

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

(Prof. Dr. med. M. Knauth)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Anwendbarkeit des Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) anhand multimodaler CT-Bildgebung in der Schlaganfallfrühdiagnostik und dessen Fähigkeit zur Vorhersage des klinischen Behandlungsergebnisses für Patienten, welche durch Thrombusextraktion durch Aspiration behandelt werden.

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lars Reinhardt

aus

Düsseldorf

Göttingen 2016

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

2. Berichterstatter/in: PD Dr. Bawarjan Schatlo

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2016

Inhaltsverzeichnis	i-iii
Abkürzungsverzeichnis	i
1. Einleitung.....	1
1.1 Der Schlaganfall	1
1.1.1 Nomenklatur und Definition.....	1
1.1.2 Arten des Schlaganfalls.....	2
1.1.3 Epidemiologie des Schlaganfalls.....	3
1.1.4 Anatomie der intrazerebralen GefäÙe.....	4
1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf akuten Schlaganfall.....	5
1.3 Bildgebende Methoden in der Schlaganfalldiagnostik.....	5
1.3.1 Die Computertomografie	6
1.3.1.1 Aufbau eines Computertomographen	7
1.3.1.2 Schnittbilderzeugung und Bildrekonstruktion	7
1.3.1.3 Einzelschicht- und Mehrzeilencomputertomografie	10
1.3.1.4 Bildqualität: Kontrast, Ortsauflösung und Schärfe.....	11
1.3.1.5 Native und kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen	13
1.3.1.6 Craniale Computertomografie	13
1.3.1.7 CT-Angiografie.....	15
1.3.1.8 CT-Perfusion.....	16
1.3.1.9 Durch CT-Perfusion bestimmte Parameter.....	19
1.3.2 Magnetresonanztomografie.....	20
1.3.2.1 Funktionsweise der MRT.....	22
1.3.2.2 Parameter und Sequenzen für die MRT-Bildgebung.....	24
1.3.2.3 T1-, T2- und PD-Wichtungen	24
1.3.2.4 Diffusion-weighted und perfusion-weighted imaging – DWI, PWI	25
1.3.2.5 MR-Angiografie.....	27
1.4 Bildgebende Diagnostik an der Universitätsmedizin Göttingen	27
1.5 Konzepte in der Auswertung der Schlaganfallbildgebung	28
1.5.1 Hyperdenses Arterienzeichen.....	28
1.5.2 Ein-Drittel-Regel	29
1.5.3. Zerebrales Blutvolumen und zerebraler Blutfluss.....	30
1.5.4 Infarktkern, Penumbra und benigne Oligämie.....	31

1.5.4.1 Der Infarktkern.....	32
1.5.4.2 Die Penumbra.....	34
1.5.4.3 Die benigne Oligämie.....	36
1.6 Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)	36
1.6.1 Grundlagen zur Erhebung des ASPECTS	38
1.6.2 Interpretation des ASPECTS	40
1.6.3 ASPECTS anhand von Perfusionsbildgebung (CBV und CBF-ASPECTS).....	41
1.6.4 Limitationen des ASPECTS.....	41
1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls.....	43
1.7.1 Intravenöse Lysetherapie.....	43
1.7.2 Intraarterielle Lysetherapie	44
1.8 Bewertung des neurologischen Status und des Therapieerfolgs.....	46
1.9 Aktuelle Lage	46
1.10 Zielsetzung	48
2. Material und Methoden	50
2.1 Computertomografie-Protokolle.....	50
2.2 Patientenkollektiv	51
2.3 Datenerhebung und Befundung	52
2.3.1 Neuroradiologische Befundung.....	52
2.3.1.1 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score	53
2.3.2 Neurologische Auswertung	54
2.3.2.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	54
2.3.2.2 Modified Rankin Scale (mRS).....	55
2.4 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	56
2.5 Statistische Auswertung.....	56
3. Ergebnisse.....	59
3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	59
3.2 NIHSS, mRS, Rekanalisations- und Behandlungsergebnisse.....	60
3.2.1 Neurologischer Befund bei Aufnahme.....	60
3.2.2 Rekanalisationsergebnis und Behandlungsergebnis.....	60
3.2.3 Neurologischer Befund und klinisches Behandlungsergebnis	61
3.2.3.1 NIHSS und mRS bei Entlassung aus dem Krankenhaus	61

3.2.3.2 mRS post Rehabilitationstherapie	62
3.3 Behandlungszeiträume	62
3.4 Klinisches Behandlungsergebnis.....	63
3.5 Zusammenhang zwischen ASPECT-Scores und klinischem Ergebnis.....	63
3.5.1 Nativer CT-ASPECTS und klinisches Behandlungsergebnis.....	63
3.5.2 Perfusions-ASPECTS und klinisches Ergebnis	64
3.5.2.1 CBV-ASPECTS	64
3.5.2.2 Δ (CBV - CBF)-ASPECTS	65
3.6 Schrittweise logistisches Regressionsmodell	65
3.7 Grenzwertoptimierungskurven-Analyse	65
3.8 Befundübereinstimmung zwischen Befundern.....	66
3.9 Tabellen und Grafiken.....	67
4. Diskussion	71
4.1 Ergebnisdiskussion.....	71
4.1.1 ASPECTS-Ergebnisse und Vorhersagefähigkeit für klinisches Ergebnis.....	71
4.1.2 Patientenauswahl für die endovaskuläre Therapie.....	74
4.1.2.1 Alleinige rt-PA-Therapie oder Kombination mit endovaskulärer Therapie....	75
4.1.2.2 Patientenalter als prognostischer Faktor.....	80
4.2 Methodendiskussion	81
4.2.1 Die richtige Diagnostik für die richtige Therapieoption	81
4.2.2 Automatisierte Systeme zur Auswertung der Bildgebung.....	82
4.2.3 Anwendbarkeit des APECTS bei der Befundungsroutine	84
4.3 Limitationen dieser Arbeit.....	85
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	87
5. Zusammenfassung.....	88
6. Anhang	90
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	90
6.2 Tabellenverzeichnis.....	90
7. Literaturverzeichnis	91
Lebenslauf.....	104

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i> , anscheinender Diffusionskoeffizient
apMTT	<i>apparent mean transit time</i> , anscheinende mittlere Durchflusszeit
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score bzw. Scale
ca.	circa
CBF	<i>cerebral blood flow</i> , zerebraler Blutfluss
CBV	<i>cerebral blood volume</i> , zerebrales Blutvolumen
CCT	craniale Computertomografie
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CT	Computertomografie, Computertomographie
CTA	CT-Angiografie
CTP	CT-Perfusion
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSG	Deutsche Schlaganfallgesellschaft
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i> , diffusionsgewichtete Bildgebung
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FOV	<i>field of view</i> , Blickfeld
HE	Houndsfield-Einheit
HU	<i>Houndsfield unit</i>
i. v.	intravenös
IMS	Interventional Management of Stroke (Studie)
IQR	<i>interquartile range</i> , dt. Interquartilsabstand
KM	Kontrastmittel
MCA	<i>middle cerebral artery</i> , Arteria cerebri media
MDCT	<i>multi-detector computed tomography</i> , Mehrzeilencomputertomografie
min	Minuten
ml	Milliliter
MR	Magnetresonanz
MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (Studie)
MRA	MR-Angiografie
mRS	modified Rankin Scale

MRT	Magnetresonanztomografie, Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MTT	<i>mean transit time</i> , mittlere Durchflusszeit
NaCl	Natriumchlorid
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Studie)
NPV	<i>negative predictive value</i> , negativ prädiktiver Wert
OR	<i>odds ratio</i> , Quotenverhältnis
PACS	Picture Archiving and Communication System
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Protonendichte
PPV	<i>positive predictive value</i> , positiv prädiktiver Wert
PWI	<i>perfusion-weighted imaging</i> , perfusionsgewichtete Bildgebung
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
ROI	<i>region of interest</i> , Region von Interesse
rt-PA	<i>recombinant tissue-type plasminogen activator</i> , Alteplase
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SDCT	<i>single-detector computed tomography</i> , Einzelschicht-computertomografie
sog.	so genannt
T	Tesla
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction (Score)
TTP	<i>time to peak</i> , Zeit, bis der Spitzenwert erreicht ist
tTT	<i>tissue transit time</i> , Gewebedurchflusszeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1. Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Nomenklatur und Definition

Der Begriff *ischämischer Schlaganfall* bezeichnet ein akutes fokales neurologisches Defizit, welches eine umschriebene Durchblutungsstörung des Gehirns zur Ursache hat. Der Ausdruck *Hirnsult* (englisch *stroke*) kann synonym verwendet werden, während die Bezeichnungen *Apoplex* oder *Hirnschlag* heute als veraltet gilt. Das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose wird mit dem Begriff *Hirnininfarkt* beschrieben (Deutsche Gesellschaft für Neurologie [DGN] 2012, Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfallgesellschaft [DSG] 2008).

Im Rahmen der Durchblutungsstörung kommt es zum Sistieren der Blut- und somit auch der Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe. Zu den Ursachen einer solchen Durchblutungsstörung zählen thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen. Die Folge ist ein Funktionsverlust, bis hin zum Absterben von Hirngewebe. Aufgrund der Vielzahl der möglicherweise betroffenen Hirnareale kann auch die klinische Erscheinungsform vielfältig sein (DGN 2012, DGN und DSG 2008).

Wie der klinische ist der zeitliche Verlauf sehr variabel. Symptome können in manchen Fällen nur für wenige Minuten oder Stunden andauern. In diesem Fall spricht man von einer sogenannten *transitorisch ischämischen Attacke* (TIA). Bei einem *vollendeten Schlaganfall* halten die Symptome hingegen dauerhaft an (DGN 2012, DGN und DSG 2008).

Da es sich bei einem Schlaganfall um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung handelt, muss er als medizinischer Notfall behandelt werden, wobei Zeit der wichtigste Faktor ist (DGN 2012). Ziel ist es daher, mittels klinischer und apparativer Diagnostik die

Diagnose frühzeitig zu stellen, damit Entscheidungen über das weitere Vorgehen getroffen werden können (DGN 2012, DGN und DSG 2008).

1.1.2 Arten des Schlaganfalls

Der Schlaganfall wird in zwei Hauptkategorien unterteilt: *Ischämisch* und *haemorrhagisch*.

Mit circa 85 % ist der Großteil aller Schlaganfälle ischämischer Genese, d. h. Folge eines Gefäßverschlusses (Zorowitz et al. 2004). Diese können weiter in *thrombembolisch* und *mikroangiopathisch* unterschieden werden (Zorowitz et al. 2004). Als *thrombembolischer* Schlaganfall wird der Verschluss eines größeren arteriellen Gefäßes durch einen Thrombus bzw. Embolus bezeichnet. Dem plötzlichen Verschluss geht zumeist eine stenotische Veränderung des betroffenen Gefäßes voraus. Die Ätiologie eines thrombembolischen Verschlusses gehirnversorgender Gefäße ist häufig kardial zu suchen, beispielsweise im Rahmen eines Vorhofflimmerns (Zorowitz et al. 2004). Infarkte durch *mikroangiopathische* Veränderungen (engl. *small vessel disease*) können die Ursache für lakunäre oder andere Läsionen der Weißen Substanz sein (Pantoni 2010). Lakunäre Läsionen entstehen durch kleine Infarkte im Bereich von Putamen, Pons, Thalamus, Nucleus caudatus oder Capsula interna. Allen ischämischen Infarkten ist gemein, dass das Perfusionsdefizit distal des Verschlusses liegt (Zorowitz et al. 2004).

Haemorrhagische Infarkte entstehen im Rahmen intrazerebraler Blutungen. Die Durchblutungsstörung tritt dann als Folge der raumfordernden Wirkung und des steigenden intrazerebralen Drucks ein oder weil distal der Blutung keine ausreichenden Perfusion aufrechterhalten werden kann. Diese Infarkte haben einen Gesamtanteil von ca. 15 % (Zorowitz et al. 2004). Als größter Risikofaktor für haemorrhagische Infarkte ist nach aktueller Studienlage die unbehandelte arterielle Hypertonie anzusehen (Woo et al. 2004). Die andauernde Hypertonie induziert die Proliferation von glatten Muskelzellen in den Wän-

1. Einleitung

den der Arteriolen. Dieser Vorgang nennt sich hyperplastische Arteriosklerose. Gehen diese zugrunde, verliert die Tunica media ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber dem herrschenden Druck (Sutherland und Auer 2006) und es bilden sich sog. *Charcot-Bouchard Mikroaneurysmata*, welche eine Prädisposition zur Ruptur darstellen (Cole und Yates 1967, Sutherland und Auer 2006). Es wird davon ausgegangen, dass ca. ein Viertel aller primären haemorrhagischen Infarkte durch konsequente Behandlung aller Hypertoniepatienten vermieden werden könnte (Woo et al. 2004). Zu den weiteren Ursachen primärer haemorrhagischer Infarkte zählt die zerebrale Amyloidangiopathie (Manno et al. 2005) sowie der Einsatz von Antikoagulantien (Flaherty et al. 2007). Zu den Ursachen sekundärer haemorrhagischer Infarkte gehören intrazerebrale Gefäßmalformationen oder rupturierte Aneurysmata (Manno et al. 2005). Weiterhin kann eine Hämorrhagie auch im Rahmen eines vorausgegangenen ischämischen Infarktes oder zerebraler Venenthrombose entstehen (Manno et al. 2005, Zorowitz et al. 2004).

1.1.3 Epidemiologie des Schlaganfalls

In der Todesursachenstatistik in Deutschland für das Jahr 2014 steht der Schlaganfall nach Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Krebserkrankungen und Demenz an fünfter Stelle (Statistisches Bundesamt 2016), weltweit wird er sogar als die zweithäufigste Todesursache (Murray und Lopez 1997) gezählt. Die Gesamtzahl der Schlaganfälle wird in Deutschland 2008 mit 262 425 angegeben (Heuschmann et al. 2010), was einer Inzidenz von 320/100 000 entspricht. Der Schlaganfall als Todesursache wurde für dasselbe Jahr mit ca. 63 000 Patienten angegeben. Erfreulicherweise zeigen die Mortalitätsraten in den vergangenen Jahren allerdings einen deutlichen Rückgang (Heuschmann et al. 2010).

1.1.4 Anatomie der intrazerebralen Gefäße

Die Versorgung des Gehirns erfolgt je nach Region durch verschiedene Arterien. Die vorderen Gehirnteile werden von Ästen der paarig angelegten *Arteria carotis interna* (ACI) übernommen. Dies wird als der vordere Kreislauf bezeichnet. In der hinteren Schädelgrube übernehmen Äste der ebenfalls paarigen *Arteria vertebralis* bzw. der unpaaren *Arteria basilaris*, welche aus dem Zusammenschluss der beiden *Aa. vertebrales* entsteht, die Versorgung. Hier wird vom vertebrobasilären Versorgungsgebiet oder dem hinteren Kreislauf gesprochen. Verbunden werden diese beiden Stromgebiete durch einen Gefäßring, den sog. *Circulus arteriosus cerebri (willisi)*. Dabei wird die Blutversorgung der beiden Hirnhälften durch die *Arteria communicans anterior* und die *Arteriae communicantes posteriores* verbunden. Diese Anastomosenbildung soll im Fall einer Minderversorgung wie bspw. durch ein stenosiertes zuführendes Gefäß diese kompensieren.

Das Großhirn wird von drei großen Arterien versorgt: Aus der ACI entspringen die *Arteria cerebri anterior* und die *Arteria cerebri media*.

Die *A. cerebri media* (MCA, engl. *middle cerebral artery*) versorgt den größten Teil der lateralen Oberfläche. Sie verläuft von der Tiefe der Inselregion zum Cortex. Zu den von ihr versorgten Rindenregionen zählen die sensomotorische Rinde, bestehend aus Gyrus prae- und postcentralis, sowie anteilig das sensorische Wernicke- und das motorische Broca-Sprachzentrum. In ihr Versorgungsgebiet fallen ebenfalls große Anteile der Capsula interna. Ein Verschluss der MCA kann folglich auch zu einer Schädigung der Pyramidenbahn und somit zur Unterbrechung der Nervenleitung führen. Die MCA wird gemäß der Tabelle 1.1 in die Segmente M1 bis M4 eingeteilt.

Die *A. cerebri anterior* versorgt den Frontalpol und Cortexareale der Mantelkante.

Die *Arteria cerebri posterior* ist ein Ast der *A. basilaris*. Sie versorgt den Okzipitalpol und die unteren Teile des Temporallappens. Auch die Medianfläche des Gehirns wird zum

größten Teil von den Aa. cerebri anterior und posterior übernommen (Schünke et al. 2006).

Segmente der Arteria cerebri media

Segment	Definition
M1	Pars sphenoidalis: reicht vom Abgang bis zur ersten Aufzweigung
M2	Pars insularis: verläuft bis in die Inselregion
M3	Pars opercularis: verläuft entlang des Operculums
M4	Pars terminalis: verläuft kortikal über die Großhirnrinde

Tabelle 1.1: modifiziert nach: Schünke et al. 2006, S 248

1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf akuten Schlaganfall

Zu der obligaten Diagnostik zählen laut der Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls von 2012 die native kraniale Computertomografie (CCT) sowie Elektrokardiogramm und Laboruntersuchungen, u. a. von Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Elektrolyten und Nierenwerten. Anschließend kann die CT-Angiografie (CTA) oder MR-Angiografie (MRA), folgen, um Patienten, welche für eine interventionelle Rekanalisationstherapie geeignet sind, zu identifizieren (DGN 2012).

Ergänzt werden können die obligaten Untersuchungen bspw. durch extra- und intrakranielle Duplexsonografie und Doppler-Sonografie oder Echokardiografie (DGN 2012, DGN und DSG 2008).

1.3 Bildgebende Methoden in der Schlaganfalldiagnostik

Für die Bildgebung im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Auch zur Interpretation der gewonnenen Informationen gibt es un-

terschiedliche Herangehensweisen. Alle Methoden haben jedoch das gemeinsame Ziel, das Ausmaß des durch die Minderdurchblutung entstandenen Schadens am Hirngewebe zu beurteilen und abzuschätzen, welche Therapiemöglichkeit für den jeweiligen Patienten die größte Erfolgsaussicht bieten kann (Latchaw et al. 2009).

Zu den wichtigsten Untersuchungsverfahren gehören die *Computertomografie* und die *Magnetresonanztomografie*. Sie können Informationen über bestehende Hämorrhagien, Gefäßverschlüsse, irreversible Verletzungen und vom Untergang bedrohtes Gewebe liefern. Beide Methoden können sich gegenseitig ergänzen (González 2013) und je nach Fragestellung und Situation auch als Alternative zueinander gesehen werden (Schramm et al. 2004).

1.3.1 Die Computertomografie

Die Computertomografie (CT) ist ein Röntgenschnittbildverfahren, welches 1968 von dem britischen Ingenieur Sir Godfrey Hounsfield und dem südafrikanischen Physiker Allan Cormack entwickelt wurde. Die Geräte der frühen CT-Generationen ermöglichten es, einzelne transversale Schichtbilder und damit überlagerungsfreie zweidimensionale Abbildungen zu erzeugen. In der Zusammenschau mehrerer aufeinanderfolgender Schichten ließen sich schließlich dreidimensionale Informationen gewinnen (Hühnerbein 2006). Dank des kontinuierlichen Fortschritts ist es heute möglich, komplette Schnittbilduntersuchungen von Körperregionen mit weniger als 1 mm Schichtdicke mit hoher Gewebedifferenzierung innerhalb weniger Sekunden zu erzeugen (Latchaw et al. 2009). Moderne Spiral-CT-Geräte sind in der Lage komplette Volumendatensätze statt Schichtbildern zu erzeugen und bieten so die Möglichkeit beliebiger Rekonstruktionsachsen (Hühnerbein 2006).

Im Vergleich zu Bildern, welche in Projektionsröntgentechnik erzeugt wurden (bspw. konventionelle Röntgenbilder oder Durchleuchtung), ermöglicht die Computertomografie eine überlagerungsfreie anatomische Darstellung von inneren Organen und bietet hierbei

eine hohe Dichteauflösung. Ihre Kontrastabstufung ist ebenfalls besser (Hühnerbein 2006).

Die räumliche Auflösung der CT ist dagegen schlechter als die konventioneller Röntgenbilder, da statt einer direkten Projektion rekonstruierte Absorptionswerte dargestellt werden. Da es sich bei der CT um ein Röntgenverfahren handelt, muss auch beachtet werden, dass die Strahlenexposition durch die CT nicht unerheblich ist. Es wird geschätzt, dass CT-Untersuchungen für etwa die Hälfte der gesamten medizinischen Strahlenexposition verantwortlich sind. Die Untersuchungsparameter beeinflussen dabei die Bildqualität und die Strahlungs dosis: Durch eine Halbierung der Dosis steigt das Bildrauschen um das Vierfache. Wird die Schichtdicke halbiert, verdoppelt sich die Dosis. Es gilt daher, einen Kompromiss zu finden zwischen einer möglichst niedrigen Dosis und einer zur Beurteilung ausreichenden Bildqualität (Hühnerbein 2006).

1.3.1.1 Aufbau eines Computertomographen

Ein CT-Gerät besteht mindestens aus der Abtasteinheit, welche als *Gantry* bezeichnet wird, dem Patientenlagerungstisch, einem Bedienpult und einem Rekonstruktionscomputer. In der Gantry befinden sich ein Hochspannungsgenerator, eine Röntgenröhre mit zugehörigem Blendensystem, dem *Kollimator*, und ein Kühlsystem. Klassischerweise befindet sich der Röntgenröhre gegenüberliegend ein mitrotierendes *Detektorsystem*, bei moderneren Geräten ist dieses ringförmig stationär innerhalb der Gantry angeordnet.

1.3.1.2 Schnittbilderzeugung und Bildrekonstruktion

Um ein Schnittbild zu erzeugen, durchstrahlt die rotierende Röntgenröhre den Patienten mit einem schmalen, fächerförmigen Strahlenkegel und trifft auf der Gegenseite auf die Detektoren. Die Breite des Strahls wird gemäß der gewünschten Schichtdicke durch das

Blendensystem festgelegt. Die Breite wird so gewählt, dass der gesamte Patientenquerschnitt erfasst wird.

Bei der Einzelschicht-CT wird nach Vollendung einer Röhrenrotation der Patiententisch um eine Schicht weiter vorgeschoben, woraufhin die Abtastung einer weiteren Schicht beginnt. Bei der Spiral-CT (auch Helical-CT) wird der Patiententisch gleichzeitig während der Rotation der Röntgenröhre vorgeschoben. Hierbei entsteht ein lückenloser Volumendatensatz, aus dem sich Schichten mit beliebiger Dicke und variablem Abstand rekonstruieren lassen. Im Vergleich zur Einzelschicht-CT erlaubt die Spiral-CT kürzere Untersuchungszeiten, eine Reduktion von Atemartefakten und Partialvolumeneffekten, die Möglichkeit der 3D-Rekonstruktion und weiterer Schichtebenen. Weiterhin lässt sich ein Kontrastmittelbolus besser ausnutzen, wodurch sich die Möglichkeit für Mehrphasenuntersuchungen zur Perfusionsdarstellung und CT-Angiografie ergibt (Hühnerbein 2006).

Zur Darstellung als Schichtbilder müssen die Rohdaten in einer *Matrix* aus Spalten (x -Achse) und Zeilen (y -Achse) rekonstruiert werden. Jedes Quadrat ist ein *Pixel* (kurz für picture element, dt. Bildelement). Die Matrixgröße bezieht sich auf die Anzahl der Pixel pro Achse. Gängige Matrixgrößen sind bspw. 256, 512 oder 1024. Da jedes der zweidimensionalen Pixel einen dreidimensionalen Anteil des Patientengewebes repräsentiert, geht zusätzlich noch die Schichtdicke als z -Achse in die Rekonstruktion eines Pixels ein. Diese kann länger oder kürzer als die Höhe und Breite der quadratischen Pixel in der x - y -Matrix sein, sodass sich kein Würfel, sondern ein Quader ergibt. Da also ein eigentlich dreidimensionales Objekt zweidimensional dargestellt wird, spricht man an dieser Stelle nicht mehr von einem Pixel, sondern einem *Voxel* (kurz für volume element, dt. Volumenelement) (Brant 2007).

Während der Röntgenstrahlenfächer den Patienten durchtritt, messen die Detektoren an der gegenüberliegenden Seite für jede Winkelstellung der Röntgenröhre die Schwä-

chung des Strahls, d. h. deren Projektion. So werden Schwächungswerte ermittelt, welche nun per Computer logarithmiert und nach einer speziellen Filterung nach Art eines Linienintegrals rückprojiziert werden. Dieser Vorgang nennt sich *gefaltete Rückprojektion*. Dies bedeutet, dass alle Punkte entlang des Integrationsweges den gleichen Signalwert erhalten. Das Schichtbild ergibt sich nun aus der Überlagerung der Schwächungswerte aller Projektionen (Hühnerbein 2006).

Zur Darstellung wird jetzt jedem Voxel bei der Rekonstruktion ein numerischer Dichtewert zugewiesen. Die Einheit hierfür ist die *Hounsfield-Einheit* (HE oder HU, engl. *Hounsfield unit*). Hounsfield-Einheiten werden anhand der Hounsfield-Skala ermittelt. Diese beschreibt unterschiedliche Dichtewerte anhand der zuvor ermittelten Schwächung der Röntgenstrahlen im Gewebe, um diese als Graustufen darstellen zu können. Die mithilfe der Hounsfield-Skala abgebildeten relativen Dichtewerte reichen von -1024 HE (Luft) über 0 HE (Wasser) bis theoretisch unendlich weit in den positiven Bereich. 3000–4000 HE sprechen bspw. für sehr dichten Knochen (Brant 2007).

Vom menschlichen Auge kann jedoch nur eine begrenzte Anzahl von Graustufen unterschieden werden. Daher muss zur Darstellung als Bild ein für die Fragestellung geeignetes *Fenster* gewählt werden. Man unterscheidet bspw. das Knochenfenster vom Weichteil- oder Gehirnfenster. Ein Fenster wird durch seine *Mitte* (abgekürzt „c“ für engl. *centre*) und seine *Breite* („w“ für engl. *width*) definiert. Hierzu wird ein maximaler und ein minimaler Dichtewert festgelegt. Die Differenz dieser Werte bestimmt die *Fensterbreite*. Der Dichtewert genau zwischen dem maximalen und minimalen Dichtewert des Fensters wird als die *Mitte* bezeichnet. Alle Werte über dem Maximum werden einheitlich weiß dargestellt, die unter dem Minimum einheitlich schwarz. Die Werte zwischen diesen Extremwerten werden, je nach Anwendung und verfügbarem Bildschirm, gleichmäßig auf 16 bis 256 oder gar 1024 Graustufen (Brant 2007, Kimpe und Tuytschaever 2007) aufgeteilt.

Die erzeugten Bilddaten werden anschließend in einem sog. *Picture Archiving and Communication System* (PACS, dt. etwa *Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem*) zur späteren Betrachtung und Bearbeitung gespeichert und archiviert (Brant 2007).

1.3.1.3 Einzelschicht- und Mehrzeilencomputertomografie

Bei modernen CT-Geräten sind häufig mehr als eine Detektorreihe nebeneinander angebracht. So ist es möglich mehrere Zeilen gleichzeitig zu erfassen. Man spricht dann von der *Mehrzeilencomputertomografie* (MDCT, engl. *multi-detector computed tomography* oder *multislice-CT*) (Hühnerbein 2006).

Durch die Entwicklung der MDCT ergab sich die Möglichkeit der Erfassung eines größeren *Blickfelds* (FOV, engl. *field of view*) als bei *Einzeilencomputertomographen* (SDCT, engl. *single-detector CT*) (Goldman 2008). Mit einer Verbreiterung des Strahlenfächers in der z-Achse geht bei der SDCT somit eine Zunahme der Schichtdicke einher, nicht jedoch der Anzahl erfasster Schichten. Weiterhin ist das maximale Blickfeld durch die Breite des Detektors begrenzt. Bei der MDCT kann hingegen durch die Erhöhung der Anzahl an Detektoren, welche gleichzeitig vom Strahlenfächer getroffen werden, die Anzahl gleichzeitig erfasster Schichten gesteigert werden. Dabei kann der Strahlenfächer und somit das FOV eines MDCTs deutlich breiter sein als der eines SDCTs (Goldman 2008). Die Schichtdicke wird bei Bedarf durch Zusammenschalten mehrerer Detektorreihen variiert (Hsieh 2001). So wird es möglich, dass ein modernes MDCT-Gerät mit 128 gleichzeitig erfassten Zeilen ein FOV (z-Achse) von bis zu 42 cm hat (Siemens AG 2010, Siemens AG 2014). Das weite FOV wird durch die Möglichkeit ergänzt, den Patienten durch sanftes, jedoch rasches Vor- und Zurückpendeln des Tisches zwischen zwei Endpositionen zu bewegen. So lässt sich der Bereich, welcher über den zeitlichen Verlauf untersucht werden soll, nochmals erweitern. SIEMENS nennt diese Technik bei ihren SOMATOM-Definition-Geräten *adaptive 4D spiral mode* (dt. etwa *adaptiver 4-dimensionaler Spiralmodus*) (Siemens AG 2010, Sie-

mens AG 2014). Durch Techniken dieser Art ist es möglich, lückenlose Perfusionsuntersuchungen des kompletten Gehirns (engl. *whole brain perfusion*) zu erstellen (Siemens AG Medical Solutions 2010).

Die Perfusionsuntersuchungen für diese Arbeit erforderten den Einsatz dieser Technik.

1.3.1.4 Bildqualität: Kontrast, Ortsauflösung und Schärfe

Die Bildqualität der rekonstruierten Schichtbilder aus einem CT-Rohdatensatz ist von einer Reihe von Faktoren abhängig. Zu diesen zählen zum einen der Kontrast und die örtliche Auflösung, zum anderen das Bildrauschen und Bild- oder Bewegungsartefakte (Goldman 2007b).

Der *Kontrast* wird bestimmt von dem Probenkontrast, d. h. dem Dichtekontrast zwischen unterschiedlichen Geweben im untersuchten Material, und dem Darstellungskontrast. Letzterer kann als willkürlich betrachtet werden, da er vom gewählten Darstellungsfenster mit seinem Zentrum und seiner Breite abhängig ist (Goldman 2007b).

Die *Ortsauflösung* beschreibt die Möglichkeit, zwischen Objekten, die dicht beieinander liegen, zu unterscheiden. Sie wird beeinflusst von der technisch möglichen Auflösung des CT-Geräts, aber auch von der Bildmatrix und der Bildrekonstruktion (Goldman 2007b, Hounsfield 1976). Zur Bestimmung der Auflösung eines CT-Geräts können bspw. sog. *Linienpaartestmuster* (engl. *line-pair test patterns*) herangezogen werden: In einem Phantom befinden sich hierbei mehrere Gruppen von identischen Stäben, welche aus einem dichteren Material bestehen als das übrige Phantom. Die Abstände der Stäbe zueinander variieren von Gruppe zu Gruppe. Je ein Stab zusammen mit seinem Abstand zu nächsten Stab bilden ein Linienpaar. Durch diese Tests kann die mögliche örtliche Auflösung des CT-Geräts in Linienpaaren pro Zentimeter angegeben werden (Goldman 2007b).

Ein Störfaktor auf den erzeugten Bildern ist das *Bildrauschen*. Betrachtet man die Hounsfield-Dichtewerte in einem Schnittbild eines homogenen Materials, so fällt auf, dass sich die

HU-Werte von Voxel zu Voxel leicht unterscheiden und um einen Durchschnittswert fluktuieren (Goldman 2007b). Diese Fluktuationen entstehen, weil nicht an jeder Stelle des Detektors die exakt gleiche Anzahl von Photonen auftrifft. So wird eine gewisse Körnung auf dem CT-Bild innerhalb des sonst uniformen Materials erzeugt (Hounsfield 1976).

Neben den bei der Aufnahme entstehenden *Bewegungsartefakten* haben auch die Matrixgröße und die *Rekonstruktionsfilter* Einfluss auf die Ortsauflösung. Es kann passieren, dass der zu untersuchende Körper so groß ist, dass die Pixel der Rekonstruktionsmatrix größer als die Geräteauflösung werden müssen, um den kompletten Körper noch zu erfassen. In diesem Fall kann die Darstellung nicht mehr in optimaler Auflösung erfolgen (Goldman 2007b). Da bei Vergrößerung der Matrix dieselbe Datenmenge auf mehr Bild- bzw. Volumenelemente aufgeteilt werden muss, verstärkt sich auch das Rauschen (Hounsfield 1976).

Weiterhin weisen die bei der Bildrekonstruktion durch Rückprojektion entstehenden Bilder eine entscheidende Schwäche auf: sie sind unscharf. Um diese Unschärfe zu reduzieren, werden verschiedene mathematische Filtertechniken eingesetzt. Um also „unschärfegeminderte“ Bilder zu erzeugen, werden bestimmte Filter bereits vor der Rückprojektion auf die Datensätze angewandt. Gleichzeitig werden anschließend jedoch auch Filter eingesetzt, welche wiederum absichtlich eine geringe Unschärfe den Bildern hinzufügen. Grund für dieses zunächst paradox wirkende Vorgehen ist, dass bei der Unschärfeminderung neue scharfe Kanten im Bild entstehen, die ursprünglich nicht vorhanden waren, sog. *Artefakte*, die ihrerseits das Bildrauschen verstärken. Dies schränkt die Auswertbarkeit der Bilder ein. Der Unschärfefilter soll diese Nachteile ausgleichen und die diagnostische Brauchbarkeit der Bilder verbessern. Je nach diagnostischer Fragestellung stehen verschiedene Filter zur Verfügung (Goldman 2007a). Man muss sich hierbei jedoch

bewusst machen, dass der Einsatz von Filtern stets die Auflösung beeinflusst (Goldman 2007b).

1.3.1.5 Native und kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen

Unter der nativen Computertomografie versteht man eine computertomografische Untersuchung ohne den Einsatz von speziellem *Kontrastmittel* (KM).

Bei der kontrastmittelverstärkten CT wird dem Patienten ein wasserlösliches röntgen-positives jodhaltiges Kontrastmittel z. B. intravenös verabreicht. Ziel ist es, den Kontrast zwischen dem mit KM gefüllten Raum und dem umliegenden Gewebe zu verstärken. Hierdurch kann eine Darstellung bspw. der arteriellen oder venösen Gefäße des Gehirns erfolgen (Hühnerbein 2006). Durch dynamische Untersuchungen, können sogar die Blutflussverhältnisse im Gewebe dargestellt werden. Zur optimalen Ausnutzung eines KM-Bolus muss eine feine Abstimmung zwischen KM-Injektion und Abtastungsbeginn erfolgen. Um den KM-Bolus optimal auszunutzen, kann es sinnvoll sein, an die KM-Injektion noch eine Natriumchlorid-Nachinjektion (NaCl) anzuschließen (Bae 2010).

Die i. v.-Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel birgt neben diagnostischen Vorteilen leider das Risiko unerwünschter Wirkungen für den Patienten. Hierzu zählen die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch den hohen Jodanteil, die Beeinflussung der Nierenfunktion durch die tubulotoxische Wirkung von nierengängigem KM und die Auslösung einer Überempfindlichkeitsreaktion, welche von Übelkeit, Erbrechen und milden allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen kann (Brant 2007).

1.3.1.6 Craniale Computertomografie

Bei der nativen *cranialen Computertomografie* (CCT) handelt es sich um eine computertomografische Untersuchung des knöchernen Schädels sowie des Gehirns ohne Verwendung von Kontrastmittel.

1. Einleitung

Die Leitlinie zur Behandlung des akuten Schlaganfalls stellt bei Verdacht die native CCT an die erste Stelle bei der bildgebenden Diagnostik (DGN 2012). Sie dient der zuverlässigen Unterscheidung zwischen hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen bzw. deren Ausschluss (von Kummer et al. 1997). Die Frage nach intrakranieller Blutung ist bedeutsam für die Indikationsstellung zur Thrombolyse.

Ein entscheidender Vorteil der CCT gegenüber anderen Verfahren liegt in ihrer raschen Verfügbarkeit von CT-Geräten, welche häufig besser ist als die von MRT-Geräten. Hinzu kommt die kurze Untersuchungszeit und die Möglichkeit, Patienten mit Herzschrittmachern zu untersuchen, was bei der MRT häufig nicht ohne weiteres möglich ist (Latchaw et al. 2009). Ein weiterer entscheidender Vorteil der CT an der Universitätsmedizin Göttingen ist, dass sich CT-Untersuchungsraum und Angiografie in benachbarten Räumen befinden, während die MR-Topographen in ein separates Gebäude ausgegliedert sind. Hierdurch geht während des Transports vom MRT zur Angiografie wertvolle Zeit verloren.

Da es sich um eine native Untersuchung handelt, lässt sich der Gefäßstatus des Patienten nur sehr eingeschränkt beurteilen (Latchaw et al. 2009). Die CCT stößt beim Aufspüren sehr frischer Infarkte sowie der Beurteilung des Hirnstamms ebenfalls an ihre Grenzen. Hierfür ist die MRT besser geeignet. Als weiterer Nachteil der Methode ist anzuführen, dass Patienten bei der CCT-Untersuchung wie bei allen CT-Untersuchungen ionisierender Strahlung ausgesetzt werden. Die durchschnittliche effektive Dosis einer typischen Untersuchung des Schädels liegt bei ca. 2,7 Millisievert (mSv) (Mnyusiwalla et al. 2009). Diese ist damit jedoch deutlich geringer als bspw. die mittlere effektive Dosis einer CT-Untersuchung des Thorax, welche laut einer weiteren Studie von 2009 bei 8 mSv liegt (Smith-Bindman et al. 2009). In derselben Studie werden für eine multiphasische Abdomen-Becken-Untersuchung im Mittel 31 mSv angegeben.

1.3.1.7 CT-Angiografie

Die Angiografie mittels Spiral-CT (CTA) ist eine Methode zur Visualisierung der Gefäßanatomie durch die intravenöse Gabe eines zeitgesteuerten Kontrastmittelbolus. Zu Beginn der CT-Angiografie wird das Kontrastmittel appliziert. Daraufhin erfolgt die wiederholte Erfassung von Schichtbildern im Bereich einer zuvor festgelegten *region of interest* (ROI, dt. *Bereich von Interesse*), bspw. im Arcus aortae oder der A. carotis. Ist in dieser Region eine zuvor als Schwellenwert festgelegte Kontrastmittelkonzentration erreicht, wird der CT-Scan von den supraaortalen in Richtung der intrakraniellen Gefäße gestartet (Katz et al. 1995).

Da hierbei das Kontrastmittel bereits in die Arterien des Gehirns gelangt ist, können im Gegensatz zur nativen CCT auch diese dargestellt und für Rekonstruktionen verwendet werden. Die CTA kann so extrakranielle, bspw. die A. carotis, und intrakranielle Gefäße, bspw. den Circulus Willisi, in Schichtbildern darstellen (Katz et al. 1995). Sie kann genutzt werden, um intravaskuläre Thromben, welche möglicherweise für Thrombolyse zugänglich sind, aufzuspüren (Shetty und Lev 2006).

Die Gefäßdarstellung mittels CTA erfolgt deutlich schneller als mithilfe der MRT. Im Vergleich zur konventionellen Angiografie kann die CTA als minimalinvasiv angesehen werden (Katz et al. 1995). Sie spürt Gefäßverschlüsse und hochgradige Stenosen in den extrakraniellen und im proximalen Abschnitt der intrakraniellen Gefäße zuverlässig auf.

Verschlüsse, die weiter peripher liegen, sind jedoch weniger gut erkennbar (Thomalla et al. 2009). Im Gegensatz zu der MR-Angiografie ist für die CTA die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel notwendig, welche die damit verbundenen potentiellen Risiken mit sich bringt (Barber et al. 2004). Die effektive Dosis einer CTA-Untersuchung beträgt im Mittel ca. 5,4 mSv (Mnyusiwalla et al. 2009)

1.3.1.8 CT-Perfusion

Die Perfusionsdarstellung mittels Computertomografie (CTP) erweitert die Rolle der CT in der Bildgebung des akuten Schlaganfalls. Wie die CTA ist sie eine kontrastmittelgestützte dynamische Untersuchung des Gehirns und kann als Erweiterung der CTA um die Darstellung des Blutflusses im Gewebe auf Ebene der Kapillaren gesehen werden (Shetty und Lev 2006). Um dies zu erreichen, ist zunächst eine native CCT-Untersuchung notwendig um als Vergleichsbasis für spätere Untersuchungen zu dienen. Mit der KM-Injektion beginnt eine Serie wiederholter CT-Scans der zu untersuchenden Hirnregion.

In der Nachbearbeitung der CTP-Quelldaten wird für jedes Voxel der Dichtewert über den Zeitraum der Serie bestimmt. Diese quantitativen Daten können nun als Zeit-Konzentrations-Kurven dargestellt und zur Berechnung weiterer Parameter genutzt werden, bspw. ΔHU und Kontrastmittelkonzentration. Die so gewonnenen Informationen werden als farbig codierte Parameterkarten des Gehirns dargestellt (Abb. 1.1) (Hamberg et al. 1996).

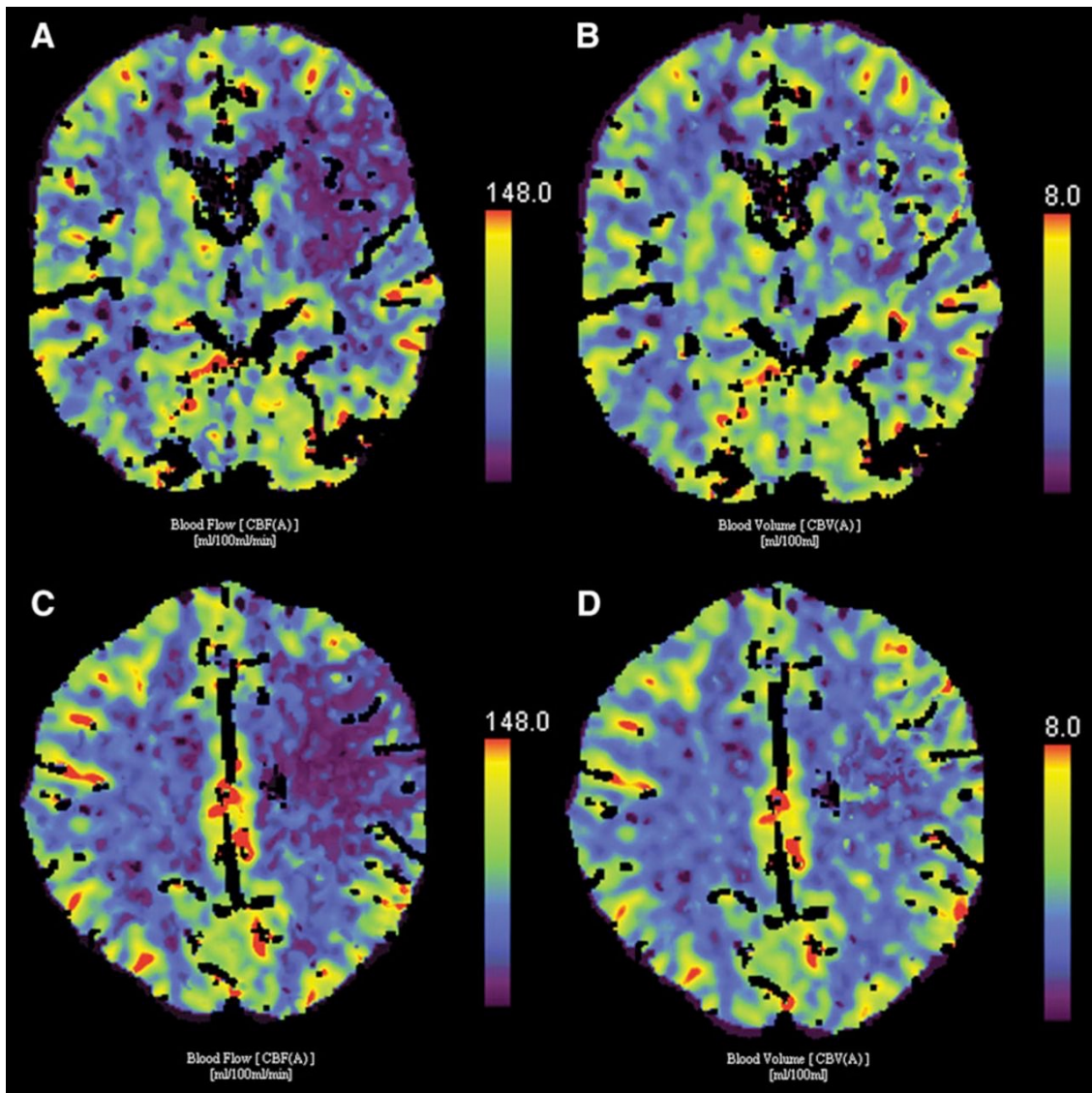


Abbildung 1.1: CT-Perfusionsbilder eines 49 Jahre alten Patienten aus dem für diese Arbeit verwendeten Patientenkollektiv mit akutem Verschluss der linken Arteria cerebri media (TICI 0) und einem Aufnahme-NIHSS von 22.

Ein ASPECT-Score von 5 wurde für die CBF-Bilder (A und C) ermittelt, da je 1 Punkt von 10 als Zeichen einer ischämischen Veränderung in folgenden Arealen subtrahiert wurde: anteriorer MCA-Cortex lateral der Insel (sog. *Insular ribbon*), Nucleus lentiformis, Capsula interna und dem anterioren MCA-Cortex in der supraganglionischen Ebene.

Die CBV-Bilder (B und D) erhielten einen ASPECTS von 9, da 1 Punkt von 10 als Zeichen einer ischämischen Veränderung der Capsula interna subtrahiert wurde.

Nach erfolgreicher Rekanalisation (TICI 3) wurde eine neurologische Symptomverbesserung erreicht: mRS von 3 und NIHSS von 10 bei Entlassung, mRS von 2 nach Rehabilitationstherapie.

Eigene Abbildung.

Anhand der CTP können Antworten auf die Fragen nach dem *Infarktkern* und der *Penumbra* gefunden werden. Hierzu werden das zerebrale Blutvolumen (CBV), der zereb-

rale Blutfluss (CBF) und die *mean transit time* (MTT) ermittelt (s. Kapitel „1.5.3 Zerebrales Blutvolumen und zerebraler Blutfluss“ und „1.3.1.9 Durch CT-Perfusion bestimmte Parameter“). Weiterhin sollen einerseits jene Patienten identifiziert werden, welche ein hohes Hämorrhagierisiko aufweisen, um diese von der Thrombolyse auszuschließen, andererseits solche, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Thrombolyse profitieren. Weitere Ziele sind, das Zeitfenster für eine Lysetherapie auf Basis des Gewebezustandes individuell festzulegen und eine Hilfestellung für die Entscheidung über weiteres therapeutisches Vorgehen zu leisten. Darüber hinaus können in Fällen, in denen der Beginn des Schlaganfalls unbekannt ist, durch die CTP-Auswertung wertvolle Informationen gewonnen werden, die helfen, die Situation einzuschätzen (Shetty und Lev 2006).

Je nach Fragestellung, stellt die MRT eine Alternative zu der CTP dar. Im Gegensatz zu der perfusionsgewichteten MRT-Bildgebung liefert die CTP quantitative Daten, welche durch kommerzielle Software ausgewertet werden können. Durch die Erweiterung der CCT um die CTP verlängert sich die Untersuchungszeit durchschnittlich um maximal 10 min. Die Möglichkeit einer i. v.-Thrombolyse wird durch die CTP nicht beeinträchtigt. Diese kann, falls nötig, direkt im Anschluss an die CCT noch vor Ort erfolgen, entsprechende Überwachung vorausgesetzt. Darüber hinaus stellt die CTP für Patienten, für welche aus verschiedenen Gründen keine MRT-Untersuchung in Frage kommt, häufig die einzige praktikable Möglichkeit der Perfusionsbildgebung dar (Shetty und Lev 2006).

Im direkten Vergleich zur MRT-Bildgebung konnten ältere CT-Geräte mittels CTP nur eine in Anzahl und Dicke eingeschränkte und vordefinierte Menge an Schichten des Gehirns untersuchen, während perfusionsgewichtete MR-Untersuchungen Informationen über das gesamte Gehirn liefern können. Neuere MDCT-Geräte können diesen Nachteil jedoch zunehmend besser ausgleichen, sodass diese Einschränkung heute größtenteils nicht mehr aktuell ist. Die Exposition des Patienten mit ionisierender Strahlung sowie die

mit der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel verbundenen potentiellen Risiken bleiben jedoch als Nachteil der CT gegenüber der MRT bestehen (Shetty und Lev 2006).

Die effektive Gesamtdosis der für diese Arbeit angefertigten CTP-Untersuchungen betrug etwa 5 mSv (Frölich et al. 2012).

1.3.1.9 Durch CT-Perfusion bestimmte Parameter

Aus den gewonnenen CTP-Daten kann eine Reihe von Parametern bestimmt bzw. errechnet werden, welche für die spätere Auswertung und die Therapieentscheidung von Bedeutung sein können. Hierzu gehören u. a. die *time-to-peak*, *mean transit time*, *tissue transit time* und das *zerebrale Blutvolumen*. Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über einige Parameter vermitteln. Genauer zu ihnen und ihrer Anwendung wird an geeigneter Stelle im Text besprochen.

Aus diesen Werten können ggf. wieder weitere Parameter abgeleitet werden wie bspw. der *zerebrale Blutfluss* oder *das zerebrale Blutvolumen*. Diese werden ausführlich in dem Kapitel „1.5.3 Zerebrales Blutvolumen und zerebraler Blutfluss“ besprochen.

Die *time-to-peak* (TTP) ist die Zeit, die vergeht, bis die maximale Kontrastmittelkonzentration in einem Gewebe erreicht ist. Davor und danach ist die KM-Konzentration jeweils geringer. Basis für die Messung bildet ein natives CT-Bild, bevor mit der KM-Injektion begonnen wird. Danach werden die Voxel, welche das zu untersuchende Gewebe repräsentieren, als ROI definiert. Anhand der während der KM-Injektion erfassten Daten werden dann die Dichtezu- bzw. abnahme und die Zeit bis zum Maximalwert gemessen (Reichenbach et al. 1999).

Die *tissue transit time* (tTT, dt. etwa *Gewebedurchflusszeit*) ist die Zeit, innerhalb der Blut durch ein Gewebevolumen hindurchfließt. Sie ergibt sich aus der KM-Verweildauer in

den Voxeln einer ROI auf den Parameterkarten der CTP. Die tTT ist u. a. wichtig, um das zerebrale Blutvolumen oder den zerebralen Blutfluss zu errechnen (Hamberg et al. 1996).

Die *mean transit time* (MTT, dt. etwa *mittlere Durchflusszeit*) beschreibt die durchschnittliche Zeit, in der ein Kontrastmittelbolus aus dem arteriellen Zufluss durch das Gewebe hindurch bis in das abführende venöse Gefäß fließt (Laslo et al. 2008). Als *apparent mean transit time* (apMTT, dt. etwa *anscheinende mittlere Durchflusszeit*) wird die Zeit bis zum ersten messbaren Anstieg der MTT-Kurve definiert (Oppenheim et al. 2001).

1.3.2 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein weiteres Bildgebungsverfahren zur Erzeugung von Schnittbildern, welches ohne Röntgenstrahlung auskommt. Selbst bei älteren Geräten können die Schnittebenen frei im Raum gewählt werden (Hühnerbein 2006).

Die MRT basiert dabei auf einem gänzlich anderen Prinzip als die CT. Während die CT die unterschiedliche Absorption von Röntgenstrahlung verschiedener Gewebe misst, bildet die MRT chemische Eigenschaften von Geweben ab. Hierfür werden keine ionisierenden Strahlen eingesetzt, sondern ein starkes Magnetfeld. Das bedeutet, dass sich auch dann Gewebe differenzieren lassen, wenn diese dieselben Absorptionseigenschaften gegenüber Röntgenstrahlen haben. Umgekehrt kann jedoch in manchen Fällen in Geweben kein Signal gemessen werden, während in der CT dort ein hervorragender Kontrast erzielt wird. Dies ist bspw. in Knochen der Fall (Stadler 2013).

Die MRT bietet von den bildgebenden Verfahren den höchsten Weichteilkontrast. Sie eignet sich daher sehr gut zur Beurteilung von Gehirn oder Rückenmark. Zum Aufspüren frischer Infarkte und zur Beurteilung des Hirnstamms ist die MRT besser geeignet als die CT. Für sehr akute Blutungen hingegen wird die CT der MRT vorgezogen (Hühnerbein 2006).

Dass für die MRT keine Röntgenstrahlung zum Einsatz kommt, ist ein klarer Vorteil gegenüber CT-Untersuchungen. Sie kann i. d. R., d. h. bei Beachtung der Kontraindikationen (s. u.), als ungefährlich für den Patienten angesehen werden (Hühnerbein 2006). Auch hat sich in den vergangenen Jahren die Geschwindigkeit der Bilderfassung und Rekonstruktion von MRT-Daten verringert. Durch entsprechende Routine des Personals kann die Zeit bis zur Auswertung so weit wie möglich verringert und durch geeignete Lagerung des Patienten die Bildqualität weiter verbessert werden. Durch diese Maßnahmen wird eine Einbindung der MRT in die diagnostische Routine möglich (Schellinger et al. 2000).

Trotzdem kann eine MRT-Untersuchung bis zu 10 Minuten pro Sequenz dauern. Damit liegt die Untersuchungszeit deutlich über der einer CT-Untersuchung (Hühnerbein 2006). Auch ist die Verfügbarkeit häufig schlechter als bei CT-Geräten (Latchaw et al. 2009, Schaefer et al. 2008). Bei der MRT häufig auftretende Artefakte wie Bewegungs-, Pulsations- oder Grenzflächenartefakte können sich negativ auf die Bildqualität auswirken. Weiterhin sind gewisse generelle Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen unbedingt zu beachten. So sind sämtliche magnetische Metalle von einem MR-Tomographen fernzuhalten. Dazu zählen auch Metallimplantate im Patientenkörper. Bei elektrischen Implantaten wie bspw. Herzschrittmachern kann es zu Funktionsstörungen kommen. Zu den absoluten Kontraindikationen der MRT zählen, je nach Gerätetyp, Herzschrittmacher oder Cochleaimplantate. Als relative Kontraindikationen gelten (abhängig vom Material und der Lokalisation) künstliche Herzklappen, Gefäßclips oder Cava-Schirme sowie metallene Fremdkörper wie etwa Granatsplitter. Auch kann die Bauart von MR-Tomographen bei manchen Patienten zu Klaustrophobie führen, was die Untersuchung problematisch gestalten kann (Hühnerbein 2006).

1.3.2.1 Funktionsweise der MRT

Ein MRT-Gerät setzt sich im Kern aus einem Magneten, Gradientenspulen, Hochfrequenzspulen und einem Rechnersystem zusammen (Hühnerbein 2006).

Der Patient befindet sich innerhalb des MRT-Gerätes in einem starken *Grundmagnetfeld*. Durch weitere kurzzeitige Hochfrequenzimpulse, die in den Patienten gesendet werden, können Eigenschaften von Atomkernen kurzzeitig verändert werden. Anschließend kehren die Kerne in ihren vorherigen Zustand zurück und senden dabei ein Signal vom Patienten aus, welches gemessen werden kann (Stadler 2013, Hühnerbein 2006). Sowohl für die Erzeugung der Impulse (Hühnerbein 2006) als auch den Empfang der vom Patienten gesendeten Signale (Stadler 2013) wird der zu untersuchende Körperteil in einer speziell dafür vorgesehenen *Hochfrequenzspule*, bspw. der Kopfspule, gelagert (Hühnerbein 2006).

Ein Atomkern besteht aus unterschiedlich geladenen Teilchen, den positiv geladenen Protonen und elektrisch neutralen Neutronen. Durch den Eigendrehimpuls beider Teilchenarten entsteht bei unpaarigen Protonen und Neutronen eine Rotation des Atomkerns um seine eigene Achse (Loewenhardt 2006). Diese Rotation nennt man *Spin*. Die Rotation erzeugt nun einen Nord- und einen Südpol, das sog. *magnetische Moment*, ähnlich einer Kompassnadel (Stadler 2013).

Durch ein starkes homogenes Magnetfeld, das um rotierende Atomkerne, z. B. Wasserstoffkerne (Protonen), herumgelegt wird, richten sich die Atomkerne im Körper des Patienten entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes aus – entweder parallel oder antiparallel dazu, wobei die parallele Ausrichtung leicht überwiegt. Durch diesen deutlichen Überschuss an parallel ausgerichteten Kernen wird die Bildgebung ermöglicht (Stadler 2013). Es entsteht dadurch nämlich eine minimale, aber in der Summe messbare Nettomagnet-

sierung entlang der z-Achse des Systems. Sie wird als *Längsmagnetisierung* bezeichnet (Loewenhardt 2006).

Die Ausrichtung der Kerne erfolgt allerdings nicht so, dass diese starr im Magnetfeld stehen, sie führen viel mehr eine leichte Pendelbewegung aus, ähnlich wie ein Kreisel, der etwas angestupst wurde. Dies bezeichnet man als *Präzession*. Je stärker das Magnetfeld um die Kerne ist, desto höher ist die *Präzessionsfrequenz*. Die Magnetfeldstärke moderner MRT-Geräte im klinischen Einsatz befindet sich im Bereich von 1–3 Tesla (T). Zum Vergleich: Die Stärke des Erdmagnetfelds liegt bei ca. 50 μT (Stadler 2013).

Werden nun zusätzliche elektromagnetische Wellen als Impulse eingestrahlt, welche genau der Präzessionsfrequenz der Atomkerne, d. h. deren *Resonanzfrequenz*, entsprechen, beginnen die Spins in Phase, d. h. synchron, zu präzedieren. Dieses Phänomen nennt sich *Kernresonanz* (Stadler 2013). Die Achse der Spins wird dabei in Richtung des Impulses, z. B. 90° , in der *xy*-Ebene ausgelenkt (Loewenhardt 2006). Zusätzlich wechseln einige Spins ihre Orientierung im Magnetfeld von parallel zu antiparallel. Die Summe aller Einzelspins wird durch deren *Summenvektor* mathematisch beschrieben. Der Winkel des Vektors heißt *Flipwinkel* (Stadler 2013). Aus der Längsmagnetisierung wird hierbei die *Quermagnetisierung* (Loewenhardt 2006). Typische Präzessionsfrequenzen und somit auch die Frequenzen, die zur Synchronisation der Spins nötig sind, liegen im Megahertzbereich, d. h. im Bereich von Radiowellen (Stadler 2013).

Nachdem die Kerne in dem System zeitweise mit der Radiofrequenz angeregt wurden, *dephasieren* diese wieder und kehren in ihren Grundzustand im Magnetfeld zurück. Dieser Vorgang heißt *Relaxation*. Die dabei abgegebene Energie kann als Signal gemessen werden (Stadler 2013). Um das Rauschen zu eliminieren, werden die einzelnen Messungen mehrfach wiederholt und gemittelt (Hühnerbein 2006).

Für die Ortskodierung der gemessenen Signale kommen zusätzlich sog. *Gradientenfelder* zum Einsatz, die durch die *Gradientenspulen* erzeugt werden. Das sind zusätzliche schwächere Magnetfelder, die entlang der Längsachse des Patienten angelegt werden. Diese Felder sind an einem Ende stärker, als am anderen – es herrscht also ein Gradient entlang des Feldes, der sich auf das Grundmagnetfeld überträgt. Da die Präzessionsfrequenz der Kerne von der Stärke des Magnetfeldes abhängt, ist diese nun an einem Ende des Magnetfeldes höher als am anderen. Für jede Raumebene wird ein eigenes Gradientenfeld angelegt. So wird eine genaue Ortskodierung möglich (Stadler 2013).

1.3.2.2 Parameter und Sequenzen für die MRT-Bildgebung

Durch die Kombination verschiedener technischer Parameter zur Messung entstehen sog. *Sequenzen*. Verschiedenen Sequenzen wurden für unterschiedlichen Fragestellungen und Untersuchungsbedingungen entwickelt. In der Regel besteht ein Untersuchungsprotokoll aus mehreren Sequenzen (Stadler 2013).

1.3.2.3 T1-, T2- und PD-Wichtungen

T1- und T2-Zeit sind zwei voneinander größtenteils unabhängige Parameter, die ein Gewebe beschreiben können. Bei (pathologischen) Veränderungen des Gewebes verändert sich auch dessen T1- und T2-Zeit und damit die messbare Signalstärke.

Die *T1-Relaxationszeit* ist die Zeit, die die Spins für das Zurückklappen aus dem angeregten Zustand in ihre Ausgangsverteilung benötigen. Sie ist von den Eigenschaften des Gewebes abhängig (Stadler 2013). T1-gewichtete Sequenzen lassen Gewebe mit einer kurzen T1-Zeit *hyperintens*, also hell erscheinen. Dazu zählen bspw. die weiße Hirnsubstanz und Fett. Gewebe mit langer T1 wie die graue Hirnsubstanz oder Muskeln erscheinen dagegen *hypointens*, also dunkel (Hühnerbein 2006).

Die T2-Relaxationszeit ist die Rate, mit der angeregte Spins wieder dephasieren. Das magnetische Moment eines Spins stört das Magnetfeld der Spins in seiner Umgebung und kann deren Präzessionsfrequenz leicht verändern. So verlieren benachbarte Spins immer mehr an Synchronität. Auch die T2 ist also von den physikalischen Eigenschaften und der Zusammensetzung des jeweiligen Gewebes, bspw. der räumlichen Verteilung der Atomkerne, abhängig (Stadler 2013). In T2-gewichteten Sequenzen wird bspw. Wasser – mit einer langen T2-Zeit – hyperintens dargestellt. Zu den Geweben mit kurzer T2 und damit hypointenser Darstellung zählt auch hier die Muskulatur. In der T2-Wichtung erscheinen besonders Flüssigkeiten hell – wie Liquor cerebrospinalis, Ödeme oder Zysten (Hühnerbein 2006).

In einer Sequenz mit Protonendichte-Wichtung (PD) erscheinen Gewebe mit hoher Dichte von Protonen, d. h. Wasser oder Bindegewebe, hyperintens, solche mit geringer Protonendichte, wie Knochen oder Luft, hypointens (Hühnerbein 2006).

1.3.2.4 Diffusion-weighted und perfusion-weighted imaging – DWI, PWI

Die Darstellung von Diffusion durch MRT, dem sog. *diffusion-weighted imaging* (DWI), ist möglich, da es durch das bei zerebraler Ischämie entstehende zytotoxische Ödem zu einer Einschränkung der brownischen Molekularbewegung kommt. Dadurch resultiert ein Signalanstieg in T2-basierten Diffusionsmessungen. Hierdurch lassen sich diffusionsgestörte Areale berechnen (Jungehülsing et al. 2006).

Mit einer DWI-Sequenz lässt sich ischämisches Gewebe innerhalb von Minuten nach der Entstehung aufspüren. Sie ist im Aufspüren akuter Ischämien der nativen CCT überlegen. Das liegt an der deutlich besseren Kontrastauflösung der MRT im Vergleich zur nativen CCT. Dadurch wird es möglich, Phänomene, die einer Ischämie in der Bildgebung ähneln können, besser von einander zu trennen, bspw. Tumoren oder subdurale Hämatomate.

Ähnlich wie bei der CTP werden auch die DWI-Daten für die Interpretation auf farbig oder in Graustufen codierten Karten dargestellt (Latchaw et al. 2009).

Perfusion-weighted imaging (PWI) bezeichnet eine MRT-Sequenz zur Darstellung der Perfusion (Thomalla et al. 2009).

Die MRT-Diffusions- und Perfusionsbildgebung kann genutzt werden, um das von der Ischämie betroffene Gehirnvolumen zu bestimmen (Nagenthiraja et al. 2013). In der Regel werden die DWI- und PWI-Daten verwendet, um daraus relative Parameter wie das relative CBV, den relativen CBF oder die relative MTT abgeleitet (Schaefer et al. 2008, Schlaug et al. 1999). Neben regulären DWI-Karten lässt sich u. a. anhand von DWI-Untersuchungen für die Infarkt Diagnostik auch die Teilchenbeweglichkeit messen. Hierfür wird der *Diffusionskoeffizient* verwendet (Schaefer et al. 2000, Srinivasan et al. 2006). Auch wenn es nicht möglich ist, durch MR-Bildgebung den direkten Diffusionskoeffizienten zu bestimmen, u. a. da sich Molekularbewegungen aufgrund von Konzentrationsgradienten nicht von solchen aufgrund von Druckgradienten unterscheiden lassen, lässt sich stattdessen der *anscheinende Diffusionskoeffizient* (ADC, engl. *apparent diffusion coefficient*) errechnen und auf Karten darstellen (Schaefer et al. 2000).

Moderne Computersoftware erlaubt es, die gewonnenen MRT-Daten automatisiert auszuwerten, indem diffusionseingeschränkte Areale identifiziert und Mismatch-Gebiete (s. Kapitel „1.5.4.2 Die Penumbra“) bestimmt werden (Nagenthiraja et al. 2013). Die Bestimmung des Infarktvolumens durch DWI-Untersuchungen erfolgt dabei akkurat und sicher (Šaňák et al. 2006). Das ist entscheidend, da gezeigt wurde, dass bei Patienten mit einem Infarktvolumen ≤ 70 ml ein signifikant besseres klinisches Ergebnis nach thrombolytischer Therapie zu erwarten ist. Liegt das Volumen darüber, steigt die Mortalität deutlich (Šaňák et al. 2006). Aus diesem Grund wird ein durch DWI-bestimmtes Infarktvolumen

von ≤ 70 ml als Schwellenwert für eine Rekanalisationstherapie vorgeschlagen. Bei einem größeren Volumen sollte keine Rekanalisation erfolgen (Yoo et al. 2009).

1.3.2.5 MR-Angiografie

Die MRT ist in der Lage, Gefäßbilder zu erzeugen. Im Gegensatz zu angiografischen Verfahren, die auf Röntgentechnik basieren, ist hierzu kein Kontrastmittel erforderlich. Sie stellt damit eine nicht-invasive Methode zur Gefäßdarstellung dar (Barber et al. 2004).

Die hierfür verwendete Sequenz nennt sich *time-of-flight* (TOF). Sie regt das Gewebe in so kurzen Zeitabständen an, dass es keine Zeit zur Relaxation bekommt und so nur ein schwaches Signal aussendet. Protonen aus dem in das Untersuchungsgebiet einströmenden Blut, welche nicht vorangeregt wurden, senden jedoch ein starkes Signal aus. So lassen sich angiografieähnliche Bilder erzeugen (Hühnerbein 2006).

1.4 Bildgebende Diagnostik an der Universitätsmedizin Göttingen

An der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) wird bei Verdacht auf akuten Schlaganfall stets eine CT-Untersuchung angestrebt. Andere Kliniken setzen teilweise die MRT zur primären Diagnostik ein. Neben der schnellen Durchführung einer CT-Untersuchung spricht an der UMG die direkte räumliche Nähe zur Angiografie für den Einsatz der CCT. Die angiographische Intervention wird als primäre Therapieoption angestrebt. Die Zeitverzögerung, die durch den Transportweg vom MRT-Gebäude außerhalb des Hauptgebäudes zum Angiografieraum im Hauptgebäude entsteht, soll so vermieden werden. Weitere Gründe sind die bei der MRT geltenden Kontraindikationen (Prasad und Pennell 2004, Hühnerbein 2006). Ob im Einzelfall eine Kontraindikation besteht, ist möglicherweise nicht immer in kurzer Zeit sicher zu klären. Auch das bei der längeren Untersuchungszeit höhere Risiko für das Auftreten von Bewegungsartefakten im Vergleich zu der CT-Untersuchung wird in der UMG als Grund für die Bevorzugung der CT angesehen.

1.5 Konzepte in der Auswertung der Schlaganfallbildgebung

Wie aus den Empfehlungen der Deutschen Schlaganfallgesellschaft hervorgeht, kommt der Bildgebung in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls ein sehr großer Stellenwert zu (DGN 2012).

Infarktfrühzeichen können in der CCT bereits früh erkennbar sein. Zu diesen zählen bspw. *Frühhypodensitäten* oder auch *Dichteminderungen* der Rinde oder der Stammganglien (von Kummer et al. 2001) als Ausdruck eines zytotoxischen Ödems infolge einer Ischämie innerhalb der ersten Stunden nach Einsetzen der Ischämie (Bremer et al. 1978). Hypodensitäten im Parenchym können ebenfalls als Zeichen des irreversiblen Gewebeuntergangs angesehen werden (von Kummer et al. 2001).

Beim Aufspüren und der Bewertung von Hinweisen auf Durchblutungsstörungen und Infarkte und um dem Ausmaß von Frühhypodensitäten einen klinischen Bezug zu geben, finden verschiedene Herangehensweisen und Konzepte Anwendung.

1.5.1 Hyperdenses Arterienzeichen

Das *hyperdense Arterienzeichen* (engl. *hyperdense artery sign* oder *dense vessel sign*) gilt in der nativen CCT als ein Hinweis auf einen Gefäßverschluss. Es beschreibt, dass eine Arterie in einer Hemisphäre dichter erscheint als ihr kontralaterales Gegenstück bzw. ein anderes Vergleichsgefäß. Hiervon ausgenommen sind eindeutige Kalzifikationen (Barber et al. 2004).

Grund für diesen Effekt ist, dass der Thrombus eine im Vergleich zu fließendem Blut höhere Dichte aufweist: Fließendes Vollblut hat eine Dichte von ca. 50 (\pm 5) HU, geronnenes Blut dagegen liegt ca. 30 HU höher, also bei ca. 80 HU (Hofer 2010). Es kann mit einer hohen Spezifität (96 %) als direkter Thrombusnachweis im Gefäß genutzt werden. Seine Sensitivität ist mit 28 % allerdings nur als niedrig anzusehen (Barber et al. 2004).

Häufig ist dieses Phänomen bei einem Verschluss der A. cerebri media zu beobachten. In diesem Fall wird auch spezifisch vom *hyperdense middle cerebral artery sign* oder *dense media sign* gesprochen (Barber et al. 2004).

1.5.2 Ein-Drittel-Regel

Die sog. *Ein-Drittel-Regel* besagt, dass eine Ausdehnung von Frühhypodensitäten über mehr als ein Drittel des Versorgungsterritoriums der A. cerebri media als groß zu werten ist (Lyden 2003). Sie wird daher auch als *1/3-MCA-Regel* bezeichnet (Pexman et al. 2001).

Diese Regel soll als Entscheidungshilfe dienen, ob ein Patient eine Lysetherapie erhalten soll und helfen, das Risiko von Hämorrhagien abzuschätzen. Bei einer großen und deutlichen Hypodensität wird von einer Alteplase-Gabe (rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator) abgeraten, bei kleineren Läsionen als $\frac{1}{3}$ des Mediaterritoriums empfehlen VON KUMMER et al. 2001 und LYDEN et al. 2003, die Entscheidung eher nach der verstrichenen Zeit seit Symptombeginn zu richten (Lyden 2003). LYDEN et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass Ärzte bei der Anwendung dieser Regel eher zurückhaltend seien. Als wahrscheinlichen Grund vermuten die Autoren, dass die Grenze, ab wann eine Hypodensität bereits als deutlich oder noch subtil bezeichnet werden soll, bei der praktischen Anwendung nicht immer leicht zu ziehen sei. Der geringe Kontrast bei frühen Ischämiezeichen kann das Erkennen derselben erschweren.

Eine Studie aus dem Jahr 2003 belegt, dass die Übereinstimmung bei der Ein-Drittel-Regel anhand nativer CT-Untersuchungen zwischen verschiedenen Untersuchern lediglich moderat ist (Saur et al. 2003). In derselben Arbeit wird zusätzlich zu bedenken gegeben, dass die Frage, ob eine Läsion nun größer oder kleiner als ein Drittel ist, nicht immer klar beantwortet werden kann. Auch konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der

Ein-Drittel-Regel den Erfolg einer rt-PA-Therapie nicht voraussagen kann (Patel et al. 2001).

1.5.3. Zerebrales Blutvolumen und zerebraler Blutfluss

Die durch die CTP- oder MRT-Untersuchung gewonnenen Daten können dafür verwendet werden, das *zerebrale Blutvolumen* (CBV, engl. *cerebral blood volume*) und den *zerebralen Blutfluss* (CBF, engl. *cerebral blood flow*) zu berechnen.

Das CBV ist definiert als das absolute Blutvolumen in einem bestimmten Gehirnvolumen. Dazu gehört sowohl das Blut im Gewebe als auch in den Blutgefäßen. Die Einheit für das CBV ist Milliliter Blut pro 100 g Hirngewebe ($\text{ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$).

Der CBF ist definiert als das Blutvolumen, das sich innerhalb einer bestimmten Zeit durch ein bestimmtes Gehirnvolumen bewegt. Die Einheit des CBF ist Milliliter Blut pro 100 g Hirngewebe pro Minute ($\text{ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (Shetty und Lev 2006).

Diesen beiden Parametern liegt das so genannte *zentrale Volumenprinzip* zugrunde. Es besagt, dass der Blutfluss (F) durch ein System das Verhältnis zwischen Gefäßvolumen (V) des Systems und der *mean transit time* (MTT) (t) des Kontrastmittels durch das System ist: $F = V / t$. Sind zwei der drei Größen bekannt, lässt sich die fehlende daraus berechnen (Meier und Zierler 1954).

Das zentrale Volumenprinzip besagt, dass die Masse in einem geschlossenen System konstant bleibt. Folglich befinden sich in einem solchen System arterieller Zufluss, Blutvolumen im Kapillarbett und venöser Abfluss im Gleichgewicht. Ohne zusätzlichen Zu- oder Abfluss verteilt sich auch ein Kontrastmittel gleichmäßig in diesem System. Nimmt man weiterhin an, dass über die Zeit der Bildgebung jedes Partikel des Bluts höchstens einmal beobachtet wird, kann durch Beobachtung der Dichte eines Voxels bekannten Volumens, welches nur Blut enthält, über den Zeitraum des Kontrastmittelan- und abflutens auf das

absolute Blutvolumen in diesem Gewebe rückgeschlossen werden. Die Dichtereferenz hierfür bildet eine vorausgegangene native CCT (Hamberg et al. 1996). Der *absolute Blutfluss* kann nun berechnet werden, indem man das *absolute Blutvolumen* durch die MTT dividiert.

Zur Berechnung der MTT wird zunächst für jedes Voxel in der untersuchten Hirnregion die Dynamik des KM-Bolus bestimmt. Die farbigen Parameterkarten der CTP erlauben so die Bestimmung des regionalen relativen CBV. Anhand der Parameterkarten können auch Unterschiede in der KM-Verweildauer in verschiedenen Voxeln bestimmt und so relative Unterschiede in der *tissue transit time* (tTT) entdeckt werden. Bestimmt man die tTT für jedes Voxel, kann man schließlich analog zu der oben genannten Formel auch den regionalen relativen CBF berechnen, indem man das regionale CBV durch die zugehörige tTT dividiert, d. h. $CBF = CBV / tTT$ (Hamberg et al. 1996).

1.5.4 Infarktkern, Penumbra und benigne Oligämie

Der *Infarktkern*, die *Penumbra* und die *benigne Oligämie* sind wichtigen Konzepte in der Schlaganfallbildung und -behandlung und werden in den folgenden Kapiteln besprochen. Sie beschreiben Areale bzw. Volumina mit unterschiedlichen Vitalitätsverhältnissen und Überlebenschancen des Gehirngewebes.

Zur Bestimmung von Infarktkern und Penumbra eignet sich bspw. die CCT mit CTP-Parameterkarten oder auch die MRT mit PWI- und DWI-Sequenzen (Schaefer et al. 2008, Schlaug et al. 1999, Schramm et al. 2004). Viele Arbeiten befassen sich mit der Definition und der Identifikation von unterschiedlichen *Schwellenwerten* (engl. *thresholds*) für Parameter, mit denen sich die verschiedenen Areale und Volumina bestimmen lassen. Zu den häufig eingesetzten Parametern gehören u. a. CBV, CBF, MTT, TTP und ADC (Schaefer et al. 2000, Thierfelder et al. 2013). Eine Verringerung des CBF unterhalb bzw. eine Verlängerung von MTT oder TTP überhalb bestimmter Schwellenwerte ist bspw. mit Ischämie des

Gewebes assoziiert (Thierfelder et al. 2013). Man muss sich bei dem Gebrauch solcher Parameter allerdings bewusst sein, dass die Schwellen und Definitionen von vielen Faktoren (u. a. der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren) abhängig sind und so einem konstanten Wandel unterliegen (Goyal et al. 2013). So ist es nicht verwunderlich, dass in der Literatur derzeit kein Konsens darüber besteht, welcher Parameter am besten geeignet ist, um von der Ischämie betroffenes Gewebe zu definieren (Thierfelder et al. 2013).

1.5.4.1 Der Infarktkern

Der *Infarktkern* ist der Anteil des ischämischen Hirngewebes, dessen Neuronen bereits gestorben und unwiederbringlich verloren sind (Hakim 1998). Es ist somit zum Zeitpunkt der Bildgebung nicht mehr möglich, das Gewebe des Kerns durch irgendeine Therapie zu retten. Dieser Fall tritt ein, wenn der CBF unter die Schwelle von $10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ sinkt (Back 1998). Unter solch einem niedrigen Blutfluss können Neuronen nicht über längere Zeit überleben, und es folgt der komplette Gewebeinfarkt (Back 1998).

In der Praxis kann der Infarktkern anhand von CTP- oder DWI-Untersuchungen bestimmt werden (Lansberg et al. 2011, Schaefer et al. 2008). Bei beiden Modalitäten können Bereiche des Gehirngewebes anhand der dort herrschenden Fluss- bzw. Diffusionsverhältnisse mithilfe verschiedener absoluter und relativer Schwellenwerte eingeteilt werden (Schaefer et al. 2008).

In einem Empfehlungspapier zur Bildgebung beim akuten Schlaganfall von 2009 stellt die American Heart Association fest, dass die MRT-DWI-Untersuchungen der nativen CT sowie anderen Routine-MR-Untersuchungen deutlich überlegen ist (Latchaw et al. 2009). Schon früher wurde die MRT-DWI als sehr wertvoll beschrieben und für Patienten mit neurologischem Defizit empfohlen, da so Informationen über den physiologischen Zustand des Gehirns erlangt werden und sie besonders sensitiv für Infarkte ist (Schaefer et al. 2000). Als Folge wurde der Routineeinsatz in der Schlaganfalldiagnostik angeregt

(Wiener et al. 2001). Der Infarktkern wird dabei als die initiale DWI-Läsion definiert. Für eine objektive Interpretation ist es dabei nötig, zusätzlich zu regulären MRT-DWI-Karten auch den ADC zu errechnen (Schlaug et al. 1999). Im Infarktgewebe sinkt der ADC kontinuierlich und erreicht nach 8 – 32 Stunden seinen Tiefpunkt. Auf DWI-Bildern wird die verminderte Diffusion *hyperintens*, also heller dargestellt, auf ADC-Karten erscheint der geringere ADC *hypointens*, also dunkler. Dies ist vermutlich auf die Entstehung und Persistenz des zytotoxischen Ödems und zunehmende Störung der Zellmembranen, was zu einer Vermehrung des intrazellulären Wassers und damit eingeschränkter Diffusion führt, zurückzuführen (Schaefer et al. 2000).

In der Vergangenheit konnte allerdings auch bereits gezeigt werden, dass sich Läsionen aus CTP-TTP und CTP-CBV nicht signifikant von Läsionen aus PWI-TTP und PWI-CBV unterscheiden (Schramm et al. 2004). Dasselbe gilt für CTA-Quellbilder und MRT-DWI-Bilder. Nativ-CT-, CTP- und CTA-Untersuchungen können also für die Diagnostik eingesetzt werden, wenn PWI und DWI nicht verfügbar oder für einen Patienten nicht geeignet sind (Schramm et al. 2004). Auf nativen CT-Aufnahmen zeigt sich irreversibel infarziertes Gewebe durch eine Hypodensität. Diese Hypodensitäten befinden sich in den ersten Stunden nach Symptombeginn jedoch im Bereich nur ca. -2 HU (nach einer Stunde) und -7 HU (nach vier Stunden) im Vergleich zur nichtbetroffenen Hemisphäre (von Kummer und Weber 1997) und damit sehr subtil, sodass sie häufig leicht übersehen werden können (von Kummer et al. 2001).

Bei der CTP wird der Infarktkern durch ein im Vergleich mit der Gegenseite deutlich vermindertes CBV identifiziert. Dies kann bspw. über einen CTP-CBV-Schwellenwert von 56 % relativ zur Gegenseite geschehen (Schaefer et al. 2008). Bei diesem Schwellenwert besteht eine optimale Korrelation zwischen dem CTP-CBV und entsprechenden MRT-DWI-Untersuchungen (Kamalian et al. 2007). Als höchst akkurater absoluter Schwellen-

wert für den Kern gilt ein $CBV \leq 2 \text{ ml} * 100 \text{ g}^{-1}$ (Wintermark et al. 2006). Andere Arbeiten schlagen als Schwellenwert eine Reduktion des CTP-CBF um 75 % relativ zur Gegenseite vor (Latchaw et al. 2009, Sobesky et al. 2005), da hierfür eine gute Korrelation zu CTP-CBV-Schwellen gezeigt wurde.

Das Volumen des Kerns kann schließlich durch Multiplikation des gemessenen Areal des verminderten CBV mit der Schichtdicke errechnet werden (Schaefer et al. 2008).

1.5.4.2 Die Penumbra

Unter dem Begriff *Penumbra* versteht man das Gebiet, in dem Hirnzellen aufgrund einer Minderversorgung mit Blut in ihrer Funktion beeinträchtigt, im Gegensatz zum Infarktkern aber noch nicht notwendigerweise verloren sind, da ihre Zellmembranen weiterhin intakt bleiben (Back 1998). Die Penumbra befindet sich zwischen dem Infarktkern und dem umliegenden Gewebe, in dem der dortige Blutfluss die Zellfunktion nicht beeinträchtigt. Hieraus ergibt sich, dass von dem Gewebivolumen mit einer Perfusionseinschränkung noch das Gewebivolumen des Infarktkerns subtrahiert werden muss, um die Penumbra erhalten (Schaefer et al. 2008).

Nimmt der Perfusionsdruck im Gewebe ab, wird kompensatorisch das CBV durch Vasodilatation erhöht, um einen konstanten CBF aufrechtzuerhalten und den Anteil an extrahiertem Sauerstoff und extrahierter Glucose in die Zellen zusteigern. Zellen können so zunächst ihre Funktion aufrechterhalten. Wenn die metabolischen Reserven jedoch aufgebraucht sind, der Blutfluss aber weiter sinkt, beginnt die Penumbraphase (Hakim 1998). Dies ist der Fall, wenn der CBF auf $< 15 \text{ ml} * 100 \text{ g}^{-1} * \text{min}^{-1}$ sinkt (Back 1998). Wird ein ausreichender Blutfluss im Gebiet der Penumbra wiederhergestellt, können sich diese Zellen erholen und ihre Funktion wieder aufnehmen (Hakim 1998). Andersherum gilt jedoch auch: Dauert die Perfusionseinschränkung über einen zu großen Zeitraum hinweg an, kann auch die Penumbra Teil des Infarktkerns werden (Jones et al. 1981). Es ist daher

das Ziel, die Zellen der Penumbra vor dem endgültigen Untergang zu schützen und ihre Funktion wiederherzustellen.

Zur Identifikation der Penumbra gibt es verschiedene CT- und MRT-basierte Ansätze. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der Penumbra ist die Subtraktion der Areale mit abnormalem CBV von den Arealen mit abnormalem CBF. Sind diese beiden Areale nicht deckungsgleich, spricht man von einem *Mismatch*. Während das verminderte CBV den Infarktkern (s. o.) repräsentiert, steht das CBF-CBV-Mismatch für das umliegende Grenzgebiet, welches hypoperfundiert, jedoch potentiell noch zu retten ist (Shetty und Lev 2006, Schaefer et al. 2008). Teils werden dabei absolute, teils relative Schwellenwerte für die Perfusionseinschränkung ermittelt. Als relativer Schwellenwert wird eine Reduktion des CBF um $> 66\%$ im Vergleich zur gesunden Gegenseite vorgeschlagen (Latchaw et al. 2009, Sobesky et al. 2005). Misst man die MTT, so ist diese in den von der Minderperfusion betroffenen Arealen verlängert, im Areal des Infarktkerns im Mittel um ca. 18 Sekunden, in dem der Penumbra ca. 16 Sekunden. Dieser Unterschied zwischen Kern und Penumbra ist nicht ausreichend groß, um diese dadurch sicher zu unterscheiden (Grandin et al. 2001). Die MTT-Verlängerung wird daher eher als Marker undifferenziert für die Perfusionseinschränkung herangezogen. Eine Arbeit verwendete dafür bspw. eine Verlängerung der MTT auf 145% (Wintermark et al. 2006). Aus dem Mismatch des Gewebes mit solch einer MTT-Verlängerung und dem Infarktkernvolumen mit einem absoluten $CBV \leq 2 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ lässt sich so das Penumbragewebe errechnen (Wintermark et al. 2006). Als weitere Möglichkeit bietet die MRT-Bildgebung die Möglichkeit, ein Mismatch aus DWI- und PWI-Daten zu erstellen und so auf die Penumbra schließen (Schlaug et al. 1999, Warach et al. 1996). Da eine verlängerte MTT für die Perfusionsänderung steht, kann das DWI/PWI-Mismatch auch als DWI/apMTT-Mismatch definiert werden (Grandin et al. 2001).

Wie das Volumen des Infarktkerns, kann auch das Volumen der Penumbra durch Multiplikation des ermittelten Areals mit der Schichtdicke errechnet werden (Schaefer et al. 2008).

1.5.4.3 Die benigne Oligämie

In einer besonderen Situation befindet sich jenes Gewebe, welches am äußeren Rand der Penumbra am nächsten zu normal perfundiertem Gewebe gelegen ist. Es ist zwar hypoperfundiert, funktioniert jedoch weiterhin normal (s. o.). Dieses Gewebe wird auch dann überleben, wenn die Blutzufuhr nicht wiederhergestellt wird. Man spricht in diesem Fall von der *benignen Oligämie* (Bandera et al. 2006). Für die Identifikation der benignen Oligämie wird ein relativer CBF-Schwellenwert von < 50 % Reduktion gegenüber der Gegenseite vorgeschlagen (Latchaw et al. 2009).

1.6 Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

Im Jahr 2000 wurde an der *University of Calgary*, Alberta, Kanada eine neue Methode zur Auswertung von Schlaganfall-CT-Untersuchungen vorgestellt: der *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS). Dieser soll einen weitaus systematischeren Ansatz als bisherige Verfahren bieten, da das Ausmaß früher Infarktzeichen im Versorgungsgebiet der *A. cerebri media* (MCA) anhand nativer CCT-Untersuchungen nach klar definierten Regeln auf einer Punkteskala angegeben wird (Pexman et al. 2001). Mithilfe des ASPECTS soll es anschließend ermöglicht werden, zuverlässig jene Schlaganfallpatienten zu erkennen, welche von einer thrombolytischen Therapie nicht profitieren (Barber et al. 2000).

Der *Alberta Stroke Program Early CT Score* bildete die Grundlage für die Auswertung der CT-Untersuchungen für diese Arbeit. Dieser wurde für jeden Patienten sowohl anhand nativer CCT-Bilder als auch kontrastmittelgestützter CTP-Untersuchungen ermittelt.

Zweck des ASPECTS ist es, das Ausmaß früher ischämischer Veränderungen im Hirngewebe, welche durch Verschluss im Versorgungsgebiet der MCA entstanden sind, anhand nativer CT-Untersuchungen des Gehirns auf einer Punkteskala anzugeben. Hierzu werden klar definierte Regeln vorgegeben. Die Punkteskala reicht von 0 bis 10, wobei 10 bedeutet, dass im Mediaversorgungsgebiet keine Anzeichen für eine Ischämie erkennbar sind, 0, dass das gesamte Mediaversorgungsgebiet einer Hemisphäre Ischämiezeichen aufweist (Barber et al. 2000).

Neben dem primären Ziel, jene Schlaganfallpatienten zu erkennen, welche von einer thrombolytischen Therapie nicht profitieren (Barber et al. 2000), geben neuere Untersuchungen zudem Hinweise, dass auf diese Weise umgekehrt auch Patienten identifiziert werden können, welche besonders von einer thrombolytischen Therapie profitieren (Goyal et al. 2011, Hill et al. 2003). Er kann somit als systematischere Alternative zu der bisher gebräuchlichen Ein-Drittel-Regel angesehen werden. Da das Bewertungssystem quantitativ topographisch ist, ist es nicht nötig, Volumina anhand von zweidimensionalen Bildern abzuschätzen. Die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Befundern ist bei Anwendung des ASPECTS höher als bei der Ein-Drittel-Regel (Pexman et al. 2001). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich mithilfe des ASPECTS Aussagen über sowohl das funktionelle Ergebnis als auch das Auftreten symptomatischer Hämorrhagien mit hoher Sensitivität und Spezifität treffen lassen. Als weitere Vorteile werden die Einfachheit in der Anwendung und die kurze Zeit, um den Punktwert zu ermitteln, angegeben. Es gibt ebenfalls bereits Hinweise darauf, dass ein Patient mit einem günstigen ASPECTS möglicherweise auch über das übliche Zeitfenster (vgl. Kapitel 1.7 Therapie des akuten Schlag-

anfalls) hinaus von einer thrombolytischen Therapie profitieren kann (Barber et al. 2000). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem vorteilhaften ASPECTS dreimal häufiger ein gutes klinisches Ergebnis erreichen als vergleichbare Patienten mit einem weniger vorteilhaften Score und dass Patienten mit ungünstigem ASPECTS nicht von einer Rekanalisation profitieren (Hill et al. 2003).

Während der ursprünglich vorgestellte ASPECTS rein auf Basis nativer CCT-Untersuchungen ermittelt wird (CT-ASPECTS), wurden kürzlich erste Arbeiten veröffentlicht, in denen ein mithilfe von Perfusionsbildgebung ermittelter ASPECTS angewandt wurde (Finlayson et al. 2013, Sillanpaa et al. 2012).

1.6.1 Grundlagen zur Erhebung des ASPECTS

Zur Ermittlung des ASPECTS wird das Territorium der A. cerebri media in zehn Areale eingeteilt. Für jedes Areal, in dem ischämische Veränderungen erkennbar sind, wird ein Punkt vom Ausgangswert 10 subtrahiert (Barber et al. 2000). Zeigen bspw. 3 Areale innerhalb derselben Hemisphäre entsprechende Veränderungen, ergibt sich daraus ein ASPECTS von 7.

Die Einteilung des Mediaterritoriums in der Ganglionebene und der supraganglionischen Ebene in die zehn Areale wird nach BARBER et al. 2000 anhand von transversalen nativen CCT-Bildern entsprechend der Tabelle 1.2 vorgenommen.

Darin werden den subkortikalen Strukturen (Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis und Capsula interna) somit insgesamt 3 Punkte zugeordnet, den kortikalen Strukturen (Inselrinde, M1, M2, M3, M4, M5 und M6) 7 Punkte.

Die Abbildung 1.2 auf der dieser Seite demonstriert die Einteilung beispielhaft anhand ausgewählter CT-Schnitte.

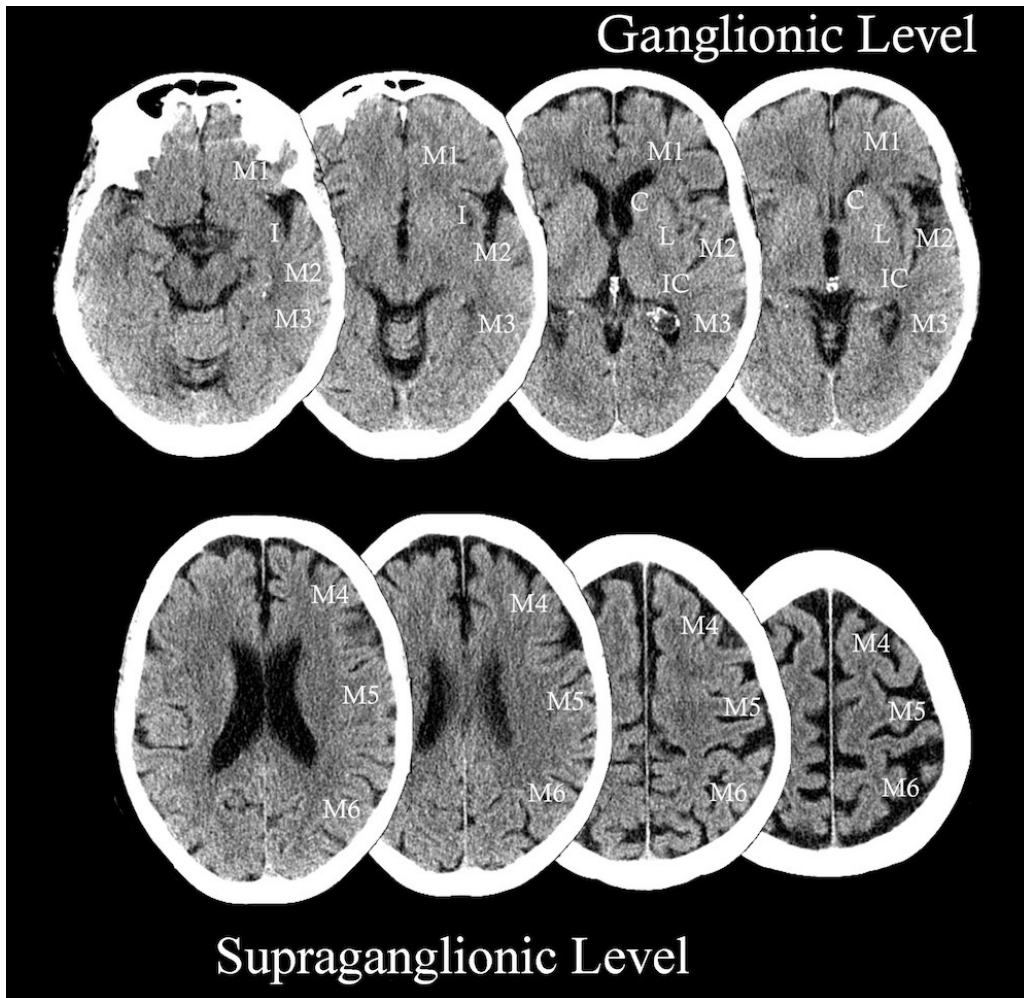


Abbildung 1.2: Originalübersicht zur Einteilung der ASPECTS-Areale der University of Calgary. Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mayank Goyal, University of Calgary, Alberta, Kanada

Die folgende Tabelle 1.2 erläutert die exakte Einteilung dieser Areale.

Einteilung des MCA-Territoriums zur Erhebung des ASPECTS in 10 Areale

Abkürzung	Areal
C	Nucleus caudatus (<u>C</u> audate)
L	Nucleus lentiformis (<u>L</u> entiform nucleus)
IC	Capsula interna (<u>I</u> nternal <u>C</u> apsule)
I	Inselrinde (<u>I</u> nsular ribbon)
M1	Anteriorer MCA-Kortex
M2	MCA-Kortex lateral der Inselrinde
M3	Posteriorer MCA-Kortex
M4	anteriores
M5	laterales
M6	posteriores
MCA-Territorium, direkt superior zu M1, M2 und M3	

Tabelle 1.2: Eigene Tabelle, erstellt nach Barber et al. 2000

1.6.2 Interpretation des ASPECTS

Auf nativ angefertigten CCT-Bildern gelten Frühhypodensitäten als Zeichen für irreversiblen Gewebeuntergang (von Kummer et al. 2001). Bei einem Punktwert > 7 gilt derzeit die Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis als hoch, vorausgesetzt, die Rekanalisation findet innerhalb von 300 Minuten nach Einsetzen der Symptome statt, bei einem Wert darunter als niedrig (Goyal et al. 2011).

Ausgedehnte Frühinfarktzeichen können als ein Prädiktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis angesehen werden (von Kummer et al. 1994). In vergangenen Veröffentlichungen wurde die Anwendbarkeit des ASPECTS in der Frühdiagnostik bei Schlaganfallpatienten untersucht. Aufgrund der Daten aus diesen Studien wird häufig die oben angesprochene

Dichotomisierung der ASPECTS Ergebnisse in > 7 und ≤ 7 vorgenommen (Goyal et al. 2011, Hill et al. 2003).

1.6.3 ASPECTS anhand von Perfusionsbildgebung (CBV und CBF-ASPECTS)

Für den CBV-ASPECTS und den CBF-ASPECTS anhand von CTP-Daten geschieht die Einteilung des Mediaterritoriums in seine zehn Areale analog zu der Einteilung bei der Verwendung nativer CCT-Bilder.

Da mithilfe des CBV identifizierte Areale unterhalb eines zuvor definierten Schwellenwerts mit DWI-Läsionen übereinstimmt und somit die Größe des unwiederbringlich verlorenen Infarktkerns quantifiziert werden kann (Schramm et al. 2004), ist davon auszugehen, dass dies auch für den CBV-ASPECTS, bei dem Areale mit CBV unterhalb des Schwellenwerts als auffällig angesehen werden, gilt. In einer 2012 veröffentlichten Arbeit wurde gezeigt, dass im Vergleich zum nativen CT-ASPECTS mit dem CBV-ASPECTS ein $\text{CBV-ASPECTS} \geq 7$ ein robuster und sensitiver, aber unspezifischer Vorhersageparameter für ein gutes klinisches Ergebnis nach intravenöser Lysetherapie sein kann (Sillanpaa et al. 2012).

Zusätzlich kann der ASPECTS auf ähnliche Weise auch für die CBF-Untersuchung bestimmt werden. Durch anschließende Subtraktion des CBF- vom CBV-ASPECTS erhält man die Anzahl der nicht zum Infarktkern gehörigen Mediaareale. Der $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$ kann somit die Penumbra repräsentieren.

1.6.4 Limitationen des ASPECTS

Während sich die Anwendung des ASPECTS auf CCT-Daten von Patienten, welche ausschließlich frische ischämische Veränderungen aufweisen und in der Vergangenheit keine Schlaganfälle oder vergleichbare Ereignisse erlitten haben, formal eindeutig durch Angabe eines Punktwerts von x aus 10 Punkten abgebildet werden kann, gestaltet sich

die Befundung von Patienten, deren Untersuchung neben frischen Veränderungen auch alte Läsionen aufweist, schwieriger. Für diesen Fall bietet die Literatur bisher keine klaren Regelungen.

Bei der Auswertung steht der Befunder vor der Frage, ob bereits bestehende Läsionen ignoriert und ausschließlich akute Veränderungen in die Punktwertung einbezogen werden. Dies könnte allerdings den Eindruck vermitteln, ein Patient befände sich in einen gesünderen Zustand als dieser durch seine Vorschädigungen tatsächlich ist.

Die Alternative hierzu wäre, sowohl frische als auch ältere Läsionen gleichermaßen zu zählen und vom Basiswert 10 zu subtrahieren. In diesem Fall würden auch Areale berücksichtigt, welche gar nicht Teil des akuten Geschehens sind.

Zwei Beispiele: Bei der ersten Herangehensweise bekäme ein Patient, auf dessen CCT-Scan vier Areale akute Veränderungen aufweisen einen ASPECTS von 6. Ein Patient, dessen Scan eine akute und drei alte Veränderungen zeigt, bekäme dagegen einen Score von 9. Bei der zweiten Herangehensweise erhält sowohl der erste als auch der zweite Patient einen ASPECTS von 6.

Obwohl es sich in beiden Fällen um dieselben Patienten handelt, können sich sehr unterschiedliche ASPECT-Scores ergeben. Es lässt sich nicht ableiten, wie viele Areale genau noch potentiell rettbar sein könnten und wie viele unmöglich von einer Reperfusion profitieren würden.

Diese Problematik ist bekannt und wurde deshalb mit Dr. Goyal, einem der an der Entwicklung des ASPECTS beteiligten Neuroradiologen von der University of Calgary, diskutiert. Obwohl es keine klare Antwort auf diese Frage gibt, wurden bei der Entwicklung des ASPECTS traditionell ausschließlich eindeutig akute Veränderungen gezählt und zuvor bestehende Schäden in der Zählung nicht berücksichtigt, sofern sich diese von akuten Läsionen abgrenzen (Goyal 2011).

Eine weitere Problematik, insbesondere bei der Befundung von Nativ-CT-Bildern, ist die Zeit, welche vergeht, bis sich von der Ischämie betroffene Areale klar als solche identifizieren lassen. Dieser Prozess kann sich über mehrere Stunden erstrecken (von Kummer et al. 2001).

1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls

Neben der begleitenden allgemeinmedizinischen Therapie sieht die Leitlinie zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls die rekanalisierende Therapie vor (DGN 2012). Als ein Hauptentscheidungskriterium, ob eine solche Therapie in Frage kommt, wird häufig das Zeitfenster zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn herangezogen. Durch den Ausdruck *time is brain*, Zeit ist Gehirn, wird gern auf die Notwendigkeit der schnellen Versorgung der Patienten hingewiesen, um dem rasant fortschreitenden Untergang von Neuronen entgegenzuwirken (DGN 2012, Saver 2006).

1.7.1 Intravenöse Lysetherapie

Um ein bestmögliches klinisches Ergebnis erreichen zu können, empfiehlt die Leitlinie die intravenöse Gabe von rt-PA innerhalb des 4,5-Stunden-Fensters (DGN 2012). Durch eine rasche Medikamentengabe ist im Allgemeinen ein signifikant verbessertes Ergebnis zu erwarten als nach längeren Zeitabständen und der Großteil der Patienten zeigt 3 Monate nach Therapie wenig bis gar kein Defizit (NINDS Study Group 1995, Wahlgren et al. 2007). Die Abhängigkeit des klinischen Behandlungsergebnisses von der Zeit, nach welcher die Lysetherapie erfolgt, wurde in der Vergangenheit in verschiedenen Studien untersucht. Zu diesen gehört bspw. die Studie der *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group*, welche ein 3-Stunden-Fenster untersuchte (s. o.). Im Rahmen der *European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)-3*-Studie konn-

te eine rt-PA-Gabe auch nach 3 bis 4,5 Stunden das klinische Behandlungsergebnis verbessern (Hacke et al. 2008).

An dieser Stelle weist die Leitlinie auch darauf hin, dass mithilfe bildgebender Verfahren diejenigen Patienten identifiziert werden können, bei denen eine Rekanalisation über das 3-Stunden-Fenster hinaus zu einem guten klinischen Ergebnis führen kann. Zu bedenken ist hierbei, dass der Einsatz von rt-PA derzeit nur für den Einsatz innerhalb der ersten 3 Stunden zugelassen und die Verwendung zu einem späteren Zeitpunkt als individueller Heilversuch zu werten ist. Des Weiteren gibt die Leitlinie den Hinweis, dass für einen MRT-basierten Selektionsprozess ebenfalls keine Zulassung existiert (DGN 2012).

Durch den Einsatz der i. v.-Lysetherapie steigt jedoch die Inzidenz symptomatischer intrazerebraler Hämorrhagien (NINDS Study Group 1995). Bei ausgedehnten Infarktfrühzeichen besteht daher wegen des Risikos von Sekundärblutungen in der Regel eine Kontraindikation für den Einsatz von rt-PA. Genauso sollte bei Patienten mit nichtkontrollierbarer Hypertonie von einer Lyse abgesehen werden (DGN 2012).

1.7.2 Intraarterielle Lysetherapie

Als weitere Therapieoption gilt die intraarterielle Lysetherapie. Diese kann einerseits aus der Gabe von rt-PA über einen arteriellen Zugang bestehen, andererseits können neuere mechanische Verfahren zum Einsatz kommen, bei denen bspw. ein Katheter zur Thrombektomie bis zum Ort des Gefäßverschlusses vorgebracht wird. Voraussetzung für diese Methode ist, dass das betroffene Gefäß ausreichend groß ist, um mit einem Katheter sondiert zu werden, damit dieser zum Ort der Okklusion vorgebracht werden kann. Hierfür eignen sich bspw. Verschlüsse des M1-Segments der MCA, A. basilaris oder A. carotis (Smith et al. 2005).

In neueren Studien wurden auch Systeme der neuen Generation zur Thrombusentfernung durch Aspiration und direkten Thrombusextraktion in Verbindung mit vorhergehen-

1. Einleitung

der rt-PA-Applikation untersucht. Im Rahmen der *Multi-MERCI*-Studie konnte die Rekanalisationsrate durch diese Kombination von 53 % auf 73 % gesteigert werden (Smith 2006). Im *Penumbra Pivotal Stroke Trial* konnte sogar eine Revaskularisation in 81,6 % der Fälle erreicht werden. Die Studie zeigt, dass eine effektive Wiedereröffnung von Gefäßen mit dem *Penumbra*-System bis zu 8 Stunden nach Beginn der Symptome möglich ist (Penumbra Inc. 2009).

Mehrere aktuelle Untersuchungen geben jedoch zu bedenken, dass, obwohl in Studien gezeigt werden konnte, dass durch endovaskuläre Behandlung die Rekanalisationsrate gesteigert werden kann, sich diese Tatsache nicht unbedingt auf das Behandlungsergebnis auswirkt (Broderick et al. 2013, Chimowitz 2013, Ciccone et al. 2013). Weder in der *IMS III*-Studie noch der *SYNTHESIS*-Studie zeigte sich, dass die klinischen Behandlungsergebnisse von Patienten, welche zusätzlich eine endovaskuläre Lysetherapie erhielten, jenen Ergebnissen von Patienten überlegen waren, welche lediglich eine medikamentöse Therapie erhielten. Die Verteilung der Patienten in diesen Studien erfolgte allerdings randomisiert, weshalb keine Antwort auf die Frage gegeben werden kann, ob eine Vorselektion der Patienten durch geeignete CT-Bildgebung zu einem verbesserten klinischen Ergebnis durch endovaskuläre Therapie führen kann (Ciccone et al. 2013). Die *MR-RESCUE*-Studie konnte zwar zeigen, dass ein Teil der Patienten auch noch bei Ausdehnung des Zeitfensters für den Therapiebeginn auf 8 Stunden nach Symptombeginn ein gutes klinisches Ergebnis nach Erhalt einer Therapie erreichen konnte. Die Studie kam dabei zu dem Schluss, dass bei diesem Zeitraum eine intraarterielle Embolektomie keinen Vorteil für das klinische Behandlungsergebnis gegenüber der intravenösen Lysetherapie bietet und dass durch eine Selektion der Patienten anhand der *Penumbra* kein Vorteil erzielt wird (Kidwell et al. 2013).

1.8 Bewertung des neurologischen Status und des Therapieerfolgs

Möchte man die neurologische Entwicklung und den Behandlungserfolg von Schlaganfallpatienten im zeitlichen Verlauf objektiv beurteilen, ist es erforderlich, den neurologischen Status systematisch zu erfassen. Hierzu existieren verschiedene Methoden. Zu ihnen zählen die *National Institutes of Health Stroke Scale* und die *modified Rankin Scale*.

Der Bewusstseinszustand und die neurologische Beeinträchtigung eines Patienten kann bspw. mithilfe der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) bewertet werden. Diese standardisierte Skala erlaubt eine Erhebung des neurologischen Status als Punktwert von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 42 (maximale Beeinträchtigung) (Baird et al. 2001) zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Mithilfe der *modified Rankin Scale* (mRS) kann die Behinderung oder der Bedarf an Hilfe eines Patienten bei täglichen Aktivitäten beurteilt werden. Anhand einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (schwere Behinderung) wird angegeben, wie groß dieser im Alltag ist (van Swieten et al. 1988).

Um die neurologische Entwicklung des Patienten im zeitlichen Verlauf zu beobachten und das klinische Behandlungsergebnis zu beurteilen, müssen NIHSS und mRS im Rahmen von neurologischen Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben werden, z. B. bei Aufnahme im Krankenhaus, bei Entlassung aus dem Krankenhaus sowie im Anschluss an die Rehabilitationstherapie („post Reha“) nach Abschluss sämtlicher therapeutischer Maßnahmen.

1.9 Aktuelle Lage

Ein Schlaganfall ist stets als Notfall zu behandeln, wobei das rechtzeitige Erkennen der Symptome und rasches Reagieren auf diese von entscheidender Bedeutung für das klinische Ergebnis sind. Dazu zählen sowohl der umgehende Transport ins Zielkrankenhaus als auch die rasche und zielgerichtete Diagnostik dort (DGN 2012). Diese soll die

Basis für die Entscheidungen bilden, um die für jeden Patienten angemessene Therapie auszuwählen und anschließend entsprechend zu behandeln.

Das wichtigste Standbein in der Therapie des Schlaganfalls ist daher die Rekanalisation okkludierter hinerversorgender Gefäße (DGN und DSG 2008). Leider ist die Wiedereröffnung von Gefäßen nicht ohne Risiko für den Patienten, während gleichzeitig selbst eine erfolgreiche Wiederherstellung der zerebralen Perfusion den Therapieerfolg nicht garantieren kann, was sich in dem beachtlichen Anteil vergeblicher Rekanalisationen, d. h. ohne therapeutischen Mehrwert für den Patienten, widerspiegelt (Hussein et al. 2010). Auch ist das genaue Zeitfenster zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und dem Beginn der Therapie nicht immer klar zu benennen.

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Morbidität und Mortalität trotz erfolgreicher Wiederherstellung des Blutflusses sehr hoch sind und mit zunehmendem Alter des Patientenkollektivs steigen. Die Gesamtrate vergeblicher Rekanalisationen wird dort mit > 74 % angegeben, die Sterblichkeit noch im Krankenhaus mit ca. 17–30 % (Brinjikji et al. 2011).

Eine Möglichkeit, die Aussichten auf Erfolg mithilfe einer geeigneten bildgebenden Methode bei Eintreffen im Krankenhaus möglichst genau abschätzen zu können, wäre gleich auf zwei Arten hilfreich: Zum einen könnte die Zahl vergeblicher Rekanalisationen verringert werden. Zum anderen träte das Zeitfenster als Entscheidungsgrundlage weiter in den Hintergrund, sodass auch Patienten, die sich nicht mehr innerhalb dieses Fenster befinden, deren Chancen auf ein gutes klinisches Ergebnis nach Rekanalisation dennoch als hoch eingeschätzt werden, ebenfalls einer Therapie zugeführt werden können.

Frühere Untersuchungen haben bereits Hinweise gegeben, dass sich durch geeignete Bildgebung eine Aussage zum Ansprechen einer intravasalen Lysetherapie treffen lässt (Parsons et al. 2010). Die Bildgebung als obligater Bestandteil der Akutdiagnostik eines

jeden Schlaganfalls (DGN 2012) könnte somit ein entscheidendes Kriterium bei der Selektion der für eine Rekanalisationstherapie infrage kommenden Patienten darstellen, und die Zeit, welche bereits zwischen Symptom- und Therapiebeginn verstrichen ist, als Hauptkriterium ergänzen oder gar ablösen. Da eine rekanalisierende Therapie bis zu 8 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfolgreich sein kann, ist die Auswahl geeigneter Patienten von entscheidender Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass der native CT-ASPECTS eine Möglichkeit darstellt, die Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis nach erfolgreicher Rekanalisationstherapie vorherzusagen (Goyal et al. 2011), um so die Zahl vergeblicher Rekanalisationen zu verringern. Es wird weiterhin angenommen, dass der CBV-ASPECTS auch eine solche Möglichkeit zur Vorhersage des klinischen Ergebnisses darstellen könnte (Sillanpaa et al. 2012).

1.10 Zielsetzung

Da für die Behandlung von Schlaganfallpatienten verschiedene Therapieansätze zur Verfügung stehen (s. o.), ist es äußerst hilfreich, möglichst vor Therapiebeginn eine Einschätzung zu erhalten, welche Option dem jeweiligen Patienten die größtmögliche Chance auf ein gutes klinisches Ergebnis bieten wird. Ziel meiner Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Beurteilung kranialer CT-Untersuchungen bei Patienten mit Gefäßverschluss im Versorgungsgebiet der A. cerebri media mithilfe des ASPECTS die individuelle Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis nach erfolgreicher Rekanalisation vorhersagen kann. Obwohl der ASPECTS ursprünglich für die Anwendung an nativen CT-Untersuchungen (CT-ASPECTS) von Schlaganfallpatienten entwickelt wurde, ist er in dieser Arbeit zusätzlich auch auf kontrastmittelverstärkte hämodynamische CT-Untersuchungen (CBV- u. CBF-ASPECTS) angewandt worden mit der Frage, ob ein hoher Perfusions-ASPECTS mit einem guten klinischen Ergebnis assoziiert ist.

1. Einleitung

Die Ergebnisse beider Methoden wurden retrospektiv auf Zusammenhänge zwischen dem ermittelten ASPECTS und dem klinischen Ergebnis der entsprechenden Patienten nach Ende der Rehabilitations-Therapie untersucht und im Hinblick auf ihre Eignung als Vorhersageparameter für ein gutes klinisches Ergebnis miteinander verglichen.

Des Weiteren sollte untersucht werden, bei welchem ASPECTS-Wert für die jeweilige Untersuchung (Nativ-CT oder Perfusions-CT) die beste Trennung zwischen hoher und niedriger Wahrscheinlichkeit für ein gutes Behandlungsergebnis möglich ist, d. h. ein sog. *Cut-Off* erfolgen könnte.

Daraus ergibt sich die Frage, ob das Ergebnis entsprechend geeigneter Bildgebung womöglich in gewissen Fällen hilfreicher für die Therapieentscheidung sein kann als ein festes Zeitfenster. Im Falle einer hohen Voraussagekraft könnte zukünftig die Indikation für eine Rekanalisation möglicherweise verstärkt in Abhängigkeit von der Bildgebung gestellt werden. Statt der Verwendung eines festen Zeitfensters könnte so die geeignete Bildgebung als ein für jeden Patienten individuell bestimmbares Kriterium dabei helfen, Nutzen und Risiko der Rekanalisationstherapie im Einzelfall abzuwägen.

2. Material und Methoden

Grundlage für die Erhebung der zu dieser Arbeit benötigten Daten bildete eine ausgewählte Kohorte von Patienten aus einer bestehenden Patientendatenbank, welche einen akuten Schlaganfall erlitten hatten und mit dem *Penumbra-System* (Penumbra, Inc. Global Headquarters, Alameda, California, USA) endovaskulär behandelt worden sind. Die Datenbank enthielt Daten über den neurologischen Status bei Krankenhausaufnahme und -entlassung sowie nach Abschluss der Rehabilitationstherapie. Weiterhin waren die Zeitpunkte verschiedener Schlüsselmomente wie bspw. das Schlaganfallereignis, die CT-Bildgebung oder der Therapiebeginn enthalten.

Von diesen Patienten wurden die bei Aufnahme standardmäßig erstellten nativen CCT-Datensätze sowie die entsprechenden durch Kontrastmitteleinsatz gewonnenen CTP-Datensätze des CBV und CBF retrospektiv analysiert.

2.1 Computertomografie-Protokolle

Die für diese Arbeit verwendete CT-Datensätze wurden mit einem 128-Zeilen Mehrzeilen-Computertomographen (*Siemens Definition AS+*; Siemens Healthcare Sector, Forchheim, Deutschland) angefertigt. Es wurde das in der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen standardmäßig bei Schlaganfallverdacht verwendete Untersuchungsprotokoll benutzt. Dies sieht folgende Reihenfolge für die Untersuchungen vor: native CCT, CTP und CTA. Die Daten der CTA waren nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Für die CTP wurden Aufnahmen in periodischer Spiraltechnik im *adaptiven 4-dimensionalen Spiralmodus* erstellt (vgl. Kapitel 1.3.1.3), welche aus 30 aufeinanderfolgenden Spiraluntersuchungen des Gehirns bestanden (96 mm in der Z-Achse, zwei Sekunden Verzögerung, 1,5 Sekunden durchschnittliche zeitliche Auflösung). Daraus ergibt sich eine Gesamtuntersuchungszeit von $30 \times 1,5 \text{ Sekunden} = 45 \text{ Sekunden}$. Die effektive Strahlendosis pro Untersuchung beträgt $\sim 5 \text{ mSv}$.

2. Material und Methoden

Die Injektion eines Kontrastmittelbolus von 36 ml erfolgte biphasisch. Zunächst wurde das hochiodinierte Kontrastmittel *Imeron 400* (Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussgeschwindigkeit von 6 ml/s über einen peripheren 18 Gauge Venenkatheter in der Kubitalvene appliziert. Im Anschluss daran folgte eine 30 ml NaCl-Nachinjektion, ebenfalls mit einer Flussgeschwindigkeit von 6 ml/s.

Die Dünnschicht-CTP-Daten wurden mit einer Schichtdicke von 5 mm mit 3 mm Schichtabstand und einem H20f-Kernel zu einer 512-Matrix rekonstruiert. Anschließend wurden die Daten mit einer kommerziellen dynamischen Analysesoftware (*Volume Perfusion CT Neuro*; Siemens) unter Verwendung von automatischer Bewegungskorrektur und Rauschreduktionstechnik für dynamische Daten weiterverarbeitet. Anschließend wurden Maximalintensitätsprojektionen in den transversalen und coronaren Schichten rekonstruiert. Für die Nachbearbeitung wurde ein multimodaler Arbeitsplatz (*Siemens Syngo 2010B*; Siemens) verwendet, die gesamte Nachbearbeitungszeit betrug ca. 2 Minuten. Ab diesem Zeitpunkt wurden die CTP-Parameterkarten für diese Studie anonymisiert und im abteilungseigenen PACS abgespeichert.

Dieses CTP-Protokoll wird in der UMG häufig verwendet und ist seit 2008 ohne spezifische Limitationen im Routineeinsatz.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 51 Patienten, welche retrospektiv aus einer bestehenden Kohorte einer früheren Studie entnommen wurden. Diese Kohorte umfasste 91 Patienten der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen, welche von Oktober 2007 bis Dezember 2012 einen Schlaganfall erlitten hatten und mit dem *Penumbra-System* der Firma *Penumbra Inc.* behandelt worden waren. Für diese Arbeit wurden daraus nur Patienten mit Okklusion des M1-Segments der MCA ausgewählt.

2. Material und Methoden

Für sämtliche eingeschlossenen Patienten war ein vollständiger Satz multimodaler CT-Bildgebung bestehend aus Nativ-CT-, CTP- und CTA-Untersuchungen vor Thrombusaspiration in dieser prospektiv erstellten und durch die Ethikkommission freigegebenen Datenbank vorhanden. Die nativen CT-Bilder und die CTA wurden ursprünglich in Therapieentscheidungen einbezogen. Die erhobenen CTP-Daten wurden ausschließlich retrospektiv ausgewertet, ohne den Behandlungsablauf beeinflusst zu haben. Ausschlusskriterien beinhalteten eine Patientenverfassung, welche keine multimodale CT-Untersuchung erlaubte, schlechte Nierenfunktion bzw. Nierenversagen in der Vergangenheit und ein Patientenalter unter 21 Jahren.

2.3 Datenerhebung und Befundung

Die neuroradiologische Befundung für diese Studie wurde anhand der ursprünglichen CT-Untersuchungen vom Zeitpunkt der Patientenaufnahme erhoben. Zusätzlich wurden für jeden Patienten demographische Faktoren, vaskuläre Risikofaktoren, *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (TICI) Scores (s. Kapitel 2.3.1.1), die verschiedenen Zeiten sowie neurologische Befunde aus der oben genannten Datenbank extrahiert.

2.3.1 Neuroradiologische Befundung

Die neuroradiologische Befundung erfolgte durch zwei erfahrene Neuroradiologen, welche die Befundung separat voneinander durchführten. In einem ersten Durchgang wurde zunächst der native CT-ASPECTS erhoben. Die Erhebung des CBV-ASPECTS folgte in einem Abstand von 90 Tagen. Diese Pause sollte erreichen, dass die späteren Befunde nicht durch die Erinnerung des Befunders an das vorausgegangene Ergebnis beeinflusst wurden. In Fällen, in denen sich der ermittelte Score beider Befunder unterschied, wurde anschließend ein gemeinsames Konsensusergebnis ermittelt und für die spätere Auswertung verwendet. Bei der Auswertung wurden auch ältere, d. h. bereits be-

stehende Läsionen für die ASPECTS-Erhebung als „betroffen“ mitgezählt (vgl. Kapitel 1.6.4 Limitationen des ASPECTS).

Zusätzliche klinische Informationen wie Folgeuntersuchungen oder endgültiges klinisches Ergebnis der Patienten wurden den Befundern nicht zur Verfügung gestellt.

2.3.1.1 Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score

Der *Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score* klassifiziert das Ergebnis der Rekanalisation nach zerebralem Gefäßverschluss in 4 Grade auf einer Skala von 0 bis 3. Der Grad 2 wird zusätzlich noch in die Unterstufen 2a und 2b unterteilt. Die Tabelle 2.1 definiert die einzelnen TICI-Grade (Noser et al. 2005).

Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score

TICI Grad	Beschreibung
0	<u>keine Perfusion</u> : kein anterograde Fluss nach dem Ort der Okklusion
1	<u>Penetration, aber keine oder minimale Perfusion</u> : Kontrastmittel kann die Obstruktion passieren, jedoch mit minimaler Füllung des normalen Territoriums
2a	<u>partielle Perfusion mit inkompletter Füllung (< 50 %)</u> der distalen Äste des erwarteten Territoriums
2b	<u>partielle Perfusion mit inkompletter Füllung (> 50 %–99%)</u> oder <u>vollständige Perfusion</u> der distalen Äste des erwarteten Territoriums, die Füllung geschieht aber <u>langsamer</u> als normal
3	<u>vollständige Perfusion</u> : Normale Füllung aller distalen Äste des erwarteten Territoriums bei normalem hämodynamischem Verhalten

Tabelle 2.1: übersetzt und modifiziert nach Noser et al. 2005

Interpretation des TICI: Ein TICI von 2b oder 3 wurde in dieser Arbeit als erfolgreiche Rekanalisation gewertet.

2.3.2 Neurologische Auswertung

Der neurologische Zustand der Patienten wurde mithilfe zweier verschiedener Bewertungssysteme festgehalten: der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und der *modified Rankin Scale* (mRS).

Zur Erfassung des Initialzustandes und zur Verfolgung der weiteren Entwicklung der Symptome wurden zu drei definierten Zeitpunkten neurologische Untersuchungen durch einen schlaganfallerfahrenen Neurologen vorgenommen und durch NIHSS und mRS festgehalten. Die Initialuntersuchung erfolgte bei Krankenhausaufnahme, eine zweite bei Krankenhausentlassung. Eine abschließende neurologische Beurteilung erfolgte zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Rehabilitationstherapie, deren Ergebnisse in NIHSS- und mRS-Werte übertragen wurden.

Falls keine Untersuchungsergebnisse post Reha vorlagen, wurden für die statistische Auswertung die Ergebnisse der Untersuchung bei Krankenhausentlassung verwendet.

2.3.2.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ist eine standardisierte neurologische Untersuchung, um die neurologische Dysfunktion zum Zeitpunkt eines Schlaganfalls zu objektivieren und das neurologische Defizit im Verlauf der Behandlung vergleichen zu können.

Die NIHSS wird anhand von insgesamt 15 Untersuchungen und Beurteilungen ermittelt. Die Untersuchungen 1-13 haben zum Ziel, den Bewusstseinszustand und neurologische Auffälligkeiten im Versorgungsgebiet der einzelnen größeren hirnversorgenden Arterien zu erkennen. So wird bspw. die Zirkulation im Gebiet der A. cerebri posterior beurteilt, indem der Untersucher das Gesichtsfeld bestimmt. Je nach Auffälligkeit werden pro Untersuchung zwischen 0 und 2 bzw. 3 Punkte vergeben, wobei höhere Punkte für eine größere Auffälligkeit stehen. Als Summe kann bei einem maximal auffälligem Ergebnis ein

2. Material und Methoden

maximaler Punktwert von 42 erreicht werden. Ein vollkommen unauffälliges Ergebnis hätte einen Wert von 0. Die Beurteilung 14 begutachtet die Veränderung seit der letzten vorausgegangenen NIHSS-Erhebung, Beurteilung 15 die Veränderung seit der ersten NIHSS-Erhebung des jeweiligen Patienten (Brott et al. 1989). Das Ergebnis der NIHSS wird anhand der Tabelle 2.2 interpretiert (Baird et al. 2001).

Interpretation der NIHSS

NIHSS	Interpretation
> 25	sehr schwere neurologische Einschränkung
25 - 15	schwere neurologische Einschränkung
5 - 15	milde bis moderate neurologische Einschränkung
< 5	milde neurologische Einschränkung

Tabelle 2.2: Eigene Tabelle, erstellt nach Baird et al. 2001

2.3.2.2 Modified Rankin Scale (mRS)

Die *modified Rankin Scale* (mRS) ist eine Skala zur Beurteilung der Behinderung oder des Bedarfs an Hilfe bei täglichen Aktivitäten für Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben oder aus anderem Grund ein neurologisches Defizit aufweisen. Die mRS ist eine Weiterentwicklung der 1957 von Dr. John Rankin vorgestellten Glasgow Outcome Scale (Rankin 1957).

Bei der modifizierten Rankin Scale wird der Grad der Einschränkung zwischen 0 und 5 nach den in Tabelle 2.3 aufgeführten Kriterien festgelegt (van Swieten et al. 1988). Die Skala wird manchmal um den in der ursprünglichen Einteilung nicht vorkommenden Wert 6 ergänzt, welcher für den Tod des Patienten steht (Kasner 2006).

Modified Rankin Scale

mRS	Beschreibung
0	<u>keine Symptome</u>
1	<u>keine relevante Beeinträchtigung:</u> kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	<u>leichte Beeinträchtigung:</u> kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	<u>mittelschwere Beeinträchtigung:</u> benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	<u>höhergradige Beeinträchtigung:</u> benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	<u>schwere Behinderung:</u> bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.

Tabelle 2.3: übersetzt und modifiziert nach van Swieten et al. 1988

Interpretation der mRS: Ein mRS-Wert > 2 post Rehabilitationstherapie wurde als schlechtes klinisches Ergebnis gewertet, ein mRS-Wert ≤ 2 als gutes klinisches Ergebnis.

2.4 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Der zeitliche Ablauf der Diagnostik vom Beginn der Symptome bis zum Ende der Rehabilitationsbehandlung ist zur Veranschaulichung in der Tabelle 2.4 am Ende des Abschnitts „2. Ergebnisse“ tabellarisch dargestellt.

2.5 Statistische Auswertung

Zwischen Patienten mit einem schlechten ($mRS > 2$) und gutem ($mRS \leq 2$) klinischen Ergebnis post Reha wurden die kontinuierlichen Studienparameter im Falle einer Normal-

2. Material und Methoden

verteilung mithilfe des Welch-*t*-Test verglichen, bei nicht-normaler Verteilung oder ordinaler Ordnung der Ergebnisse durch den Mann-Whitney-*U*-Test. Kategoriale Variablen wurden zwischen diesen beiden Gruppen mithilfe des exakten Fisher-Tests miteinander verglichen.

Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis nach Rehabilitationstherapie wurde durch schrittweise voranschreitende logistische Regressionsanalyse (engl. *forward stepwise logistic regression*) bestimmt. Hierzu wurden alle Variablen benutzt, die in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufwiesen. Ausgewählte Variablen wurden weiterhin durch eine Grenzwertoptimierungskurven-Analyse [Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven-Analyse] untersucht, um die jeweils optimalen Grenzwerte zu ermitteln.

Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Befundern wurde mit gewichteten κ -Statistiken untersucht.

Diese Analysen wurden mit der Software *MedCalc statistical package* (MedCalc Software Biba, Ostend, Belgien) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Schritt	Schlaganfall	neurologischer Befund bei Aufnahme im Krankenhaus	Bildgebung	Interventionsbeginn	Rekanalisation	neurologischer Befund bei Entlassung aus dem Krankenhaus	neurologischer Befund nach Abschluss der Reha- Therapie
Ort		Notaufnahme	CT-Raum	Angiografie-Raum		Station	Rehabilitationsklinik
Zeitintervall	Symptombeginn bis Rekanalisation						
	Symptombeginn bis CT		native CCT bis Rekanalisation Perfusions-CT bis Rekanalisation				
Untersuchungs- ergebnis oder Bewertung	Symptombeginn bis Angiografie			Beginn Angiografie bis Rekanalisation			
	mRS bei Aufnahme	CT-ASPECTS, CBV- und CBF- ASPECTS	TICI prä- interventionell	TICI post- interventionell	mRS bei Entlassung	mRS post Reha	NIHSS bei Entlassung

Tabelle 2.4: Eigene Darstellung

3. Ergebnisse

Der mediane CT-ASPECTS des Patientenkollektivs betrug 8 (Interquartilsabstand [IQR]: 6,5–9), der mediane CBV-ASPECTS betrug 6 (IQR: 5–8) und der mediane CBF-ASPECTS betrug 4 (IQR: 3–6).

Bei 61 % der Patienten konnte eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b und 3) erreicht werden. Ein insgesamt gutes klinisches Behandlungsergebnis post Rehabilitationstherapie wurde in 27,5 % der Fälle festgestellt. Der mittlere mRS post Rehabilitationstherapie betrug 3,7 (\pm 1,7) mit einem medianen Zeitabstand von 70 Tagen zwischen Entlassung aus dem Krankenhaus und Abschluss der Rehabilitationstherapie (Spannweite: 40–105 Tage).

Die Tabelle 3.1 (s. 3.9 Tabellen und Grafiken) fasst die Basischarakteristika des Patientenkollektivs, die in der Behandlung maßgeblichen Zeitintervalle und die klinischen Ergebnisse post Rehabilitationstherapie zusammen.

3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

In dieser Studie wurden die Daten für 51 Patienten erhoben und analysiert. 23 der Patienten waren weiblich, 28 waren männlich. Das mediane Alter betrug 69 Jahre mit einer Spannweite von 21–86 Jahren. Bei vier Patienten konnte keine post-Reha-Beurteilung durchgeführt werden.

Der NIHSS-Wert bei Krankenhausaufnahme betrug im Mittel 17,5 (\pm 6), der mittlere mRS-Wert bei Krankenhausaufnahme 4,6 (\pm 0,5).

Im Patientenkollektiv unterschieden sich solche Patienten mit einem günstigen klinischen Ergebnis post Rehabilitationstherapie hinsichtlich ihrer Basischarakteristika wie NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,41$), mRS ($p = 0,9$), arterieller Hypertonie ($p = 0,38$), Hyperlipidämie ($p = 1$), Diabetes mellitus ($p = 1$) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ($p = 1$) nicht im Vergleich mit jenen mit einem schlechten klinischen Ergebnis.

3. Ergebnisse

Bei 31 der 51 Patienten gelang eine erfolgreiche Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes (TICI 2b oder 3). Im Verlauf erreichten 14 von 51 Patienten nach Rehabilitationstherapie einen mRS-Wert ≤ 2 , was einem guten klinischen Ergebnis entspricht, 37 Patienten erreichten einen mRS > 2 und somit ein schlechtes Ergebnis (Tabelle 3.1).

3.2 NIHSS, mRS, Rekanalisations- und Behandlungsergebnisse

3.2.1 Neurologischer Befund bei Aufnahme

Weder der mediane NIHSS noch der mediane mRS-Wert zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme wiesen bei denjenigen Patienten mit gutem und denen mit schlechtem klinischen Ergebnis statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Bei Krankenhausaufnahme lag der mediane NIHSS des gesamten Patientenkollektivs bei 17,5 mit einer Standardabweichung (SD, engl. *standard deviation*) von ± 6 . In der Gruppe mit gutem klinischem Ergebnis (mRS ≤ 2) post Reha lag der NIHSS-Wert im Median bei 16,1 (SD ± 8), bei der Gruppe mit schlechtem klinischen Ergebnis (mRS > 2) post Reha bei 18 (SD ± 5). Der Unterschied ist mit einem p -Wert von 0,41 nicht statistisch signifikant.

Der mediane mRS-Wert des gesamten Patientenkollektivs betrug bei Krankenhausaufnahme 4,6 mit einer SD von $\pm 0,5$. In der Gruppe mit mRS ≤ 2 post Reha lag der mRS-Wert im Median bei 4,6 (SD $\pm 0,7$), bei der Gruppe mit mRS > 2 post Reha lag dieser bei 4,6 (SD $\pm 0,5$). Auch hier ist der Unterschied mit einem p -Wert von 0,9 nicht statistisch signifikant (Tabelle 3.1).

3.2.2 Rekanalisationsergebnis und Behandlungsergebnis

Das Rekanalisationsergebnis in der Gruppe der Patienten mit günstigem klinischen Behandlungsergebnis (mRS-Wert ≤ 2) post Rehabilitationstherapie unterschied sich nicht

signifikant von dem der Gruppe mit schlechtem Ergebnis (mRS-Wert > 2). Der p -Wert der univariaten Analyse betrug 0,52. Bei insgesamt 31 von 51 Patienten konnte das verschlossene Blutgefäß erfolgreich wiedereröffnet werden (TICI 2b oder 3), was einem Anteil von 61 % aller Patienten entspricht. Die übrigen 20 Patienten konnten nicht erfolgreich rekanalisiert werden.

Eine erfolgreiche Rekanalisation wurde bei 71,4 % der Patienten mit gutem Behandlungsergebnis post Rehabilitationstherapie erreicht. In dieser Gruppe erreichten insgesamt 14 Patienten einen mRS-Wert ≤ 2 , was einem guten klinischen Ergebnis entspricht. Von ihnen gehörten 10 zu den insgesamt 31 Patienten, bei welchen eine erfolgreiche Rekanalisation erzielt werden konnte (TICI 2b oder 3).

Der Anteil an Patienten mit schlechtem klinischen Ergebnis nach der Rehabilitationstherapie, obwohl bei ihnen eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht werden konnte, lag bei 56,8 %. 37 Patienten erreichten bei der Beurteilung nach Rehabilitationstherapie einen mRS-Wert > 2 und somit ein schlechtes Behandlungsergebnis. Bei 21 Patienten aus dieser Gruppe gelang eine erfolgreiche Rekanalisation (Tabelle 3.1).

3.2.3 Neurologischer Befund und klinisches Behandlungsergebnis

Die beiden folgenden Kapitel vergleichen die Patientengruppe mit gutem und die mit schlechtem Behandlungsergebnis nach Rehabilitationstherapie im Hinblick auf ihre NIHSS- und mRS-Ergebnisse bei Entlassung aus dem Krankenhaus und bei der abschließenden Beurteilung zum Abschluss der Rehabilitationstherapie.

3.2.3.1 NIHSS und mRS bei Entlassung aus dem Krankenhaus

Im Gegensatz zum Aufnahmezeitpunkt zeigten sich bei Krankenhausentlassung sowohl beim medianen NIHSS-Wert als auch beim medianen mRS-Wert statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

3. Ergebnisse

Bei Entlassung lag der mediane NIHSS des gesamten Patientenkollektivs bei 11,8 (SD \pm 6). In der Gruppe mit mRS \leq 2 lag der NIHSS im Median bei 7 (SD \pm 5), bei der Gruppe mit mRS $>$ 2 bei 14,3 (\pm 5). Dieser Unterschied ist mit einem p -Wert von 0,0008 statistisch signifikant.

Der mediane mRS-Wert des gesamten Patientenkollektivs bei Entlassung betrug 4,2 mit einer SD von \pm 1,5. In der Gruppe mit gutem klinischem Ergebnis lag der mRS-Wert im Median bei 2,4 (SD \pm 1,2), bei der Gruppe mit schlechten klinischen Ergebnis bei 4,8 (\pm 0,9). Auch hier ist der Unterschied mit einem p -Wert $<$ 0,0001 statistisch signifikant.

3.2.3.2 mRS post Rehabilitationstherapie

Der mRS-Wert des Patientenkollektivs, welcher aus dem Befund der neurologischen Beurteilung nach Abschluss der Rehabilitationstherapie ermittelt wurde, betrug im Median 3,7 mit einer SD von \pm 1,7. Die Patienten mit gutem klinischem Ergebnis erreichten im Median einen mRS-Wert von 1,5 (SD \pm 0,7), Patienten mit schlechtem klinischen Ergebnis 4,5 (\pm 1). Dieser Unterschied erreicht mit einem p -Wert $<$ 0,0001 ebenfalls statistische Signifikanz (Tabelle 3.1).

3.3 Behandlungszeiträume

Der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation und der Zeitraum von der multimodalen CT-Bildgebung bis zur Rekanalisation waren in beiden Patientengruppen ohne signifikante Unterschiede.

Zwischen dem Beginn der Symptome bis zur Rekanalisation vergingen im Median 292 Minuten (min) (IQR 246–357 min). In der Gruppe mRS \leq 2 vergingen 376 min (IQR 279–449 min), in der Gruppe mRS $>$ 2 280 min (IQR 245–338 min). Der p -Wert beträgt 0,12 und ist somit nicht signifikant.

3. Ergebnisse

Von der CT-Bildgebung bis zur Rekanalisation vergingen im Median 178 min (IQR 146–235 min), in der $mRS \leq 2$ -Gruppe waren es 196 min (IQR 124–270 min), in der $mRS > 2$ -Gruppe 174 min (IQR 147–220 min). Mit $p = 0,68$ ist auch der Unterschied für dieses Intervall nicht signifikant (Tabelle 3.1).

3.4 Klinisches Behandlungsergebnis

Der native CT-ASPECTS der Patientengruppe mit einem gutem klinischem Behandlungsergebnis ($mRS \leq 2$) bei Entlassung aus der Rehabilitationstherapie unterschied sich nicht signifikant vom CT-ASPECTS der Patientengruppe mit schlechtem Behandlungsergebnis ($mRS > 2$) bei dieser Beurteilung.

Signifikante Unterschiede konnten zwischen dem klinischen Behandlungsergebnis nach Rehabilitationstherapie der beiden Patientengruppen und dem Patientenalter, dem Unterschied zwischen CBV- und CBF-ASPECTS [$\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$, $\Delta\text{-ASPECTS}$], NIHSS bei Krankenhausentlassung und mRS bei Krankenhausentlassung nachgewiesen werden.

3.5 Zusammenhang zwischen ASPECT-Scores und klinischem Ergebnis

In den Grafiken der Abbildung 3.1 B–C (s. 3.9. Tabellen und Grafiken) sind die Häufigkeiten der Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit vom ASPECT-Score gegenübergestellt. Die Grafiken der Abbildung 3.2 A–D zeigen das Behandlungsergebnis in Abhängigkeit vom Rekanalisationsergebnis und der ASPECT-Scores.

3.5.1 Nativer CT-ASPECTS und klinisches Behandlungsergebnis

Für den nativen CT-ASPECTS konnte für diese beiden Patientengruppen mit günstigem ($mRS \leq 2$) und schlechtem ($mRS > 2$) klinischen Behandlungsergebnis kein signifi-

kanter Unterschied nachgewiesen werden. Für das gesamte Patientenkollektiv betrug der mediane CT-ASPECTS 8 (Interquartilsabstand [IQR]: 6,5–9).

Ein gutes Ergebnis wurde häufiger bei Patienten mit einem CT-ASPECTS > 7 (10 Patienten, 36 %) erreicht, verglichen mit Patienten mit einem CT-ASPECTS < 7 (18 %). Dieser Unterschied bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz, der p -Wert liegt bei 0,065.

In der Gruppe mit mRS ≤ 2 betrug der mediane CT-ASPECTS 9 mit einem IQR von 7,5–10. Die Gruppe mit mRS > 2 erreichte im Median einen CT-ASPECTS von 8 (IQR 6,25–9) (Tabelle 3.1, s. 3.9 Tabellen und Grafiken).

3.5.2 Perfusions-ASPECTS und klinisches Ergebnis

Der mediane CBV-ASPECTS des gesamten Kollektivs betrug 6 (IQR: 6–8), der mediane CBF-ASPECTS 5 (IQR: 3–6).

3.5.2.1 CBV-ASPECTS

Bei Anwendung des CBV-ASPECTS konnte gezeigt werden, dass bei einem CBV-ASPECTS > 7 signifikant häufiger ein günstiges Ergebnis erreicht werden konnte: 11 von 17 Patienten mit einem CBV-ASPECTS > 7 erreichten einen mRS-Wert ≤ 2 , was einem Anteil von 65 % entspricht, während nur 8 % der Patienten (2 von 25) mit einem CBV-ASPECTS ≤ 7 ein gutes Ergebnis erreichten (Abbildung 3. 1 C).

Bei erfolgloser Rekanalisation konnte bei einem CBV-ASPECTS > 7 kein günstiges Ergebnis erreicht werden (Abbildung 3.2 A und C).

In der Gruppe der Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation erreichten 58 % (7 von 12 Patienten) mit einem CBV-ASPECTS > 7 ein günstiges Behandlungsergebnis nach Abschluss der Rehabilitationstherapie. Ein Patient mit erfolgreicher Rekanalisation aus der Gruppe CBV-ASPECTS 5–7 erreichte ein günstiges Ergebnis sowie ein weiterer Patient aus der Gruppe CBV-ASPECTS von 0–4 (Abbildung 3. 2 B).

3.5.2.2 $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$

In der Patientengruppe mit einem $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS} \geq 3$ wurde mit einem Anteil von 69 % (9 von 13) der Patienten signifikant häufiger ein günstiges Ergebnis im Vergleich zu der Gruppe mit $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS} < 3$ erreicht (Abbildung 3.1 D und Abbildung 1.1). Ohne erfolgreiche Rekanalisation konnte in zwei Fällen ein günstiges Ergebnis erzielt werden (Abbildung 3.2 D).

3.6 Schrittweise logistisches Regressionsmodell

Im schrittweise voranschreitenden logistischen Regressionsmodell erwiesen sich Alter [$p = 0,008$; Quotenverhältnis (OR, engl. *odds ratio*): 0,91; 95-%-Konfidenzintervall (CI, engl. *confidence interval*): 0,85–0,97] und $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$ ($p = 0,01$; OR: 1,9; 95 % CI: 1,15–3,16) als signifikante Faktoren zur Voraussage des Behandlungsergebnisses.

Bei erfolgreicher Rekanalisation als Auswahlvariable für das Modell lediglich der $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$ als signifikanter Vorhersagefaktor mit $p = 0,02$ (OR: 1,86; 95 % CI: 1,09–3,18).

3.7 Grenzwertoptimierungskurven-Analyse

Die Ergebnisse der Grenzwertoptimierungskurven-Analyse sind in der Tabelle 3.2 (s. 3.9 Tabellen und Grafiken) dargestellt.

Bei einem Grenzwert von $\text{CT-ASPECTS} > 7$ ergab sich eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 42 %, ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 36 % und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) 81 %. Wählt man als Grenzwert $\text{CT-ASPECTS} > 8$, erhält man eine Sensitivität von 62 % mit einer Spezifität von 71 %. Der entsprechende PPV beträgt 47 %, der NPV 82 %.

3. Ergebnisse

Für CBV-ASPECTS > 7 wurden sowohl eine höhere Sensitivität von 84 % als auch eine höhere Spezifität von 79 % bestimmt. Bei einem 30%igen Vorkommen eines guten klinischen Ergebnisses betrug der PPV 65 % für CBV-ASPECTS > 7, der NPV 92 %. Der PPV des $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS} > 4$ betrug 71 % mit einem NPV für ein gutes Ergebnis von 78 %.

3.8 Befundübereinstimmung zwischen Befundern

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung der Befunde zwischen beiden Befund-erhebenden Neuroradiologen mit $\kappa_W = 0,86$ (95 % CI: 0.81–0.91) sehr gut war. Die jeweiligen Befundübereinstimmungen für CT-ASPECTS, CBV-ASPECTS und CBF-ASPECTS lagen bei $\kappa_W = 0,71$ (95 % CI: 0.56–0.85), $\kappa_W = 0,81$ (95 % CI: 0.69–0.93), und $\kappa_W = 0,91$ (95 % CI: 0.82–0.9).

3.9 Tabellen und Grafiken

Basischarakteristika, Behandlungszeiten und klinische Ergebnisse

Parameter	Total (n=51)	mRS post Reha ≤ 2 (n=14)	mRS post Reha > 2 (n=37)	p Univariate Analyse
Alter Mittel (SD)				
Jahre	65 (± 15)	55 (± 16)	69 (± 13)	0,0049
Neurologie bei Aufnahme Mittel (SD)				
NIHSS	17,5 (± 6)	16,1 (± 8)	18 (± 5)	0,41
mRS	4,6 (± 0,5)	4,5 (± 0,7)	4,6 (± 0,5)	0,9
Internistische Komorbiditäten				
Hyperlipidämie	30 (59 %)	8 (57 %)	22 (60 %)	1
arterieller Hypertonus	44 (86 %)	11 (79 %)	33 (89 %)	0,38
Diabetes	12 (24 %)	3 (21 %)	9 (24 %)	1
pAVK	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (5,4 %)	1
ASPECTS Median (IQR)				
CT-ASPECTS	8 (6,5–9)	9 (7,5–10)	8 (6,25–9)	65
CBV-ASPECTS	6 (5–8)	8 (8–9)	6 (5–7)	0,0007
CBF-ASPECTS	4 (3–6)	5 (3–5,25)	4 (2–6)	0,58
Δ(CBV - CBF)-ASPECTS	2 (0–4)	4 (2–5)	1 (0–3)	0,0045
Rekanalisationsergebnis Median (IQR)				
Erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b und 3)	31 (61 %)	10 (71,4 %)	21 (56,8 %)	0,52
Zeitintervalle [min] Median (IQR)				
Symptombeginn bis Rekanalisation	292 (246–357)	376 (279–449)	280 (245–338)	0,12
CT bis Rekanalisation	178 (146–235)	196 (124–270)	174 (147–220)	0,68
Neurologie bei Entlassung Mittel (SD)				
NIHSS	11,8 (± 6)	7 (± 5)	14,3 (± 5)	0,0008
mRS	4,2 (± 1,5)	2,4 (± 1,2)	4,8 (± 0,9)	<0,0001
Neurologie post Rehabilitation Mittel (SD)				
mRS	3,7 (± 1,7)	1,5 (± 0,7)	4,5 (± 1)	<0,0001

Tabelle 3.1: Basischarakteristika, Behandlungszeiten und klinische Ergebnisse zwischen Patienten mit einem günstigen und jenen mit einem schlechten klinischen Ergebnis nach Rehabilitationstherapie.

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score, CT: Computertomografie, CBV: cerebral blood volume, CBF: cerebral blood flow, IQR: Interquartilsabstand, mRS: modified Rankin Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction Score.

Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) und ASPECTS

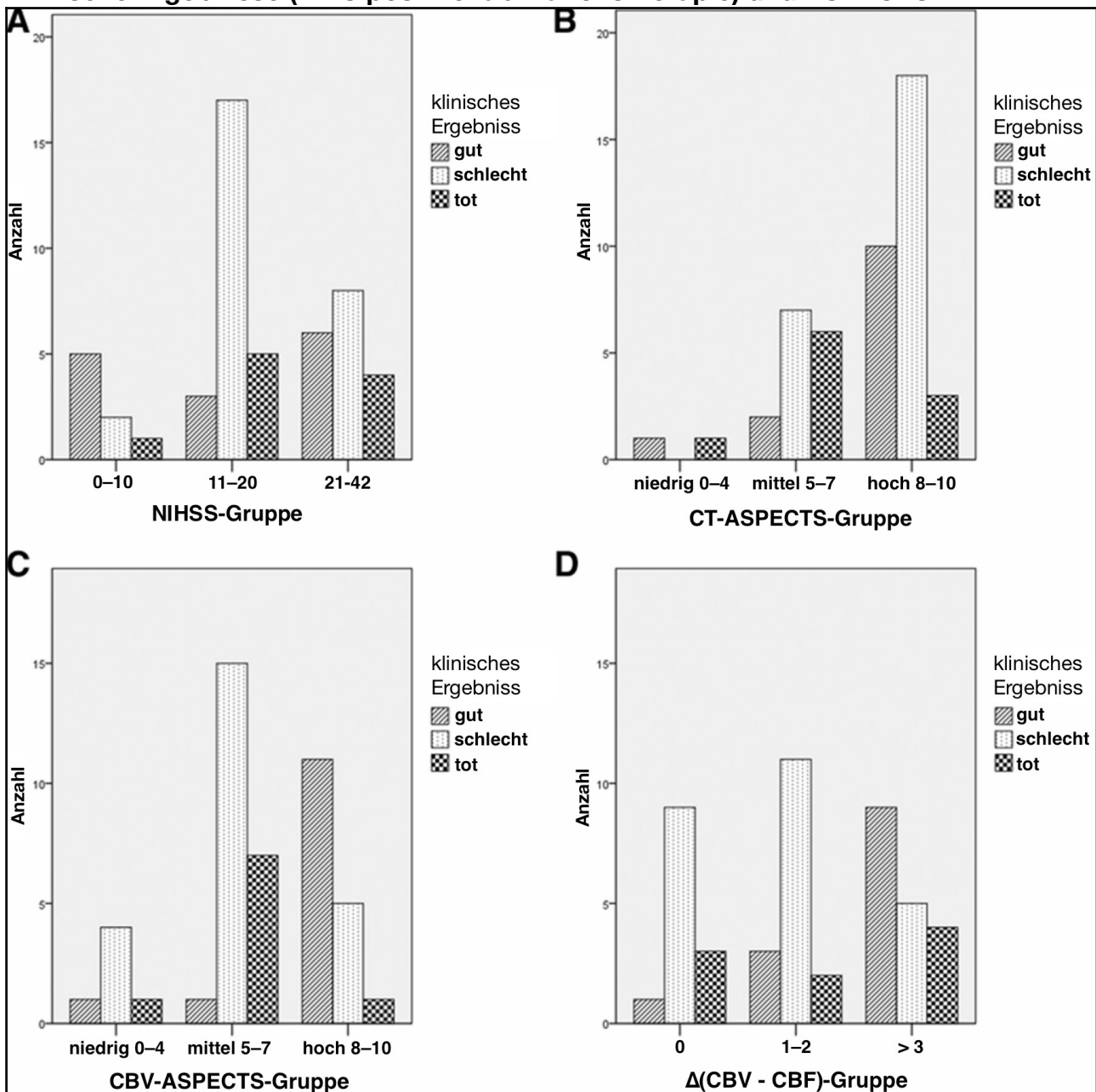


Abbildung 3.1: Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) stratifiziert in 3 Gruppen nach **A** NIHSS, nach **B** CT- und **C** CBV-ASPECTS (ASPECTS 0-4: niedrig; ASPECTS 5-7: mittel; ASPECTS 8-10: hoch) und **D** $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})$ -ASPECTS (keine Differenz zwischen CBV- und CBF-ASPECTS; 1-2 Punkte Differenz; > 3 Punkte Differenz).

Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) nach ASPECTS und Rekanalisationserfolg

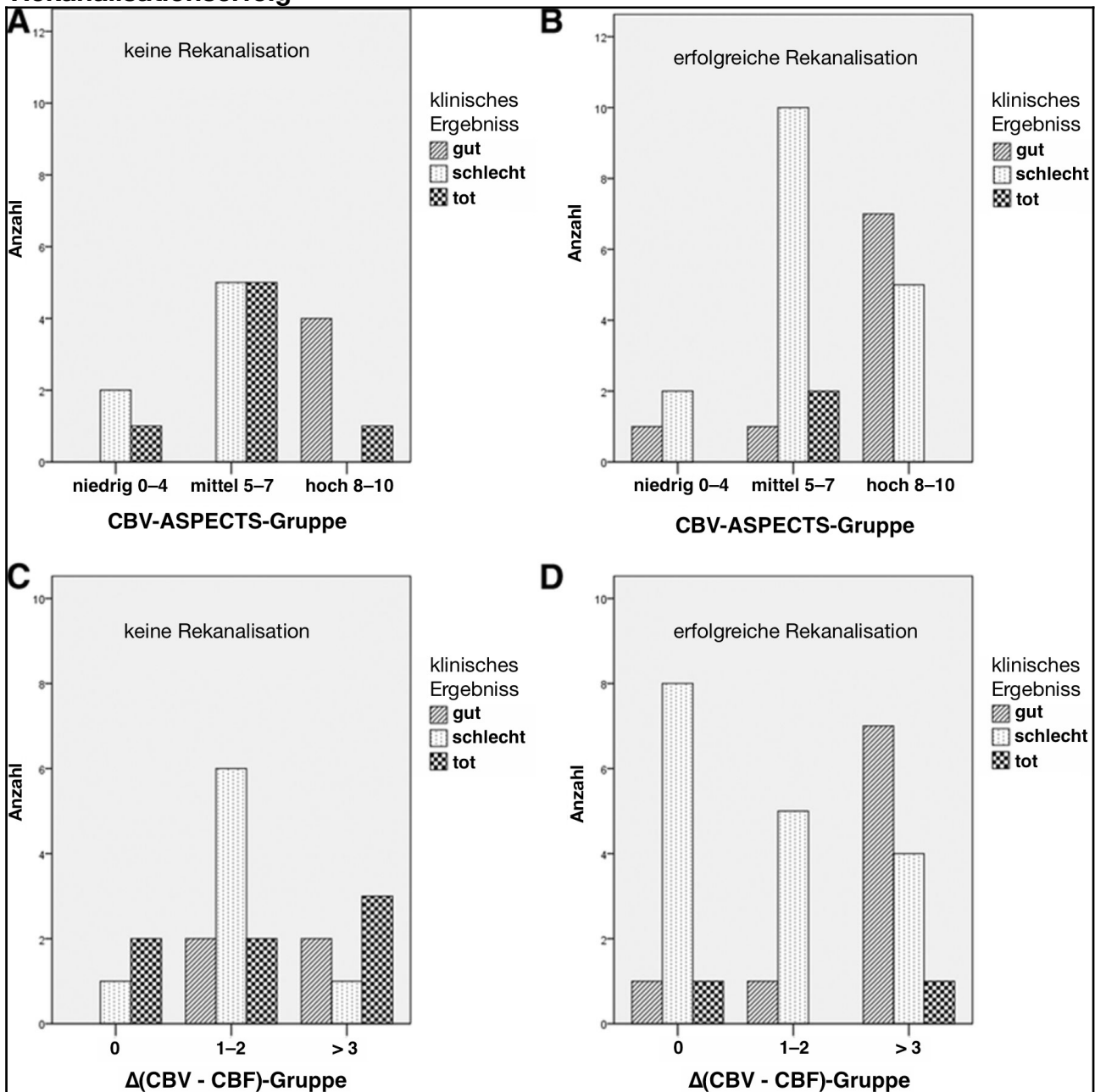


Abbildung 3.2: Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) in den 2 Gruppen „erfolgreiche Rekanalisation“ und „erfolglose Rekanalisation“, stratifiziert in 3 Gruppen des ASPECTS (ASPECTS 0-4: niedrig; ASPECTS 5-7: mittel; ASPECTS 8-10: hoch).

Kriterienwerte und Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve

Kriterium	Sensitivität	95% CI	Spezifität	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI
Alter								
≤ 53	50	23–77	88	72–97	64	31–89	80	64–92
≤ 61*	71	42–92	85	68–95	67	38–88	88	71–97
≤ 72	79	49–95	48	31–67	39	22–59	84	60–97
CT-ASPECTS								
> 7	77	46–95	42	25–61	36	19–56	81	54–96
> 8*	62	32–86	71	52–86	47	23–72	82	62–94
CBV-ASPECTS								
> 6	92	64–99	66	46–82	55	32–75	95	75–99
> 7*	84	55–98	79	60–92	65	38–86	92	74–99
> 8	31	9–61	93	77–99	67	22–96	75	58–88
Δ(CBV - CBF)-ASPECTS								
> 1*	85	54–98	60	40–78	45	27–69	90	68–99
> 2	69	39–91	70	51–85	50	26–74	84	64–96
> 4	38	14–68	93	78–99	71	29–96	78	61–90

Tabelle 3.2: Kriterienwerte und Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve in Bezug auf ein gutes klinisches Ergebnis.

CI: Konfidenzintervall, PPV: positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert, ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score; CBV: cerebral blood volume, CBF: cerebral blood flow

*: optimaler Grenzwert

4. Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 ASPECTS-Ergebnisse und Vorhersagefähigkeit für klinisches Ergebnis

Die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Arbeit unterstützen frühere veröffentlichte Daten, anhand derer gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem CT-ASPECTS > 7 , auf Basis nativer CT-Untersuchungen, nach entsprechender rekanalisierender Therapie mit einem besseren klinischen Behandlungsergebnis assoziiert sind (Goyal et al. 2011, Hill et al. 2006, Hill et al. 2003). In unserer Studie unterschied sich der CT-ASPECT-Score von Patienten mit gutem klinischem Ergebnis nach der Rehabilitationstherapie jedoch nicht signifikant von dem von Patienten mit einem schlechtem klinischen Ergebnis. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der Studie von GOYAL et al. 2011 ein Viertel aller behandelten Patienten einen ASPECTS ≤ 4 hatten, in unserer Studie war dieser Anteil lediglich 12 %, d. h. weniger als halb so groß. Folglich war unser Anteil an Patienten mit günstigeren ASPECT-Scores entsprechend höher als in der genannten Studie. Ein großes Infarktvolu-men, wie es bei einem niedrigen ASPECS anzunehmen ist, ist, wie aus früheren Studien bekannt, mit einem signifikant schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert. Für diese Patienten mit solch großen betroffenen Arealen wird ohnehin keine Rekanalisationstherapie empfohlen, weil diese in solchen Fällen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht (Šaňák et al. 2006, Yoo et al. 2009). Dieser Empfehlung folgend, wird für diese Patienten an der Universitätsmedizin Göttingen i. d. R. keine Rekanalisation in Betracht gezogen; aus diesem Grund enthielt unsere Datenbank nur Patienten, deren native CCT-Untersuchung noch keine ausgedehnten Infarktdemarkationen zeigten.

Schließt man diese Patienten jedoch in eine Studie ein, so ist zu erwarten, dass deren klinisches Ergebnis in der Mehrzahl der Fälle nicht günstig ausfallen wird. Bei einer bereits

abgeschlossenen Demarkierung des Infarktgewebes ist gleichzeitig davon auszugehen, dass bei der ASPECTS-Erhebung niedrige, d. h. ungünstige Werte erzielt würden. Folglich wäre ein größerer Anteil an Patienten mit ungünstigem ASPECTS und gleichzeitig schlechtem klinischen Ergebnis zu erwarten. Die unterschiedlichen Ergebnisse können so zumindest teilweise durch die unterschiedlichen Auswahlkriterien der Patientenpopulation erklärt werden und wären damit also auf einen sog. *selection bias* zurückzuführen.

Zwei CT-Perfusions-Scores, der CBV-ASPECTS und der $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})$ -ASPECTS, d. h. die Differenz des CBV-ASPECTS vom CBF-ASPECTS, zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit gutem und der mit schlechtem klinischen Ergebnis nach Rehabilitationstherapie. Insgesamt kann die semiquantitative Untersuchung eines CBV-Datensatzes mit dem ASPECT-Score eine sensitive und spezifische Bewertung für die Vorhersage eines guten klinischen Ergebnisses sein. Als optimaler Grenzwert wurde ein CBV-ASPECTS > 7 mit einem positiv prädiktiven Wert von 65 % und einem negativ prädiktiven Wert von 92 % errechnet. Die entsprechenden Werte waren für den nativen CT-ASPECTS > 7 als Grenzwert geringer. Ein optimaler Grenzwert von > 8 wurde für den nativen CT-ASPECTS errechnet. Der Grenzwert liegt somit höher als Werte, die in vorausgegangenen Studien festgelegt wurden (Goyal et al. 2011, Sillanpaa et al. 2012).

In unserer Studie lag die mittlere verstrichene Zeit zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation bei 292 Minuten, die Zeit zwischen der Bildgebung bis zur Rekanalisation bei 178 Minuten. Diese Zeitspanne liegt innerhalb des empfohlenen Zeitfensters für eine Rekanalisation (DGN 2012) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit gutem und denen mit schlechtem klinischen Ergebnis bei Entlassung aus der Rehabilitationstherapie.

Trotz dieses generellen Trends, dass ein günstiger CBV-ASPECTS-Wert häufiger mit einem guten klinischen Ergebnis assoziiert ist, erreichten in unserer Untersuchung auch

Patienten ein gutes Ergebnis, obwohl ihr CBV-ASPECTS als ungünstig angesehen wurde. Auch wenn dieser Patientenanteil sehr klein war, sollte dies bei der Therapieentscheidung bedacht werden. Nicht zuletzt im Hinblick hierauf wären weitere Untersuchungen in dieser Richtung sinnvoll.

Ein weiterer Punkt, der bei der Auswertung der CT-Daten bedacht werden muss, ist, dass die gewonnenen Informationen lediglich eine Momentaufnahme eines dynamischen Prozesses abbilden können (Heiss 2000). Der Gewebezustand kann sich von einem Moment zum anderen verändern. Der aktuelle Zustand bzw. dessen Veränderung wird dabei von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören bspw. Variationen des CBF aufgrund kollateraler Blutversorgung, wenngleich die Gründe dafür bisher nicht eindeutig bestimmt werden konnten (Menon et al. 2011). Gleiches gilt für die Transformationsrate der Zellen in der Randzone der Penumbra, mit der diese Teil des Infarktkerns werden (Heiss 2000). Um diese zeitliche Dynamik beurteilen zu können, wären wiederholte Bildgebungen über einen längeren Zeitpunkt notwendig (Menon et al. 2011). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass je nach Hirnregion das Gewebe unterschiedlich stark auf Hypoperfusion reagiert. Als besonders sensibel erwiesen sich Gebiete wie der Nucleus caudatus und das Putamen, aber auch einige Cortexareale, darunter die Insel und der Gyrus precentralis (Payabvash et al. 2011).

Diese Faktoren sollten bei der Anwendung definierter Schwellenwerte zur Interpretation der Ergebnisse aus der Perfusionsbildgebung bedacht werden (Goyal et al. 2013). Es könnte sich zusätzlich als sinnvoll erweisen, für unterschiedliche Hirnregionen spezifische Schwellenwerte für die Beurteilung des Gewebezustandes zu ermitteln, statt auf allgemeine durchschnittliche Schwellen, die für das gesamte Gehirn gelten, zurückzugreifen (Payabvash et al. 2011). Diese könnten dann auch bei der Erstellung des CBV- und des $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})$ -ASPECTS Anwendung finden.

4.1.2 Patientenauswahl für die endovaskuläre Therapie

Da sich die Schlaganfalltherapie sich grundsätzlich in zwei Ansätze gliedert, die standardmäßige intravenöse Behandlung mit rt-PA oder die Kombination aus intravenöser Therapie mit zusätzlicher intraarterieller Therapie, stehen Ärzte immer wieder vor der Wahl.

Erfahrungen aus der Vergangenheit belegen, dass die erfolgreiche Reperfusion ischämischen bzw. hypoperfundierten Gewebes eine geeignete Behandlungsmethode für Patienten mit akutem Schlaganfall darstellt und sowohl das klinische Behandlungsergebnis deutlich verbessern als auch die Sterblichkeit stark senken kann (Rha und Saver 2007). Unerfreulich ist jedoch, dass trotz Therapie, bspw. mit rt-PA, viele Patienten kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis erreichen. Das spiegelt sich in der hohen Anzahl der notwendigen Behandlungen, um ein zusätzliches gutes klinisches Ergebnis zu erreichen, der sog. *number needed to treat*, wider. In der ECASS III-Studie lag diese bei 14 (Hacke et al. 2008), in der NINDS-Studie zwischen 8 und 9 (NINDS Study Group 1995). Gleichzeitig sprechen beide Studien von einer Erhöhung des Risikos für symptomatische intrazerebrale Blutungen aufgrund der rt-PA-Therapie.

Die endovaskuläre Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist sehr teuer, ressourcenintensiv und setzt die Patienten erheblichen prozeduralen Risiken aus. Die durchschnittliche Mortalität im Krankenhaus liegt laut einer aktuellen Studie zum *US National Inpatient Sample* für den Zeitraum von 2006 bis 2013 bei 24,3 %, wobei die Sterblichkeit je nach Patientenalter variiert (Brinjikji et al. 2011).

Es stellt sich also immer wieder die Frage, welche Patienten von welchem Therapieansatz am meisten profitieren.

4.1.2.1 Alleinige rt-PA-Therapie oder Kombination mit endovaskulärer Therapie

Anfang 2013 wurden im *New England Journal of Medicine* mehrere Studien zu diesem Thema veröffentlicht: *Interventional Management of Stroke III (IMS III)*, *SYNTHESIS Expansion* und *MR RESCUE*. Sie verglichen kombinierte endovaskuläre Eingriffe mit der alleinigen medikamentösen Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle. Alle drei Studien warfen Fragen bezüglich des Nutzens endovaskulärer Verfahren auf, da kein signifikanter Vorteil für das Behandlungsergebnis der Patienten durch den zusätzlichen endovaskulären Eingriff gezeigt werden konnte (Broderick et al. 2013, Chimowitz 2013, Ciccone et al. 2013, Kidwell et al. 2013):

Die *IMS III*-Studie konnte auf die Frage, ob eine kombinierte intraarterielle/intravenöse Therapie einer ausschließlich intravenösen Therapie überlegen ist (Khatri et al. 2008), insgesamt keinen signifikanten Unterschied, was die funktionale Unabhängigkeit der beiden Patientengruppen nach Behandlungsabschluss betrifft, feststellen. Die Analyse der Subgruppen lieferte jedoch einige Hinweise auf einen Vorteil durch die zusätzliche endovaskuläre Behandlung für bestimmte Patientengruppen. Die endovaskuläre Therapie erreichte eine Verbesserung der Rekanalisationsrate um ca. 40 % (Broderick et al. 2013).

Auch in der *SYNTHESIS Expansion*-Studie konnte keine Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber einer intravenösen Standardbehandlung mit rt-PA demonstrieren. Auch hier wurde lediglich in Subgruppen ein kleiner Unterschied festgestellt (Ciccone et al. 2013).

Die *MR RESCUE*-Studie untersuchte, ob Patienten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Schlaganfalltherapie profitieren, durch Bildgebung identifizierbar sind und ob die endovaskuläre Therapie für diese Patienten einen zusätzlichen Nutzen bietet. Patienten erhielten zunächst entweder CT- oder MR-Bildgebung und wurden anschließend mit einem Embolektomiesystem behandelt. Auch bei den Patienten in der *MR RES-*

CUE-Studie konnte kein Unterschied bezüglich des klinischen Ergebnisses zwischen der zusätzlichen mechanischen und der alleinigen medikamentösen Behandlung festgestellt werden, auch nicht, wenn die Penumbra in der Bildgebung ein hohes Potential vermuten ließ (Kidwell et al. 2013).

Als zusammenfassende Aussage aller drei Studien bleibt, dass intraarterielle Schlaganfalltherapie keinen zusätzlichen Nutzen in der Therapie für Schlaganfallpatienten bietet.

Die Autoren wurden für diese Schlussfolgerung in verschiedenen Punkten kritisiert (Sacks 2013). Dabei fallen zunächst die sehr unterschiedlichen Anteile von Patienten mit guten klinischen Ergebnissen nach zusätzlicher mechanischer Rekanalisation in den einzelnen Studien auf. Während diese Patienten in der *IMS III*-Studie ca. 41 % ausmachten (Broderick et al. 2013), lag dieser Anteil in der *MR RESCUE*-Studie lediglich bei ca. 21 % (Kidwell et al. 2013) und bei ca. 30 % in der *SYNTHESIS*-Studie (Ciccone et al. 2013). Zu den Hauptkritikpunkten und Gründen für diese Ergebnisse zählen, dass nicht die richtigen Patienten zur Behandlung ausgewählt wurden, Patienten zu spät behandelt wurden und dass in vielen Fällen keine erfolgreiche Rekanalisation erzielt wurde. Diese Limitationen machen es schwer, eine bessere Wirksamkeit der kombinierten Therapie, falls diese existiert, zu demonstrieren (Sacks 2013).

Die Auswahlkriterien der *SYNTHESIS*-Studie beinhalteten bspw. nicht explizit, dass es sich um die Okklusion eines großen Gefäßes handeln muss (Ciccone et al. 2013), was jedoch als Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz intraarterieller Rekanalisationsmethoden gilt (Smith et al. 2005).

Die mögliche Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Behandlung bzw. Rekanalisation ist in allen drei Studien vergleichsweise lang: In der *IMS III*-Studie wurden dafür bis zu sieben Stunden eingeräumt, in der *SYNTHESIS*-Studie bis zu sechs und in der *MR RESCUE*-Studie sogar bis maximal acht Stunden (Broderick et al. 2013, Ciccone et al. 2013,

Kidwell et al. 2013). Auch wenn eine Therapie unter Umständen auch noch nach vielen Stunden erfolgreich sein kann (Penumbra Inc. 2009), so gilt im Allgemeinen, dass eine frühe Behandlung i. d. R. ein besseres klinisches Ergebnis erwarten lässt (DGN 2012, Wahlgren et al. 2007). Dies wurde auch zuvor in den *IMS I*- und *IMS II*-Studien bestätigt, in denen eine Verzögerung von je 30 Minuten mit einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit für ein gutes Behandlungsergebnis um 10 % einherging (Khatri et al. 2009). Darüber hinaus gilt die Therapie nach mehr als 4,5 Stunden stets als individueller Heilversuch (DGN 2012). Die Autoren der *IMS III*-Studie deuten an, dass durch Minimierung der Zeitverzögerung die Rate an guten Ergebnissen nach der endovaskulären Therapie verbessert werden könnte (Broderick et al. 2013). Es ist nachvollziehbar, dass die Katheterbehandlung eines Patienten aufwändiger ist und damit länger dauert, als die alleinige i. v.-Behandlung. Um so wichtiger ist es, die Verzögerung von der Aufnahme eines geeigneten Patienten bis zum Beginn des Rekanalisationsversuchs so kurz wie möglich zu halten und für die dazu nötigen Organisationsstrukturen zu sorgen. Darüber hinaus ist es für die Behandlung der Patienten essentiell, dass Interventionen von Ärzten durchgeführt werden, deren Ausbildungsstand dem nötigen Standard für eine erfolgreiche Durchführung entspricht (Sacks 2013).

In unserer Studie lag die zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation im Mittel verstrichene Zeit innerhalb des empfohlenen Zeitfensters für eine Rekanalisation.

Die Autoren der drei o. g. Studien bemerken selbst, dass in gewissen Subgruppen ein Vorteil der mechanischen Rekanalisation erkennbar war (Broderick et al. 2013, Ciccone et al. 2013, Kidwell et al. 2013). In der *IMS III*-Studie bspw. erreichten endovaskulär behandelte Patienten u. a. in den Subgruppen mit einer Rekanalisation in unter zwei Stunden, ASPECTS > 7 oder durch CTA bestätigte Okklusion eines großen Gefäßes ein etwas besseres klinisches Ergebnis. Bei Patienten mit kombinierter Therapie lag die Rekanalisai-

onsrate insgesamt deutlich höher als bei der intravenösen Therapie. Hier raten die Autoren zukünftig zu größeren Studien und erwarten dann eine deutlicher nachweisbare Wirksamkeit der intraarteriellen Behandlung (Broderick et al. 2013).

In einer anderen Studie wird geschlussfolgert, dass Patienten, welche in der Bildgebung einen großen Anteil an als „rettbar“ eingestuftem Hirngewebe aufweisen (als sog. *target mismatch profile* bezeichnet), von einer frühen Reperfusion durch zusätzliche endovaskuläre Methoden profitieren und ein signifikant besseres klinisches Ergebnis erreichen als Patienten, deren Bildgebung kein *target mismatch profile* zeigt (Lansberg et al. 2012). Dies legt nahe, dass die Selektion der Patienten für eine Therapie von entscheidender Bedeutung für das Behandlungsergebnis ist.

Auch aus den oben genannten Erkenntnissen unserer Untersuchung geht klar hervor, dass eine erfolgreiche endovaskuläre Rekanalisation des betroffenen Gefäßes *allein* nicht ausreicht, um das klinische Ergebnis von Schlaganfallpatienten zu verbessern. Es ist vielmehr notwendig, durch geeignete Selektion der Patienten die jeweils angemessene Therapieoption individuell zu ermitteln. Durch effiziente Selektionsmethoden verbessert sich die Möglichkeit, dem Patienten die größtmögliche Chance auf eine Verbesserung seines Zustandes zu bieten und gleichzeitig die Gefahr für unerwünschte Wirkungen und Behandlungsrisiken zu minimieren (Cloft 2011).

Im Oktober 2014 wurden auf dem *9th World Stroke Congress* vorläufige Ergebnisse der 2010 gestarteten *MR CLEAN*-Studie vorgestellt (Keller 2014) deren zugehörige Arbeit kurz darauf im *New England Journal of Medicine* erschien (Berkhemer et al. 2014). Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, multizentrische Studie mit dem Ziel, den Effekt intraarterieller Therapie auf das funktionale Behandlungsergebnis von Patienten mit akutem Schlaganfall zu untersuchen (Fransen et al. 2014) wobei die Autoren zu dem Schluss kommen, dass intraarterielle Therapie in Kombination mit intravenöser rt-PA-

Gabe effektiv und sicher für einen Zeitraum von bis zu 6 Stunden sein kann (Berkhemer et al. 2014). Die Studie umfasst 500 Patienten, welche randomisiert alleinige intravenöse rt-PA-Therapie oder zusätzliche intraarterielle Therapie erhielten (Berkhemer et al. 2014, Keller 2014, Fransen et al. 2014). Dabei zeigte sich bei den ebenfalls endovaskulär behandelten Patienten ein Trend zu einem besseren klinischen Ergebnis als bei den allein intravenös behandelten (Berkhemer et al. 2014, Keller 2014). Vorteilhafte Effekte hatte die Intervention insbesondere auf Zeitintervalle zwischen Symptom- und Therapiebeginn über 120 Minuten, höhergradige Schlaganfälle (NIHSS ≥ 20) oder ältere Patienten (≥ 80 Jahre). Das endgültige Infarktvolumen der Patienten in der Interventionsgruppe war im Mittel deutlich kleiner. Die Rate ernsthafter Nebenwirkungen lag jedoch leicht über jener der Gruppe mit alleiniger rt-PA-Therapie. Die Mortalitätsrate unterschied sich jeweils nicht signifikant (Berkhemer et al. 2014, Keller 2014). Eines der Einschlusskriterien war ein radiologisch bestätigter, intrakranieller Gefäßverschluss, bspw. per CTA (Berkhemer et al. 2014). Zu den Kritikpunkten bei der Ergebnisvorstellung gehörte, dass das kurze Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur rt-PA-Gabe von 90 Minuten vielerorts kaum reproduzierbar sein wird und dass aufgrund der Ergebnisse einer einzelnen Studie, welche die Überlegenheit der interventionellen Therapie zeigt, keine endgültigen Schlüsse gezogen werden dürfen (Keller 2014).

Die teils widersprüchlichen Schlussfolgerungen aktueller Studien zeigen, dass für eine abschließende Beurteilung und die Formulierung hilfreicher Empfehlungen weitere Studien nötig sind (Keller 2014, Sacks 2013). Bei deren Design müsste besonderer Focus auf einen ausreichenden Umfang und sinnvolle Selektionskriterien für den Einschluss von Patienten und die Wahl der Therapieoptionen gelegt werden. Zusätzlich sollten Behandlungsabläufe so weit wie möglich optimiert und standardisiert werden. Durch den kontinuierlichen technischen Fortschritt mechanischer Behandlungsmethoden sollte es möglich

werden, bei dafür geeigneten Patienten und entsprechend ausgebildeten Interventionalisten hohe Rekanalisationsraten zu erreichen. Zusammen mit verkürzten Intervallen bis zum Behandlungsbeginn können dann hoffentlich fundierte Aussagen über die Wahrscheinlichkeit günstiger Behandlungsergebnisse durch die zusätzliche intraarterielle Therapie getroffen werden (Sacks 2013).

Ein Vorschlag für die richtige Fragestellung dieser Studien lautet: „Können geeignete Patienten, die in geeigneten Krankenhäusern von erfahrenen Interventionalisten, die Blutgefäße erfolgreich eröffnen können, behandelt werden, von intraarterieller Schlaganfalltherapie mehr profitieren als von intravenöser rt-PA-Therapie bzw. konservativer Therapie allein“ (Sacks 2013)?

4.1.2.2 Patientenalter als prognostischer Faktor

Patienten, die älter als 74 Jahre waren, hatten in unserer Studie eine 93-prozentige Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Ergebnis.

Im *US National Inpatient Sample* für den Zeitraum von 2006 bis 2013 lag die Sterblichkeitsrate für Schlaganfallpatienten insgesamt knapp unter 25 %. Für Patienten < 65 Jahre bei etwa 17 %, \geq 65 Jahre bei ca. 30 % (Brinjikji et al. 2011). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer 2012 veröffentlichten Studie der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen, in welcher eine Patientenkohorte mit dem *Penumbra*-System behandelt wurde. Die Gesamtmortalität lag dort bei ca. 25 %, die Krankenhausmortalität bei 22 % (Psychogios et al. 2012). Kombiniert man diese Erkenntnis mit der Erfahrung, dass 50 % der Patienten ein schlechtes klinisches Ergebnis nach Rehabilitationstherapie erreichen, ergibt sich sogar ein Anteil von ca. 75 % der Patienten, bei welchen mit einem ungünstigen Ergebnis nach endovaskulärer Therapie zu rechnen ist. Berücksichtigt man weiterhin die höhere Mortalität von Patienten, die älter als 65 Jahre sind, steigt dieser Anteil sogar weiter an, so dass bei bis zu 85 % der Patienten mit einem schlechtem Ergeb-

nis zu rechnen ist (Brinjikji et al. 2011). Auch dies stimmt mit unserem Ergebnis überein, dass das Patientenalter ein signifikanter Prädiktor des klinischen Ergebnisses im logistischen Regressionsmodell war.

4.2 Methodendiskussion

4.2.1 Die richtige Diagnostik für die richtige Therapieoption

Entgegen der bisherigen Empfehlung für die native CT-Untersuchung als Basis für die Auswahl geeigneter Patienten für die endovaskuläre Therapie hat sich in dieser Studie die native CT für diesen Zweck jedoch als weniger spezifisch und weniger sensitiv herausgestellt als die CT-Perfusion.

Sowohl der CBV-ASPECTS als auch der $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})$ -ASPECTS bieten eine semi-quantitative Auswertung des Infarktkerns, der kollateralen Versorgung und des Mismatch-Volumens (Lin et al. 2008, Wintermark et al. 2002) und bieten eine gute und schnelle Alternative zu MRT-basierten Untersuchungen (Schramm et al. 2004). Als weitere Methode kann auch die multimodale MRT, bspw. mithilfe diffusionsgewichteter (DWI) und perfusionsgewichteter (PWI) Bildgebung, zur Untersuchung dieser Parameter genutzt werden (Hacke et al. 2009, Lansberg et al. 2011, Parsons et al. 2010). Im Vergleich zu der Computertomografie ist diese Untersuchungsmethode jedoch nicht so weit verbreitet und in der Akutsituation kann der Zugang zur MRT limitiert sein. Hinzu kommt, dass MRT-Untersuchungen unter Umständen aufgrund der geltenden Kontraindikationen bzw. des Fehlens eines sicheren Ausschlusses dieser in der Akutsituation nicht so einfach an Schlaganfallpatienten durchzuführen sind (Tatlisumak 2002).

Die konkrete Empfehlung für CT- oder MRT-Bildgebung muss also u. a. von der lokalen Verfügbarkeit und Zugänglichkeit der Methoden, aber auch dem jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden. In jedem Fall ist auf Basis dieser Daten der nativen CCT eher

der Stellenwert als „Ausweidlösung“ für den Fall, dass weder CT-Perfusion noch MRT-Diffusion/Perfusion verfügbar sind, zuzuerkennen.

4.2.2 Automatisierte Systeme zur Auswertung der Bildgebung

Der Einsatz automatisierter Systeme, um Bildgebungsdaten auszuwerten, ist aus mehreren Gründen sehr attraktiv. Zum einen wäre davon auszugehen, dass ein Computer die Empfehlung für das Vorgehen sehr schnell ermitteln kann, zum anderen wäre eine solche Entscheidung rein objektiv (Nagenthiraja et al. 2013). Da bei der Auswertung von Daten aus der CT- und MRT-Schlaganfallbildgebung, wie bereits an früherer Stelle besprochen, sog. *Schwellenwerte* oder *thresholds* zum Einsatz kommen, um regionale Unterschiede in der Durchblutung des Hirngewebes zu erkennen und diese Unterschiede in ein Verhältnis zum übrigen Hirngewebe zu setzen, scheint es sinnvoll, das von der Ischämie bzw. Hypoperfusion betroffene Gewebe mithilfe einer Software zu identifizieren und sein Volumen zu ermitteln. So müsste es in der Folge auch möglich werden, Infarktkern und Penumbra automatisch zu bestimmen und Ärzte in ihrer Entscheidungsfindung zu unterstützen.

In der Vergangenheit wurden verschiedene solcher Computersysteme entworfen und auf ihre Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit für die Anwendung in der Praxis untersucht (Lansberg et al. 2011, Nagenthiraja et al. 2013, Schaefer et al. 2008). Die Anforderungen an eine solche Computersoftware sind sehr hoch. Erfahrene Radiologen sind bspw. in der Lage, bei der visuellen Beurteilung von Daten Artefakte zu identifizieren und dies bei der Befundung zu berücksichtigen (Thierfelder et al. 2013). Ein Computerprogramm müsste für den Praxiseinsatz dasselbe leisten.

Eine Studie, die automatisierte und manuelle Nachbearbeitung (*post-processing*) von CTP-Daten verglich, kam zu dem Ergebnis, dass durch die automatisierte Nachbearbeitung die Übereinstimmung von Ergebnissen zwischen Befundern bei der Messung von

CBV, CBF und MTT sowie des Volumens von Penumbra und Infarktkern verbessert wird. Abweichungen kamen durch manuelle Nachkorrekturen der per Software identifizierten Volumina zustande. Bei einem ausgereiften vollautomatisierten Einsatz sollten demnach keine Unterschiede mehr entstehen (Soares et al. 2009).

Die erste Voraussetzung, damit eine automatisierte Software eingesetzt werden kann, ist, dass ein ausreichend großes Hirnvolumen bei der Bildgebung erfasst wird. Während dies bei früheren Generationen von CT-Geräten noch problematisch war, ist bei modernen Geräten die Erfassung des gesamten Gehirns möglich (Schaefer et al. 2008, Thierfelder et al. 2013).

Eine andere, zu Anfang angesprochene entscheidende Voraussetzung für den Einsatz automatisierter Systeme sind klar definierte und universell akzeptierte Schwellenwerte zur Identifizierung von Arealen mit auffälligem CBV und CBF sowie anderer Parameter. Beides kann derzeit noch nicht gewährleistet werden (Soares et al. 2009, Thierfelder et al. 2013).

Die nächste Voraussetzung für den Praxiseinsatz ist die Standardisierung der Nachbearbeitung von Daten. Dass derzeit keinerlei Standardisierung existiert, schränkt die Möglichkeiten des breiten Einsatzes jedoch stark ein (Goyal et al. 2013). Zu diesem Schluss kommt auch eine MRT-basierte Studie von LANSBERG et al. aus 2011. Dort wurde festgestellt, dass die Ergebnisse bei der Läsionsvolumenbestimmung stark davon abhängen, wie die MRT-Bilder im Vorfeld verarbeitet und analysiert worden sind.

Insgesamt kommt man dort jedoch zu dem Schluss, dass ein automatisiertes System zur Bildanalyse bei der Selektion von Schlaganfallpatienten zur weiteren Therapie hilfreich sein kann (Lansberg et al. 2011). Ähnliches schlussfolgerte auch eine andere kürzlich veröffentlichte Studie zu einer Software zur PWI-DWI-Mismatch-Volumenbestimmung: Die dort verwendete Software hilft dabei, sowohl Patienten, welche potentiell von einer Thrombolysetherapie profitieren, als auch solche, die dies mit hoher Wahrscheinlichkeit

nicht werden, zu identifizieren (Nagenthiraja et al. 2013). Es muss allerdings angemerkt werden, dass die Schlussfolgerung dieser Software für oder gegen die Thrombolysetherapie häufig nicht mit der endgültigen Entscheidung der behandelnden Ärzte übereinstimmte. Die Autoren sehen die Softwareentscheidung als objektiver an und betonen, dass der Entscheidung aufgrund strenger radiologischer Kriterien mehr Gewicht gegeben werden sollte. Hinzu kommt, dass die Empfehlung der Software schnell gegeben wird (Nagenthiraja et al. 2013).

Letztendlich verstehen die Autoren der Studien ihre Daten so, dass die Softwareentscheidung als Ergänzung zur klinischen Beurteilung der Bildgebung geeignet ist, um so schnell zu einer begründeten Therapieentscheidung zu gelangen. Für die Erprobung des breiten Einsatzes solcher Techniken wird auch an dieser Stelle angemerkt, dass es erforderlich wäre, eine Standardisierung der Verfahren zwischen Zentren zu etablieren (Lansberg et al. 2011, Nagenthiraja et al. 2013, Soares et al. 2009).

4.2.3 Anwendbarkeit des ASPECTS bei der Befundungsroutine

Im Rahmen unserer Untersuchung erfüllte der ASPECTS wichtige bei seiner Entwicklung angestrebte Ansprüche bei der Befundung (Barber et al. 2000): Er war einfach und schnell in der Anwendung und zeichnete sich durch gute Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den Befundern aus.

Während der Vorbereitung für diese Arbeit äußerten sich die Befunder positiv über die klaren Regeln zur Anwendung des ASPECTS und zeigten eine steile Lernkurve. Es stellte sich heraus, dass ein erfahrener ASPECTS-Anwender nicht länger als 20 Sekunden zur Erstellung des Scores bei der Auswertung der Bilder benötigt. Darüber hinaus legen unsere Ergebnisse eine gute Übereinstimmung zwischen den Befunden einzelner Befunder für den CT-ASPECTS dar. Bei dem CBV- und CBF-ASPECTS war die Übereinstimmung

sogar sehr gut. Dieses Ergebnis wird auch durch andere Studien zu diesem Thema untermauert (Finlayson et al. 2013).

Im Gegensatz zu anderen Verfahren zur Bestimmung von Hirnvolumina ist es bei Anwendung des ASPECTS nicht nötig, volumetrische Software zur Auswertung zu verwenden, da kein exaktes Volumen berechnet wird, sondern die von Ischämie betroffene Area le gezählt werden. Der Vergleich beider Verfahren in einer früheren Studie zeigte, dass dabei eine starke Korrelation zwischen dem ASPECTS-Mismatch und dem volumetrischen Mismatch besteht (Lin et al. 2009).

Durch die extrem schnelle Anwendung und damit verbundene kurze Zeit bis zum ASPECTS-Ergebnis wird ein zusätzlicher Informationsgewinn ermöglicht, ohne dabei den zeitlichen Behandlungsverlauf zu beeinträchtigen.

4.3 Limitationen dieser Arbeit

Als die wichtigste Limitation dieser Arbeit ist die retrospektive Natur der Analyse zu nennen. Die klinischen Untersuchungsergebnisse und klinischen Verläufe der Patienten wurden aus einer bereits zu einem frühen Zeitpunkt prospektiv erstellten Datenbank entnommen. Die CTP-Bilder wurden für diese Studie retrospektiv analysiert und ursprünglich nicht für Entscheidungen zur Behandlung der Patienten herangezogen. Daraus ergab sich die Möglichkeit, in dieser Studie zu untersuchen, ob sich Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsergebnissen hinsichtlich ihrer CTP-Daten unterscheiden.

Da das für diese Studie verwendete Patientenkollektiv aus einer bereits existierenden Datenbank stammte, ist eine Beeinflussung des Ergebnisses durch die Patientenselektion aufgrund der Kriterien, welche für die ursprüngliche Aufnahme von Patienten in diese Datenbank definiert worden waren, d. h. ein sog. *selection bias*, nicht auszuschließen. Da die Datenbank ausschließlich Patienten enthielt, welche üblicherweise an der Universitätsmedizin Göttingen generell für eine Rekanalisationstherapie infrage kommen, sehen wir

die Auswahl der Patienten letztendlich als realitätsnah an. Gleichzeitig kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass bei einer gänzlich neuen Patientenauswahl auch Patienten, welche die Aufnahmekriterien für die Grunddatenbank nicht erfüllten, jene Kriterien ausschließlich für diese ASPECTS-Studie erfüllt hätten.

Weiterhin kann die Gesamtzahl der Patienten des analysierten Kollektivs als klein angesehen werden. Hierdurch wird die Signifikanz der statistischen Analysen herabgesetzt. Eine Studie anhand eines größeren Patientenkollektivs wäre zur Steigerung der Signifikanz wünschenswert. Unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Ergebnisse dieser Arbeit wäre auch eine prospektive Studie mit CTP-Karten als ein Parameter bei der Entscheidung über die zu erfolgende Bildgebung gerechtfertigt.

Hinzu kommt, dass bei einer kleinen Anzahl von Patienten ein inkompletter Satz neurologischer Untersuchungsdaten vorlag. In diesen Fällen wurde für die statistische Berechnung das Ergebnis der Entlassungsuntersuchung ebenfalls als das Ergebnis post Rehabilitationstherapie verwendet. Obwohl dieses Vorgehen eine gängige und gerechtfertigte Praxis darstellt (Ovbiagele und Saver 2010), sollte idealerweise für jeden Patienten ein kompletter Datensatz zur Analyse zur Verfügung stehen.

Die Gewinnung einer großen Patientenanzahl für zukünftige Studien könnte sich als schwierig erweisen, da die Zahl der Interventionalisten mit ethischen Bedenken im Hinblick auf endovaskuläre Eingriffe an Patienten mit großen Läsionen in der CBV-Darstellung bzw. niedrigen CBV-ASPECT-Scores aufgrund der Ergebnisse vergangener Studien (Barber et al. 2000, Broderick et al. 2013, Ciccone et al. 2013, Goyal et al. 2011, Kidwell et al. 2013) steigen dürfte.

Obwohl alle Interventionen von erfahrenen und mit dem *Penumbra*-System vertrauten Neuroradiologen durchgeführt wurden, konnte nicht bei allen Patienten eine vollständige Rekanalisation durch die kombinierte intravenöse und intraarterielle Therapie erreicht

werden. Um die potentielle Vorhersagekraft der Bildgebung vor Therapiebeginn für das endgültigen Behandlungsergebnis nach Rekanalisationstherapie zu untersuchen, sollte im Idealfall bei jedem Patienten ein optimales Rekanalisationsergebnis erzielt werden. In der Realität ist jedoch davon auszugehen, dass, wie in dieser Studie, nicht jeder Rekanalisationsversuch erfolgreich ist.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Befürwortung einer Verschiebung von der verstrichenen Zeit als Hauptauswahlkriterium für eine endovaskuläre Rekanalisationstherapie hin zu einer bildgebenden Untersuchung des Ausmaßes und des Zustandes des ischämischen Hirngewebes, wie es in früheren Veröffentlichungen vorgeschlagen wurde.

Durch geeignete Bildgebung, wie bspw. den CBV-ASPECTS und den $\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})$ -ASPECTS, kann die Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Behandlungsergebnis für Schlaganfallpatienten nach erfolgreicher Rekanalisationstherapie abgeschätzt werden. Dieses Wissen kann die Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche intraarterielle Rekanalisationsbehandlung unterstützen und zukünftig helfen, gezielt für eine solche Therapie geeignete Patienten zu identifizieren und die Gefahr reduzieren, ungeeignete Patienten den Risiken dieser Therapie unnötigerweise auszusetzen.

5. Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall ist ein ernstzunehmendes Ereignis, welches rascher Rekanalisationstherapie bedarf. Hierfür stehen mehrere Therapieansätze zur Verfügung. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass durch bildgebungsgestützte Patientenselektion zur individuell geeigneten Therapie das abschließende klinische Behandlungsergebnis des einzelnen Patienten maßgeblich verbessert werden kann. Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), eine einfach und schnell anwendbare 10-Punkte-Skala zur Auswertung von Schädel-CT-Untersuchungen, wurde bereits als hilfreicher Prädiktor für das klinische Behandlungsergebnis nach erfolgreicher thrombolytischer Therapie identifiziert. Ein Nachteil der nativen Schädel-CT ist, dass der Infarktkern erst mit mehreren Stunden Verzögerung erkennbar wird. Das aktuelle Ausmaß des Infarktkerns kann durch Bestimmung des zerebralen Blutvolumens (CBV) anhand von Perfusions-CT-Untersuchungen schneller ermittelt werden.

Diese Studie analysiert retrospektiv multimodale CT-Bildgebung einer Patientenkohorte mit akutem ischämischen Schlaganfall aufgrund eines Verschlusses im M1-Segment der Arteria cerebri media bezüglich des Behandlungsergebnisses nach endovaskulärer Therapie. Die CT-Daten wurden mit kommerzieller Computersoftware nachverarbeitet. Zwei erfahrene Neuroradiologen werteten getrennt voneinander Nativ- und Perfusions-CT-Daten mithilfe des ASPECTS aus. Die Befunde der Patientengruppe mit schlechtem klinischen Behandlungsergebnis wurden mit denen der Gruppe mit gutem Ergebnis verglichen. Variablen, welche statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen, wurden daraufhin mithilfe schrittweise voranschreitender Regressionsanalyse untersucht.

In die Studie wurden 51 Patienten eingeschlossen. Zwischen den Ergebnissen der Rekanalisationstherapie, den Zeitintervallen oder den nativen CT-ASPECTS-Ergebnissen beider Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Signifikant unterschieden sich die

5. Zusammenfassung

Gruppen im Hinblick auf das Patientenalter ($p = 0,0049$). Die übrigen Basischarakteristika der beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant. Es ergaben sich weiterhin signifikante Unterschiede im Bezug auf den ASPECTS für zerebralen Blutfluss (CBF-ASPECTS, $p = 0,0007$) und die Differenz zwischen ASPECTS für zerebrales Blutvolumen (CBV-ASPECTS) und CBF-ASPECTS [$\Delta(\text{CBV} - \text{CBF})\text{-ASPECTS}$, $p = 0,0045$]. Für $\text{CBV-ASPECTS} > 7$ konnte die höchste Sensitivität (84 %) und Spezifität (79 %) zur Voraussage eines guten klinischen Behandlungsergebnisses ermittelt werden.

Diese Studie zeigt, dass durch ASPECTS ausgewertete CT-Perfusionsparameter eine optimale Voraussagekraft für das klinische Behandlungsergebnis nach erfolgreicher Rekanalisationstherapie besitzen und diese sensitiver und spezifischer als der native CT-ASPECTS sind. Der ASPECTS erlaubt einen einfachen und schnellen quantitativen Überblick über die tatsächliche aktuelle Situation des einzelnen Patienten. Die Berücksichtigung dieser Parameter bei Therapieentscheidungen könnte helfen, Patienten der geeigneten Therapie zuzuführen und die Anzahl vergeblicher Rekanalisationsbehandlungen zu reduzieren.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: CT-Perfusions-Bilder eines 49 Jahre alten Patienten mit akutem Verschluss der linken Arteria cerebri media	17
Abbildung 1.2: Originalübersicht zur Einteilung der ASPECTS-Areale der University of Calgary, Quelle: http://www.aspectsinstroke.com , abgerufen 2013-02-18. Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mayank Goyal, University of Calgary, Alberta, Kanada	39
Abbildung 3.1: Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) und ASPECTS ..	68
Abbildung 3.2: Klinische Ergebnisse (mRS post Rehabilitationstherapie) nach ASPECTS und Rekanalisationserfolg.....	69

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Segmente der Arteria cerebri media.....	5
Tabelle 1.2: Einteilung des MCA-Territoriums zur Erhebung des ASPECTS in 10 Areale ..	40
Tabelle 2.1: Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score.....	53
Tabelle 2.2: Interpretation der NIHSS	55
Tabelle 2.3: Modified Rankin Scale.....	56
Tabelle 2.4: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen.....	58
Tabelle 3.1: Basischarakteristika, Behandlungszeiten und klinische Ergebnisse	67
Tabelle 3.2: Kriterienwerte und Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve in Bezug auf ein gutes klinisches Ergebnis.....	70

7. Literaturverzeichnis

- Back T (1998): Pathophysiology of the Ischemic Penumbra – Revision of a Concept. *Cell Mol Neurobiol*, 18, 621-638
- Bae KT (2010): Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches. *Radiology*, 256, 32-61
- Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, Barber PA, Parsons M, Darby D, Davis S et al. (2001): A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*, 357, 2095-2099
- Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N (2006): Cerebral Blood Flow Threshold of Ischemic Penumbra and Infarct Core in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke*, 37, 1334-1339
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000): Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, 355, 1670–1674
- Barber PA, Demchuk AM, Hill MD, Pexman JH, Hudon ME, Frayne R, Buchan AM (2004): The probability of middle cerebral artery MRA flow signal abnormality with quantified CT ischaemic change: targets for future therapeutic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1426-1430
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ et al. (2014): A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 2014 (Dec 17), [Epub ahead of print]
- Brant WE: Diagnostic Imaging Methods. In: Fundamentals of diagnostic radiology. Hrsg. v. Brant WE, Helms CA, 3rd Edition; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007, 3–25
- Bremer AM, Yamada K, West CR (1978): Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 3: effects on brain water and electrolytes in the late phase of acute MCA stroke. *Stroke*, 9, 387-391

7. Literaturverzeichnis

- Brinjikji W, Rabinstein AA, Kallmes DF, Cloft HJ (2011): Patient Outcomes With Endovascular Embolectomy Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Study of the National Inpatient Sample: 2006 to 2008. *Stroke*, 42, 1648-1652
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL et al. (2013): Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*, 368, 893-903
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20, 864-870
- Chimowitz MI (2013): Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke - Still Unproven. *N Engl J Med*, 368, 952-955
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013): Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 368, 904-913
- Cloft HJ (2011): Death and destruction in the intra-arterial battle with acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*, 32, 1769-1770
- Cole FM, Yates P (1967): Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions. *Brain*, 90, 759-768
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie - Ischämischer Schlaganfall, Akuttherapie, Stand: 30.09.2012; Thieme Verlag, Stuttgart 2012
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfallgesellschaft: Leitlinie - Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, 4. überarbeitete Auflage 2008; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008
- Finlayson O, John V, Yeung R, Dowlatshahi D, Howard P, Zhang L, Swartz R, Aviv RI (2013): Interobserver Agreement of ASPECT Score Distribution for Noncontrast CT, CT Angiography, and CT Perfusion in Acute Stroke. *Stroke*, 44, 234-236
- Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP (2007): The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 68, 116-121

7. Literaturverzeichnis

- Fransen P, Beumer D, Berkhemer O, van den Berg L, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam W, van Oostenbrugge R, Roos Y, Majoie C et al. (2014): MR CLEAN, a multi-center randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 343
- Frölich AMJ, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Knauth M, Schramm P (2012): Angiographic Reconstructions From Whole-Brain Perfusion CT for the Detection of Large Vessel Occlusion in Acute Stroke. *Stroke*, 43, 97-102
- Goldman LW (2007a): Principles of CT and CT Technology. *J Nucl Med Technol*, 35, 115-128
- Goldman LW (2007b): Principles of CT: Radiation Dose and Image Quality. *J Nucl Med Technol*, 35, 213-225
- Goldman LW (2008): Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol*, 36 (2), 57-68
- González RG (2013): Current State of Acute Stroke Imaging. *Stroke*, 44, 3260-3264
- Goyal M: How to deal with pre-existing damage when scoring ASPECTS? (erhalten 2011-09-06) in: persönliche eMail-Korrespondenz; o. Hrsg., o. Verl., o. O., 2011
- Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM (2011): Effect of Baseline CT Scan Appearance and Time to Recanalization on Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy of Acute Ischemic Strokes. *Stroke*, 42, 93-97
- Goyal M, Menon BK, Derdeyn CP (2013): Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: Let Us Improve the Science before Changing Clinical Practice. *Radiology*, 266, 16-21
- Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Matalgna F, Peeters A, Oppenheim C, Cosnard G (2001): Usefulness of Magnetic Resonance – Derived Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow and Volume in Prediction of Infarct Growth in Hyperacute Stroke. *Stroke*, 32, 1147-1153
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T et al. (2008): Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 359, 1317-1329

7. Literaturverzeichnis

- Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringelb PA et al. (2009): Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurology*, 8, 141-150
- Hakim AM (1998): Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology*, 51, 44-46
- Hamberg LM, Hunter GJ, Halpern EF, Hoop B, Gazelle GS, Wolf GL (1996): Quantitative high-resolution measurement of cerebrovascular physiology with slip-ring CT. *Am J Neuroradiol*, 17, 639-650
- Heiss W-D (2000): Ischemic Penumbra[colon] Evidence From Functional Imaging in Man. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 1276-1293
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*, 37, 333-340
- Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ et al. (2003): Selection of Acute Ischemic Stroke Patients for Intra-Arterial Thrombolysis With Pro-Urokinase by Using ASPECTS. *Stroke*, 34, 1925-1931
- Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP on behalf of the IMS-1 Investigators (2006): Using the Baseline CT Scan to Select Acute Stroke Patients for IV-IA Therapy. *Am J Neuroradiol*, 27, 1612-1616
- Hofer M: CT-Kursbuch: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, 7. erweiterte und aktualisierte Auflage; Didamed-Verlag, Düsseldorf 2010
- Hounsfield GN (1976): Picture quality of computed tomography. *Am J Roentgenol*, 127, 3-9
- Hsieh J (2001): Investigation of the slice sensitivity profile for step-and-shoot mode multislice computed tomography. *Med Phys*, 28, 491-500
- Hühnerbein R: Radiologische Verfahren. In: *Duale Reihe Radiologie*. Hrsg. v. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. 2., korrigierte Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2006, 67-96

7. Literaturverzeichnis

- Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM, Christoforidis GA, Tariq N, Qureshi AI (2010): Occurrence and Predictors of Futile Recanalization following Endovascular Treatment among Patients with Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Study. *Am J Neuroradiol*, 31, 454-458
- Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG (1981): Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*, 54, 773-782
- Jungehülsing GJ, Nolte CH, Brunecker P, Villringer A (2006): MR-Bildgebung beim akuten Schlaganfall. *Nervenheilkunde*, 25, 927-932
- Kamalian S, Joshi M, Goldmakher G, Gonzalez RG, Schaefer PW, Lev MH (2007): CTP segmentation of infarct core: optimization of the CT-CBV/ MR-DWI correlation using relative: not absolute thresholds. Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting, November 25–November 30, 2007, Chicago, <http://archive.rsna.org/2007/5012386.html> abgerufen am 08.01.2014
- Kasner SE (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurology*, 5, 603-612
- Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL (1995): Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology*, 195, 445-449
- Keller DM: 'MR CLEAN' Polishes Stroke Outcome With Endovascular Therapy. Zitiert nach Dippel D, Berkhemer O, Fransen P, Beumer D, Van den Berg L, Van Oostenbrugge R, Van Zwam W, Van der Lugt A, Roos Y, Majoie C: Results of the multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in The Netherlands. The MR CLEAN Investigators in: Session: Main Theme 43: Late Breaking News, Istanbul, 22. Oktober 2014 bis 25. Oktober 2014, Medscape Medical News (<http://www.medscape.com/viewarticle/834064>) 29. Oktober 2014, abgerufen am 12. November 2014, Emily Berry, Medscape, 2014
- Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, Demchuk AM, Martin R, Mauldin P, Dillon C et al. (2008): Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke*, 3, 130-137

7. Literaturverzeichnis

- Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA (2009): Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 73, 1066-1072
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH et al. (2013): A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 368, 914-923
- Kimpe T, Tuytschaever T (2007): Increasing the Number of Gray Shades in Medical Display Systems – How Much is Enough? *J Digit Imaging*, 20, 422-432
- Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Campbell BC, Bammer R, Olivot J-M, Desmond P et al. (2011): RAPID Automated Patient Selection for Reperfusion Therapy: A Pooled Analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Stroke*, 42, 1608-1614
- Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA et al. (2012): MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 11, 860-867
- Laslo AM, Eastwood JD, Pakkiri P, Chen F, Lee TY (2008): CT Perfusion-Derived Mean Transit Time Predicts Early Mortality and Delayed Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Neuroradiol*, 29, 79-85
- Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, Hobson R, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Mathews V et al. (2009): Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 40, 3646-3678
- Lin K, Rapalino O, Law M, Babb JS, Siller KA, Pramanik BK (2008): Accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score during the First 3 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke: Comparison of Noncontrast CT, CT Angiography Source Images, and CT Perfusion. *Am J Neuroradiol*, 29, 931-936

7. Literaturverzeichnis

- Lin K, Rapalino O, Lee B, Do K, Sussmann A, Law M, Pramanik B (2009): Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology*, 51, 17-23
- Loewenhardt B: Bildgebende Diagnostik – Technik/Anatomie/Pathologie. 3. neubearbeitete Auflage; Björn Loewenhardt (Verlag), Fulda 2006
- Lyden P (2003): Early major ischemic changes on computed tomography should not preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke*, 34, 821-822
- Manno EM, Atkinson JLD, Fulgham JR, Wijidicks EFM (2005): Emerging Medical and Surgical Management Strategies in the Evaluation and Treatment of Intracerebral Hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 80, 420-433
- Meier P, Zierler KL (1954): On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volume. *J Appl Physiol*, 6, 731-744
- Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TWJ, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M (2011): Regional Leptomeningeal Score on CT Angiography Predicts Clinical and Imaging Outcomes in Patients with Acute Anterior Circulation Occlusions. *Am J Neuroradiol*, 32, 1640-1645
- Mnyusiwalla A, Aviv R, Symons S (2009): Radiation dose from multidetector row CT imaging for acute stroke. *Neuroradiology*, 51, 635-640
- Murray CJ, Lopez AD (1997): Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1269-1276
- Nagenthiraja K, Walcott BP, Hansen MB, Østergaard L, Mouridsen K (2013): Automated Decision-Support System For Prediction of Treatment Responders in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*, 4, Article 140
- NINDS: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995): Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 333, 1581-1588
- Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, Song JK, Grotta JC, Campbell MS III (2005): Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*, 36, 292-296

7. Literaturverzeichnis

- Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, Smith A, Duprez T, Marsault C, Cosnard G (2001): Is There an Apparent Diffusion Coefficient Threshold in Predicting Tissue Viability in Hyperacute Stroke? *Stroke*, 32, 2486-2491
- Ovbiagele B, Saver JL (2010): Day-90 Acute Ischemic Stroke Outcomes Can Be Derived from Early Functional Activity Level. *Cerebrovasc Dis*, 29, 50-56
- Pantoni L (2010): Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*, 9, 689-701
- Parsons MW, Christensen S, McElduff P, Levi CR, Butcher KS, De Silva DA, Ebinger M, Barber PA, Bladin C, Donnan GA et al. (2010): Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30, 1214-1225
- Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S et al. (2001): Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*, 286, 2830-2838
- Payabvash S, Souza LCS, Wang Y, Schaefer PW, Furie KL, Halpern EF, Gonzalez RG, Lev MH (2011): Regional Ischemic Vulnerability of the Brain to Hypoperfusion: The Need for Location Specific Computed Tomography Perfusion Thresholds in Acute Stroke Patients. *Stroke*, 42, 1255-1260
- Penumbra Inc. (2009): The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*, 40, 2761-2768
- Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2001): Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol*, 22, 1534-1542
- Prasad SK, Pennell DJ (2004): Safety of cardiovascular magnetic resonance in patients with cardiovascular implants and devices. *Heart*, 90, 1241-1244
- Psychogios M-N, Kreuzsch A, Wasser K, Mohr A, Gröschel K, Knauth M (2012): Recanalization of Large Intracranial Vessels Using the Penumbra System: A Single-Center Experience. *Am J Neuroradiol*, 33, 1488-1493

7. Literaturverzeichnis

- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*, 2, 200-215
- Reichenbach JR, Röther J, Jonetz-Mentzel L, Herzau M, Fiala A, Weiller C, Kaiser WA (1999): Acute Stroke Evaluated by Time-to-Peak Mapping during Initial and Early Follow-up Perfusion CT Studies. *Am J Neuroradiol*, 20, 1842-1850
- Rha J-H, Saver JL (2007): The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*, 38, 967-973
- Sacks D (2013): It is not as simple as "intra-arterial acute ischaemic stroke therapy does not work". *Neuro News*, 2013, 12-13
- Šaňák D, Nosál' V, Horák D, Bártková A, Zeleňák K, Herzig R, Bučil Ji, Školoudík D, Buřval S, Cisaríková V et al. (2006): Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*, 48, 632-639
- Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J (2003): Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *Am J Neuroradiol*, 24, 5, 878-885
- Saver JL (2006): Time Is Brain—Quantified. *Stroke*, 37, 263-266
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000): Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology*, 217, 331-345
- Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, Lev MH (2008): Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke*, 39, 2986-2992
- Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Pohlert O, Ryssel H, Heiland S, Steiner T, Hacke and W, Sartor K (2000): Feasibility and Practicality of MR Imaging of Stroke in the Management of Hyperacute Cerebral Ischemia. *Am J Neuroradiol*, 21, 1184-1189
- Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lovblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S (1999): The ischemic penumbra: Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 53, 1528-1537

7. Literaturverzeichnis

- Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K (2004): Comparison of Perfusion Computed Tomography and Computed Tomography Angiography Source Images With Perfusion-Weighted Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke of Less Than 6 Hours' Duration. *Stroke*, 35, 1652-1658
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U: Prometheus Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006
- Shetty SK, Lev MH: CT Perfusion (CTP) in: Acute Ischemic Stroke: Imaging And Intervention. Hrsg. v. González RG; Springer Verlag, New York 2006, 87-113
- Siemens AG: CT Somatom Definition AS Brochure: Maximize Outcome. Minimize Dose; Global Siemens Healthcare Headquarters, Erlangen 2010
- Siemens AG: Somatom Definition AS Brochure: Maximize Outcome. Minimize Dose; Global Siemens Healthcare Headquarters, Erlangen 2014 – heruntergeladen von www.siemens.com/somatom-definition-as; abgerufen am 24.01.2016
- Sillanpaa N, Saarinen JT, Rusanen H, Hakomaki J, Lahteela A, Numminen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S (2012): The clot burden score, the Boston Acute Stroke Imaging Scale, the cerebral blood volume ASPECTS, and two novel imaging parameters in the prediction of clinical outcome of ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolytic therapy. *Neuroradiology*, 54, 663-672
- Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM et al. (2005): Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial. *Stroke*, 36, 1432-1438
- Smith WS (2006): Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *Am J Neuroradiol*, 27, 1177-1182
- Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K-P, Mahesh M, Gould R, Berrington de González A, Miglioretti DL (2009): Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*, 169, 2078-2086

7. Literaturverzeichnis

- Soares BP, Dankbaar JW, Bredno J, Cheng SC, Bhogal S, Dillon WP, Wintermark M (2009): Automated versus manual post-processing of perfusion-CT data in patients with acute cerebral ischemia: influence on interobserver variability. *Neuroradiology*, 51, 445-451
- Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt F-G, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss W-D (2005): Does the Mismatch Match the Penumbra?: Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography in Early Ischemic Stroke. *Stroke*, 36, 980-985
- Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, Lum C (2006): State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *Radiographics*, 26, 75-S95
- Stadler A: Magnetresonanztomographie. in: Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. Hrsg v. Breitenseher M, Pokieser P, Lechner G, 2. Auflage; University Publisher 3.0 GmbH, Wien 2013, 57-66
- Statistisches Bundesamt: Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, Bonn 2016, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>. abgerufen am 10.01.2016
- Sutherland GR, Auer RN (2006): Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*, 13, 511-517
- Tatlisumak T (2002): Is CT or MRI the Method of Choice for Imaging Patients With Acute Stroke? Why Should Men Divide if Fate Has United? *Stroke*, 33, 2144-2145
- Thierfelder KM, Sommer WH, Baumann AB, Klotz E, Meinel FG, Strobl FF, Nikolaou K, Reiser MF, Baumgarten L (2013): Whole-brain CT perfusion: reliability and reproducibility of volumetric perfusion deficit assessment in patients with acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, 55, 827-835
- Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J et al. (2009): Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol*, 36, 354-367

7. Literaturverzeichnis

- von Kummer R, Weber J (1997): Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. *Neurology*, 49, 52-55
- von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K (1994): Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol*, 15, 9-15
- von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W (1997): Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*, 205, 327-333
- von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W (2001): Early Prediction of Irreversible Brain Damage after Ischemic Stroke at CT. *Radiology*, 219, 95-100
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-607
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V et al. (2007): Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 369, 275-282
- Warach S, Dashe JF, Edelman RR (1996): Clinical Outcome in Ischemic Stroke Predicted by Early Diffusion-Weighted and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16, 53-59
- Wiener JI, King Jr JT, Moore JR, Lewin JS (2001): The value of diffusion-weighted imaging for prediction of lasting deficit in acute stroke: an analysis of 134 patients with acute neurologic deficits. *Neuroradiology*, 43, 435-441
- Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R (2002): Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*, 51, 417-432
- Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A et al. (2006): Perfusion-CT Assessment of In-

7. Literaturverzeichnis

farct Core and Penumbra: Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke*, 37, 979-985

Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, Kleindorfer D, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E et al. (2004): Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke. *Stroke*, 35, 1703-1708

Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG (2009): MRI-Based Selection for Intra-Arterial Stroke Therapy: Value of Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume in Selecting Patients With Acute Stroke Who Will Benefit From Early Recanalization. *Stroke*, 40, 2046-2054

Zorowitz R, Baerga E, Cuccurullo S: Stroke in: Cuccurullo S (Hrsg.): Physical Medicine and Rehabilitation Board Review. Demos Medical Publishing, New York 2004, 1-46

Lebenslauf

Am 16. Juli 1987 wurde ich als Sohn von Heinz-Peter und Ute Reinhardt in Düsseldorf geboren.

Von 1994 bis 1998 besuchte ich die Grundschule Bingener Weg und von 1998 bis 2004 das Städtische Görres-Gymnasium in Düsseldorf. Die Zeit der 6th-Form (Schuljahre 12 und 13) verbrachte ich von 2004 bis 2006 am Hockerill Anglo-European College in Bishop's Stortford, England. Dort erlangte ich im Juli 2006 das International Baccalaureate Diploma mit einem Score von 38 Punkten, welcher einer allgemeinen Hochschulreife des Abiturdurchschnitts 1,6 entspricht.

Zum Wintersemester 2006/2007 begann ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen und legte im Juni 2008 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum) ab.

Während des klinischen Studienabschnitts absolvierte ich Famulaturen unter anderem in den Fachrichtungen Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Orthopädie und Sportmedizin, Hand- und Unfallchirurgie sowie Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Die Arbeit an meiner Promotion begann ich in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Knauth.

Mein Wahltertial des Praktischen Jahres verbrachte ich in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie Strahlentherapie und Radioonkologie an der Universitätsmedizin Göttingen. Im chirurgischen Tertial lernte ich die Abteilungen für Orthopädie und Unfallchirurgie am Shanghai East Hospital der Tongji-University in Shanghai, China sowie die Allgemein Chirurgie am Concord Repatriation Hospital der University of Sydney, Australien kennen. Für das Tertial in der Inneren Medizin kehrte ich an die Abteilungen für Kardiologie und Pneumologie sowie Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen zurück.

Im November 2012 schloss ich mit dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Staatsexamen) mein Studium ab.

Am 28. Januar 2013 erhielt ich vom Landesprüfungsamt Niedersachsen meine Approbation als Arzt.

Seit Dezember 2013 befinde ich mich nun in der Weiterbildung zum Facharzt für Radiologie in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie von Prof. Dr. Friedhelm Brassel in den Sana Kliniken Duisburg (ehemals Klinikum Duisburg).