

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie  
(Prof. Dr. med. C. Riedel)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Vergleich unterschiedlicher Methoden  
zur Evaluation des  
Kollateralisierungsstatus als Prädiktor  
für das Ergebnis nach Thrombektomie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Carolin Peter**

aus

Magdeburg

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. M. N. Psychogios

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. J. Liman

### **Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. med. M. N. Psychogios

Ko-Referent: Prof. Dr. med. J. Liman

Drittreferent: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 17.08.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Evaluation des Kollateralisierungsstatus als Prädiktor für das Ergebnis nach Thrombektomie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hamburg, den

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

Schregel K, Tsogkas I, **Peter C**, Zapf A, Behme D, Schnieder M, Maier II, Liman J, Knauth M, Psychogios MN et al. (2018): Outcome prediction using perfusion parameters and collateral scores of multi-phase and single-phase CT angiography in acute stroke: need for one, two, three, or thirty scans? *J Stroke* 20, 362-372

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>- 7 -</b>
1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls .....	- 7 -
1.2 Ätiologie und Formen .....	- 8 -
1.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls.....	- 8 -
1.4 Anatomie cerebraler Gefäße und Kollateralkreislauf.....	- 9 -
1.5 Klinische Aspekte des Schlaganfalls.....	- 11 -
1.6 Bildgebende Diagnostik in der Verdachtsdiagnose Schlaganfall .....	- 12 -
1.6.1 Computertomographische Diagnostik.....	- 13 -
1.6.2 MRT-Bildgebung.....	- 16 -
1.6.3 Digitale Subtraktionsangiographie.....	- 17 -
1.7 Perspektiven der Auswertung generierter Bilddaten .....	- 17 -
1.7.1 Ischämiefrühzeichen.....	- 17 -
1.7.2 ASPECTS.....	- 18 -
1.7.3 Penumbra-Prinzip .....	- 19 -
1.7.4 Erhebung des Kollateralstatus .....	- 20 -
1.8 Akuttherapie des Ischämischen Schlaganfalls.....	- 22 -
1.8.1 Intravenöse Thrombolyse.....	- 22 -
1.8.2 Mechanische Rekanalisation.....	- 23 -
1.8.3 Patientenselektion zur Mechanischen Rekanalisation .....	- 24 -
1.8.4 Die moderne Schlaganfallversorgung .....	- 25 -
1.9 Zielsetzung .....	- 26 -
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>- 28 -</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	- 28 -
2.1.1 Neuroradiologische Bewertung.....	- 28 -
2.1.2 Klinisch-neurologische Bewertung.....	- 29 -
2.2 Bilddatenerhebung (CT-Protokolle).....	- 30 -

---

2.3	Bildrekonstruktion .....	- 31 -
2.4	Bildanalyse .....	- 32 -
2.4.1	NECT-ASPECTS .....	- 32 -
2.4.2	CTP-ASPECTS .....	- 32 -
2.4.3	Untersucherübereinstimmung.....	- 33 -
2.4.4	Regionales Kollateralbewertungssystem (Singlephase Menon Score) .....	- 33 -
2.4.5	Multiphase Menon Score .....	- 33 -
2.4.6	Modified Multiphase Menon Score.....	- 35 -
2.4.7	rLMC-Score.....	- 35 -
2.4.8	Exemplarische Darstellung zur Analyse der kollateralen Zirkulation.....	- 36 -
2.5	Statistische Auswertung.....	- 38 -
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>- 40 -</b>
3.1	Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	- 40 -
3.2	NECT-ASPECTS und klinisches Ergebnis .....	- 42 -
3.3	CT-Perfusion und klinisches Ergebnis .....	- 42 -
3.4	Korrelation der Kollateralbewertungssysteme mit dem klinischen Ergebnis.....	- 43 -
3.5	Vergleichende Betrachtung aller Ergebnisse nach Änderung der Grenzwertdefinition..	- 44 -
3.6	Vergleich der Kollateralbewertungssysteme untereinander.....	- 46 -
3.7	Logistische Regression mit Rückwärtselimination.....	- 47 -
3.8	Grenzwertoptimierungskurvenanalyse .....	- 47 -
3.9	Untersucherübereinstimmung.....	- 49 -
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>- 51 -</b>
4.1	Ergebnisdiskussion .....	- 52 -
4.1.1	Kollateralbewertung hinsichtlich der Prognose des klinischen Ergebnisses .....	- 52 -
4.1.2	Kollateralbewertung in der Akutsituation und Untersucherübereinstimmung.....	- 53 -
4.1.3	Kollateralbewertung als mögliche Alternative zur Perfusionsbildgebung.....	- 53 -
4.2	Kollateralen in Singlephase- und Multiphase-Datensätzen .....	- 56 -
4.3	Limitationen der Arbeit.....	- 57 -
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	- 58 -
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>- 60 -</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>- 62 -</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Kontrastmittelanreicherung und Varianten der Bildakquisition (modifiziert nach Jia et al. 2016) .....	- 15 -
Abbildung 2: Schematische Übersicht der Bilddatenerhebung und -analyse .....	- 36 -
Abbildung 3: Exemplarische Darstellung des Kollateralstatus bei Verschluss der Arteria carotis interna links .....	- 37 -
Abbildung 4: Kollateralscores nach Dreiteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Schwere des Perfusionsdefizits (CBV).....	- 46 -
Abbildung 5: Vergleich der ROC-Analysen von Kollateralscores und Perfusionsparametern hinsichtlich eines günstigen Ergebnisses (90-Tage mRS $\leq$ 2).....	- 48 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ASPECTS-Regionen (erstellt auf der Grundlage von Barber et al. 2000).....	- 19 -
Tabelle 2: Patientenselektion zur endovaskulären Therapie mittels Stent-Retriever (erstellt auf der Grundlage von Powers et al. 2018).....	- 24 -
Tabelle 3: Modified Rankin Scale (übersetzt und modifiziert nach van Swieten et al. 1988).....	- 30 -
Tabelle 4 Singlephase und Multiphase Menon Score (übersetzt und modifiziert nach Menon et al. 2015b).....	- 34 -
Tabelle 5 Modified Multiphase Menon Score (übersetzt und modifiziert nach Psychogios et al. 2017b).....	- 35 -
Tabelle 6: Basischarakteristika des Patientenkollektivs .....	- 42 -
Tabelle 7: Korrelation von nativer CT und CTP mit klinischem Ergebnis.....	- 43 -
Tabelle 8: Kollateralscores und klinisches Ergebnis.....	- 44 -
Tabelle 9: Charakteristika des Patientenkollektivs nach veränderter Grenzwertdefinition.....	- 45 -
Tabelle 10: Kriterienwerte und Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve .....	- 49 -



## Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Aa.	<i>Arteriae</i>
AB	<i>Arteria basilaris</i>
ACA	<i>Arteria cerebri anterior</i>
ACI	<i>Arteria carotis interna</i>
ACM	<i>Arteria cerebri media</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
AUC	<i>area under the curve</i> , Fläche unter der Kurve
CBF	<i>cerebral blood flow</i> , Cerebraler Blutfluss
CBV	<i>cerebral blood volume</i> , Cerebrales Blutvolumen
cCT	Craniale Computertomographie
CSC	<i>Comprehensive Stroke Center</i> , Umfassendes Schlaganfallzentrum
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	<i>diffusion weighted imaging</i> , Diffusionsgewichtete Bildgebung
ESUS	<i>embolic stroke of undetermined source</i> , embolischer Schlaganfall mit unbekannter Emboliequelle
HU	<i>Hounsfield Unit</i> , Hounsfield-Einheit
KI	Konfidenzintervall
NECT	<i>nonenhanced cranial computed tomography</i> , native craniale Computertomographie
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
MIP	Maximumintensitätsprojektion
mod	<i>modified</i> , modifiziert
mp	<i>multiphase</i> , mehrphasig
mpCTA	<i>Multiphase-CTA</i> , Mehrphasen-CTA
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
mRS	<i>modified Rankin Scale</i> , modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	<i>mean transit time</i> , mittlere Passagezeit

NPV	<i>negative predictive value</i> , Negativer prädiktiver Wert
PPV	<i>positive predictive value</i> , Positiver prädiktiver Wert
PSC	<i>Primary Stroke Center</i> , Primäres Schlaganfallzentrum
PWI	<i>perfusion weighted imaging</i> , Perfusionsgewichtete Bildgebung
rLMC	<i>regional leptomeningeal collateral (score)</i> , regionales leptomeningeeales Kollateralbewertungssystem
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> , Operationscharakteristik eines Beobachters, Grenzwertoptimierungskurve
rt-PA	<i>recombinant tissue-type plasminogen activator</i> , gentechnisch hergestellter Gewebsplasminogenaktivator, Alteplase, Actilyse®
sp	<i>singlephase</i> , einphasig
spCTA	<i>Singlephase-CTA</i> , Einzelphasen-CTA
tMIP	<i>temporal maximum intensity projection</i> , temporale Maximumintensitätsprojektion
TTD	<i>time to drain</i> , Abflusszeit, Drainagezeit
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalls

Im Jahr 1988 definierte die WHO einen Schlaganfall als ein sich rasant entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der cerebralen Funktion, welcher sich Symptome anschließen, die 24 Stunden oder länger dauern oder zum Tod führen, wobei sich kein nicht-vaskulärer Grund offenbart (Tunstall-Pedoe 1988). In Abgrenzung dazu ist die transitorische ischämische Attacke (TIA) als Symptompersistenz über einen Zeitraum von maximal 24 Stunden zu betrachten. Diese traditionelle Definition, basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild des plötzlich eintretenden Verlustes fokaler neurologischer Funktionen, erfuhr Aktualisierung und Erweiterung hinsichtlich der Erfassung von Errungenschaften aus Wissenschaft und Technologie der vergangenen Jahrzehnte. Demnach bezeichnet der Terminus Schlaganfall eine akute Episode fokaler Dysfunktion des Gehirns, der Retina oder des Rückenmarks, über 24 Stunden hinaus anhaltend, oder von nicht festgelegter Dauer bei Nachweis eines fokalen Infarktes oder einer Blutung mittels Bildgebung (CT oder MRT) oder Autopsie, jeweils den Symptomen entsprechend (Sacco et al. 2013). Global betrachtet sowie in Deutschland allein stellt der Schlaganfall eine der häufigsten Todesursachen dar (Wang et al. 2016), wobei etwa 25 % der Betroffenen innerhalb des ersten Jahres nach dem Erstereignis versterben (Luengo-Fernandez et al. 2013). Darüber hinaus ist dieses Krankheitsbild weltweit eine führende Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter mit Beeinträchtigung des selbständigen Lebens (Murray et al. 2012).

Die Lebenszeitprävalenz eines Schlaganfallereignisses im Alter von 40-79 Jahren wird für die deutsche Bevölkerung mit insgesamt 2,9 % beziffert. Dabei ist mit fortschreitendem Alter ein kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen (Busch et al. 2013). Insgesamt wird in industrialisierten Ländern seit vielen Jahren ein stetiger Rückgang der Sterblichkeits- und Neuerkrankungsraten beobachtet. Insbesondere dem demographischen Wandel und der konsekutiven Bevölkerungsalterung zufolge wird, absolut betrachtet, jedoch eine Zunahme der Betroffenenanzahl deutlich, ein Trend mit Progredienz in den kommenden Jahrzehnten (Feigin et al. 2014). Fußend auf Schlaganfallschätzungen der WHO und Bevölkerungshochrechnungen der UN legt eine weitere Studie nahe, dass die Belastung bis zum Jahr 2025 allein aufgrund demographischer Veränderungen beträchtlich anwachsen wird. Beziffert werden diese Prognosen mit einer Zunahme von 1,1 Millionen

Schlaganfallereignissen pro Jahr in 2000 auf 1,5 Millionen pro Jahr in 2025, bezogen auf die Bevölkerung der EU-Staaten, Island, Norwegen und der Schweiz (Truelsen et al. 2006). Im Fokus stehen dabei nicht nur die wesentlichen Beeinträchtigungen betroffener Patienten und deren Angehöriger, sondern ebenso die resultierenden Kosten für das Gesundheitssystem. Diese werden sich bis zum Jahr 2025 auf beispielsweise insgesamt 108,6 Milliarden Euro für Deutschland belaufen (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

## 1.2 Ätiologie und Formen

Unter dem unscharfen Begriff Schlaganfall subsumieren sich gefäßbedingte Erkrankungen des Gehirns, die eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirngewebe aufgrund eines Gefäßverschlusses (ischämischer Schlaganfall) oder einer Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) als gemeinsames Attribut aufweisen (Hankey 2017). Die überwiegende Zahl aller Schlaganfallereignisse ist ischämisch bedingt, wobei ätiologisch eine Einteilung anhand der TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)-Kriterien vorgenommen werden kann (Adams et al. 1993). Diese differenzieren makro- und mikroangiopathisch sowie kardiembolisch bedingte Infarkte und darüber hinaus Infarktgeschehen anderer (bspw. infektiöser oder genetischer) und unklarer Ursachen. Typischerweise ist der unzureichende Blutfluss begründet durch den Verschluss einer der großen hirnversorgenden Arterien, in der überwiegenden Zahl der Arteria cerebri media (ACM). Der Blutfluss der Mediastromgebiete umfasst ca. 80 % des gesamten cerebralen Blutvolumens, Ischämien treten in diesem Territorium am häufigsten auf (Klötzsch und Röther 2018). Atraumatische intracerebrale Hämorrhagien machen 10-20 % aller Schlaganfallgeschehen aus, Subarachnoidalblutungen ca. 5 %. Als zuträglichster Faktor für die Entstehung einer primären intracerebralen Blutung wird die unbehandelte arterielle Hypertonie diskutiert (Woo et al. 2004). Weiterhin wird die Applikation von Antikoagulantien in einem Zusammenhang dazu gesehen (Flaherty 2007). Gefäßmalformationen und rupturierte Aneurysmata zählen zu sekundären Ursachen intracerebraler Blutungen (Manno et al. 2005). Ischämisch bedingte Schlaganfälle können im Rahmen einer hämorrhagischen Infarzierung ebenfalls zu Blutungen im Infarktgebiet führen.

## 1.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Entsprechend der variablen pathogenetischen Ausprägung des Krankheitsbildes Schlaganfall gestaltet sich das Profil an Risikofaktoren. Nicht-modifizierbare Einflüsse lassen sich von modifizierbaren Größen abgrenzen. Grundsätzlich ist der Schlaganfall eine Krankheit

des Alters mit Verdoppelung der Inzidenz pro Dekade ab dem 55. Lebensjahr (Roger et al. 2012). Neben dem Alter als wesentlichem, nicht veränderbarem Faktor spielen das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit sowie die individuelle genetische Grundausstattung eine zentrale Rolle. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Identifikation und Reduktion modifizierbarer Risikofaktoren. Dazu zählen unter anderem die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ I und II, Hyperlipidämie, die koronare Herzkrankheit sowie Vorhofflimmern. Nikotin- und Alkoholabusus, Bewegungsarmut und Übergewicht in Zusammenschau mit dem metabolischen Syndrom gelten ebenfalls als risikobehaftet (Boehme et al. 2017). Frühzeitiges Erkennen und Modifizieren dieser Einflüsse ist unabdingbar, um insgesamt eine Reduktion des Schlaganfallrisikos zu bewirken.

#### **1.4 Anatomie cerebraler Gefäße und Kollateralkreislauf**

Zum Verständnis der Genese ischämischer Schlaganfälle sowie zur Einordnung der Bedeutung des Kollateralstatus ist die Kenntnis der cerebralen vaskulären Anatomie erforderlich. Die arterielle Versorgung des Gehirns wird gewährleistet durch die jeweils paarigen Aa. carotides internae (ACI) sowie Aa. vertebrales (AV), wobei jede ACI etwa 40 % des gesamten cerebralen Blutvolumens zuführt (Liebeskind und Caplan 2016). Die ACI zählt mit ihren Endästen, der ACM und A. cerebri anterior (ACA), zu den wichtigsten Gefäßen des Carotisstromgebietes und bildet die Basis der vorderen Zirkulation. Die AV, den Aa. subclaviae entstammend, vereinigen sich auf Höhe des pontomedullären Übergangs zur A. basilaris (AB) und speisen das Stromgebiet der hinteren Zirkulation. Die AB wiederum verzweigt sich terminal in die paarigen Aa. cerebri posteriores (ACP). Unter Ringformation anastomosieren der vordere und hintere Gefäßkreislauf über die Rami communicantes anteriores und posteriores und bilden den sogenannten Circulus arteriosus cerebri (Willisii). Gleichzeitig besteht hierüber Kommunikation des Blutflusses beider Großhirnhemisphären. Die kreisförmige Beschreibung entspricht in den meisten Fällen jedoch nur einer theoretischen Vorstellung. Viele anatomische Variationen des Circulus arteriosus existieren und weisen in bis zu 50 % der Fälle nur eine inkomplette zirkulierende Gefäßkonnektion auf (Alpers 1959).

Der vordere Kreislauf gewährleistet die überwiegende Versorgung der Großhirnhemisphären, der Basalganglien sowie der Capsula interna und externa. Die ACM ist das größte der drei arteriellen Hauptgefäße der intrakraniellen Zirkulation. Als direkte Fortsetzung der ACI behält sie deren Verlaufsrichtung bei. Das proximale M1-Segment (Pars sphenoidalis) verläuft horizontal bis in die Fossa lateralis und gibt mehrere kleine, senkrecht abzweigende

lentikulostriale Arterien ab (auch: Arteriae centrales anterolaterales), welche Teile des Striatums und Pallidums, einen Bereich des Thalamus und einen Großteil der Capsula interna versorgen. Das M2-Segment (Pars insularis) verzweigt sich in der Fossa lateralis in die corticalen Endäste, überwiegend in Form einer Bifurkation oder Trifurkation. Der M3-Ast versorgt die Opercula, die Endäste (M4, M5) verlaufen zur lateralen Großhirnoberfläche (Lanfermann et al. 2015). Die ACA versorgt im Regelfall anteilig die Basalganglien, den Hypothalamus, den basalen Frontallappen sowie die mediale Fläche von Frontal- und Parietallappen. Nach Abgabe der A. communicans anterior (ACOM) aus dem A1-Segment (Pars precommunicalis), wodurch Verbindung zwischen den anterioren Zirkulationen beider Hemisphären besteht, verläuft das A2-Segment (Pars infracallosa) nach superior in Richtung Interhemisphärenspalt und Corpus callosum (Lanfermann et al. 2015). Die paarige ACP entsteht in der überwiegenden Zahl der Fälle aus der sich aufzweigenden AB (Fisher 1986). Das präkommunikale P1-Segment zieht durch die Cisterna interpeduncularis, die Pars postcommunicalis (P2-P4) verläuft zwischen Mittelhirn und Temporallappen nach dorsal zur Versorgung des Occipitallappens sowie Anteilen von Parietallappen, Hirnstamm und Thalamus (Lanfermann et al. 2015). Bei Vorliegen einer sogenannten fetalen posterioren Arterie wird die Hauptblutzufuhr der ACP durch einen Ast der ACI, die A. communicans posterior, gewährleistet. Damit einher geht ein hypoplastisches oder fehlendes P1-Segment (Krishnaswamy et al. 2010).

Anatomisch lassen sich hinsichtlich der cerebralen Kollateralzirkulation extra- von intrakraniellen Gefäßbahnen unterscheiden, wobei intrakraniell wiederum ein primäres und sekundäres System differenziert wird (Sheth und Liebeskind 2014). Primäre Bahnen umfassen den zuvor beschriebenen Circulus arteriosus cerebri, welcher die Stromgebiete der anterioren mit der vertebrobasilären, posterioren Zirkulation sowie beide Hemisphären miteinander verbindet. Arterio-arterielle Verbindungen zwischen extra- und intrakranieller Zirkulation sowie leptomeningeale Anastomosen sind dem sekundären System zugehörig. Gewährleistet durch Gefäßäste der A. carotis externa, z. B. der A. facialis, A. maxillaris oder A. meningea media, die in Kommunikation stehen mit Verzweigungen des ACI-Stromgebietes (z. B. A. ophthalmica), kann einer cerebralen Flussverminderung durch Stenosierung oder Okklusion der ACI Einhalt geboten werden (Rutgers et al. 2000). Bis zu 60 % der Patienten sind somit in der Lage, einen kompletten Verschluss der ACI zu kompensieren (Powers 1991).

Leptomeningeale Anastomosen sind piale arterielle Bahnen, die Verbindung schaffen zwischen zwei großen Hirnarterien und dementsprechend zwei corticale Territorien speisen.

Erstmals beschrieben im Jahr 1684 von Sir Thomas Willis, sind umfassende Studien dazu von Heubner 1874 durchgeführt worden (Brozici et al. 2003). Ihre Schlüsselfunktion im pathophysiologischen Geschehen des ischämischen Schlaganfalls wird jedoch erst in jüngster Vergangenheit zunehmend deutlich. Kommt es akut zu einem Verschluss einer der großen zuführenden Hirnarterien, so sind diese, ca. 50-400  $\mu\text{m}$  durchmessenden Verbindungsstücke möglicherweise in der Lage, der potenziell unterversorgten corticalen Region weiterhin arterielles Blut zuzuführen. Die Unterhaltung zweier corticaler Territorien wird möglich durch die Richtung des Blutflusses in diesen Anastomosen, welche entsprechend den hämodynamischen und metabolischen Bedürfnissen der Cortexregionen angepasst werden kann. Weiterhin als besonders und einzigartig in cerebralen Gefäßen anzusehen sind zwei anatomische Gegebenheiten, die regulatorisch Einfluss nehmen auf den cerebralen Blutfluss und folglich auch für die Umverteilung des Blutflusses im ischämischen Geschehen bedeutsam sein könnten. Aus glatten Muskelzellen bestehende Verdickungen der inneren Schicht der Blutgefäße (Tunica intima) stellen eine dieser Besonderheiten dar. Sehr prominent treten diese insbesondere an arteriellen Bifurkationen auf und dienen vermeintlich der Regulation des intrakraniellen Blutflusses. Die auffällig umfangreiche autonome Innervation in solchen Regionen lässt eine Verbindung zur Regulation des cerebralen Blutflusses (CBF, engl. *cerebral blood flow*) und damit der Anpassungsfähigkeit im Rahmen der cerebralen Ischämie vermuten. Die zweite anatomische Eigenheit bilden klappenähnliche Vorwölbungen. Diese Strukturen sind ebenfalls der Tunica intima zuzuordnen und gewinnen mit zunehmendem Lebensalter an Prominenz. Möglicherweise kann auch ihnen eine Funktion in der cerebralen Autoregulation zugesprochen werden (Shuaib et al. 2011).

Die ausgedehntesten Anastomosen finden sich zwischen den Stromgebieten der ACA und der ACM, mit hingegen weniger starken Verbindungen zwischen medialer und posteriorer Zirkulation. Den geringsten Ausprägungsgrad zeigt die terminale Kollateralzirkulation von anteriorem zu posteriorem Versorgungsgebiet (Liebeskind 2003).

## 1.5 Klinische Aspekte des Schlaganfalls

Leitsymptom des Schlaganfalls ist das akute Einsetzen eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits, welches sich klinisch am häufigsten mit einer arm- oder beinbetonten Hemiparese und Sprachstörungen äußert (Nor et al. 2005). Dabei differiert die individuelle klinische Ausprägung des Schlaganfalls stark, insbesondere in Abhängigkeit von Lokalisation und Dauer des pathologischen Ereignisses. Symptome rein vegetativer Art wie Übelkeit und Erbrechen, Aphasie und/oder Dysarthrie, Hemiparesen, Hemihypästhesien sowie Be-

wusstseinsstörungen sind als wichtige Leitsymptome aufzuführen. Dem jeweiligen Versorgungsareal entsprechend kommt es bei Verschlüssen der großen Hirnarterien zu richtungsweisenden neurologischen Ausfallerscheinungen. Aufgrund des ausgedehnten Versorgungsbereiches der ACM erklärt sich, warum Gefäßverschlüsse hier in der überwiegenden Zahl mit gravierenden neurologischen Defiziten einhergehen. Häufig tritt eine kontralaterale schlaffe, sensomotorische Hemiparese mit brachiofazialer Betonung auf. Eine zusätzliche Aphasia besteht bei Lokalisation der Pathologie in der dominanten Hirnhemisphäre. Perfusionsstörungen im Stromgebiet der ACA äußern sich mitunter in Form von kontralateraler, beinbetonter Hemisymptomatik, Blasenfunktionsstörungen sowie psychopathologischen Auffälligkeiten (Diener et al. 2004). Kontralaterale Hemianopsie und Hemidysästhesie können bei Schädigung des Occipitallappens bzw. des Thalamus im Rahmen von Infarkten im Posteriorstromgebiet vorherrschend sein (Fisher 1986).

## 1.6 Bildgebende Diagnostik in der Verdachtsdiagnose Schlaganfall

Das Verständnis der Mechanismen, auf welchen ein Schlaganfallereignis basiert, sowie die Entwicklung wirksamer und spezifischer therapeutischer Modalitäten sind maßgeblich den Errungenschaften der Bildgebung des zentralen Nervensystems (ZNS) zu übertragen. Anhand der klinischen Präsentation des Patienten ist eine sichere Abgrenzung von ischämischem Geschehen zu Hämorrhagie unmöglich, weshalb die zügige neuroradiologische Evaluation entscheidend für das therapeutische Regime ist. Die Definition der zugrunde liegenden Pathologie ist die wesentliche Basis für die therapeutische Entscheidungsfindung und die Prognose. Im Fokus der neuroradiologischen Evaluation steht dabei zunächst die Frage hinsichtlich der Genese der ZNS-Läsionen, wobei ischämische von hämorrhagischen Ereignissen differenziert sowie sogenannte *stroke mimics* (dt. etwa: Imitator eines Schlaganfalls) ausgeschlossen werden können (Sacco et al. 2013). Schlaganfallssymptome können sich u. a. aufgrund von Krampfanfällen, Migräne, Tumoren oder Hypoglykämien präsentieren (Yew und Cheng 2015). Darüber hinaus gilt es zu erfassen, ob ein akuter Gefäßverschluss vorliegt, welcher der endovaskulären Therapie zugänglich ist bzw. einer medikamentösen Thrombolyse bedarf. Entscheidend sind zudem die Abgrenzbarkeit und Ausdehnung eines Infarktkerns sowie einer Penumbra, welche das potenziell zu rettende Gewebe abbildet (Trenkler 2008). Zur Bewertung der cerebrovaskulären Strukturen sowie der hämodynamischen Gegebenheiten sind diverse Bildgebungsmodalitäten vorhanden, darunter die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), wobei multimodale CT- und MRT-Verfahren eine zügige



Diagnose, die Identifikation behandelbarer Schlaganfallursachen, die Patientenselektion zur Reperfusionstherapie sowie die Abschätzung des klinischen Ergebnisses ermöglichen (Lin und Liebeskind 2016).

### **1.6.1 Computertomographische Diagnostik**

Die erste und wichtigste diagnostische Maßnahme in der Versorgung von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall bildet die Durchführung einer computertomographischen Untersuchung (Adams et al. 1994). Dies ermöglicht den Ausschluss eventuell vorliegender anderer Pathologien, die ähnliche Symptomkomplexe zeigen, also einen Schlaganfall imitieren können (*stroke mimic*). Ausgedehnte hypodense Areale, welche einen großen Infarkt verbunden mit einer schlechten Prognose anzeigen, können ebenfalls detektiert werden (von Kummer et al. 1996; Fiorelli et al. 2000). Vorzüge der CT wie ein niedriges Risiko bei verhältnismäßig geringer Strahlenbelastung, Verfügbarkeit und Schnelligkeit der Untersuchung, der überschaubare Organisationsaufwand sowie relativ niedrige Kosten führten zu dem weit verbreiteten Einsatz dieser Untersuchungsmethode in der Verdachtsdiagnose des akuten Schlaganfalls (Adams et al. 1994; Fiorelli et al. 2000; Bal et al. 2012; Nael et al. 2019). Inzwischen existieren multiple Algorithmen der Bilddatennachverarbeitung, die eine zunehmend verbesserte Evaluation des cerebrovaskulären und hämodynamischen Status erlauben. Die klinische Entscheidungsfindung wird durch den Informationsgewinn über anatomische und funktionelle Verhältnisse im Rahmen der akuten cerebralen Ischämie maßgeblich beeinflusst (Snyder et al. 2014), wenn auch nicht unbedingt erleichtert. Die Wahl der für das individuelle Geschehen optimalen Modalität entwickelte sich zur wesentlichen Fragestellung (Menon et al. 2015c; Bouchez et al. 2016; Puetz et al. 2016).

#### **Native craniale Computertomographie**

Ogleich die MRT in der Detektion eines akuten ischämischen Schlaganfalls eine höhere Sensitivität zeigt, so hat sich die native craniale CT (engl. *nonenhanced* cCT, NECT) aufgrund der Zeitersparnis sowie der Wirtschaftlichkeit den aktuellen Leitlinien gemäß zur Bildgebung der ersten Wahl etabliert (Powers et al. 2018). Der wesentliche Vorzug der NECT besteht in der äußerst hohen Sensitivität für die Erkennung einer frischen intracerebralen Blutung, deren Diagnose den Ausschluss thrombolytischer Therapien zur Konsequenz hat. Gleichzeitig können damit andere, ebenfalls mit einer akuten neurologischen Symptomatik einhergehende Pathologien, wie z. B. raumfordernde Läsionen oder Abszesse, ausgeschlossen werden. Die Erfassung einer cerebralen Ischämie hingegen gestaltet sich weniger eindeutig, insbesondere bei sehr frischen Infarkten, geringer Ausdehnung des betroffenen

Cortexareals oder Lokalisierung der Infarzierung in der hinteren Schädelgrube (Hankey 2017). Erste ischämische Veränderungen präsentieren sich CT-morphologisch frühestens zwei Stunden nach Infarkt ereignis in Form hypodenser Areale als Ausdruck des zytotoxischen Ödems mit konsekutivem Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung sowie Verstreichen der Hirnfurchen infolge einer corticalen Schwellung (Wall et al. 1982; von Kummer et al. 1994; von Kummer et al. 1996). Die Sensitivität zur Detektion frühischämischer Zeichen beläuft sich lediglich auf 20-75 % in einem Zeitfenster von sechs bis acht Stunden nach Ereignis (Lin und Liebeskind 2016). Die frühzeitige und direkte Visualisierung eines Gefäßverschlusses gelingt über das sogenannte hyperdense Arterienzeichen, welches den Thrombus innerhalb der okkludierten Arterie anzeigt. In bis zu 80-90 % der akuten ischämischen Schlaganfälle kann dieses Indiz nachgewiesen werden (Bouchez et al. 2016). Im Falle hoher Hämatokritwerte oder vaskulärer Kalzifikationen kann jedoch auch dem erfahrenen Betrachter die Deutung der intraarteriellen Hyperdensität erschwert werden. Die Übereinstimmung zwischen Untersuchern, auch zwischen Experten, wird lediglich als moderat angegeben (Patel et al. 2001; Wardlaw und Mielke 2005; Gupta et al. 2012). Durch die Anwendung der CT-Angiografie (CTA) und CT-Perfusion (CTP) kann die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie deutlich erhöht werden.

### **CT-Angiographie**

Die CTA ermöglicht die Darstellung der Gefäße unter intravenöser Applikation eines iodhaltigen Kontrastmittels. Die Überschreitung eines zuvor definierten Kontrastmittelschwellenwerts, zumeist auf Höhe des Aortenbogens festgelegt, führt zur Auslösung des Scans. Kontrastmittelaussparungen oder Abbruch der Kontrastierung zeigen intravaskuläre Thromben bzw. Gefäßverschlüsse an, wobei die Detektion in der Peripherie zunehmend schwieriger wird (Thomalla et al. 2009a). Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität für den Nachweis bzw. Ausschluss intrakranieller Gefäßverschlüsse liegt bei über 98 % (Lev et al. 2001). Findet ein einzelner Scan nach Applikation des Kontrastmittelbolus statt, so wird von der *Singlephase-CTA* (spCTA, dt. Einzelphasen-CTA) gesprochen. Die Gefäßdarstellung erfolgt als Momentaufnahme zu einem festgelegten Zeitpunkt. Bei der Durchführung einer *Multiphase-CTA* (mpCTA, dt. Multiphasen-CTA) wird im Verlauf nach einer einzigen Kontrastmittelinjektion der Scan zu mehreren Zeitpunkten wiederholt (Jia et al. 2016). Die Darstellung cerebrovaskulärer Strukturen in unterschiedlichen Kontrastmittelphasen kann den möglichen Informationsgewinn steigern (Kim et al. 2012).

Die in den letzten Jahren entwickelte dynamische CTA oder 4D-CTA (*Four-dimensional-CTA*, dt. vierdimensionale CTA) vereint den minimalinvasiven Charakter der CTA mit der

dynamischen Bilddatenerhebung der DSA (Lin und Liebeskind 2016). Kontinuierlich wird dabei die Passage des Kontrastmittelbolus durch das Gefäßsystem mit seriellen Scans verfolgt. Anders als bei der CTP, die auf gleiche Weise durch fortlaufende Scans gemessen wird, liegt der Fokus hier auf der Dynamik der Gefäßkontrastierung, nicht auf der Perfusion des Hirngewebes. Abbildung 1 veranschaulicht diese Varianten der Bildakquisition.

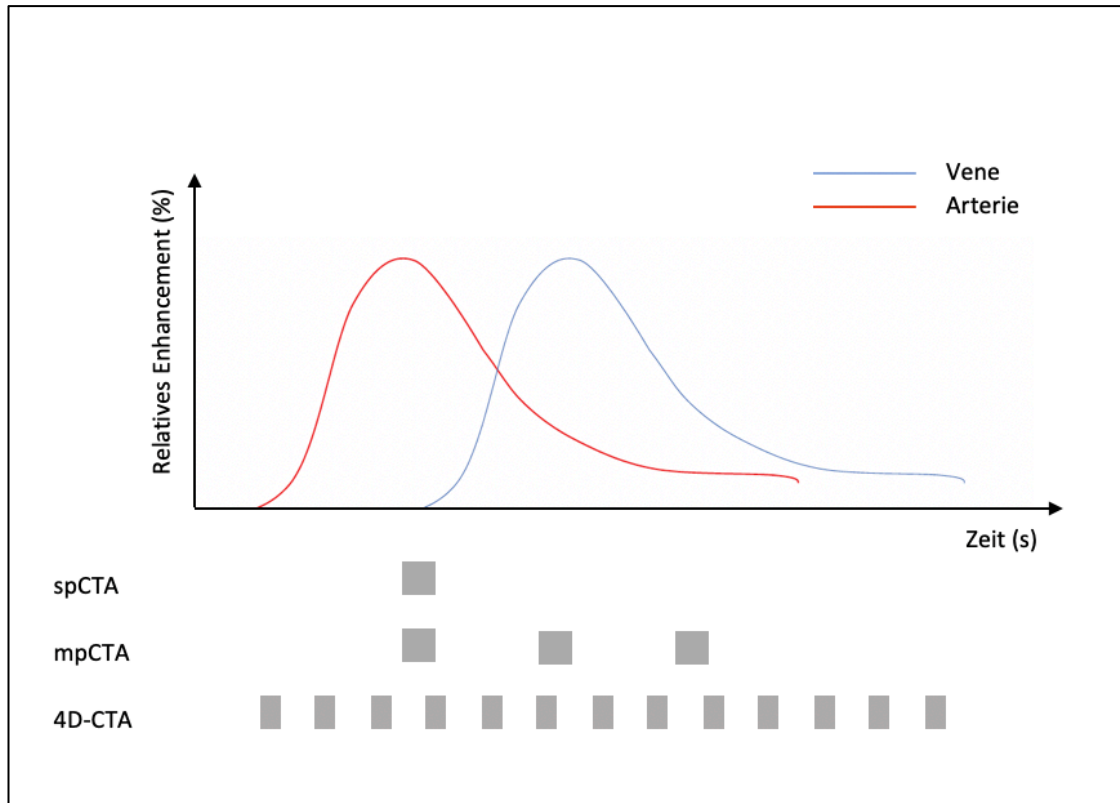


Abbildung 1: Relative Kontrastmittelanreicherung und Varianten der Bildakquisition (modifiziert nach Jia et al. 2016)

Um eine optimale Darstellung der vaskulären Strukturen zu erzielen, kann in der Bildbearbeitung die Berechnung einer Maximumintensitätsprojektion erfolgen (MIP, engl. *maximum intensity projection*). Dabei werden aus dreidimensionalen Datensätzen zweidimensionale Projektionsbilder errechnet. In einem ausgewählten Volumendatensatz werden entlang der Projektionsrichtung die Voxel (Volumenelement, engl. *volume (vox)*, Volumen; engl. *element (el)*, Element) der höchsten Dichte ermittelt und in einer zweidimensionalen Abbildung zusammenggeführt (Fishman et al. 2006). Die vaskuläre Morphologie kann so detaillierter erfasst werden. Auf ähnliche Weise können aus 4D-CTA-Datensätzen zeitaufgelöste CTA rekonstruiert werden, sog. temporale Maximumintensitätsprojektionen (tMIP, engl. *temporal maximum intensity projection*). Zu jedem Scanzeitpunkt werden die höchsten Dichtewerte jedes Voxels ermittelt und zu einem dreidimensionalen Bild fusioniert. Die zeitliche Information

geht verloren, jedoch gelingt so die bestmögliche Darstellung der kontrastierten Gefäße (Smit et al. 2013).

### **CT – Perfusion**

Die computertomographisch gestützte Perfusionsmessung erlaubt mittels Kontrastmittelinjektion und spezieller Software die einfache, schnelle und nicht invasive Visualisierung der Durchblutung des Gehirns (Wintermark et al. 2008). Prinzipiell erfolgt dabei die fortlaufende Abbildung des Hirngewebes während der intravenösen Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittelbolus. Dichteänderungen des Hirnparenchyms abhängig von der Kontrastmittelkonzentration werden in zeitlicher und örtlicher Auflösung detektiert. Aus den ermittelten Zeit-Dichtekurven lassen sich unter Verwendung spezieller Software für jeden Bildpunkt Parameter der cerebralen Perfusion berechnen, welche in Form von Farbkarten veranschaulicht werden. Das Konzept des Zentralvolumens setzt diese Parameter in folgenden Zusammenhang:  $CBF = CBV/MTT$  (Wintermark et al. 2001). Das cerebrale Blutvolumen (CBV, engl. *cerebral blood volume*) zeigt an, wie viel Blut sich in einer Masse an Hirngewebe befindet. In welcher Zeit dieses Blutvolumen das Gewebe durchströmt wird durch den CBF erfasst. Die MTT (*mean transit time*, dt. in etwa: mittlere Passagezeit) beschreibt die mittlere Verweildauer eines Kontrastmittelbolus im Kapillarbett des betrachteten Hirngewebes, also die Zeitspanne des Übertritts aus dem arteriellen Zufluss in das venöse Stromgebiet (Wintermark 2005). Die Zeit, welche das Kontrastmittel zum Abfließen aus dem Gewebe benötigt (TTD, *time to drain*, dt. in etwa: Drainagezeit, Abflusszeit), wird als sehr sensitiver Parameter für die Abbildung des vollständigen Ausmaßes der Perfusionsstörungen bewertet (Abels et al. 2010). Neben der Schlaganfalldiagnostik findet die CTP Anwendung in der Beurteilung von Perfusionsstörungen bedingt durch Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung, im Rahmen extra- und intrakranieller Stenosen zur Einschätzung der cerebrovaskulären Reservekapazität sowie in der Diagnostik hirneigener Tumore.

#### **1.6.2 MRT-Bildgebung**

Alternativ zur CT- Diagnostik kann in der Akutphase des Schlaganfalls ebenso eine MRT durchgeführt werden. Auch diese Untersuchung erfolgt häufig in Kombination mit einer Darstellung der hirnversorgenden Gefäße (MR-Angiographie, MRA) und einer Perfusionsmessung (PWI: *perfusion weighted imaging*, dt. perfusionsgewichtete Bildgebung). Zudem spielen diffusionsgewichtete (DWI, *diffusion weighted imaging*, dt. diffusionsgewichtete Bildgebung) und blutungssensitive (z. B. T2\*-gewichtete Gradientenechosequenz) Sequenzen sowie T2-gewichtete oder FLAIR-Sequenzen (*fluid attenuated inversion recovery*, Sequenz zur

Liquorsuppression) eine Rolle (Röther 2001). Ein großer Vorteil gegenüber der CT liegt in der Detektion akuter Ischämien. Mit der DWI gelingt die Detektion ischämischer Veränderungen zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Bereits wenige Minuten nach Beginn der Ischämie sind die auf molekularer Ebene stattfindenden Änderungen der Diffusion von Wasser in dieser Sequenz nachweisbar (Moseley et al. 1990). Die Sensitivität der DWI zur Erfassung ischämischer Areale liegt darüber hinaus bei etwa 90 % (Brunser et al. 2013). Mithilfe der PWI können minderperfundierte Cortexareale erfasst werden. Die Penumbra wird dabei durch die Differenz aus DWI und PWI Messungen ermittelt (DWI-PWI-*mismatch*, dt. Nichtübereinstimmung, Diskrepanz). Der flächendeckende Einsatz der MRT als bildgebende Diagnostik der ersten Wahl im Schlaganfall wird durch diverse Faktoren begrenzt. Diese Untersuchung ist grundsätzlich mit einem höheren Zeitaufwand verbunden, welcher wertvolle Minuten bis zur potenziellen medikamentösen Thrombolyse-therapie oder mechanischen Thrombektomie kosten kann. Insbesondere bei der zusätzlichen Durchführung von angiographischen Sequenzen wie z. B. der TOF-MRA (*Time-of-flight*-MRA) gewinnt der limitierende Faktor des Zeitverlusts an Gewicht (Ringelstein und Forsting 2017). Zudem bestehen Einschränkungen hinsichtlich der Untersuchung schwerkranker und hämodynamisch instabiler Patienten sowie Verzögerungen der Diagnostik bei Vorhandensein von Metallimplantaten oder Herzschrittmachern (Thomalla et al. 2009a).

### **1.6.3 Digitale Subtraktionsangiographie**

Die konventionelle katheterbasierte Angiographie des Gehirns gilt als Referenzstandard zur Darstellung intrakranieller Gefäße. Begrenzt wird der diagnostische Nutzen und die Verbreitung in der Routinediagnostik durch die Invasivität der Untersuchung, welche ein erhöhtes Risiko für den Patienten mit sich bringt. Zudem bilden hohe Kosten, die benötigte Untersucherexpertise, Zeitintensivität und nicht zuletzt die hohe Strahlenexposition sowohl für den Patienten als auch den Untersuchenden limitierende Faktoren (Alexander et al. 2010; Kortman et al. 2015).

## **1.7 Perspektiven der Auswertung generierter Bilddaten**

### **1.7.1 Ischämiefrühzeichen**

Die native cCT dient sowohl dem Ausschluss intrakranieller Blutungen als auch der Beurteilung möglicher frühischämischer Veränderungen. Verminderte Differenzierbarkeit von Mark- und Rindenstrukturen sowie hypodense Areale der Basalganglien können innerhalb

der ersten Stunden sichtbar sein, welche als bildmorphologisches Korrelat des zytotoxischen Ödems infolge des ischämisch bedingten Zelluntergangs verstanden werden (Watanabe et al. 1977; Schuier und Hossmann 1980). Ausgedehnte hypodense Areale sind zudem Indikatoren für ein schlechtes klinisches Endergebnis des Patienten und vermeintlich mit einem höheren Risiko einer intracerebralen Blutung nach medikamentöser intravenöser Thrombolysetherapie verbunden. Einen Schwellenwert für die Ausdehnung hypodensere Areale festzulegen, ab welchem eine Thrombolysetherapie als kontraindiziert gelten sollte, gelingt bislang nicht. Nach aktuellen Leitlinien ist diese Therapie jedoch bei umfangreichen Hypodensitäten nicht empfohlen (Powers et al. 2018). Der Nachweis von Ischämiefrühzeichen gelingt selbst dem erfahrenen Untersucher nur unzureichend genau, was anhand mittelmäßiger Ergebnisse in Studien zur Übereinstimmung zwischen Betrachtern ersichtlich wird (Dippel et al. 2000; Wardlaw und Mielke 2005). Das zytotoxische Ödem nimmt im Verlauf einen zunehmend raumfordernden Charakter an, weshalb die Abgrenzbarkeit der Sulci vermindert sein kann. Der direkte Thrombusnachweis kann durch hyperdense Veränderungen im Verlauf des verschlossenen Gefäßes möglich sein. Grund dafür ist die höhere Dichte des geronnenen Blutes, welches Dichtewerte von fließendem Blut übersteigt (ca. 80 HU vs. ca. 50 HU, *Hounsfield Unit*, dt. Hounsfield-Einheit). In der überwiegenden Zahl der Fälle ist dies als hyperdenses Mediazeichen (engl. *dense media sign*) für die ACM beschrieben (Tomsick et al. 1990; von Kummer et al. 1994).

### 1.7.2 ASPECTS

Der ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) dient der Erfassung von Ausmaß und Verteilung früher ischämischer Veränderungen im Stromgebiet der ACM. Dieses semi-quantitative Bewertungssystem führte zu einer Standardisierung verbunden mit einer erhöhten Sensitivität in der Detektion von Ischämiefrühzeichen und wies gute Korrelationen mit dem klinischen Behandlungsergebnis sowie der Ausprägung des klinischen Defizits auf. Auf diese Weise sollte eine Optimierung der Patientenselektion zur interventionellen Schlaganfalltherapie ermöglicht werden (Barber et al. 2000). In transversalen Schichten nativer cCT-Scans werden sowohl auf Höhe der Basalganglien und des Thalamus als auch supraganglionär zehn Regionen im Stromgebiet der ACM unterschieden. Sind keine ischämischen Veränderungen abgrenzbar, beträgt der Gesamtscore zehn Punkte. Für jedes Areal, welches Ischämiefrühzeichen aufweist, wird ein Punkt subtrahiert. Somit stehen niedrigere Werte für eine größere Infarktausdehnung (Barber et al. 2000). Patienten mit einem initialen ASPECTS von mehr als sieben Punkten haben eine bis zu dreimal höhere Wahrscheinlichkeit (Hill et al. 2003) für ein günstiges klinisches Ergebnis nach interventioneller

Therapie als Patienten mit einem Score, welcher weniger als sieben bzw. genau sieben Punkte beträgt (Hill et al. 2006; Goyal et al. 2011). Tabelle 1 enthält eine Übersicht zu den einzelnen Arealen des Mediastromgebietes, welche durch den ASPECT Score betrachtet werden.

Ähnlich wie die Evaluation nativer Scans kann zudem eine Bewertung der CTP anhand des ASPECT Scores vorgenommen werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Parameter der CT-Perfusion durch Analyse mittels ASPECTS zur Patientenselektion für die endovaskuläre Therapie eignen (Sillanpaa et al. 2011; Sillanpaa et al. 2012; Finlayson et al. 2013) und insbesondere der ASPECT Score der CBV-Karten sowie der  $\Delta(\text{CBV-CBF})$ -ASPECTS als sensitive und spezifische Parameter eine Vorhersage des Behandlungsergebnisses ermöglichen können (Psychogios et al. 2013).

Tabelle 1: ASPECTS-Regionen (erstellt auf der Grundlage von Barber et al. 2000)

Bezeichnung	Areal
C	Nucleus caudatus ( <i>caudate</i> )
L	Nucleus lentiformis ( <i>lentiform</i> )
IC	Capsula interna ( <i>Internal capsule</i> )
I	Inselrinde ( <i>Insular ribbon</i> )
M1	Anteriorer ACM Cortex
M2	ACM Cortex lateral der Inselrinde
M3	Posteriorer ACM Cortex
M4, M5, M6	Anteriorer, lateraler und posteriorer ACM Cortex supraganglionär

### 1.7.3 Penumbra-Prinzip

Im Infarktgeschehen laufen die pathophysiologischen Veränderungen nicht homogen verteilt ab. Das am stärksten von der Minderperfusion betroffene Gewebe, der sogenannte Infarktkern, weist eine Umgebungszone auf, in welcher noch eine gewisse Versorgung des Gewebes besteht. Astrup et al. (1981) definierten diese ischämische Penumbra als einen Zustand des Hirngewebes von eben noch morphologischer Unversehrtheit, jedoch bereits funktioneller Beeinträchtigung. Gleichzeitig wird dabei vom *tissue at risk of infarction* (dt. Gewebe mit dem Risiko der Infarzierung) gesprochen. Kommt es zu einer Verbesserung der Durchblutungssituation, kann auch die funktionelle Integrität wiederhergestellt werden. Mit zunehmender Dauer der Minderperfusion steigt jedoch das Risiko der irreversiblen Nekrose der Penumbra (Heiss 2000). Die Schlaganfalltherapie zielt darauf ab, dieses minderperfundierte aber noch vitale Gewebe zu bewahren und eine progrediente Infarzierung zu verhindern. Somit hat sich die Identifikation von Infarktkern und Penumbra als eine

wichtige Komponente in der Akutdiagnostik etabliert und beeinflusst das weitere therapeutische Regime (Paciaroni et al. 2009). Dafür stehen die diffusions- und perfusionsgewichtete MRT sowie die CTP zur Verfügung. In der MRT-Bildgebung kann das *tissue at risk* durch den Vergleich von DWI und PWI dargestellt werden. In der DWI ist das ischämische Gewebe bereits 30 Minuten nach Symptombeginn sehr sensitiv abzugrenzen (Schaefer et al. 2000). Minderperfundierte Areale werden durch die PWI angezeigt. Die Penumbra ist abzugrenzen in Bereichen mit gestörter Perfusion (PWI), jedoch ohne Änderung der Diffusion (DWI) (Muir et al. 2006). Auch mit der CT-Perfusion lässt sich dieses *Mismatch*-Prinzip nachvollziehen (Köhrmann et al. 2007). Dabei kann für den Infarktkern ein Blutvolumen von  $< 2$  ml/100 g Gewebe als Grenzwert angesehen werden (erniedrigtes CBV). Aus den Mechanismen der cerebrovaskulären Autoregulation und der Rekrutierung von Kollateralgefäßen resultiert im Areal der Penumbra hingegen ein normwertiges oder auch erhöhtes CBV (Wintermark et al. 2002; Wintermark et al. 2006). Ebenso lässt sich anhand einer verlängerten MTT ( $> 145$  %) das perfusionsgestörte Areal abgrenzen. Die Differenz zwischen CBV-Störungen und Veränderungen der MTT erlaubt die Darstellung der Penumbra (Wintermark et al. 2006). Eine weitere Methode ist die Betrachtung von CBV gegenüber CBF. Auch ein *mismatch* dieser beiden Parameter lässt eine Bestimmung der Penumbra zu. Dabei wird der Infarktkern durch eine Erniedrigung von sowohl CBF als auch CBV angezeigt, das potenziell zu erhaltende Gewebe durch erniedrigten CBF bei gleichzeitig normalem oder erhöhtem CBV (Wintermark et al. 2002).

#### **1.7.4 Erhebung des Kollateralstatus**

Gut ausgebildete Kollateralen stehen in Zusammenhang mit einer geringeren Ausdehnung des endgültigen Infarktes und erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Ergebnis nach mechanischer Thrombektomie (Hacke et al. 1996; Kucinski et al. 2003; Christoforidis et al. 2005; Menon et al. 2011; Seeta Ramaiah et al. 2014; van den Wijngaard et al. 2015; Elijovich et al. 2016; Yeo et al. 2016). In einer systematischen Metaanalyse, welche 23 Studien zur endovaskulären Therapie im akuten ischämischen Schlaganfall umfasste, war ein guter Kollateralstatus mit einem besseren funktionellen Ergebnis der Patienten sowie einem geringeren Risiko für symptomatische intracerebrale Blutungen und einer niedrigeren Mortalität assoziiert (Leng et al. 2016). Eine erfolgreiche Rekanalisierung mittels endovaskulärer Thrombektomie bedeutet jedoch nicht zwangsläufig ein gutes funktionelles Ergebnis für den Schlaganfallpatienten, insbesondere wenn Kollateralgefäße nur gering ausgeprägt sind. Vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit unzureichender Kollateralisierung von einer endovaskulären Therapie profitieren sehr gering (Nambiar et al. 2014).



Die Ausprägung der Kollateralgefäße ist individuell sehr verschieden (Fisher und Garcia 1996). Demnach sind auch die Ausbildung der Penumbra sowie das Zeitfenster der irreversiblen Infarzierung des *tissue at risk* interindividuell ganz unterschiedlich. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass insbesondere bei akutem Mediaverschluss die Zeitspanne bis zur endgültigen Infarktausdehnung stark variabel ist (Liebeskind 2005; Miteff et al. 2009). Die genaue Evaluation der Kollateralzirkulation als wichtiger Schritt im individuellen Management des Schlaganfallpatienten ist aktuell Gegenstand vieler Untersuchungen, wobei noch kein generelles Einverständnis bezüglich der optimalen, nicht-invasiven Bildgebung besteht. Als Referenzstandard gilt die DSA, welche die direkte Darstellung arterieller, kapillärer und venöser Phasen der cerebralen Zirkulation durch Injektion eines Kontrastmittelbolus in eine der großen hirnersorgenden Arterien erlaubt (Liebeskind 2003; Bang et al. 2007; Bang et al. 2015; Raymond und Schaefer 2017). Die Nutzung im initialen diagnostischen Rahmen ist jedoch allein aufgrund der Invasivität und des hohen Zeitaufwands nicht zielführend. Die CTA als breit verfügbare, schnell durchzuführende und vergleichsweise einfach zu interpretierende Bildgebung ist die bevorzugte Methode zur Evaluation des Kollateralstatus und inzwischen existieren zahlreiche Arbeiten, welche deren Nutzen zur Bewertung der Kollateralgefäße bestätigen (Ginsberg 2018). Dabei konnte hinsichtlich der Darstellung des Circulus willisii sowie der großen hirnersorgenden Arterien eine ausgesprochen gute Übereinstimmung mit der konventionellen Angiographie nachgewiesen werden (Knauth et al. 1997). Größter Nachteil der CTA ist die Akquisition der Daten zu lediglich einem einzigen Zeitpunkt. So kann z. B. bei niedrigem Herzzeitvolumen oder extrakraniellen Stenosen und konsekutiv verlangsamter intravasaler Fließgeschwindigkeit des Blutes der Kontrastmittelbolus verfehlt und dementsprechend das Ausmaß der Kollateralgefäße unterschätzt werden. Mehrphasige CTA-Protokolle (mpCTA) haben das Ziel, diese Limitation zu umgehen. Scans zu verschiedenen Zeitpunkten erfassen den Kollateralfluss ungeachtet hämodynamischer Variabilität (Smit et al. 2012; Menon et al. 2013; van den Wijngaard et al. 2016). Zudem können Daten der CTP zur Rekonstruktion virtueller CTA-Bilder genutzt werden, so dass bei kontinuierlicher Akquisition keine Abhängigkeit vom Fluss des Kontrastmittelbolus besteht (Smit et al. 2012). Zahlreiche Methoden zur Bewertung der Kollateralgefäße anhand von CTA-Daten existieren. Zunächst lag der Fokus lediglich auf dem Vorhandensein oder Fehlen von Kollateralgefäßen, mitunter wurden als moderat bewertete Zwischenstufen berücksichtigt (Wildermuth et al. 1998; Roberts et al. 2002). Im Verlauf wurden diverse Scores beschrieben. Möglichkeiten zur Erfassung des Ausmaßes an Kollateralen entweder anhand von CTA-Quellbildern oder unter Verwendung von MIP-Rekonstruktionen (Tan et al. 2007; Miteff et al. 2009) sind unter anderem

der Vergleich der Gefäße mit der kontralateralen, nicht betroffenen Hemisphäre (Maas et al. 2009), die Geschwindigkeit der Füllung dieser vaskulären Strukturen (Higashida und Furlan 2003), der prozentuale Anteil des betroffenen Stromgebietes (Tan et al. 2009) sowie die Verwendung der ASPECTS-Regionen (Menon et al. 2011). Zudem sind Bewertungssysteme für die mpCTA vorhanden (Menon et al. 2015b; Psychogios et al. 2017b). Auch initial für die DSA entwickelte Bewertungsschemata wurden zur Evaluation von dynamischen CTA-Daten modifiziert (Seker et al. 2016). Studien, welche den Vergleich der diversen Scores untereinander anstrebten, zeigten jedoch Divergenzen auf (Yeo et al. 2015; Liu et al. 2018). Daten der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten und unterschiedlichen Scores stellten sich z.T. als widersprüchlich heraus (Raymond und Schaefer 2017). Um eine optimale, nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Kollateralzirkulation zu ermitteln, bedarf es weiterer Untersuchungen.

## 1.8 Akuttherapie des Ischämischen Schlaganfalls

Bekräftigen die klinische Präsentation des Patienten und die Ergebnisse der Notfalldiagnostik die Verdachtsdiagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls, besteht das therapeutische Ziel in der zügigen Wiederherstellung der cerebralen Blutversorgung und dem Erhalt der Penumbra.

### 1.8.1 Intravenöse Thrombolyse

Therapiestandard ist die unverzügliche intravenöse Applikation eines Fibrinolytikums in Form von rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*, dt. gentechnisch hergestellter Gewebsplasminogenaktivator, Alteplase, Actilyse®) in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht bei maximaler Dosis von 90 mg über 60 Minuten und mit einem initialen Bolus von 10 % der Gesamtdosis innerhalb einer Minute, sofern sich der Patient in einem Zeitfenster bis maximal 4,5 Stunden nach Symptombeginn präsentiert (Hacke et al. 2008; Wahlgren et al. 2008; Powers et al. 2018). Eine Progredienz der Infarktausdehnung durch Untergang des noch zu rettenden Hirngewebes soll auf diese Weise verhindert werden. Auch im erweiterten Zeitfenster, bis zu sechs Stunden nach Einsetzen der Symptomatik, kann die systemische Thrombolyse im Rahmen eines individuellen Heilversuchs für einige Patienten von Nutzen sein (Wardlaw et al. 2003; Wardlaw et al. 2012). Darüber hinaus kann die intravenöse Thrombolyse eingesetzt werden, wenn der Zeitpunkt des Symptombeginns unklar ist, wie im Falle eines sogenannten *wake up stroke* (dt. in etwa: Entwicklung von Schlaganfallsymptomen aus dem Schlaf heraus). Durch eine Kombination von MRT-

Sequenzen (FLAIR und DWI) lassen sich bei unklarem Zeitfenster die ischämischen Läsionen zeitlich einordnen, so dass jene Patienten identifiziert werden können, welche sich noch im Lysefenster befinden (Thomalla et al. 2009b). Zudem zeigten kleinere Studien, dass bei Darstellung einer ausreichend großen Penumbra im Perfusions-CT oder MRT auch bei unbekanntem Symptombeginn eine intravenöse Thrombolyse effektiv sein kann (Hellier 2005; Cho et al. 2008; Iosif et al. 2008). Grundsätzlich und dem Leitgedanken *time is brain* (dt. in etwa: Zeit entspricht Gehirn) folgend, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Behandlungsergebnisses jedoch je früher die medikamentöse Thrombolysetherapie initiiert wird (Lees et al. 2016). Kontraindikationen zur Durchführung der medikamentösen Thrombolyse auch innerhalb des 4,5 Stunden-Zeitfensters sind unter anderem ausgedehnte Infarktfrühzeichen, schwere klinische Defizite (NIHSS, *National Institute Of Health Stroke Scale* > 25) oder ein unkontrollierbarer Hypertonus (RR  $\geq$  185/110) (Bhaskar et al. 2018).

### 1.8.2 Mechanische Rekanalisation

Neben der medikamentösen Therapie wird bei proximalen Gefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet (ACI, ACM) die mechanische Rekanalisation empfohlen (Powers et al. 2018). Bei diesem interventionellen Verfahren wird der okkludierende Thrombus mittels endovaskulär applizierter Systeme extrahiert oder aspiriert. Mehrere randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie wurden im Jahr 2015 veröffentlicht, woraufhin sich die Schlaganfalltherapie grundlegend veränderte (Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015a; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015). Patienten mit Verschluss eines großen Gefäßes der anterioren Zirkulation wurden neben der systemischen intravenösen Thrombolyse zusätzlich einer endovaskulären Therapie mittels Stent-Retriever (*retrieve*, dt. zurückholen, bergen) zugeführt und mit einem Patientenkollektiv verglichen, welches die alleinige medikamentöse Thrombolyse erhielt. Jede einzelne Studie demonstrierte überzeugend die Überlegenheit der Kombination aus mechanischer Thrombektomie und rt-PA gegenüber der Standardtherapie. Als wesentliche Einflussgröße galt zum einen die Verwendung von Stent-Retrievern, welche den Thrombus vollständig umschließen und eine effektivere Rekanalisation ermöglichen (Nogueira et al. 2012; Saver et al. 2012). Dabei wird über einen Mikrodraht, an dessen Spitze der Stent fixiert ist, ein Mikrokatheter am Thrombus vorbei geschoben. Durch Entfaltung innerhalb des Thrombus verfängt sich das okkludierende Material in den Maschen des Stents und wird unter Aspiration entfernt. Darüber hinaus war die zügige Einleitung einer endovaskulären Therapie innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn ein zentraler Faktor. Arbeiten zur

möglichen Ausdehnung des Zeitfensters, in welchem die Thrombektomie von Nutzen sein kann, wiesen eine Effektivität dieser Methode in einem Rahmen von bis zu 24 Stunden nach. Bei Vorliegen eines mithilfe der erweiterten CT- oder MRT-Bildgebung (CTP, DWI) nachgewiesenen *mismatch* zwischen klinischer Präsentation und Ausdehnung des Infarktes ist die Durchführung der Thrombektomie als vorteilhaft zu werten (Nogueira et al. 2018).

### 1.8.3 Patientenselektion zur Mechanischen Rekanalisation

Die aktuellen Empfehlungen zur Schlaganfallbehandlung sehen die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever in Kombination mit der intravenösen Applikation von rt-PA vor (Powers et al. 2018). Die alleinige endovaskuläre Therapie bietet zudem eine alternative Behandlungsmöglichkeit für Patienten, bei denen die medikamentöse Thrombolyse versagt oder aufgrund des überschrittenen Zeitfensters oder anderer Kontraindikationen unmöglich ist. Nach den aktuellen Leitlinien der *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) soll die mechanische Thrombektomie in Betracht gezogen werden, sofern die in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien erfüllt sind (Powers et al. 2018).

Tabelle 2: Patientenselektion zur endovaskulären Therapie mittels Stent-Retriever (erstellt auf der Grundlage von Powers et al. 2018)

---

<b>Kriterium</b>	<b>Grenzwert</b>
mRS vor Schlaganfall	0-1
Gefäßverschluss	ACI oder M1-Segment der ACM
Alter (in Jahren)	> 18
NIHSS	≥ 6
ASPECTS	≥ 6
Zeitfenster	Behandlung innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn möglich (ggf. erweitertes Zeitfenster bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn)

---

Zu den positiven Ergebnissen der für diese Empfehlungen grundlegenden randomisierten klinischen Studien haben neben der Verwendung von Thrombektomieinstrumenten der neuen Generation auch die Einführung von bildgebenden Kriterien zur Patientenselektion beigetragen. Die sorgfältige Auswahl der für eine mechanische Thrombektomie infrage kommenden Patienten anhand von moderat bis gut ausgebildeten Kollateralen, einem gering ausgedehnten Infarktkern oder einer nachweisbaren Penumbra ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie (Campbell et al. 2015a; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Jovin et al. 2017). Insbesondere der residuale Blutfluss, aufrechterhalten durch Kollateralgefäßsysteme, nimmt dabei eine zentrale Stellung ein. Durch Missachtung der variablen hä-

modynamischen Verhältnisse abhängig von der Ausprägung der Kollateralstrukturen kann die Überbehandlung von Patienten resultieren, welche nur unzureichend auf eine Thrombektomie ansprechen (Sheth und Liebeskind 2014) und unnötig den mit der interventionellen Therapie verbundenen Risiken ausgesetzt werden (Vasospasmen, Dissektionen, Rupturen, cerebrale Blutungen, Verschleppung von Thrombusmaterial verbunden mit erneutem Gefäßverschluss in anderer Lokalisation) (Nogueira et al. 2009; Akins et al. 2014). In mehreren Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom therapeutischen Regime der Kollateralfluss ein Prädiktor für ein gutes klinisches Resultat war (Kidwell et al. 2013; Liebeskind 2013). Auch in Arbeiten speziell zur interventionellen Therapie wurde dem Status der kollateralen Zirkulation eine Schlüsselrolle zugesprochen, wobei suffiziente Kollateralen mit höheren Rekanalisations- und Reperfusionraten assoziiert waren (Nogueira et al. 2012; Liebeskind et al. 2014). Fehlende Kollateralgefäße hingegen sind mit größeren finalen Infarktausdehnungen, einem schlechten klinischen Ergebnis (Souza et al. 2012; Menon et al. 2015a) sowie dem Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen assoziiert (Bang et al. 2011; Campbell et al. 2013; Liebeskind 2014).

#### **1.8.4 Die moderne Schlaganfallversorgung**

In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Schlaganfallversorgung durch enorme Fortschritte in der Reperfusionstherapie sowie mit der Entwicklung von sog. *stroke units* (dt. in etwa: Schlaganfallstationen) drastisch verändert. Allein die Behandlung auf diesen spezialisierten Schlaganfallstationen senkt die Mortalität und das Risiko von Pflegebedürftigkeit im Verlauf (Govan et al. 2008). In Deutschland existieren derzeit etwa 320 zertifizierte *stroke units* (Deutsche Schlaganfallgesellschaft, Stand 06.10.2018) (Küpper et al. 2019). Die mechanische Thrombektomie war noch kürzlich begrenzt auf Verschlüsse der A. basilaris oder Patienten vorbehalten, welche Kontraindikationen für eine intravenöse Thrombolyse aufwiesen (Furlan et al. 1999; IMS Study Investigators 2004; Broderick et al. 2013; Kidwell et al. 2013). Inzwischen ist die endovaskuläre Therapie aufgrund ihrer nachgewiesenen hohen Wirksamkeit bei proximal gelegenen Verschluss eines großen Gefäßes als Goldstandard anzusehen (Fiehler und Gerloff 2015; Goyal et al. 2016; Turc et al. 2019). Diese Entwicklungen haben einen gewaltigen Organisationsaufwand mit sich gebracht. Die hochspezialisierte mechanische Thrombektomie wird überwiegend in sogenannten *Comprehensive Stroke Centers* (CSC, dt. Umfassendes Schlaganfallzentrum) mit der Möglichkeit zur neuroendovaskulären Therapie durchgeführt. Initial gelangt der Schlaganfallpatient häufig jedoch in das weniger entfernt gelegene Krankenhaus, als *Primary Stroke Center* (PSC, dt. Primäres

Schlaganfallzentrum) bezeichnet, welches zur rein medikamentösen Thrombolyse befähigt ist. Der dann eventuell folgende, sekundäre Transfer zu einer Institution mit neuro-endovaskulärer Kapazität (CSC) kostet wertvolle Zeit und beeinflusst möglicherweise das klinische Ergebnis. Inwiefern ein Nutzen in der frühen Applikation von rt-PA besteht und der sekundäre Transport in ein CSC gerechtfertigt werden kann, hat sich zur zentralen Fragestellung entwickelt (Ismail et al. 2019). Dieses *Drip-and-ship*-Konzept (*drip and ship*, dt. in etwa: Infusion und befördern) steht der *Mothership*-Methode (*mothership*, dt. Mutterschiff) gegenüber. Dabei wird das PSC umgangen und der mutmaßliche Schlaganfallpatient direkt in ein CSC transportiert, auch wenn dieses sich in größerer Entfernung befindet (Milne et al. 2017). Inwieweit die hohe Wirksamkeit der endovaskulären Therapie den damit einhergehenden Zeitverlust bis zur intravenösen Thrombolyse kompensieren kann, ist derzeit unklar. Es existieren Hinweise darauf, dass bei möglicherweise kürzeren Prozesszeiten innerhalb eines größeren Krankenhauses trotz einer höheren Transportzeit insgesamt weniger Zeit verloren geht bei direktem Transfer in ein CSC im Sinne des *Mothership*-Verfahrens (Cicccone et al. 2019). Den Neurointerventionalisten per Hubschrauber oder Taxi in ein regionales Schlaganfallzentrum zu transferieren, stellt einen weiteren Ansatz dar, die Möglichkeit der mechanischen Thrombektomie zunehmend flächendeckend leisten zu können (*drive the doctor*, dt. etwa: Fahren des Arztes; *flying doctors*, dt. fliegende Ärzte) (Seker et al. 2018; Küpper et al. 2019). Zudem kommen inzwischen weltweit mobile *stroke units* zum Einsatz. So kann vor Ort innerhalb kürzester Zeit mit mobilem CT eine hämorrhagische Genese der Schlaganfallsymptomatik ausgeschlossen und die medikamentöse Thrombolyse präklinisch initiiert werden (Fassbender et al. 2003; Calderon et al. 2018).

## 1.9 Zielsetzung

Im Geschehen des akuten ischämischen Schlaganfalls stellt die suffiziente Kollateralzirkulation ein zentrales Element dar, welches die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen interventionellen Therapie sowie eines positiven klinischen Endergebnisses maßgeblich beeinflusst (Ginsberg 2018). Diverse Methoden zur Evaluation des Kollateralstatus wurden beschrieben, wobei verschiedene Modalitäten der Bildgebung Verwendung fanden. Tan et al. (2007) arbeiteten heraus, dass anhand von CTA-MIP-Rekonstruktionen eine genaue Bewertung der Kollateralgefäße möglich ist. Hingegen beschrieben andere Gruppen, dass die Bewertung von Kollateralen in CTA-Quellbildern eine wertvolle Methode zur Patientenselektion im klinischen Geschehen darstellen kann (Maas et al. 2009; Menon et al. 2011). Die 4D-CTA, rekonstruiert aus CTP-Daten (Frölich et al. 2014), sowie die mpCTA (Menon et al.

2015b) wurden ebenfalls als kompetente und verlässliche Verfahren zur Prognose des klinischen Ausgangs dargelegt. Die Relevanz der Kollateralgefäße ist unbestritten, jedoch existiert hinsichtlich der Nützlichkeit im akuten klinischen Rahmen bislang kein einheitlicher Standard. Welche Bewertungsmethode eine zügige und präzise Evaluation im akuten Geschehen ermöglicht und inwiefern die Beurteilung der Kollateralzirkulation alternativ zur etablierten CT-Perfusion eingesetzt werden kann, bleibt kontrovers. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zu evaluieren, welche Methode zur Bewertung der Kollateralzirkulation den größten prognostischen Wert hinsichtlich des klinischen Endergebnisses nach mechanischer Thrombektomie besitzt. Zudem wurde analysiert, welcher Kollateralscore die beste Eignung im akuten klinischen Rahmen präsentiert und welches Bewertungssystem die höchste Untersucherübereinstimmung aufweist. Inwiefern die Evaluation des Kollateralstatus als Alternative zur etablierten CTP in der Patientenselektion zur mechanischen Thrombektomie genutzt werden kann, war ebenfalls ein Anliegen, welches mithilfe der durchgeführten Untersuchungen beantwortet werden sollte.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Basis für die Patientenselektion bildete eine prospektiv erhobene Thrombektomie-datenbank des Instituts für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Diese beinhaltet Informationen zur klinischen Präsentation, zur Angiographie sowie Verlaufskontrollen aller behandelten Thrombektomiepatienten. Darüber hinaus werden Angaben zu vaskulären Risikofaktoren, sämtliche Zeitspannen und neurologische Scores erfasst. Einschlusskriterien des für die vorliegende Arbeit retrospektiv ermittelten Patientenkollektivs bildeten das Vorliegen einer multimodalen CT-Bildgebung bestehend aus nativer cCT, CTP des gesamten Gehirns sowie Einzelphasen-CTA des Kopfes, Nachweis eines isolierten Gefäßverschlusses der anterioren Zirkulation sowie Therapieregime mittels Thrombektomie unter Verwendung von Instrumenten der neuen Generation, wie Aspirationskatheter mit großem Durchmesser und Stent-Retriever. Ausschlusskriterien waren starke Bewegungsartefakte der vorhandenen Bilddatensätze, die eine vernünftige Evaluation verhinderten sowie eine unvollständige Darstellung der intrakraniellen Arterien entweder in der CTP oder spCTA.

Die radiologische Auswertung der Daten erfolgt durch einen Facharzt für Neuroradiologie, die klinische Bewertung und Erfassung der neurologischen Scores (NIHSS, mRS; s. 2.1.2) zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, Klinikentlassung und nach abgeschlossener Rehabilitation durch einen Facharzt für Neurologie mit Spezialisierung für Schlaganfälle.

#### 2.1.1 Neuroradiologische Bewertung

Die Evaluation der computertomographisch erfassten Bilddaten wurde durch einen Facharzt für Neuroradiologie sowie einen Assistenzarzt in der Fachweiterbildung zum Neuroradiologen unternommen. Zunächst erfolgte die Beurteilung des nativen ASPECTS, anschließend die Auswertung der Perfusionsdaten. Für folgende Parameter wurden ASPECT Scores festgelegt: CBV, CBF, TTD und MTT. CBV-ASPECTS und die Differenz zwischen CBV-ASPECTS und CBF-ASPECTS ( $\Delta$ CBV-CBF) wurden für Vergleichsanalysen mit den Kollateralscores benutzt. Die Auswertung der nativen sowie der Perfusions-scans wurde prospektiv im Rahmen der institutseigenen Schlaganfalldatenbank durchgeführt. Die ein-



zelen Bewertungen erfolgten verblindet hinsichtlich zusätzlicher klinischer Informationen sowie in Bezug auf das Gesamtergebnis.

### 2.1.2 Klinisch-neurologische Bewertung

Vor der apparativen Untersuchung erfolgten eine möglichst ausführliche Anamnese sowie die klinische Untersuchung. Erhoben wurden neben aktuellen Beschwerden und dem genauen Zeitpunkt des Symptomeintritts unter anderem Informationen zu Komorbiditäten, Allergien und Medikamenteneinnahme. Mitunter wurde die Anamnese im Nachhinein ergänzt. Außerdem wurden die Vitalparameter sowie hirnfarktspezifische Symptome überprüft, zu welchen in erster Linie sensorische und motorische Defizite, Sprach- und Sehstörungen, Vigilanzminderung, Schwindel, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen zählen. Zur Objektivierung des neurologischen Status wurde jeder Patient mittels NIHSS und mRS bewertet.

Die *National Institutes of Health Stroke Scale* dient der systematischen qualitativen Einschätzung der neurologischen Ausfallerscheinungen sowie der besseren Vergleichbarkeit und wird sowohl in der Frühdiagnostik als auch für Verlaufskontrollen weit verbreitet eingesetzt (Brott et al. 1989). Im Maximum werden 42 Punkte erreicht, der niedrigste Wert liegt bei null, wobei die Punktzahl mit zunehmendem Schweregrad der Beeinträchtigung nach akutem Schlaganfallereignisses steigt. Elf neurologische Funktionen werden überprüft, darunter die Vigilanz, Okulomotorik, Motorik, Sensorik und Sprache. Die Aussagekraft des NIHSS ist in erheblichem Maß von der Expertise des Untersuchers abhängig (Goldstein et al. 1989; Josephson et al. 2006).

1957 wurde die *Rankin Scale* entwickelt mit dem Ziel, eine Bewertung des klinischen Ergebnisses nach Erleiden eines akuten Schlaganfalls zu ermöglichen (Rankin 1957). Ursprünglich differenzierte diese Skala fünf Schweregrade der Beeinträchtigung eines Schlaganfallpatienten (Grad eins bis fünf in Tabelle 3). Die modifizierte Version von van Swieten et al. (1988) enthält zusätzlich Grad null (keine Symptome). Die mRS bildet seitdem eines der am häufigsten verwendeten Messinstrumente für das klinische Gesamtergebnis, angezeigt durch die funktionelle Unabhängigkeit bzw. die Einschränkungen im alltäglichen Leben des Patienten (Duncan et al. 2000). Insbesondere in vielen randomisierten kontrollierten Studien wird zudem Grad sechs (Tod des Schlaganfallpatienten) aufgeführt (Banks und Marotta 2007). Aussagekraft und Untersucherübereinstimmung hinsichtlich des klinischen Endergebnisses sowie die Konformität mit anderen Skalen sind gut belegt (Tilley et al. 1996; Kasner 2006). Die mRS eignet sich daher nicht nur für die Beschreibung der neuro-

logischen Beeinträchtigung nach akutem Schlaganfallereignis, sondern vielmehr in hohem Maße für die Einschätzung der Ergebnisse umfangreicher Schlaganfallstudien und der Wirksamkeit neuer therapeutischer Strategien. Häufig wird vereinfachend eine Dichotomisierung des Kollektivs vorgenommen mit Gegenüberstellung von  $mRS \leq 2$  (funktionelle Unabhängigkeit) und  $mRS > 2$ , welche moderate bis schwere Beeinträchtigung oder Tod impliziert (Uyttenboogaart et al. 2005). Tabelle 3 enthält eine Übersicht der modifizierten Version.

Tabelle 3: Modified Rankin Scale (übersetzt und modifiziert nach van Swieten et al. 1988)

<b>Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen: fähig zur Ausführung aller gewohnten Verpflichtungen und Aktivitäten
2	Leichte Beeinträchtigung: frühere Aktivitäten können nicht wie gewohnt ausgeführt werden, Versorgung jedoch ohne Unterstützung möglich
3	Moderate Beeinträchtigung: Unterstützung im Alltag notwendig, jedoch ist Gehen ohne Hilfe möglich
4	Mittelschwere Beeinträchtigung: Gehen ohne Hilfe nicht möglich, Unterstützung notwendig bei der Körperpflege
5	Schwere Beeinträchtigung: bettlägerig, inkontinent, ständige pflegerische Betreuung notwendig
6	Tod

## 2.2 Bilddatenerhebung (CT-Protokolle)

Alle Untersuchungen erfolgten an einem Mehrschicht-Computertomographen mit 128 Detektorzeilen (Somatom Definition AS+, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Das Schlaganfallprotokoll der Universitätsmedizin Göttingen sieht der Reihenfolge nach eine native CT des Kopfes mit anschließender Perfusions-CT des gesamten Gehirns sowie an dritter Stelle eine craniocervicale CTA der extra- und intrakraniellen Arterien vor. Daten der CT-Perfusion wurden in periodischer Spiraltechnik anhand 30 aufeinander folgender Scans generiert (96 mm in der Z-Achse, 2 Sekunden Verzögerung nach Start der Kontrastmittelinjektion, 45 Sekunden Gesamtzeit der Bildakquisition, 80 kV, 200 mAs, effektive Dosis ca. 5 mSv). 36 ml Kontrastmittel (Imeron 400, Bracco, Konstanz) wurden mit einer Flussgeschwindigkeit von 6 ml pro Sekunde intravenös injiziert, gefolgt von 30 ml isotonischer Kochsalzlösung mit einer Flussrate von ebenfalls 6 ml pro Sekunde.

Für die CT-Angiographie wurde ein Einzelphasenprotokoll verwendet (120 kV, 120 Referenz-mAs, 0,3 Sekunden Rotationszeit, 0,6 Pitch, 2 x 64 x 0,6 mm Kollimation, effektive Dosis ca. 3 mSv) und der zu untersuchende Bereich vom Aortenbogen bis zur Schädelkappe eingestellt. Nacheinander wurden 60 ml Kontrastmittelbolus sowie 30 ml isotonische Kochsalzlösung intravenös appliziert, jeweils mit einer Flussgeschwindigkeit von 6 ml pro Sekunde. Die Bestimmung des Zeitpunkts zum Start der Datenakquisition, die sogenannte Bolus-Triggerung, erfolgte auf Höhe des Aortenbogens. Sobald das anflutende Kontrastmittel im Aortenbogen eine Dichte von 120 HU überschritt, wurde vom Gerät mit einer Verzögerung von 3 Sekunden automatisch der Scan gestartet.

Den Vorgaben entsprechend erfolgte bei Patienten, die sich innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Einsetzen der Symptome befanden und in der nativen cCT weder eine ausgedehnte Infarzierung noch Zeichen einer Hämorrhagie aufwiesen die unmittelbare intravenöse Thrombolysetherapie mittels rt-PA in einer Dosierung von 0,9 mg pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von einer Stunde. Zur Durchführung der Thrombektomie im Anschluss an die Schlaganfallbildgebung wurde der Patient in den Angiographiebereich transferiert (Artis Zee, Siemens Healthcare, Forchheim). Unter Verwendung entweder des Penumbra MAX<sup>TM</sup>-Reperfusionskatheters (Penumbra, Alameda, California) oder einer Kombination von Aspirations- und Reperfusionskathetern und Stent-Retrievern (Aperio, Acandis, Pforzheim; Trevo, Stryker, Mountain View, California; 3D Separator, Penumbra) wurde die mechanische Thrombektomie unternommen.

### 2.3 Bildrekonstruktion

Aus den Daten der CT-Perfusion wurden routinemäßig zeitlich aufgelöste, vierdimensionale CT-Angiographie-Rekonstruktionen (4D-CTA) erstellt, angiographische Darstellungen in Dünnschichten, mit Schichtdicken von 1,5 mm und einem Schichtabstand von 1 mm sowie Rekonstruktionen mit Schichtdicken von 5 mm bei einem Schichtabstand von 3 mm für Perfusionsanalysen (Kernel H20f, 512 Matrix). Die Bearbeitung der 4D-CTA- und spCTA-Daten erfolgte mittels kommerzieller Softwarepakete (Volume Perfusion CT Neuro and 4D Application, Syngo XWP, Siemens). Die Perfusionskarten wurden unter Verwendung einer verzögerungsinvarianten Dekonvolutionsmethode, automatischer Korrektur von Bewegungsartefakten sowie einer eigens für dynamische Daten bestimmten Rauschreduktionstechnik rekonstruiert. Durch Fusion des gesamten Perfusionsdatensatzes in ein CTA-Bild konnte die Rekonstruktion der tMIP erreicht werden. Die Schichtdicke wurde jeweils mit 24 mm, der Schichtabstand mit 3 mm gewählt. Zur Erstellung der CTA-

Multiphasenprotokolle (mpCTA) wurden die einzelnen 4D-CTA-Scans in entweder zwei oder drei MIP-Rekonstruktionen überführt mit ebenfalls einer Schichtdicke von 24 mm und einem Schichtabstand von 3 mm. Dabei orientierten wir uns an den Ausführungen von Menon et al. (2015b). Diese erarbeiteten die Multiphasen-CTA als eine neue Möglichkeit der Bildgebung im akuten Schlaganfall. In einem Multidetektor-CT-Scanner erfolgte die dreizeitige Akquisition von CT-Angiographien mit Festlegung der ersten Phase anhand des arteriellen Peaks in der nicht betroffenen, gesunden Hemisphäre sowie Datenakquisition in einer venösen und spätvenösen Phase. Im Gegensatz zu diesen Ausführungen untersuchten wir eine Simulation der Multiphasen-CTA. Die dynamischen 4D-CTA-Datensätze wurden zu einer dreiphasigen CTA (3p-mpCTA) rekonstruiert. Dabei wurde entsprechend anhand der Phase des arteriellen Peaks die erste Phase festgelegt. Die beiden folgenden Phasen erstellten wir mit einer zeitlichen Verzögerung von jeweils 7,5 Sekunden. Zusätzlich verwendeten wir ein Zweiphasenprotokoll nach Psychogios et al. (2017a; 2017b) wobei erneut die Festlegung der ersten Phase anhand des arteriellen Peaks und die Erstellung der MIP der zweiten Phase mit einem zeitlichen Versatz von zehn Sekunden erfolgte (2p-mpCTA, Zweiphasige CTA). Auch aus den Daten der spCTA-Aufnahmen wurden MIP generiert, wie zuvor mit einer Schichtdicke von 24 mm und einem Schichtabstand von 3 mm. Abbildung 2 gibt einen zusammenfassenden Überblick.

## **2.4 Bildanalyse**

### **2.4.1 NECT-ASPECTS**

Die Bewertung von möglichen frühischämischen Veränderungen aus Daten der NECT erfolgte durch einen Facharzt für Neuroradiologie unter Verwendung des ASPECT Scores (s. Absatz 1.7.2) (Barber et al. 2000).

### **2.4.2 CTP-ASPECTS**

Daten der CT-Perfusion werden für jeden Schlaganfallpatienten der Abteilung prospektiv durch einen Facharzt für Neuroradiologie analysiert. Unter Verwendung des ASPECT Scores werden CBV, CBF, TTD und MIT bestimmt. In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der CBV-ASPECTS sowie die Differenz aus CBV-ASPECTS und CBF-ASPECTS ( $\Delta\text{CBV-CBF}$ ) die bestmögliche Abschätzung des klinischen Ergebnisses ermöglichen (Psychogios et al. 2013). Daher wurden diese beiden Parameter für vergleichende Analysen mit den einzelnen Kollateralbewertungssystemen genutzt.

### 2.4.3 Untersucherübereinstimmung

Die Evaluation der unterschiedlichen Maximumintensitätsprojektionen unternahmen wir unter Verwendung der im Folgenden aufgeführten Bewertungssysteme (s. 2.4.4-2.4.7). Um die Übereinstimmung zwischen den untersuchenden Personen zu ermitteln, wurden die Auswertungen jeweils unabhängig voneinander durch einen Facharzt für Neuroradiologie, einen Assistenzarzt in der Fachweiterbildung zum Neuroradiologen sowie eine Medizinstudentin unternommen. Dabei wurde jeder Untersucher bezüglich der Angaben zu klinischer Präsentation, Ergebnis und Nachbeobachtungen verblindet. Außerdem erfolgten die Evaluationen der jeweiligen Einzel- und Multiphasen-Systeme in einem Abstand von 30 Tagen zueinander. Diese Pause sollte verhindern, dass die Bewertungen durch Erinnerung an zuvor erhobene Befunde beeinflusst werden.

### 2.4.4 Regionales Kollateralbewertungssystem (Singlephase Menon Score)

Das Bewertungssystem für die einphasigen CTA-Scans (tMIP) entspricht dem regionalen Kollateralbewertungssystem von Menon et al. (2015a). Entwickelt wurde damit eine Methode zur Evaluation cerebraler Kollateralgefäße unter Betrachtung der retrograden Füllung pialer Arterien. Das Ausmaß der Füllung wird gesondert für jeweils das anteriore und das posteriore Stromgebiet betrachtet. Von Interesse sind also bestehende Kollateralisierungswege sowohl zwischen dem Territorium der ACA und der ACM als auch zwischen der ACP und der ACM. Die vaskuläre Prominenz wird mit null bis fünf Punkten bewertet. Vergleichend mit der Gefäßversorgung der asymptomatischen, kontralateralen Hemisphäre beschreibt der maximale Wert von fünf Punkten eine gesteigerte oder normal bzw. gleich stark ausgeprägte Kollateralversorgung, null Punkte hingegen keine sichtbaren Gefäße im betrachteten Territorium. Durch Zusammenfassung der anterioren und posterioren Stromgebiete können null bis zehn Punkte vergeben werden. Die genaue Beschreibung des Scores ist der Tabelle 4 zu entnehmen. In den folgenden Ausführungen wird die Abkürzung sp-Menon-Score verwendet (*Singlephase Menon Score*, dt. Einzelphasenbewertungssystem nach Menon).

### 2.4.5 Multiphase Menon Score

Eine weitere Möglichkeit der Evaluation des Kollateralisierungsstatus bietet die Analyse mehrphasiger CT-Angiographien unter Verwendung des Multiphasen-Scores (Menon et al. 2015b). Ähnlich zu dem Bewertungssystem für einphasige Rekonstruktionen erfasst eine Skala von sechs Punkten (null bis fünf) die Füllung bzw. verzögerte Füllung pialer Gefäße,

separat im anterioren und posterioren Territorium (ACA-ACM und ACM-ACP). Der maximal zu erreichende Punktwert beträgt auch hier zehn, bei normaler oder in Relation zur Gegenseite vermehrter Prominenz der pialen Gefäße im ischämischen Territorium sowie nicht verzögerter Füllung. Tabelle 4 veranschaulicht das Bewertungssystem, welches im Folgenden als mp-Menon-Score aufgeführt ist (*Multiphase Menon Score*, dt. Multiphasenbewertungssystem nach Menon).

Tabelle 4 Singlephase und Multiphase Menon Score (übersetzt und modifiziert nach Menon et al. 2015b)

Score	Singlephase-CT-Angiographie	Multiphase-CT-Angiographie
5	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre erhöhte oder normale Prominenz und Ausdehnung der pialen Gefäße im ischämischen Areal der symptomatischen Hemisphäre	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre keine Verzögerung und erhöhte oder normale Prominenz und Ausdehnung der pialen Gefäße im ischämischen Areal der symptomatischen Hemisphäre
4	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre etwas verminderte Prominenz und Ausdehnung der pialen Gefäße im ischämischen Areal der symptomatischen Hemisphäre	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre verzögerte Füllung in einer Phase, Prominenz und Ausdehnung sind aber vergleichbar
3	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre moderat reduzierte Prominenz und Ausdehnung der pialen Gefäße im ischämischen Areal der symptomatischen Hemisphäre	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre verzögerte Füllung peripherer Gefäße in zwei Phasen oder Verzögerung in einer Phase und signifikant reduzierte Gefäße im ischämischen Territorium
2	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre verminderte Prominenz und Ausdehnung der pialen Gefäße sowie Areale ohne sichtbare Gefäße im ischämischen Areal der symptomatischen Hemisphäre	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre verzögerte Füllung peripherer Gefäße in zwei Phasen und reduzierte Prominenz und Ausdehnung oder Verzögerung in einer Phase und einige Regionen ohne sichtbare Gefäße im ischämischen Territorium
1	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre sind nur wenige Gefäße im Gebiet des Gefäßverschlusses sichtbar	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre nur wenige Gefäße in jeder Phase im Areal des Gefäßverschlusses
0	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre kein Nachweis von Gefäßen im ischämischen Areal	Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre keine sichtbaren Gefäße in jeder Phase innerhalb des ischämischen Areals

### 2.4.6 Modified Multiphase Menon Score

Eine modifizierte Variante des Multiphasen-Scores dient der Bewertung zweiphasiger CT-Angiographien (Psychogios et al. 2017b). Erneut wird der Kollateralisierungsstatus anhand einer Skala von null bis maximal fünf Punkten festgestellt, jeweils separat für das anteriore und das posteriore Territorium. Der Maximalwert beträgt auch hier zehn, im ungünstigsten Fall werden null Punkte erreicht (s. Tabelle 5). Im Folgenden wird für dieses Bewertungssystem die Abkürzung mod-mp-Menon-Score verwendet (*Modified Multiphase Menon Score*, dt. modifiziertes Multiphasenbewertungssystem nach Menon).

Tabelle 5 Modified Multiphase Menon Score (übersetzt und modifiziert nach Psychogios et al. 2017b)

Score	Mod-mpCTA
5	Keine Verzögerung und normale oder erhöhte Prominenz pialer Gefäße/normale Ausdehnung im ischämischen Territorium der symptomatischen Hemisphäre
4	Verzögerte Füllung der peripheren Gefäße, aber Prominenz und Ausdehnung sind vergleichbar
3	Verzögerte Füllung der peripheren Gefäße sowie deutlich verminderte Anzahl der Gefäße im ischämischen Areal
2	Verzögerte Füllung der peripheren Gefäße sowie verminderte Prominenz und Ausdehnung, zudem einige ischämische Areale ohne sichtbare Gefäße
1	Nur wenige sichtbare Gefäße innerhalb des Territoriums des Gefäßverschlusses
0	Keine sichtbaren Gefäße innerhalb des ischämischen Territoriums

### 2.4.7 rLMC-Score

Die Bewertung der Einzelphasen-CTA wurde sowohl mit dem bereits für die tMIP verwendeten sp-Menon-Score, als auch unter Gebrauch des regionalen leptomeningealen Kollateralscores für CT-Angiographien (rLMC, engl. *regional leptomeningeal collateral score*) durchgeführt. Der rLMC-Score umfasst maximal 20 Punkte und basiert auf der Betrachtung der pialen und lentikulostriatalen Arterien in den sechs ASPECTS-Regionen (M1-M6) sowie zusätzlich dem parasagittalen Territorium der A. cerebri anterior und den Basalganglien. Für jede Region kann entsprechend dem Ausmaß der kontrastierten Arterien ein Wert von null bis zwei Punkten vergeben werden (null: keine pialen Arterien sichtbar; eins: weniger prominente Arterien; zwei: gleiches Ausmaß oder prominentere arterielle Kontrastierung; jeweils vergleichend mit der gegenüberliegenden Hemisphäre betrachtet). Arterien in der Sylvischen Fissur erhalten dabei grundsätzlich höhere Punktwerte (null, zwei oder vier).

Diese Gefäße weisen die größte Entfernung zu den leptomeningealen Anastomosen der ACM zur ACA bzw. der ACM zur ACP auf, weshalb eine Kontrastierung hier als starker Indikator für ein solide ausgebildetes Netzwerk von Kollateralen mit effektivem retrogradem Blutfluss gilt. Ein hoher rLMC-Wert weist auf einen guten Kollateralisierungsstatus hin (Menon et al. 2011).

Die verwendeten Scores sind zusammenfassend in Abbildung 2 dargestellt.

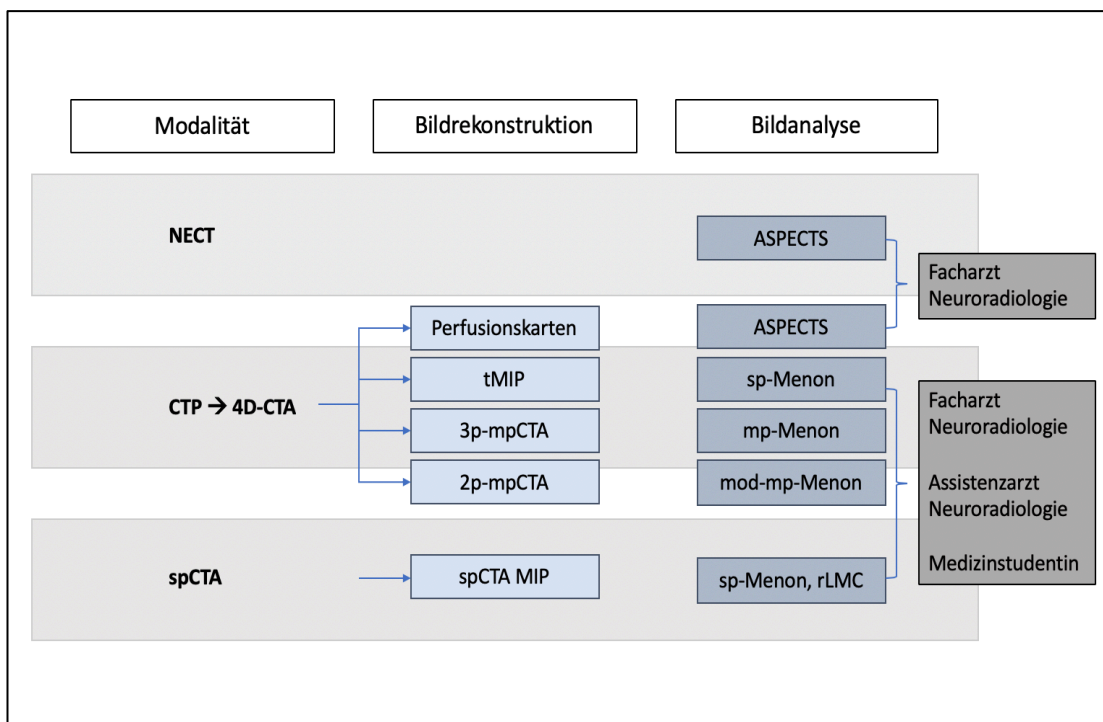


Abbildung 2: Schematische Übersicht der Bilddatenerhebung und -analyse

#### 2.4.8 Exemplarische Darstellung zur Analyse der kollateralen Zirkulation

Beispielhaft erfolgt die Darstellung zweier Patienten in Abbildung 3, welche im Rahmen eines Verschlusses der linken, distalen ACI unterschiedlich ausgeprägte Kollateralgefäße aufweisen (Patient 1: obere Reihe, A-D; Patient 2: untere Reihe, E-H).



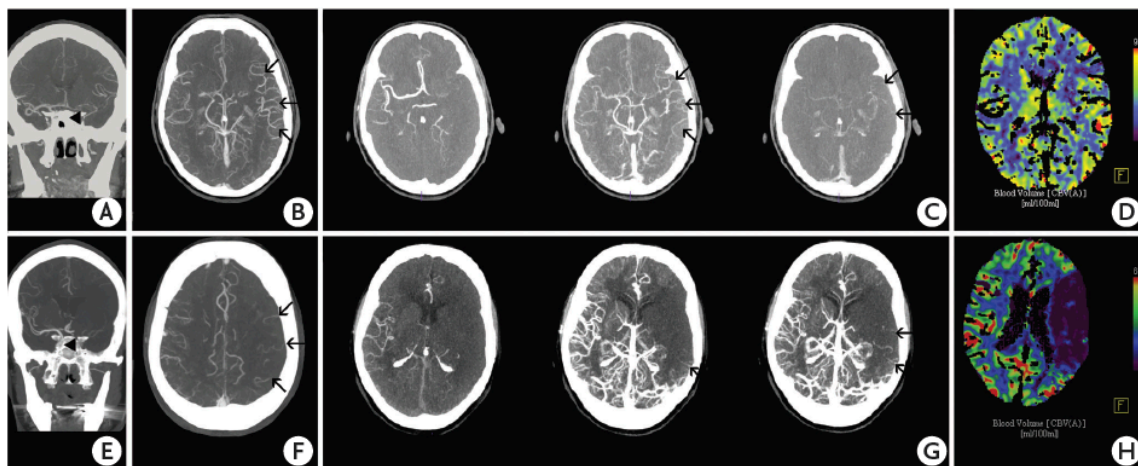


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung des Kollateralstatus bei Verschluss der Arteria carotis interna links

In der koronaren Rekonstruktion der spCTA bildet sich der jeweils distal gelegene Verschluss der linken ACI ab (A; E). Die Evaluation des Kollateralflusses in der spCTA erfolgte unter Verwendung des sp-Menon-Scores (Menon et al. 2015a). Verglichen mit der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre zeigt Patient 1 erhöhte Prominenz und Ausdehnung an Kollateralen in der symptomatischen Hemisphäre, welche mit einem Score von zehn bewertet wurden (Pfeile in B). Hingegen lassen sich im betroffenen Territorium von Patient 2, verglichen mit der kontralateralen Region, nur wenige periphere Gefäße abgrenzen, beurteilt mit einem Score von zwei (Pfeile in F). Die Analyse wurde zudem an simulierten 2p-mpCTA und 3p-mpCTA vorgenommen. Abgebildet ist beispielhaft die 3p-mpCTA (C; G), deren Auswertung mittels mp-Menon-Score erfolgte (Menon et al. 2015b). Patient 1 zeigt eine verzögerte Füllung der peripheren Gefäße, welche sich jedoch in Prominenz und Ausdehnung identisch zur kontralateralen Hemisphäre abbilden und mit einem Score von acht beurteilt wurden (C). Patient 2 zeigt ebenfalls verzögerte Kollateralfüllung sowie einige Regionen ohne sichtbare Gefäße, was zu einem Score von zwei führte (G). Die CBV-Perfusionskarten wurden mit dem ASPECTS ausgewertet. Dabei weist Patient 1 ein geringes CBV-Defizit im links frontalen Gefäßterritorium der ACM und im Bereich des Nucleus lentiformis auf, bewertet mit einem CBV-ASPECTS von sieben (violett in D). Patient 2 zeigt hingegen ein ausgedehntes CBV-Defizit im gesamten linkshemisphärischen Versorgungsgebiet der ACM (violettes Areal in H, CBV-ASPECTS = 0).

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Zusammenfassung aller erhobenen Daten erfolgte in Microsoft Excel. Mittels der MedCalc Statistical Software, Version 17.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien; <http://www.medcalc.org>; 2017) sowie SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) wurde die Datenanalyse und statistische Auswertung unternommen. Die Ausgangswerte wurden deskriptiv analysiert. Da alle metrischen Variablen einer schiefen Verteilung folgten, wurden als deskriptive Methoden sowohl für diese als auch für ordinale Variablen Medianwerte und Quartile (Quartilsabstand) berechnet. Für binäre Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt.

Die Ergebnisse der Kollateralbewertungssysteme angewendet durch den Facharzt für Neuroradiologie wurden als Maßstab für alle Vergleichsanalysen sowie für die Analysen der klinischen Ergebnisse genutzt. Der Spearmans-Rangkorrelationskoeffizient ermöglichte die Evaluation, inwieweit Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Kollateralbewertungssystemen untereinander sowie im Vergleich zum CBV-ASPECT Score bestehen. In Abhängigkeit von der Schwere des Perfusionsdefizites wurde eine Trichotomisierung des Patientenkollektivs unternommen (CBV-ASPECTS: 0-4; 5-7; 8-10). Die Kollateralscores dieser Gruppen wurden unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Test verglichen. Mithilfe des Mann-Whitney-Tests erfolgte ein paarweiser Vergleich.

Darüber hinaus wurde eine Dichotomisierung der untersuchten Patienten vorgenommen. Entsprechend dem klinischen Ergebnis nach drei Monaten, gemessen anhand der mRS (90-Tage mRS), wurden Gruppierungen mit günstigem und ungünstigem Behandlungsergebnis einander gegenübergestellt. Dabei galten Werte von  $mRS \leq 2$  als günstiges klinisches Ergebnis,  $mRS > 2$  als ungünstiger Ausgang. Konnte die mRS nach drei Monaten nicht ermittelt werden, so galt der Wert bei Entlassung als Ersatz an dieser Stelle. Diese beiden unabhängigen Gruppen mit günstigem und ungünstigem klinischen Resultat wurden hinsichtlich metrischer und ordinärer Variablen unter Verwendung des Mann-Whitney-Tests verglichen. Der Vergleich bezüglich binärer Variablen erfolgte mittels des Chi-Square-Tests oder des Fisher's-exact-Tests.

Eine weitere Dichotomisierung sollte die Sensitivität der Ergebnisse überprüfen. Das klinische Endergebnis, gemessen an der mRS nach drei Monaten, diente erneut als Orientierung. Jedoch wurde die Auswahl enger gefasst. Als günstige Resultate galten mRS-Werte von null bis eins, jedes Ergebnis mit Werten der  $mRS \geq 2$  entsprach in diesem Fall einem ungünstigen Ausgang. Auf diese Weise wurden alle Analysen wiederholt.

Aufgrund von Kollinearität zwischen den individuellen Werten der CT-Perfusion sowie zwischen den individuellen Kollateralscores wurden zwei Modelle der multiplen logistischen Regression mit Rückwärtselimination verwendet um unabhängig voneinander relevante CTP-Werte und einen Kollateralscore auszuwählen. Die auf diese Weise ermittelten Scores wurden einem Modell der multiplen Regression unterzogen, wobei alle klinischen und demographischen Variablen einbezogen wurde. So wurden Unterschiede in der univariaten Analyse aufgezeigt ( $p < 0,2$ ). Durch rückwärtsgerichtete Selektion konnte das endgültige Modell erstellt werden. Ausgewählte Variablen (Kollateralbewertungssysteme, CBV-ASPECTS,  $\Delta$ CBV-CBF) wurden mittels Grenzwertoptimierungskurvenanalyse (ROC, *receiver operating characteristic*, dt. Operationscharakteristik eines Beobachters) bezüglich eines guten funktionellen Ergebnisses (90-Tage mRS  $\leq 2$ ) getestet. Berechnet wurden Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV, engl. *positive predictive value*) und negativer prädiktiver Wert (NPV, engl. *negative predictive value*) sowie das beidseitige 95-%-Konfidenzintervall (KI) für die Grenzwerte, definiert durch den Youden-Index. Die statistische Übereinstimmung zwischen den Untersuchern wurde durch Fleiss K ermittelt. Aufgrund multipler Vergleiche und entsprechender Multiplizität der Aussagen sind alle  $p$ -Werte nur zur besseren Veranschaulichung angegeben ohne Anspruch auf Signifikanz.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Die Zahl der ursprünglich untersuchten Grundgesamtheit betrug 150 Schlaganfallpatienten. Davon erfüllten 102 Patienten die Einschlusskriterien. In 48 Fällen lag entweder eine inkomplette Bildgebung, ausgedehnte Bewegungsartefakte und damit verbunden die Unmöglichkeit einer aussagekräftigen Beurteilung oder eine unvollständige Darstellung der intrakraniellen Arterien, entweder in der CT-Angiographie oder der CT-Perfusion, vor. Weiblichen Geschlechts waren 54 der eingeschlossenen Patienten (53 %). Das mittlere Alter betrug 72 Jahre. Zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung betrug der mediane NIHSS 16 (Interquartilsabstand 9-20). Entsprechend dem klinischen Gesamtergebnis (90-Tage mRS) wurde eine Dichotomisierung des Patientenkollektivs vorgenommen mit Gegenüberstellung von einer Subgruppe mit mRS-Werten von 0-2 im Vergleich zu einer Gruppe mit mRS-Werten von 3-6. Ein gutes Endergebnis mit funktioneller Unabhängigkeit (90-Tage mRS  $\leq$  2) wiesen dabei 40 Patienten auf (39 %). Im Falle eines guten Ergebnisses lag bei Klinikeinweisung eine weniger ausgeprägte neurologische Symptomatik vor als bei einem ungünstigen Ergebnis (medianer NIHSS 14,5 vs. 18;  $p = 0,02$ ). Darüber hinaus konnte der Vergleich der Basischarakteristika zeigen, dass ein jüngeres Lebensalter zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses mit einem deutlich besseren Resultat verbunden war (mRS  $\leq$  2: 66 Jahre; mRS  $>$  2: 78 Jahre;  $p < 0,01$ ).

Insgesamt konnte in bis zu drei Viertel der Fälle eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung nachgewiesen werden. Patienten mit günstigem klinischen Ausgang präsentierten diese bedeutend seltener (60 % gegenüber 85,5 %;  $p < 0,01$ ). Ebenso fiel die periphere arterielle Verschlusskrankheit in dieser Gruppe weniger häufig auf (2,6 % gegenüber 11,5 %;  $p = 0,14$ ). Hyperlipidämie (47,5 % gegenüber 39,3 %;  $p = 0,42$ ) und Diabetes mellitus (20,5 % gegenüber 26,2 %;  $p = 0,51$ ) waren in beiden Gruppen häufig als Komorbiditäten zu erfassen.

Dem symptomatischen ischämischen Schlaganfall lag in der überwiegenden Zahl der Fälle ein kardioembolisches Ereignis zugrunde (52,5 %). In weiteren 12,5 % des Patientenkollektivs konnte ätiologisch ebenfalls primär eine Embolie gefunden werden, jedoch ohne deren Ursache zu kennen (ESUS, *embolic stroke of undetermined source*, dt. embolischer Schlaganfall

mit unbekannter Emboliequelle). Lediglich mit einer Häufigkeit von rund 7 % waren arteriosklerotische Veränderungen ausschlaggebend für das Schlaganfallereignis. In knapp einem Viertel der untersuchten Patienten (23 %) konnte die Ursache nicht exakt definiert werden. Eine Abhängigkeit des klinischen Ausgangs von der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls konnte nicht gezeigt werden. So wiesen die unterschiedlichen Schlaganfallursachen keine deutlichen Häufigkeitsunterschiede zwischen der Gruppe mit gutem und der mit ungünstigem klinischen Ergebnis auf.

Die ACM bildete die häufigste Lokalisation für einen Gefäßverschluss. Der Prozentsatz eines akuten Mediainfarktes in Relation zu proximalen oder distalen Verschlüssen der ACI lag jedoch in der Patientengruppe mit gutem Ergebnis bedeutend höher (mRS  $\leq$  2: 87,5 %) als in der Gruppe mit schlechtem Behandlungsergebnis (mRS  $>$  2: 67,7 %;  $p = 0,03$ ).

Der Zeitraum zwischen dem Einsetzen der Symptomatik bis zur Einweisung ins Krankenhaus zeigte ebenfalls Unterschiede in den beiden betrachteten Gruppen auf. So belief sich die mediane Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Eintreffen in der Klinik auf 102 Minuten im Falle eines ungünstigen Ergebnisses. In der Patientengruppe mit günstigem klinischen Ergebnis kam es mit einer medianen Zeitverzögerung von 75 Minuten nach Symptombeginn zur Klinikeinweisung ( $p = 0,1$ ). Eine Ergebnisübersicht findet sich in Tabelle 6. Die aufgeführten Werte sind als Median (Interquartilsabstand) oder Prozentzahl (%) angegeben.

Tabelle 6: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

<b>Charakteristik</b>	<b>Patienten mit gutem Ergebnis (90-Tage mRS ≤ 2) (n = 40)</b>	<b>Patienten mit ungünstigem Ergebnis (90-Tage mRS &gt; 2) (n = 62)</b>	<b>P</b>
Alter (in Jahren)	66 (58-75)	78 (72-81)	<b>&lt; 0,01</b>
Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Klinikweisung (min)	75 (48-118)	102 (64-183)	0,1
Komorbiditäten			
Hyperlipidämie	19 (47,5)	24 (39,3)	0,42
Arterielle Hypertonie	24 (60)	53 (85,5)	<b>&lt; 0,01</b>
Diabetes mellitus	8 (20,5)	16 (26,2)	0,51
pAVK	1 (2,6)	7 (11,5)	0,14
Schlaganfallätiologie			
Arteriosklerose	3 (7,5)	4 (6,7)	1
Kardioembolisch	21 (52,5)	31 (51,7)	1
ESUS	5 (12,5)	7 (11,7)	1
Andere	3 (7,5)	2 (3,3)	0,39
Unbekannt	8 (20)	16 (26,7)	0,48
Klinisch-neurologische Bewertung bei Einweisung			
NIHSS	14,5 (9-18)	18 (12-20)	<b>0,02</b>
mRS	4 (3,5-5)	5 (4-5)	<b>0,01</b>
Lokalisation des Gefäßverschlusses			
Proximale ACI	0 (0)	1 (1,6)	1
Distale ACI	5 (12,5)	19 (30,6)	0,05
ACM	35 (87,5)	42 (67,7)	<b>0,03</b>

### 3.2 NECT-ASPECTS und klinisches Ergebnis

Die Bewertung von frühen Anzeichen einer cerebralen Ischämie in der nativen cCT erfolgte unter Verwendung des ASPECT Scores. Diese initiale Bildgebung demonstrierte bereits Unterschiede in den beiden betrachteten Patientengruppen. Jene mit günstigem Endergebnis offenbarten insgesamt weniger frühe ischämische Veränderungen als Patienten mit ungünstigem klinischen Resultat (NECT-ASPECTS 9 gegenüber 8;  $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse können anhand der Tabelle 7 nachvollzogen werden.

### 3.3 CT-Perfusion und klinisches Ergebnis

Die Auswertung der CT-Perfusionsdaten als Teil der multimodalen Bildgebung in der Verdachtsdiagnose des akuten ischämischen Schlaganfalls geschah ebenfalls unter Verwendung von ASPECT Scores. Unter den betrachteten Parametern konnten jeweils höhere mediane

ASPECT Scores für das CBV, die TTD und die MTT mit einem günstigen klinischen Ergebnis assoziiert werden. So wiesen Patienten mit einem Wert der 90-Tage mRS  $\leq 2$  gegenüber dem Patientenkollektiv mit ungünstigem Ausgang (90-Tage mRS  $> 2$ ) einen medianen CBV-ASPECTS von 8 (vs. 7;  $p < 0,01$ ), einen medianen TTD-ASPECTS von 2,5 (vs. 1;  $p < 0,01$ ) und einen medianen MTT-ASPECTS von 3 (vs. 1,5;  $p < 0,01$ ) auf. Die Ergebnisübersicht ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Korrelation von nativer CT und CTP mit klinischem Ergebnis

Charakteristik	Patienten mit gutem Ergebnis (90-Tage mRS $\leq 2$ ) (n = 40)	Patienten mit ungünstigem Ergebnis (90-Tage mRS $> 2$ ) (n = 62)	<i>P</i>
NECT-ASPECTS	9 (8-9)	8 (7-9)	<b>&lt; 0,01</b>
CTP			
CBV-ASPECTS	8 (7-9)	7 (5-8)	<b>&lt; 0,01</b>
CBF-ASPECTS	4 (2-5)	3 (1-5)	0,06
TTD-ASPECTS	2,5 (1-4)	1 (0-3)	<b>&lt; 0,01</b>
MTT-ASPECTS	3 (2-4)	1,5 (0-3)	<b>&lt; 0,01</b>
$\Delta$ (CBV-CBF)-ASPECTS	4 (2,5-5)	3 (1-4)	<b>0,04</b>
$\Delta$ (CBV-TTD)-ASPECTS	5 (4-6)	4 (3-6)	0,11
$\Delta$ (CBV-MTT)-ASPECTS	5 (4-6)	4 (3-6)	0,18

### 3.4 Korrelation der Kollateralbewertungssysteme mit dem klinischen Ergebnis

Zur Evaluation unterschiedlicher Kollateralbewertungssysteme hinsichtlich einer möglichen Vorhersagefähigkeit des klinischen Behandlungsergebnisses nach erfolgter mechanischer Thrombektomie wurden vier Scores untersucht, welche in Tabelle 8 aufgeführt sind. Für alle Einzelphasenbewertungssysteme konnte die Gegenüberstellung der beiden betrachteten Patientengruppen mit gutem und ungünstigem Ergebnis jeweils höhere Werte im Falle eines guten klinischen Ausgangs aufzeigen. So erreichten Patienten mit gutem Endergebnis einen medianen rLMC-Wert von 14 (gegenüber 12;  $p < 0,01$ ) und Werte des Einzelphasensystems von jeweils 8 (gegenüber 6;  $p < 0,01$ ) in der CT-Angiographie und 9 (gegenüber 7;  $p = 0,01$ ) in den rekonstruierten tMIP. Für die verwendeten Multiphasenbewertungssysteme gelang keine Darstellung relevanter Unterschiede hinsichtlich des klinischen Endergebnisses (mp-Menon: 7 vs. 7,  $p = 0,05$ ; mod-mp-Menon: 7 vs. 7,  $p = 0,13$ ).

Tabelle 8: Kollateralscores und klinisches Ergebnis

<b>Kollateralscore</b>	<b>Patienten mit gutem Ergebnis (90-Tage mRS <math>\leq</math> 2) (n = 40)</b>	<b>Patienten mit ungünstigem Ergebnis (90-Tage mRS <math>&gt;</math> 2) (n = 62)</b>	<b><i>P</i></b>
rLMC-Score	14 (12-16)	12 (10-14)	<b>&lt; 0,01</b>
sp-Menon-Score (CTA)	8 (6-9)	6 (4-8)	<b>&lt; 0,01</b>
sp-Menon-Score (tMIP)	9 (7-9)	7 (6-8)	<b>0,01</b>
mp-Menon-Score	7 (6-8)	7 (5-8)	0,05
mod-mp-Menon-Score	7 (6-8)	7 (6-8)	0,13

### 3.5 Vergleichende Betrachtung aller Ergebnisse nach Änderung der Grenzwertdefinition

Unter Betrachtung des klinischen Ergebnisses wurde eine weitere Einteilung des Patientenkollektivs vorgenommen. Der Grenzwert zur Beurteilung eines Endergebnisses als ein gutes Ergebnis wurde auf Werte der 90-Tage mRS  $\leq$  1 festgelegt, die Beurteilung als ungünstiges Ergebnis erfolgte entsprechend ab 90-Tage mRS  $\geq$  2. Sämtliche Ergebnisse gestalteten sich nahezu identisch. Da die Unterschiede vernachlässigbar klein ausfielen, kam für alle weiteren Analysen ausschließlich die initiale Dichotomisierung in Subgruppen mit Werten der mRS  $\leq$  2 gegenüber mRS  $>$  2 zur Anwendung. Tabelle 9 bildet eine Ergebnisübersicht nach Änderung der Grenzwerte ab. Die aufgeführten Werte sind als Median (Interquartilsabstand) oder Prozentzahl (%) angegeben.

Das klinische Endergebnis wird im Folgenden ab mRS  $\leq$  2 als ein Gutes angesehen, ab mRS  $>$  2 liegt ein ungünstiges Ergebnis vor.



Tabelle 9: Charakteristika des Patientenkollektivs nach veränderter Grenzwertdefinition.

<b>Charakteristik</b>	<b>Patienten mit gutem Ergebnis (90-Tage mRS ≤ 1) (n = 33)</b>	<b>Patienten mit ungünstigem Ergebnis (90-Tage mRS ≥ 2) (n = 69)</b>	<b>P</b>
Alter (in Jahren)	67 (58-76)	77 (68-81)	<b>&lt; 0,0,1</b>
Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Klinikeinweisung (min)	75 (51-107)	98 (60-177)	0,2
Komorbiditäten			
Hyperlipidämie	17 (51,5)	26 (38,2)	0,28
Arterielle Hypertonie	20 (60,6)	57 (82,6)	<b>0,03</b>
Diabetes mellitus	7 (21,9)	17 (25)	0,81
pAVK	1 (3)	7 (10,4)	0,27
Schlaganfallätiologie			
Arteriosklerose	2 (6,1)	5 (7,5)	1
Kardioembolisch	18 (54,5)	34 (50,7)	0,83
ESUS	4 (12,1)	8 (11,9)	1
Andere	3 (9,1)	2 (3)	0,33
Unbekannt	6 (18,2)	18 (26,9)	0,46
Klinisch-neurologische Bewertung bei Einweisung			
NIHSS	13 (8,8-17,3)	18 (12-20)	<b>0,03</b>
mRS	4 (3-5)	5 (4-5)	<b>0,01</b>
Lokalisation des Gefäßverschlusses			
Proximale ACI	0 (0)	1 (1,4)	1
Distale ACI	3 (9,1)	21 (30,4)	<b>0,03</b>
ACM	30 (90,9)	47 (68,1)	<b>0,01</b>
Bildgebende Bewertung			
NECT-ASPECTS	9 (8-9,3)	8 (7-9)	<b>&lt; 0,01</b>
CTP			
CBV-ASPECTS	8 (7-9)	7 (5-8)	<b>&lt; 0,01</b>
CBF-ASPECTS	4 (2,8-5)	3 (1-5)	0,05
TTD-ASPECTS	3 (1-4)	1 (0-3)	<b>&lt; 0,01</b>
MTT-ASPECTS	3 (2-5)	2 (0,8-3)	<b>&lt; 0,01</b>
Δ(CBV-CBF)-ASPECTS	3 (2,8-5,3)	3 (1,8-4)	0,08
Δ(CBV-TTD)-ASPECTS	5 (4-6)	4 (3-6)	0,17
Δ(CBV-MTT)-ASPECTS	5 (4-6)	4 (3-6)	0,19
Kollateralen			
rLMC-Score	15 (12-16)	12,5 (10-14)	<b>&lt; 0,01</b>
sp-Menon-Score (CTA)	8 (6-9)	6 (4,8-8)	<b>&lt; 0,01</b>
sp-Menon-Score (tMIP)	8,5 (7-9)	7 (6-8)	<b>&lt; 0,01</b>
mp-Menon-Score	7 (6-8)	7 (5-8)	<b>0,03</b>
mod-mp-Menon-Score	7,5 (6-8)	7 (6-8)	0,06

### 3.6 Vergleich der Kollateralbewertungssysteme untereinander

Die vergleichende Betrachtung mehrerer Kollateralbewertungssysteme erfolgte zur Evaluation der Korrelation untereinander sowie in Relation zum CBV-ASPECTS. In früheren Arbeiten konnte ermittelt werden, dass dieser Parameter eine gute Abschätzung des klinischen Ergebnisses ermöglicht (Psychogios et al. 2013). Alle getesteten Kollateralscores stehen in positiver Relation zueinander sowie auch zum CBV-ASPECTS (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient,  $r$ , zwischen 0,56 und 0,78). Dabei konnten die besten Korrelationen zwischen dem sp-Menon-Score, erhoben an Daten der spCTA, und dem rLMC-Score ( $r = 0,83$ ; 95 % KI: 0,76-0,88) sowie auch zwischen dem sp-Menon-Score erhoben an tMIP aus Daten der 4D-CTA und dem mp-Menon-Score ( $r = 0,73$ ; 95 % KI: 0,62 bis 0,81) gezeigt werden. Entsprechend der Schwere des Perfusionsdefizits wurde eine Dreiteilung des Patientenkollektivs unternommen (CBV-ASPECTS 0-4; 5-7; 8-10) und die vier Kollateralscores zwischen diesen drei Gruppen verglichen. Die Ergebnisse sind der Abbildung 4 zu entnehmen. Auf diese Weise konnten relevante Unterschiede für alle vergleichenden Betrachtungen aufgezeigt werden (jeweils  $p < 0,01$ ).

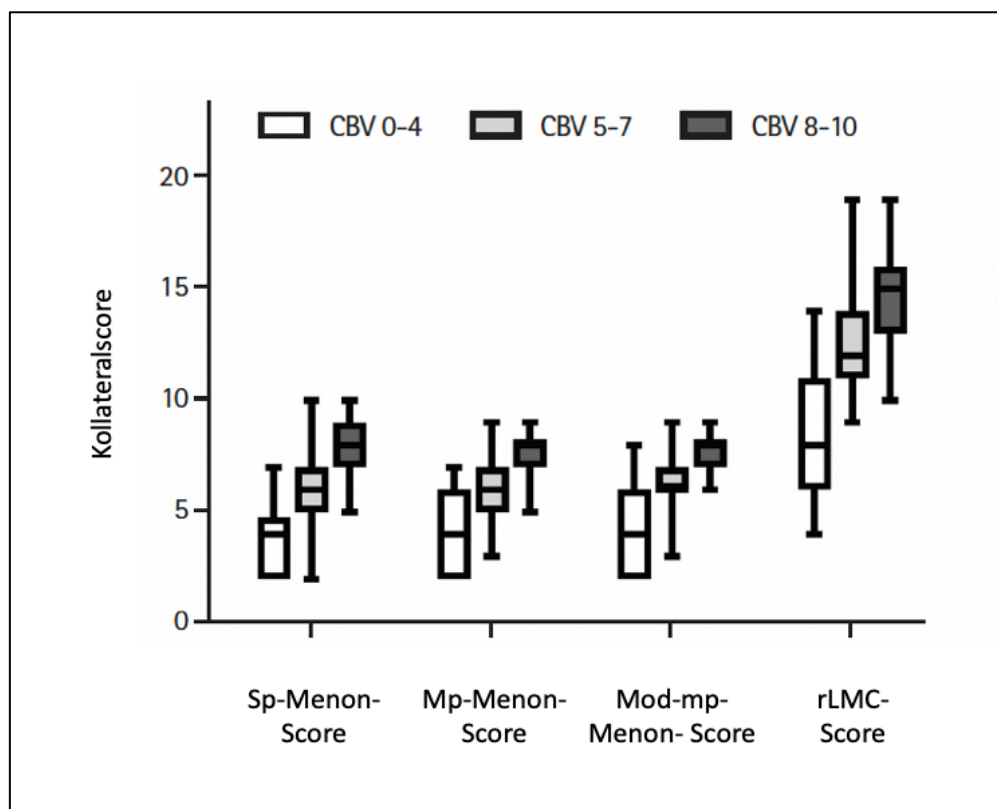


Abbildung 4: Kollateralscores nach Dreiteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Schwere des Perfusionsdefizits (CBV)

### 3.7 Logistische Regression mit Rückwärtselimination

Die rückwärtsgerichtete Selektion sollte relevante CTP-Werte und einen Kollateralscore identifizieren, welche die stärkste Assoziation zum klinischen Endergebnis aufweisen. Der sp-Menon-Score, erhoben an Daten der spCTA, erwies sich als stärkster Parameter unter den Kollateralbewertungssystemen (Odds Ratio, OR: 1,55; 95 % KI: 1,17-2,05). Unter den Variablen der CT-Perfusion hatte der CBV-ASPECTS die größte Bedeutung für das klinische Endergebnis (OR: 1,73; 95 % KI: 1,27-2,35). Das Patientenalter sowie der CBV-ASPECTS erwiesen sich im endgültigen Modell als signifikante Faktoren zur Vorhersage des Endergebnisses. Dabei nimmt die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Ergebnisses mit steigendem Alter ab (OR: 0,93; 95 % KI: 0,89-0,97). Je höher die Werte des CBV-ASPECTS, umso eher kann ein gutes klinisches Behandlungsergebnis angenommen werden (OR: 1,74; 95 % KI: 1,21-2,49). Darüber hinaus werden positive klinische Endergebnisse unwahrscheinlicher, je weiter proximal sich der Gefäßverschluss befindet. Ein Verschluss der distalen ACI kann als prognostisch ungünstig angesehen werden, verglichen mit einem Verschluss des M1-oder M2-Segmentes der ACM (OR: 0,19; 95 % KI: 0,05-0,72). Lediglich in einem Fall dieser Untersuchungen lag eine Okklusion der proximalen ACI vor. Daher wurde von einer vergleichenden Betrachtung mit dem akuten Verschluss der ACM abgesehen.

### 3.8 Grenzwertoptimierungskurvenanalyse

Für die vier Kollateralbewertungssysteme, CBV-ASPECTS und die Differenz  $\Delta(\text{CBV-CBF})$ -ASPECTS erfolgten ROC-Analysen bezüglich eines guten funktionellen Ergebnisses (90-Tage mRS  $\leq 2$ ). Demnach gelang es mit dem sp-Menon-Score, dem CBV-ASPECTS und dem rLMC-Score am besten, ein günstiges von einem ungünstigen klinischen Ergebnis abzugrenzen (sp-Menon-AUC, *area under the curve*, dt. Fläche unter der Kurve: 0,72; 95 % KI: 0,62-0,81; rLMC-AUC: 0,70; 95 % KI: 0,60-0,79; CBV-ASPECTS-AUC: 0,71; 95 % KI: 0,61-0,80). Ab einem Grenzwert  $> 5$  für den sp-Menon-Score belief sich die Sensitivität auf 92,5 %, die Spezifität auf 41,9 %. Bei einer Prävalenz eines positiven klinischen Resultats von 39 % konnte ein PPV bei sp-Menon  $> 5$  von 50,5 %, ein NPV von 89,7 % ermittelt werden. Für einen CBV-ASPECTS-Grenzwert  $> 7$  ergaben die Analysen eine Sensitivität von 62,5 %, eine Spezifität von 69,4 %, einen PPV von 56,6 % und 74,3 % für den NPV. Für rLMC-Werte  $> 13$  betrug die Sensitivität 64,1 %, die Spezifität 64,4 %. Der PPV betrug 53,5 %, der NPV 73,7 %. In der vorliegenden Untersuchung zeigt der sp-Menon-Score verglichen mit den Multiphasenbewertungssystemen eine bessere Eignung bezüglich

einer möglichen prädiktiven Funktion. Die Unterschiede belaufen sich auf Differenzen der AUC-Werte von 0,11 ( $p = 0,03$ ) für den mp-Menon-Score und 0,13 ( $p = 0,01$ ) für den mod-mp-Menon-Score. Zwischen dem sp-Menon-Score und dem rLMC-Score konnte kein relevanter Unterschied ermittelt werden. Die Differenzen der AUC-Werte betragen in diesem Fall 0,02 ( $p = 0,55$ ). In Tabelle 10 und Abbildung 5 sind die Ergebnisse der ROC-Analysen dargestellt.

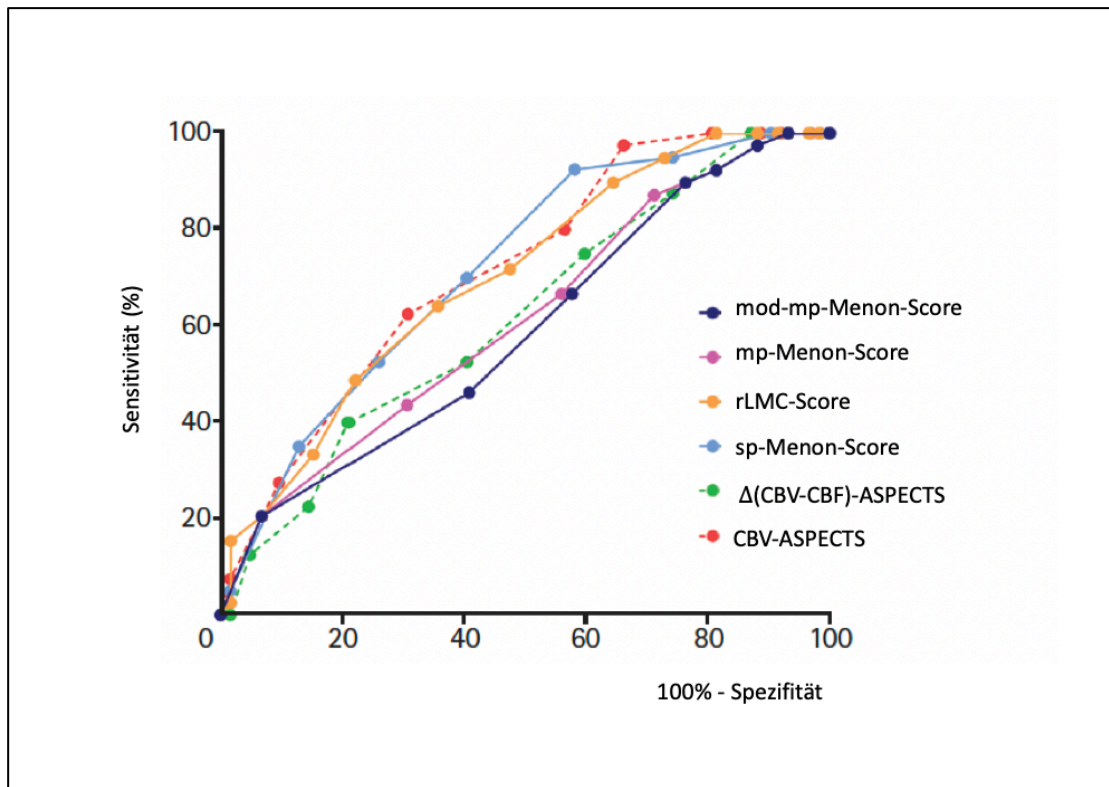


Abbildung 5: Vergleich der ROC-Analysen von Kollateralscores und Perfusionsparametern hinsichtlich eines günstigen Ergebnisses (90-Tage mRS  $\leq 2$ )

Tabelle 10: Kriterienwerte und Koordinaten der Grenzwertoptimierungskurve

Kriterium	AUC	95 % KI	Youden Index	Assoziiertes Kriterium	Sensitivität (%)	95 % KI	Spezifität (%)	95 % KI	PPV	95 % KI	NPV	95 % KI
sp-Menon (CTA)	0,72	0,62-0,81	0,34	> 5	92,5	79,6-98,4	41,9	29,5-55,2	50,5	44,7-56,2	89,7	73,9-96,4
rLMC	0,70	0,60-0,79	0,29	> 13	64,1	47,2-78,8	64,4	50,9-76,4	53,5	43,2-63,6	73,7	63,9-81,6
mp-Menon	0,61	0,51-0,71	0,16	> 5	87,2	72,6-95,7	28,8	17,8-42,1	43,9	39,0-48,9	77,9	58,6-89,7
mod-mp-Menon	0,59	0,49-0,69	0,14	> 8	20,5	9,3-36,5	93,2	83,5-98,1	65,9	38,5-85,7	64,7	60,7-68,6
CBV-ASPECTS	0,71	0,61-0,80	0,32	> 7	89,7	75,8-97,1	23,7	13,6-36,6	42,9	38,6-47,3	78,3	56,2-91,1
$\Delta$ (CBV-CBF)-ASPECTS	0,62	0,53-0,71	0,19	> 4	62,5	45,8-77,3	69,4	56,3-80,4	56,6	45,5-67,0	74,3	65,2-81,7
					40,0	24,9-56,7	79,0	66,8-88,3	54,9	39,7-69,3	67,3	60,8-73,2

\* Für das Kriterium mod-mp-Menon-Score > 5 wurden zusätzliche Werte und Koordinaten bestimmt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit dem sp-Menon-Score und dem mp-Menon-Score zu erhalten.

### 3.9 Untersucherübereinstimmung

Eine Einschätzung der Übereinstimmung zwischen den bewertenden Personen und das Ausmaß der Unabhängigkeit der gemessenen Ergebnisse vom jeweiligen Untersucher wurden mit der Untersucherübereinstimmung ermittelt. Zwischen den beiden Neuroradiologen erwies sich die Übereinstimmung für alle angewendeten Kollateralbewertungssysteme als sehr gut. Die ermittelten Fleiss-kappa-Werte ( $\kappa$ ) für die einzelnen Kollateralscores betragen für den rLMC-Score  $\kappa = 0,96$ ; 95 % KI: 0,94-0,98; für den sp-Menon-Score  $\kappa = 0,89$ ; 95 % KI: 0,84-0,94; im Fall des mp-Menon-Scores  $\kappa = 0,94$ ; 95 % KI: 0,91-0,97 und für den mod-mp-Menon-Score  $\kappa = 0,90$ ; 95 % KI: 0,86-0,95. Zwischen der Medizinstudentin und den bewertenden Neuroradiologen konnte lediglich eine moderate Übereinstimmung gezeigt werden.

## 4 Diskussion

Im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfallereignisses beeinflusst die prognostische Einschätzung des klinischen Endergebnisses die Wahl der therapeutischen Strategie maßgeblich. Das Ausmaß des irreversibel geschädigten Hirnparenchyms, der Anteil an potentiell zu rettendem Hirngewebe und die Ausdehnung der Penumbra geben Anhaltspunkte, inwiefern ein beeinträchtigendes neurologisches Defizit resultieren kann. Für eine adäquate individuelle Therapieentscheidung besteht jedoch weiterhin Optimierungsbedarf. Das Ausmaß der leptomenigealen Kollateralisierung distal eines arteriellen Gefäßverschlusses ist ausschlaggebend für die Erhaltung des betroffenen Hirnareals und somit ein elementarer Faktor für die Abschätzung der finalen Infarktgröße, des Therapieansprechens und des klinischen Behandlungsergebnisses (Maas et al. 2009; Lima et al. 2010; Bang et al. 2011). Bei Auftreten eines akuten Verschlusses großer hirnversorgender Arterien kann die Vitalität des distal gelegenen Hirnparenchyms durch Kollateralwege erhalten werden. Befindet sich der Gefäßverschluss distal des Circulus Willisii, so können leptomeningeale Umgehungskreisläufe einen ausreichenden Blutfluss und das Überleben des Gewebes ermöglichen (Brozici et al. 2003; Liebeskind 2003; Seyman et al. 2016). Grundlage des leptomeningealen Flusses sind kleinste anastomosierende piale Arteriolen der großen hirnversorgenden Arterien, welche die retrograde Füllung distal einer okkludierten Arterie ermöglichen. Vieles weist darauf hin, dass im Falle eines Verschlusses der großen cerebralen Arterien der Kollateralisierungsstatus das klinische Gesamtergebnis nach mechanischer Thrombektomie beeinflusst (Cuccione et al. 2016). Die genaue Selektion des Patientenkollektivs, welches von einer mechanischen Thrombektomie profitieren kann, gilt als entscheidender Faktor (Campbell et al. 2015b; Furlan 2015). Sowohl die Auswahl der bestmöglichen bildgebenden Methode zur Erhebung des Kollateralstatus als auch die Bewertung der Kollateralisierung an sich sind kontrovers und uneinheitlich. Daher war es Ziel dieser Arbeit, unterschiedliche Modalitäten der Bildgebung sowie mehrere Kollateralbewertungssysteme untereinander zu vergleichen und hinsichtlich ihrer Eignung als Vorhersageparameter, der Korrelation mit dem klinischen Endergebnis sowie der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Bewertern zu testen.

## 4.1 Ergebnisdiskussion

### 4.1.1 Kollateralbewertung hinsichtlich der Prognose des klinischen Ergebnisses

In Übereinstimmung mit vorherigen Arbeiten verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass das Ausmaß der Kollateralisierung bewertet anhand von Daten der CTA ein unabhängiger Prädiktor für das Behandlungsergebnis nach Rekanalisationstherapie ist (Rosenthal et al. 2008; Fanou et al. 2015; Eljovich et al. 2016; Sallustio et al. 2017). In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der sp-Menon-Score sowie auch der rLMC-Score die beste Unterscheidung zwischen einem guten und einem ungünstigen funktionellen Endergebnis ermöglichen. Dabei erwiesen sich diese beiden Bewertungssysteme als genauso gut in der Vorhersage des klinischen Ergebnisses wie der CBV-ASPECTS. In früheren Arbeiten konnte der CBV-ASPECT Score bereits als spezifischer Prädiktor zur Abschätzung des klinischen Ergebnisses nach mechanischer Thrombektomie ermittelt werden (Psychogios et al. 2013; Tsogkas et al. 2016). Die Simulationen der mehrphasigen CT-Angiographien präsentierten sich hingegen weniger gut geeignet als Vorhersageparameter. Diese Erkenntnis korreliert nicht mit vorherigen Arbeiten, in welchen Multiphasensysteme als gute Prädiktoren evaluiert wurden (Menon et al. 2015b; Psychogios et al. 2017b). Möglicherweise kann ein direkter Vergleich hier nicht uneingeschränkt stattfinden. Statt einer wiederholten, dreiphasigen Datenakquisition zur zeitlich aufgelösten Darstellung der Gefäßfüllung, wie beschrieben durch Menon et al. (2015b), wurden in der vorliegenden Arbeit mehrphasige Simulationen konstruiert. Die Basis dieser Simulationen bildeten zeitlich aufgelöste 4D-CTA-Scans, gewonnen aus Daten der CT-Perfusion. Der Informationsgehalt der simulierten multiphasigen CT-Angiographien kann demnach gewisse Differenzen zu dem einer dreizeitigen Akquisitionstechnik aufweisen.

Die höchste Sensitivität zur Vorhersage des klinischen Endergebnisses wies in der vorliegenden Analyse der sp-Menon-Score auf. Zwischen dem rLMC-Score und dem CBV-ASPECTS konnten keine relevanten Unterschiede gezeigt werden. Das deutet darauf hin, dass die Kenntnis des Kollateralisierungsstatus gewonnen aus Daten der spCTA und unter Anwendung des sp-Menon-Score eine hinreichende Vorhersage des klinischen Ergebnisses zulässt und für die therapeutische Entscheidungsfindung im Geschehen des akuten ischämischen Schlaganfalls von Nutzen sein könnte.

Bedacht werden sollte dennoch, dass auch solche Patienten mitunter ein günstiges klinisches Ergebnis erreichten, deren Prognose laut Bewertung mittels sp-Menon-Score für ein schlechtes Behandlungsergebnis sprach. Hinsichtlich der Festlegung des therapeutischen



Regimes sollte dies berücksichtigt werden. Weiterführende Untersuchungen zur Evaluation des Kollateralstatus sind notwendig.

Darüber hinaus kann ein CT-Datensatz nur einen kurzen Moment des cerebralen Gewebestands repräsentieren (Heiss 2000). Eine Untersuchung mittels Einzelphasenprotokoll wie im Falle der spCTA vermag die dynamischen Prozesse im ischämisch geschädigten Hirngewebe nicht zu erfassen. Wiederholte Bildgebungen über einen ausgedehnten Zeitraum können demnach von Vorteil sein.

#### **4.1.2 Kollateralbewertung in der Akutsituation und Untersucherübereinstimmung**

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, ein Bewertungssystem zur Evaluation der Kollateralzirkulation zu ermitteln, welches unkompliziert und zügig in der Akutsituation angewendet werden kann sowie gleichzeitig eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des klinischen Ergebnisses aufweist. Durchschnittlich benötigten die untersuchenden Personen nicht mehr als 20 Sekunden zur Anwendung eines einzelnen Scores. Unabhängig davon, welches der vier Systeme genutzt wurde, war also eine zügige Evaluation möglich. Die Betrachtung der Übereinstimmung zwischen den bewertenden Personen erbrachte überwiegend positive Resultate. Demnach konnte eine sehr gute Untersucherübereinstimmung zwischen den beiden Neuroradiologen ermittelt werden. Dies spricht für die einfache Benutzung der betrachteten Kollateralscores. Hingegen zeigte die Untersucherübereinstimmung zwischen den Neuroradiologen und der Medizinstudentin nur moderate Ergebnisse. Intensive Einarbeitung und Erfahrungswerte in der Auswertung neuroradiologischer Daten können folglich als notwendig betrachtet werden.

#### **4.1.3 Kollateralbewertung als mögliche Alternative zur Perfusionsbildgebung**

Pathophysiologisch repräsentieren sowohl das Ausmaß der Kollateralisierung als auch die Parameter der CT-Perfusion ähnliche Aspekte im Zusammenhang mit der cerebralen Ischämie. Beide zeigen eine Momentaufnahme der hämodynamischen Verhältnisse des Hirngewebes an. Auch in unseren Untersuchungen wies jedes der betrachteten Kollateralbewertungssysteme eine gute Korrelation zum CBV-ASPECT Score auf. Der CBV-ASPECTS hat sich bereits in früheren Arbeiten als geeigneter prognostischer Parameter zur Abschätzung des klinischen Endergebnisses im Rahmen des akuten ischämischen Schlaganfalls erwiesen (Finlayson et al. 2013; Padroni et al. 2016). Dabei sinkt die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Resultats mit abnehmendem CBV-ASPECT Score (Sillanpaa et al. 2012). Insofern bekräftigen die gewonnenen Ergebnisse die Hypothese, dass die routi-

nemäßige Anwendung der Kollateralbewertung in der Patientenselektion zur mechanischen Thrombektomie die Perfusions-CT ersetzen könnte.

Die Perfusionsbildgebung ist in vieler Hinsicht herausfordernd. Zu berücksichtigen ist der mit der zusätzlichen Bildgebung einhergehende Zeitverlust und die entsprechende Verzögerung der Behandlung. Der Perfusionsscan selbst nimmt, je nach Gerätehersteller, nur etwas mehr als eine Minute in Anspruch (Kasasbeh et al. 2016). Im akuten ischämischen Schlaganfall jedoch kommt dem Faktor Zeit enorme Bedeutung zu. So wurde gezeigt, dass die Verzögerung der medikamentösen Thrombolyse um eine Minute gleichzusetzen ist mit einer Verkürzung des Lebens ohne neurologische Beeinträchtigung um einen Tag (Meretoja et al. 2014). Die Verzögerung der endovaskulären Therapie um eine Minute kann durchschnittlich sogar eine Verkürzung des gesunden Lebens um bis zu eine Woche bedeuten (Meretoja et al. 2017). Zudem sind verschiedene Nachbearbeitungsprozesse notwendig, wobei spezielle Perfusionssoftware-Pakete die Fülle an Informationen in farbkodierten Perfusionskarten bündeln. Je nach Software-Anbieter sind deutliche Unterschiede in der Nachbearbeitung vorhanden, so dass bislang kein einheitlicher Standard existiert (Kudo et al. 2010; Austein et al. 2016). Hinsichtlich der Interpretation der Perfusionskarten konnten außerdem Defizite in der Untersucherübereinstimmung gezeigt werden (Hassan et al. 2012). Hinzu kommt eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten, zusätzliche Applikation jodhaltigen Röntgenkontrastmittels sowie die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte aufgrund der längeren Scanzeit (Christensen und Lansberg 2019). All diese Hürden bedingen Unstimmigkeiten in der Frage, inwieweit der Einsatz der CT-Perfusion in der Akutdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls gerechtfertigt werden kann (Liebeskind et al. 2015; Vagal et al. 2016). Zumindest im frühen Zeitfenster, also bis zu sechs Stunden nach Eintreten des Schlaganfallereignisses, sollte leitliniengemäß von einer routinemäßig durchgeführten Perfusionsbildgebung abgesehen werden. Jedoch kann bei insuffizientem Informationsgewinn durch die NECT und CTA, beispielsweise bei Vorliegen ausgedehnter Infarkt-demarkierung, die Entscheidungsfindung durch die CTP erleichtert werden (Powers et al. 2018). Die Notwendigkeit der Perfusionsbildgebung im erweiterten Thrombektomiezeitfenster hingegen wurde durch zwei große Studien eindrücklich belegt, welche einen deutlichen Therapieeffekt der endovaskulären Thrombektomie gegenüber einem konventionellen Behandlungsregime auch weit über sechs Stunden hinaus belegten (Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018). Zentrale Aspekte zur Patientenselektion bildeten die Ermittlung eines *mismatch* in der Bildgebung bzw. eines Missverhältnisses zwischen Bildgebung und klinischem Schweregrad. Konzept der DAWN-Studie (*Clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo*) war das Vorliegen eines *mismatch*

zwischen klinischem Schweregrad und Infarktkern in der CTP oder diffusionsgewichteten MRT, betrachtet wurden Patienten in einem Zeitfenster von sechs bis 24 Stunden nach Schlaganfallereignis (Nogueira et al. 2018). Für die DEFUSE-3-Studie (*Diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution*) wurde das Verhältnis zwischen irreversibel geschädigtem Hirngewebe (Infarktkern) und Penumbra bestimmt, bei einem Großteil der Patienten mittels CT-Perfusion, in ca. einem Viertel der Fälle über diffusions- und perfusionsgewichtete MRT. Patienten in einem Zeitfenster von sechs bis 16 Stunden nach Symptombeginn wurden eingeschlossen (Albers et al. 2018). Beide Studien wurden aufgrund der besseren Wirksamkeit der Thrombektomie vorzeitig abgebrochen. Die eindrucklichen Ergebnisse dieser Arbeiten sind auch in den aktualisierten Leitlinien der *American Heart Association* und *American Stroke Association* berücksichtigt, wobei im erweiterten Zeitfenster von sechs bis 24 Stunden nach Akutereignis oder bei unklarem Zeitfenster (*wake up stroke*) die klare Empfehlung zur Durchführung der Perfusionsbildgebung vorliegt (Powers et al. 2018).

Weiterhin impliziert die vorliegende Arbeit, dass Faktoren wie das Patientenalter sowie die Lokalisation des Gefäßverschlusses prädiktive Funktion haben und für Einschätzungen der endgültigen Infarktausdehnung und des klinischen Ergebnisses berücksichtigt werden können. Je höher das Lebensalter zum Zeitpunkt des akuten Ereignisses und je weiter proximal der Gefäßverschluss gelegen ist, umso weniger wahrscheinlich wird ein gutes Behandlungsergebnis nach Intervention. Diese Resultate gehen einher mit diversen früheren Untersuchungen, welche Lebensalter und Thrombuslokalisation als unabhängige Risikofaktoren bzw. Prädiktoren der Prognose nach akutem Schlaganfall ermittelten (Roger et al. 2012; Saarinen et al. 2012; Saarinen et al. 2014; Boehme et al. 2017). Dennoch vermuten wir, dass in der Akutsituation eine Evaluation des Kollateralstatus anhand von spCTA unter Verwendung des sp-Menon-Scores ausreichend ist, um die Abschätzung einer klinisch erfolgreichen Rekanalisation zu ermöglichen und somit die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung einer mechanischen Thrombektomie zu beeinflussen. Dieser Score wies in unseren Untersuchungen die stärkste Assoziation zum klinischen Endergebnis nach endovaskulärer Therapie auf.

Die initiale multimodale Bildgebung in der Verdachtsdiagnose des akuten ischämischen Schlaganfalls umfasst neben der nativen cCT die nichtinvasive Darstellung der intrakraniellen Gefäße zum Ausschluss bzw. dem Nachweis eines Verschlusses der großen cerebralen Arterien (McTaggart et al. 2017; Diener et al. 2018; Powers et al. 2018). Die Datensätze der CTA sind demnach ohnehin vorhanden und der Evaluation des Kollateralstatus zugäng-

lich. Eine zusätzliche Bildgebung verbunden mit zusätzlichem Zeitaufwand ist nicht notwendig. Im Gegensatz dazu bedeutet die Durchführung der CT-Perfusion jeweils einen weiteren Schritt in der radiologischen Diagnostik, welcher nicht zuletzt mit einem vergleichsweise hohen Arbeits- und Zeitaufwand verbunden ist. Unter Verwendung des Kollateralstatus als Alternative zur Perfusionsbildgebung können die Prozesse der Datenakquisition, komplexen Rekonstruktion sowie der Evaluation von Perfusionskarten vermieden und ein wertvolles Zeitersparnis im gesamten Patientenmanagement vom Moment der Klinikaufnahme bis zur definitiven Behandlung erzielt werden.

## 4.2 Kollateralen in Singlephase- und Multiphase-Datensätzen

Die exakte Bewertung der Kollateralzirkulation stellt gegenwärtig die zentrale Frage vieler Untersuchungen dar. Zahlreiche Kriterien der Bildgebung wurden entwickelt, um den Kollateralstatus abzuschätzen sowie dessen Einfluss auf die Prognose von Schlaganfallpatienten zu ermitteln. Aktuell existiert kein generelles Einverständnis darüber, inwieweit ein optimales Bewertungssystem ausgehend von einer nicht-invasiven Bildgebung geschaffen werden kann. Die Reliabilität, Signifikanz und Praktikabilität in der Akutsituation sowie der prädiktive Wert gegenwärtig vorhandener Scores bedürfen weiterer Überprüfung (Liu et al. 2018). Der Fokus vieler Studien richtet sich derzeit auf die Betrachtung bildgebender Methoden wie der CTA mit Einzel- und Multiphasenakquisitionsprotokollen, CT-Perfusion sowie MRT. Menon et al. (2015b) erarbeiteten einen Score zur Evaluation des Kollateralstatus an Multiphasenprotokollen, um das Defizit der nicht vorhandenen zeitlichen Auflösung einer einphasigen Untersuchung auszugleichen. Die fehlende zeitliche Komponente birgt mitunter das Risiko, das Ausmaß leptomeningealer Kollateralisierung falsch zu interpretieren und eine Über- oder Unterbewertung des Gefäßstatus vorzunehmen. Sie konnten zeigen, dass dieser Score eine etwas bessere Einschätzung des klinischen Ergebnisses zuließ als Bewertungssysteme auf der Basis von CTP oder Einzelphasen-CTA. Ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen kann hier jedoch nicht uneingeschränkt stattfinden. Menon et al. (2015b) verwendeten für ihre Auswertungen einphasige CTA-Daten, welche in einer früharteriellen Phase erhoben wurden. Unsere Ausführungen hingegen erfassten die kapilläre Phase des Kontrastmittelbolus. Die Wahl des Zeitpunkts, zu welchem der Scan stattfindet, ist von großer Bedeutung in der Einzelphasen-CTA. Wird die Untersuchung zu früh gestartet ohne ausreichende Verzögerung, kann das Ausmaß der Gefäßfüllung möglicherweise unterschätzt werden. Gleichermäßen kann die Gefäßprominenz in einer spät gewählten Kontrastmittelpase zu einer Überschätzung der Kollateralisierung führen

(Frölich et al. 2014; Menon et al. 2015b). In den vorliegenden Untersuchungen scheint die Bestimmung eines guten Zeitpunkts gelungen zu sein, da unser Einzelphasenprotokoll sehr gute Ergebnisse zeigte. Mit einer Kontrastmittelmenge von 60 ml, einer Schwelle von 120 HU im Aortenbogen zur Auslösung des Scans und insgesamt 8 Sekunden Verzögerung (5 Sekunden bis zum Erscheinen des Kontrastmittelbolus im Aortenbogen und 3 Sekunden nach Erreichen des Schwellenwertes) konnten wir gute Resultate erzielen. In einer weiteren Arbeit betrachteten d’Esterre et al. (2017) unterschiedliche Parameter der mehrphasigen CTA in den verschiedenen ASPECTS-Regionen und deren Vermögen, das Ausmaß der endgültigen regionalen Infarzierung abzuschätzen. Einbezogen wurden das verzögerte Erreichen des Kontrastmittelmaximums verglichen mit der kontralateralen Hemisphäre, das Ausmaß der maximalen Kontrastmittelanreicherung in den pialen Gefäßen im Gegensatz zur kontralateralen Hemisphäre sowie das Auswaschen des Kontrastmittels in den pialen Gefäßen. Verglichen wurden diese Parameter mit Messgrößen der CTP. Dabei zeigte sich insbesondere das Phänomen des *washouts* (dt. in etwa: Auswaschen des Kontrastmittels) als verlässlicher Prädiktor der Infarktausdehnung im nachfolgenden Verlauf und wies dabei eine Genauigkeit auf, welche vergleichbar ist mit der CTP. Folglich stellten d’Esterre et al. (2017) die Vermutung an, dass die regionale Bewertung des Kollateralflusses anhand von Multiphasen-CTA ausreichend ist für die Entscheidungsfindung in der akuten klinischen Situation. Diese Hypothese konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. In unseren Untersuchungen erwiesen sich die Einzelphasenbewertungssysteme als deutlich besser geeignet zur Differenzierung zwischen gutem und ungünstigem Ergebnis als die beiden evaluierten Multiphasensysteme und könnten trotz fehlender zeitlicher Auflösung eine hinreichende Kollateralbewertung in der Akutsituation zulassen.

### 4.3 Limitationen der Arbeit

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte nach der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Nur Patienten mit einem isolierten Verschluss der vorderen Zirkulation, genauer gesagt der ACI oder der ACM, wurden berücksichtigt. Aussagen über die Anwendbarkeit der Kollateralbewertungssysteme bei Schlaganfallpatienten mit akutem Verschluss der hinteren Zirkulation können nicht getroffen werden.

Darüber hinaus bildet die Grundlage dieser Arbeit eine prospektiv angelegte Thrombektomie-Datenbank der Universitätsmedizin Göttingen, deren Inhalte retrospektiv betrachtet wurden. Dementsprechend liegt eine gewisse Patientenselektion vor, womit ein *selection bias* (dt. in etwa: Stichprobenverzerrung) nicht ausgeschlossen werden kann. Als Limitationsfak-

tor kann außerdem die geringe Grundgesamtheit des betrachteten Patientenkollektivs angesehen werden, wodurch insgesamt die Aussagekraft der statistischen Analysen herabgesetzt wird.

Keine Berücksichtigung in der Evaluation des Kollateralstatus fanden allgemein limitierende Faktoren wie ein geringes Auswurfvolumen des Herzens oder Stenosen von proximal des Verschlusses gelegenen Gefäßabschnitten. Somit kann mitunter eine Fehlinterpretation des Ausmaßes an Kollateralen vorliegen, da diese zum Untersuchungszeitpunkt möglicherweise bedingt durch ungünstige, zum Teil extrakranielle hämodynamische Verhältnisse einen zu geringen Füllungszustand aufwiesen.

Außerdem wurde das exakte Ausmaß der Strahlenexposition in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Für die spCTA liegt unserem Protokoll zufolge die effektive Strahlendosis bei schätzungsweise 3 mSv. Die zusätzliche Durchführung einer Perfusionsuntersuchung bedeutet eine Steigerung der gesamten effektiven Dosis um bis zu ca. 5 mSv (Menon et al. 2015b; Tsogkas et al. 2016). Im Allgemeinen kann festgehalten werden, dass die CTP die Strahlendosis um ungefähr den dreifachen Wert erhöht, verglichen mit einer nativen Untersuchung des Schädels (Diekmann et al. 2010; Brix et al. 2015). Für eine mehrphasige CTA können effektive Strahlendosiswerte von ungefähr 6 mSv ermittelt werden (Menon et al. 2015b). Unter der Voraussetzung, dass die im Anschluss durchgeführte endovaskuläre Therapie die applizierte Dosis potenziert, sollte dieser Aspekt besonders beachtet werden.

Die multiphasigen CTA-Daten (2p-mpCTA und 3p-mpCTA), welche unseren Auswertungen zugrunde lagen, stellten zudem Simulationen dar. Diese wurden aus den Perfusionsdatensätzen berechnet. Daher ergeben sich Einschränkungen in der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen zu mehrzeitigen CT-Angiographien.

#### **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

Der Vergleich verschiedener Kollateralbewertungssysteme untereinander und die Relation zum klinischen Behandlungsergebnis nach mechanischer Thrombektomie diente der Beantwortung der Frage, inwieweit die Bewertung des Kollateralstatus eine prädiktive Funktion aufweist und für die Patientenselektion zur endovaskulären Therapie herangezogen werden kann. Dabei zeigten unsere Daten, dass ausgehend von einphasigen CT-Angiographien die beste Korrelation mit dem klinischen Endergebnis bestand. Hingegen konnten die multiphasigen Simulationen keine derart guten Resultate erbringen. Möglicherweise bedarf es zur Bildgebung im diagnostischen Prozedere des akuten ischämischen

Schlaganfalls somit nur einer nativen cCT sowie einer einphasigen CTA ohne weitere dynamische Untersuchungen, da die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer mechanischen Thrombektomie unter Berücksichtigung der klinisch-neurologischen Präsentation des Patienten anhand dieser Modalitäten getroffen werden kann. Die native cCT ermöglicht primär den Ausschluss einer intrakraniellen Blutung als wichtigste absolute Kontraindikation für eine medikamentöse intravenöse Thrombolyse. Im Falle eines Verschlusses der großen intrakraniellen Gefäße kann die Thrombuslokalisation sowie das Ausmaß der kollateralen Zirkulation im betroffenen Versorgungsgebiet anhand der CTA dargestellt werden. Sowohl in Bezug auf den Leitgedanken des diagnostischen und therapeutischen Regimes im akuten ischämischen Schlaganfall, *time is brain*, als auch unter Beachtung der applizierten Strahlendosis, ist die Beschränkung der Bildgebung auf die native cCT und die einphasige CTA vorteilhaft. Zur weiteren Reduktion des Zeitverlusts kann das *One-stop-in-stroke*-Prozedere (dt. in etwa: eine Station im Schlaganfall) beitragen, wobei diagnostische und therapeutische Maßnahmen am selben Ort stattfinden. Die präinterventionelle Bildgebung wird dabei allein durch die *Flat-detector-CT* (dt. Flachdetektor-CT) eines Angiographiesystems unternommen (Psychogios et al. 2017b). Auch bezüglich dieser Methode des Patientenmanagements erweist sich die Beschränkung der initialen Bildgebung auf die native cCT und die einphasige CTA als vorteilhaft. Die Anwendbarkeit der Bewertungssysteme der Einzelphasen-CTA im Rahmen der individuellen Schlaganfallbehandlung sowie deren klinischer Nutzen bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen.

## 5 Zusammenfassung

Neben der reinen Detektion des Gefäßverschlusses wachsen die Anforderungen an die Bildgebung im akuten ischämischen Schlaganfall. In den Fokus rückt dabei die Darstellung der cerebralen hämodynamischen Verhältnisse, einerseits zur Patientenselektion für eine mögliche endovaskuläre Therapie, andererseits zur Einschätzung der Prognose. Dem residualen Blutfluss, aufrechterhalten durch Kollateralgefäße, kommt eine Schlüsselfunktion zu, da er sowohl den Erfolg der mechanischen Thrombektomie als auch das klinische Gesamtergebnis beeinflusst. Ein Referenzstandard zur präinterventionellen Evaluation der Kollateralgefäße und gezielten Patientenselektion existiert bislang nicht. Das Ziel dieser Studie war es daher, unter Vergleich verschiedener Kollateralbewertungssysteme ein Verfahren zu ermitteln, welches eine verlässliche Abschätzung des klinischen Ergebnisses ermöglicht und im akuten klinischen Rahmen eine Alternative zur Perfusionsbildgebung darstellen kann.

Retrospektiv wurden 102 Patienten betrachtet, welche bei akutem Gefäßverschluss der vorderen Zirkulation eine multimodale computertomographische Bildgebung und anschließende Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie erhalten hatten. Daten der computertomographischen Angiographie sowie der Perfusions-Computertomographie wurden vielfältig rekonstruiert, so dass vier verschiedene Methoden zur Kollateralbewertung (Einzel- und Mehrphasenscore nach Menon, Modifizierter Mehrphasenscore nach Menon, Regionaler leptomeningealer Kollateralscore) verwendet und in Bezug zu Werten der Perfusionsmessung sowie zum klinischen Endergebnis gesetzt werden konnten. Die Auswertung der nativen Scans und Perfusionskarten wurde durch einen Facharzt für Neuroradiologie, die Bewertung der Kollateralgefäße zusätzlich durch einen neuroradiologischen Assistenzarzt und eine Medizinstudentin unternommen. Das klinische Endergebnis wurde anhand der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen beurteilt.

Jeder Score wies eine gute Korrelation zu Parametern der Perfusions-Computertomographie auf. Den größten prognostischen Wert bezüglich eines guten Behandlungsergebnisses erzielte der Einzelphasenscore nach Menon, angewendet an Quellbildern der computertomographischen Angiographie, mit einer Sensitivität von 92,5 %. Zwischen den Neuroradiologen konnte eine sehr gute Übereinstimmung nachgewiesen werden.



Zusammenfassend deutet diese Studie darauf hin, dass die Evaluation des Kollateralstatus anhand von Daten der einphasigen computertomographischen Angiographie unter Verwendung des Einzelphasenscores nach Menon in der klinischen Entscheidungsfindung hinreichende Informationen für eine verlässliche Prognose des Behandlungsergebnisses eines Schlaganfallpatienten nach erfolgreicher endovaskulärer Therapie vermitteln kann. Die Akquisition zusätzlicher, mit einem höheren Zeitaufwand einhergehender Daten durch weitere Bildgebungsmodalitäten wie der mehrphasigen computertomographischen Angiographie oder der Perfusions-Computertomographie könnten im akuten klinischen Rahmen möglicherweise vermieden werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abels B, Klotz E, Tomandl BF, Kloska SP, Lell MM (2010): Perfusion CT in acute ischemic stroke: a qualitative and quantitative comparison of deconvolution and maximum slope approach. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1690–1698
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Adams HP, Brott T, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA et al. (1994): Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 25, 1901–1914
- Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD (2014): Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with Solitaire and Merci devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 524–528
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T et al. (2018): Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 378, 708–718
- Alexander MD, Oliff MC, Olorunsola OG, Brus-Ramer M, Nickoloff EL, Meyers PM (2010): Patient radiation exposure during diagnostic and therapeutic interventional neuroradiology procedures. *J Neurointerv Surg* 2, 6–10
- Alpers BJ (1959): Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81, 409–418
- Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12, 723–725
- Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, Huhndorf M, Wodarg F, Jansen O (2016): Comparison of perfusion CT software to predict the final infarct volume after thrombectomy. *Stroke* 47, 2311–2317
- Bal S, Bhatia R, Menon BK, Shobha N, Puetz V, Dzialowski I, Modi J, Goyal M, Hill MD, Smith EE et al. (2012): Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 10, 55–60

- Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, Kim D, Jahan R, Duckwiler GR, Yoon SR et al. (2007): Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 625–629
- Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS (2011): Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 42, 693–699
- Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS (2015): Collateral circulation in ischemic stroke: assessment tools and therapeutic strategies. *Stroke* 46, 3302–3309
- Banks JL, Marotta CA (2007): Outcomes validity and reliability of the modified Rankin Scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38, 1091–1096
- 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
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH et al. (2015): A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 11–20
- Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C (2018): Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol* 18, 1–26
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV (2017): Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 120, 472–495
- Bouchez L, Sztajzel R, Vargas MI, Machi P, Kulcsar Z, Poletti PA, Pereira VM, Lövblad KO (2016): CT imaging selection in acute stroke. *Eur J Radiol* 96, 153–161
- Brix G, Lechel U, Nekolla E, Griebel J, Becker C (2015): Radiation protection issues in dynamic contrast-enhanced (perfusion) computed tomography. *Eur J Radiol* 84, 2347–2358
- 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, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870
- Brozici M, van der Zwan A, Hillen B (2003): Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review. *Stroke* 34, 2750–2762

- Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, Díaz V, Muñoz P, Cárcamo D, Olavarria V, Valenzuela M, Lavados P (2013): Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke* 44, 1169–1171
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 656–660
- Calderon VJ, Kasturiarachi BM, Lin E, Bansal V, Zaidat OO (2018): Review of the mobile stroke unit experience worldwide. *Interv Neurol* 7, 347–358
- Campbell BCV, Christensen S, Parsons MW, Churilov L, Desmond PM, Barber PA, Butcher KS, Levi CR, De Silva DA, Lansberg MG et al. (2013): Advanced imaging improves prediction of hemorrhage after stroke thrombolysis: hemorrhage after tPA. *Ann Neurol* 73, 510–519
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ et al. (2015a): Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372, 1009–1018
- Campbell BCV, Yassi N, Ma H, Sharma G, Salinas S, Churilov L, Meretoja A, Parsons MW, Desmond PM, Lansberg MG et al. (2015b): Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis. *Int J Stroke* 10, 51–54
- Cho AH, Sohn SI, Han MK, Lee DH, Kim JS, Choi CG, Sohn CH, Kwon SU, Suh DC, Kim SJ et al. (2008): Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. *Cerebrovasc Dis* 25, 572–579
- Christensen S, Lansberg MG (2019): CT perfusion in acute stroke: practical guidance for implementation in clinical practice. *J Cereb Blood Flow Metab* 39, 1664–1668
- Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP (2005): Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 1789–1797
- Ciccone A, Berge E, Fischer U (2019): Systematic review of organizational models for intra-arterial treatment of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 14, 12–22
- Cuccione E, Padovano G, Versace A, Ferrarese C, Beretta S (2016): Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke. *Exp Transl Stroke Med* 8, 2
- d’Esterre CD, Trivedi A, Pordeli P, Boesen M, Patil S, Hwan Ahn S, Najm M, Fainardi E, Shankar JJS, Rubiera M et al. (2017): Regional comparison of multiphase computed tomographic angiography and computed tomographic perfusion for prediction of tissue fate in ischemic stroke. *Stroke* 48, 939–945

- Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, Diekmann F, Klingebiel R, Bohner G (2010): Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multi-detector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1003–1009
- Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.): Schlaganfall. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Diener HC, Dichgans M, Frank B, Gerloff C, Grond M, Kleinschnitz C, Röther J, Thomalla G, Weimar C (2018): Neues beim Schlaganfall. New studies in stroke. *Neuroradiol Scan* 8, 61–84
- Dippel DWJ, Du Ry van Beest Holle M, van Kooten F, Koudstaal PJ (2000): The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 42, 629–633
- Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT (2000): Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 31, 1429–1438
- Elijovich L, Goyal N, Mainali S, Hoit D, Arthur AS, Whitehead M, Choudhri AF (2016): CTA collateral score predicts infarct volume and clinical outcome after endovascular therapy for acute ischemic stroke: a retrospective chart review. *J Neurointerv Surg* 8, 559–562
- Fanou EM, Knight J, Aviv RI, Hojjat SP, Symons SP, Zhang L, Wintermark M (2015): Effect of collaterals on clinical presentation, baseline imaging, complications, and outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 36, 2285–2291
- Fassbender K, Walter S, Liu Y, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Mielke O (2003): “Mobile stroke unit” for hyperacute stroke treatment. *Stroke* 34, e44
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T et al. (2014): Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 383, 245–255
- Fiehler J, Gerloff C (2015): Mechanical thrombectomy in stroke. *Dtsch Arztebl Int* 112, 830–836
- Finlayson O, John V, Yeung R, Dowlathshahi 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
- Fiorelli M, Toni D, Bastianello S, Sacchetti ML, Sette G, Falcou A, Argentino C, Lorenzano S, Di Angelantonio E, Bozzao L (2000): Computed tomography findings in the first few hours of ischemic stroke: implications for the clinician. *J Neurol Sci* 173, 10–17
- Fisher CM (1986): The posterior cerebral artery syndrome. *Can J Neurol Sci* 13, 232–239
- Fisher M, Garcia JH (1996): Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology* 47, 884–888

- Fishman EK, Ney DR, Heath DG, Corl FM, Horton KM, Johnson PT (2006): Volume rendering versus maximum intensity projection in CT angiography: what works best, when, and why. *Radiographics* 26, 905–922
- Flaherty M (2007): Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 30, 565–572
- Frölich AMJ, Wolff SL, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Wasser K, Knauth M, Schramm P (2014): Time-resolved assessment of collateral flow using 4D CT angiography in large-vessel occlusion stroke. *Eur Radiol* 24, 390–396
- Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Gent M, Rowley HA, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark W et al. (1999): Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 281, 2003–2011
- Furlan AJ (2015): Endovascular therapy for stroke - it's about time. *N Engl J Med* 372, 2347–2349
- Ginsberg MD (2018): The cerebral collateral circulation: relevance to pathophysiology and treatment of stroke. *Neuropharmacology* 134, 280–292
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN (1989): Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 46, 660–662
- Govan L, Weir CJ, Langhorne P (2008): Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Stroke* 39, 2402–2403
- 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, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL (2015): Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 1019–1030
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA et al. (2016): Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387, 1723–1731
- Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, Hirsch JA, Yoo AJ (2012): Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR Am J Neuroradiol* 33, 1046–1049
- Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R (1996): „Malignant“ middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53, 309–315

- 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
- Hankey GJ (2017): Stroke. *Lancet* 389, 641–654
- Hassan AE, Zacharatos H, Chaudhry SA, Suri MFK, Rodriguez GJ, Miley JT, Maud A, Taylor RA, Ezzeddine MA, Anderson DC et al. (2012): Agreement in endovascular thrombolysis patient selection based on interpretation of presenting CT and CT-P changes in ischemic stroke patients. *Neurocrit Care* 16, 88–94
- Heiss WD (2000): Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 20, 1276–1293
- Hellier KD (2005): Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 417–419
- Higashida RT, Furlan AJ (2003): Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34, e109–e137
- 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 (2006): Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 1612–1616
- IMS Study Investigators (2004): Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study. *Stroke* 35, 904–911
- Iosif C, Oppenheim C, Trystram D, Domigo V, Méder JF (2008): MR imaging-based decision in thrombolytic therapy for stroke on awakening: report of 2 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 1314–1316
- Ismail M, Armoiry X, Tau N, Zhu F, Sadeh-Gonik U, Piotin M, Blanc R, Mazighi M, Bracard S, Anxionnat R et al. (2019): Mothership versus drip and ship for thrombectomy in patients who had an acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 11, 14–19
- Jia B, Scalzo F, Agbayani E, Woolf GW, Liu L, Miao Z, Liebeskind DS (2016): Multimodal CT techniques for cerebrovascular and hemodynamic evaluation of ischemic stroke: occlusion, collaterals, and perfusion. *Expert Rev Neurother* 16, 515–525
- Josephson SA, Hills NK, Johnston SC (2006): NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovasc Dis* 22, 389–395

- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M et al. (2015): Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 2296–2306
- Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, Baxter B, Gupta R, Lopes D, Jansen O et al. (2017): Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 12, 641–652
- Kasasbeh AS, Christensen S, Straka M, Mishra N, Mlynash M, Bammer R, Albers GW, Lansberg MG (2016): Optimal computed tomographic perfusion scan duration for assessment of acute stroke lesion volumes. *Stroke* 47, 2966–2971
- Kasner SE (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 5, 603–612
- 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
- Kim SJ, Noh HJ, Yoon CW, Kim KH, Jeon P, Bang OY, Kim GM, Chung CS, Lee KH (2012): Multiphasic perfusion computed tomography as a predictor of collateral flow in acute ischemic stroke: comparison with digital subtraction angiography. *Eur Neurol* 67, 252–255
- Klötzsch C, Röther J: Makroangiopathie hirnersorgender Arterien - vorderer Kreislauf. In: Berlit P (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2018, 1–6
- Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hähnel S, Dörfler A, Sartor K (1997): Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 18, 1001–1010
- Köhrmann M, Jüttler E, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD (2007): Acute stroke imaging for thrombolytic therapy - an update. *Cerebrovasc Dis* 24, 161–169
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179–1183
- Kortman HGJ, Smit EJ, Oei MTH, Manniesing R, Prokop M, Meijer FJA (2015): 4D-CTA in neurovascular disease: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 36, 1026–1033
- Krishnaswamy A, Klein JP, Kapadia SR (2010): Clinical cerebrovascular anatomy. *Catheter Cardiovasc Intervent* 75, 530–539



- Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Krömer H, Heesen C, Grzyska U, Freitag H, Röther J, Zeumer H (2003): Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 45, 11–18
- Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K (2010): Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology* 254, 200–209
- Küpper C, Heinrich J, Müller K, Feil K, Kellert L (2019): Der akute Schlaganfall. *MMW Fortschr Med* 161, 22–31
- Lanfermann H, Raab P, Kretschmann HJ, Weinrich W (Hrsg.): *Klinische Neuroanatomie - kranielle MRT und CT*. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015
- Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG et al. (2016): Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 47, 2373–2379
- Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS (2016): Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 537–544
- Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM, Rordorf GA, Buonanno FS, Budzik R, Koroshetz WJ et al. (2001): CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr* 25, 520–528
- Liebeskind DS (2003): Collateral circulation. *Stroke* 34, 2279–2284
- Liebeskind DS (2005): Collaterals in acute stroke: beyond the clot. *Neuroimaging Clin N Am* 15, 553–573
- Liebeskind DS (2013): Trials of endovascular therapies or collaterals? *Int J Stroke* 8, 258–259
- Liebeskind DS (2014): Collateral lessons from recent acute ischemic stroke trials. *Neurol Res* 36, 397–402
- Liebeskind DS, Caplan LR: Intracranial arteries - anatomy and collaterals. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KS (Hrsg.): *Intracranial atherosclerosis: pathophysiology, diagnosis and treatment*. Front Neurol Neurosci. Band 40. Karger; Basel 2016, 1–20
- Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, Jovin TG, Khatri P, von Kummer R, Sugg RM et al. (2014): Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke* 45, 759–764

- Liebeskind DS, Parsons MW, Wintermark M, Selim M, Molina CA, Lev MH, González RG (2015): Computed tomography perfusion in acute ischemic stroke: is it ready for prime time? *Stroke* 46, 2364–2367
- Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ÉCS, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS et al. (2010): The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 41, 2316–2322
- Lin MP, Liebeskind DS (2016): Imaging of ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis Minn)* 22, 1399–1423
- Liu L, Ding J, Leng X, Pu Y, Huang LA, Xu A, Wong KSL, Wang X, Wang Y (2018): Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke Vasc Neurol* 3, 117–130
- Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, Rothwell PM (2013): Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the oxford vascular study. *Stroke* 44, 2854–2861
- Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, Harris GJ, Halpern E, Kemmling A, Koroshetz WJ et al. (2009): Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 40, 3001–3005
- 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
- McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, Abruzzo TA, Albani B, Arthur AJ, Alexander MJ, Albuquerque FC, Baxter B, Bulsara KR et al. (2017): Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg* 9, 316–323
- 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 32, 1640–1645
- Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, Lu X, Levi C, Parsons MW (2013): Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 33, 365–371

- Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA et al. (2015a): Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III trial. *Stroke* 46, 1239–1244
- Menon BK, d’Este CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M (2015b): Multiphase CT angiography: a new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology* 275, 510–520
- Menon BK, Campbell BCV, Levi C, Goyal M (2015c): Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy. *Stroke* 46, 1453–1461
- Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, Davis SM, Donnan GA, Churilov L (2014): Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke* 45, 1053–1058
- Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L (2017): Endovascular therapy for ischemic stroke: save a minute - save a week. *Neurology* 88, 2123–2127
- Milne MSW, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, Kamal N (2017): Drip ‘n ship versus mothership for endovascular treatment: modeling the best transportation options for optimal outcomes. *Stroke* 48, 791–794
- Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW (2009): The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 132, 2231–2238
- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y (1990): Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 11, 423–429
- Muir KW, Buchan AM, von Kummer R, Röther J, Baron JC (2006): Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 5, 755–768
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2197–2223
- Nael K, Sakai Y, Khatri P, Prestigiacomo CJ, Puig J, Vagal A (2019): Imaging-based selection for endovascular treatment in stroke. *Radiographics* 39, 1696–1713
- Nambiar V, Sohn SI, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E, Eesa M, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD et al. (2014): CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 884–890

- Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA (2009): Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 649–661
- Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS (2012): Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 380, 1231–1240
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA et al. (2018): Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 378, 11–21
- Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA (2005): The recognition of stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 4, 727–734
- Paciaroni M, Caso V, Agnelli G (2009): The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol* 61, 321–330
- Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, Roversi G, Borrelli M, Saletti A, De Vito A, Azzini C, Borgatti L, Marcello O et al. (2016): Cerebral blood volume ASPECTS is the best predictor of clinical outcome in acute ischemic stroke: a retrospective, combined semi-quantitative and quantitative assessment. *PLoS One* 11, 1–16
- Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley J E Clarke, 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
- Powers WJ (1991): Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29, 231–240
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh BL et al. (2018): 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49, e46–e99
- Psychogios MN, Schramm P, Frolich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, Kreusch AS, Jung K, Knauth M (2013): Alberta Stroke Program Early CT Scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. *Stroke* 44, 2188–2193
- Psychogios MN, Bähr M, Liman J, Knauth M (2017a): One stop management in acute stroke: first mothership patient transported directly to the angiography suite. *Clin Neuroradiol* 27, 389–391

- Psychogios MN, Behme D, Schregel K, Tsogkas I, Maier IL, Leyhe JR, Zapf A, Tran J, Bähr M, Liman J et al. (2017b): One-stop management of acute stroke patients: minimizing door-to-reperfusion times. *Stroke* 48, 3152–3155
- Puetz V, Barlind K, Bodechtel U, Campbell B, Linn J, Gerber JC (2016): Imaging-based selection for revascularization in acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 29, 20–29
- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 2, 200–215
- Raymond SB, Schaefer PW (2017): Imaging brain collaterals: quantification, scoring, and potential significance. *Top Magn Reson Imaging* 26, 67–75
- Ringelstein A, Forsting M (2017): Magnetresonanztomografie beim akuten ischämischen Schlaganfall. *Neuroradiol Scan* 07, 45–53
- Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, Higashida RT, Kase C, Schulz GA, Lu Y et al. (2002): Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke* 33, 1557–1565
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS et al. (2012): Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, e2–e220
- Rosenthal ES, Schwamm LH, Roccatagliata L, Coutts SB, Demchuk AM, Schaefer PW, Gonzalez RG, Hill MD, Halpern EF, Lev MH (2008): Role of recanalization in acute stroke outcome: rationale for a CT angiogram-based “Benefit of recanalization” model: Fig 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 1471–1475
- Röther J (2001): CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis. *Thromb Res* 103, S125–S133
- Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van der Grond J (2000): A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 31, 1913–1920
- Saarinen JT, Sillanpää N, Rusanen H, Hakomäki J, Huhtala H, Lähteelä A, Dastidar P, Soimakallio S, Elovaara I (2012): The mid-M1 segment of the middle cerebral artery is a cutoff clot location for good outcome in intravenous thrombolysis: the mid-M1 segment in IVT. *Eur J Neurol* 19, 1121–1127
- Saarinen JT, Rusanen H, Sillanpää N (2014): Collateral score complements clot location in predicting the outcome of intravenous thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 1892–1896

- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT et al. (2013): An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44, 2064–2089
- Sallustio F, Motta C, Pizzuto S, Diomedi M, Giordano A, D'Agostino VC, Samà D, Mangiafico S, Saia V, Legramante JM et al. (2017): CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke. *J Neurointerv Surg* 2, 940–943
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO (2012): Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380, 1241–1249
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W et al. (2015): Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372, 2285–2295
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG (2000): Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217, 331–345
- Schuijer FJ, Hossmann KA (1980): Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 11, 593–601
- Seeta Ramaiah S, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Yan B (2014): The impact of arterial collateralization on outcome after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 667–672
- Seker F, Potreck A, Möhlenbruch M, Bendszus M, Pham M (2016): Comparison of four different collateral scores in acute ischemic stroke by CT angiography. *J Neurointerv Surg* 8, 1116–1118
- Seker F, Möhlenbruch M, Nagel S, Ulfert C, Schönenberger S, Pfaff J, Ringleb P, Steiner T, Bendszus M, Herweh C (2018): Clinical results of a new concept of neurothromb-ectomy coverage at a remote hospital - „drive the doctor“. *Int J Stroke* 13, 696–699
- Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S, Jonash-Kimchi T, Bornstein NM, Halleivi H (2016): The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. *BMC Neurol* 16, 206
- Sheth SA, Liebeskind DS (2014): Imaging evaluation of collaterals in the brain: physiology and clinical translation. *Curr Radiol Rep* 2, 29
- Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS (2011): Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 10, 909–921

- Sillanpaa N, Saarinen JT, Rusanen H, Hakomaki J, Lahteela A, Numminen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S (2011): CT perfusion ASPECTS in the evaluation of acute ischemic stroke: thrombolytic therapy perspective. *Cerebrovasc Dis Extra* 1, 6–16
- 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
- Smit EJ, Vonken EJ, van der Schaaf IC, Mendrik AM, Dankbaar JW, Horsch AD, van Seeters T, van Ginneken B, Prokop M (2012): Timing-invariant reconstruction for deriving high-quality CT angiographic data from cerebral CT perfusion data. *Radiology* 263, 216–225
- Smit EJ, Vonken EJ, van Seeters T, Dankbaar JW, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, van Ginneken B, Velthuis BK, Prokop M (2013): Timing-invariant imaging of collateral vessels in acute ischemic stroke. *Stroke* 44, 2194–2199
- Snyder KV, Mokin M, Bates VE (2014): Neurologic applications of whole-brain volumetric multi-detector computed tomography. *Neurol Clin* 32, 237–251
- Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, Hirsch JA, Furie KL, González RG, Nogueira RG (2012): Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 33, 1331–1336
- Tan IYL, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons SP, Fox AJ, Aviv RI (2009): CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 525–531
- Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M (2007): Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients: comparison of CT modalities for stroke imaging. *Ann Neurol* 61, 533–543
- Thomalla G, Audebert H, Berger K, Fiebach J, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger P, Siebler M, Sobesky J et al. (2009a): Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurol* 36, 354–367
- Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, Gerloff C (2009b): Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* 65, 724–732

- Tilley BC, Marler J, Geller NL, Lu M, Legler J, Brott T, Lyden P, Grotta J (1996): Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke trial. *Stroke* 27, 2136–2142
- Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA, Fox AJ, Gaskill MF, Lukin RR, Pleatman CW, Wiot JG, Bourekas E (1990): Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 11, 473–477
- Trenkler J (2008): Der akute ischämische Schlaganfall: Bildgebende Diagnostik und interventionelle Möglichkeiten. *Radiologe* 48, 457–473
- Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G (2006): Stroke incidence and prevalence in europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 13, 581–598
- Tsogkas I, Knauth M, Schregel K, Behme D, Wasser K, Maier I, Liman J, Psychogios MN (2016): Added value of CT perfusion compared to CT angiography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *Eur Radiol* 26, 4213–4219
- Tunstall-Pedoe H (1988): The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 41, 105–114
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P et al. (2019): European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke endorsed by stroke alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 4, 6-12
- Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PCAJ, De Keyser J, Luijckx GJ (2005): Optimizing cut-off scores for the Barthel Index and the modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 36, 1984–1987
- Vagal A, Menon BK, Foster LD, Livorine A, Yeatts SD, Qazi E, d’Esterre C, Shi J, Demchuk AM, Hill MD et al. (2016): Association between CT angiogram collaterals and CT perfusion in the Interventional Management of Stroke III trial. *Stroke* 47, 535–538
- van den Wijngaard IR, Boiten J, Holswilder G, Algra A, Dippel DWJ, Velthuis BK, Wermer MJH, van Walderveen MAA (2015): Impact of collateral status evaluated by dynamic computed tomographic angiography on clinical outcome in patients with ischemic stroke. *Stroke* 46, 3398–3404
- van den Wijngaard IR, Holswilder G, Wermer MJH, Boiten J, Algra A, Dippel DWJ, Dankbaar JW, Velthuis BK, Boers AMM, Majoie CBLM et al. (2016): Assessment of collateral status by dynamic CT angiography in acute MCA stroke: timing of acquisition and relationship with final infarct volume. *AJNR Am J Neuroradiol* 37, 1231–1236



- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607
- 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 15, 9–15
- von Kummer R, Holle R, Grzyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, Schumacher M, Sartor K (1996): Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 17, 1743–1748
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008): Thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372, 1303–1309
- Wall S, Brant-Zawadzki M, Jeffrey R, Barnes B (1982): High frequency CT findings within 24 hours after cerebral infarction. *AJR Am J Roentgenol* 138, 307–311
- Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Chen AZ, Coates MM et al. (2016): Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1459–1544
- Wardlaw JM, Mielke O (2005): Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment - systematic review. *Radiology* 235, 444–453
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Berge E (2003): Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 34, 1437–1442
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G (2012): Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2364–2372
- Watanabe O, Bremer AM, West CR (1977): Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 1: angio-anatomy and description of an experimental model with selective embolization of the internal carotid artery bifurcation. *Stroke* 8, 61–70
- Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W (1998): Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke* 29, 935–938
- Wintermark M (2005): Brain perfusion-CT in acute stroke patients. *Eur Radiol Suppl* 15, d28–d31

- Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R (2001): Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 11, 1220–1230
- 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, Schaaf I van der, Waaijer A et al. (2006): Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 37, 979–985
- Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD (2008): Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 35, 253–260
- 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
- Yeo LLL, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Chan BP, Ting E, Venketasubramanian N, Leow WK, Wakerley B, Kusama Y et al. (2015): Assessment of intracranial collaterals on CT angiography in anterior circulation acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 36, 289–294
- Yeo LLL, Kong WY, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Soon D, Rathakrishnan R, Ong V, Lee TH, Wong HF et al. (2016): Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke due to cervical internal carotid artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25, 2423–2429
- Yew KS, Cheng EM (2015): Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 91, 528–536

## Lebenslauf

Am 16. September 1987 wurde ich als Tochter von Antje Baumann und Thorsten Peter in Magdeburg geboren.

Von 2000 bis 2007 besuchte ich das Gottfried-Arnold-Gymnasium in Perleberg und erlangte im Juni 2007 die Allgemeine Hochschulreife.

Zunächst nahm ich im Wintersemester 2007 das Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel auf. Im Sommersemester 2011 begann ich anschließend das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im März 2013 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Als Stipendiatin des Jacob-Henle-Programms im Zeitraum von August 2013 bis September 2014 nahm ich unter anderem an Veranstaltungen des Masterstudiengangs Molekularmedizin teil. Während des klinischen Studienabschnitts absolvierte ich Famulaturen in den Fachrichtungen Diagnostische Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Gynäkologie sowie Allgemeinmedizin mit hausärztlicher Versorgung. Unter der Leitung von Prof. M. Knauth nahm ich in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie im Oktober 2016 die Arbeit an meiner Dissertation auf.

Am 6. April 2017 legte ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Die Tertiale des Praktischen Jahres führten mich in die Abteilung für Innere Medizin des Evangelischen Krankenhauses Weende in Göttingen, in die Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie sowie in das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie verbunden mit der Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen.

Nach Absolvieren des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 27. Juni 2018 erhielt ich am 26. Juli 2018 die Approbation als Ärztin vom Landesprüfungsamt Niedersachsen.

Seit dem 01. August 2018 befinde ich mich in der Fachweiterbildung zur Radiologin im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Agaplesion Diakoniekkrankenhauses Rotenburg unter der Leitung von Prof. T. Vestring.