

# **Klinisches Mismatch zwischen Infarktkern in der CT-Perfusion und neurologischer Ausfallssymptomatik bei akuten Mediaverschlüssen: Indikator für das Outcome nach mechanischer Thrombektomie?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Susanne Le Kieu Tram Ngo**

aus Adenau

2018

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Elke Hattingen
2. Gutachter: PD Dr. med. Patrick Schuss

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.04.2018

Aus der Radiologischen Klinik  
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>1. Einleitung</b> .....   | <b>7</b>  |
| 1.1 Allgemeines.....   | 7         |
| 1.2 Ätiologie und Formen des Schlaganfalls.....  | 8         |
| 1.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls .....   | 9         |
| 1.4 Klinik des Schlaganfalls .....   | 11        |
| 1.5 Diagnostik des Schlaganfalls .....   | 12        |
| 1.6 Bildgebende Diagnostik des Schlaganfalls .....   | 14        |
| 1.6.1 Computertomografisch gestützte Diagnostik .....  | 14        |
| 1.6.2 Magnetresonanztomografisch gestützte Diagnostik .....  | 18        |
| 1.6.3 Das Mismatch-Prinzip .....   | 20        |
| 1.7 Therapie des Schlaganfalls.....  | 21        |
| 1.7.1 Intravenöse Lysetherapie.....  | 21        |
| 1.7.2 Mechanische Thrombektomie .....  | 23        |
| 1.8 Patientenselektion für die mechanische Thrombektomie.....  | 30        |
| 1.9 Fragestellung und Ziel der Arbeit .....  | 32        |
| <b>2. Methodik</b> .....   | <b>33</b> |
| 2.1 Prozedere beim Schlaganfall in der neurologischen Klinik und in der<br>neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn ..... | 33        |
| 2.1.1 Kriterien für die Indikation zur mechanischen Rekanalisation.....  | 33        |
| 2.1.2 CT-Protokoll beim akuten Schlaganfall.....   | 34        |
| 2.1.3 Native Computertomografie .....  | 34        |
| 2.1.4 CT-Perfusion .....   | 34        |
| 2.1.5 Computertomografische Angiografie.....   | 35        |
| 2.1.6 Mechanische Thrombektomie .....  | 36        |
| 2.2 Studienaufbau .....  | 37        |
| 2.2.1 Analyse der Patientendaten .....   | 37        |
| 2.2.2 Retrospektive Analyse der CT und DSA .....   | 39        |
| 2.2.3 Klinisches Mismatch.....   | 39        |
| 2.2.4 Klinisch-neurologisches Outcome.....   | 40        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 2.3       | Statistische Analyse .....  | 40        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b> .....   | <b>41</b> |
| 3.1       | Anzahl und Alter des Patientenkollektivs .....                    | 41        |
| 3.2       | Match- und Mismatch-Gruppe .....                                  | 41        |
| 3.3       | Patienten und Rekanalisationserfolg .....                         | 43        |
| 3.3.1     | Mismatch-Patienten .....  | 43        |
| 3.3.2     | Match-Patienten .....   | 43        |
| 3.4       | Untersuchung auf Unabhängigkeit .....                             | 44        |
| 3.4.1     | Gruppenzugehörigkeit und Outcome .....                            | 44        |
| 3.4.2     | Rekanalisationserfolg und Outcome .....                           | 44        |
| 3.4.3     | Gruppenzugehörigkeit und Rekanalisationserfolg .....              | 44        |
| 3.5       | Einflussfaktoren auf das Outcome .....                            | 44        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b> .....   | <b>46</b> |
| 4.1       | Das CBV als prädiktiver Wert für den Infarktkern .....            | 47        |
| 4.2       | Prädiktiver Wert der CT-Perfusion für das klinische Outcome ..... | 50        |
| 4.3       | Bedeutung des klinischen Mismatch für den Krankenhausalltag ..... | 54        |
| 4.4       | Ausblick: Klinisches Mismatch zur Schlaganfalldiagnostik .....    | 58        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....                                      | <b>59</b> |
| <b>6.</b> | <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                  | <b>60</b> |
| <b>7.</b> | <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                | <b>61</b> |
| <b>8.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> .....                                 | <b>62</b> |
| <b>9.</b> | <b>Danksagung</b> .....   | <b>76</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| A.        | Arteria   |
| ACA       | Arteria cerebri anterior  |
| ACI       | Arteria carotis interna   |
| ACM       | Arteria cerebri media   |
| AIF       | Arterielle Input-Funktion   |
| ASPECTS   | Alberta Stroke Program Early CT Score   |
| CBF       | Zerebraler Blutfluss  |
| CBV       | Zerebrales Blutvolumen  |
| CCT       | Kraniale Computertomografie   |
| CDM       | Clinical Diffusion Weighted Imaging Mismatch  |
| CRISP     | CT Perfusion to Predict Response to Recanalization in Ischemic Stroke Projekt   |
| CT        | Computertomografie  |
| CTA       | Computertomografische Angiografie   |
| DALY      | Disability Adjusted Life Years  |
| DAWN      | DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo |
| DSA       | Digitale Subtraktionsangiografie  |
| DWI       | Diffusion Weighted Imaging  |
| EPITHET   | Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial  |
| ESCAPE    | Endovascular treatment for small core and anterior circulation proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times  |
| EXTEND-IA | Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits with intra-arterial therapy  |
| FDA       | Food and Drug Administration  |
| FR        | Flow Restoration  |
| FLAIR     | Fluid Attenuated Inversion Recovery   |
| KM        | Kontrastmittel  |

|             |  |
|-------------|--|
| MERCI       | Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia  |
| MR CLEAN    | Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands |
| MRA         | Magnetresonanzangiografie  |
| mRS         | Modifizierte Rankin-Skala  |
| MRT         | Magnetresonanztomografie   |
| MTT         | Mean Transit Time  |
| NIHSS       | National Institutes of Health Stroke Scale   |
| OR          | Odds Ratio   |
| PDM         | Perfusion-Diffusion Mismatch   |
| PWI         | Perfusion Weighted Imaging   |
| rt-PA       | Gewebespezifischer Plasminogenaktivator  |
| SITS        | Safe Implementation in Stroke  |
| SWIFT-PRIME | Solitaire™ with the intention for thrombectomy as primary endovascular treatment for acute ischemic stroke   |
| TICI        | Thrombolysis in Cerebral Infarction  |
| TIMI        | Thrombolysis in Myocardial Infarction  |
| TTP         | Time to Peak   |
| VOI         | Vein of Interest   |
| WHO         | Weltgesundheitsorganisation  |

## 1. Einleitung

### 1.1 Allgemeines

Die Relevanz des Schlaganfalls im medizinischen Alltag ist unbestritten. Statistiken der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge erleiden weltweit jedes Jahr etwa 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall, wovon jeweils fünf Millionen dauerhaft geschädigt bleiben und fünf Millionen an der Erkrankung versterben (Mackay und Mensah, 2004). Im Jahr 2015 war der Schlaganfall mit 6,24 Millionen Todesfällen, was 11 % aller Todesfälle entspricht, die zweithäufigste Todesursache nach dem ischämischen Herzinfarkt (WHO, 2017).

Global gesehen ist die Gesundheitsbelastung durch Schlaganfälle gemessen in DALY (*disability adjusted life years*) von 32 Millionen Jahren im Jahr 1990 auf 38 Millionen Jahre im Jahr 2010 gestiegen und wird voraussichtlich auf 61 Millionen Jahre im Jahr 2020 ansteigen (Murray et al., 2012). Dabei beachtet der DALY-Wert nicht nur die durch den fortzeitigen Tod verlorenen Jahre (*years of life lost to premature death*), sondern auch die mit der Krankheit und den damit verbundenen Einschränkungen erlebten Jahre (*years lived with disability*) (Murray und Lopez, 1996). Der Schlaganfall bleibt in den industrialisierten Ländern die häufigste Ursache für bleibende Behinderungen. Im Ranking der Gesamt - DALY befindet sich der Schlaganfall auf Platz drei nach Herzinfarkt und Respiratorischen Infektionen, während er im Jahr 1990 noch den fünften Platz belegte.

In Deutschland ist der Schlaganfall (ICD-10: I60 - I69) die dritthäufigste Todesursache mit ca. 63.000 Todesfällen im Jahr 2008 und einer Inzidenz von 262.000, wovon bei 66.000 Patienten der Schlaganfall wiederholt aufgetreten ist (Stand 2008) (Heuschmann et al., 2010). Die lebenslangen Gesamtausgaben wurden im Jahr 2006 mit ca. 43.000 Euro pro Schlaganfallpatient in Deutschland angegeben. Schätzungen zur Folge werden in dem Zeitraum 2006 – 2025 aufgrund der fortschreitenden demografischen Alterung der deutschen Bevölkerung 3,4 Millionen neue Schlaganfälle auftreten (1,9 Mio. Frauen und 1,5 Mio. Männer). Dies wird das Gesundheitssystem voraussichtlich um 109 Milliarden Euro belasten (Kolominsky-Rabas et al., 2006).

Folglich entsteht durch den Schlaganfall nicht nur eine steigende Kostenbelastung für das Gesundheits- und Pflegesystem, sondern häufig auch eine wesentliche

Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen und eine erhebliche Belastung für die Angehörigen.

## **1.2 Ätiologie und Formen des Schlaganfalls**

Die WHO definiert den Schlaganfall als „sich rasch entwickelnde klinische Zeichen einer fokalen oder globalen zerebralen Funktionsstörung, die mehr als 24 Stunden bestehen oder zum Tode führen und für deren Ursprung keine anderen als vaskuläre Ursachen gefunden werden können“ (Thorvaldsen et al., 1995).

Der Schlaganfall lässt sich auch ursachenbezogen unterteilen. Man unterscheidet hierbei den ischämischen Schlaganfall, die spontane intrazerebrale Blutung, die Subarachnoidalblutung und die Hirnvenen- und Sinusvenenthrombose (Eschenfelder et al., 2006). 80 % aller Schlaganfälle sind ischämisch. Das bedeutet, dass sie auf einer lokalen zerebralen Durchblutungsstörung durch Verschluss einer hirnversorgenden Arterie oder Arteriole beruhen. Der ischämische Schlaganfall ist das akut einsetzende fokale neurologische Defizit auf dem Boden einer Ischämie, die abschließend zum Absterben von Hirngewebe führt (Veltkamp, 2012).

Nach der Ursache des arteriellen Gefäßverschlusses lassen sich nach der TOAST-Klassifikation folgende Untergruppen einteilen, wobei die Prozentzahlen aus dem Erlanger Schlaganfall-Register entnommen wurden (Adams et al., 1993; Kolominsky-Rabas und Heuschmann, 2002):

Kardioembolie: Embolie aufgrund einer kardialen Streuquelle, wie Vorhofflimmern, akuter Myokardinfarkt, Endokarditiden, künstliche Herzklappen. Die Inzidenz liegt nach dem Erlanger Schlaganfall-Register bei 36 % im Zeitraum von 1994-1998.

Mikroangiopathie: Sie ist für 30 % der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. Ein langjähriger, schlecht eingestellter Blutdruck führt zu einer Lipohyalinose der kleinen Arteriolen im Bereich der Stammganglien und des Hirnstamms. Andere zerebral weniger führende Ursachen der Lipohyalinose sind der Diabetes und eine Hypercholesterinämie.

Arteriosklerose: Arteriosklerotische Stenosen rufen In-Situ-Thrombosen hervor oder sorgen in Folge von Plaqueablösungen in den großen hirnversorgenden Gefäßen für arterio-arterielle Embolien. Als Risikofaktoren gelten Bluthochdruck, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Nikotinabusus. Die Inzidenz liegt bei 18 %.



Andere Ursache: In Ausnahmefällen (2 %) kann ein Schlaganfall durch Vaskulitiden, bakterielle Entzündungen, Gerinnungsstörungen, Gefäßdissektionen oder orale Kontrazeptiva bedingt sein.

Undefinierter Typ: Bei fast der Hälfte aller neu aufgetretenen Schlaganfälle lässt sich trotz eingehender Diagnostik keine Ursache finden.

Außerdem lässt sich der ischämische Schlaganfall nach dem betroffenen Gefäßkaliber einteilen:

Territorialinfarkt: Durch Verschluss einer großen Hirnarterie wird ihr Versorgungsgebiet (Territorium) minderversorgt. Ursachen sind meist Embolien oder lokale Thrombosen. Der Infarkt schließt keilförmig ein Stück Hirnrinde mit ein und reicht von dort bis in die Tiefe des Marklagers.

Lakunäre Infarkte: Durch Verschluss der langen perforierenden Arteriolen entstehen kleine Infarkte von bis zu 1,5 cm Größe (Lakunen), meist in den Stammganglien, im tieferen Marklager und im Hirnstamm. Sie entstehen durch mikroangiopathische Veränderungen und kommen gehäuft bei Bluthochdruck vor. Weitere Ursachen sind Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus.

Hämodynamisch-bedingte Infarkte: Langsam entstandene Verschlüsse oder hochgradige Stenosen führen zu einer Perfusionsminderung in den Grenzzonengebieten der angrenzenden Territorien oder in den Endstromgebieten der versorgenden Arterie. Diese Infarkte sind selten, wobei Infarkte in Grenzzonengebieten häufiger embolisch als hämodynamisch bedingt sind (Winter und Hacke, 1998).

### **1.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls**

Die zerebrovaskulären Risikofaktoren mit gesichertem Kausalzusammenhang lassen sich in drei Kategorien einteilen: nicht beeinflussbare, zum Teil beeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren (Eschenfelder et al., 2006).

Bei den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren spielt das Lebensalter die wichtigste Rolle. Laut dem Erlanger Schlaganfall-Register ereignen sich über 50 % aller Schlaganfälle nach dem 75. Lebensjahr (Kolominsky-Rabas und Heuschmann, 2002). Der Schlaganfall ist somit eine Erkrankung des hohen Alters. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind die ethnische Zugehörigkeit und familiäre Vorbelastung. Bei positiver

Familienanamnese, das bedeutet ein Schlaganfallereignis bei einem Verwandten ersten Grades <60 Jahren, erhöht sich das Schlaganfallrisiko um das 1,5 bis 2-fache (Nückel, 2017). Auch das Geschlecht beeinflusst die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls. Die Prävalenz ist bei den Frauen aufgrund der höheren Lebenserwartung höher als bei den Männern. Jedoch sind die altersstandardisierten Inzidenzraten des Schlaganfalls bei Männern höher als bei Frauen (Heuschmann et al., 2010).

Zu den zum Teil beeinflussbaren Risikofaktoren für einen Schlaganfall gehört an erster Stelle die Hypertonie und an zweiter Stelle der Diabetes mellitus. Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus verursacht neben den nephro-, retino-, kardiomyo-, und neuropathischen Komplikationen vor allem makroangiopathische Schäden, die durch Verschleppung thrombotischen Materials z.B. aus der Arteria carotis interna zu arterio-arteriellen Embolien führen. Je länger ein Patient unter einem Diabetes mellitus Typ 2 leidet, desto höher ist sein Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Das Risiko erhöht sich mit jedem Krankheitsjahr um 3 % (Banerjee et al., 2012). Es kommt erschwerend hinzu, dass der Typ 2 Diabetes häufig mit einem metabolischen Syndrom assoziiert ist (Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie).

Der wichtigste und weitverbreitetste Risikofaktor für einen Schlaganfall ist die arterielle Hypertonie. Sie gehört zwar zu den therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren, jedoch ist der Bluthochdruck bei vielen Patienten schwer einzustellen oder es mangelt am kooperativen Verhalten des Patienten zur Therapie. Insgesamt wird die Zahl der Männer mit Hypertonie in Deutschland auf 10,6 Millionen geschätzt, die der Frauen auf 9,6 Millionen im Zeitraum von 2008 - 2011. Diese Zahlen beinhalten auch die Patienten mit kontrollierter Hypertonie, die unter einer medikamentösen Therapie keine hypertensiven Blutdruckmesswerte mehr haben (Neuhauser und Sarganas, 2015).

Hypertonie verursacht an den Gefäßwänden des Gehirns eine Lipohyalinose (Fisher, 1971). Darunter wird eine fibrinoide Nekrose verstanden, die durch den Eintritt von Plasmaproteinen in die Arterienwand bis zum Verschluss des betroffenen Gefäßes führen kann (Rosenblum, 2008). Aufgrund der durch die Lipohyalinose verursachten Gefäßwandschädigungen ist zudem die Autoregulation des zerebralen Gefäßsystems gestört. Der hohe Blutdruck trifft unreguliert das Gehirn, was wiederum zu einer zusätzlichen Gefäßwandschädigung führt. Man vermutet, dass deswegen die Hypertonie eine bedeutendere Rolle bei Gefäßerkrankungen im Gehirn spielt als im

Herzen. Etwa zwei Drittel aller Schlaganfälle lassen sich auf einen suboptimalen Blutdruck (systolischer Blutdruck >115 mmHg) zurückführen (World Health Organization und International Society of Hypertension Writing Group, 2003). Das Risiko eines Schlaganfallereignisses erhöht sich für einen Hypertoniker um den Faktor 7 gegenüber Personen mit normalen Blutdruckwerten. Durch eine konsequente Blutdrucksenkung könnten innerhalb von drei Jahren etwa 40 % aller Schlaganfälle vermieden werden (Janhsen et al., 2008).

Weitere therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren sind kardiale Erkrankungen (z.B. Vorhofflimmern) und der Nikotinabusus. Eine Meta-Analyse von 32 Studien ergab, dass Raucher ein über 50 % höheres Risiko für ein Schlaganfallereignis haben als Nichtraucher. 12–14 % aller Patienten, die an einem Schlaganfall verstorben sind, waren Raucher. Rauchen erhöht die Herzfrequenz, den Blutdruck und trägt zur Entstehung von Arteriosklerose bei (Kelly-Hayes, 2010). Die verschiedenen Risikofaktoren bestätigen das Konzept der multifaktoriellen Entstehung eines Schlaganfalls.

#### **1.4 Klinik des Schlaganfalls**

Leitsymptom des Schlaganfalls ist ein plötzliches Auftreten eines fokal-neurologischen Defizits. Diese Defizite sind vielgestaltig. Häufig sind motorische und sensible Halbseitenlähmungen, motorische und sensorische Sprachstörungen sowie Gesichtsfeldausfälle. Es können aber auch „nur“ vegetative Symptome wie Schwindel und Erbrechen sowie Bewusstseinsstörungen auftreten. Die Symptome lassen sich in der Regel bestimmten arteriellen Versorgungsterritorien zuordnen.

Die Hälfte aller Schlaganfälle liegt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (ACM). Ein Verschluss der ACM führt zu einer kontralateralen brachiofazialen sensomotorischen Hemisymptomatik, häufig mit zentraler Fazialisparese. Falls die dominante Hemisphäre betroffen ist, können die Patienten eine Aphasie zeigen.

Bei einem Verschluss der Arteria cerebri anterior (ACA) leiden die Patienten unter einer kontralateralen, beinbetonten sensomotorischen Hemisymptomatik und manchmal zusätzlich unter Blasenstörungen, da die untere Extremität nach dem Homunkulus-Schema an der Mantelkante des motorischen Kortex repräsentiert wird.

Bei Infarkten des Versorgungsgebiets der Arteria cerebri posterior zeigen sich kontralaterale Hemihypästhesien und eine homonyme Hemianopsie nach kontralateral. Ein Verschluss der Arteria basilaris ist mit drei Prozent aller ischämischen Schlaganfälle sehr selten (Weimar et al., 2006). Jedoch trägt sie eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit 80–90 % ohne aktive Intervention (Yeung et al., 2014). Eine Basilaristhrombose führt zu einer Schädigung des Hirnstamms. Das Großhirn ist okzipital betroffen, was zu einer Hemianopsie oder Blindheit führen kann. Somit können sämtliche Hirnstammsymptome, aber auch Kleinhirnsymptomatiken ausgelöst werden. Die Symptome reichen von Sehstörungen, Sprechstörungen, Schluckstörungen, peripheren Lähmungen, zentraler Atemstörung bis hin zur Bewusstseinsstrübung und Koma. Die schwerste Form der Hirnstammschädigung, die durch einen ausgedehnten Verschluss der Arteria basilaris verursacht wird, führt zu einer hohen Tetraplegie, falls der Patient überlebt (Pantke, 2006). Das so genannte Locked-in-Syndrom beschreibt einen Zustand, in dem keine Motorik mit Ausnahme der Lidmotorik ausgeübt werden kann bei völlig erhaltenem Bewusstsein.

### **1.5 Diagnostik des Schlaganfalls**

Anhand klinischer Kriterien lässt sich ein ischämischer Insult (80 %) nicht von einem hämorrhagischen Insult (20 %) differenzieren. Da sich die Behandlung beider Schlaganfallarten erheblich voneinander unterscheidet, ist neben der klinischen Untersuchung eine bildgebende Diagnostik unabdingbar.

Zeit ist ein wichtiger Faktor in der Behandlung des akuten Schlaganfalls, wobei mittlerweile viele Studien belegen, dass andere Faktoren wie die Größe des Infarktkerns oder der Kollateralstatus im Gehirn wichtiger zu sein scheinen (Leng et al., 2016; Nelles et al., 2014). Schlaganfallpatienten sind als medizinischer Notfall zu betrachten. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollte der Patient innerhalb von 10 Minuten nach Eintreffen in die Klinik von einem Arzt gesehen werden. Die CT-Untersuchung sollte innerhalb von 25 Minuten nach Eintreffen begonnen werden. Die sogenannte „Door-to-Needle“-Zeit, die die Zeitspanne zwischen Eintreffen und einer potentiellen thrombolytischen Therapie beschreibt, sollte nicht mehr als 60 Minuten betragen. Ein schneller Transport, ein organisierter Diagnoseablauf im Krankenhaus und

die klare Indikationsstellung für eine Therapie sind bis zu der Behandlung zu gewährleisten (Veltkamp, 2012).

In Deutschland gibt es bereits über 300 Stroke Units (Stand März 2017), die sich auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisiert haben und sich durch eine multidisziplinäre Teamarbeit aus ärztlicher und pflegerischer Versorgung, Physio- und Ergotherapie und Logopädie und Sozialarbeit charakterisieren (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, 2017).

Um klinisch den Schweregrad des Schlaganfalls einzuschätzen, sollte der Arzt die „*National Institute of Health Stroke Scale*“ (NIHSS) verwenden. Dabei werden neurologische Befunde wie beispielsweise die Vigilanz, Orientierung, Sprache, Motorik und Sensorik überprüft. Mit dem NIHSS können maximal 42 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl ist, desto ausgedehnter ist in der Regel der Schlaganfall. Der NIHSS kann einerseits als Verlaufsparemeter, andererseits aber auch zur Beurteilung einer möglichen Therapie herangezogen werden. Eine Lysetherapie ist nach Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls und anderer Kontraindikationen bei einem NIHSS  $>4$  und  $<25$  indiziert (Mishra et al., 2010b).

Viele Studien deuten darauf hin, dass es Prädiktoren für das klinische Outcome des Schlaganfallpatienten gibt wie die Infarktkerngröße, der Rekanalisierungsgrad, der Kollateralstatus der Gefäße oder bildgebende Parameter, auf die später eingegangen wird (Liebeskind et al., 2014; Nelles et al., 2014; Padroni et al., 2016). Jedoch lässt sich der Behandlungserfolg durch die klinische Untersuchung nicht vorhersagen, da es allein klinisch nicht möglich ist, die jeweiligen relativen Effekte von reversibler Ischämie bzw. irreversiblen Infarkt abzuschätzen.

## 1.6 Bildgebende Diagnostik des Schlaganfalls

### 1.6.1 Computertomografisch gestützte Diagnostik

#### 1.6.1.1 Kraniale Computertomografie

Nach Auftreten einer akuten Schlaganfallsymptomatik steht nach Leitlinie die native kraniale Computertomografie (CCT) an der ersten Stelle bei der bildgebenden Diagnostik (Hennerici und Kern, 2017). Ihre Bedeutung liegt primär im Ausschluss einer intrakraniellen Blutung, um innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn die Indikation einer systemischen Thrombolyse und gegebenenfalls in einem erweiterten Zeitfenster die Indikation zur mechanischen Thrombusentfernung stellen zu können. Im Gegensatz zum MRT ist die Computertomografie (CT) in Deutschland oft schneller und zu jeder Zeit verfügbar. Zu den weiteren Vorteilen des CTs gehören der geringere Aufwand in der Patientenlagerung, die kurze Untersuchungszeit und die Möglichkeit, Patienten mit MRT-Kontraindikationen zu untersuchen.

Die CCT zeigt frühestens etwa ab zwei Stunden nach Symptombeginn eines ischämischen Schlaganfalls typische Infarktfrühzeichen:

1. Hypodensität der grauen Substanz mit hierdurch bedingter schlechter Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes
2. verstrichene Hirnfurchen durch die leichte Schwellung und
3. als indirektes Zeichen die Hyperdensität des Thrombus in der verschlossenen Arterie, das so genannte „*dense artery sign*“.

Die Hypodensität der grauen Substanz entsteht durch die Wasserzunahme infolge interstitiellen Ödems, welches dem initialen zytotoxischen Ödem folgt. Es kommt zu einer Abnahme der Röntgenabsorption der grauen Substanz, was zu einem Angleichen an die weiße Substanz führt. Dieses Zeichen ist hochspezifisch für einen frühen Infarkt und im nativen CCT das einzige direkte Infarktfrühzeichen, um nicht rettbares Hirngewebe identifizieren zu können (Dzialowski et al., 2004; Simard et al., 2007).

Das hyperdense Arterienzeichen entsteht durch den Thrombus oder Embolus. Das liegt vor allem an der hohen Ordnungszahl der Blutbestandteile wie dem Eisen und an der

hohen Dichte bzw. dem geringen Wassergehalt des Thrombus. Ein hoher Hämatokrit kann auch ohne Thrombusbildung zu hyperdensen Gefäßen führen, die aber im Gegensatz zum Thrombus alle Gefäße betreffen. Dieses Zeichen ist weder spezifisch noch hoch sensitiv. Seine Sensitivität liegt nur bei 27-34 % (Muir et al., 2006). Das hyperdense Arterienzeichen kann neben dem hohen Hämatokrit-Wert durch Gefäßwandverkalkungen oder einem dilatiertem Gefäß bei langjährigen Hypertonikern vorgetäuscht werden, weswegen es nicht nur ein indirektes, sondern auch ein unsicheres Infarktfrühzeichen ist (Linn et al., 2011).

Das Verstreichen der Sulci korreliert nach neuen Erkenntnissen nicht nur mit dem irreversibel geschädigtem Infarktkern, sondern insbesondere mit dem minderperfundierten, aber noch rettbarem Hirngewebe (Na et al., 2005). Die zerebrale Autoregulation, die im grenzwertig minderdurchbluteten Hirnareal zu einer kompensatorischen Vasodilatation mit erhöhtem zerebralen Blutvolumen (CBV) führt, kann eine Schwellung des Hirngewebes ohne Dichteminderung verursachen. Somit ist eine Beurteilung des Hirninfarkts mithilfe dieses Zeichens auch nicht sicher. Die Infarktfrühzeichen sind visuell schwer erkennbar und es braucht vor allem auch Erfahrung, diese zu erkennen. Laut Wardlaw et al. liegt die Sensitivität der Entdeckung von Frühinfarktzeichen bei 66 % und die Spezifität bei 87 % (Wardlaw und Mielke, 2005), wobei andere Studien höhere Werte für die Sensitivität erreichten (Kalafut et al., 2000).

Neben den Infarktfrühzeichen ist die Diagnostik des Gefäßstatus bei einem Schlaganfallpatienten nach Ausschluss einer Blutung und therapierelevantem Symptomausmaß indiziert, um die weitere Therapie festlegen zu können (Latchaw et al., 2009). Da es sich bei der CCT um eine native Untersuchung ohne Verwendung von Kontrastmittel handelt, lässt sich der Gefäßstatus nicht beurteilen.

### **1.6.1.2 CT-Angiografie**

Die kontrastmittelgestützte Angiografie mittels Spiral-CT (CTA) ist eine Methode zur Darstellung von Aortenbogen, Halsgefäßen und intrakraniellen Gefäßen. Zu Beginn der CTA wird das Kontrastmittel appliziert. Danach erfolgt das so genannte Bolus-Tracking, bei dem der Computertomograf die Kontrastmittelanflutung misst und automatisch die Untersuchung startet, sobald genügend Kontrastmittel in einer vorher von dem

Untersucher angegeben Region angekommen ist. Es erfolgt die wiederholte Erfassung von Schichtbildern im Bereich der zuvor festgelegten *region of interest* (dt. Bereich von Interesse), z.B. in der A. carotis oder im Arcus aortae. Mithilfe der CTA kann ein akuter Gefäßverschluss nachgewiesen werden, wodurch die Indikationsstellung für eine endovaskuläre Therapie ermöglicht wird (Hennerici und Kern, 2017). Sie dauert im Anschluss an eine CCT nicht länger als eine Minute.

### 1.6.1.3 CT-Perfusion

Anders als die CTA ist die CT-Perfusion beim ischämischen Schlaganfall fakultativ. Die Perfusionsmessung mittels Computertomografie misst die Gehirndurchblutung. Sie ist eine kontrastmittelgestützte dynamische Untersuchung des Gehirns.

Mit der Kontrastmittelinjektion beginnt eine Serie rasch aufeinander folgender dynamischer CT-Aufnahmen der zu untersuchenden Hirnregion. Dadurch wird die Änderung der Hounsfield-Einheiten in jedem Bildvoxel während der Passage des Kontrastmittels (KM) genau gemessen. Die verwendeten KM sind nierengängig und jodhaltig in einer Konzentration von 240 bis 300 mg J/ml. Man gibt KM-Mengen zwischen 1 und 2 ml/kg Körpergewicht (Jansen et al., 2008).

Durch die CT-Perfusion können Fragen nach dem Infarktkern und der Penumbra beantwortet werden. Hierzu werden das zerebrale Blutvolumen (CBV), der zerebrale Blutfluss (CBF) und die *mean transit time* (MTT, dt. mittlere Passagezeit) berechnet. Der CBF zeigt die Blutmenge an, die in einer bestimmten Zeit durch das Hirngewebe fließt, wobei Werte von 50-80 ml Blut/100 g Hirngewebe/min normal sind (Linn et al., 2011).

Das CBV gibt das Blutvolumen in einem bestimmten Gehirnvolumen an. Dazu gehört sowohl das Blut im Kapillarbett als auch in den Blutgefäßen. Das CBV wird in Milliliter Blut pro 100 g Hirngewebe angegeben ( $\text{ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ ) (Shetty und Lev, 2006).

Die MTT berechnet die durchschnittliche Zeit, in der ein Kontrastmittelbolus aus dem arteriellen Zufluss durch das Gewebe hindurch bis in das abführende venöse Gefäß fließt (Laslo et al., 2008). Es handelt sich dabei um einen sensitiven Indikator für das Vorliegen einer fokalen Störung der Hirnperfusion, jedoch ist sie nicht spezifisch für das Vorliegen einer Ischämie (Linn et al., 2011). Eine Verlängerung der MTT liegt beispielsweise im Infarktkern, in der Penumbra, bei einer vorgeschalteten Gefäßstenose



und auch bei einem Vasospasmus vor. Aufgrund der zerebralen Autoregulation kommt es in der Penumbra zu einer Vasodilatation und damit zum Ausgleich des sinkenden CBFs, die das CBV normal oder sogar hoch hält. Zwischen den Parametern besteht folgender Zusammenhang:  $CBF=CBV/MTT$  (Linn et al., 2011).

#### **1.6.1.4 Infarktkern und Penumbra**

Der Infarktkern ist der Anteil des ischämischen Gewebes, dessen Neuronen irreversibel geschädigt sind. Es ist nicht mehr möglich, das Gewebe durch eine Reperfusion zu retten. Der normale Blutfluss beträgt für die graue Hirnsubstanz 80 ml/100 g Hirngewebe/min. Fällt die Hirnperfusion unter den Wert von 10 ml/100 g/min über 2-4 Minuten, dann bricht der Zellstoffwechsel zusammen, das Gewebe infarziert und ist irreversibel geschädigt (Back, 1998). Im Infarktkern ist nicht nur der CBF vermindert, sondern auch das CBV, da keine funktionierende Autoregulation im irreversibel geschädigten Gewebe herrscht (Linn et al., 2011). Wintermark et al. zeigten, dass das CBV mit einem Schwellenwert unter 2 ml/100 g Hirngewebe der Parameter in der CT-Perfusion ist, der am sichersten den Infarktkern wiedergibt (Wintermark et al., 2006). Somit sind Areale, die eine derartige CBV-Minderung zeigen, irreversibel geschädigt.

Bei einem akuten Schlaganfall ist der Infarktkern mit Untergang der Neuronen von einem kritisch minderperfundierten Gewebe umgeben, in dem die Sauerstoffzufuhr zwar zu einem Funktionsverlust, aber noch nicht zu einem Zelluntergang geführt hat (Astrup et al., 1981). Dieser Randbereich wird auch Penumbra - aus dem Lateinischen „Halbschatten“ - genannt und wurde erstmals 1981 von Astrup et al. beschrieben (Astrup et al., 1981). Sie erhielt den Namen in Anlehnung an die halbschattige Zone um das Zentrum einer kompletten Sonnenfinsternis. In der Penumbra herrschen Flussraten zwischen 10 und 20 ml/100 g/min. (Linn et al., 2011). Das Hirngewebe in der Penumbra wird in der Regel aus Kollateralgefäßen der Nachbarterritorien versorgt. Es ist infarktgefährdet, weil die Kollateralversorgung fragil ist und zum Beispiel bei Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen oder durch Erhöhung des interstitiellen Drucks bei Ödembildung versiegen kann. Durch die zerebrale Autoregulation wird dem Abfall des CBV durch eine Vasodilatation entgegengesteuert, sodass der kritische CBV-Abfall unterbleibt oder das CBV sogar ansteigen kann (Linn et al., 2011). Je länger und schwerer die Hypoperfusion ist, desto wahrscheinlicher dehnt sich der Infarktkern in den

Bereich der Penumbra aus (Thomalla et al., 2009). Durch rechtzeitige therapeutische Maßnahmen mit rechtzeitiger Wiederherstellung der lokalen Hirndurchblutung kann die Penumbra vor der Infarzierung gerettet werden. Dieses vom Untergang bedrohte Risikogewebe oder *tissue at risk of infarction* stellt auf Gewebesebene das Therapieziel für die Thrombolyse dar (Thomalla et al., 2009).

Für das weitere therapeutische Vorgehen beim Schlaganfallpatienten ist es unabdingbar, den Infarktkern und die ischämische Penumbra zu identifizieren und zu differenzieren.

### **1.6.2 Magnetresonanztomografisch gestützte Diagnostik**

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein weiteres Bildgebungsverfahren, das Schnittbilder oder Volumenaufnahmen ohne Röntgenstrahlung erzeugt. Sie bietet gegenüber dem CT einen hohen Weichteilkontrast. Daher ist die MRT besonders zur Beurteilung von Hirngewebe oder Rückenmark geeignet.

Sie eignet sich insbesondere zur Bildgebung des akuten Schlaganfalls. Die diffusionsgewichtete Sequenz („*diffusion weighted imaging*“, DWI) hat dabei eine hervorstechende Rolle. Sie zeigt die Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines Gewebes an. Mit ihr kann der akute Hirninfarkt bereits wenige Minuten nach dem Gefäßverschluss erfasst werden, da mit diffusionsgewichteten Sequenzen im Gegensatz zur CCT das zytotoxische Ödem gesehen werden kann (Jansen und Brückmann, 2001). Das zytotoxische Ödem stellt den Infarktkern dar (Leiva-Salinas und Wintermark, 2010). Es entsteht bei kritischer zerebraler Ischämie, da es durch den Ausfall der energieabhängigen Ionentransporter zu einem Wassereinstrom aus dem Extrazellularraum in die Zellen kommt. (Hoehn-Berlage et al., 1995). Das früh eintretende zytotoxische Ödem schränkt die Wasserdiffusion ein. Im Gegensatz zum Extrazellularraum ist der Diffusionskoeffizient, der das Ausmaß einer möglichen Diffusion beschreibt, in der Zelle deutlich geringer. Diese Verminderung des Wasserdiffusionskoeffizienten („*apparent diffusion coefficient*“) lässt sich innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Ischämie mithilfe der DWI nachweisen (Moseley et al., 1990; Röther et al., 1996). Somit übertrifft die MRT die CT durch den Zeitfaktor, da mit ihrer Hilfe das zytotoxische Ödem und somit der Infarktkern früh dargestellt werden

kann. Eine DWI des gesamten Gehirns mit einer Schichtdicke von 5 mm dauert nicht länger als 30 Sekunden.

Eine Schlaganfall-MRT-Untersuchung besteht aus einer Kombination verschiedener MRT-Sequenzen: neben der DWI kann eine Perfusionsuntersuchung („*perfusion weighted imaging*“, PWI) durchgeführt werden. Zudem wird immer eine intrakranielle Inflow-Angiografie („*time of flight*“) und gegebenenfalls zusätzlich eine kontrastmittelgestützte zervikale MR-Angiografie (MRA) und eine blutungssensitive Sequenz sowie eine konventionelle *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) oder T2-gewichtete Sequenz durchgeführt (Thomalla et al., 2009).

Für akute Blutungen (3-6 Stunden) ist das Vorliegen von intrazellulärem Desoxyhämoglobin typisch (Attenberger et al., 2011). Dieses paramagnetische Desoxyhämoglobin verkürzt die T2\*-Zeit, weswegen die Blutung im Randbereich, wo das Desoxyhämoglobin zuerst entsteht, in der T2\*-gewichteten Sequenzen signallos erscheint. Dabei ist die Sensitivität für das Erkennen für Blutungen innerhalb von sechs Stunden durch die MRT vergleichbar mit der Sensitivität der CT, wie verschiedene Studien zeigen konnten (Chalela et al., 2007; Fiebach et al., 2004; Kidwell et al., 2004).

Bei der Perfusionsuntersuchung mittels MRT (PWI) wird die Anflutung des Kontrastmittels und die dadurch induzierte Änderung der magnetischen Eigenschaften des Blutes während der ersten Passage durch das Hirngewebe erfasst (Rosen et al., 1990). Der Kontrastmitteldurchgang bewirkt je nach Art und Konzentration des Kontrastmittels eine Verkürzung der T1- bzw. T2-Zeiten, die zu Änderungen in der Signalintensität führt (Strohm et al., 2006). Somit ist eine Beurteilung der Durchblutungssituation im Gehirn möglich. Durch die PWI lassen sich vergleichbar mit der CT-Perfusion verschiedene Durchblutungsparameter berechnen: zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV), mittlere Transitzeit (MTT) oder die Zeit bis zum Maximum der Signalintensitäts-Zeit-Kurve („*time to peak*“, TTP) (Thomalla et al., 2009). Damit kann das Ausmaß des perfusionsgestörten Hirnareals abgeschätzt werden.

Ein großer Nachteil der MRT ist, dass die Verfügbarkeit häufig schlechter ist als bei CT-Geräten. In deutschen Krankenhäusern stehen für eine Millionen Einwohner gerechnet nur 12 MRT-Geräte zur Verfügung, während die Anzahl bei CT-Geräten 19 beträgt (OECD, 2017a, 2017b). Zudem ist die MRT anfälliger für Artefakte durch Bewegungen,

Pulsationen oder Grenzflächen. Diese können sich negativ auf die Bildqualität auswirken. Weitere Nachteile der MRT sind Kontraindikationen bei Patienten mit Klaustrophobie und bei Patienten, die nicht lange flach oder still liegen können, sowie bei Patienten mit Metallimplantaten und Herzschrittmachern. In der prospektiven Studie von Singer et al. schieden nahezu 20 % der Schlaganfallpatienten deswegen für eine MRT-Untersuchung aus (Singer et al., 2004).

### **1.6.3 Das Mismatch-Prinzip**

Analog zur oben genannten multimodalen CT-Schlaganfallbildgebung bietet die MRT mit DWI und PWI die Möglichkeit der Selektion des Patientenkollektivs mit besonderem Nutzen der Lyse durch das Diffusions-Perfusions-Mismatch-Konzept (Parsons et al., 2002). Dabei zeigt das DWI den Infarktkern an, dessen Neuronen irreversibel geschädigt sind (Schramm et al., 2002). Der Infarktkern wird von der kritisch minderperfundierten Penumbra umgeben, die durch die akute Hypoperfusion einer Gefahr ausgesetzt ist, jedoch noch keine Strukturstörung entwickelt hat. Eine rechtzeitige Reperfusion dieses risikogefährdeten Gewebes verhindert ein Ausdehnen des Infarktkerns in die Penumbra. Die Minderperfusion lässt sich durch die PWI anzeigen (Kidwell et al., 2003; Shih et al., 2003). Die Differenz der DWI- und PWI-Läsion bildet die Penumbra ab, deren Erhaltung das Ziel einer effizienten Lysetherapie darstellt (Thomalla et al., 2009). Somit hat sich das DWI/PWI-Mismatch-Konzept in der Klinik etabliert. Ein DWI/PWI-Mismatch beschreibt, dass das infarktgefährdete Gebiet größer ist als das bereits diffusionsveränderte Areal (Jansen et al., 1999).

Jansen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das DWI/PWI-Mismatch die Penumbra anzeigt und dass diese durch eine frühe Rekanalisation gerettet werden kann. Dadurch konnten die Patienten in dieser Studie ein besseres klinisches Outcome nach 30 Tagen erzielen (Jansen et al., 1999). Mehrere größere Kohortenstudien und prospektive Fallserien konnten ebenfalls bestätigen, dass durch das DWI/PWI-Mismatch-Konzept das Risikogewebe angezeigt wird und dass eine Rekanalisation bei Mismatch-Patienten signifikant mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist (Albers et al., 2006; Davis et al., 2008; Schellinger et al., 2007).

Das DWI/PWI-Mismatch-Konzept lässt sich auch auf die CT-Perfusion übertragen (Köhrmann et al., 2007). Für den Infarktkern wurde als Schwellenwert ein CBV  $< 2$  ml/100 g Hirngewebe und für das kritisch minderperfundierte Gewebe eine MTT  $> 145$  % im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre vorgeschlagen (Wintermark et al., 2006). Somit lässt sich die Penumbra vom Infarktkern in der CT-Perfusion unterscheiden. Die aus der CT-Perfusion berechneten Parameter zeigen dabei eine gute Korrelation mit den Läsionsvolumina der DWI und PWI der MRT (Eastwood et al., 2003; Wintermark et al., 2002). So konnten Wintermark et al. in ihrer Studie zeigen, dass bei 41 von 42 Patienten mit akutem Schlaganfall die Verwendung von der CT-Perfusion und CTA zur selben Therapieentscheidung geführt hätte wie bei der Verwendung des DWI/PWI-Mismatch-Konzeptes (Wintermark et al., 2007).

## **1.7 Therapie des Schlaganfalls**

Sobald ein hämorrhagischer Schlaganfall durch die Bildgebung ausgeschlossen werden konnte, ist die sofortige Wiederversorgung der Penumbra das oberste therapeutische Ziel, da hier der Zelluntergang noch reversibel ist.

### **1.7.1 Intravenöse Lysetherapie**

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wird die intravenöse Behandlung mit dem gentechnisch hergestellten Fibrinolytikum rt-PA (*recombinant tissue-type plasminogen activator*, Alteplase) innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters ohne obere Altersgrenze empfohlen (Ringleb und Veltkamp, 2015). Das Fibrinolytikum wird in einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters appliziert (Ringleb und Veltkamp, 2015). Die systemische Thrombolyse wird nach erfolgter Nativbildgebung im Tomografen begonnen, sodass die anschließende Gefäßdarstellung erst bei laufender intravenöser Thrombolyse erfolgt (Hennerici und Kern, 2017).

Mehrere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, klinische Studien belegen ein signifikant verbessertes klinisches Outcome nach der intravenösen Lysetherapie mit rt-PA (Emberson et al., 2014; Hacke et al., 2008, 2004; Lees et al., 2010). Es gibt Beobachtungen, dass etwa 30 % aller M1-Verschlüsse allein durch intravenöse Lyse

wieder eröffnet werden können (Bhatia et al., 2010). Diese Zahl scheint sehr hoch zu liegen und es ist fraglich, ob die Ergebnisse jener Studie wieder reproduziert werden können. Jedoch ist die Wirksamkeit der intravenösen Lyse beim akutem Schlaganfall mit relevantem klinischem Defizit  $\leq 4,5$  Stunden belegt (Hacke et al., 2008).

Alteplase ist seit dem Jahr 2000 in Europa aufgrund einer Studie des amerikanischen *National Institute of Neurological Disorder and Stroke* zugelassen und beschränkte sich zunächst auf einen Therapiebeginn bis maximal drei Stunden nach Symptombeginn (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). In jener Studie erzielten die Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die in einem Zeitraum von drei Stunden nach Symptombeginn mit Alteplase behandelt wurden, eine um 13 % höhere Rate eines guten klinischen Outcomes als die Placebogruppe.

Nach Veröffentlichung der ECASS III – Studie, die die signifikante Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA gegenüber der Placebogruppe im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn feststellte, wurde im November 2010 in Europa einschließlich auch in Deutschland das Therapiezeitfenster auf 4,5 Stunden ab Symptombeginn erweitert (Hacke et al., 2008; Ringleb und Veltkamp, 2015).

Eine Auswertung von 6756 Patienten aus neun randomisierten Studien, die den Effekt von Alteplase gegenüber einem Placebo untersuchten, zeigte zudem, dass das klinische Outcome umso besser ausfiel, je früher die Lysetherapie begonnen wurde (Lees et al., 2016). Weiterhin erwies sich, dass auch über 80-jährige Patienten von einer intravenösen Lysetherapie profitieren können (Lees et al., 2016). Das zeigte auch eine retrospektive Beobachtungsstudie mit 29.228 Patienten aus dem SITS (*Safe Implementation in Stroke*)-Schlaganfallregister (Mishra et al., 2010a). Auch wenn rt-PA das Risiko schwerwiegender intrakranieller Blutungen erhöht (6,8 % vs. 1,3 %), gehört sie nach Ausschluss anderer Kontraindikationen auch bei sehr alten Patienten zur Basistherapie in jedem Krankenhaus (Lees et al., 2016).

Zu den Kontraindikationen für eine intravenöse Lysetherapie zählen: ein vorangegangener Schlaganfall mit begleitendem Diabetes, ein Blutglukosespiegel  $<50$  mg/dl oder  $>400$  mg/dl, ein NIHSS von über 25 Punkten und ein nicht kontrollierbarer Hypertonus (Ringleb und Veltkamp, 2015). Diese Kontraindikationen

basieren auf den aus Sicherheitsgründen eingeführten Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien, um das Risiko für Sekundärblutungen zu minimieren.

## **1.7.2 Mechanische Thrombektomie**

### **1.7.2.1 Indikation der mechanischen Thrombektomie**

Die mechanische Thrombektomie ist eine evidenzbasierte Therapieform beim akut ischämischen Schlaganfall. Sie wird zusätzlich zur intravenösen Lysetherapie mit Alteplase zur Behandlung von Schlaganfallpatienten mit klinisch relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf eingesetzt (Ringleb und Veltkamp, 2015). Potentielle Thrombektomie-Kandidaten sollten laut Leitlinie so schnell wie möglich eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik wie die CTA erhalten, um die Indikation zeitnah stellen zu können (Ringleb und Veltkamp, 2015).

Wie bei der intravenösen Lyse ist ein hohes Alter kein Ausschlusskriterium für eine mechanische Thrombektomie (Ringleb und Veltkamp, 2015). Studien konnten belegen, dass auch Patienten von über 80 Jahren deutlich von einer Thrombektomie profitieren (Berkhemer et al., 2015; Goyal et al., 2015). Die Thrombektomie sollte bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn begonnen werden, wobei es Studien gibt, die belegen, dass sie bei Patienten mit Risikogewebe und einer guten Kollateralversorgung auch nach sechs Stunden wirksam sein kann (Liebeskind et al., 2014).

### **1.7.2.2 Rekanalisationsgrad nach der TICI-Klassifikation**

Laut Leitlinie sollte nach der mechanischen Thrombektomie ein Reperusionsgrad von TICI 2b bis 3 erreicht werden (Ringleb und Veltkamp, 2015). TICI ist eine Abkürzung für „*Thrombolysis in Cerebral Infarction*“. Die TICI-Klassifikation bietet die Möglichkeit, das Ergebnis der endovaskulären Behandlung am Gehirn nach Skalen zu graduieren. Sie beschreibt den lokalen Befund am Verschlussort nach dem Eingriff und die Auswirkung auf die nachgeschaltete Hirndurchblutung. Somit lassen sich die angiografisch darstellbare Rekanalisation und Reperfusion im Gefäßsystem quantifizieren.

Higashida et al. entwickelten diese Klassifizierung im Jahre 2003 in Anlehnung an das in der Kardiologie verwendete TIMI-System (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (Higashida et al., 2003). Das TIMI-System ist eine gängige Skalierungsmethode, um das

Ergebnis einer Behandlung an den Koronararterien zu beurteilen. Es beschreibt den distalen Blutfluss und die Revaskularisierung vor und nach einer Behandlung des Herzinfarktes (Tomsick, 2007). Die TIMI-Skalierungsmethode wurde auch auf die intrakranielle Thrombolyse bei Schlaganfall angewandt. Dabei traten jedoch folgende Probleme auf: die angiografische Darstellung des Blutflusses im zuvor verschlossenen Gefäß beinhaltet zwei Komponenten. Einerseits gehört die Rekanalisation des ursächlichen Verschlusses dazu, andererseits auch die Reperfusion des distalen arteriellen Gefäßbaums und der terminalen Äste. Die komplette Rekanalisation des ursächlichen Gefäßverschlusses kann mit einer mangelnden distalen Perfusion einhergehen. Im Umkehrschluss kann trotz einer inkompletten Rekanalisation eine vollständige, wenn auch verlangsamte, distale Perfusion erreicht werden. Rekanalisation ist also nicht gleichzusetzen mit Reperfusion (Tomsick, 2007). Der TIMI-Score berücksichtigt diese beiden Komponenten nicht gesondert, da er nicht für das Gehirngefäßsystem entwickelt wurde. Deswegen entwickelten Higashida et al. eine modifizierte Skalierungsmethode - die TICI-Klassifikation -, die den Rekanalisierungserfolg am ehemaligen Verschlussort und die distale Reperfusion gleichermaßen berücksichtigt (Higashida et al., 2003). Somit wurde ein einheitlicher Standard etabliert, um den angiografischen, intrakraniellen Blutfluss besser evaluieren zu können (Fugate et al., 2013). Rha et al. konnten durch eine Metaanalyse von 53 Studien belegen, dass die Rekanalisation stark mit einem guten Outcome assoziiert ist (Rha und Saver, 2007). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen TICI-Grade.



**Tab. 1:** TICI-Klassifikation nach Schroth et al. (Schroth et al., 2013)

| TICI-Grad | Bedeutung  |
|-----------|--|
| TICI 0    | Keine Perfusion, kein anterograder Fluss distal des Verschlusses   |
| TICI 1    | Kapillärer Fluss durch Verschlussstelle mit minimaler Perfusion und ohne Kontrastierung des distalen Gefäßbaums  |
| TICI 2    | Partielle Perfusion; der arterielle Gefäßbaum distal des Verschlusses wird angiografisch kontrastiert. Einstrom und/oder „wash-out“ sind jedoch deutlich verzögert |
| TICI 2a   | Nur maximal 50 % des Gefäßterritoriums nach dem Verschluss sind kontrastiert   |
| TICI 2b   | Das gesamte Gefäßterritorium ist kontrastiert, aber deutlich verzögert, wie unter TICI 2 beschrieben   |
| TICI 3    | Komplette Wiederherstellung der Perfusion ohne zeitliche Verzögerung der arteriellen, kapillären/Parenchym- und venöse Phasen                                      |

### 1.7.2.3 Entwicklung der mechanischen Thrombektomie

Wenn eine intravenöse Lyse kontraindiziert ist, stellt die Thrombektomie die Erstlinien-Therapie bei Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Verschluss der Hirnbasisarterien dar (Ringleb und Veltkamp, 2015). Die mechanische Thrombektomie extrahiert oder aspiriert das Thrombusmaterial durch endovaskulär applizierte Systeme. Bereits 1965 beschrieb Fogarty die intraarterielle Thrombusentfernung mithilfe eines Katheters (Fogarty und Cranley, 1965). Allerdings wurde diese Technik nicht in intrakraniellen Gefäßen, sondern in peripheren Gefäßen angewandt, sodass sie nicht für die Schlaganfallbehandlung eingesetzt werden konnte. Erst die Entwicklung spezieller Katheter und Systeme, die in den Hirngefäßen angewendet werden können, öffnete die Tür für neue Therapiemöglichkeiten.

Bei der mechanischen Thrombektomie werden Bürsten, Körbchen, Spiralen und andere zangenförmige Instrumente benutzt, womit der Thrombus intraarteriell gefasst und entfernt werden soll. Der Durchbruch gelang mit der Einführung des MERCI-Retrievers (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*), der 2004 von der amerikanischen FDA (*Food and Drug Administration*) zugelassen wurde (Katz und Gobin, 2006). Es

handelt sich um einen korkenzieherförmigen Draht, der unter Ballonokklusion und gleichzeitiger Aspiration den Thrombus entfernt.

In Anlehnung an die in der Kardiologie verwendeten Ballonstents entwickelte man selbstexpandierende Stents, die speziell im Gehirngefäßsystem verwendet werden. Diese Stent-Retriever bestehen aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, welche zu den Formgedächtnismetallen gehört. Das bedeutet, dass das Material bei Temperaturveränderung eine bestimmte vorgeformte Struktur annehmen kann und dass der Stent nach Freisetzung aus dem Mikrokatheter im Hirngefäß bei Körpertemperatur von selbst expandiert. Stent-Retriever kombinieren die rasche Rekanalisationsrate der Stentimplantation mit einer mechanischen Thrombusentfernung. Sie sind auf einem Mikrodraht montiert, sodass sie wieder aus dem Gefäßsystem entfernt werden können. Ein Vertreter von ihnen ist der Solitaire™-Stent der Firma ev3. Nach der Einführung des Solitaire™-Stents wurden bereits 2010 erste Berichte über die besonders effektive Schlaganfallbehandlung mit dem Solitaire™-Stent publiziert (Castano et al., 2010; Roth et al., 2010). Die Überlegenheit der Stent-Retriever gegenüber den älteren Systemen wie MERCI oder Penumbra bestätigte sich in zwei randomisierten Studien namens SWIFT und TREVO 2 (Nogueira et al., 2012; Saver et al., 2012). Mit den neuen Retriever-Systemen konnte mit niedrigeren Blutungskomplikationen fast doppelt so häufig eine Rekanalisation erreicht werden wie mit dem MERCI-Retriever. Deswegen sollten nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Stent-Retriever für die mechanische Rekanalisation verwendet werden (Ringleb und Veltkamp, 2015).

#### **1.7.2.4 Nutzen der mechanischen Thrombektomie**

Ein Vorteil der endovaskulären Thrombektomie gegenüber der intravenösen Lysetherapie ist, dass die mechanischen Systeme bei der Entfernung von Thromben überlegen sind, die gegen enzymatischen Abbau resistent sind, wie etwa harte Cholesterol- oder Calciumpfropfen oder andere Ablagerungen von artherosklerotischen Läsionen (Nogueira et al., 2009). In einigen Studien wurden als Komplikation einer Thrombektomie neben Vasospasmen, Dissektionen und Rupturen mit zerebraler Blutung neue embolische Verschlüsse durch verschlepptes Thrombusmaterial genannt (Akins et al., 2014; Nogueira et al., 2009).

Eine internationale Arbeitsgruppe wertete retrospektiv die Daten der ESCAPE-Studie (*Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*) bezüglich neu aufgetretener Infarkte in Territorien, die von der ursprünglichen Ischämie nicht betroffen waren, nach einer endovaskulären Therapie aus (Ganesh et al., 2016). Die Auswertung ergab, dass nach endovaskulärer Therapie acht neue Infarkte (5 %) und nach Standardtherapie sechs neue Infarkte (4 %) auftraten. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden. Jedoch zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse, dass das Auftreten eines neuen Infarkts die funktionellen Ergebnisse insgesamt verschlechterte (Odds Ratio 0,25 für jeweils einen Punkt Verbesserung auf der modifizierten Rankin-Skala). Infarkte in neuen Territorien nach endovaskulärer Therapie eines ischämischen Schlaganfalls sind nach dieser Studie insgesamt eher selten. Sie treten nicht häufiger auf als nach einer konventionellen Lysetherapie. Zudem konnte Alteplase, für die eher Bedenken wegen einer erhöhten Blutungsgefahr bestehen, das Risiko für neue Infarkte senken (Ganesh et al., 2016). Trotz all dieser Vorteile darf nicht vergessen werden, dass die Navigierung der mechanischen Apparate im intrakraniellen Gefäßsystem technisch anspruchsvoll ist und nur durch ausgebildete Interventionalisten an erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte (Ringleb und Veltkamp, 2015).

2015 wurden direkt mehrere randomisierte Studien veröffentlicht, die einen Vorteil der mechanischen Rekanalisation zusätzlich zu einer Thrombolyse mit rt-PA bei intrakraniellen Gefäßverschlüssen belegen konnten gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Saver et al., 2015). Im Folgenden wird auf diese Studien eingegangen.

Die MR CLEAN-Studie (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*) untersuchte 500 Patienten in 16 medizinischen Zentren. Einschlusskriterien waren proximale Arterienverschlüsse in der intrakraniellen A. carotis interna (ACI), A. cerebri media (ACM) oder A. cerebri anterior (ACA). Sie waren in einem angiografischen Verfahren (CTA, MRA, DSA) sichtbar.

Zudem lag der NIHSS bei 2 oder höher. Die Patienten wurden in zwei Gruppen dichotomisiert: entweder wurden sie innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn intravenös lysiert oder sie erhielten neben der intravenösen Lysetherapie noch eine mechanische Thrombektomie. Dabei wurden Stent-Retriever am häufigsten benutzt (81,5 %). Der primäre Endpunkt der Studie war die Punktzahl auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 90 Tagen. Die mRS beschreibt das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall, wobei ein Wert von 0-2 eine funktionelle Unabhängigkeit und damit die Bewältigung des Alltags ohne fremde Hilfe bedeutet (van Swieten et al., 1988). Ein mRS-Wert von sechs bedeutet den Tod infolge des Schlaganfalls. In der Thrombektomie-Gruppe hatten 32,6 % der Patienten einen mRS-Wert von 2 oder niedriger, während es in der Kontrollgruppe nur 19,1 % waren. Somit hatten die thrombektomierten Patienten eine um 13,5 % höhere Rate eines Lebens ohne größere Einschränkung (Berkhemer et al., 2015).

In der ESCAPE-Studie erhielten Patienten mit ischämischem Schlaganfall aufgrund einer Okklusion der großen Hirnarterien bis 12 Stunden nach Symptombeginn randomisiert die Standardtherapie mit dem gewebespezifischen Plasminogenaktivator rt-PA (Kontrollgruppe) oder rt-PA plus zusätzlich einer endovaskulären Therapie. Am häufigsten wurden Stent-Retriever (86,1 %) in der Intervention eingesetzt, wobei nicht vorgeschrieben wurde, welches Utensil für die Thrombusentfernung zu benutzen war. Patienten, deren Infarktkern zu groß oder deren Gefäßkollateralkreis zu schlecht war, wurden mithilfe der CTA aus der Studie ausgeschlossen. In der Thrombektomie-Gruppe erreichten 53 % der Patienten einen mRS-Wert nach 90 Tagen unter zwei Punkten und bewältigten somit ihren Alltag ohne fremde Hilfe, während es in der Kontrollgruppe nur 29,3 % waren. Zudem stellten die Autoren eine signifikant niedrigere Mortalität in der Thrombektomie-Gruppe fest (10,4 % vs. 19 %) (Goyal et al., 2015).

Die EXTEND-IA-Studie (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits-Intra-Arterial*) wurde an zehn Zentren in Australien und Neuseeland über zwei Jahre durchgeführt. Geplant war es, hundert Patienten mit ischämischem Schlaganfall in die Studie miteinzubeziehen. Sie sollten randomisiert innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn entweder eine alleinige Lysetherapie oder eine

Lysetherapie plus zusätzlich eine Thrombektomie mit dem Solitaire FR (*Flow Restoration*) Stent-Retriever der Firma Covidien erhalten. Alle Patienten hatten einen Verschluss der ACI oder ACM und wiesen in der CT-Perfusion ausreichend Risikogewebe auf. Der Infarktkern war kleiner als 70 ml. Die primären Endpunkte waren die Reperfusion des Gefäßes innerhalb von 24 Stunden und die rasche neurologische Verbesserung, welche als eine Reduktion des NIHSS um mehr als acht Punkte beziehungsweise als einen NIHSS von 0 oder 1 am dritten Tag definiert wurde. Die Studie wurde nach 70 Patienten gestoppt, da die Thrombektomie bei beiden primären Endpunkten signifikant überlegen war (100 % vs. 37 %, 80 % vs. 37 %).

Auch erzielten die endovaskulär therapierten Patienten nach 90 Tagen fast doppelt so häufig ein gutes Outcome, was ebenfalls als ein mRS-Wert unter zwei Punkten definiert wurde, als die Patienten in der Kontrollgruppe (71 % vs. 40 %,  $p=0,01$ ) (Campbell et al., 2015).

SWIFT-PRIME ist eine Abkürzung für *Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke*. Diese Studie wurde an 39 Krankenhäusern in Europa und den USA durchgeführt. Das Studienmodell gleicht den obigen Studien. Nach 196 Patienten musste die Studie abgebrochen werden, da die Interventionsgruppe signifikant häufiger ein gutes Outcome nach 90 Tagen erreichte als die Kontrollgruppe (60 % vs. 35 %) (Saver et al., 2015).

Bemerkenswert ist, dass die Patienten der großen randomisierten Studien vor allem dann ein gutes funktionelles Outcome erzielten, wenn die mechanische Thrombektomie zusammen mit der intravenösen Thrombolyse durchgeführt wurde. In der EXTEND-IA und SWIFT-PRIME-Studie erhielten alle thrombektomierten Patienten vorher eine intravenöse Lysetherapie, während es in der MR CLEAN-Studie nur 87 % und in der ESCAPE-Studie 73 % waren. Die Rate an guten Outcomes lag mit 71 % und 60 % in der EXTEND-IA- und SWIFT-PRIME-Studie höher als in der MR CLEAN- und ESCAPE-Studie mit 32,6 % und 53 %. Die mechanische Thrombektomie ist ein sicheres Therapieverfahren. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung ist dabei genauso hoch wie das Blutungsrisiko bei einer intravenösen Lysetherapie (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Saver et al., 2015).

Ischämische Schlaganfälle mit klinisch relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf werden seit Veröffentlichung der großen randomisierten Studien nach Leitlinie primär endovaskulär bis zu sechs Stunden nach Auftreten der Symptome therapiert (Ringleb und Veltkamp, 2015). Während im Jahr 2010 nur 1.634 (0,7 %) Thrombektomien in Deutschland kodiert wurden, wurden im Jahr 2014 bereits 5.526 (2,3 %) Thrombektomien an ischämischen Schlaganfallpatienten durchgeführt (Krogias et al., 2017). Das ist eine relative Änderung um 233 %. Allerdings gibt es je nach Wohnort des Patienten hohe Streubreiten (0-7,4 %) (Krogias et al., 2017).

Nach der erfolgten endovaskulären Rekanalisationstherapie wird der Patient auf eine Stroke Unit verlegt. Durch geschultes Personal wird der Versuch der Frühmobilisation gestartet. Außerdem wird in der Frührehabilitationsphase bei guter Verträglichkeit eine antithrombotische Therapie mit ASS 50-100 mg täglich zur Sekundärprophylaxe empfohlen (Hensler et al., 2012).

### **1.8 Patientenselektion für die mechanische Thrombektomie**

Die Thrombektomie ist eine aufwendige und teure Behandlungsmethode, die auch Komplikationen aufweisen kann. Somit ist es umso wichtiger, die Schlaganfallpatienten gut zu selektieren, die besonders von einer Thrombektomie profitieren und keine Patienten der Behandlung unnötig zu unterziehen. Was ist bisher gezeigt worden?

Auch wenn in Bezug auf die Schlaganfalltherapie immer wieder das Stichwort „*Time is brain*“ fällt und somit suggeriert wird, dass ein früher Behandlungsbeginn sich positiv auf das Outcome des Patienten auswirkt, haben mehrere Studien bewiesen, dass die Größe des Infarktkerns und der Kollateralstatus im Gehirn eine wichtigere Rolle spielen (Galimanis et al., 2012).

Die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten DAWN-Studie (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) konnten sogar zeigen, dass eine Thrombektomie in einem Zeitfenster zwischen sechs und 24 Stunden nach Beginn der neurologischen Ausfallsymptomatik noch wirksam und sicher ist (Nogueira et al., 2017). Die Studie wurde wegen eindeutig positiver Ergebnisse nach 206 Patienten abgebrochen, obwohl ursprünglich 500 Patienten geplant waren. Es wurden

206 Patienten in die DAWN-Studie eingeschlossen, die einen Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie im vorderen Kreislauf hatten und ein Mismatch zwischen der Schwere des Schlaganfalls, die als ein NIHSS von über zehn Punkten definiert wurde, und einem kleinen Infarktkern, dessen Volumen kleiner als 51 ml war, aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert und die Hälfte von ihnen wurde in einem Zeitfenster zwischen sechs und 24 Stunden thrombektomiert. Die andere Hälfte erhielt die übliche Lysetherapie mit rt-PA auf einer Stroke Unit. Die Thrombektomie erfolgte im Durchschnitt 13 Stunden nachdem der Patient zuletzt gesund gesehen wurde. Die Rekanalisierungsrate der Thrombektomie betrug 84 %. Nach 90 Tagen erreichten 49 % der Thrombektomie-Patienten einen mRS-Wert von 0-2, während es in der Kontrollgruppe nur 13 % waren. Das entspricht einer absoluten Differenz von 35 %. Die Sterblichkeit war mit 18 % in beiden Therapiegruppen identisch. Die DAWN-Studie weist ein erstaunlich positives Ergebnis für die Schlaganfalltherapie auf und wird wahrscheinlich erhebliche Konsequenzen für die Schlaganfallversorgung in Deutschland haben, da sie die Zahl der Patienten, die für eine Thrombektomie in Frage kommen, deutlich zunehmen lassen wird (Diener und Gerloff, 2017).

Die oben genannten Studien belegen, dass Patienten mit einem DWI/PWI-Mismatch deutlich von einer endovaskulären Therapie profitieren (Albers et al., 2006). Somit dient das DWI/PWI-Mismatch als ein Prädiktor für das klinische Outcome eines Schlaganfallpatienten. Das DWI/PWI-Mismatch ist jedoch nur das Mismatch zwischen Infarktkern und Penumbra in der Bildgebung.

Es gibt andere Studien, die das sogenannte „*clinical diffusion weighted imaging mismatch*“ (CDM) untersucht haben (Dávalos et al., 2004; Ebinger et al., 2009; Tei et al., 2007). Dabei handelt es sich um ein Mismatch zwischen der klinischen Ausfallsymptomatik und der Bildgebung. Das CDM-Prinzip basiert auf einer Diskrepanz zwischen einem hohen Ausmaß des neurologischen Defizits (NIHSS  $\geq 8$ ) und einem kleinen diffusionsgestörten Areal ( $\leq 25$  ml) in der MRT.

Jedoch gibt es bisher nach unserem Kenntnisstand in der Literatur noch keine Studie, in dem das Mismatch zwischen den nach dem PWI-Infarktkern der CT-Perfusion zu erwartenden neurologischen Defiziten zu den tatsächlichen akuten neurologischen Defiziten untersucht wurde. Dabei werden neurologische Defizite zu bestimmten Hirnarealen zugeordnet. Dieses klinische Mismatch könnte bei der Patientenselektion

für die Thrombektomie helfen. Da Patienten mit einem klinischen Mismatch neurologische Ausfälle aufweisen, die sich nicht nach dem Infarktkern der Bildgebung erklären lassen, müssen die Ausfälle durch Hirnareale verursacht werden, die noch nicht infarziert sind. Somit weisen Patienten mit einem klinischen Mismatch rettbares Hirngewebe auf.

### **1.9 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu evaluieren, ob das klinische Mismatch bei der Patientenselektierung für die Thrombektomie helfen kann. Wir wollten mit unserer Studie herausfinden, ob Patienten mit einem klinischen Mismatch häufiger ein gutes Outcome nach einer Thrombektomie erreichen als Patienten ohne klinisches Mismatch. Zudem wurde der Frage nachgegangen, ob es weitere Prädiktoren (Alter, Geschlecht, Rekanalisationsgrad) gibt, die ein gutes Outcome des Schlaganfallpatienten nach einer Thrombektomie vorhersagen.



## **2. Methodik**

### **2.1 Prozedere beim Schlaganfall in der neurologischen Klinik und in der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn**

Bei Patienten mit einem Schlaganfall wurde bei Ankunft in der Notaufnahme der Neurologie eine klinisch-neurologische Aufnahmeuntersuchung zur Erhebung des neurologischen Status durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine computertomografische Untersuchung des Kopfes mit einer CCT, CT-Perfusion und CTA. Aus den erhobenen Daten konnten andere Ursachen des Schlaganfalls wie Hirnblutung oder Hirntumor ausgeschlossen werden, worauf bei erhärtetem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall eine intravenöse Thrombolysetherapie mit dem Fibrinolytikum rt-PA erfolgte. Des Weiteren wurden aus der bildgebenden Diagnostik die Lokalisation und das Ausmaß des potentiell bereits infarzierten Hirngewebes und die Stelle des Gefäßverschlusses identifiziert. Diese Ergebnisse waren neben der Klinik des Patienten entscheidend, um die Indikation für oder gegen eine Intervention zu stellen. Zudem konnte das durchblutungsgestörte, noch nicht infarzierte Hirngewebe anhand der Perfusion dargestellt werden.

#### **2.1.1 Kriterien für die Indikation zur mechanischen Rekanalisation**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vor den neuen Studienergebnissen zur Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie und vor den hiernach aktualisierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Dennoch soll hier auf diese Studien und die Leitlinien eingegangen werden, weil die Patientenselektion auch davor im Wesentlichen mit den neuen Leitlinien übereinstimmte. Die mechanische Thrombektomie wird zusätzlich zur intravenösen Thrombolysetherapie mit Alteplase zur Behandlung von akuten Schlaganfallpatienten mit klinisch relevantem neurologischen Defizit und großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf eingesetzt.

Die großen Studien ESCAPE und SWIFT-PRIME zeigten, dass Patienten mit einem ASPECTS von acht bis zehn eindeutig von einer Thrombektomie profitierten (Goyal et al., 2015; Saver et al., 2015). Ziel des ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) ist es, das Ausmaß früher ischämischer Veränderungen im

Hirngewebe, welche durch einen Gefäßverschluss im Versorgungsgebiet der ACM entstanden sind, anhand nativer kranialer CT-Untersuchungen auf einer Punkteskala anzugeben. Die Skala reicht von 0 bis 10, wobei 10 bedeutet, dass im Mediaversorgungsgebiet keine Anzeichen für eine Ischämie erkennbar sind. 0 Punkte bedeutet, dass das gesamte Mediaversorgungsgebiet einer Hemisphäre Ischämiezeichen aufweist (Barber et al., 2000). Somit profitierten vor allem die Patienten in den oben genannten Studien von einer Thrombektomie, die wenige Infarktfrühzeichen im CT aufwies. Im Einzelfall kann eine mechanische Thrombektomie auch bei Patienten mit radiologischen Zeichen eines großen Infarkts (z.B. ASPECTS <5) durchgeführt werden, wenn sonstige Gründe für die Durchführung sprechen (z.B. Nachweis zusätzlicher noch relevanter rettbarer Hirngewebe in der Perfusionsbildgebung) (Ringleb und Veltkamp, 2015).

Bei der vorliegenden Studie wurde individuell für jeden Patienten anhand der Klinik, der nativen CT-Bilder und der CTA entschieden, ob er für eine mechanische Rekanalisation in Frage kam. Die CT-Perfusion hat im Einzelfall die Entscheidung mit beeinflusst.

### **2.1.2 CT-Protokoll beim akuten Schlaganfall**

Alle CT-Untersuchungen erfolgten sukzessiv an einem 16-Schicht-CT-Scanner (Philips Brilliance, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

### **2.1.3 Native Computertomografie**

Es wurde ein sequentielles CT mit folgenden Messparametern durchgeführt:

120 kV; 350 mAs; infratentorielle Schnittdicke 3 mm, supratentorielle Schnittdicke 6 mm (Nelles et al., 2014).

### **2.1.4 CT-Perfusion**

#### **2.1.4.1 Messparameter**

Es wurden vier 12 mm dicke Schichten aufgenommen, die die Höhe der Basalganglien und der paraventriculären Region bedeckten. Sie wurden in zwei verschiedene Scans unterteilt (80 kV, 150 mAs; Einblendung, 8x3 mm, rekonstruierte Scheibendicke 12 mm).

40 ml jodiertes Kontrastmittel (Solutrast 300, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz, Deutschland) wurde unter einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s injiziert. Danach wurde das Gefäß mit 40 ml isotonischer Kochsalzlösung durchgespült. Das Vorgehen wurde für die zweite Bildaufnahme mit einer Interscan-Verzögerung von fünf Minuten wiederholt (Nelles et al., 2014).

#### **2.1.4.2 Auswertung der CT-Perfusion**

Zuerst wurden die arterielle Input-Funktion (AIF) und die zu untersuchende Vene (*vein of interest*, VOI) bestimmt. Die AIF wurde in die A. cerebri anterior gesetzt, kontralateral zu der betroffenen Hemisphäre. Die VOI war der Sinus sagitalis superior. Nachdem die Hounsfield-Skala und die Flusskurven der ausgewählten Gefäße überprüft wurden, wurden die Perfusionsparameter für das Hirngewebe wie der zerebrale Blutfluss (CBF), das Blutvolumen (CBV), die *mean transit time* (MTT) und die *time to peak* (TTP) berechnet. Dabei wurden Dekonvolutionsmethoden basierend auf Wintermark et al. benutzt (Wintermark et al., 2001, 2005). Die Parameter von allen vier Perfusionsbildern wurden in einem Bild zusammenfassend visualisiert, um die Zusammenhänge zwischen den Arealen mit reduziertem CBF und CBV darzustellen. Hirngewebe mit reduziertem CBF und verlängerter MTT in Gebieten mit CBV-Werten über einem bereits vorher definierten Schwellenwert wurde im Bild „grün“ dargestellt, was der Penumbra entspricht. Hirngewebe, das sowohl reduzierte Werte des CBF als auch des CBV aufwies, wurde im Bild „rot“ visualisiert und entspricht dem Infarktkern. Die Schwellenwerte für die Perfusion wurden nach Wintermark et al. (Wintermark et al., 2006) ausgewählt: das *tissue at risk* wurde als das Hirnareal definiert, das eine um mindestens 50 % verlängerte MTT im Vergleich zur kontralateralen, gesunden Seite aufwies. Das CBV musste unter 2 ml/100 g liegen, um den Infarktkern zu definieren. Für jeden Patienten, der mechanisch thrombektomiert wurde, wurden diese Parameter bestimmt und dokumentiert (Nelles et al., 2014).

#### **2.1.5 Computertomografische Angiografie**

Nach einem Intervall von drei Minuten wurde im Anschluss an die CT-Perfusion eine CTA durchgeführt (120 kV, 250 mAs, Einblendung, 16x0,75 mm, rekonstruierte

Scheibendicke 1 mm). Der zu untersuchende Bereich wurde vom Aortenbogen bis zur Schädelkalotte eingestellt und es wurde eine zusätzliche Kontrastmittelinjektion von 80 ml bei 4 ml/s verabreicht. Diese Untersuchung diente dazu, die angenommene klinische Diagnose des Hauptgefäßverschlusses in dem vorderen Zirkulationskreis zu bestätigen (Nelles et al., 2014).

### **2.1.6 Mechanische Thrombektomie**

Wenn die Indikation und das Einverständnis zur Thrombektomie vorlagen, wurde die A. femoralis in Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose unter sterilen Bedingungen retrograd punktiert. Ein 8-French-Schleusensystem wurde in Seldingertechnik eingewechselt. Anschließend erfolgte in die ACI die Einlage eines 8-French-Führungskatheters (Vista Brite Tip, Cordis, Bridgewater, NJ, USA), der dauerhaft mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt mit Heparin gespült wurde. Selektive Zielaufnahmen in digitaler Subtraktionsangiografie-Technik wurden mit der biplanaren DSA-Anlage Allura XPer FD 20 (Philips Healthcare, Best, Niederlande) unter Verwendung von Röntgenkontrastmittel (Solutrast 300, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz, Deutschland) gemacht.

Anschließend wurde ein Mikrokatheter (Rebar 18, ev3, Irvine, CA, USA) über einen Intermediärkatheter (Sofia, Microvention, Tustin, CA, USA) vorgebracht. Hierüber passierte ein Mikrodraht (Transend, Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA) den okkludierten Media-Ast. Mittels eines entfalteten Stentretreivers (Solitaire, ev3, Irvine, CA, USA) wurde das Thrombektomiemanöver unter kontinuierlicher, manueller Aspiration am Intermediärkatheter durchgeführt. Die Bildserien der DSA gaben Aufschluss darüber, inwieweit das Gefäß wiedereröffnet wurde. Der Rekanalisationsgrad wurde anhand des internationalen TICI-Scores angegeben. TICI-Werte von 2b und 3 wurden als erfolgreiche Rekanalisation eingestuft. Abschließend wurden mittels XperCT (Allura XPer FD 20, Philips Healthcare, Best, Niederlande) nach Kontrastmittelparavasaten und intrakraniellen Blutungen geschaut. Das Katheter- und Schleusenmaterial wurde entfernt und die Punktionsstelle mit einem 8-French-Angio-Seal-System (Angio-Seal, Terumo, Somerset, NJ, USA) verschlossen. Ein Druckverband wurde angelegt, der für sechs Stunden belassen werden sollte.

Postinterventionell erfolgte die Weiterbetreuung der Patienten durch die neurologische Klinik. Bei Entlassung der Patienten wurde ein neurologischer Status erhoben und im Arztbrief festgehalten.

## **2.2 Studienaufbau**

Die vorliegende Doktorarbeit basiert auf den Auswertungen des in der Routine durchgeführten CT-Protokolls (s.o.) und den Ergebnissen der mechanischen Thrombektomie (TICI-Score). Zusätzlich wurden Daten aus den Krankenhausakten erhoben. Darüber hinaus wurde eine erneute retrospektive Bildanalyse zusammen mit einem erfahrenen Neuroradiologen (CM) durchgeführt.

### **2.2.1 Analyse der Patientendaten**

#### **2.2.1.1 Patientenselektion**

Von Januar 2012 bis Februar 2015 wurden 204 Patienten aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls in der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn thrombektomiert. Von diesen 204 Patienten wurden 139 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Ein wesentliches Einschlusskriterium in diese Studie war, dass sich der Thrombus in einem M1-Ast (Pars sphenoidalis) oder M2-Ast (Pars insularis) der ACM oder im Carotis-T befand. Unter dem Carotis-T versteht man die Teilungsstelle der ACI in die vordere (ACA) und mittlere (ACM) Hirnarterie. Patienten, die einen Thrombus in der A. basilaris hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen keine CT-Perfusion durchgeführt wurde oder die Angaben zur klinischen Symptomatik nach der Thrombektomie fehlten. Die Auswahl der Patienten erfolgte durch die Filtersuche einer von den Neuroradiologen des UKB programmierten Datenbank, die alle neuroradiologischen Interventionen ab 2012 erfasst.

#### **2.2.1.2 Neurologische Ausfälle**

Patienten- und krankheitsbezogene Daten bei Aufnahme, postinterventionell und bei Entlassung wurden dem klinischen Dokumentationssystem ORBIS (Version

08042900.1020700, AGFA Healthcare, Mortsels, Belgien) und externen Arztbriefen entnommen und pseudonymisiert tabellarisch eingetragen.

Folgende Daten wurden durch das Studium der Arztbriefe erfasst:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Datum der Thrombektomie
- Lokalisation des Gefäßverschlusses
- Neurologische Ausfälle des Patienten bei Aufnahme
- Neurologische Ausfälle des Patienten postinterventionell
- Neurologische Ausfälle des Patienten bei Entlassung
- Tod des Patienten

Vor der Recherche im Krankenhausinformationssystem ORBIS wurde für diese Studie festgelegt, welche neurologischen Ausfälle relevant sind. Auch die dazugehörigen Infarktregionen wurden benannt:

- Zentralregion – Hemiparese
- Zentralregion – Hemihypästhesie
- Beinparese
- Capsula Interna – Hemihypästhesie + Hemiparese
- Parietooccipital – Hemianopsie
- Frontoorbital – Broca-Aphasie
- Temporoparietal – Wernicke-Aphasie
- Temporoparietal - Hemineglect

### **2.2.1.3 TICI-Score**

Der Rekanalisationserfolg einer Thrombektomie, der durch den TICI-Score angegeben wird, wurde aus den Interventionsprotokollen entnommen. Diese werden in dem radiologischen Informationssystem MEDOS (.med RIS Version 9.3.3011, NEXUS/DIS GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) abgespeichert.

### **2.2.2 Retrospektive Analyse der CT und DSA**

Es wurden im Programm für Bildkommunikation und Archivierung IMPAX EE (Version R20 XVI SU3 v20170105\_1424, AGFA Healthcare, Morsel, Belgien) Bildsortierungen (*Sessions*) von 139 Schlaganfallpatienten erstellt, die in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Bonn mechanisch rekanalisiert wurden. Die Sessions enthielten das kraniale CT-nativ Bild (CCT), die Bilder der CT-Perfusion und die Bilderreihe der digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) des Patienten.

Ein erfahrener, für die neurologische Ausfallsymptomatik des Patienten geblindeter Untersucher (CM) beschrieb eventuelle Demarkierungen im CT. Ferner benannte er den Ort des Infarktkerns (rot dargestelltes Areal in der CT-Perfusion) und beschrieb die zu erwartenden neurologischen Ausfälle bei einem Ausfall dieses Hirngebietes. Anhand der DSA-Bilder konnten die Zeit der ersten Rekanalisation des Gefäßes und der Erfolg der Rekanalisation mithilfe des TICI-Scores bestimmt werden.

### **2.2.3 Klinisches Mismatch**

Als klinisches Mismatch definierten wir neurologische Ausfälle, die der Patient bei Aufnahme in die Klinik aufwies, die sich allerdings nicht durch den Infarktkern in der CT-Perfusion erklären ließen. Ein erfahrener Neuroradiologe (CM) benannte den Ort des Infarktkerns, welcher sich als rotes Areal in der CT-Perfusion darstellt, und beschrieb die hiernach zu erwartende neurologische Ausfallsymptomatik bei einem Ausfall dieses Hirnareals. Durch die Einsicht der Patientenakten und Arztbriefe wurden die tatsächlichen neurologischen Ausfälle des Patienten bei Aufnahme in das Krankenhaus erfasst.

Die nach der CT-Perfusion zu erwartenden neurologischen Ausfälle wurden mit den tatsächlichen neurologischen Ausfällen verglichen. Wenn die neurologische Ausfallsymptomatik nicht übereinstimmte, wurde dies als klinisch-neurologisches Mismatch festgehalten. Wenn die neurologische Ausfallsymptomatik übereinstimmte, wurde dies als klinisch-neurologisches Match festgehalten. Somit konnten die Patienten in zwei Gruppen dichotomisiert werden: eine Patientengruppe, die ein klinisches Mismatch aufwies und eine andere Patientengruppe, die ein klinisches Match aufwies.

#### **2.2.4 Klinisch-neurologisches Outcome**

Die neurologischen Ausfälle der Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus und bei Entlassung wurden durch das Studium der Patientenakten erfasst und miteinander verglichen. Dabei wurden die Art und das Ausmaß der neurologischen Ausfälle begutachtet. Das Outcome, das heißt die neurologische Ausfallsymptomatik des Patienten, konnte entweder schlechter, gleich, besser oder asymptomatisch sein. Als neurologische Besserung galt die vollständige Rückbildung mindestens eines der neurologischen Ausfälle bei Entlassung. Wenn sich die neurologische Ausfallsymptomatik des Patienten verbesserte oder der Patient asymptomatisch wurde, beschrieben wir es als „gutes Outcome“. Als „schlechtes Outcome“ wurden die Fälle definiert, bei denen die neurologischen Ausfälle schlechter oder gleich blieben.

#### **2.3 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software R (Version 3.1.3 GUI Snow Leopard build 6912, R Foundation for Statistical Computing, Wien Österreich) durchgeführt. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Zur Untersuchung auf Unabhängigkeit zwischen „Outcome und Gruppenzugehörigkeit“, „Outcome und Rekanalisationserfolg“ und „Gruppenzugehörigkeit und Rekanalisationserfolg“ wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt.

Zur Untersuchung, inwieweit das Outcome durch TICI-Wert, Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wird, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde als Referenz der einzelnen Variablen „Match-Gruppe“, „schlechter TICI-Wert“, „männliches Geschlecht“ und „schlechtes Outcome“ gesetzt.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Anzahl und Alter des Patientenkollektivs

In der Studie wurden 139 Schlaganfallpatienten (68 Frauen und 71 Männer) erfasst, die zwischen Januar 2012 und Februar 2015 an der Universitätsklinik Bonn wegen eines ischämischen Schlaganfalls thrombektomiert wurden. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 38 und 93 Jahren (Mittelwert 68,6 Jahre, Standardabweichung 12,9 Jahre).

**Tab. 2:** Deskriptive Statistik des Alters der gesamten Patientenkohorte

| Alter des Patienten |      |
|---------------------|------|
| Mittelwert          | 68,6 |
| Median              | 71   |
| Standardabweichung  | 12,9 |
| 25. Perzentile      | 59,5 |
| 75. Perzentile      | 79   |
| Minimum             | 38   |
| Maximum             | 93   |

**Tab. 3:** Absolute Häufigkeiten und Alter der Patienten nach Geschlecht

|            |        | Alter des Patienten |                    |
|------------|--------|---------------------|--------------------|
| Geschlecht | Anzahl | Mittelwert          | Standardabweichung |
| Mann       | 71     | 65,7                | 12,7               |
| Frau       | 68     | 71,7                | 12,4               |

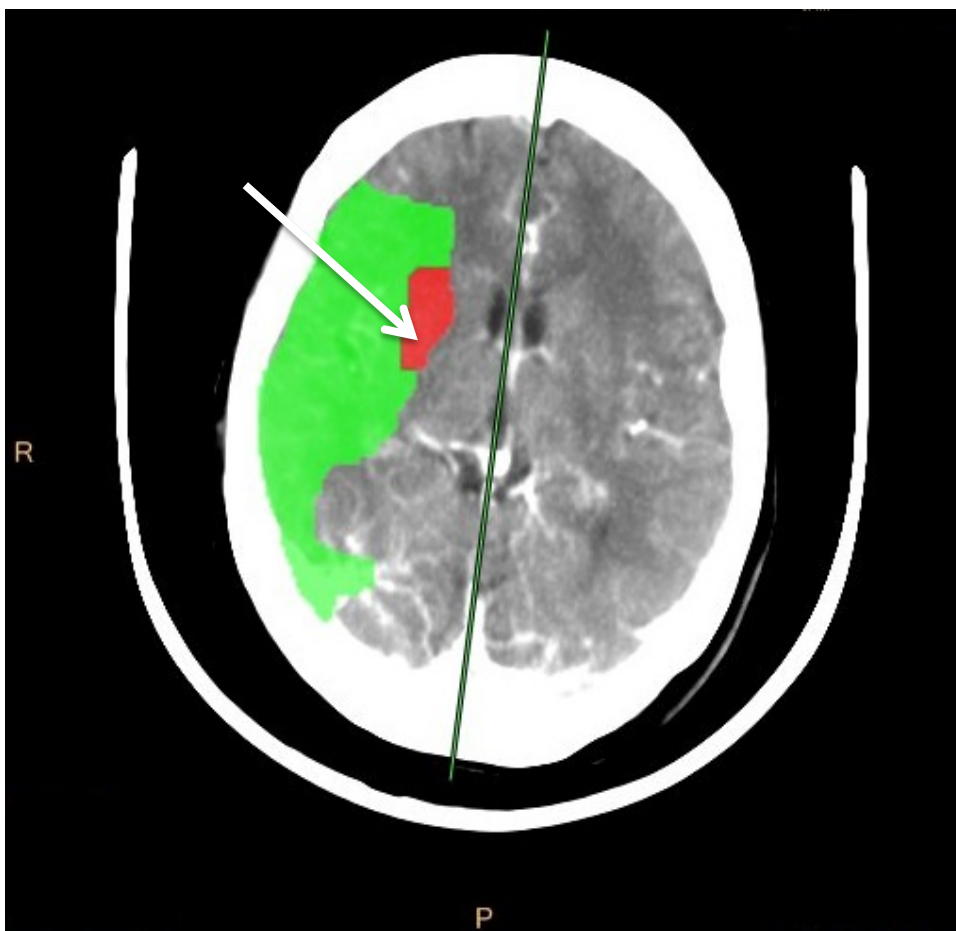
#### 3.2 Match- und Mismatch-Gruppe

Von insgesamt 139 Patienten waren 119 Patienten in der Mismatch-Gruppe und 20 Patienten in der Match-Gruppe.

In der Mismatch-Gruppe befanden sich die Patienten, die ein klinisches Mismatch aufwiesen, deren neurologische Funktionsstörungen also nicht durch die Lokalisation des Infarktareales in der CT-Perfusion erklärt werden konnten. Von den 119 Mismatch-Patienten hatten 85 Patienten (71,4 %) ein gutes Outcome, definiert als vollständige

Rückbildung mindestens eines der neurologischen Ausfälle bei Entlassung. Die restlichen 34 Mismatch-Patienten (28,6 %) erzielten ein schlechtes Outcome.

In der Match-Gruppe befanden sich die Patienten, die kein klinisches Mismatch aufwiesen, deren neurologische Funktionsstörungen also durch die Lokalisation des Infarktkerns in der CT-Perfusion zu erwarten waren. Von den 20 Match-Patienten hatten 10 Patienten (50 %) ein gutes Outcome und 10 Patienten (50 %) ein schlechtes Outcome.



**Abbildung 1:** CT-Perfusion bei einer 78-jährigen Match-Patientin mit Verschluss der rechten ACM. Der Infarktkern (kritisch erniedrigtes CBV, rotes Areal) reicht bis an die rechte Capsula interna. Die Patientin hatte eine Hemiparese und Hemihypästhesie.

### 3.3 Patienten und Rekanalisationserfolg

Die erfolgreiche Rekanalisation ist international als TICl Grad 3 und 2b definiert, während die verbleibenden TICl-Werte 0-2a als nicht erfolgreiche Rekanalisation definiert sind.

**Tab. 4:** Outcome der Match- und Mismatch-Gruppe (absolute Häufigkeiten, N) getrennt nach erfolgreicher Rekanalisation (TICl 2b-3) und nicht erfolgreicher Rekanalisation (TICl 0-2a)

|                   | Outcome  | TICl 2b-3 | TICl 0-2a | Gesamt |
|-------------------|----------|-----------|-----------|--------|
| Match<br>N=20     | Gut      | 9         | 1         | 10     |
|                   | Schlecht | 5         | 5         | 10     |
| Mismatch<br>N=119 | Gut      | 75        | 10        | 85     |
|                   | Schlecht | 19        | 15        | 34     |

#### 3.3.1 Mismatch-Patienten

94 Mismatch-Patienten wurden erfolgreich rekanalisiert. Davon hatten 75 Patienten (79,8 %) ein gutes Outcome und 19 Patienten (20,2 %) hatten ein schlechtes Outcome. 25 Mismatch-Patienten wurden nicht erfolgreich rekanalisiert. Davon hatten 10 Patienten (40 %) ein gutes Outcome und 15 Patienten (60 %) ein schlechtes Outcome.

#### 3.3.2 Match-Patienten

14 Match-Patienten (70 %) wurden erfolgreich rekanalisiert. Von ihnen hatten 9 Patienten (64,3 %) ein gutes Outcome und 5 Patienten (35,7 %) ein schlechtes Outcome. Von den 6 (30 %) nicht erfolgreich rekanalisierten Patienten verließ ein Patient (16,7 %) das Krankenhaus mit einem guten Outcome, die anderen 5 Patienten (83,3 %) hatten ein schlechtes Outcome.

### **3.4 Untersuchung auf Unabhängigkeit**

#### **3.4.1 Gruppenzugehörigkeit und Outcome**

Bei dem hier festgelegten 5 %-Signifikanzniveau konnte die Nullhypothese („Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Outcome des Patienten und der Gruppenzugehörigkeit“) nicht verworfen werden ( $p=0,07$ ). Somit konnte die Hypothese, dass Mismatch-Patienten ein besseres Outcome erzielen, statistisch nicht belegt werden. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass ein Mismatch-Patient eher ein gutes Outcome erzielt und ein Match-Patient eher ein schlechtes Outcome. Bei den Mismatch-Patienten konnte bei 85 von 119 Patienten (71,4 %) ein gutes Outcome beobachtet werden, während es bei den Match-Patienten nur bei 10 von 20 Patienten (50 %) zutraf.

#### **3.4.2 Rekanalisationserfolg und Outcome**

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Outcome und Rekanalisationserfolg gefunden ( $p<0,0001$ ). Daraus ergibt sich, dass ein erfolgreich rekanalisierter Patient häufiger das Krankenhaus mit einem guten Outcome verließ.

#### **3.4.3 Gruppenzugehörigkeit und Rekanalisationserfolg**

Der Exakte Fisher-Test auf Unabhängigkeit zwischen dem TICI-Wert und der Gruppenzugehörigkeit ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,38$ ). Somit scheint der Rekanalisationserfolg der Thrombektomie in dieser Stichprobe nicht davon abhängig zu sein, ob der Patient ein klinisches Mismatch aufwies oder nicht.

### **3.5 Einflussfaktoren auf das Outcome**

Ist die abhängige Variable (Outcome) durch unabhängige Variablen (TICI-Wert, Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit) beeinflusst?

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass der TICI-Wert hochsignifikant war ( $p<0,0001$ ). Das bedeutet, dass das Outcome stark durch den Rekanalisationserfolg beeinflusst wurde. Die Gruppenzugehörigkeit Mismatch/Match war nicht signifikant ( $p=0,07$ ). Auch das Alter und das Geschlecht schienen keinen Einfluss auf das Outcome gehabt zu haben.

Die Odds Ratios aus der logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Chance (Odds) auf ein gutes Outcome für einen Patienten mit gutem TICI-Wert steigert sich um das 7,3-fache im Vergleich zu der Chance eines Patienten mit schlechtem TICI-Wert. Das Odds Ratio (OR) für den Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und Outcome betrug 2,8. Das bedeutet, dass die Chance für ein gutes Outcome für einen Mismatch-Patienten sich um 2,8 steigert im Vergleich zu der Chance für ein gutes Outcome eines Match-Patienten. Das OR für die Variable „Geschlecht“ betrug 0,54. Somit sinkt die Chance auf ein gutes Outcome für eine weibliche Patientin verglichen mit einem männlichen Patienten. Die logistische Regressionsanalyse ergab für das Alter ein OR von 0,99. Das bedeutet, dass die Chance auf ein gutes Outcome pro Einheit, das heißt pro Lebensjahr, leicht sinkt.

**Tab. 5:** Odds Ratios verschiedener Variablen mit 95 %-Konfidenzintervallen für das Auftreten eines guten Outcome (OR >1 bedeutet erhöhte Chance auf ein gutes Outcome)

| Mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome | OR (95 %-KI)        | p-Wert    |
|---|---------------------|-----------|
| guter vs. schlechter TICI-Wert            | 7,28 (2,98 – 19,07) | 0,0000238 |
| Mismatch vs. Match-Gruppe                 | 2,76 (0,92 – 8,34)  | 0,0658    |
| weiblich vs. männlich                     | 0,54 (0,22 – 1,26)  | 0,1662    |
| Alter                                     | 0,99 (0,96 – 1,02)  | 0,7629    |

## 4. Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob ein Mismatch zwischen Infarktkern in der CT-Perfusion und der tatsächlichen neurologischen Ausfallsymptomatik bei der Selektierung der Patienten zur Thrombektomie helfen kann. Die Diskrepanz zwischen Infarktkern und neurologischer Ausfallsymptomatik wurde von uns als klinisches Mismatch benannt. Klinisches Match hingegen bedeutet eine Kongruenz zwischen beiden, das heißt, dass die neurologische Ausfallsymptomatik den Symptomen, die durch Ausmaß und Lokalisation des Infarktkerns zu erwarten sind, entspricht. Die konkrete Frage war, ob Patienten mit klinischem Mismatch mehr von der Rekanalisation profitieren als Patienten ohne klinisches Mismatch.

Die Ergebnisse zeigen, dass beide Gruppen, das heißt Schlaganfallpatienten mit und ohne ein klinisches Mismatch, von einer mechanischen Thrombektomie profitieren. Unsere Arbeitshypothese, dass Patienten mit einem klinischen Mismatch statistisch häufiger ein gutes Outcome erzielen, konnte nicht signifikant belegt werden und musste somit verworfen werden ( $p=0,07$ ).

Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Chance für ein gutes Outcome für einen Mismatch-Patienten um den Faktor 2,8 größer ist als für einen Match-Patienten. Darüber hinaus belegt die vorliegende Studie, dass ein gutes Outcome vor allem vom Rekanalisationsgrad abhängig ist. Ein Patient, dessen Gefäßperfusion wieder erfolgreich hergestellt wurde, hatte eine 7,3-fach erhöhte Chance auf ein gutes Outcome. Es wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Outcome und Rekanalisationserfolg gefunden.

Warum ließ sich die Arbeitshypothese unserer Studie nicht bestätigen?

Zum einen war die Fallzahl der Match-Gruppe mit 20 Patienten im Vergleich zur Mismatch-Gruppe mit 119 Patienten deutlich kleiner. Dadurch war die statistische Teststärke der Studie eingeschränkt. Deskriptiv ließ sich jedoch die Tendenz zeigen, dass ein Mismatch-Patient eher ein gutes Outcome (71,4 % der Mismatch-Patienten) erzielt als ein Match-Patient (50 % der Match-Patienten). Es kann daher nur spekuliert werden, dass bei einer größeren Fallzahl der Match-Gruppe ein signifikanter Unterschied zur Mismatch-Gruppe hätte beobachtet werden können.

Von den 20 Match-Patienten konnten 14 Patienten erfolgreich rekanalisiert werden. Neun von ihnen hatten ein gutes und fünf hatten ein schlechtes Outcome. Es stellt sich die Frage, warum es in der Match-Gruppe zu einer Verbesserung der neurologischen Ausfallsymptomatik kommen konnte, wenn diese nach der CT-Perfusion durch ein infarziertes, totes Hirnareal verursacht wurde.

Eine Erklärung für die Symptomverbesserung bei den neun Match-Patienten könnte die Größe des Infarktkerns sein. Bei sechs dieser neun Patienten ging die Infarktdemarkierung, welche im Verlaufs-CT einen Tag nach der Thrombektomie gesehen werden konnte, nicht über ein Viertel des Mediaterritoriums hinaus, was einem eher kleinen Areal entspricht. Bei den restlichen drei Patienten mit gutem Outcome demarkierte sich die Hälfte des Mediaterritoriums. Bei den fünf Match-Patienten mit schlechtem Outcome demarkierten sich bis zu zwei Drittel des Mediaterritoriums.

#### **4.1 Das CBV als prädiktiver Wert für den Infarktkern**

Eine weitere Erklärung für das negative Ergebnis der Studie könnte sein, dass das in der CT-Perfusion rot angezeigte Hirnareal gar nicht infarziert war. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, handelt es sich bei dem CBV um einen empirisch definierten Schwellenwert, der statistisch gesehen bei den meisten Patienten den Infarktkern abbildet (Wintermark et al., 2006). Individuell kann es dabei aber durchaus Ausnahmen geben, das heißt, dass ein Areal mit einem kritisch erniedrigten CBV trotzdem noch nicht unwiderruflich infarziert sein muss. Damit kann es auch ein Hirngebiet darstellen, das noch gerettet werden kann, sofern es vollständig reperfundiert wird. Das deckt sich mit dem Ergebnis, dass sich ein guter TICI-Wert sowohl in der Mismatch-Gruppe als auch in der Match-Gruppe positiv bezüglich des neurologischen Outcomes auswirkt.

2006 veröffentlichten Wintermark et al., dass das CBV der Parameter in der CT-Perfusion sei, der prädiktiv den Infarktkern beschreibt. Nach ihrer Studie gilt Hirnareal als infarziert, wenn das CBV unter 2 ml pro 100 g Gewebe liegt (Wintermark et al., 2006). Dieser Schwellenwert lag auch unserem Auswerteprogramm zugrunde. Das CBV ist demnach ein wichtiger Parameter, um das bereits infarzierte Hirngewebe vom kritisch minderperfundierten Gewebe zu unterscheiden. Ein verminderter CBF bzw. ein verlängerter MTT bei einem über dem oben genannten Schwellenwert gelegenen CBV

ist als Penumbra definiert (Wintermark et al., 2006), wobei nach der Formel  $MTT=CBV/CBF$  ein direkter Zusammenhang zwischen CBF und MTT besteht.

Jedoch zeigten einige nachfolgend veröffentlichte Studien, dass das CBV als Parameter für den Infarktkern auch Schwächen aufweist. Huisa et al. untersuchten, ob das CBV in der CT-Perfusion den Infarktkern so treffsicher anzeigen kann wie die DWI-Läsionen im Follow-Up MRT. In ihren Messungen korrelierte das CBV nicht gut mit dem DWI-Läsionsvolumen. So verfehlten die CT-Perfusionsbilder mit dem CBV und der MTT als Parameter mehr als 50 % der Schlaganfälle, die später im MRT durch DWI-Sequenzen identifiziert wurden (Huisa et al., 2014). Allerdings muss man diese Studie kritisch betrachten, da zwischen der CT-Perfusion und der MRT-Aufnahme durchschnittlich 1286 Minuten, das heißt mehr als 21 Stunden, lagen. Während dieser langen Latenzzeit zwischen CT und MRT-Untersuchung ist es realistisch anzunehmen, dass weiteres Hirngewebe im Verlauf infarzierte. Für die These spricht, dass nur 16,3 % der Schlaganfallpatienten eine thrombolytische Therapie erhalten haben.

Die Arbeitsgruppe d'Esterre et al. untersuchte ebenfalls, ob das CBV prädiktiv für den Infarktkern bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist. Dabei wurde das native CT nach drei Monaten für die Bestimmung des endgültigen Schlaganfallvolumens benutzt. Von insgesamt 55 Patienten erhielten 20 Patienten keine Therapie, 34 Patienten eine intravenöse Lysetherapie mit rt-PA und ein Patient eine kombinierte Therapie mit intravenöser und intraarterieller Lysetherapie. 32 von 55 Patienten konnten durch intravenöse oder kombinierter intravenöser und intraarterieller Lysetherapie rekanalisiert werden, was sich in der CTA nach 24 Stunden zeigte. Das CBV konnte vor allem bei rekanalisierten Patienten, die bei Krankenhausaufnahme kein CBF/CBV-Mismatch aufwiesen, das Infarktvolumen nach drei Monaten wiedergeben.

Von den 32 rekanalisierten Patienten hatten 20 Patienten (62 %) vor der Therapie eine Reduzierung sowohl des CBF und als auch des CBV in Regionen, die sich in der CT-Nativ-Aufnahme bei Krankenhausaufnahme leicht hypodens zeigten. Bei jedem dieser 20 Patienten konnte im nativen CT nach drei Monaten eine Infarzierung derselben Region festgestellt werden. Bei den restlichen 12 rekanalisierten Patienten (38 %) lag bei Krankenhausaufnahme ein CBF/CBV-Mismatch vor. 10 Patienten (83 %) hatten in der Follow-Up CT-Untersuchung nach drei Monaten eine Infarzierung in der ehemaligen



Mismatch-Region. Außerdem konnte in der Studie festgestellt werden, dass eine akute Hypervolämie, die eine Erhöhung des Blutvolumens bedeutet, signifikant mit einer Unterschätzung des finalen Infarktvolumens assoziiert ist. Eine hypervolämische Antwort könnte laut d'Esterre et al. durch eine kompensatorische Vasodilatation der Kollateralarterien, Reperfusion der wiedereröffneten Arterie oder inflammatorischer Mediatoren auftreten. Die Autoren folgerten, dass eine Reduzierung des CBV ein nützlicher Prädiktor für den Infarktkern sein kann, sofern keine Hypervolämie in dem betroffenen Hirngewebe vorliegt (d'Esterre et al., 2015).

Deipolyi et al. analysierten bei 58 Schlaganfallpatienten, ob das CBV in DWI-Läsionen reduziert war und ob die CBV-Messung von der Dauer der MRT-Perfusionsmessung abhängig ist. Von den insgesamt 58 Patienten wurden 48 Patienten innerhalb von sechs Stunden nach Schlaganfallbeginn mittels MRT untersucht und 34 Patienten erhielten eine intravenöse Lysetherapie vor der MRT-Bildgebung. Für die Dauer zwischen vollendeter Kontrastmittelinjektion und Beginn der Bildaufnahme wurden 110 Sekunden gewählt. Die lange Zeitspanne beruht auf der Annahme, dass Kontrastmittel erst verspätet in einem stenosierten Gebiet ankommt und die Konzentration des Kontrastmittels in einem Gewebe mit erniedrigter CBF langsamer steigt. Beides führt dazu, dass das CBV bei einer kurzen Latenzzeit erniedrigt ist. Um eine Unterschätzung des CBV im ischämischen Gebiet vorzubeugen, haben sich die Autoren für eine lange Zeitspanne entschieden (Deipolyi et al., 2012).

In 62 % der 58 Aufnahmen, die 110 Sekunden nach der Kontrastmittelgabe aufgenommen wurden, zeigte sich in der DWI-Läsion ein normaler bis erhöhter CBV-Wert. Von den 34 Patienten, die bereits eine rt-PA-Therapie vor der Bildaufnahme bekamen, hatten 23 Patienten (68 %) ein erhöhtes CBV in der DWI-Läsion, was als Reperfusion gedeutet wurde. Bei den 24 unbehandelten Patienten hatten 54 % ein erhöhtes CBV in der DWI-Läsion. Zudem konnten die Autoren ihre Hypothese bestätigen, dass das CBV von der Zeitspanne zwischen Kontrastmittelgabe und MRT-Aufnahme abhängig ist. Das CBV stieg signifikant mit Zunahme der Zeitspanne zwischen vollendeter Kontrastmittelinjektion und Beginn der Bildaufnahme. Bei einer Wartezeit von 39,5 Sekunden anstatt 110 Sekunden wurde in den meisten DWI-Läsionen ein erniedrigtes CBV gemessen (39/58 Patienten, 67 %) (Deipolyi et al., 2012).

Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass in dieser Studie bei über der Hälfte der Patienten eine vorherige intravenöse Lysetherapie durchgeführt wurde. Normale CBV-Werte in dem Ischämiegebiet könnten damit ebenfalls ein Zeichen zwischenzeitlich eingetretener Rekanalisation sein. Andere Studien, die kürzere Zeitspannen zwischen Kontrastmittelgabe und Bildaufnahme wählten, kamen zu dem Ergebnis, dass das CBV ein zuverlässiger Parameter ist, um den Infarktkern darzustellen (Grandin et al., 2001; Nagar et al., 2009)

Den prädiktiven Wert des CBV konnten wir auch in unserer Studie finden. Von den 14 erfolgreich rekanalisierten Match-Patienten demarkierte sich bei 12 Patienten das in der CT-Perfusion rot angezeigte Hirnareal vollständig. Nur bei zwei Patienten war die Demarkierung am nächsten Tag in der CT-Untersuchung kleiner als der ursprünglich angezeigte Infarktkern. Die zwei Patienten gehörten auch zu den Match-Patienten, die ein gutes Outcome nach der Thrombektomie hatten. Somit bestätigte sich bei den meisten unserer Patienten das Gebiet mit kritisch erniedrigtem CBV als Infarktkern.

Eine andere Erklärung für das negative Ergebnis der Studie könnte mit der Zuordnung von Hirnarealen zu Funktionen zusammenhängen. Bei den primären Hirnrindenarealen mit sensomotorischer Funktion ist die Zuordnung von Anatomie zu Funktion sehr zuverlässig und variiert interindividuell wenig. Dies gilt allerdings nur eingeschränkt für sekundäre Hirnrindenareale wie das der Sprache. Die Sprachareale variieren bei den einzelnen Menschen nicht nur bezüglich der sprachdominanten Hirnhälfte, sondern auch anatomisch in bestimmten Grenzen, sodass die genaue anatomische Zuordnung auf individueller Basis nur begrenzt möglich ist. Somit kann es sein, dass bei einzelnen Patienten eine Sprachstörung vorhanden war, die bereits in einem infarzierten Areal lag, welches wir fälschlicherweise nicht der Sprachfunktion zugeordnet hatten. Auch wurde nicht auf die Händigkeit der Patienten geachtet, sodass wir keine indirekten Rückschlüsse auf die sprachdominante Hemisphäre ziehen konnten.

#### **4.2 Prädiktiver Wert der CT-Perfusion für das klinische Outcome**

Andere Studien, die wie wir den prädiktiven Wert des klinischen Mismatch für das klinische Outcome untersucht haben, sind uns nicht bekannt. Hingegen gibt es eine

Vielzahl von Studien, die den prädiktiven Wert der CT-Perfusion für das klinische Outcome untersucht haben.

Van Seeters et al. untersuchten die prognostische Aussagekraft der CTA und CT-Perfusion für das klinische Outcome bei 1374 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Für die CT-Perfusion wurden das CBV, MTT und die Größe des Infarktkerns als mögliche Prädiktoren untersucht. Als schlechtes Outcome galt hier ein mRS-Wert von 3-6 am 90. Tag nach der Therapie. In der univariablen Analyse fanden sie heraus, dass ein CBV-Wert  $<2.0$  ml/100 g Hirngewebe mit 65 % den höchsten prädiktiven Wert für ein schlechtes Outcome aufwies. Eine MTT  $\geq 145$  % erzielte einen prädiktiven Wert von 53 %. Die Größe des Infarktkerns  $\geq 4.8$  cm<sup>2</sup> wies mit 55 % ebenfalls eine starke Aussagekraft für ein schlechtes klinisches Outcome auf. Die Autoren folgerten, dass CT-Perfusionsmessungen aussagekräftige Prädiktoren für das klinische Outcome sind (Van Seeters et al., 2015).

Interessant ist auch die Untersuchung des CBV-ASPECTS. Für diesen wird das Mediaterritorium anhand von CT-Perfusionsaufnahmen in seine zehn Areale eingeteilt, analog zu der Einteilung bei der Verwendung nativer CCT-Bilder. Der ASPECTS gibt für das Mediaterritorium die Größe des infarzierten Gewebes an, wobei ein ASPECTS von 10 bedeutet, dass im Mediaversorgungsgebiet keine Anzeichen für eine Ischämie erkennbar sind (Pexman et al., 2001). Tsogkas et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass der CBV-ASPECTS ein signifikanter Prädiktor für das klinische Outcome ist (Tsogkas et al., 2016). Ein CBV-ASPECTS  $<7$  konnte mit einer Spezifität von 96 % eine vergebliche Reperfusion vorhersagen, die mit einem schlechten klinischen Outcome, was einem mRS-Wert  $>2$  an Tag 90 entsprach, assoziiert war. Eine andere Studie berichtete, dass ein CBV-ASPECTS  $<5$  einen fast hundertprozentigen negativen prädiktiven Wert für ein gutes klinisches Outcome hat (Psychogios et al., 2013).

Bousslama et al. untersuchten den Stellenwert der CT-Perfusion zur Patientenselektierung für die endovaskuläre Therapie beim Schlaganfall (Bousslama et al., 2017). Sie untersuchten, ob Patienten ein besseres klinisches Outcome erzielen, wenn sie neben der CT-Nativ-Bildgebung auch eine CT-Perfusion erhielten und sie danach für die endovaskuläre Therapie selektiert wurden. Die Patientengruppe, die

aufgrund beider Bildgebungen für die endovaskuläre Therapie selektiert wurde, hatte signifikant häufiger ein gutes Outcome als die Patientengruppe, die nur eine CT-Nativ-Bildgebung erhielt (52,9 % vs. 40,4 %). Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die CT-Perfusion als unabhängige Variable mit einem guten Outcome assoziiert war, wenn die verschlossene Arterie vollständig rekanalisiert wurde. Außerdem konnte herausgefunden werden, dass die CT-Perfusion ein unabhängiger Prädiktor für einen guten Punktwert in der 90-Tage-mRS war.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Erfahrungen der großen randomisierten Rekanalisationsstudien überein, die 2015 publiziert wurden (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Saver et al., 2015). Während die Studien MR CLEAN, ESCAPE und SWIFT-PRIME für den radiologischen Studieneinschluss nur die CT, CTA, MRA verwendeten, wurde für die EXTEND-IA-Studie zusätzlich die CT-Perfusion benutzt. Sie war unter den vier Studien auch die einzige, die als Einschlusskriterium ein kritisch minderperfundiertes Gewebe voraussetzte, das mindestens 10 ml groß sein musste. Außerdem musste das Penumbra-Infarktkern-Verhältnis über 1,2 liegen und der Infarktkern durfte nicht größer als 70 ml sein.

Durch den Einsatz der CT-Perfusion erreichten 71 % der EXTEND-IA-Patienten, die eine mechanische Rekanalisation erhielten, am 90. Tag einen mRS-Wert  $\leq 2$ . Die anderen drei Studien erreichten hingegen mit 32,6 %, 53 % und 60 % deutlich niedrigere Erfolgsquoten. Kritisch anzumerken ist, dass es in der EXTEND-IA-Studie keine Altersbeschränkung und NIHSS-Untergrenze gab, während die anderen drei Studien NIHSS-Werte von mindestens drei, fünf oder acht Punkten verlangten. Trotzdem zeigte der Vergleich der Studienergebnisse, dass der Einsatz der CT-Perfusion als Bildgebungsverfahren die Patienten überlegener selektieren kann, die besonders von einer Thrombektomie profitieren, was sich in einem besseren klinischen Outcome nach drei Monaten widerspiegelt. Somit wird auch die Zahl der vergeblichen Reperfusionen reduziert. Dennoch bleibt kritisch anzumerken, dass es nicht leitlinienkonform ist, einem Patienten mit einer schlechteren Perfusion eine Rekanalisation vorzuenthalten (Ringleb und Veltkamp 2015).

Dass das Outcome der MR CLEAN-Studie mit 32,6 % deutlich schlechter ist, könnte auch daran liegen, dass die Größe des Infarktkerns nicht im Studieneinschluss

berücksichtigt wurde. Sowohl die ESCAPE- als auch die SWIFT-PRIME-Studie setzten einen kleinen Infarktkern durch einen ASPECTS von  $\geq 6$  voraus. Eine andere Erklärung für das gute Ergebnis von EXTEND-IA und SWIFT-PRIME könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass in diesen Studien auch die mechanische Rekanalisationsgruppe eine intravenöse Lyse erhielt. Bei ESCAPE erhielten nur 73 % der Interventionsgruppe zusätzlich eine intravenöse Lyse. In der MR CLEAN-Studie waren es 87 %.

Das deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Rai et al. (Rai et al., 2013). Die Autoren verglichen retrospektiv die Rekanalisationsrate und das Outcome von 99 Schlaganfallpatienten, die thrombektomiert wurden, mit den Ergebnissen der MERCI-, Multi-MERCI und Penumbra-Studie. Im Gegensatz zu der Penumbra-, MERCI- und Multi-MERCI Studie erhielten alle Schlaganfallpatienten in dieser Studie eine CT-Perfusion. Rai et al. schlossen Patienten aus, deren Infarktfrühzeichen im CT größer als ein Drittel des betroffenen Gefäßgebietes waren oder wenn eine große CBV-Erniedrigung von 50-75 % vorlag. Obwohl die Rekanalisationsrate von 55,6 % vergleichbar den Rekanalisationsraten der MERCI- und Multi-MERCI Studie und sogar schlechter als die der Penumbra-Studie (82 %) war, erreichten die erfolgreich rekanalisierten Patienten von dem Studienkollektiv von Rai et al. signifikant häufiger ein gutes Outcome (mRS-Wert  $\leq 2$  an Tag 90). Zudem stellten geringere CBV-Erniedrigungen und ein großes MTT-CBV-Mismatch signifikante Prädiktoren für ein gutes Outcome und eine niedrige Mortalität dar. Die höhere Rate für ein gutes Outcome im Vergleich zu den anderen drei Studien erklärten Rai et al. durch die Patientenselektion mittels CT-Perfusion. (Rai et al., 2013).

Die Studien zeigen, dass die CT-Perfusion ein guter Prädiktor für das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten ist. Mit ihrer Hilfe können nicht nur Infarktkerne und kritisch minderperfundierte Hirngewebe angezeigt werden, sondern auch das Vorhandensein und die Güte von Kollateralarterien. Die Zeit ist ein wichtiger Faktor für das Outcome eines Schlaganfallpatienten (Emberson et al., 2014; Lees et al., 2010), jedoch ist mittlerweile mehrfach gezeigt worden, dass eine gute Kollateralversorgung der Arterien prognostisch bedeutsamer ist als die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Rekanalisation (Galimanis et al., 2012; Liebeskind et al., 2014). Je besser der Kollateralstatus ist, desto wahrscheinlicher ist eine Rekanalisation des verschlossenen

Arteriensegments (Liebeskind et al., 2014; Singer et al., 2015). Für die Beurteilung von Gefäßkollateralen ist der Einsatz der CT-Perfusion unabdingbar.

Auch Turk et al. konnten in ihrer Studie festhalten, dass die Zeit eine untergeordnete Rolle spielt (Turk et al., 2013). Sie zeigten, dass die Patientenselektion nach der CT-Perfusion besser ist als die Selektion nach dem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Rekanalisation. In ihrer Studie wurden Schlaganfallpatienten, deren Schlaganfallsymptomatik in den letzten acht Stunden oder auch vor über acht Stunden begann, thrombektomiert. Einschlusskriterium war, dass die Penumbra mindestens um 50 % größer als der Infarktkern war und der Infarktkern nicht größer als ein Drittel des Mediaterritoriums in der CT-Perfusion war. Der NIHSS musste bei  $\geq 8$  liegen. Die Patienten mit dem Symptombeginn innerhalb von acht Stunden erreichten zu 42,8 % einen 90-Tages mRS-Wert von  $\leq 2$ , was als gutes Outcome definiert wurde. Die Patienten mit Symptombeginn vor über acht Stunden erzielten zu 41,9 % ein gutes Outcome. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gesehen werden ( $p=1,0$ ). Die Studie zeigt, dass nicht die Zeit, sondern die Patientenselektion durch die CT-Perfusion Einfluss auf das klinische Outcome hat.

McTaggart et al. unterzogen in ihrer Studie sogar Schlaganfallpatienten einer mechanischen Thrombektomie, deren Schlaganfallbeginn zwischen 6-24 Stunden zurücklag. Bildgebende Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren ein CT-ASPECTS  $\geq 6$ , eine DWI-Läsion  $\leq 70$  ml, eine Penumbragröße  $\geq 15$  ml und ein Mismatch-Verhältnis  $\geq 1,8$ . 14 (63,6 %) von insgesamt 22 Patienten erreichten einen mRS-Wert  $\leq 2$  nach 90 Tagen. Somit erreichten McTaggart et al. prozentuell ähnlich häufig ein gutes Outcome wie die Patienten der SWIFT-Prime-Studie (60 %) und EXTEND-IA-Studie (71 %), deren Studienbedingung es unter anderem war, die Thrombektomie in den ersten sechs Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik zu starten. Die Autoren befürworteten die Patientenselektion nach bildgebenden Kriterien und nicht nach der Zeit (McTaggart et al., 2017).

### **4.3 Bedeutung des klinischen Mismatch für den Krankenhausalltag**

Die sich zu stellende Frage ist nun, ob die 2,8 höhere Chance für ein gutes Outcome in der Mismatch-Gruppe im Vergleich zur Match-Gruppe als hoch einzustufen ist bzw. ob

das klinische Mismatch prädiktiver ist als die Bestimmung des Perfusions-Mismatch, das heißt des Missverhältnisses aus CBV und MTT.

Lansberg et al. publizierten die CRISP-Studie (*CT Perfusion to Predict Response to Recanalization in Ischemic Stroke Projekt*), die sich mit der Fragestellung der Prädiktion der CT-Perfusion bezüglich des Outcomes beschäftigt hat. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Patienten mit einem Mismatch vom Infarktkern zur Penumbra in der CT-Perfusion eher von einer Thrombektomie profitieren als Patienten ohne Mismatch in der CT-Perfusion. Lansberg et al fanden heraus, dass Patienten mit einem Mismatch in der CT-Perfusion eine 6,6-fach höhere Chance für ein gutes Outcome nach einer mechanischen Thrombektomie hatten. Ein gutes Outcome wurde dabei als Reduktion des NIHSS um mindestens 8 Punkte gewertet oder als ein NIHSS  $\leq$  1 Punkt 30 Tage nach der Intervention (Lansberg et al., 2017).

Die Studien lassen sich nicht direkt miteinander vergleichen, weil wir nicht den NIHSS zugrunde legen konnten, da dieser nicht bei allen Patienten bei Aufnahme bestimmt wurde. Dennoch scheint das klinische Mismatch dem Perfusions-Mismatch als prädiktiver Wert unterlegen.

Bisher gab es noch keine Studie, die das klinische Mismatch anhand der CT-Perfusion untersuchte. Jedoch gibt es Studien, die auf der Diffusionsmessung im MRT und der klinischen Skala NIHSS basieren. Dabei wurde die Diskrepanz zwischen einem hohen Ausmaß des neurologischen Defizits (NIHSS  $\geq$ 8) und einem kleinen diffusionsgestörten Areal ( $\leq$  25 ml) untersucht, das als *clinical-diffusion weighted imaging mismatch* (CDM) bezeichnet wurde.

Bereits im Jahr 2007 verglichen Lansberg et al., die 2017 die oben genannte CRISP-Studie veröffentlichten, das Perfusionsmismatch mit dem CDM bei Schlaganfallpatienten, die eine intravenöse Lyse mit rt-PA drei bis sechs Stunden nach Symptombeginn erhielten. Ein Perfusionsmismatch lag vor, wenn die PWI-Läsion mindestens 20 % und 10 ml größer war als die DWI-Läsion. Patienten mit einem Perfusionsmismatch neigten eher zu einem gutem Outcome nach Rekanalisation (OR 5,4; p=0,039). Die Reperfusion war bei CDM-Patienten nicht signifikant mit einem gutem Outcome assoziiert (Verbesserung des 30-Tage NIHSS um 8 Punkte oder 30-Tage NIHSS  $\leq$ 1; OR 2,2; p=0,34). Lansberg et al. kamen zu der Schlussfolgerung,

dass sich das Perfusionismismatch besser als das CDM für die Patientenselektierung einer Lysetherapie eignet (Lansberg et al., 2007)

Im Rahmen der EPITHET-Studie (*Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*) untersuchten Ebinger et al. die Effekte von gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren (rt-PA) bei Patienten mit einem CDM placebokontrolliert in einem Zeitfenster von 3–6 Stunden. 86 % der EPITHET-Patienten hatten ein Mismatch zwischen der Penumbra in der MRT-Perfusion und dem Infarktkern in der Diffusion (*perfusion-diffusion mismatch*, PDM), das als Perfusionsdefizit/DWI-Läsion-Verhältnis  $\geq 1,2$  bzw. einem Perfusionsdefizit um mindestens  $>10$  ml als die DWI-Läsion definiert wurde. Hingegen hatten nur 41 % der EPITHET-Patienten ein CDM. Die Sensitivität von CDM für PDM lag bei 46 %, die Spezifität bei 86 %. Zudem bestätigte sich, dass die Reperfusion signifikante Effekte auf die Wahrscheinlichkeit einer neurologischen Verbesserung (Verbesserung des 90-Tage NIHSS um  $\geq 8$  Punkte bzw. 90-Tage NIHSS von 1; OR 9,92) und auf das Infarktwachstum ( $-60$  ml) hatte. Doch weder die Effekte der rt-PA Therapie noch die der Reperfusion auf das klinische Outcome oder die Infarktgröße unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne CDM (Ebinger et al., 2009).

Dávalos et al. kamen in ihrer Studie zu dem Entschluss, dass das CDM die Existenz von infarktgefährdetem Hirngewebe anzeigt. Patienten mit einem CDM neigten eher zu einer frühen neurologischen Verschlechterung mit einem Anstieg des NIHSS nach 3 Tagen und einer Zunahme des Infarktkerns, vor allem, wenn sie nicht rekanalisiert wurden (Dávalos et al., 2004). Interessant ist, dass der 90-Tage-mRS-Wert bei CDM-Patienten nur bei 47 % schlecht war, während es bei den Patienten ohne CDM 64 % waren. Die Autoren schließen daraus, dass das CDM-Konzept die Patienten identifizieren könnte, die besonders von einer Thrombolyse profitieren. Die größte Assoziation mit der neurologischen Verschlechterung fand sich jedoch für die Zunahme der DWI-Läsion. Bei einer Zunahme der DWI-Läsion um 10 ml stieg der NIHSS um 0,5 Punkte ( $p < 0,001$ ) (Dávalos et al., 2004).

Tei et al. untersuchten ebenfalls die Auswirkung des CDM auf das klinische Outcome der Schlaganfallpatienten (Tei et al., 2007). Sie modifizierten das CDM-Konzept in ihrer Studie auf einen NIHSS  $\geq 8$  und einen DWI-ASPECTS  $\geq 8$ . 35 Patienten (40,2 %) wiesen ein CDM auf, 52 Patienten (59,8 %) hatten kein CDM. 36–72 Stunden nach



Krankenhausaufnahme und Therapie mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern erhielten die Patienten ein Kontroll-CT. Patienten mit CDM neigten eher zu einer frühen neurologischen Verschlechterung (37,1 % vs. 13,5 %), der als ein Punkteanstieg des NIHSS  $\geq 4$  Punkte definiert wurde. Die Verschlechterung des neurologischen Status war mit einem Abfall des ASPECTS  $\geq 2$  Punkte in der Kontroll-CT assoziiert. Jedoch war das CDM kein unabhängiger Prädiktor für eine frühe neurologische Verschlechterung. Zwar war der NIHSS in der CDM-Gruppe bei Krankenhausaufnahme signifikant niedriger, es bestand aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen im 3-Monats-mRS-Wert (3,1 vs. 3,7). Allerdings erhielt das Studienkollektiv von Tei et al. keine intravenöse Lyse oder mechanische Thrombektomie. Zudem wurde der Rekanalisationsgrad in der Studie nicht erfasst. Eine weitere Schwäche der Studie ist, dass bei Krankenhausaufnahme das MRT zur Bildgebung genutzt wurde, während in der Kontrollaufnahme nach drei Tagen das CT eingesetzt wurde (Tei et al., 2007). Die Autoren folgerten, dass das Mismatch zwischen neurologischer Symptomatik und Bildgebung diejenigen Patienten anzeigt, die kritisch minderperfundierte Gewebe aufweisen (Tei et al., 2007).

Prosser et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls zeigen, dass das klinisch-bildgebende Mismatch mit hoher Spezifität, jedoch geringer Sensitivität die Präsenz eines PWI-DWI Mismatch anzeigt und somit Patienten detektiert werden können, bei denen noch Hirngewebe zu retten ist (Prosser et al., 2005).

Terasawa et al. konnten eine Überlegenheit der Patienten mit CDM gegenüber Patienten ohne CDM erkennen (Terasawa et al., 2010). Der NIHSS verbesserte sich bei den CDM-Patienten nach der intravenösen Lysetherapie von 15 auf 7 Punkte, während er bei den Patienten ohne CDM gleich blieb ( $p=0,033$ ). Zudem sahen die Autoren bei 46 % der CDM-Patienten ein gutes Outcome (90-Tage-mRS-Wert  $\leq 3$ ), während es in der anderen Gruppe nur 14 % der Patienten waren ( $p=0,001$ ).

Unsere Studie lässt sich nicht vollständig mit den oben genannten Studien zum CDM vergleichen, da wir anstatt der Diffusionsmessung im MRT die CT-Perfusion wählten. Zudem gebrauchten wir nicht die klinische Skala NIHSS. Der NIHSS lag in unserer Studie nicht bei allen Patienten vor, jedoch entschieden wir uns bewusst dafür, in unserer Studie das klinische Mismatch zu untersuchen. Während in den anderen

Studien das Mismatch als Diskrepanz zwischen einem hohen Ausmaß des neurologischen Defizits und einem kleinen Infarktkern definiert wurde, haben wir gezielt Symptome zu Gehirnarealen zugeordnet. Wenn die Symptome nicht zu dem ausgefallenen Gehirnareal passten, bezeichneten wir dies als klinisches Mismatch.

#### **4.4 Ausblick: Klinisches Mismatch zur Schlaganfalldiagnostik**

Was kann aus unserer Studie zum klinischen Mismatch und den Studien zum CDM für den Krankenhausalltag mitgenommen werden?

Krankenhäuser, die keine Möglichkeiten für eine Perfusionsbildgebung haben, könnten die neurologische Ausfallsymptomatik des Patienten mit dem Infarktkern in der CT-Bildgebung oder dem MRT vergleichen, um dieses Mismatch als Hinweis für eine gute oder schlechte Chance einer klinischen Verbesserung heranzuziehen. Das sollte natürlich nicht in die Entscheidung für oder gegen eine Thrombektomie einfließen, weil wir in unserer Studie für beide Gruppen eine klinische Besserung gesehen haben und die Gruppenunterschiede nicht signifikant waren. Dennoch könnte dies zum Beispiel im Gespräch mit den Angehörigen miteinfließen.

Die Forschungsarbeit zeigt, dass der ischämische Schlaganfall eine komplexe Erkrankung ist. Zusätzliche Studien sind notwendig, um das Konzept des klinischen Mismatches für den klinischen Alltag zu überprüfen. Als Ansatzpunkt für weitere Projekte ist die Untersuchung des Mismatches zwischen Penumbra in der CT-Perfusion und neurologischer Ausfallsymptomatik zu nennen.

## 5. Zusammenfassung

Ein zerebrales Blutvolumen (CBV) unter 2 ml/100 g Hirngewebe in der CT-Perfusion gilt mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 93% als bereits infarziert (Wintermark et al., 2006). Schlaganfallpatienten mit einem Diffusions-Perfusions-Mismatch in der Bildgebung profitieren besonders deutlich von einer Thrombektomie. Allerdings gab es bisher noch keine Studie zu Schlaganfallpatienten mit einem Mismatch zwischen Infarktkern und den akuten neurologischen Defiziten. Neurologische Ausfälle nach akutem ischämischen Schlaganfall, die nicht durch das CBV-markierte Infarktareal in der CT-Perfusion erklärt sind, haben wir als klinisches Mismatch bezeichnet. Wir postulierten, dass Patienten mit einem klinischen Mismatch signifikant häufiger ein im Vergleich zum Ausgangsstatus verbessertes Outcome nach einer mechanischen Rekanalisation erfahren als Patienten ohne klinisches Mismatch.

Es wurden retrospektiv 139 Schlaganfallpatienten mit einem Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie im vorderen Kreislauf, die von 2012 bis 2015 mechanisch rekanalisiert wurden, analysiert. Es wurde anhand der nach dem CBV-Infarktkern erwartenden neurologischen Ausfallsymptomatik und der tatsächlichen neurologischen Ausfallsymptomatik bei Krankenhausankunft untersucht, ob ein klinisches Mismatch vorlag. Zudem wurden die neurologischen Ausfälle zum Entlassungszeitpunkt des Patienten erfasst, um eine Verbesserung oder Verschlechterung des neurologischen Ausgangsstatus festhalten zu können.

Von 139 Patienten waren 119 Patienten in der Mismatch-Gruppe und 20 Patienten in der Match-Gruppe. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Gruppen, das heißt Schlaganfallpatienten mit und ohne ein klinisches Mismatch, von einer mechanischen Thrombektomie profitieren. Unsere Arbeitshypothese, dass Patienten mit einem klinischen Mismatch statistisch häufiger ein gutes Outcome erzielen, konnte nicht signifikant belegt werden ( $p=0,07$ ).

Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Chance für ein verbessertes Outcome für einen Mismatch-Patienten um den Faktor 2,8 größer war als für einen Match-Patienten. Darüber hinaus belegt die vorliegende Studie, dass ein gutes Outcome vor allem vom Rekanalisationsgrad abhängig ist. Weitere Studien sind notwendig, um das Konzept des klinischen Mismatches für den klinischen Alltag zu evaluieren.

## 6. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1:</b> TICI-Klassifikation nach Schroth et al. ....  | 25 |
| <b>Tabelle 2:</b> Deskriptive Statistik des Alters der gesamten Patientenkohorte .....  | 41 |
| <b>Tabelle 3:</b> Absolute Häufigkeiten und Alter der Patienten nach Geschlecht .....   | 41 |
| <b>Tabelle 4:</b> Outcome der Match- und Mismatch-Gruppe getrennt nach erfolgreicher<br>Rekanalisation und nicht erfolgreicher Rekanalisation ..... | 43 |
| <b>Tabelle 5:</b> Odds Ratios verschiedener Variablen mit 95 %-Konfidenzintervallen für das<br>Auftreten eines guten Outcome .....                  | 45 |

## 7. Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> CT-Perfusion bei einer 78-jährigen Match-Patientin ..... | 42 |
|--|----|

## 8. Literaturverzeichnis

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41

Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, Fields JD. Complications of Endovascular Treatment for Acute Stroke in the SWIFT Trial with Solitaire and Merci Devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 524–528

Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–517

Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723–725

Attenberger UI, Runge VM, Morelli JN, Schönberg SO. Intraparenchymale Blutung. In: Attenberger UI, Runge VM, Morelli JN, Schönberg SO, Hrsg. *Essentials der klinischen MRT*. Stuttgart: Thieme, 2011: 16

Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 621–638

Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MSV. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012; 43: 1212–1217

Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670–1674

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20

Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254–2258

Bousslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Bowen MT, Rebello LC, Bianchi NA, Frankel MR, Nogueira RG. Computed Tomographic Perfusion Selection and Clinical Outcomes after Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke* 2017; 48: 1271–1277

Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfurt BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018

Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, Garcia MR, Domenech S, Davalos A. Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation: A Pilot Study. *Stroke* 2010; 41: 1836–1840

Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–298

Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, Silva Y, Serena J, Castillo J. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004; 62: 2187–2192

Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309

Deipolyi AR, Wu O, Macklin EA, Schaefer PW, Schwamm LH, Gilberto Gonzalez R, Copen WA. Reliability of cerebral blood volume maps as a substitute for diffusion-weighted imaging in acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1083-1087

Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, 2017: Schlaganfall-Spezialeinheiten: Ausgezeichnete Schlaganfallversorgung in Deutschland – 300. Stroke Unit zertifiziert. <http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/Presse/PDF/2017/PM-DSG-Schlaganfall-Hilfe-Stroke-Units-2017.pdf> (Zugriffsdatum: 06.11.2017)

Diener HC, Gerloff C. New Aspects of Stroke Care: ESOC 2017. *Akt Neurol* 2017; 44: 379-380

Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain Tissue Water Uptake After Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed With CT. *J Neuroimaging* 2004; 14: 42–48

d’Esterre CD, Roversi G, Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, De Vito A, Azzini C, Marcello O, Saletti A, Ceruti S, Lee TY, Fainardi E. CT perfusion cerebral blood volume does not always predict infarct core in acute ischemic stroke. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 1777–1783

Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM. Correlation of Early Dynamic CT Perfusion Imaging with Whole-Brain MR Diffusion and Perfusion Imaging in Acute Hemispheric Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1869-1875

Ebinger M, Iwanaga T, Prosser JF, De Silva, DA, Christensen S, Collins M, Parsons MW, Levi CR, Bladin CF, Barber PA, Donnan GA, Davis SM. Clinical-diffusion mismatch and benefit from thrombolysis 3 to 6 hours after acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 2572–2574



Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935

Eschenfelder CC, Zeller JA, Stingele R. Stroke: causes and classification. *Hamostaseologie* 2006; 26: 298–308

Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Ölkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K. Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging. *Stroke* 2004; 35: 502–507

Fisher CM. Pathological Observations In Hypertensive Cerebral Hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30: 536–550

Fogarty TJ, Cranley JJ. Catheter technic for arterial embolectomy. *Ann Surgery* 1964; 161: 325–330

Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by ‘TICI’?. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1792–1797

Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, Meier N, De Marchis GM, Brekenfeld C, El-Koussy M, Mattle HP, Arnold M, Schroth G, Gralla J. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke. *Stroke* 2012; 43: 1052–1057

Ganesh A, Al-Ajlan FS, Sabiq F, Assis Z, Rempel JL, Butcher K, Thornton J, Kelly P, Roy D, Poppe AY, Jovin TJ, Devlin T, Baxter BW, Krings T, Casaubon LK, Frei DF, Choe H, Tampieri D, Teitelbaum J, Lum C, Mandzia J, Phillips SJ, Bang OY, Almekhlafi MA, Coutts SB, Barber PA, Sajobi T, Demchuk AM, Eesa M, Hill MD, Goyal M, Menon BK. Infarct in a New Territory After Treatment Administration in the ESCAPE Randomized Controlled Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke* 2016; 47: 2993–2998

Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Mataligne F, Peeters A, Oppenheim C, Cosnard G. Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke* 2001; 32: 1147–1153

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlathshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY., Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030

Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 2008; 359: 1317–1329

Hennerici MG, Kern R. Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2017; 3-12

Hensler S, Barzel A, Koneczny N. DEGAM-Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin 2012; 61

Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010; 37: 333–340

Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 109-137

Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K, Mies G, Leibfritz D, Hossmann KA. Evolution of Regional Changes in Apparent Diffusion Coefficient During Focal Ischemia of Rat Brain: The Relationship of Quantitative Diffusion NMR Imaging to Reduction in Cerebral Blood Flow and Metabolic Disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 1002-1011

Huisa BN, Neil WP, Schrader R, Maya M, Pereira B, Bruce NT, Lyden PD. Clinical use of computed tomographic perfusion for the diagnosis and prediction of lesion growth in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 114–122

- Janhsen K, Strube H, Starker A. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43 - Hypertonie. Robert-Koch-Institut 2008; 21
- Jansen O, Brückmann H. Ischämische Hirnerkrankungen. In: Sartor K, Hrsg. Neuroradiologie. Stuttgart: Thieme, 2001: 145
- Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353: 2036–2037
- Jansen O. Computertomographie. In: Jansen O, Forsting M, Sartor K, Hrsg. Neuroradiologie. Stuttgart: Thieme, 2008: 12
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernández-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-2306
- Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL, Starkman S. Detection of Early CT Signs of >1/3 Middle Cerebral Artery Infarctions: Interrater Reliability and Sensitivity of CT Interpretation by Physicians Involved in Acute Stroke Care. *Stroke* 2000; 31: 1667–1671
- Katz JM, Gobin YP. Merci ® Retriever in acute stroke treatment. *Expert Rev. Med. Devices* 2006; 3: 273–280
- Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 325–328
- Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine ME, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823–1830
- Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond Mismatch: Evolving Paradigms in Imaging the Ischemic Penumbra With Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003; 34: 2729–2735
- Köhrmann M, Jüttler E, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD. Acute Stroke Imaging for Thrombolytic Therapy – An Update. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 161–169
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Incidence, Etiology and Long-Term Prognosis of Stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 657-662

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry - The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; 37: 1179–1183

Krogias C, Bartig D, Kitzrow M, Brassel F, Busch EW, Nolden-Koch M, Reimann G, Weimar C, Weber R, Eyding J. Availability of mechanical thrombectomy for acute stroke : Analysis of the health care reality in Germany. *Nervenarzt* 2017; 88: 1177–1185

Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, Tsai JP, Kim S, Nogueira RG, Jovin T, Devlin TG, Akhtar N, Yavagal DR, Haussen D, Dehkharghani S, Bammer R, Straka M, Zaharchuk G, Marks MP, Albers GW. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2017; 81: 849–856

Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S, Albers GW. Evaluation of the Clinical–Diffusion and Perfusion–Diffusion Mismatch Models in DEFUSE. *Stroke* 2007; 38: 1826-1830

Laslo AM, Eastwood JD, Pakkiri P, Chen F, Lee TY. CT Perfusion-Derived Mean Transit Time Predicts Early Mortality and Delayed Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 79-85

Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, Hobson R, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Mathews V, Villablanca P, Warach S, Walter B. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 3646–3678

Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703

Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PAG, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379

Leiva-Salinas C, Wintermark M. Imaging of Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 455–468

Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Xu Y, Miao Z, Liu L, Wong KSL, Liebeskind DS. Impact of Collateral Status on Successful Revascularization in Endovascular Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 27–34

Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, Yeatts SD, Carrozzella J, Demchuk AM, Jovin TG, Khatri P, von Kummer R, Sugg RM, Zaidat OO, Hussain SI, Goyal M, Menon BK, Ali FA, Yan B, Palesch YY, Broderick JP. Collaterals at Angiography and Outcomes in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke* 2014; 45: 759–764

Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Vaskuläre Erkrankungen. In: Linn J, Wiesmann M, Brückmann H, Hrsg. *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011: 88

Mackay J, Mensah G. Global burden of stroke. *The Atlas of Heart Disease and Stroke* 2004; 50 – 51

McTaggart RA, Yaghi S, Sacchetti DC, Haas RA, Hemendinger M, Arcuri D, Rogg JM, Furie KL, Jayaraman MV. Mechanical embolectomy for acute ischemic stroke beyond six hours from symptom onset using MRI based perfusion imaging. *J Neurol Sci* 2017; 375: 395–400

Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egado JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, Wahlgren NG, Lees KR. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* 2010a; 341: c6046

Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR. Thrombolysis Is Associated With Consistent Functional Improvement Across Baseline Stroke Severity : A Comparison of Outcomes in Patients From the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010b; 41: 2612-2617

Moseley M, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 423-429

Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 755–768

Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease - a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. WHO 1996; 7

Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223

Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, Song IC, Chang KH. CT Sign of Brain Swelling without Concomitant Parenchymal Hypoattenuation: Comparison with Diffusion- and Perfusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 2005; 235: 992–998

Nagar VA, McKinney AM, Karagulle AT, Truwit CL. Reperfusion phenomenon masking acute and subacute infarcts at dynamic perfusion CT: Confirmation by fusion of CT and diffusion-weighted MR images. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1629–1638

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587

Nelles M, Greschus S, Möhlenbruch M, Simon B, Wüllner U, Urbach H. Patient Selection for Mechanical Thrombectomy. *Clin Neuroradiol* 2014; 24: 239-244

Neuhauser H, Sarganas G. Hoher Blutdruck: Ein Thema für alle. In: Robert Koch-Institut, Hrsg. GBE kompakt 6(4). Berlin: Robert Koch-Institut, 2015: 4

Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular Approaches to Acute Stroke, Part 1: Drugs, Devices, and Data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 649–661

Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Eng J Med* 2017; 10.1056/NEJMoa1706442

Nüchel M. Risikofaktoren eines Schlaganfalls. In: Fiedler C, Köhrmann M, Kollmar R, Hrsg. *Pflegewissen Stroke Unit*. Berlin: Springer, 2017: 34

OECD, 2017a: Computed tomography (CT) scanners. <https://data.oecd.org/healthqt/computed-tomography-ct-scanners.htm#indicator-chart> (Zugriffsdatum: 03.11.2017)

OECD, 2017b: Magnetic resonance imaging (MRI) units. <https://data.oecd.org/healthqt/magnetic-resonance-imaging-mri-units.htm#indicator-chart> (Zugriffsdatum: 03.11.2017)

- Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, Roversi G, Borrelli M, Saletti A, De Vito A, Azzini C, Borgatti L, Marcello O, d'Esterre C, Ceruti S, Casetta I, Lee TY. Cerebral Blood Volume ASPECTS Is the Best Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective, Combined Semi-Quantitative and Quantitative Assessment. *PLoS One* 2016; 11: e0147910
- Pantke KH. Locked-in-syndrome after thrombosis of A. basilaris: evaluation of motor deficits and their description by neurological scales. *Neurol Rehabil* 2006; 12: 14–21
- Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51: 28–37
- Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534–1542
- Prosser J, Butcher K, Allport L, Parsons M, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke* 2005; 36: 1700–1704
- Psychogios MN, Schramm P, Frölich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, Kreusch AS, Jung K, Knauth M. Alberta stroke program early CT scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. *Stroke* 2013; 44: 2188–2193
- Rai AT, Raghuram K, Domico J, Hobbs G, Carpenter J. Pre-intervention triage incorporating perfusion imaging improves outcomes in patients undergoing endovascular stroke therapy: a comparison with the device trials. *J NeuroIntervent Surg* 2013; 5: 121-127
- Rha JH, Saver JL. 2007. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007; 38: 967–973
- Ringleb PA, Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015; 4-18
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14: 249–265
- Rosenblum WI. 2008. Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: A critical reappraisal. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 361–369

Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann MS, Reith W. Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke* 2010; 41: 2559–2567

Röther J, de Crespigny AJ, D'Arceuil H, Iwai K, Moseley ME. Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke* 1996; 27: 980-987

Saver J, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295

Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–1249

Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: An analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640–2645

Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33: 2426–2432

Schroth G, Mattle HP, Zubler C, Ozdoba C. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *J Neuro Neurochir Psychiatr* 2013; 14: 163–172

van Seeters T, Biessels GJ, Kappelle LJ, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, Horsch AD, Niesten JM, Luitse MJ, Majoie CB, Vos JA, Schonewille WJ, van Walderveen MA, Wermer MJ, Duijm LE, Keizer K, Bot JC, Visser MC, van der Lugt A, Dippel DW, Kesselring FO, Hofmeijer J, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, van Rooij WJ, de Kort PL, Roos YB, van Dijk EJ, Pleiter CC, Mali WP, van der Graaf Y, Velthuis BK. The Prognostic Value of CT Angiography and CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 258–269

Shetty SK, Lev MH. CT Perfusion (CTP). In: González RG, Hirsch JA, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH, Hrsg. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. New York: Springer, 2006: 92



- Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Villablanca JP, Vespa PM, Kidwell CS. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke* 2003; 34: 1425–1430
- Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007; 6: 258–268
- Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62: 1848–1849
- Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Haring HP, Trenkler J, Gröschel K, Müller-Forell W, Niederkorn K, Deutschmann H, Neumann-Haefelin T, Hohmann C, Bussmeyer M, Mpotsaris A, Stoll A, Bormann A, Brenck J, Schlamann MU, Jander S, Turowski B, Petzold GC, Urbach H, Liebeskind DS. Mechanical Recanalization in Basilar Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. *Ann Neurol* 2015; 77: 415-424
- Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T. Methodik der Perfusionsdiagnostik. In: Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T, Hrsg. *Kardiovaskuläre MRT in der Praxis*. München: Elsevier, 2006: 29
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607
- Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol* 2007; 254: 340–346
- Terasawa Y, Kimura K, Iguchi Y, Kobayashi K, Aoki J, Shibazaki K, Kaji R. Could clinical diffusion-mismatch determined using DWI ASPECTS predict neurological improvement after thrombolysis before 3 h after acute stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 864-868
- Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebich JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW. Imaging in Stroke - An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Akt Neurol* 2009; 36: 354–367
- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke Incidence, Case Fatality, and Mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995; 26: 361-367
- Tomsick T. TIMI, TIBI, TICl: I came, I saw, I got confused. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 382–384

Tsogkas I, Knauth M, Schregel K, Behme D, Wasser K, Maier I, Liman J, Psychogios MN. Added value of CT perfusion compared to CT angiography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *Eur Radiol* 2016; 26: 4213–4219

Turk AS, Magarick JA, Frei D, Fargen KM, Chaudry I, Holmstedt CA, Nicholas J, Mocco J, Turner RD, Huddle D, Loy D, Bellon R, Dooley G, Adams R, Whaley M, Fanale C, Jauch E. CT perfusion-guided patient selection for endovascular recanalization in acute ischemic stroke: a multicenter study. *J NeuroIntervent Surg* 2013; 5: 523–527

Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; 2-3

Wardlaw JM, Mielke O. Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment - Systematic Review. *Radiology* 2005; 235: 444–453

Weimar C, Goertler M, Harms L, Diener HC. Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1287–1291

WHO, 2017: The top 10 causes of death: Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Zugriffsdatum 07.12.2017)

Winter R, Hacke W. Ischämischer Schlaganfall. *Internist (Berl)* 1998; 39: 623–643

Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 905–914

Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025–2031

Wintermark M, Fischbein NJ, Smith WS, Ko NU, Quist M, Dillon WP. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 104–112

Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: Receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006; 37: 979–985

Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, Michel P. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 2007; 68: 694–697

World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992

Yeung JT, Matouk CC, Bulsara KR, Sheth KN. Endovascular Revascularization for Basilar Artery Occlusion. *Intervent Neurol* 2014; 3: 31–40

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Elke Hattingen für die enge wissenschaftliche Betreuung. Mit sehr viel Geduld, permanenter Unterstützung, wichtigen Impulsen und unglaublich schnellen Korrekturen stand sie mir während des gesamten Dissertationsvorhabens zur Seite und verhalf zum Gelingen der Arbeit.

Auch möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Christian Mayer für die Realisierung der Arbeit und die unzähligen Treffen für die Bildauswertungen bedanken.

Ich danke Frau Dr. Alina Jurcoane für die statistische Betreuung, die Hilfsbereitschaft und unglaubliche Unterstützung bei all den großen und kleinen Fragen während meiner Doktorarbeit in der Neuroradiologie.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Marie-Therese Puth für die angenehme und lehrreiche Zusammenarbeit und ihre Hilfe während der statistischen Analysen.

Ein großes Dankeswort richte ich an Herrn Dr. med. Roy König, der mich tatkräftig unterstützte und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Mutter, die mich in jeder Lebenslage unterstützt und mir immer Rückhalt gibt.

Zum Schluss danke ich meinem Freund Stefan Nußbaumer, der mir stets Mut zugesprochen und mich in allen Phasen dieser Arbeit geduldig begleitet und bestärkt hat.