet. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte, wenn

1. Im präinterventionell durchgeföhrten cMRT mit DWI-Sequenz ein akuter ischämischer Infarkt diagnostiziert wurde,
2. Das FP-CT unmittelbar nach mechanischer Thrombektomie erfolgte und
3. Mindestens eine IPH im FP-CT nachweisbar war.

Die nach 24 Stunden durchgeföhrten Kontrollbildgebungen (cCT oder cMRT) wurden zusätzlich gesichtet. Patienten mit starken Bewegungsartefakten im cMRT oder FP-CT wurden ausgeschlossen.

Insgesamt erfüllten 27 Patienten die oben genannten Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen (Hamburg (n=8), Erlangen (n=6), Montpellier (n=5), Toulouse (n=5) und Frankfurt am Main (n=3)).

Bildgebung:

Die von den fünf Universitätskliniken verwendenden Geräte für cMRT und FP-CT, sowie die unterschiedlichen technischen Aufnahmeparameter sind in Tabelle 1 der veröffentlichten Publikation dargestellt (Schneider et al., 2016). Alle verwendenden FP-CT Geräte nutzen zur Bildaufnahme einen um den im Isozentrum platzierten Patienten rotierenden C-Bogen. Die erstellten FP-CT Aufnahmen wurden in der zugehörigen Workstation mit standardisierten Parametern zur Korrektur der Strahlenaufhärtung und von Trunkierungssartefakten rekonstruiert und nachverarbeitet.

Bildanalyse:

Die aus den DWI- und den FP-CT Bildserien gewonnenen Datensätze aller Patienten wurden in den Analyze-Workspace (Analyze Software Package 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, NY) geladen und mit FSL (v4.0.1, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) nicht-linear co-registriert. DWI-Läsionen wurden als hyperintense Areale auf b1000-Bildern mit korrespondierender Hypointensität im ADC-Bild definiert; FP-CT Läsionen als parenchymale oder kortikale Hyperdensitäten. Die Segmentierung der entsprechenden Läsionen erfolgte auf jeder Schicht durch einen Untersucher. Um diesen hinsichtlich Lokalisation und Größe der Läsionen zu verblinden, wurden zuerst alle FP-CT- und im Anschluss daran alle DWI-Bildserien segmentiert.

Da Bearbeitungsfehler dabei nicht komplett ausgeschlossen werden konnten (technische Unterschiede von FP-CT und DWI, unterschiedlicher Aufnahmezeitpunkt von cMRT und FP-CT mit potentiellen zwischenzeitlichen Veränderungen des intrakraniellen Drucks), erfolgte eine visuelle Beurteilung der Überschneidungen der Läsionen von zwei unabhängigen Untersuchern. Bei Divergenz der ersten beiden Untersucher wurde eine endgültige Entscheidung bezüglich der Lokalisation der Hyperdensitäten im FP-CT in Beziehung zur DWI-Läsion durch einen dritten Untersucher getroffen. Wenn notwendig erfolgte eine manuelle Korrektur der Segmentierung. Basierend auf den markierten Arealen wurden die Volumina für die DWI-Läsionen und die FP-CT-Hyperdensitäten sowie deren Überlappung berechnet. Blut in der 24-Stunden Kontrollbildgebung wurde in der konventionellen Computertomographie als Region persistierender Hyperdensität bzw. pathologischer Suszeptibilitätsartefakte im cMRT definiert.

Statistische Analyse:

Zur Datenanalyse wurde das Programm IBM® SPSS Statistics® Version 20 (IBM® 2011, Armonk, NY) verwendet.

Zum Gruppenvergleich (siehe Ergebnisteil) wurde der Kruskal-Wallis Test für folgende Parameter durchgeführt:

1. National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS),
2. Zeitfenster vom Symptombeginn bis zur Durchführung der DWI und FP-CT,
3. Zeitintervall von der DWI bis zur FP-CT,
4. Durchleuchtungszeit während der mechanischen Thrombektomie sowie
5. DWI-/ FP-CT-Läsionsgröße.

Der Pearson-Korrelationkoeffizient diente der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der DWI- und FP-CT-Läsionsgröße innerhalb der beiden Gruppen. Zum Vergleich des Vorliegens von Blut in der 24 Stunden-Kontrollbildgebung zwischen den Patientengruppen nutzten wir den χ^2 -Test.

Ergebnisse

Die ausführlichen Studienresultate sind in Tabelle 2 der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation aufgeführt (Schneider et al., 2016). Die wichtigsten Ergebnisse sind hier kurz zusammengefasst.

Von 27 Patienten erlitten 8 einen Wake-Up-Stroke (unbekannter Symptombeginn bei einem Schlaganfallereignis während des Schlafes). Der mittlere NIHSS bei Aufnahme im Krankenhaus betrug 18 ± 4.5 (Intervall 5-24). Drei Patienten waren bei Ankunft im Krankenhaus bereits intubiert, weshalb der NIHSS nicht erhoben werden konnte.

Der häufigste Verschlusstyp war ein Verschluss der Arteria cerebri media (ACM), n=13. Bei 10 Patienten lag ein Verschluss der Arteria carotis interna mit (n=6) oder ohne (n=4) Verschluss der ACM vor. Bei einem Patienten lag ein kombinierter Verschluss der Arteria cerebri anterior und der ACM vor. In drei Fällen zeigte sich ein Verschluss der Arteria basilaris.

Bei Patienten außerhalb einer Wake-Up-Situation betrug die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Durchführung des FP-CT $5:44 \pm 1:41$ (Stunden:Minuten, Zeitintervall 3:33-9:05). Hiervon ausgenommen wurde ein Patient, bei dem der Verschluss der Arteria basilaris erst verzögert diagnostiziert wurde (Zeitintervall von > 24 Stunden).

Als routinemäßige 24 Stunden-Kontrolluntersuchung wurde entweder ein cCT (n=24) oder ein cMRT (n=2) durchgeführt. Bei einem Patienten war diese nicht verfügbar. In 14/24 untersuchten Patienten mittels cCT und 1/2 cMRT-Patienten wurden in der Bildgebung Blutabbauprodukte nachgewiesen, jedoch gab es keinen Nachweis einer großen bzw. symptomatischen Blutung.

Nach Analyse der Überlappung von DWI- und FP-CT-Läsionen zeigten sich zwei unterschiedliche Muster:

1. Die IPH entsprach (entweder partiell oder vollständig) der DWI-Läsion ($\text{IPH} \leq \text{DWI}$, n=24) oder
2. Die IPH- überschritt die DWI-Läsion ($\text{IPH} > \text{DWI}$, n=3).

IPH traten vor allem innerhalb der grauen Substanz auf (n=27/27, 100%). Die weiße Substanz war zu 29,6% (n=8/27) betroffen. Beteiligte Areale der grauen Substanz waren die Basalganglien (n=19/27, 70,3%), die Insel (n=12/27, 44,4%), der Cortex (n=7/27, 25,9%) und der Thalamus (n=1/27, 3,7%). Eine isolierte IPH der weißen Substanz im FP-CT konnten wir nicht nachweisen.

Patienten der Gruppe $\text{IPH} \leq \text{DWI}$ hatten sowohl Verschlüsse des vorderen als auch des hinteren Stromgebietes, wohingegen bei Patienten der Gruppe $\text{IPH} > \text{DWI}$ das Infarktareal ausschließlich im vorderen Stromgebiet lag.

Bei 2/3 Patienten der Gruppe IPH > DWI konnte in der 24 Stunden-Kontrolluntersuchung kein Blut nachgewiesen werden. In diesen beiden Fällen war das über die DWI hinausgehende IPH-Infarktareal deutlich demarkiert. Bei dem dritten IPH > DWI-Patienten war im Bereich der IPH eine Hyperdensität/persistierende Blutprodukte im cCT nachzuweisen. Kein Unterschied konnte zwischen IPH ≤ DWI und IPH > DWI bezüglich des Auftretens von Blut in der cCT- oder cMRT-Kontrolle nach 24 Stunden gezeigt werden.

Einen höheren TICI-Grad gab es bei IPH ≤ DWI-Patienten (TICI 3: n=3/23, TICI 2b: n=9/23) und der IPH > DWI-Gruppe (TICI 3: n=2/3, TICI 2b: n=1/3). Im Gegensatz dazu gab es niedrigere TICI-Grade nur in der IPH ≤ DWI-Gruppe (2a: n=7/23, TICI 1: n=3/23, TICI 0: n=1/23).

Zwischen den Gruppen gab es weder einen signifikanten Unterschied im NIHSS, Zeitintervall zwischen Symptombeginn und FP-CT, noch in der Zeit zwischen DWI und FP-CT und der Durchleuchtungszeit. Ebenfalls ergab sich kein Zusammenhang zwischen der DWI- und IPH-Läsionsgröße von IPH ≤ DWI- und IPH > DWI-Patienten.

Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass sich IPH nach mechanischer Thrombektomie bei 89% der Patienten vollständig im Bereich der initialen Diffusionsstörung befinden, welche mutmaßlich dem Areal eines finalen Infarktes entspricht (Schaefer et al., 2000). Dieses Ergebnis ist gut mit dem pathophysiologischen Konzept des ischämischen Schlaganfalls zu vereinbaren: bei unzureichendem Sauerstoff- und Glukosestoffwechsel verliert die BHS ihre Funktion und bricht zusammen (Yang and Rosenberg, 2011). Prinzipiell ist vorstellbar, dass Kontrastmittelextravasationen sowohl vor (z.B. bei unvollständigem Verschluss der Arterie) als auch nach endovaskulärer Rekanalisation auftreten. Wir nehmen deshalb an, dass IPH im FP-CT das minimale endgültige Infarktvolumen repräsentieren.

Bei 11% der Patienten überschritten die IPH die initiale DWI-Läsion. In der Kontrollbildgebung nach 24 Stunden konnte bei 2/3 Patienten ein Infarkt im Bereich der Diffusionsstörung sowie der IPH nachgewiesen werden. Das unterstützt die Hypothese, dass IPH sich nur in ischämischen Arealen entwickeln, auch wenn initial dort keine Diffusionsstörung sichtbar war. Denkbare Mechanismen dabei sind die Ausdehnung des Infarktareales im Zeitintervall zwischen cMRT und Durchführung des FP-CT oder auch eine periinterventionelle Thrombusfragmentierung mit Embolisation nach peripher. Bei einem Patienten persistierten die IPH nach 24 Stunden, sodass hinsichtlich des finalen Infarktareals keine sichere Aussage getroffen werden konnte.

Unsere Ergebnisse werden durch mehrere frühere Studien unterstützt. Antonucci et al. konnten zeigen, dass zwischen Arealen mit verminderter zerebralen Blutvolumen in den Perfusionsaufnahmen vor Thrombektomie, den IPH nach 24 Stunden und den cMRT-Untersuchungen einigen Tagen nach Rekanalisation ein

örtlicher Zusammenhang besteht (Antonucci et al., 2012). Weiterhin wiesen fünf Patienten aus der Studie von Parrilla et al. 48 – 72 Stunden nach mechanischer Rekanalisation im cCT Infarkte in Regionen mit vormaligen IPH auf (Parrilla et al., 2012). Amans et al. zeigten in ihrer Studie, dass 31/36 Patienten (86%) im ersten Kontroll-cCT nach Intervention einen Infarkt in dem zuvor kontrastmittelaufnehmenden Parenchym hatten (Amans et al., 2014). Lummel et al. und Ghobrial et al. konnten nachweisen, dass das endgültige Infarktvolumen bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall in der Kontrollbildgebung die Größe der IPH überschritt (Ghobrial et al., 2011, Lummel et al., 2014).

Wir konnten weiterhin zeigen, dass zwischen dem Nachweis von Blutprodukten in der Kontrollbildgebung nach 24 Stunden bei Patienten beider Gruppen ($\text{IPH} \leq \text{DWI}$ und $\text{IPH} > \text{DWI}$) kein Zusammenhang besteht. Insgesamt zeigten mehr als 50% der Patienten (14/23 mit $\text{IPH} \leq \text{DWI}$ und 1/3 mit $\text{IPH} > \text{DWI}$) persistierende Blutprodukte nach 24 Stunden, große bzw. symptomatische Blutungen konnten aber nicht nachgewiesen werden. Ob das Vorhandensein von IPH in den Verlaufsbildgebungen mit dem Auftreten späterer symptomatischer Blutungen assoziiert ist oder nicht, ist noch nicht abschließend geklärt (Ghobrial et al., 2011, Kim et al., 2012, Lummel et al., 2014, Nakano et al., 2001, Parrilla et al., 2012, Renu et al., 2015, Rouchaud et al., 2014, Yoon et al., 2013).

IPH zeigten sich häufiger in der grauen Substanz als in der weißen Substanz. Das ist höchstwahrscheinlich durch die große Anzahl an ACM-Verschlüssen und den daraus folgenden Okklusionen der Arteriae lenticulostriatae (Versorgung der Basalganglien) und den Ästen der M2 (Versorgung der Insel) zu erklären (Cheng et al., 2011, Ture et al., 2000). Isolierte IPH in der weißen Substanz, welche mutmaßlich weniger ischämiesuszeptibel ist, fanden wir nicht (Falcao et al., 2004, Goldberg and Ransom, 2003, Koga et al., 2005, Marcoux et al., 1982).

Unsere Daten sprechen dafür, dass IPH das minimale endgültige Infarktvolumen zu einem bestimmten Zeitpunkt repräsentieren. Dieses Wissen kann dem Thrombektomeur bei der periinterventionellen Entscheidungsfindung helfen, insbesondere bei langwierigen Eingriffen und bei Patienten in Vollnarkose.

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen. Durch die geringe Zahl an eingeschlossenen Patienten und die inhomogenen Gruppengrößen könnten unsere Korrelationsanalysen verfälscht worden sein. Ob Patienten mit $\text{IPH} > \text{DWI}$ immer einen Schlaganfall im vorderen Stromgebiet und höhere TICI-Grade hatten, müsste in zukünftigen Studien überprüft werden. Weiterhin gab es technische und prozedurale Unterschiede zwischen den verschiedenen Kliniken, wie z.B. verschiedene cMRT-Protokolle, Stentriever, sowie die postinterventionelle Patientenversorgung. Zudem wurden vorbestehende Therapien mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern im Rahmen der Studie nicht erfasst. Das retrospektive Design der Studie könnte zudem einen Verzerrungseffekt hinsichtlich der Patientenauswahl verursacht haben, da ein postinterventionelles FP-CT nicht standardmäßig bei allen Schlaganfallpatienten in den teilnehmenden Kliniken durchgeführt wurde.

Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass durch Kontrastmittel verursachte Hyperdensitäten im FP-CT nach mechanischer Thrombektomie ausschließlich in den Bereichen nachweisbar waren, welche innerhalb der initialen Diffusionsstörung oder der Penumbra lagen.

Mutmaßlich repräsentieren IPH im frühen FP-CT das minimale endgültige Infarktvolumen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Dieses Wissen kann dem Operateur helfen, periinterventionelle Entscheidungen zu treffen, z. B. bezüglich der Beendigung eines langwierigen Eingriffes oder dem Ausschluss einer größeren Blutung im Falle einer neurologischen Verschlechterung eines Patienten.

Conclusion

In conclusion, we showed that contrast medium-related hyperattenuations on FP-CT following mechanical thrombectomy only occurred within areas belonging to the initial DWI infarct core or areas prone to infarction within the penumbra.

The presence of IPH on FP-CT likely represents the minimum final infarct volume at a certain time point and may thus help guiding periinterventional decision-making (e. g. regarding the termination of a long-lasting procedure and/or exclusion of major hemorrhage if a patient neurologically deteriorates).

Literaturverzeichnis

- ALLEN, L. M., HASSO, A. N., HANDWERKER, J. & FARID, H. 2012. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*, 32, 1285-97; discussion 1297-9.
- AMANS, M. R., COOKE, D. L., VELLA, M., DOWD, C. F., HALBACH, V. V., HIGASHIDA, R. T. & HETTS, S. W. 2014. Contrast staining on CT after DSA in ischemic stroke patients progresses to infarction and rarely hemorrhages. *Interv Neuroradiol*, 20, 106-15.
- ANTONUCCI, M. U., MOCCO, J. & BENNETT, J. A. 2012. New insight into transient contrast enhancement on computed tomography after endovascular treatment of stroke. *Interv Neuroradiol*, 18, 303-8.
- ARAKAWA, H., MARKS, M. P., DO, H. M., BOULEY, D. M., STROBEL, N., MOORE, T. & FAHRIG, R. 2008. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector C-arm CT. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 766-72.
- BUSCH, M. A., SCHIENKIEWITZ, A., NOWOSSADECK, E. & GOSSWALD, A. 2013. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 656-60.
- CHALELA, J. A., KIDWELL, C. S., NENTWICH, L. M., LUBY, M., BUTMAN, J. A., DEMCHUK, A. M., HILL, M. D., PATRONAS, N., LATOUR, L. & WARACH, S. 2007. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 369, 293-8.
- CHENG, B., GOLSARI, A., FIEHLER, J., ROSENKRANZ, M., GERLOFF, C. & THOMALLA, G. 2011. Dynamics of regional distribution of ischemic lesions in middle cerebral artery trunk occlusion relates to collateral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31, 36-40.
- DONNAN, G. A., FISHER, M., MACLEOD, M. & DAVIS, S. M. 2008. Stroke. *Lancet*, 371, 1612-23.
- FALCAO, A. L., REUTENS, D. C., MARKUS, R., KOGA, M., READ, S. J., TOCHON-DANGUY, H., SACHINIDIS, J., HOWELLS, D. W. & DONNAN, G. A. 2004. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*, 56, 695-701.
- FIEBACH, J. B., SCHELLINGER, P. D., JANSEN, O., MEYER, M., WILDE, P., BENDER, J., SCHRAMM, P., JUTTLER, E., OEHLER, J., HARTMANN, M., HAHNEL, S., KNAUTH, M., HACKE, W. & SARTOR, K. 2002. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*, 33, 2206-10.

FIEHLER, J., COGNARD, C., GALLITELLI, M., JANSEN, O., KOBAYASHI, A., MATTLE, H. P., MUIR, K. W., MAZIGHI, M., SCHALLER, K. & SCHELLINGER, P. D. 2016. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*, 11, 701-16.

FOERCH, C., MISSELWITZ, B., SITZER, M., STEINMETZ, H., NEUMANN-HAEFELIN, T. & HESSE STROKE STUDY, G. 2008. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztbl Int*, 105, 467-73.

FONAROW, G. C., SMITH, E. E., REEVES, M. J., PAN, W., OLSON, D., HERNANDEZ, A. F., PETERSON, E. D., SCHWAMM, L. H., GET WITH THE GUIDELINES STEERING, C. & HOSPITALS 2011. Hospital-level variation in mortality and rehospitalization for medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Stroke*, 42, 159-66.

GHOBRIAL, G. M., NAIR, A. K., DALYAI, R. T., JABBOUR, P., TJOUMAKARIS, S. I., DUMONT, A. S., ROSENWASSER, R. H. & GONZALEZ, L. F. 2011. Contrast stasis on noncontrast computed tomography as a predictor of stroke postthrombolysis. *Neurosurg Focus*, 30, E13.

GOLDBERG, M. P. & RANSOM, B. R. 2003. New light on white matter. *Stroke*, 34, 330-2.

GRYSIEWICZ, R. A., THOMAS, K. & PANDEY, D. K. 2008. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*, 26, 871-95, vii.

KAU, T., HAUSER, M., OBMANN, S. M., NIEDERMAYER, M., WEBER, J. R. & HAUSEGGER, K. A. 2014. Flat detector angio-CT following intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: identification of hemorrhage and distinction from contrast accumulation due to blood-brain barrier disruption. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35, 1759-64.

KIM, J. T., HEO, S. H., CHO, B. H., CHOI, S. M., LEE, S. H., PARK, M. S., YOON, W. & CHO, K. H. 2012. Hyperdensity on non-contrast CT immediately after intra-arterial revascularization. *J Neurol*, 259, 936-43.

KOGA, M., REUTENS, D. C., WRIGHT, P., PHAN, T., MARKUS, R., PEDREIRA, B., FITT, G., LIM, I. & DONNAN, G. A. 2005. The existence and evolution of diffusion-perfusion mismatched tissue in white and gray matter after acute stroke. *Stroke*, 36, 2132-7.

KREUSCH, A. 2012. Mechanische Rekanalisation bei akutem ischämischen Schlaganfall durch Aspirationsthrombektomie mit dem Penumbra System. *Med. Dissertation. Universität Göttingen*.

KUMAR, S., SELIM, M. H. & CAPLAN, L. R. 2010. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*, 9, 105-18.

LUMMEL, N., SCHULTE-ALTENDORNEBURG, G., BERNAU, C., PFEFFERKORN, T., PATZIG, M., JANSSEN, H., OPHERK, C., BRUCKMANN, H. & LINN, J. 2014. Hyperattenuated intracerebral lesions after mechanical recanalization in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35, 345-51.

MARCOUX, F. W., MORAWETZ, R. B., CROWELL, R. M., DEGIROLAMI, U. & HALSEY, J. H., JR. 1982. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 13, 339-46.

MASUHR, K. F. & NEUMANN, M. 2007. *Duale Reihe Neurologie, 6. Auflage*, Thieme Verlag, Stuttgart, Seite 388.

MOSELEY, M. E., KUCHARCZYK, J., MINTOROVITCH, J., COHEN, Y., KURHANEWICZ, J., DERUGIN, N., ASGARI, H. & NORMAN, D. 1990. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*, 11, 423-9.

NABAVI, D. G. N. & RINGELSTEIN, E. B. 2005. Initialdiagnostik beim akuten ischämischenischämischen Hirninsult. *Deutsches Ärzteblatt*, 45, A3111-A3120.

NAKANO, S., ISEDA, T., KAWANO, H., YONEYAMA, T., IKEDA, T. & WAKISAKA, S. 2001. Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance. *Stroke*, 32, 2042-8.

NOGUEIRA, R. G., JADHAY, A. P., HAUSSEN, D. C., BONAFE, A., BUDZIK, R. F., Bhuvan, P., YAVAGAL, D. R., RIBO, M., COGNARD, C., HANEL, R. A., SILA, C. A., HASSAN, A. E., MILLAN, M., LEVY, E. I., MITCHELL, P., CHEN, M., ENGLISH, J. D., SHAH, Q. A., SILVER, F. L., PEREIRA, V. M., MEHTA, B. P., BAXTER, B. W., ABRAHAM, M. G., CARDONA, P., VEZNEDAROGLU, E., HELLINGER, F. R., FENG, L., KIRMANI, J. F., LOPES, D. K., JANKOWITZ, B. T., FRANKEL, M. R., COSTALAT, V., VORA, N. A., YOO, A. J., MALIK, A. M., FURLAN, A. J., RUBIERA, M., AGHAEBRAHIM, A., OLIVOT, J. M., TEKLE, W. G., SHIELDS, R., GRAVES, T., LEWIS, R. J., SMITH, W. S., LIEBESKIND, D. S., SAVER, J. L., JOVIN, T. G. and INVESTIGATORS, 2017. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*.

PARRILLA, G., GARCIA-VILLALBA, B., ESPINOSA DE RUEDA, M., ZAMARRO, J., CARRION, E., HERNANDEZ-FERNANDEZ, F., MARTIN, J., HERNANDEZ-CLARES, R., MORALES, A. & MORENO, A. 2012. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33, 1791-6.

PAYABVASH, S., KHAN, A. A., QURESHI, M. H., SAEED, O., SURI, M. F. & QURESHI, A. I. 2016. Detection of Intraparenchymal Hemorrhage After Endovascular Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Using Immediate Postprocedural Flat-Panel Computed Tomography Scan. *J Neuroimaging*, 26, 213-8.

PILISZEK, A., WITKOWSKI, G., SKLINDA, K., SZARY, C., RYGLEWICZ, D., DOROBEK, M. & WALECKI, J. 2016. Comprehensive imaging of stroke - Looking for the gold standard. *Neurol Neurochir Pol*, 50, 241-50.

PSYCHOGIOS, M. N., BUHK, J. H., SCHRAMM, P., XYDA, A., MOHR, A. & KNAUTH, M. 2010. Feasibility of angiographic CT in peri-interventional diagnostic imaging: a comparative study with multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31, 1226-31.

RENU, A., AMARO, S., LAREDO, C., ROMAN, L. S., LLULL, L., LOPEZ, A., URRA, X., BLASCO, J., OLEAGA, L. & CHAMORRO, A. 2015. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: dual-energy computed tomographic study. *Stroke*, 46, 673-9.

ROUCHAUD, A., PISTOCCHI, S., BLANC, R., ENGRAND, N., BARTOLINI, B. & PIOTIN, M. 2014. Predictive value of flat-panel CT for haemorrhagic transformations in patients with acute stroke treated with thrombectomy. *J Neurointerv Surg*, 6, 139-43.

SCHAEFER, P. W., GRANT, P. E. & GONZALEZ, R. G. 2000. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*, 217, 331-45.

SCHNEIDER, T., MAHRAUN, T., SCHROEDER, J., FROLICH, A., HOELTER, P., WAGNER, M., DARCOURT, J., COGNARD, C., BONAFE, A., FIEHLER, J., SIEMONSEN, S. & BUHK, J. H. 2016. Intraparenchymal Hyperattenuations on Flat-Panel CT Directly After Mechanical Thrombectomy are Restricted to the Initial Infarct Core on Diffusion-Weighted Imaging. *Clin Neuroradiol*.

SHI, Z. S., LIEBESKIND, D. S., LOH, Y., SAVER, J. L., STARKMAN, S., VESPA, P. M., GONZALEZ, N. R., TATESHIMA, S., JAHAN, R., FENG, L., MILLER, C., ALI, L. K., OVBIAGELE, B., KIM, D., DUCKWILER, G. R. & VINUELA, F. 2010. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke*, 41, 2775-81.

SUNSHINE, J. L., TARR, R. W., LANZIERI, C. F., LANDIS, D. M., SELMAN, W. R. & LEWIN, J. S. 1999. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology*, 212, 325-32.

TRUELSEN, T., PIECHOWSKI-JOZWIAK, B., BONITA, R., MATHERS, C., BOGOUSSLAVSKY, J. & BOYSEN, G. 2006. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*, 13, 581-98.

TURE, U., YASARGIL, M. G., AL-MEFTY, O. & YASARGIL, D. C. 2000. Arteries of the insula. *J Neurosurg*, 92, 676-87.

VELTKAMP, R., FIEHLER, J., GROND, M., HACKE, W., JUNGEHÜLSING, J., LANG, W., MATTLE, H. P., NABAVI, D., RÖTHER, J., SEIFERT, V. & WEIMAR, C. 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. <https://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls> [Stand: 22.03.2017, 11:32].

YANG, Y. & ROSENBERG, G. A. 2011. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*, 42, 3323-8.

YILMAZ, U., WALTER, S., KORNER, H., PAPANAGIOTOU, P., ROTH, C., SIMGEN, A., BEHNKE, S., RAGOSCHKE-SCHUMM, A., FASSBENDER, K. & REITH, W. 2015. Peri-interventional Subarachnoid Hemorrhage During Mechanical Thrombectomy with stent retrievers in Acute Stroke: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Neuroradiol*, 25, 173-6.

YOON, W., JUNG, M. Y., JUNG, S. H., PARK, M. S., KIM, J. T. & KANG, H. K. 2013. Subarachnoid hemorrhage in a multimodal approach heavily weighted toward mechanical thrombectomy with solitaire stent in acute stroke. *Stroke*, 44, 414-9.

YOON, W., SEO, J. J., KIM, J. K., CHO, K. H., PARK, J. G. & KANG, H. K. 2004. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 35, 876-81.

ZHANG, S., HE, W. B. & CHEN, N. H. 2014. Causes of death among persons who survive an acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14, 467.

ZHANG, Y., CHAPMAN, A. M., PLESTED, M., JACKSON, D. & PURROY, F. 2012. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*, 2012, 436125.

Erklärung des Eigenanteils

- Erstellen der Datenbank
 - Auswertung der gesammelten Daten zusammen mit Co Autorin Schneider
 - Literaturrecherche
 - Schreiben der Publikation zusammen mit den Co-Autoren
 - Reviewprozess
 - Verfassen der Doktorarbeit
- T.

Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Jan-Hendrik Buhk für die Überlassung des spannenden Themas und die Unterstützung während der Erstellung meiner Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Tanja Schneider für Ihre kontinuierliche Unterstützung und die herausragenden Betreuung während der Erstellung der Dissertation. Durch Ihre Hilfe, insbesondere bei der Datenauswertung, hat Sie die Realisierung dieser Arbeit erst ermöglicht.

Für die Beratung bei neurologischen Fachfragen und die Korrektur der schriftlichen Ausarbeitung meiner Dissertation danke ich Herrn Dr. med. Julian Schröder.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner Frau Claudia und meinem Sohn Jan, die während der Erstellung der Dissertation oft auf meine Anwesenheit verzichten mussten. Ihre Geduld und ihr Rückhalt haben auch in schwierigen Zeiten zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen.

Mein abschließender Dank gilt meiner Mutter Angela, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht hat.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: