

Aus der
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Prädiktiver Wert der CT-Perfusionsbildgebung auf die Vorhersage von Hirnblutungen
nach endovaskulärer Schlaganfalls-Therapie**

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Antonia Carlotta Fischer
aus Gerolstein

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olav Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frederick Palm, Helios Klinikum Schleswig,
Neurologische Abteilung

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 26.03.2024

gez.: Prof. Dr. med. Marcus Both, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Einführung Schlaganfall	4
1.1.1 Epidemiologie	4
1.1.2 Ätiologie und Pathologie	4
1.2 Spezielle Einführung	5
1.2.1 Klinische Diagnostik und Skalen	5
1.2.2 Neuroradiologische Diagnostik	6
1.2.3 Rekanalisierende Therapie	9
1.2.4 Hämorrhagische Transformation	12
1.3 Zielsetzung der Dissertation	14
2 Methoden.....	15
2.1 Patienten Kohorte	15
2.2 Präprozedurale Evaluation der Bildgebung	15
2.2.1 CTP Bilddaten	16
2.2.2 CTP Bildnachverarbeitung und Analyse	16
2.3 Behandlungsprotokoll	18
2.4 Verlaufs-Bildgebung	18
2.5 Statistische Analyse	18
3 Ergebnisse	19
3.1 Patientencharakteristika	19
3.1.1 Lokalisation der Gefäßverschlüsse	21
3.1.2 Auftreten intrazerebraler Blutungen in der Verlaufs-Bildgebung	21
3.2 Neuroradiologische Parameter und klinisches Ergebnis	24
3.2.1 funktionales Ergebnis (mRS)	24
3.2.2 ASPECTS und Infarktkern	24
3.2.3 Auftreten intrazerebraler Blutungen hinsichtlich der ASPECTS ROIs	25
3.2.4 CTP Parameter in den ASPECTS ROIs	25
3.2.5 CTP Parameter im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media	26
4 Diskussion	32
4.1 Beurteilung des prädiktiven Werts der Perfusionsbildgebung und des ASPECTS auf die Vorhersage einer hämorrhagischen Transformation	32
4.1.1 Statistische Aspekte	32
4.1.2 Einordnung in die Studienlage	33
4.2 Intrazerebrale Blutungen im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media	35
4.3 Einfluss von IV rt-PA	35
4.4 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit	36
4.4.1 Studiendesign	36
4.4.2 Technische Aspekte	37
4.4.3 Statistische Aspekte	38
4.5 Zusammenfassende Beurteilung	38
5 Zusammenfassung	39
6 Literaturverzeichnis	41
Selbstständigkeitserklärung	47
Veröffentlichung	48
Danksagung	49

Abkürzungen

A.	Arteria
AIF	Arterial Input Function
ASPECTS	Alberta Stroke Programme Early CT Score
CT	Computertomographie
CTA	CT Angiographie
CTP	CT Perfusion
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FED	Flow Extraction Product
HI	hämorrhagischer Infarkt
HT	hämorrhagische Transformation
IV rt-PA	intravenös verabreichter gewebespezifischer Plasminogenaktivator
M1	erstes Segment der Arteria cerebri media
M2	zweites Segment der Arteria cerebri media
Min	Minuten
MI	Milliliter
mRS	modified Rankin Scale
mRS90d	modified Rankin Scale nach 90 Tagen
MTT	Mean Transit Time
NCCT	Nativ-CT ohne Kontrastmittel
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PH	parenchymales Hämatom
ROI	Region of Interest
S	Sekunden
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
Tmax	Time to Maximum
TTP	Time to Peak

1 Einleitung

1.1 Einführung Schlaganfall

Ein Schlaganfall bezeichnet eine akut auftretende vaskuläre Störung des Gehirns, die durch das Leitsymptom eines plötzlichen Einsetzens von fokal-neurologischen Defiziten gekennzeichnet ist. Es werden verschiedene Formen des Schlaganfalls unterschieden. Der ischämische Schlaganfall stellt mit etwa 87 % der Fälle die größte Gruppe dar, während der hämorrhagische Schlaganfall, der weiter in intrazerebrale Blutungen (10%) und Subarachnoidalblutungen (3%) unterteilt wird, im Vergleich deutlich seltener vorkommt (Virani et al., 2020). Die vorliegende Arbeit behandelt den ischämischen Schlaganfall. Dieser führt über verschiedene pathologische Mechanismen zu einer zerebralen Minderdurchblutung und konsekutiv zu einem Untergang von Nervenzellen. Ein essenzieller Bestandteil der Diagnostik ist die schnelle Durchführung einer neuroradiologischen Bildgebung, die insbesondere der Patientenselektion für eine optimale Therapie dient. Dennoch ist der Schlaganfall mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden (Ingall, 2004).

1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 1,12 Millionen Fällen, 0,46 Millionen Todesfällen und 7,06 Millionen verlorenen gesunden Lebensjahren in der Europäischen Union im Jahr 2017 stellt der Schlaganfall eine Erkrankung mit besonderer gesundheitlicher und gesellschaftlicher Relevanz dar (Wafa et al., 2020). In den nächsten 30 Jahren wird aufgrund des demographischen Wandels mit einer Zunahme von Inzidenz und Prävalenz des Schlaganfalls bei abnehmender Anzahl von Todesfällen durch verbesserte Maßnahmen zur Prävention und Behandlung gerechnet (Wafa et al., 2020).

1.1.2 Ätiologie und Pathologie

Eine Metaanalyse der Verteilung ätiologischer Subtypen des ischämischen Schlaganfalls (Ornello et al., 2018) ergab, dass weltweit etwa 22 % der ischämischen Schlaganfälle auf kardiale Embolien, 23 % auf eine Atherosklerose großer Arterien und 22 % auf einen Verschluss kleiner Arterien zurückzuführen sind. 3 % der Fälle wiesen andere Ursachen auf und in 26 % der Fälle konnte die Ätiologie des Schlaganfalls nicht bestimmt werden.

Ein besonderer Stellenwert kommt hierbei den Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien zu. Bis zu 46 % der Schlaganfälle sind auf einen Verschluss der A. carotis interna, A. cerebri anterior, media und posterior oder der A. vertebralis und A. basilaris zurückzuführen (Smith et al., 2009). Verschlüsse der vorderen Zirkulation, also der intrakraniellen A. carotis interna, dem

ersten (M1) und zweiten (M2) Segment der A. cerebri media und dem ersten Segment (A1) der A. cerebri anterior, sind hierbei mit einem Anteil von über 70 % häufiger als Verschlüsse der hinteren Zirkulation (Beumer et al., 2016). Durch die Größe des nachgeschalteten ischämischen Stromgebiets weisen Patienten/-innen mit einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße ohne eine entsprechende Therapie eine hohe Morbidität und Mortalität auf (Rennert et al., 2019).

Auf zellulärer Ebene führt ein ischämischer Schlaganfall durch die resultierende Abnahme des zerebralen Blutflusses (CBF) zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Glucose, wodurch verschiedene pathophysiologische Prozesse ausgelöst werden: Oxidativer Stress durch freie Radikale, Exzitotoxizität durch eine Akkumulation exzitatorischer Aminosäuren und inflammatorische Reaktionen führen zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, zu Hirnödemen und letztlich zum Zelltod (Guo et al., 2014).

Das Hirngewebe ist jedoch innerhalb des Ischämieareals nicht überall gleichermaßen schwer betroffen. Es gilt, zwischen irreversibel geschädigtem und potenziell rettbarem Gewebe zu unterscheiden. Der ischämische Kern mit einem $\text{CBF} \leq 6 \text{ cm}^3 \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ wird als irreversibel infarziert betrachtet, wohingegen die sogenannte ischämische Penumbra mit einem CBF von $7-20 \text{ cm}^3 \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ durch eine Wiederherstellung der Perfusion vor dem Zelltod bewahrt werden kann (Kaufmann et al., 1999). Die ischämische Penumbra stellt hierbei eine den Infarktkern umgebende, schattenähnliche Region dar. Diese ist durch eine residuale Perfusion geringer von der Ischämie betroffen und weist zwar eine elektrische Störung, aber im Gegensatz zum Infarktkern einen noch erhaltenen Energiestoffwechsel auf (Astrup et al., 1981). Eine klinische Unterscheidung zwischen Infarktkern und Penumbra ist nicht möglich. Hier greift die neuroradiologische Bildgebung, die in der Lage ist, eine relevante Penumbra als Ziel einer rekanalisierten Therapie zu identifizieren.

1.2 Spezielle Einführung

1.2.1 Klinische Diagnostik und Skalen

Beim akuten Schlaganfall handelt es sich um ein Notfallereignis. Die Anamnese und körperliche Untersuchung werden entsprechend schnell und fokussiert durchgeführt. Es gibt einige klinische Skalen, die der standardisierten initialen - und Verlaufsbeurteilung eines Schlaganfalls dienen und gegebenenfalls bei der Therapieentscheidung hilfreich sein können. Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott et al., 1989) wurde entwickelt, um mittels einer kurzen neurologischen Untersuchung die Schwere eines akuten zerebralen Infarkts zu ermitteln und klinische Veränderungen sowie ein potenzielles Therapieansprechen

zu identifizieren. Hierbei werden verschiedene neurologische Items standardisiert getestet und je nach Ausmaß des Defizits mit Punkten bewertet. Die Skala reicht von 0 bis 42 Punkten, wobei 0 Punkte ein normales Ergebnis darstellen. Mit zunehmendem neurologischem Defizit nimmt der NIHSS höhere Werte an.

Die modified Rankin Scale (mRS) ist eine Skala, die den Grad der Behinderung bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten/-innen nach einem Schlaganfall misst und hierbei sowohl die mentale als auch die körperliche Anpassung an neurologische Defizite berücksichtigt (Sulter et al., 1999). Je nach Ausmaß der Beeinträchtigung wird den Patienten/-innen ein Punktewert von 0-6 zugeteilt. Je höher der Grad der Behinderung, desto höher ist der Punktewert der mRS. Ein Punktewert von 0 bedeutet, dass keine Behinderung vorliegt. Ein Punktewert von 6 liegt vor, wenn die Patienten/-innen an dem Schlaganfall verstorben sind.

1.2.2 Neuroradiologische Diagnostik

Die neuroradiologische Diagnostik nimmt einen hohen Stellenwert in der Versorgung von Patienten/-innen mit Schlaganfall ein. Bei klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall wird schnellstmöglich eine Bildgebung durchgeführt. Heutzutage ist in vielen Zentren eine multimodale Bildgebung mittels CT etabliert, um eine optimale Selektion für verschiedene therapeutische Optionen zu gewährleisten (Wannamaker et al., 2019): Als obligater Bestandteil wird zunächst ein Nativ-CT ohne Kontrastmittel (NCCT) durchgeführt, das fast überall und schnell verfügbar ist. Zur erweiterten Diagnostik wird anschließend eine CT Angiographie (CTA) veranlasst, mittels derer makrovaskuläre extra- und intrakranielle Gefäße dargestellt werden können. Zur Beurteilung der Hirndurchblutung wird eine CT Perfusion (CTP) durchgeführt. Im Folgenden werden die Bestandteile der multimodalen Bildgebung tiefergehend erläutert.

Ein ischämischer Schlaganfall ist klinisch nicht von einem hämorrhagischen Schlaganfall zu unterscheiden, die Therapie ist allerdings grundlegend verschieden. Daher wird bei allen Patienten/-innen, bei denen ein Schlaganfall angenommen wird, ein NCCT zum Ausschluss einer akuten Blutung durchgeführt. Eine Ischämie ist bei einem akuten Ereignis in der sehr frühen Phase nicht sicher mittels NCCT nachzuweisen, da es eine geringe Sensitivität in der Darstellung früher ischämischer Ödeme hat (Dzialowski et al., 2004). Allerdings sind gegebenenfalls ischämische Frühzeichen im CT detektierbar, die durch ein beginnendes Ödem verursacht werden. Hierzu gehören ein Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung und eine verminderte Abgrenzbarkeit von grauer und weißer Substanz, beginnende Hypodensitäten und ein Verstreichen der Sulci (Lövblad and Baird, 2010). Der Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) (Barber et al., 2000) ist ein standardisiertes quantitatives Instrument zur

Bewertung dieser frühen ischämischen Veränderungen im CT. Hierbei wird das Versorgungsgebiet der A. cerebri media in zehn definierte Regionen aufgeteilt, die anhand zweier axialer CT Schnitte bestimmt werden können, wie in Abbildung 1 dargestellt. Eine Schnittebene befindet sich auf Höhe des Thalamus und der Basalganglien. Hier werden jeweils der Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis, die Capsula interna und die Insel beurteilt sowie jeweils der anteriore (M1) und posteriore (M3) Cortex im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und der Cortex lateral der Insel (M2). In einer weiteren Schnittebene rostral der Basalganglien befinden sich die oberhalb von M1, M2 und M3 liegenden Regionen M4, M5 und M6, die jeweils wieder den anterioren (M4), lateralen (M5) und posterioren (M6) Cortex abbilden. Für jede Region, die Zeichen eines ischämischen Ödems zeigt, wird ein Punkt abgezogen. Ein ASPECTS von 10 Punkten entspricht dem Normalwert. Bei zunehmender Ausdehnung des ischämischen Ödems nimmt der ASPECTS ab bis hin zu einem Wert von 0, der eine diffuse Ischämie im gesamten Versorgungsgebiet der A. cerebri media beschreibt.

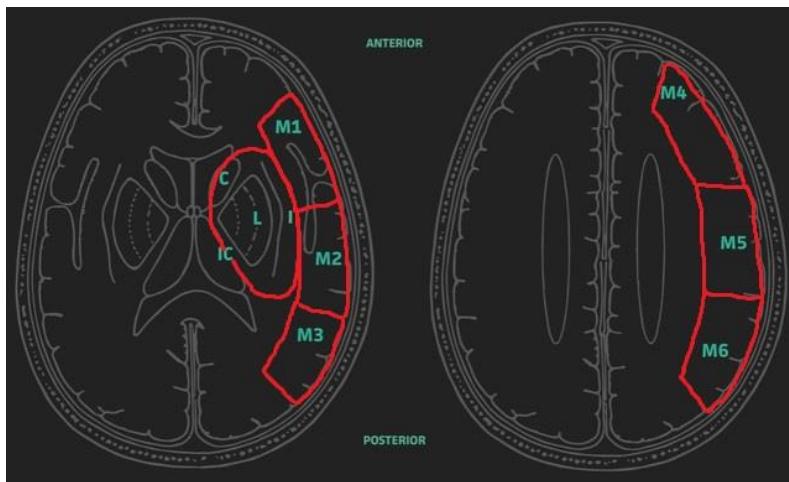


Abbildung 1: Schemazeichnung ASPECTS

Abkürzungen: C, Nucleus caudatus; IC, Capsula interna; I, Insel; L, Nucleus lentiformis; Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis, Capsula interna und Insel werden in dieser modifizierten Version als eine Region zusammengefasst. M1, M2 und M3 beschreiben den anterioren Cortex, den Cortex lateral der Insel und den posterioren Cortex. M4, M5 und M6 bilden jeweils den anterioren, lateralen und posterioren Cortex in einer weiteren Schnittebene rostral der Basalganglien ab.

Zusätzlich zum NCCT trägt eine erweiterte kontrastmittelgestützte Diagnostik mittels CTA und CTP zu einer höheren Genauigkeit der Bestimmung von Lokalisation und Ausmaß des Infarkts, des verschlossenen Gefäßes und des betroffenen Gefäßgebiets sowie der Klassifikation des Schlaganfall-Subtyps bei (Ezzeddine et al., 2002).

Die CTA ist eine nichtinvasive Methode der Gefäßdarstellung, bei der jodhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert und währenddessen eine CT-Bildgebung durchgeführt wird. Durch eine Nachbearbeitung der mittels CT dargestellten Schichten lassen sich 3D Bilder ohne eine Abbildung knöcherner Strukturen erstellen, auf denen der Gefäßverlauf gut zu erkennen und eine Beurteilung intrakranieller und extrakranieller Stenosen möglich ist (Lell et al., 2006). Für die Identifikation der ischämischen Penumbra als mögliches therapeutisches Ziel und deren Abgrenzung vom irreversibel geschädigten Infarktkern wird eine CTP durchgeführt (Mayer et al., 2000). Hierfür wird die Durchblutung des Gehirns gemessen, indem mittels wiederholter CT Scans zu verschiedenen Zeitpunkten die zeitliche und räumliche Verteilung von mit jodhaltigem Kontrastmittel markiertem Blut im Gewebe und die Kontrastmittelanflutung in den arteriellen und venösen Gefäßen ermittelt werden. Aus diesem Datensatz werden mit einer Nachbearbeitungs-Software Zeit-Dichte-Kurven und Zeit-Konzentrations-Kurven für jedes Voxel berechnet. Die sich daraus ergebende Berechnung verschiedener Perfusionsparameter zur Evaluation der Durchblutung kann mit verschiedenen Modellen durchgeführt werden (Abels et al., 2010): Das *Maximum Slope* Modell betrachtet nur die Zeit vor dem venösen Abfluss des Kontrastmittels. Der zerebrale Blutfluss (CBF) wird berechnet aus der maximalen Neigung (*Slope*) der Zeit-Dichte-Kurve im Gewebe im Verhältnis zur maximalen Dichte im arteriellen Referenzgefäß. Das zerebrale Blutvolumen (CBV) wird berechnet als Verhältnis zwischen der maximalen Dichte im Gewebe im Verhältnis zur maximalen Dichte des arteriellen Referenzgefäßes. Zudem kann die Zeit vom Beginn der arteriellen Kontrastmittelanflutung bis zur maximalen Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe bestimmt werden. Die „Dekonvolutionsmethode“ hingegen betrachtet den gesamten Verlauf der Zeit-Dichte-Kurve und nimmt hierbei an, dass es zu keinem Verlust des Flusses in den Kapillaren und zu keinem Rückfluss vom Gewebe in die Kapillaren während der Messzeit kommt. Da diese Annäherung eine Minimierung der Untersuchungszeit ermöglicht, wird diese Methode in der Regel empfohlen.

Mithilfe der Dekonvolutionsmethode können farbige Karten des Gehirns für verschiedene Perfusions-Parameter erstellt werden: CBF, CBV und *Mean Transit Time* (MTT). Die Berechnung dieser Parameter erfolgt auf Grundlage einer Analyse der Zusammenhänge zwischen arterieller, parenchymatöser und venöser Kontrastmittelverstärkung (Konstas et al., 2009): Aus einer großen Arterie wird eine *Arterial Input Function* (AIF) abgeschätzt, die die Eingabe von Kontrastmittel in das interessierende Gewebe abbildet. Aus der Wirkung der AIF und den Eigenschaften des Gewebes ergibt sich eine *tissue-time-attenuation-curve*, eine Zeitabschwächungskurve des Gewebes. Mittels eines mathematischen Verfahrens, der

„Dekonvolution“, kann die Wirkung der AIF auf die Konzentrationskurve des Gewebes entfernt werden. Aus dieser können dann die oben genannten Parameter hergeleitet werden.

- Der CBF gibt an, wie viel Blutvolumen durch eine bestimmte Menge Hirngewebe pro Zeit fließt (ml/100 g Hirngewebe/min). Er ergibt sich aus dem Maximum der Kurve (Østergaard, 2005).
- Das CBV wird als Blutvolumen in einer bestimmten Menge Hirngewebe definiert (ml/100 g Hirngewebe). Es wird als Fläche unter der Kurve berechnet (Østergaard, 2005).
- Die MTT gibt die Laufzeit des Blutes von einem zuführenden arteriellen Gefäß durch das Gewebe in ein abführendes venöses Gefäß an (s). Sie wird aus dem Verhältnis von CBV/CBF berechnet (Østergaard, 2005).
- Zusätzlich kann die *Time To Maximum* (Tmax) bestimmt werden. Diese bildet die Verzögerung vom Beginn der Messung bis zur maximalen Anreicherung des Kontrastmittels ab (Østergaard, 2005).

Mithilfe der erhobenen CTP Parameter kann ein sogenanntes „*mismatch*“ zwischen dem irreversibel geschädigtem Infarktkern und dem noch rettbaren minderperfundiertem Gewebe bestimmt werden. Der Infarktkern kann hierbei als Region mit relativem CBF <31 % und *Time to Peak* >4 Sekunden, die Penumbra als Gewebe mit einer Tmax >6 Sekunden definiert werden (Campbell et al., 2012).

Die CTP ermöglicht zudem eine Messung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität. Physiologisch ist die Blut-Hirn-Schranke relativ impermeabel. Unter ischämischen Bedingungen kann sich die Integrität der Blut-Hirn-Schranke allerdings so verändern, dass es zu einer Diffusion von Flüssigkeiten, Blut oder Kontrastmittel in das Gewebe kommt. Die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität beschreibt hierbei die Bewegung eines Tracer-Moleküls von intravaskulär nach extravaskulär über die Blut-Hirn-Schranke und kann über mit verschiedenen mathematischen Modellen berechnete Parameter bestimmt werden, z.B. dem *Permeability Surface Area Product*, der *transendothelial transfer constant* oder der *Extraction Fraction* (Avsenik et al., 2015).

1.2.3 Rekanalisierende Therapie

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der neuroradiologischen Bildgebung sowie klinischer Parameter gilt es in der Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls zu entscheiden, ob eine rekanalisierende Therapie zur Reperfusion der ischämischen Penumbra möglich und sinnvoll ist. Grundsätzlich stehen hierfür zwei Verfahren zur Verfügung: Die intravenöse

Thrombolysetherapie und die mechanische Thrombektomie.

Eine Thrombolyse erfolgt mit dem Wirkstoff Alteplase, einem intravenös verabreichten gewebespezifischen Plasminogenaktivator (IV rt-PA), der den Thrombus auflöst und so zu einer Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes führt. Vor der Einführung der Thrombolysetherapie gab es keine kausale Therapieoption zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. 1995 wurde eine randomisierte Doppelblindstudie veröffentlicht, die den Nutzen einer Gabe von IV rt-PA innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn zeigte (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Eine weitere randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Studie (Hacke et al., 2008), zeigte den Nutzen einer Therapie mit intravenöser Alteplase auch im erweiterten Zeitfenster von 3 bis 4.5 Stunden nach Symptombeginn.

Der Erfolg einer thrombolytischen Therapie wird allerdings durch einige Faktoren limitiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine intravenöse Thrombolyse ab einer Länge des Thrombus von acht mm fast kein Potenzial hat, das damit verschlossene Gefäß wiederzueröffnen (Riedel et al., 2011). Zudem ist das Ansprechen auf eine Thrombolyse abhängig von der Lokalisation des verschlossenen Gefäßes: Während Patienten/-innen mit einem distalen Verschluss der A. cerebri media eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Rekanalisation mit IV rt-PA aufwiesen, zeigten Patienten/-innen mit terminalen Verschlüssen der A. carotis interna das geringste Ansprechen auf eine Thrombolyse im Vergleich mit anderen Verschlusslokalisationen (Saqqur et al., 2007).

Insbesondere bei Patienten/-innen mit Verschlüssen der distalen A. carotis interna und dem M1 Segment der A. cerebri media, also mit Verschlüssen großer hirnversorgender Gefäße der vorderen Zirkulation, hat sich die endovaskuläre Therapie als Verfahren für die Rekanalisation etabliert. Hierbei stehen verschiedene technische Verfahren für eine mechanische Thrombektomie zur Verfügung (Munich et al., 2019): Ein Stent Retriever kann in dem Thrombus positioniert und dann zurückgezogen werden, wodurch der Thrombus eingefangen und entfernt wird. Eine andere Möglichkeit ist die direkte Aspiration des Thrombus mittels Absaugkatheter. Zudem ist eine Kombination beider Verfahren mittels "Solumbra" Technik möglich, bei der ein Stent Retriever unter gleichzeitiger Aspiration eingesetzt wird.

Eine Metaanalyse (Goyal et al., 2016) von fünf 2015 veröffentlichten, randomisierten Studien zeigte bei einem breiten Spektrum von Patienten/-innen mit akutem ischämischem Schlaganfall durch einen Verschluss großer hirnversorgender Gefäße einen klinischen Nutzen der endovaskulären Therapie innerhalb von sechs Stunden nach dem erstmaligen Auftreten von

Symptome eines Schlaganfalls. 2018 wurden die Ergebnisse zweier randomisierter Studien veröffentlicht, die die Anwendung einer endovaskulären Therapie innerhalb eines späteren Zeitfensters untersuchten. Die DAWN Studie (Nogueira et al., 2018) zeigte bei Patienten/-innen mit einer Diskrepanz zwischen der Schwere des klinischen Defizits und dem radiologisch ermittelten Infarktvolumen und einer endovaskulären Therapie nach sechs bis 24 Stunden eine Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich Grad der Behinderung und funktioneller Unabhängigkeit im Vergleich zur Standardtherapie. Auch die Ergebnisse der DEFUSE 3 Studie (Albers et al., 2018) ergaben eine Abnahme des Behinderungsgrades und eine höhere Wahrscheinlichkeit für funktionelle Unabhängigkeit bei Patienten/-innen, die durch rekanalisierende Maßnahmen potentiell rettabares Gewebe in der Perfusionsbildgebung zeigten und mittels endovaskulärer Therapie nach sechs bis 16 Stunden behandelt wurden.

Eine optimale Auswahl der Erkrankten für eine sichere und effiziente Behandlung ist ein wichtiges Ziel. Die neuroradiologische Bildgebung dient vor allem der Identifikation eines günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses (Nael et al., 2019).

Die aktuellen ASA/AHA Richtlinien (Powers et al., 2019) empfehlen aufgrund des zeitabhängigen Nutzens der Therapie eine schnellstmögliche Behandlung mit IV rt-PA bei geeigneten Patienten/-innen innerhalb des 4.5 Stunden Zeitfensters nach radiologischem Ausschluss einer intrazerebralen Blutung. Für Betroffene, die für eine mechanische Thrombektomie infrage kommen, wird eine ebenfalls schnellstmöglich durchzuführende zusätzliche kontrastmittelgestützte Diagnostik zur Darstellung der Gefäße empfohlen. Diese kann noch während der Infusion mit IV rt-PA durchgeführt werden.

Durch diese sogenannte *Bridging Therapy*, also Gabe von IV rt-PA vor einer endovaskulären Therapie, kann theoretisch durch ein Aufweichen des Thrombus die Rate erfolgreicher Rekanalisationen ansteigen oder IV rt-PA bereits zu einer Auflösung des Thrombus führen, wodurch eine endovaskuläre Therapie nicht mehr nötig ist (Zhang et al., 2021).

Eine Metaanalyse (Chen et al., 2021), die die Wirkung und Sicherheit einer *Bridging Therapy* im Vergleich zur direkten endovaskulären Therapie bei Patienten/-innen mit einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße in der vorderen Zirkulation verglich, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Langzeit-Mortalität, Rekanalisationsrate und Inzidenz symptomatischer intrakranieller Blutungen. Der mechanische Erfolg der rekanalisierenden Therapie kann mittels eines standardisierten Bewertungssystem erfasst werden, der Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Scale (Higashida et al., 2003). Dieses klassifiziert die zerebrale Perfusion des behandelten Gefäßes anhand ihrer angiographischen Darstellung. Ein TICI Grad 0 bedeutet hierbei keine Perfusion und keinen

anterograden Fluss distal des Verschlusses. Grad 1 steht für eine Penetration mit minimaler Perfusion im Sinne eines vorhandenen Fluxus distal des Verschlusses, der allerdings nicht das ganze Stromgebiet perfundiert. Grad 2 definiert eine partielle Perfusion und wird weiter unterteilt in Grad 2a (Visualisierung einer partiellen Füllung <2/3 des gesamten Stromgebiets) und 2b (Komplette, jedoch verlangsamte Füllung des gesamten Stromgebiets). TICI Grad 3 bedeutet eine komplette Perfusion mit einem anterograden Fluss entsprechend der gesunden kontralateralen Seite.

1.2.4 Hämorrhagische Transformation

Eine intrazerebrale Blutung aufgrund einer hämorrhagischen Transformation ist eine schwerwiegende Komplikation nach endovaskulärer Therapie (Nogueira et al., 2015).

Die ECASS II Studie (Hacke et al., 1998) unterteilt eine intrazerebrale Blutung anhand klinischer und bildgebender Kriterien in hämorrhagische Infarkte (HI) und parenchymale Hämatome (PH). Hierbei bezeichnet ein hämorrhagischer Infarkt 1 (HI1) kleine Petechien am Randsaum des Infarkts und ein hämorrhagischer Infarkt 2 (HI2) konfluierende Petechien innerhalb des Infarktareals ohne raumfordernde Wirkung. Ein parenchymales Hämatom 1 (PH1) wurde als Blutgerinnse in 30 Prozent oder weniger des infarzierten Bereiches mit einer leichten raumfordernden Wirkung und ein parenchymales Hämatom 2 (PH2) als Blutgerinnse in mehr als 30 Prozent des infarzierten Bereiches mit erheblicher raumfordernder Wirkung definiert. Eine Darstellung entsprechender CT-Bilder findet sich in Abbildung 2.

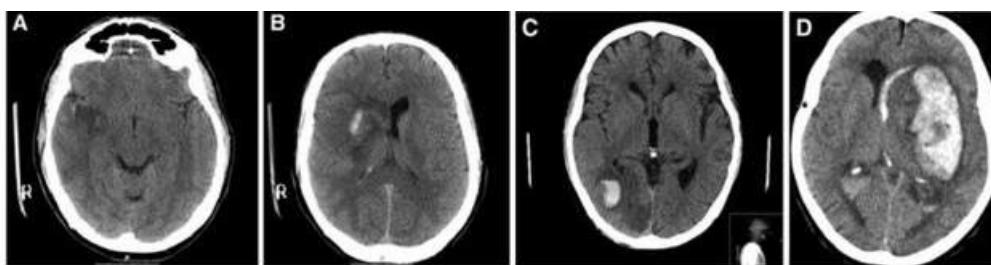


Abbildung 2: CT-Bilder mit verschiedenen Ausprägungen intrazerebraler Blutungen

- A CT mit kleinen petechialen Einblutungen (HI1) im Bereich der Basalganglien rechts
- B CT mit konfluierenden petechialen Einblutungen (HI2) im Infarktareal rechts
- C CT mit parenchymalem Hämatom mit leichter raumfordernder Wirkung (PH1) posterior rechts
- D CT mit parenchymalem Hämatom mit erheblicher raumfordernder Wirkung (PH2) im Bereich der Basalganglien links

Eine postthrombolytische hämorrhagische Transformation entsteht durch das Zusammenwirken verschiedener pathologischer Prozesse wie Ischämien, Koagulopathien, Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Reperfusionsschäden (Yaghi et al., 2017).

Der grundlegende strukturelle Mechanismus, der zu einer Extravasation von Blut führt, scheint hierbei die Störung der Blut-Hirn-Schranke zu sein (Khatri et al., 2012): Abhängig von der Dauer und Schwere der Ischämie und dem Grad der Reperfusion kommt es nach der Reperfusion zunächst zu einer reaktiven Hyperämie mit erhöhter Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität, dann zu einer Hypoperfusion mit einer Unterversorgung und Inflammation des Hirngewebes und schließlich wieder zu einer gesteigerten parazellulären Permeabilität.

Die frühe Störung der Blut-Hirn-Schranke scheint hierbei mit einer Reperfusion assoziiert zu sein und wird ihrerseits mit einer hämorrhagischen Transformation und einem schlechten klinischen Ergebnis in Verbindung gebracht (Warach and Latour, 2004).

Eine Analyse von Daten, die im Rahmen der ersten ECASS Studie erhoben wurden, zeigte weitere potenzielle Faktoren, die zu einer hämorrhagischen Transformation beitragen. Die Behandlung mit rt-PA erhöhte das Risiko für ein PH. Auch ein fortgeschrittenes Alter war mit einem erhöhten Risiko für PH assoziiert. Ein schwerwiegendes klinisches Defizit und das Vorhandensein früher ischämischer Veränderungen im CT waren hingegen mit dem Risiko für HI verbunden (Larrue et al., 1997).

Eine multizentrische Studie (Boisseau et al., 2019), die die Daten von Patienten/-innen mit akutem ischämischen Schlaganfall mit einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße und Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie untersuchte, fand eine Assoziation von Alter und derzeitigem Rauchen, einem niedrigen ASPECTS und schlechtem Kollateralstatus sowie einer Allgemeinanästhesie und periprozeduraler thromboembolischer Migration mit der Entwicklung eines PH. Eine weitere Studie, die Risikofaktoren für eine symptomatische hämorrhagische Transformation bei Betroffenen nach mechanischer Thrombektomie untersuchte, kam zu dem Schluss, dass die vorherige Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten, jedoch nicht von direkten oralen Antikoagulanzien mit einem erhöhten Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen assoziiert war (Ramos-Araque et al., 2020).

Nach Nogueira et al. waren sowohl HI als auch PH unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes langfristiges funktionales Ergebnis. Die Entwicklung eines PH zeigte hierbei jedoch eine größere klinische Relevanz und war der einzige unabhängige Prädiktor für die Mortalität (Nogueira et al., 2015). Andere Autoren beschrieben, dass nur PH mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Behinderung verbunden war (Paciaroni et al., 2008).

Hinsichtlich der Mortalität sowie des Risikos für die Entwicklung von symptomatischen

intrakraniellen Blutungen und PH 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer endovaskulären Therapie im Vergleich zu alleiniger konservativer Therapie (Goyal et al., 2016).

1.3 Zielsetzung der Dissertation

Die Identifikation von Prädiktoren, die zu einer hämorrhagischen Transformation eines ischämischen Insults führen, könnte durch die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten/-innen und Einführung präventiver Maßnahmen zu besseren klinischen Ergebnissen führen (Nogueira et al., 2015).

Der Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) (Barber et al., 2000) wird als Prädiktor für das funktionelle Ergebnis und das Auftreten intrazerebraler Blutungen diskutiert. Je niedriger der ASPECTS, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für Unselbstständigkeit, Tod und das Auftreten intrazerebraler Blutungen.

Viele Autoren untersuchten zudem den Wert der Perfusionsbildgebung auf die Vorhersage einer intrazerebralen Blutung nach akutem ischämischen Schlaganfall und versuchten CTP Parameter zu bestimmen, die sich für die Vorhersage einer intrazerebralen Blutung eignen.

Aviv et al. schätzten eine Erhöhung des *Permeability-Surface Area Products* als Marker einer Störung der Blut-Hirn-Schranke als vielversprechenden Prädiktor für das Risiko der Entwicklung einer hämorrhagischen Transformation ein (Aviv et al., 2009). Auch Lin et al. beschrieben eine signifikant erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität in Infarkten, die von einer hämorrhagischen Transformation betroffen waren und kamen zu dem Schluss, dass die erhöhte Permeabilität eine hämorrhagische Transformation vorhersagte (Lin et al., 2007). Jain et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen relativen CBV und einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine hämorrhagische Transformation und schlussfolgerten, dass ein niedriges relatives CBV eine hämorrhagische Transformation vorhersagen könnte (Jain et al., 2013). Renú et al. zeigten in ihrer Studie einen konsistenten Zusammenhang zwischen einem niedrigem relativen CBV und/oder CBF und einem erhöhten Risiko für parenchymale Hämatome (Renú et al., 2017).

Die meisten Ergebnisse waren hierbei durch eine geringe statistische Aussagekraft durch kleine Studienpopulationen limitiert. Die oben aufgeführten beispielhaft genannten Studien schlossen insgesamt minimal 41 (Aviv et al., 2009) bis maximal 146 (Renú et al., 2017) Patienten/-innen in die Untersuchung ein. Hiervon waren minimal 6 (Lin et al., 2007) bis maximal 27 (Renú et al., 2017) von einer intrazerebralen Blutung betroffen. Davon zeigten minimal 3 (Lin et al., 2007) bis maximal 15 (Aviv et al., 2009) HI und minimal 1 (Jain et al., 2013) bis maximal 27

(Renú et al., 2017) PH in der Verlaufs-Bildgebung.

Die Zielsetzung dieser Dissertation war, in einer großen Studienkohorte früher publizierte Hypothesen zu bestätigen, dass gängige klinisch verwendete CT Parameter zuverlässige Prädiktoren einer intrazerebralen Blutung nach endovaskulärer Therapie sind.

2 Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse prospektiv erhobener Daten von Patienten/-innen durchgeführt, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2010 und März 2017 mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße im vorderen Kreislauf in unserem Schlaganfallzentrum vorstellten und mit einer endovaskulären Therapie behandelt wurden. Die lokale Ethikkommission genehmigte diese Studie. Sie wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki von 1964 und späteren Änderungen durchgeführt.

2.1 Patientenkohorte

Es wurden folgende Einschlusskriterien gewählt: 1) Akuter ischämischer Schlaganfall im vorderen Stromgebiet, 2) Durchführung einer initialen CT-Bildgebung ohne Kontrastmittel (NCCT), 3) CT-Angiographie zur Bestimmung der Lokalisation des Gefäßverschlusses, 4) CT-Perfusion, 5) Verlaufs-Bildgebung innerhalb von sechs Stunden bis 11 Tagen nach der Behandlung und 6) endovaskuläre Therapie. Ein Ausschluss aufgrund des Alters der Betroffenen oder des klinischen Schweregrads des Schlaganfalls wurde nicht vorgenommen. Geeignete Patienten/-innen erhielten leitliniengerecht IV rt-PA vor der endovaskulären Therapie.

Patientencharakteristika, klinische und behandlungsassoziierte Variablen wurden den Krankenakten entnommen. So wurden das Alter und Geschlecht der Patienten/-innen, der NIHSS bei Aufnahme und die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme bestimmt. Auch wurden der Raucherstatus, das Vorhandensein einer Hypertonie und/oder Hypercholesterinämie sowie die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Vitamin-K-Antagonisten und neuen oralen Antikoagulanzien festgestellt. ASPECTS und der Einsatz von Stents wurden ermittelt, ebenso wie der Grad der Reperfusion nach rekanalisierender Therapie anhand der TICI Skala. Als klinischer Parameter zur Evaluation des Ergebnisses wurde der Grad der Behinderung nach 90 Tagen mittels mRS (mRS90d) bestimmt.

2.2 Präprozedurale Evaluation der Bildgebung

Zunächst wurde ein NCCT durchgeführt, um eine intrazerebrale Blutung auszuschließen und das Ausmaß irreversibel infarzierten Gewebes abzuschätzen. Im Rahmen einer erweiterten

kontrastmittelgestützten CT- Diagnostik wurden Gefäßverschlüsse durch eine CTA bestätigt und die Verschlusslokalisierung wurde dokumentiert. Zudem wurde eine CTP durchgeführt.

2.2.1 CTP Bildaufnahme

Alle CT Scans wurden mittels 64-Slice CT-Gerät mit einem 40 mm breiten Detektor (Brilliance 64, Philips Medical Systems, Niederlande) durchgeführt. Die Untersuchungsparameter waren 80 kVp, 150 mAs und 32 x 1,25mm Detektor Kollimation. Es wurde eine Untersuchungszeit von 60 Sekunden gewählt. Eine erweiterte Abdeckung des Gehirns von 80 mm bei der Durchführung der CTP war mittels „*Toggling-Table*“-Technik möglich. Hierbei werden die Scans alternierend an zwei verschiedenen „*toggling*“ Tischpositionen durchgeführt, wodurch die anatomische Reichweite der CTP effektiv auf die doppelte Detektorbreite erweitert werden kann (Roberts et al., 2001). Es wurde eine Scanverzögerung von 3 Sekunden nach Injektion von 60 mL (5mL/s) jodhaltigen Kontrastmittels (350 mg I/mL Imeron® 350, Bracco Imaging, Deutschland) gewählt.

2.2.2 CTP Bildnachverarbeitung und Analyse

Für die Analyse der Perfusionsdatensätze wurden zwei verschiedene Softwares verwendet. Um die Qualität der Auswertung zu gewährleisten, fand zuvor ein Training der Autorin dieser Arbeit in der Handhabe der Softwares statt. Anschließend wurde die Auswertung selbstständig durchgeführt. Die Ergebnisse wurden stichprobenartig durch eine erfahrene Radiologin kontrolliert.

Software A: Die CTP Bilder wurden mit syngo.CT Neuro Perfusion (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) verarbeitet. Hierbei handelt es sich um ein halb-automatisches Softwarepaket. Zunächst konnten optional eine Bewegungskorrektur durchgeführt und durch Bewegung verursachte, abweichende Zeitpunkte gelöscht werden. Danach erfolgten eine automatisierte Segmentierung des Hirnparenchyms und Entfernung des Knochens. Zusätzlich konnte eine 4D Rauschreduktion zur Verbesserung der Perfusionsergebnisse durchgeführt werden. In einem nächsten Schritt erfolgten die automatisierte Definition der arteriellen Inputfunktion und des Sinus sagittalis superior als Referenzgefäß sowie die Erstellung von Zeit-Intensitäts-Kurven. Eine Normalisierung zu physiologisch sinnvollen Werten wurde durchgeführt, indem CBF und CBV kalibriert wurden.

Es waren zwei verschiedene Arten der Auswertung möglich: Das *Maximum Slope* Modell und die Dekonvolutionsmethode. Wir entschieden uns für die Dekonvolutionsmethode mit einem verzögerungsunempfindlichen Algorithmus. Da CBF und MTT abhängig von der Empfindlichkeit der Algorithmen für eine Verzögerung des Tracers sind, wird dieser präferiert, um eine Überschätzung von Abnormalitäten der CBF und MTT Werte, zum Beispiel durch eine

extrakranielle hämodynamische Beeinträchtigung, zu vermeiden (Kudo et al., 2010).

Um die unterschiedliche Beschaffenheit von Hirngewebe abhängig von der anatomischen Lokalisation zu berücksichtigen, wurden die CTP Parameter in *Regions of Interest* (ROI) in Anlehnung an die ASPECTS Regionen gemessen. Die ASPECTS Regionen wurden insofern modifiziert, als die von den tiefen Ästen der A. cerebri media versorgten Strukturen Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis, Capsula interna und die Insel in einer ROI zusammengefasst wurden. Diese Modifikation wurde vorgenommen, da andere Autoren beobachteten, dass Patienten/-innen mit einem proximalen Verschluss großer hirnversorgender Gefäße nach Rekanalisation gelegentlich intrazerebrale Blutungen im vom Verschluss betroffenen tiefen Versorgungsgebiet der A cerebri media entwickeln (Li et al., 2017).

Die ROIs wurden für alle Patienten/-innen freihändig auf der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre erstellt. Die Software errechnete automatisch gespiegelte ROIs auf der kontralateralen Hemisphäre. Für jede ROI auf der vom Schlaganfall betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre wurden quantitative Werte für CBF, CBV, MTT, Tmax und das *flow extraction product* (FED), einem Marker der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität, gemessen.

Zusätzlich wurden die prozentualen Verhältnisse der ROIs auf der betroffenen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre und die absoluten Differenzen zwischen den ROIs der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre berechnet. Die CTP Werte auf der betroffenen Hemisphäre wurden somit relativ zu normalem Hirngewebe evaluiert, um eine mögliche interindividuelle Variabilität zu berücksichtigen (Jain et al., 2013).

In dieser Studie bewerteten wir die CTP Parameter CBF, CBV, Tmax und FED.

Für die Berechnung des FED wurde das Patlak Modell (Patlak et al., 1983) verwendet. Dieses ist ein theoretisches Modell des Transfers von gelösten Stoffen von intravasal nach extravasal über die Blut-Hirn-Schranke. Es legt fest, dass der Transfer des Stoffs in den Extrazellularraum des Gehirns im Wesentlichen irreversibel, das heißt unidirektional, sein muss. Dies ist der Fall, wenn die Kurve, die sich aus den Gleichungen des Modells ergibt, einen linearen Abschnitt aufweist. In dieser linearen Phase ist der Nettotransfer effektiv unidirektional, sodass aus der Steigung der Geraden eine Einstromkonstante bestimmt werden kann.

Software B: RAPID (iSchemaView Inc., Menlo Park, California, USA). RAPID ist eine Software, die eine Schätzung von Perfusionskarten und *Mismatch*-Berechnungen ermöglicht. Die Kalkulation des Volumens des Infarktkerns und minderperfundierte Gewebes erfolgten hierbei voll automatisiert. Der ischämische Kern wird als Gewebe definiert, das einen Schwellenwert von <30% CBF relativ zu normalem Gewebe nicht überschreitet.

Minderperfundierte Regionen werden durch eine Überschreitung der $T_{max} > 6\text{ s}$ bestimmt. RAPID verwendet ebenfalls einen verzögerungsunempfindlichen Algorithmus.

2.3 Behandlungsprotokoll

Indikationen für eine endovaskuläre Therapie in unserem Zentrum waren ein akuter ischämischer Schlaganfall mit erheblichem neurologischem Defizit, definiert als NIHSS > 6 , ein mittels endovaskulärer Therapie behandelbarer Verschluss großer hirnversorgender Gefäße, die Abwesenheit ausgeprägter früher ischämischer Veränderungen, definiert als ASPECTS ≥ 5 , und/oder Hinweise auf ein *mismatch* in der Perfusionsbildgebung.

Ein TICI Score von 2b oder 3 wurde als erfolgreiche Rekanalisation gewertet.

2.4 Verlaufs-Bildgebung

Eine neu aufgetretene intrazerebrale Blutung in der Verlaufs-Bildgebung stellte das primäre Ergebnis dieser Studie dar. Für die Diagnose wurden sowohl eine Bildgebung mittels CT als auch mittels Magnetresonanztomographie verwendet. Intrazerebrale Blutungen wurden hierbei in Übereinstimmung mit den radiologischen ECASS II Kriterien (Hacke et al., 1998) klassifiziert. Die Zeitpunkte des erstmaligen Auftretens einer intrazerebralen Blutung und ihrer maximalen Ausprägung wurden dokumentiert.

2.5 Statistische Analyse

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv nach Patientengruppen 1) ohne intrazerebrale Blutung 2) mit HI1 3) mit HI2 4) mit PH1 und 5) mit PH2 in der Verlaufs-Bildgebung aufgeschlüsselt. Insbesondere die Unterscheidung zwischen HI und PH nach der ECASS II Klassifikation ist von klinischer Relevanz, da PH mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit als HI symptomatisch ist (Leigh et al., 2014). Daher wurde diese Einteilung für die weiterführende Analyse verwendet. HI1 und HI2 wurden als HI, PH1 und PH2 als PH zusammengefasst.

Vor der Analyse wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft, um geeignete parametrische oder nichtparametrische Tests zu verwenden. Kategoriale Variablen werden im Folgenden prozentual dargelegt. Aufgrund der Datenverteilung werden quantitative Ergebnisse als Mediane mit dem dazugehörigen Interquartilsabstand angegeben.

Der IV rt-PA Behandlungsstatus, TICI Score und Einsatz von Stents wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Test zwischen den drei Gruppen verglichen. Da das Alter der Patienten/-innen, NIHSS bei Aufnahme, ASPECTS, die Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufnahme und mRS90d nicht normalverteilt waren, wurde der Kruskal-Wallis H Test verwendet. Bei statistisch signifikanten Unterschieden ($p < 0,001$) wurden post-hoc-Paarvergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei wurden p-Werte von $p < 0,05$ als statistisch

signifikant erachtet.

Die Volumina des Infarktkerns und minderperfundierten Gewebes wurden ebenfalls mittels Kruskal-Wallis H Test verglichen. Bei statistisch signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) wurden wieder post-hoc-Paarvergleiche durchgeführt.

Für alle Betroffenen insgesamt und aufgeschlüsselt nach Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung, mit HI1, HI2, PH1 und PH2 wurden die ROIs hinsichtlich ihrer Häufigkeit des Auftretens von Blutungen mittels Cochrans Q-Test verglichen. Bei statistisch signifikanten Unterschieden ($p < 0,001$) wurden post-hoc-Paarvergleiche zwischen je zwei ROIs mit dem McNemar-Test durchgeführt. Hierbei wurden p-Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Für die ROI im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media wurden CBF, CBV, Tmax und FED zwischen den drei Gruppen 1) keine intrazerebrale Blutung 2) HI und 3) PH mittels Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % verglichen.

Die Effektstärken von Parametern, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen wurden mittels Cohens d mit einer gepoolten Standardabweichung berechnet.

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc an IBM Company, Chicago, IL) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

392 von initial 473 Patienten/-innen wurden in die Analyse eingeschlossen. 81 Betroffene wurden aufgrund unzureichender oder nicht auswertbarer Daten, beispielsweise aufgrund von Bewegungsartefakten oder nicht ausreichendem Kontrastmittelbolus ausgeschlossen. Ein entsprechendes Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Arbeitsablaufes ist in Abbildung 3 dargestellt.

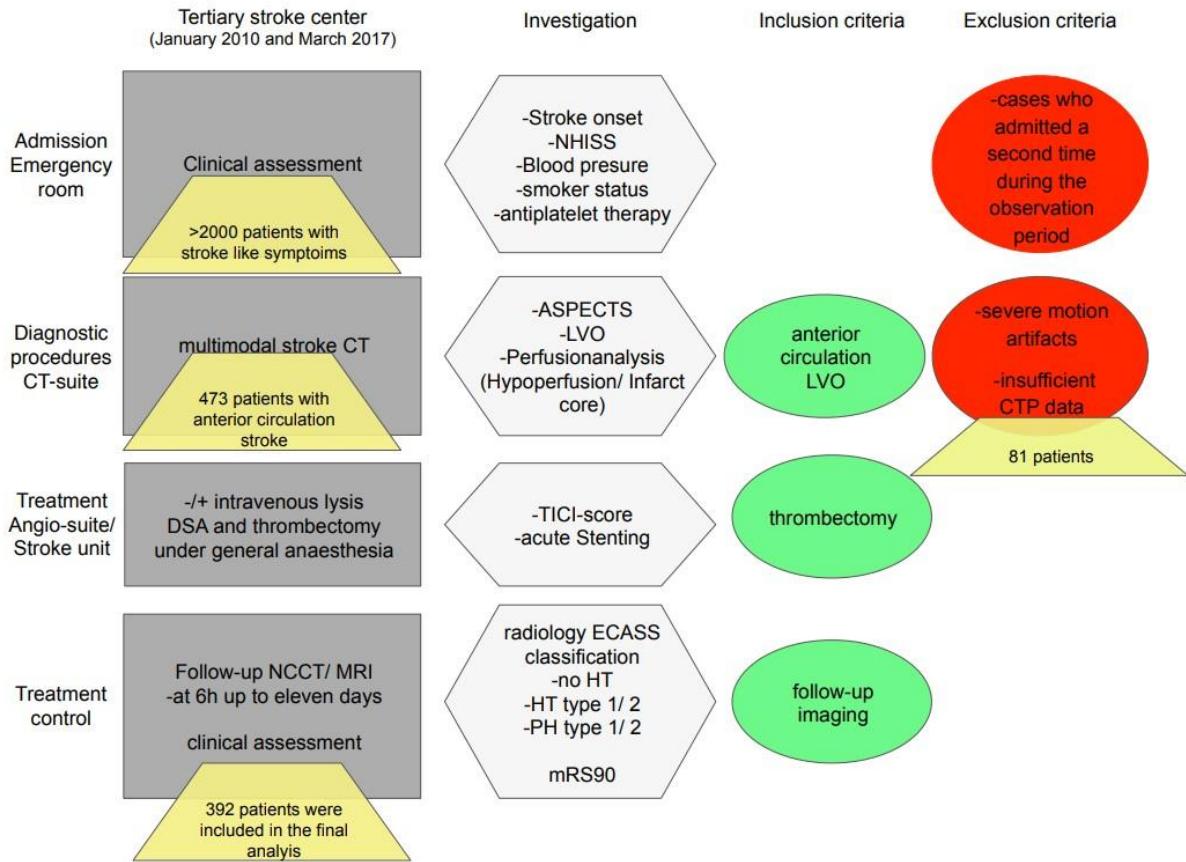


Abbildung 3: Flussdiagramm des Arbeitsablaufes in unserem tertiären Schlaganfallzentrum

Dieses Flussdiagramm zeigt den Arbeitsablauf in unserem tertiären Schlaganfallzentrum mit standardisierter klinischer Beurteilung und Bildgebung, Behandlung, follow-up Bildgebung sowie Ein- und Ausschlusskriterien. (Austein et al., 2021)

204 Patientinnen (52%) waren weiblich, 188 Patienten (48%) waren männlich. Das mediane Alter betrug 73 (64-80) Jahre. Im Rahmen der Erhebung des NIHSS vor Behandlungsbeginn ergab sich ein medianer Punktewert von 14 (10-18).

Die Einnahme einer Medikation mit Einfluss auf die Hämostase sowie das Vorhandensein von Hypercholesterinämie und Hypertonie konnte nicht bei allen Betroffenen ermittelt werden. Bei 18 (4,8%) von 376 lag eine Einnahme von neuen oralen Antikoagulanzen, bei 32 (8,5%) von 375 von Vitamin-K-Antagonisten und bei 138 (36,4 %) von 379 von Thrombozytenaggregationshemmern vor. Lediglich bei 73 (18,8%) von 388 Betroffenen wurde keine Hypertonie verzeichnet. 201 (61,3%) von 328 Betroffenen wiesen eine Hypercholesterinämie auf.

Von den 392 Betroffenen mit akutem ischämischen Schlaganfall erhielten 168 (42,9%) IV-

rtPA vor der endovaskulären Therapie. Bei 87 Betroffenen (22,2%) wurde ein Stent eingesetzt. In 332 (84,9%) Fällen konnte eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht werden.

3.1.1 Lokalisation der Gefäßverschlüsse

183 (46,9%) der Betroffenen wiesen einen Verschluss des M1 Segments der A. cerebri media auf, 49 (12,6%) des Karotis-T, 38 (9,7%) des M2 Segments der A. cerebri media und 18 (4,6%) der A. carotis interna. In 59 Fällen (15,1%) wurden Gefäßverschlüsse an zwei Lokalisationen festgestellt: Hiervon zeigte sich mit 23 (5,9%) Fällen am häufigsten ein Verschluss von A. carotis interna und M1. Bei 13 (3,3%) Erkrankten waren A. carotis interna und Karotis-T betroffen, bei 9 (2,3%) Karotis-T und M1 und bei jeweils 7 (1,8%) M1 und M2 sowie A. carotis interna und M2. In 31 Fällen (7,9%) wurden Verschlüsse an drei oder mehr Lokalisationen festgestellt. 12 Erkrankte (3,1%) zeigten verschiedene andere Verschlüsse in der vorderen Zirkulation.

3.1.2 Auftreten intrazerebraler Blutungen in der Verlaufs-Bildgebung

Es wurden insgesamt 115 (29,3%) Fälle einer neu aufgetretenen intrazerebralen Blutung in der Verlaufs-Bildgebung detektiert: Hiervon wurden 19 (4,8%) als HI1, 55 (14%) als HI2, 18 (4,6%) als PH1 und 23 (5,9%) als PH2 klassifiziert. Zusammengefasst wiesen 74 Patienten/-innen (18,9%) HI und 41 (10,5%) PH in der Verlaufs-Bildgebung auf.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters der Patienten/-innen, der Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme und dem NIHSS bei Aufnahme festgestellt. Auch das Vorhandensein einer Hypertonie oder Hypercholesterinämie sowie die Einnahme von neuen oralen Antikoagulanzen, Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern vor Auftreten des Schlaganfalls zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ebenso wurden hinsichtlich der Behandlung mit IV-rtPA, dem Einsatz von Stents und dem Grad der Reperfusion keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Die Verteilung ausgewählter Parameter bei allen Betroffenen insgesamt, ohne hämorrhagische Transformation, mit HI und PH wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Alle Patienten/-innen	Patienten/-innen ohne HT	Patienten/-innen mit HI	Patienten/-innen mit PH
Anzahl	392	277	74	41
Alter *	73 (64-80)	73 (64-81)	73 (66-79)	70 (56-79)
NIHSS bei Aufnahme *	14 (10-18)	14 (9-18)	15 (10-20)	15 (11-20)
IV rt-PA (%)	168 (42,9)	119 (43)	33 (44,6)	16 (39)
Einsatz von Stents (%)	87 (22,2)	58 (20,9)	16 (21,6)	13 (31,7)
Erfolgreiche Rekanalisation, TICI Grad 2b/3 (%)	332 (84,9) N=391	238 (86,2) N=276	61 (82,4) N=74	33 (80,5) N=41

Abkürzungen: HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IV rt-PA, intravenöse Thrombolyse; TICI, Thrombolysis in Cerebral Infarction

* Die Daten sind als Median und Interquartilsabstand (25% / 75%) dargestellt.

Bei Abweichungen der Fallzahlen wurde die Anzahl der Patienten/-innen in der entsprechenden Zeile mit „N=“ angegeben.

Die mediane Zeit zwischen der Aufnahme und Erstmanifestation und zwischen der Aufnahme und maximalen Ausprägung der intrazerebralen Blutung in der Verlaufs-Bildgebung betrug jeweils einen Tag. Bei ca. 75 % der Patienten/-innen mit HI1 und HI2 trat die Erstmanifestation der intrazerebralen Blutung innerhalb von zwei Tagen nach Aufnahme auf wohingegen bei ca. 75 % der Patienten/-innen mit PH1 oder PH2 die Erstmanifestation innerhalb des ersten Tages nach Aufnahme auftrat. Bei ca. 75 % der Patienten/-innen mit HI2 und PH1 zeigte sich eine maximale Ausprägung der intrazerebralen Blutung innerhalb von drei Tagen nach Aufnahme, bei Patienten/-innen mit PH2 innerhalb von zwei Tagen nach Aufnahme. Bei ca. 25 % der Patienten/-innen mit HI2 und PH1 war die maximale Ausprägung der intrazerebralen Blutung in der Bildgebung drei Tage oder mehr nach Aufnahme zu sehen. Eine graphische Darstellung dieser Sachverhalte mittels Boxplots findet sich in Abbildung 4a und 4b.

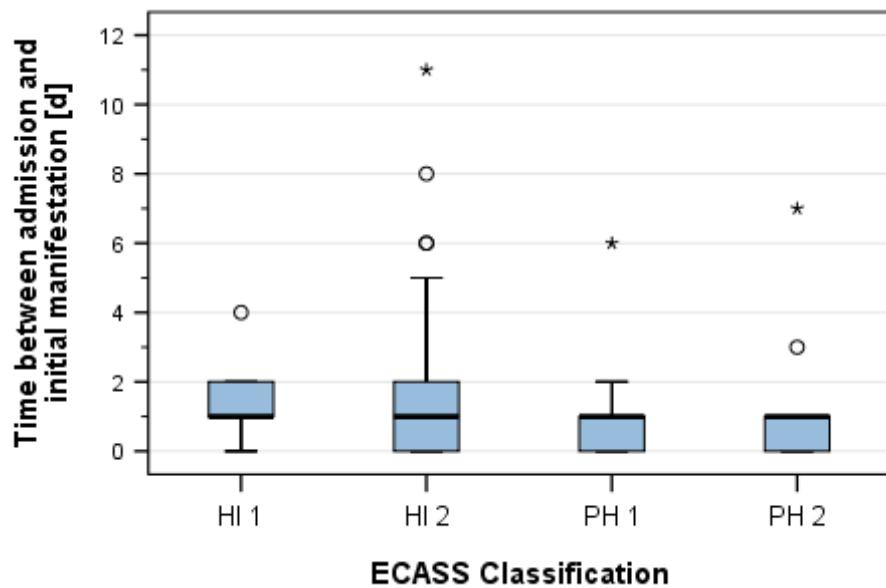


Abbildung 4a: Zeitpunkt der Erstmanifestation einer intrazerebralen Blutung

Abkürzungen: HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study;

Dargestellt ist die Zeit zwischen der Aufnahme und der Erstmanifestation einer intrazerebralen Blutung in der Bildgebung in Tagen jeweils für Patienten/-innen mit HI1, HI2, PH1 und PH2 nach der ECASS II Klassifikation.

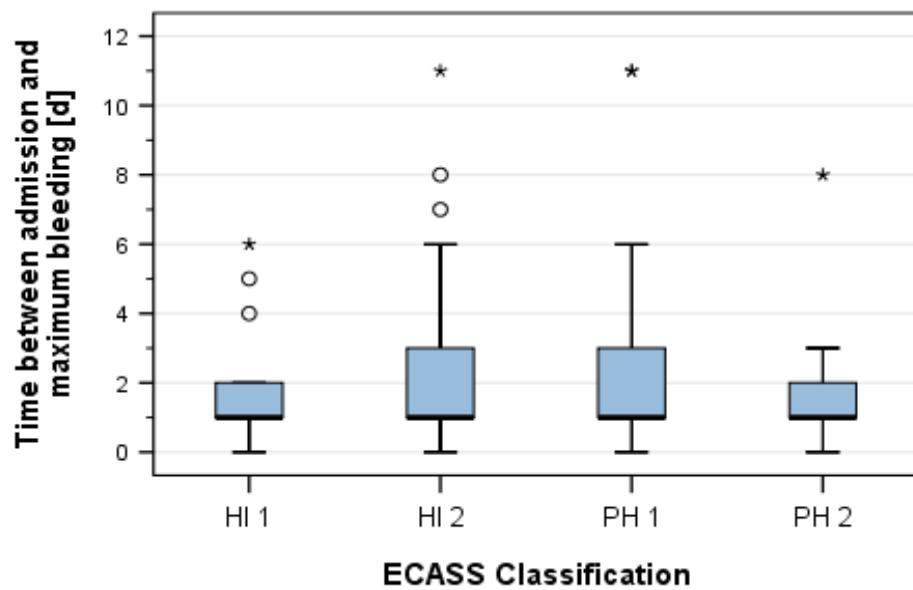


Abbildung 4b: Zeitpunkt der maximalen Ausprägung einer intrazerebralen Blutung

Abkürzungen: HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study;

Diese Abbildung zeigt die Zeit zwischen der Aufnahme und der maximalen Ausprägung der intrazerebralen Blutung in der Bildgebung in Tagen jeweils für Patienten/-innen mit HI1, HI2,

PH1 und PH2 nach der ECASS II Klassifikation.

3.2 Neuroradiologische Parameter und klinisches Ergebnis

3.2.1 funktionales Ergebnis (mRS)

Hinsichtlich des Grades der Behinderung, gemessen mittels mRS, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der ECASS II-Klassifikation. Patienten/-innen mit HI ($p = 0,001$) und PH ($p = 0,001$) wiesen signifikant schlechtere funktionelle Ergebnisse im Vergleich zu solchen ohne intrazerebrale Blutung auf. Patienten/-innen mit PH zeigten hierbei ein signifikant schlechteres Ergebnis als solche mit HI ($p < 0,05$). Die absoluten Werte sind jeweils in Tabelle 2 aufgeführt.

3.2.2 ASPECTS und Infarktkern

Der mediane ASPECTS betrug 8 (7-10) Punkte. Als medianes Volumen des Infarktkerns wurden 5 ml (0-18) gemessen. Das mediane Volumen der ischämischen Penumbra, also des Gewebes mit einer Hypoperfusion, betrug 118 ml (67-172). Für den ASPECTS ergaben sich signifikant niedrigere Werte bei Betroffenen mit HI ($p = 0,001$) und PH ($p = 0,005$) als bei Patienten/-innen ohne hämorrhagische Transformation. Betroffene mit PH zeigten zudem einen signifikant größeren Infarktkern als solche ohne intrazerebrale Blutung ($p = 0,009$). Hinsichtlich des Volumens mit Hypoperfusion ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Werte für den ASPECTS, das Volumen des Infarktkerns und das Volumen mit Hypoperfusion sind in Tabelle 2 jeweils für die unterschiedlichen Gruppen aufgeführt. Die zugehörigen Signifikanzen der post-hoc Paarvergleiche für ASPECTS, Volumen des Infarktkerns und mRS90d sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 2: Radiologische Daten und klinisches Ergebnis

	Alle Patienten/-innen	Patienten/-innen ohne HT	Patienten/-innen mit HI	Patienten/-innen mit PH
Anzahl	392	277	74	41
ASPECTS *	8 (7-10)	9 (7-10)	8 (6-9)	7 (6-9,5)
Volumen mit Hypoperfusion (mL) *	118 (67-172)	113 (65-168)	125 (69-184)	130 (78-189)
Volumen des Infarktkerns (mL) *	5 (0-18)	5 (0-17)	6 (0-18)	7 (4-53)
mRS90d *	3 (2-6)	3 (1-4)	4 (2-6)	5 (4-6)

Abkürzungen: HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; mRS90d, modified Rankin Scale nach 90 Tagen;

* Die Daten sind als Median und Interquartilsabstand (25% / 75%) dargestellt

Tabelle 3: Signifikanzen für post-hoc Paarvergleiche hinsichtlich ASPECTS, Volumen des Infarktkerns und mRS90d

	Patienten/-innen ohne HT / mit HI	Patienten/-innen ohne HT / mit PH	Patienten/- innen mit HI / mit PH
ASPECTS	0,001	0,005	0,661
Volumen des Infarktkerns (mL)	0,639	0,009	0,071
mRS90d	0,001	0,000	0,014

Abkürzungen: HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; mRS90d, modified Rankin Scale nach 90 Tagen;

3.2.3 Auftreten intrazerebraler Blutungen hinsichtlich der ASPECTS ROIs

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens intrazerebraler Blutungen zwischen unterschiedlichen anatomischen ROIs. Bei 102 von 115 Patienten/-innen mit intrazerebraler Blutung war das tiefe Versorgungsgebiet der A. cerebri media betroffen. Die kortikalen Regionen waren deutlich seltener betroffen. Basierend auf dieser Feststellung untersuchten wir, ob sich die CTP Parameter in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media (ROI1) zwischen Erkrankten ohne intrazerebrale Blutung, mit HI und PH unterscheiden.

3.2.4 CTP Parameter in den ASPECTS ROIs

In allen Blutungsgruppen nach der ECASS II-Klassifikation (keine HT, HI1, HI2, PH1 und PH2) und in allen ROIs nach ASPECTS waren das CBF niedriger, die Tmax wesentlich höher und das FED höher auf der vom Schlaganfall betroffenen als auf der kontralateralen Hemisphäre. Das CBV zeigte sich manchmal niedriger und manchmal höher auf der betroffenen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre.

Die absoluten Werte des CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media auf der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre waren wesentlich niedriger als in den kortikalen ASPECTS ROIs. Das CBV in den ROIs nach modifiziertem ASPECT Score, aufgeschlüsselt nach Patienten/-innen ohne HT, mit HI1, HI2, PH1 und PH2 ist in Tabelle 4

aufgeführt.

Tabelle 4: CBV in den ASPECTS ROIs

	Patienten/-innen ohne HT	Patienten/-innen mit HI1	Patienten/-innen mit HI2	Patienten/-innen mit PH1	Patienten/-innen mit PH2
CBV 1 [mL/100mL]	2,82 (2,34/2,39)	2,48 (2,26/3,34)	2,57 (1,91/3,14)	2,23 (1,40/2,92)	2,71 (2,31/3,14)
CBV 1* [mL/100mL]	3,35 (3,14/3,57)	3,37 (2,96/3,62)	3,36 (3,15/3,59)	3,30 (3,20/3,55)	3,34 (3,17/3,60)
CBV 2 [mL/100mL]	3,45 (2,79/4,08)	3,23 (2,65/3,40)	3,43 (2,46/4,15)	3,30 (1,17/3,85)	3,70 (3,07/4,14)
CBV 2* [mL/100mL]	3,47 (3,22/3,87)	3,37 (3,05/3,86)	3,48 (3,14/3,86)	3,57 (3,38/4,10)	3,30 (2,98/3,68)
CBV 3 [mL/100mL]	3,75 (3,05/4,46)	3,51 (3,26/4,20)	3,78 (2,90/4,79)	3,32 (1,54/4,11)	3,99 (3,70/4,62)
CBV 3* [mL/100mL]	4,00 (3,75/4,37)	4,20 (3,75/4,58)	4,03 (3,76/4,42)	4,15 (3,78/4,54)	4,08 (3,75/4,58)
CBV 4 [mL/100mL]	3,39 (2,88/3,89)	3,32 (3,12/3,95)	3,48 (2,56/4,14)	3,06 (2,38/4,01)	3,79 (3,27/4,49)
CBV 4* [mL/100mL]	3,46 (3,08/3,85)	3,49 (2,97/3,86)	3,50 (3,08/4,07)	3,64 (3,16/3,93)	3,59 (3,28/3,92)
CBV 5 [mL/100mL]	3,34 (2,89/3,79)	3,15 (3,03/3,67)	3,23 (2,83/3,69)	3,32 (1,87/3,70)	3,45 (2,98/3,90)
CBV 5* [mL/100mL]	3,21 (2,92/3,5)	3,16 (2,90/3,45)	3,12 (2,87/3,56)	3,17 (3,00/3,66)	3,35 (2,80/3,58)
CBV 6 [mL/100mL]	3,44 (2,94/4,00)	3,61 (2,91/3,99)	3,49 (2,98/3,99)	3,19 (2,12/4,13)	3,72 (3,36/4,04)
CBV 6* [mL/100mL]	3,43 (3,16/3,70)	3,45 (3,16/3,74)	3,27 (3,09/3,76)	3,59 (3,11/4,09)	3,35 (3,09/3,87)
CBV 7 [mL/100mL]	3,48 (3,01/4,10)	3,49 (3,10/3,80)	3,52 (2,97/4,00)	3,27 (2,74/4,02)	3,91 (3,21/5,10)
CBV 7* [mL/100mL]	3,51 (3,10/3,90)	3,54 (3,09/4,06)	3,59 (3,27/3,97)	3,59 (3,38/3,99)	3,45 (3,10/3,95)

Abkürzungen: CBV, zerebrales Blutvolumen; HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom;

Die Daten sind als Median und Interquartilsabstand (25% / 75%) dargestellt

3.2.5 CTP Parameter im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media

In der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media zeigten Patienten/-innen mit HI und PH ein signifikant niedrigeres CBV auf der betroffenen Hemisphäre, signifikant niedrigere Verhältnisse des CBV auf der betroffenen relativ zur kontralateralen Hemisphäre, signifikant höhere absolute Differenzen des CBV und signifikant niedrigere absolute Differenzen des FED zwischen der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre als Erkrankte ohne intrazerebrale Blutung.

Zudem wiesen Patienten/-innen mit HI signifikant niedrigere Verhältnisse des FED auf der betroffenen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre auf als solche ohne intrazerebrale Blutung. Patienten/-innen mit PH zeigten zudem signifikant niedrigere Verhältnisse und signifikant höhere absolute Differenzen des CBF auf der betroffenen Hemisphäre im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre als solche ohne intrazerebrale Blutung. Es waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten/-innen mit HI und PH feststellbar. Die gemessenen Werte für CBF, CBV, Tmax und FED in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media jeweils für Patienten/-innen ohne hämorrhagische Transformation, mit HI und PH sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Es zeigte sich eine große statistische Streuung der Ergebnisse. Diese wird exemplarisch anhand einer Visualisierung der Werte in Boxplots für das Verhältnis des CBV auf der betroffenen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre und die absoluten Differenzen von CBV und FED jeweils zwischen der vom Schlaganfall betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre in Abbildung 5 a-c gezeigt.

Tabelle 5: CT-Perfusions-Parameter in der Region des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media

	Patienten/-innen ohne HT	Patienten/-innen mit HI	Patienten/-innen mit PH
CBF 1 [mL/100mL/min] †	38,05 (27,82/50,25)	32,96 (25,83/49,97)	32,35 (24,3/45,91)
CBF 1* [mL/100mL/min] ‡	62,98 (56,94/68,57)	63,92 (57,3/69,39)	64,30 (58,23/67,2)
CBF 1/1* ratio [%] §	62,92 (46,44/78,66)	55,54 (41,13/73,61)	49,99 (41,59/69,18)
CBF 1-1* Diff. [mL/100mL/min]	-23,01 (-32,63/-13,34)	-27,39 (-35,25/-16,82)	-30,83 (-38,31/-20,38)
CBV 1 [mL/100mL] †	2,82 (2,34/3,39)	2,57 (1,97/3,16)	2,57 (1,9-3,14)
CBV 1* [mL/100mL] ‡	3,35 (3,14/3,57)	3,36 (3,15/3,61)	3,34 (3,19/3,57)
CBV 1/1* ratio [%] §	85,82 (71,26/98,79)	76,10 (62,02/93,18)	76,77 (56,56/86,59)
CBV 1-1* Diff. [mL/100mL/min]	-0,49 (-0,96/-0,05)	-0,80 (-1,34/-0,24)	-0,81 (-1,77/-0,48)
TMAX 1 [s] †	4,05 (2,4/6,03)	4,94 (3,13/6,33)	4,59 (3,32/6,58)
TMAX 1* [s] ‡	0,33 (0,05/1)	0,57 (0,08/1,13)	0,40 (0,04/1,15)
TMAX 1/1* ratio [%] §	910,00 (425/4425)	718,03 (363,37/3862,5)	1307,02 (390,77/5700)
TMAX 1-1* Diff. [s]	3,41 (1,9/5,32)	4,04 (2,42/5,36)	3,78 (3,1/5,25)
FED 1 [mL/100mL/min] †	1,83 (1,31/2,48)	1,61 (1,17/2,26)	1,64 (1,1/2,56)
FED 1* [mL/100mL/min] ‡	0,68 (0,45/0,95)	0,73 (0,46/1,14)	0,66 (0,38/1,04)
FED 1/1* ratio [%] §	265,93 (172,48/431,09)	226,46 (142,33/348,57)	224,53 (146,7/355,66)
FED 1-1* Diff. [mL/100mL/min]	1,07 (0,57/1,84)	0,90 (0,44/1,19)	0,77 (0,38/1,29)

Abkürzungen: CBF, zerebraler Blutfluss; CBV, zerebrales Blutvolumen; Tmax, Time to Maximum; FED, flow extraction product; ROI, region of interest

† Mittlere Werte in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media auf der betroffenen Hemisphäre

‡ Mittlere Werte in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der kontralateralen Seite

§ Mittlere Werte der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media auf der betroffenen relativ zur kontralateralen Hemisphäre in Prozent

|| Absolute Differenzen der mittleren Werte der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre

Alle Daten sind als Median und Interquartilsabstand (25% / 75%) dargestellt.

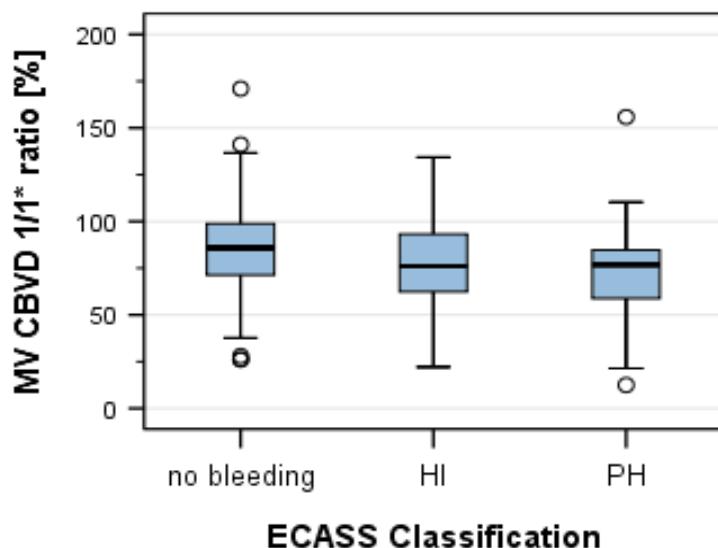
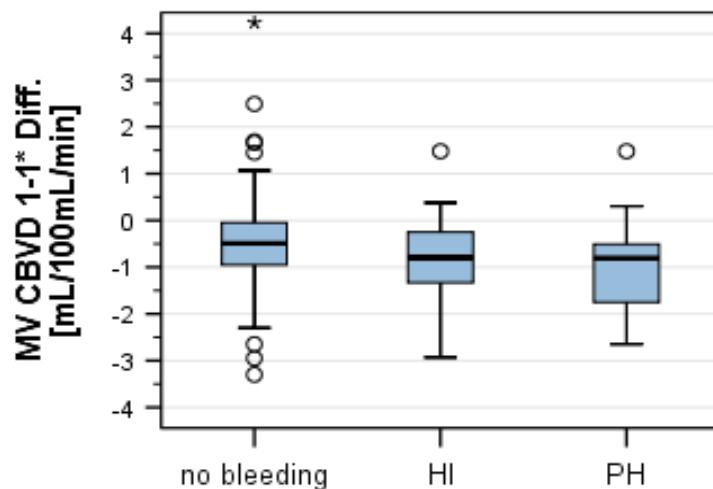


Abbildung 5a: Relatives CBV in der Region des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media

Abkürzungen: CBV, zerebrales Blutvolumen; HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study;

Mittlere Werte des CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen relativ zur kontralateralen Hemisphäre in Prozent (1/1* Ratio) jeweils für Patienten/-innen ohne HT, mit HI und PH nach der ECASS II Klassifikation.

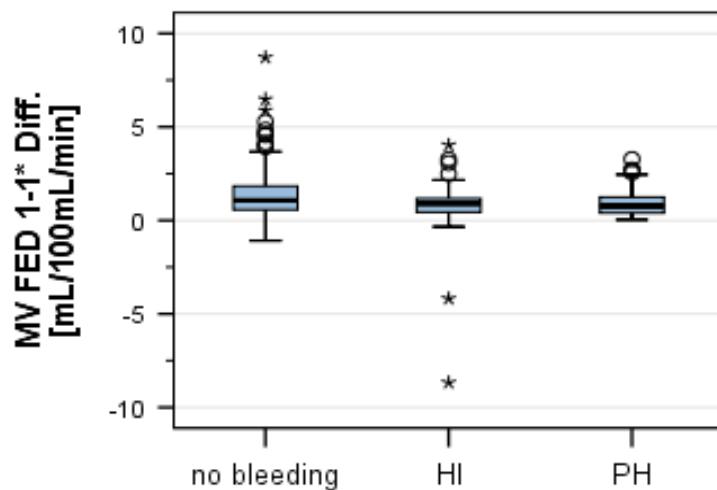


ECASS Classification

Abbildung 5b: Differenzen des CBV in der Region des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media

Abkürzungen: CBV, zerebrales Blutvolumen; HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

Absolute Differenzen zwischen den mittleren Werten des CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre (1-1* Diff.) jeweils für Patienten/-innen ohne HT, mit HI und PH nach der ECASS II Klassifikation



ECASS Classification

Abbildung 5c: Differenzen des FED in der Region des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media

Abkürzungen: FED, Flow Extraction Product; HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt; PH, parenchymales Hämatom; ECASS, European Cooperative

Acute Stroke Study;

Absolute Differenzen zwischen den mittleren Werten für das FED in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre (1-1* Diff.) jeweils für Patienten/-innen ohne HT, mit HI und PH nach der ECASS II Klassifikation

Die näherungsweise berechneten Effektstärken (Tabelle 6) der als signifikant unterschiedlich befindeten Parameter zeigten hinsichtlich der Unterscheidung von Patienten/-innen ohne HT, mit HI und PH auf Grundlage der absoluten Differenzen des CBV und FED in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media auf der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre und deren kontralateraler ROI keinen Effekt. Auch das Verhältnis des CBV der betroffenen relativ zur kontralateralen Hemisphäre zeigte nur einen geringen Effekt in der Unterscheidung von Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung und solchen, die HI oder PH entwickeln.

Tabelle 6: Effektstärken für die Vorhersage einer intrazerebralen Blutung

	Effektstärken keine HT/HI	Effektstärken keine HT/PH	Effektstärken HI/PH
ASPECTS	0,45	0,50	0,07
CTP Infarktkern	0,09	0,45	0,37
CBF ROI1	0,06	0,21	0,22
CBV ROI1	0,07	0,14	0,23
FED ROI1	0,09	0,16	0,27
CBV 1/1* Ratio*	0,36	0,45	0,14
CBV 1-1* Diff †	0,11	0,11	0,04
FED 1-1* Diff. ‡	0,12	0,11	0,06

Abkürzungen: HT, hämorrhagische Transformation; HI, hämorrhagischer Infarkt, PH, parenchymales Hämatom; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; CTP, CT Perfusion; ROI, Region of Interest; CBF, zerebraler Blutfluss; CBV, zerebrales Blutvolumen; FED, Flow Extraction Product;

*Mittlere Werte für das CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen relativ zur kontralateralen Hemisphäre in Prozent.

† Absolute Differenz zwischen den mittleren Werten des CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre.

‡ Absolute Differenz der mittleren Werte des FED in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media der betroffenen und der kontralateralen Hemisphäre.

4 Diskussion

Der akute ischämische Schlaganfall ist eine Erkrankung, die per se mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht (Ingall, 2004). Betrachtet man nun das in dieser Studie erhobene klinische Ergebnis von Patienten/-innen nach 90 Tagen (mRS90d), aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer intrazerebralen Blutung und deren Schweregrade, wird einmal mehr die klinische Relevanz dieser Einteilung deutlich. Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung wiesen einen medianen mRS90d von 3 (1-4) auf. Ca. 25 % der Betroffenen waren entsprechend 90 Tage nach dem Schlaganfall schwer oder sehr schwer behindert oder verstorben. Allerdings zeigten auch etwa 25 % keine oder nur eine sehr geringe Behinderung. Bei Erkrankten mit HI in der Verlaufs-Bildgebung betrug der mediane mRS90d 4 (2-6). Damit war die Hälfte der Betroffenen nach 90 Tagen mindestens schwer behindert und mindestens ein Viertel verstorben. Bei Patienten/-innen mit PH, der schwersten Ausprägung einer intrazerebralen Blutung, wurde ein medianer mRS90d von 5 (4-6) erhoben. Rund die Hälfte der Betroffenen war entsprechend nach 90 Tagen sehr schwer behindert oder verstorben und weniger als 25 % waren nach diesem Ereignis nicht schwer behindert. Insofern erklärt sich das Ziel dieser und einer Vielzahl anderer Studien, zuverlässige Parameter zu finden oder zu bestätigen, mit denen sich eine intrazerebrale Blutung nach akutem ischämischen Schlaganfall und mechanischer Rekanalisation vorhersagen lässt, um durch eine Anpassung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen das funktionelle Ergebnis betroffener Patientinnen und Patienten zu verbessern.

4.1 Beurteilung des prädiktiven Werts der Perfusionsbildgebung und des ASPECTS auf die Vorhersage einer hämorrhagischen Transformation

4.1.1 Statistische Aspekte

Im Rahmen der Untersuchung des prädiktiven Werts einzelner CTP Parameter für die Entwicklung einer hämorrhagischen Transformation zeigten sich für die absoluten Differenzen und relativen Werte des CBV und die absoluten Differenzen des FED auf der vom Schlaganfall betroffenen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre signifikante Unterschiede zwischen Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung, mit HI und PH. Betrachtet man allerdings die grafische Darstellung der Ergebnisse in den Boxplots (Abbildung 2a-c), fällt eine starke Streuung der Daten auf. Die großen Interquartilsabstände zeigen eine hohe Variabilität der Perfusionsparameter, die in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media gemessen wurden, obwohl diese ins Verhältnis zu ihrer kontralateralen Spiegel-ROI gesetzt wurden. Die sich daraus ergebende Inkonsistenz der Daten erschwert die Möglichkeit von

Vorhersagen und die resultierende geringe statistische Leistung hat einen negativen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei den statistisch signifikanten Ergebnissen für CBV und FED um einen echten Effekt handelt.

Der ASPECTS wies im Vergleich dazu eine bessere Effektstärke für die Vorhersage einer hämorrhagischen Transformation auf, ebenso das Volumen des Infarktkerns. Insgesamt zeigten die näherungsweise bestimmten Effektstärken allerdings nur keine bis geringe Effekte hinsichtlich der Unterscheidung von Patienten/-innen ohne hämorrhagische Transformation, mit HI und PH (Tabelle 6).

Die Anzahl von Fällen neu aufgetretener intrazerebraler Blutungen in dieser Studie ist, wie in der Einleitung beschrieben, deutlich höher als in einer Vielzahl anderer publizierter Studien. Trotzdem ist die statistische Aussagekraft aufgrund der insgesamt eher geringen Fallzahl von 115 Blutungen und nur 41 Fällen von PH kritisch zu bewerten. Wenn Studien mit kleiner Fallzahl und geringer statistischer Leistung ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass es sich hierbei *nicht* um einen echten Effekt handelt.

Daher können auf Grundlage dieser Studie die Ergebnisse vorheriger Studien, die einzelne CTP Parameter als vielversprechende Prädiktoren einer intrazerebralen Blutung bewerteten, nicht bestätigt werden.

Möglicherweise sind andere Faktoren ausschlaggebender, so zum Beispiel die Vormedikation der Patienten oder Blutdruckspitzen während oder nach der Behandlung. Auch hinsichtlich einer Stent-Implantation gab es augenscheinlich Unterschiede zwischen den verschiedenen Blutungs-Gruppen, wenn auch in dieser Arbeit hierfür keine statistische Evidenz bestand.

Wie andere Autoren bereits erwähnten, bergen die geringe Inzidenz intrazerebraler Blutungen und insbesondere schwerwiegender intrazerebraler Blutungen wie PH, die geringe Stichprobengröße von Patienten/-innen, die die Einschlusskriterien erfüllen und die Untersuchung verschiedener prädiktiver Variablen das Risiko einer Überanpassung statistischer Modelle und führen damit zu einer Zunahme von Fehlern 1. Art (Batchelor et al., 2017). Größere Stichproben und robustere statistische Methoden sind für die Berechnung des Risikos intrazerebraler Blutungen erforderlich (Batchelor et al., 2017).

4.1.2 Einordnung in die Studienlage

Die eingangs erwähnten Autoren, die den prädiktiven Wert der Perfusionsbildgebung auf eine hämorrhagische Transformation eher positiv bewerteten, gaben selbst einige Limitationen ihrer Studien an. Zu diesen gehörten kleine Stichprobengrößen sowie ein niedriger positiver prädiktiver Wert und hoher negativer prädiktiver Wert der berechneten Schwellenwerte, die nahelegen, dass eine ausgeprägte Ischämie zwar notwendigerweise zu PH beiträgt, aber keine

hinreichende Erklärung dafür bietet (Renú et al., 2017). Auch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke erklärte nur 10 % des Grades intrazerebraler Blutungen (Leigh et al., 2014).

Eine Metaanalyse (Suh et al., 2019) mit insgesamt 1134 Patienten/-innen, die den prädiktiven Wert von CTP Parametern hinsichtlich intrazerebraler Blutungen nach akutem ischämischen Schlaganfall untersucht, beschrieb eine Heterogenität der darin eingeschlossenen Studien und Unterschiede in den gewählten Schwellenwerten für die CTP Parameter. Zudem stellten die Autoren eine hohe Wahrscheinlichkeit für Publikations-Bias fest, die vermutlich darin begründet ist, dass Studien, die statistisch signifikante Ergebnisse vorweisen, tendenziell eher veröffentlicht werden. Dahingehend beleuchten die Autoren die Möglichkeit, dass die Leistungsfähigkeit von CTP Parametern für die Vorhersage einer intrazerebralen Blutung überschätzt worden sein könnte.

Die vorliegende Studie bestätigte allerdings die Annahme, dass ein niedrigerer ASPECTS mit dem Auftreten intrazerebraler Blutungen, schlechteren neurologischen Ergebnissen und einer erhöhten Mortalität nach akutem ischämischen Schlaganfall assoziiert ist (Barber et al., 2000). Auch das Volumen des Infarktkerns war in dieser Studie signifikant höher bei Patienten/-innen, die ein PH in der Verlaufs-Bildgebung zeigten, als bei solchen ohne hämorrhagische Transformation. Der ischämische Kern wurde hierbei als Gewebe definiert, das einen Schwellenwert von < 30% CBF relativ zu normalem Gewebe nicht überschreitet. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen einer Studie (Yassi et al., 2013) überein, die eine Assoziation zwischen einem relativen CBF < 30% und PH beschrieb und schlussfolgerte, dass das Volumen des Infarktkerns, gemessen mittels CTP, nützlich zur Vorhersage von PH vor der Behandlung sei. Allerdings fand sich in der genannten Studie eine noch stärkere Assoziation zwischen PH und einer schweren Hypoperfusion, gemessen mittels einer Tmax > 14s. Diese Beobachtung kann anhand der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da wir mit einer Tmax > 6s einen weitaus niedrigeren Schwellenwert verwendeten, um das Volumen von Gewebe mit einer Hypoperfusion zu beschreiben.

Eine neuere Studie (Langel and Popovic, 2019), die die Vorhersage einer hämorrhagischen Transformation mittels CTP Parametern im Infarktkern untersuchte, befand ein rCBF < 4.5% als besten Prädiktor für das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation und gab an, dass dieser Ansatz zwar eine schlechtere Sensitivität, aber bessere Spezifität aufwies als ein rCBF < 30 % nach Yassi et al., 2013.

Sowohl ASPECTS als auch das Volumen des Infarktkerns lassen sich in der klinischen Praxis leichter, schneller und zuverlässiger bestimmen als andere untersuchte Parameter.

4.2 Intrazerebrale Blutungen im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media

Mit 102 von 115 Fällen war das tiefe Versorgungsgebiet der A. cerebri media am häufigsten von intrazerebralen Blutungen betroffen. Das CBV auf der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre zeigte in dieser ROI niedrigere mediane Werte im Vergleich zu den kortikalen ROIs. Ein niedriges relatives CBV scheint mit einem schlechten Kollateralkreislauf assoziiert zu sein und stellt einen unabhängigen Prädiktor des Infarktwachstums bei Patienten/-innen mit endovaskulärer Therapie und erfolgreicher Reperfusion dar (Arenillas et al., 2018).

Diese Beobachtung spiegelt insofern das Ergebnis eines niedrigeren CBV in der ROI des tiefen Versorgungsgebiets der A. cerebri media im Vergleich zu den kortikalen Regionen wider, als dieses durch lentikulostriatale Arterien des M1 Segments der A. cerebri media gespeist wird. Hierbei handelt es sich um Endäste des Mediahauptstamms ohne Kollateralversorgung.

Kollateralen könnten das Risiko einer intrazerebralen Blutung nach endovaskulärer Therapie beeinflussen. Betroffene, die einen schlechteren Kollateralstatus aufweisen, zeigen ein höheres Risiko für intrazerebrale Blutungen nach endovaskulärer Therapie (Bang et al., 2011). Ein guter Kollateralstatus führt zudem zu besseren klinischen Ergebnissen (Shuaib et al., 2011).

Da das M1 Segment der A. cerebri media die häufigste Verschlusslokalisation darstellte und intrazerebrale Blutungen am häufigsten im tiefen Versorgungsgebiet der A. cerebri media auftraten, ist anzunehmen, dass der schlechte Kollateralstatus diese Region als Schwachstelle für das Auftreten intrazerebraler Blutungen prädisponieren könnte. Diese Annahme wird durch eine 2019 publizierte Studie (Shi et al., 2019) gestützt, die den mittels CTP erhobenen maximalen zerebralen Blutfluss in Kollateralen innerhalb der Fissura Sylvii zur Bewertung des Kollateralstatus bei Patienten/-innen mit einem Verschluss großer hirnversorgender Gefäße der vorderen Zirkulation untersuchte. Der maximale zerebrale Blutfluss war hierbei ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung.

4.3 Einfluss von IV rt-PA

In dieser Studie zeigte sich keine statistische Assoziation zwischen einer Vorbehandlung mit IV-rtPA und dem vermehrten Auftreten intrazerebraler Blutungen. Diese Beobachtung stimmt mit einem Review (Katsanos and Tsivgoulis, 2019) von Studien überein, die die Sicherheit und Effektivität einer synergistischen Behandlung mit IV-rtPA und mechanischer Thrombektomie untersuchten und ebenfalls kein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen bei Patienten/-innen mit Bridging-Therapie im Vergleich zu direkter mechanischer Thrombektomie

feststellten.

In der vorliegenden Studie zeigten sich ähnliche Inzidenzen intrazerebraler Blutungen bei Patienten/-innen, die eine Bridging-Therapie mit IV-rtPA oder eine direkte Thrombektomie erhielten. Auch die Ergebnisse einer Metaanalyse (Mistry et al., 2017) ergaben bei Patienten/-innen, mit mechanischer Thrombektomie und IV-rtPA bessere funktionelle Ergebnisse, eine niedrigere Mortalität und eine höhere Rate erfolgreicher Rekanalisationen bei gleichem Risiko symptomatischer intrazerebraler Blutungen im Vergleich zu Betroffenen ohne zusätzliche intravenöse Thrombolyse. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen könnten sich hierbei allerdings unterscheiden, da es Hinweise auf eine neurovaskuläre Toxizität von IV-rTPA in ischämischem Gewebe gibt, die insbesondere zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke führt (Kidwell et al., 2008). Dieser Effekt scheint bei alleiniger mechanischer Thrombektomie weniger ausgeprägt zu sein (Kidwell et al., 2008).

4.4 Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit

Mit 392 Betroffenen mit akutem ischämischem Schlaganfall im anterioren Stromgebiet, die mit einer endovaskulären Therapie behandelt wurden und 115 Fällen einer in der Verlaufs-Bildgebung detektierten intrazerebralen Blutung handelt es sich bei dieser Studie um eine vergleichsweise große *single-center* Studie. Zudem wurde die Verlaufs-Bildgebung zur Detektion einer neuauftretenen intrazerebralen Blutung über ein vergleichsweise langes Zeitintervall nach dem Ereignis durchgeführt. Einige Limitationen dieser Studie müssen bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch berücksichtigt werden.

4.4.1 Studiendesign

Da es sich um eine *single-center* Studie handelt, werden die Ergebnisse durch die Wahl der Methodik für Bildaufnahme- und Analyse eines einzelnen Zentrums verzerrt. Die Rückschlüsse, die daraus gezogen werden, können nicht verallgemeinert und auf andere Patientenkohorten oder mit anderen Softwarepaketen erhobene Daten übertragen werden.

Die Aussagekraft dieser Studie wird zudem durch das retrospektive Studiendesign begrenzt. Die damit einhergehenden Verzerrungen wurden durch die prospektive Datenerhebung und standardisierte Thrombektomietechniken und Datenerfassung jedoch minimiert.

Weitere Einschränkungen der vorliegenden Studie waren, dass die Zeit von der Bildgebung bis zur Reperfusion, der periinterventionelle Blutdruck und der Kollateralstatus nicht in die Analyse einbezogen wurden.

Die Bildgebung mittels CTP ist nur eine Momentaufnahme der tatsächlichen dynamischen zerebralen Perfusion und damit eine statische Bewertung eines komplexen zeitabhängigen

Vorgangs (Renú et al., 2017). Sowohl die Zeit, die von der Bildgebung mittels CTP bis zur Revaskularisation vergeht als auch die Bedingungen, unter denen eine Thrombektomie durchgeführt wird, haben einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Ein Abfall des periinterventionellen mittleren arteriellen Drucks bei unter Allgemeinanästhesie behandelten Patienten, zum Beispiel durch blutdrucksenkende Eigenschaften der verwendeten Anästhetika, könnte den zerebralen Blutfluss reduzieren und ist mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis assoziiert (Treurniet et al., 2018). In einer anderen Studie (Whalin et al., 2017) zeigten auch Patienten/-innen, bei denen eine Thrombektomie ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, signifikante Blutdruckabfälle während der Intervention, die das klinische Ergebnis beeinflussten. Zudem vermuteten die Autoren, dass ein niedriger Blutdruck vor der Reperfusion den Blutfluss über Kollateralen beeinträchtigen und insbesondere negative Auswirkungen auf das klinische Ergebnis von Betroffenen mit höherem klinischen Schweregrad des Schlaganfalls und schlechterem Kollateralstatus haben könnte.

4.4.2 Technische Aspekte

Eine weiterer kritisch zu beleuchtender Punkt ist die in dieser Studie durchgeführte Scan-Zeit von 60 Sekunden. Von einigen Autoren wird eine Scan-Zeit von 90 Sekunden empfohlen, um stabile Ergebnisse zu erzielen und eine Überschätzung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität, in diesem Fall mittels *Permeability-Surface Area Product* gemessen, zu vermeiden (Yeung et al., 2013). Allerdings ermöglicht die Verwendung der Dekonvolutionsmethode durch eine Stabilisierung des Dekonvolutions-Algorithmus mittels einer ausreichenden Anzahl von Punkten in der Zeit-Dichte-Kurve eine kürzere Messzeit, sodass eine Scan-Zeit von 40 Sekunden als genügend für eine akkurate Messung eingestuft wurde (Mazzei et al., 2014). Auch andere Autoren bewerteten die Verwendung von *First-Pass* PCT Daten als geeignet, um die mikrovaskuläre Permeabilität zu bestimmen (Lin et al., 2007).

Nichtsdestotrotz können die Berechnungen immer nur als Annäherung an die tatsächlichen Gegebenheiten betrachtet werden. Die rechnerischen Modelle mittels CTP erhobener Daten setzen voraus, dass der Tracer nicht in das Gewebe diffundieren kann. Diese Voraussetzung ist zwar in gesundem Hirngewebe erfüllt, allerdings nicht unbedingt bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (Konstas et al., 2009). In jeder ROI auf der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre wurde ein *Flow Extraction Product* >0 gemessen. Somit ist davon auszugehen, dass in jeder dieser ROIs eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bestanden hat.

Die vorliegende Studie schloss Patientinnen und Patienten ein, die von 2010 bis 2017 mit einer endovaskulären Therapie behandelt wurden. Ebenso wie die Ergebnisse anderer Studien (Boisseau et al., 2019) könnten die Ergebnisse dieser Studie entsprechend durch die

Weiterentwicklung der Geräte für eine mechanische Thrombektomie und verbesserte Techniken innerhalb des Beobachtungszeitraum beeinflusst worden sein.

Zudem sollte idealerweise ein Dual Energy CT anstelle eines einfachen CTs ohne Kontrastmittel zur Beurteilung der Entwicklung intrazerebraler Blutungen verwendet werden. Dieses ist in der Lage, Jod von Hirngewebe zu unterscheiden und damit Reste von Kontrastmittel insbesondere nach endovaskulärer Therapie zu erkennen, die ansonsten als intrazerebrale Blutungen missinterpretiert werden könnten und damit zu einer Überschätzung von Diagnosen intrazerebraler Blutungen führen würden (Almqvist et al., 2019). Diese Einschränkung wurde insofern berücksichtigt als eine wiederholte Verlaufs-Bildgebung bis zu 11 Tage nach dem Ereignis durchgeführt wurde, in denen fälschlicherweise als intrazerebrale Blutung interpretiertes Kontrastmittel retrospektiv als solches besser erkannt wurde.

4.4.3 Statistische Aspekte

Die Repräsentativität dieser Studie ist durch eine geringe Fallzahl von Patienten/-innen mit <TICI 2b Rekanalisation begrenzt. Eine erfolglose Rekanalisation, definiert als Rekanalisation \leq TICI 2a, kann wahrscheinlich über den Mechanismus eines ischämischen Schadens der Blut-Hirn-Schranke zu einer hämorrhagischen Transformation beitragen (Wang et al., 2015). Mit nur 60 Patienten/-innen ohne erfolgreiche Rekanalisation, von denen nur 8 PH in der Verlaufs-Bildgebung aufwiesen, war diese Subgruppe in der vorliegenden Studie vergleichsweise klein. Dies könnte einen Einfluss auf die statistischen Ergebnisse gehabt haben.

Die Effektstärken statistisch signifikanter Parameter (Tabelle 6) wurden, wie in den Methoden beschrieben, mittels Cohens d mit einer gepoolten Standardabweichung bestimmt. Da die Daten keine Normalverteilung aufweisen, sind diese Effektstärken nur als richtungsweisend zu verstehen, die die Beurteilung der praktischen Relevanz der statistisch signifikanten Parameter unterstützen sollen. Hierbei bestätigen sie die durch die große Streuung der Daten implizierte Vermutung, dass der prädiktive Wert der untersuchten Parameter als eher gering zu bewerten ist.

4.5 Zusammenfassende Beurteilung

Die Ergebnisse und insbesondere die statistische Interpretation zuvor veröffentlichter Studien, die den prädiktiven Wert der Perfusionsbildgebung auf die Vorhersage intrazerebraler Blutungen bewerteten, können durch diese Studie nicht uneingeschränkt bestätigt werden. ASPECTS und das initial mittels CTP bestimmte Volumen des Infarktkerns zeigten sich als zuverlässigere und hilfreichere Parameter für die Beurteilung des Risikos einer intrazerebralen Blutung nach endovaskulärer Therapie als andere CTP Parameter. Diese waren zwar mit einer geringen Effektstärke mit dem Auftreten intrazerebraler Blutungen nach akutem ischämischem

Schlaganfall assoziiert, verbesserten aber nicht zuverlässig deren Vorhersage im Rahmen klinisch praktikabler Arbeitsabläufe für die Entscheidungsfindung bei Patienten/-innen, bei denen eine akute Schlaganfallsbehandlung erwogen wird.

5 Zusammenfassung

Intrazerebrale Blutungen stellen eine schwerwiegende Komplikation der endovaskulären Therapie bei Betroffenen mit akutem ischämischen Schlaganfall durch einen Verschluss großer hirnversorgender Gefäße dar und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Identifikation radiologischer Prädiktoren ist insofern ein Ziel von großer klinischer Relevanz.

In der vorliegenden Studie wurde der prädiktive Wert mittels CT-Perfusion bestimmter Parameter hinsichtlich des Auftretens intrazerebraler Blutungen bei Patienten/-innen nach endovaskulärer Therapie untersucht.

Hierfür wurden die Daten von 392 Betroffenen mit einem großen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation und multimodaler CT Bildgebung, die mit einer endovaskulären Therapie behandelt wurden, analysiert. Die Parameter der Perfusionsbildgebung wurden in modifizierten Regionen in Anlehnung an den Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) bestimmt und zwischen Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung, mit hämorrhagischem Infarkt und parenchymalem Hämatom verglichen. Die Klassifizierung der intrazerebralen Blutungen wurde hierbei in Übereinstimmung mit den European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II-Kriterien in der Verlaufs-Bildgebung vorgenommen und nach den modifizierten ASPECTS-Regionen aufgeschlüsselt.

168 Patienten/-innen erhielten eine intravenöse Thrombolyse vor der endovaskulären Therapie. Es wurden 115 (29,3 %) Fälle einer intrazerebralen Blutung in der Verlaufs-Bildgebung detektiert. Hiervon wurden 74 als hämorrhagischer Infarkt und 41 als parenchymales Hämatom klassifiziert.

Patienten/-innen mit hämorrhagischem Infarkt und parenchymalem Hämatom wiesen einen niedrigeren ASPECTS und ein schlechteres funktionelles Ergebnis nach 90 Tagen auf als solche ohne intrazerebrale Blutung. Zudem zeigten Betroffene mit parenchymalem Hämatom ein größeres Volumen des mittels CT-Perfusion gemessenen Infarktkerns als solche ohne intrazerebrale Blutung.

In 102 von 115 Fällen intrazerebraler Blutungen war das tiefe Versorgungsgebiet der A. cerebri media hiervon betroffen. Für diese Region zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten/-innen ohne intrazerebrale Blutung, mit hämorrhagischem Infarkt und parenchymalem Hämatom

hinsichtlich des zerebralen Blutvolumens und der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität, gemessen als Flow Extraction Product, relativ zur kontralateralen Hemisphäre. Der Effekt dieser Beobachtung war allerdings eher gering zu bewerten.

Zusammenfassend erwies sich keiner der untersuchten CTP Parameter als starker Prädiktor für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung in der Verlaufs-Bildgebung. ASPECTS und das initial mittels CTP ermittelte Volumen des Infarktkerns schienen zuverlässiger und praktikabler für die Bewertung des Risikos einer intrazerebralen Blutung nach endovaskulärer Therapie zu sein.

6 Literaturverzeichnis

- Abels, B., Klotz, E., Tomandl, B. F., Kloska, S. P. and Lell, M. M. (2010) ‘Perfusion CT in acute ischemic stroke: A qualitative and quantitative comparison of deconvolution and maximum slope approach’, *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 31, no. 9, pp. 1690–1698.
- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., McTaggart, R. A., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., Carrozzella, J., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Bammer, R., Lavori, P. W., Broderick, J. P. and Lansberg, M. G. (2018) ‘Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging’, *The New England journal of medicine*, vol. 378, no. 8, pp. 708–718.
- Almqvist, H., Holmin, S. and Mazya, M. V. (2019) ‘Dual energy CT after stroke thrombectomy alters assessment of hemorrhagic complications’, *Neurology*, vol. 93, no. 11, e1068–e1075.
- Arenillas, J. F., Cortijo, E., García-Bermejo, P., Levy, E. I., Jahan, R., Liebeskind, D., Goyal, M., Saver, J. L. and Albers, G. W. (2018) ‘Relative cerebral blood volume is associated with collateral status and infarct growth in stroke patients in SWIFT PRIME’, *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 38, no. 10, pp. 1839–1847.
- Astrup, J., Siesjö, B. K. and Symon, L. (1981) ‘Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra’, *Stroke*, vol. 12, no. 6, pp. 723–725.
- Austein, F., Fischer, A. C., Fiehler, J., Jansen, O., Lindner, T. and Gellißen, S. (2021) ‘Value of Perfusion CT in the Prediction of Intracerebral Hemorrhage after Endovascular Treatment’, *Stroke research and treatment*, vol. 2021, p. 9933015.
- Aviv, R. I., d'Esterre, C. D., Murphy, B. D., Hopyan, J. J., Buck, B., Mallia, G., Li, V., Zhang, L., Symons, S. P. and Lee, T.-Y. (2009) ‘Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: Prediction with CT perfusion’, *Radiology*, vol. 250, no. 3, pp. 867–877.
- Avsenik, J., Bisdas, S. and Popovic, K. S. (2015) ‘Blood-brain barrier permeability imaging using perfusion computed tomography’, *Radiology and oncology*, vol. 49, no. 2, pp. 107–114.
- Bang, O. Y., Saver, J. L., Kim, S. J., Kim, G.-M., Chung, C.-S., Ovbiagele, B., Lee, K. H. and Liebeskind, D. S. (2011) ‘Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke’, *Stroke*, vol. 42, no. 8, pp. 2235–2239.
- Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J. and Buchan, A. M. (2000) ‘Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score’, *Lancet (London, England)*, vol. 355, no. 9216, pp. 1670–1674.
- Batchelor, C., Pordeli, P., d'Esterre, C. D., Najm, M., Al-Ajlan, F. S., Boesen, M. E., McDougall, C., Hur, L., Fainardi, E., Shankar, J. J. S., Rubiera, M., Khaw, A. V., Hill, M. D., Demchuk, A. M., Sajobi, T. T., Goyal, M., Lee, T.-Y., Aviv, R. I. and Menon, B. K. (2017) ‘Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy’, *Stroke*, vol. 48, no. 6, pp. 1548–1553.
- Beumer, D., Mulder, M. J. H. L., Saiedie, G., Fonville, S., van Oostenbrugge, R. J., van Zwam, W. H., Homburg, P. J., van der Lugt, A. and Dippel, D. W. J. (2016) ‘Occurrence of intracranial large vessel occlusion in consecutive, non-referred patients with acute ischemic stroke’, *Neurovascular Imaging*, vol. 2, no. 1, p. 11.

- Boisseau, W., Fahed, R., Lapergue, B., Desilles, J.-P., Zuber, K., Khoury, N., Garcia, J., Maïer, B., Redjem, H., Ciccio, G., Smajda, S., Escalard, S., Taylor, G., Mazighi, M., Michel, P., Gory, B. and Blanc, R. (2019) 'Predictors of Parenchymal Hematoma After Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Study', *Stroke*, vol. 50, no. 9, pp. 2364–2370.
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R. and Hertzberg, V. (1989) 'Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale', *Stroke*, vol. 20, no. 7, pp. 864–870.
- Campbell, B. C. V., Christensen, S., Levi, C. R., Desmond, P. M., Donnan, G. A., Davis, S. M. and Parsons, M. W. (2012) 'Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke', *Stroke*, vol. 43, no. 10, pp. 2648–2653.
- Chen, Z.-J., Li, X.-F., Liang, C.-Y., Cui, L., Yang, L.-Q., Xia, Y.-M., Cao, W. and Gao, B.-L. (2021) 'Comparison of Prior Bridging Intravenous Thrombolysis With Direct Endovascular Thrombectomy for Anterior Circulation Large Vessel Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis', *Frontiers in neurology*, vol. 12, p. 602370.
- Dzialowski, I., Weber, J., Doerfler, A., Forsting, M. and Kummer, R. von (2004) 'Brain Tissue Water Uptake after Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed with CT', *Journal of Neuroimaging*, vol. 14, no. 1, pp. 42–48.
- Ezzeddine, M. A., Lev, M. H., McDonald, C. T., Rordorf, G., Oliveira-Filho, J., Aksoy, F. G., Farkas, J., Segal, A. Z., Schwamm, L. H., Gonzalez, R. G. and Koroshetz, W. J. (2002) 'CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: Added clinical value in the assessment of acute stroke', *Stroke*, vol. 33, no. 4, pp. 959–966.
- Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., Dávalos, A., Majoie, C. B. L. M., van der Lugt, A., Miquel, M. A. de, Donnan, G. A., Roos, Y. B. W. E. M., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.-C., van den Berg, L. A., Levy, E. I., Berkhemer, O. A., Pereira, V. M., Rempel, J., Millán, M., Davis, S. M., Roy, D., Thornton, J., Román, L. S., Ribó, M., Beumer, D., Stouch, B., Brown, S., Campbell, B. C. V., van Oostenbrugge, R. J., Saver, J. L., Hill, M. D. and Jovin, T. G. (2016) 'Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials', *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10029, pp. 1723–1731.
- Guo, Y., Li, P., Guo, Q., Shang, K., Yan, D., Du, S. and Lu, Y. (2014) 'Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 6, p. 1097.
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., Kummer, R. von, Wahlgren, N. and Toni, D. (2008) 'Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke', *The New England journal of medicine*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–1329.
- Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Kummer, R. von, Dávalos, A., Meier, D., Larrue, V., Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., Schneider, D., Diez-Tejedor, E. and Trouillas, P. (1998) 'Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators', *Lancet (London, England)*, vol. 352, no. 9136, pp. 1245–1251.
- Higashida, R. T., Furlan, A. J., Roberts, H., Tomsick, T., Connors, B., Barr, J., Dillon, W., Warach, S., Broderick, J., Tilley, B. and Sacks, D. (2003) 'Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke', *Stroke*, vol. 34, no. 8, e109-37.
- Ingall, T. (2004) 'Stroke--incidence, mortality, morbidity and risk', *Journal of insurance medicine (New York, N.Y.)*, vol. 36, no. 2, pp. 143–152.

- Jain, A. R., Jain, M., Kanthala, A. R., Damania, D., Stead, L. G., Wang, H. Z. and Jahromi, B. S. (2013) 'Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke', *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 34, no. 10, pp. 1895–1900.
- Katsanos, A. H. and Tsivgoulis, G. (2019) 'Is intravenous thrombolysis still necessary in patients who undergo mechanical thrombectomy?', *Current opinion in neurology*, vol. 32, no. 1, pp. 3–12.
- Kaufmann, A. M., Firlik, A. D., Fukui, M. B., Wechsler, L. R., Jungries, C. A. and Yonas, H. (1999) 'Ischemic core and penumbra in human stroke', *Stroke*, vol. 30, no. 1, pp. 93–99.
- Khatri, R., McKinney, A. M., Swenson, B. and Janardhan, V. (2012) 'Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke', *Neurology*, vol. 79, 13 Suppl 1, S52-7.
- Kidwell, C. S., Latour, L., Saver, J. L., Alger, J. R., Starkman, S., Duckwiler, G., Jahan, R., Vinuela, F., Kang, D.-W. and Warach, S. (2008) 'Thrombolytic toxicity: Blood brain barrier disruption in human ischemic stroke', *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, vol. 25, no. 4, pp. 338–343.
- Konstas, A. A., Goldmakher, G. V., Lee, T.-Y. and Lev, M. H. (2009) 'Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis', *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 30, no. 4, pp. 662–668.
- Kudo, K., Sasaki, M., Yamada, K., Momoshima, S., Utsunomiya, H., Shirato, H. and 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*, vol. 254, no. 1, pp. 200–209.
- Langel, C. and Popovic, K. S. (2019) 'Infarct-core CT perfusion parameters in predicting post-thrombolysis hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke', *Radiology and oncology*, no. 53, pp. 25–30.
- Larrue, V., Kummer, R. von, del Zoppo, G. and Bluhmki, E. (1997) 'Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study', *Stroke*, vol. 28, no. 5, pp. 957–960.
- Leigh, R., Jen, S. S., Hillis, A. E., Krakauer, J. W. and Barker, P. B. (2014) 'Pretreatment blood-brain barrier damage and post-treatment intracranial hemorrhage in patients receiving intravenous tissue-type plasminogen activator', *Stroke*, vol. 45, no. 7, pp. 2030–2035.
- Lell, M. M., Anders, K., Uder, M., Klotz, E., Ditt, H., Vega-Higuera, F., Boskamp, T., Bautz, W. A. and Tomandl, B. F. (2006) 'New techniques in CT angiography', *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26 Suppl 1, S45-62.
- Li, Q., Gao, X., Yao, Z., Feng, X., He, H., Xue, J., Gao, P., Yang, L., Cheng, X., Chen, W. and Yang, Y. (2017) 'Permeability Surface of Deep Middle Cerebral Artery Territory on Computed Tomographic Perfusion Predicts Hemorrhagic Transformation After Stroke', *Stroke*, vol. 48, no. 9, pp. 2412–2418.
- Lin, K., Kazmi, K. S., Law, M., Babb, J., Peccerelli, N. and Pramanik, B. K. (2007) 'Measuring Elevated Microvascular Permeability and Predicting Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Using First-Pass Dynamic Perfusion CT Imaging', *American Journal of Neuroradiology*, vol. 28, no. 7, pp. 1292–1298.
- Lövblad, K.-O. and Baird, A. E. (2010) 'Computed tomography in acute ischemic stroke', *Neuroradiology*, vol. 52, no. 3, pp. 175–187.
- Mayer, T. E., Hamann, G. F., Baranczyk, J., Rosengarten, B., Klotz, E., Wiesmann, M., Missler, U., Schulte-Altedorneburg, G. and Brueckmann, H. J. (2000) 'Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke', *American Journal of Neuroradiology*, vol. 21, no. 8, pp. 1441–1449.
- Mazzei, F. G., Volterrani, L., Guerrini, S., Cioffi Squitieri, N., Sani, E., Bettini, G.,

- Pozzessere, C. and Mazzei, M. A. (2014) 'Reduced time CT perfusion acquisitions are sufficient to measure the permeability surface area product with a deconvolution method', *BioMed research international*, vol. 2014, p. 573268.
- Mistry, E. A., Mistry, A. M., Nakawah, M. O., Chitale, R. V., James, R. F., Volpi, J. J. and Fusco, M. R. (2017) 'Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis', *Stroke*, vol. 48, no. 9, pp. 2450–2456.
- Munich, S. A., Vakharia, K. and Levy, E. I. (2019) 'Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques', *Neurosurgery*, vol. 85, suppl_1, S60-S67.
- Nael, K., Sakai, Y., Khatri, P., Prestigiacomo, C. J., Puig, J. and Vagal, A. (2019) 'Imaging-based Selection for Endovascular Treatment in Stroke', *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, vol. 39, no. 6, pp. 1696–1713.
- Nogueira, R. G., Gupta, R., Jovin, T. G., Levy, E. I., Liebeskind, D. S., Zaidat, O. O., Rai, A., Hirsch, J. A., Hsu, D. P., Rymer, M. M., Tayal, A. H., Lin, R., Natarajan, S. K., Nanda, A., Tian, M., Hao, Q., Kalia, J. S., Chen, M., Abou-Chebl, A., Nguyen, T. N. and Yoo, A. J. (2015) 'Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: A multicenter retrospective analysis of 1122 patients', *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 7, no. 1, pp. 16–21.
- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millan, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J. D., Shah, Q. A., Silver, F. L., Pereira, V. M., Mehta, B. P., Baxter, B. W., Abraham, M. G., Cardona, P., Veznedaroglu, E., Hellinger, F. R., Feng, L., Kirmani, J. F., Lopes, D. K., Jankowitz, B. T., Frankel, M. R., Costalat, V., Vora, N. A., Yoo, A. J., Malik, A. M., Furlan, A. J., Rubiera, M., Aghaebrahim, A., Olivot, J.-M., Tekle, W. G., Shields, R., Graves, T., Lewis, R. J., Smith, W. S., Liebeskind, D. S., Saver, J. L. and Jovin, T. G. (2018) 'Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct', *The New England journal of medicine*, vol. 378, no. 1, pp. 11–21.
- Ornello, R., Degan, D., Tiseo, C., Di Carmine, C., Perciballi, L., Pistoia, F., Carolei, A. and Sacco, S. (2018) 'Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Stroke*, vol. 49, no. 4, pp. 814–819.
- Østergaard, L. (2005) 'Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking', *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, vol. 22, no. 6, pp. 710–717.
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Corea, F., Ageno, W., Alberti, A., Lanari, A., Caso, V., Micheli, S., Bertolani, L., Venti, M., Palmerini, F., Biagini, S., Comi, G., Previdi, P. and Silvestrelli, G. (2008) 'Early hemorrhagic transformation of brain infarction: Rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study', *Stroke*, vol. 39, no. 8, pp. 2249–2256.
- Patlak, C. S., Blasberg, R. G. and Fenstermacher, J. D. (1983) 'Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data', *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7.
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V. and Tirschwell, D. L. (2019) 'Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, vol. 50, no. 12, e344-e418.

- Ramos-Araque, M. E., Chavarría-Miranda, A., Gómez-Vicente, B., López-Cancio Martínez, E., Castaño Apilánez, M., Castellanos, M., López Fernández, M., Tejada Meza, H., Marta Moreno, J., Tejada García, J., Beltrán Rodríguez, I., La Riva, P. de, Díez, N., Arias Rivas, S., Santamaría Cadavid, M., Bravo Anguiano, Y., Bártulos Iglesias, M., Palacio Portilla, E. J., Revilla García, M., Timiraos Fernández, J. J., Arenaza Basterrechea, N., Maciñeiras Montero, J. L., Vicente Alba, P., Julián Villaverde, F. J., Pinedo Brochado, A., Azkune, I., Mar, F. M., Luna, A. and Arenillas, J. F. (2020) ‘Oral Anticoagulation and Risk of Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: Data From the Nordictus Registry’, *Frontiers in neurology*, vol. 11, p. 594251.
- Rennert, R. C., Wali, A. R., Steinberg, J. A., Santiago-Dieppa, D. R., Olson, S. E., Pannell, J. S. and Khalessi, A. A. (2019) ‘Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke’, *Neurosurgery*, vol. 85, suppl_1, S4-S8.
- Renú, A., Laredo, C., Tudela, R., Urra, X., Lopez-Rueda, A., Llull, L., Oleaga, L., Amaro, S. and Chamorro, Á. (2017) ‘Brain hemorrhage after endovascular reperfusion therapy of ischemic stroke: A threshold-finding whole-brain perfusion CT study’, *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 37, no. 1, pp. 153–165.
- Riedel, C. H., Zimmermann, P., Jensen-Kondering, U., Stengele, R., Deuschl, G. and Jansen, O. (2011) ‘The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length’, *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1775–1777.
- Roberts, H. C., Roberts, T. P., Smith, W. S., Lee, T. J., Fischbein, N. J. and Dillon, W. P. (2001) ‘Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia: The "toggling-table" technique’, *American Journal of Neuroradiology*, vol. 22, no. 6, pp. 1077–1080.
- Saqqur, M., Uchino, K., Demchuk, A. M., Molina, C. A., Garami, Z., Calleja, S., Akhtar, N., Orouk, F. O., Salam, A., Shuaib, A. and Alexandrov, A. V. (2007) ‘Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke’, *Stroke*, vol. 38, no. 3, pp. 948–954.
- Shi, F., Gong, X., Liu, C., Zeng, Q., Zhang, M., Chen, Z., Yan, S. and Lou, M. (2019) ‘Acute Stroke: Prognostic Value of Quantitative Collateral Assessment at Perfusion CT’, *Radiology*, vol. 290, no. 3, pp. 760–768.
- Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A. A., Saqqur, M. and Liebeskind, D. S. (2011) ‘Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: A potential therapeutic target’, *The Lancet Neurology*, vol. 10, no. 10, pp. 909–921.
- Smith, W. S., Lev, M. H., English, J. D., Camargo, E. C., Chou, M., Johnston, S. C., Gonzalez, G., Schaefer, P. W., Dillon, W. P., Koroshetz, W. J. and Furie, K. L. (2009) ‘Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA’, *Stroke*, vol. 40, no. 12, pp. 3834–3840.
- Suh, C. H., Jung, S. C., Cho, S. J., Kim, D., Lee, J. B., Woo, D.-C., Oh, W. Y., Lee, J. G. and Kim, K. W. (2019) ‘Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis’, *European radiology*, vol. 29, no. 8, pp. 4077–4087.
- Sulter, G., Steen, C. and Keyser, J. de (1999) ‘Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials’, *Stroke*, vol. 30, no. 8, pp. 1538–1541.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) ‘Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke’, *The New England journal of medicine*, vol. 333, no. 24, pp. 1581–1587.
- Treurniet, K. M., Berkhemer, O. A., Immink, R. V., Lingsma, H. F., Ward-van der Stam, V. M. C., Hollmann, M. W., Vuyk, J., van Zwam, W. H., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R.

- J., Dippel, D. W. J., Coutinho, J. M., Roos, Y. B. W. E. M., Marquering, H. A. and Majoie, C. B. L. M. (2018) ‘A decrease in blood pressure is associated with unfavorable outcome in patients undergoing thrombectomy under general anesthesia’, *Journal of neurointerventional surgery*, vol. 10, no. 2, pp. 107–111.
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., Lichtman, J. H., Longenecker, C. T., Loop, M. S., Lutsey, P. L., Martin, S. S., Matsushita, K., Moran, A. E., Mussolini, M. E., Perak, A. M., Rosamond, W. D., Roth, G. A., Sampson, U. K. A., Satou, G. M., Schroeder, E. B., Shah, S. H., Shay, C. M., Spartano, N. L., Stokes, A., Tirschwell, D. L., VanWagner, L. B. and Tsao, C. W. (2020) ‘Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association’, *Circulation*, vol. 141, no. 9, e139-e596.
- Wafa, H. A., Wolfe, C. D. A., Emmett, E., Roth, G. A., Johnson, C. O. and Wang, Y. (2020) ‘Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years’, *Stroke*, vol. 51, no. 8, pp. 2418–2427.
- Wang, D. T., Churilov, L., Dowling, R., Mitchell, P. and Yan, B. (2015) ‘Successful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: A retrospective study’, *BMC neurology*, vol. 15, p. 185.
- Wannamaker, R., Buck, B. and Butcher, K. (2019) ‘Multimodal CT in Acute Stroke’, *Current neurology and neuroscience reports*, vol. 19, no. 9, p. 63.
- Warach, S. and Latour, L. L. (2004) ‘Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption’, *Stroke*, vol. 35, 11 Suppl 1, pp. 2659–2661.
- Whalin, M. K., Halenda, K. M., Haussen, D. C., Rebello, L. C., Frankel, M. R., Gershon, R. Y. and Nogueira, R. G. (2017) ‘Even Small Decreases in Blood Pressure during Conscious Sedation Affect Clinical Outcome after Stroke Thrombectomy: An Analysis of Hemodynamic Thresholds’, *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 38, no. 2, pp. 294–298.
- Yaghi, S., Willey, J. Z., Cucchiara, B., Goldstein, J. N., Gonzales, N. R., Khatri, P., Kim, L. J., Mayer, S. A., Sheth, K. N. and Schwamm, L. H. (2017) ‘Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association’, *Stroke*, vol. 48, no. 12, e343-e361.
- Yassi, N., Parsons, M. W., Christensen, S., Sharma, G., Bivard, A., Donnan, G. A., Levi, C. R., Desmond, P. M., Davis, S. M. and Campbell, B. C. V. (2013) ‘Prediction of poststroke hemorrhagic transformation using computed tomography perfusion’, *Stroke*, vol. 44, no. 11, pp. 3039–3043.
- Yeung, T. P. C., Yartsev, S., Bauman, G., He, W., Fainardi, E. and Lee, T.-Y. (2013) ‘The effect of scan duration on the measurement of perfusion parameters in CT perfusion studies of brain tumors’, *Academic radiology*, vol. 20, no. 1, pp. 59–65.
- Zhang, J., Chen, S., Shi, S., Zhang, Y., Kong, D., Xie, Y., Deng, X., Tang, J., Luo, J. and Liang, Z. (2021) ‘Direct endovascular treatment versus bridging therapy in patients with acute ischemic stroke eligible for intravenous thrombolysis: Systematic review and meta-analysis’, *Journal of neurointerventional surgery*, no. 0, pp. 1–6.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Antonia Carlotta Fischer, geboren am 04.12.1996 in Gerolstein, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfen verfasst habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen wurden als solche gekennzeichnet. Diese Arbeit wurde keiner anderen Prüfungsbehörde im Rahmen einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Ich bin damit einverstanden, dass die vorliegende Arbeit mittels einer Plagiatserkennungssoftware überprüft wird.

Veröffentlichung

Publikation

Teilaspekte der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Aufsatz vorab publiziert (Austein et al., 2021).

Friederike Austein, Antonia Carlotta Fischer, Jens Fiehler, Olav Jansen, Thomas Lindner, Susanne Gellißen, "Value of Perfusion CT in the Prediction of Intracerebral Hemorrhage after Endovascular Treatment", Stroke Research and Treatment, vol. 2021, Article ID 9933015, 9 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9933015>

Kongressbeteiligung

**54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. und
27. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuroradiologie
9.–12. Oktober 2019, Frankfurt a.M.**

Prädiktiver Wert der Perfusions-Bildgebung auf die Vorhersage der Hämorrhagischen Transformation nach endovaskulärer Schlaganfalls-Therapie

Antonia Carlotta Fischer, Olav Jansen, Patrick Langguth, Fritz Wodarg, Naomi Larsen, Friederike Austein

Department of Radiology and Neuroradiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich hierbei Prof. Dr. Olav Jansen für die Ermöglichung der Promotion und seine außerordentlich engagierte und freundliche Unterstützung während der gesamten Durchführung der Arbeit, ohne die diese nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. Friederike Austein für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung. Sie stand mir während der gesamten Zeit mit ihrer herzlichen, offenen und fröhlichen Art mit Rat und Tat, netten Worten und hilfreichen Anmerkungen zur Seite und hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren möchte ich der Förderstiftung des UKSH für die finanzielle Unterstützung des Projektes danken.

Mein Dank gilt zudem Frau Dipl.-Math. Ulrike von Hehn für die Durchführung der medizinischen Statistik und die Unterstützung bei deren Auswertung.

Außerdem möchte ich der Abteilung Neuroradiologie des UKSH Kiel für die Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft danken.

Insbesondere möchte ich meiner Mutter, meinem Stiefvater und meinen Geschwistern, meinem Partner und meinen Freunden meinen Dank für ihre liebevolle Unterstützung aussprechen. Durch all diese lieben Menschen, ihre Fürsorge, ihren Glauben, ihren Ansporn und ihre Geduld wurde diese Arbeit erst möglich.