

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Prognostische und prädiktive radiologische Biomarker
im akuten ischämischen Schlaganfall
und in der interventionellen Onkologie**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Matthias Philipp Fabritius
aus München
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Fachmentorat: Prof. Dr. med. Jens Ricke
PD Dr. med. Wolfgang Kunz
PD Dr. med. Konstantinos Dimitriadis

Gutachter: Prof. Dr. med. Marc-André Weber
Prof. Dr. med. Christian Stroszczynski

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Fakultätskolloquium: 15.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Der akute ischämische Schlaganfall	4
1.2. Die interventionelle Onkologie	8
2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten	11
2.1. Vorhersage des finalen Infarktvolumens beim ischämischen Kleinhirninfarkt mittels CT Perfusion	11
2.2. Frühzeitige Vorhersage des malignen Kleinhirnödems beim akuten ischämischen Schlaganfall mittels CT Perfusion	13
2.3. Vorhersage des klinischen Outcomes nach Verschluss der A. basilaris mittels CT Perfusion	15
2.4. Leberfunktionsänderungen nach 99mTc-MAA-Angiographie und ihr prädiktiver Wert hinsichtlich Hepatotoxizität nach SIRT	17
2.5. Validierung eines Random Forest Modells zur Prognoseschätzung nach Radioembolisation mittels einer unabhängigen Kohorte	18
2.6. Einfluss der medikamentösen Prophylaxe auf die strahleninduzierte Lebererkrankung nach SIRT	20
3. Abkürzungsverzeichnis	21
4. Literaturverzeichnis	22

1. Einleitung

Prognostische Faktoren geben Auskunft über einen zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf, prädiktive Faktoren weisen auf geeignete therapeutische Maßnahmen hin.

Solche Faktoren werden genutzt, um Patienten unter Abwägung potenzieller Risiken und Nebenwirkungen der optimalen Therapie zuzuführen, sinnvolle Therapieziele zu formulieren und mögliche Komplikationen zu vermeiden beziehungsweise frühzeitig zu behandeln und damit abzuschwächen. In dieser kumulativen Habilitation stehen einerseits prognostische und prädiktive Möglichkeiten der multiparametrischen Computertomographie (CT) im akuten ischämischen Schlaganfall, als auch prädiktive Faktoren in der interventionellen Onkologie im Fokus. Die Erkenntnisse aus den Teilprojekten 1 bis 4 zeigen das Potential der Bildgebung die klinische Entscheidungsfindung bei alltäglichen Herausforderungen in der Versorgung des akuten ischämischen Schlaganfalls zu unterstützen. Die Teilprojekte 5 bis 7 beschäftigen sich mit präinterventionellen Prädiktoren und Prognosemodellen, um onkologische Patienten bestmöglich für interventionell radiologische Therapien, insbesondere für die Radioembolisation, zu selektieren, die Sicherheit zu erhöhen und somit den Therapieerfolg zu steigern.

1.1. Der akute ischämische Schlaganfall

Der akute ischämische Schlagfall oder Hirninfarkt ist eine weltweite Volkskrankheit mit hoher Mortalität und eine der Hauptursachen für schwere Langzeitbehinderung in der westlichen Welt⁴⁷. Dabei kommt es durch einen Verschluss der versorgenden Arterien zu einer lokalen zerebralen Minderdurchblutung. Wenn der Blutfluss nicht innerhalb einer kurzen Zeitspanne wiederhergestellt wird, kommt es zur irreversiblen Nekrose der betroffenen Zellen. Der Gefäßverschluss kann durch ein lokal entstandenes (eher proximale Verschlüsse) oder ein embolisiertes (eher distale Verschlüsse) Blutgerinnsel (= Thrombus) verursacht werden. Je nachdem welche Arterien betroffen sind, führen die Infarkte zu unterschiedlichen Symptomen und Spätfolgen. Die Anatomie der hirnversorgenden Gefäße hat eine wichtige Bedeutung für den

Verlauf eines Schlaganfalles. Im Normalfall vereinen sich die vier extrakraniellen Gefäße der paarig angelegten A. carotis interna (ICA) und A. vertebralis (VA, nach Zusammenschluss A. basilaris) intrakraniell zum Circulus arteriosus Willisii. Hiervon gehen als größte Gefäße jeweils paarig die A. cerebri anterior (ACA), die A. cerebri media (MCA) und die A. cerebri posterior (PCA) ab. Grob kann man Schlaganfälle der vorderen Strombahn (betroffene Gefäße: ACI, MCA oder ACA) von Schlaganfällen der hinteren Strombahn (betroffene Gefäße: VA, PCA, A. basilaris bzw. deren Abgänge) unterscheiden.

Lange Zeit dominierte die intravenöse Thrombolyse (IVT) die Therapie des akuten Schlaganfalls¹⁹. Dabei handelt es sich um eine systemische Therapie zur Auflösung des ursächlichen Thrombus. Der Effekt der IVT ist jedoch insbesondere bei proximalen Gefäßverschlüssen, der schwersten Form des Schlaganfalls, nur unzureichend. Nachdem 2015 fünf randomisierte, internationale Studien einen starken Nutzen der endovaskulären Therapie (EVT), einem interventionellen Verfahren zur mechanischen Entfernung des ursächlichen Thrombus, bei proximalen Gefäßverschlüssen der vorderen Strombahn bestätigt haben, kam es zu einer Revolution des Therapieansatzes^{4, 9, 18, 25, 38}.

In der akuten Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls kommt der Bildgebung mittels multiparametrischer CCT aufgrund ihrer Schnelligkeit und weit verbreiteten Verfügbarkeit eine herausragende Bedeutung zu⁴⁹. Auch hier kam es in den letzten Jahrzehnten durch technische Fortschritte zu einer Weiterentwicklung. Während die Bildgebung beim akutem Schlaganfall früher mittels der nativen CCT hauptsächlich zum Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls verwendet wurde, ist heutzutage durch zusätzlicher Akquisition einer CT Angiographie (CTA) und CT-basierten Perfusionsuntersuchung (CTP) die schnellstmögliche Diagnosestellung mit genauer Infarktquantifizierung, Beurteilung der intrakraniellen und zervikalen Gefäße und die Einschätzung des Infarktkerns mit potentiell zu rettender Penumbra möglich³⁰. In Zusammenschau mit dem Schweregrad der neurologischen Symptome der Patienten, meist objektiviert anhand der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), ermöglicht die CT Diagnostik damit eine effiziente Triage, um die geeignete Therapie zu ermöglichen^{34, 35}. Zusätzlich ist es von großer Bedeutung durch eine frühe und zuverlässige Prognose sowie durch Einschätzung des Auftretens von

möglichen Komplikationen während des Heilungsverlaufs das individuelle Therapiemanagement anzupassen und Patienten und Angehörigen dahingehend aufklären zu können. Dabei ist die Etablierung von zuverlässigen prognostischen und prädiktiven Parametern eine große Herausforderung.

Teilprojekt 1 beschäftigt sich mit dem Potential der CTP im ischämischen Kleinhirninfarkt. Die Diagnose und Prognose des ischämischen Kleinhirninfarkts ist aufgrund von unspezifischen Symptomen und der sehr begrenzten Genauigkeit der nativen CT und CTA klinisch als auch bildmorphologisch schwierig. Fortschritte in der CTP-Bildgebung ermöglichen die Erkennung von Schlaganfällen im hinteren Kreislauf, der prognostische Wert war bisher jedoch unklar. In diesem Projekt konnte gezeigt werden, dass die CTP Informationen zur Vorhersage des finalen Infarktvolumens beinhaltet, welche allen anderen erhobenen bildgebenden und klinischen Faktoren überlegen ist. Damit konnte der Stellenwert der CTP im Kleinhirninfarkt untermauert werden, da sie nicht nur die Detektion erleichtert, sondern zudem auch prognostische Informationen enthält.

In **Teilprojekt 2** wurde das maligne Kleinhirnödem nach ischämischem Kleinhirninfarkt untersucht, eine äußerst schwerwiegende Komplikation mit einer hohen Mortalität aufgrund der Kompression des lebenswichtigen Hirnstamms. Mit Parametern der CTP konnten erstmals prognostische Marker in der initialen CT-Diagnostik identifiziert werden, die eine sehr gute und frühe Vorhersage dieser Komplikation ermöglichen. Dies ist insbesondere von Relevanz, da etablierte klinische oder laborchemische Parameter bislang keine Vorhersage des malignen Kleinhirnödems erlauben. Die frühzeitige Intervention zur Senkung der Morbidität und Mortalität des malignen Kleinhirnödems bei Patienten mit erhöhtem Risiko könnte in klinischen Studien getestet werden.

Teilprojekt 3 beschäftigt sich mit dem Schlaganfall durch Verschluss der A. basilaris, welcher aufgrund einer dadurch bedingten Ischämie des Hirnstamms mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Die optimale Bildgebung und Behandlungsstrategie werden immer noch kontrovers diskutiert und die Prognoseabschätzung ist schwierig. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass

Bildparameter der CTP prognostische Informationen enthalten, die Patienten mit höherem Risiko einer Behinderung nach Basilarisverschluss in einem frühen Stadium der Hospitalisierung identifizieren können. Zukünftige Studien zur Behandlung des Schlaganfalls bei Basilarisverschluss können von diesen Ergebnissen profitieren und CTP-Parameter bei der Triage von potenziell EVT-fähigen Patienten einbeziehen, insbesondere in unklaren oder späten Zeitfenstern.

1.2. Die interventionelle Onkologie

Die interventionelle Onkologie nutzt bildgesteuerte Verfahren zur Unterstützung der Behandlung maligner Erkrankungen. Heute spielt dieses Fachgebiet eine zunehmend wichtige Rolle bei der Diagnose (z.B. durch Biopsien), der Therapie (durch bildgestützte minimalinvasive Therapieverfahren) und der Linderung von Symptomen (z.B. durch Anlage von Drainagen). Verschiedene bildgestützte lokale Therapieverfahren haben sich bei der Behandlung von primären Leber tumoren (HCC, CCC) und Lebermetastasen verschiedener Tumorentitäten als sicher und wirksam erwiesen und wurden in der Folge in die internationalen Richtlinien zur Behandlung mehrerer Tumorentitäten aufgenommen^{1, 3, 33, 42, 43, 48}. Im Allgemeinen wird zwischen lokal ablative und lokoregionalen Verfahren unterschieden. Lokal ablative Techniken wie die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) oder die bildgesteuerte interstitielle Hochdosis-Brachytherapie (*High-dose-rate-Brachytherapy*, HDR-BT) zielen auf eine totale und dauerhafte lokale Tumorzerstörung ab und ermöglichen damit grundsätzlich eine vollständige Tumorablation mit einer im Erfolgsfall hervorragenden lokalen Tumorkontrolle. Im Gegensatz dazu erreichen lokoregionale Techniken wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die Yttrium-90-Radioembolisation (RE, auch selektive interne Radiotherapie, SIRT) oft nur Teilremissionen. Im Weiteren wird besonders auf die SIRT eingegangen. Sie erfolgt durch die transarterielle Verabreichung von Yttrium-90-markierten Mikrosphären auf Glas- oder Harzbasis, die sich bevorzugt in hypervaskulären Leber tumoren anreichern. Yttrium-90 ist ein reiner β -Emitter. Die Rationale der transarteriellen Therapien beruht hauptsächlich auf der dualen Blutversorgung der Leber und dem Unterschied in der Blutversorgung zwischen Leber tumoren und dem Leberparenchym. Im Gegensatz zum Lebergewebe, das hauptsächlich über das portalvenöse System versorgt wird, sind insbesondere hypervaskularisierte Leber tumoren für ihre Sauerstoff- und Nährstoffversorgung hauptsächlich auf die Leberarterien angewiesen⁸. So kommt es bei der SIRT Anatodurch die Zufuhr der radioaktiven Mikrosphären über die Leberarterie zu einer hochdosierten lokalen Bestrahlung mit optimalerweise nur geringen Auswirkungen auf das normale Lebergewebe. Vor der eigentlichen SIRT wird der Patient in einer separaten Sitzung transfemoral angiographiert, um das viszerale Gefäßsystem zu erfassen und aberrante Gefäße und Gefäße die möglicherweise

zu einem nicht gewollten Abstrom von Mikrosphären führen zu embolisieren (hauptsächlich die Arteria gastroduodenalis und die rechte Magenarterie). Zudem wird Technetium-99m-markiertes makroaggregiertes Albumin (99m-Tc-MAA) injiziert, um die intra- und ungewollte extrahepatische Mikrosphären-Akkumulation zu simulieren²⁸. Wenn die Angiographie eine normale viszerale Anatomie zeigt und das 99m-Tc-MAA in der SPECT-Bildgebung keine ungewollten Ablagerungen erkennen lässt, werden Yttrium-90-Mikrosphären über einen transfemoralen Katheter in die Leberarterien verabreicht. Ein limitierender Faktor für die SIRT-Behandlung ist die Strahlenempfindlichkeit des Leberparenchyms, die typischerweise 4 bis 8 Wochen nach Therapie zu einer Verschlechterung der Leberfunktion und sogar zu einem Leberversagen führen kann³⁷. Dieses Syndrom wird als Radioembolisations-induzierte Lebererkrankung (REILD, *radioembolization-induced liver disease*) bezeichnet und ist gekennzeichnet durch Ikterus, Entwicklung oder Zunahme von Aszites, Hyperbilirubinämie und Hypoalbuminämie bei gleichzeitig fehlender Tumorprogression oder Gallengangsobstruktion⁷. Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer REILD sind vorangegangene Chemotherapien, chronische Leberschäden wie eine Leberzirrhose und zu hohe Strahlendosen für das gesunde Lebergewebe⁷. Um die Lebertoxizität zu reduzieren und damit eine möglichst hohe funktionelle Reserve der Leber nach SIRT zu gewährleisten, gibt es verschiedene Ansätze, wie z. B. die sequenzielle Radioembolisation des rechten und linken Leberlappens im Abstand von 4-6 Wochen, die Reduktion der Strahlendosis oder die Verabreichung einer leberprotektive Begleitmedikation^{27, 39, 40}. Da in letzter Zeit jedoch auch gezeigt wurde, dass das Tumoransprechen nach SIRT entscheidend von der absorbierten Tumordosis abhängt, sollte die Zieldosis optimal hoch bei gleichzeitig unverändertem Sicherheitsprofil bezüglich einer Leberschädigung sein^{2, 10, 17, 21, 36}. Aufgrund der sehr variablen Behandlungsergebnisse nach einer SIRT und da viele SIRT-Patienten aufgrund mehrfacher Vortherapien grundsätzlich ein höheres Risiko für schädliche Nebenwirkungen aufweisen, spielt eine sorgfältige und möglichst individuelle Patientenselektion eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung und ist essenziell für den therapeutischen Erfolg. Prognosemodelle können bei der Stratifizierung von Patienten helfen und ermöglichen eine Abschätzung des individuellen Risikos.

Teilprojekt 4 beschäftigt sich mit der intraarteriellen Verabreichung von 99mTc-MAA als etablierte Methode zur Vorhersage der Partikelverteilung vor einer SIRT. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der intraarteriellen Verabreichung von 99mTc-MAA auf die Veränderung von leberspezifischen Laborparameter zu analysieren und zu beurteilen, ob diese Veränderungen mit dem Therapieerfolg oder der Hepatotoxizität nach SIRT assoziiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass es nach 99mTc-MAA-Verabreichung zu einem signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten vorübergehenden Anstieg der Bilirubinwerte kommt, was jedoch keinen prädiktiven Wert für Therapieerfolg oder die Hepatotoxizität nach SIRT hat.

Teilprojekt 5 beschäftigt sich mit Prognoseschätzungen für Patienten nach SIRT. Mit einer externen Kohorte konnte die prognostische Leistung eines zuvor etablierten Random Survival Forest (RSF) – ein Machine Learning Ansatz zur Überlebensvorhersage – erfolgreich validiert werden. Die Ergebnisse der Studie untermauern, dass das Überleben nach SIRT entscheidend von der funktionellen Leberreserve abhängt und daher die Ausgangsleberfunktion bei der Patientenauswahl eine wichtige Rolle spielen sollte.

In **Teilprojekt 6** wurde die Auswirkungen einer posttherapeutischen, medikamentösen REILD-Prophylaxe nach SIRT in einer Kohorte von intensiv vorbehandelten Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen evaluiert. Eine früher verabreichte leberprotektive Kombination aus Ursodeoxycholsäure und Prednisolon wurde mit einer neueren Kombination aus Pentoxifyllin, Ursodeoxycholsäure und niedrig dosiertem niedermolekularen Heparin verglichen. Die neuere Kombination schien dabei einen unabhängigen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen zu haben und konnte die Häufigkeit und den Schweregrad der REILD reduzieren. Die Ergebnisse dieser Studie sowie pathophysiologische Überlegungen rechtfertigen weitere Untersuchungen zur REILD-Prophylaxe, um die Strahlendosis bei der SIRT und damit den Therapieerfolg bei vertretbarer Hepatotoxizität zu steigern.

2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

2.1. Vorhersage des finalen Infarktvolumens beim ischämischen Kleinhirninfarkt mittels CT Perfusion

Teilprojekt 1: Fabritius MP et al. Journal of the American Heart Association 2019¹³

Der zerebelläre Schlaganfall oder Kleinhirninfarkt macht 3 % aller akuten ischämischen Schlaganfälle aus¹¹. Er wird, wenn isoliert vorkommend, meist durch einen Verschluss einer der 3 paarweise angelegten Kleinhirnarterien verursacht: A. inferior posterior cerebelli (PICA) – aus den Aa. vertebrales abgehend, A. inferior anterior cerebelli (AICA) oder A. superior cerebelli (SCA) – aus der A. basilaris abgehend. Die klinisch korrekte Diagnose ist aufgrund der unspezifischen und heterogenen Symptome eine Herausforderung und hängt in hohem Maße von der klinischen Erfahrung ab, wodurch es häufig zu Fehldiagnosen kommt. Beim klinischen Verdacht auf einen akuten Kleinhirninfarkt wird standardmäßig eine CT-Bildgebung durchgeführt, die eine native CCT und eine CTA umfasst. Damit können Differentialdiagnosen wie Blutungen oder Verschlüsse der A. basilaris ausgeschlossen werden. Dennoch mangelt es auflösungsbedingt und auch aufgrund von Artefakten an diagnostischer Sensitivität einen isolierten Kleinhirninfarkt zu diagnostizieren. Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit diffusionsgewichteten Sequenzen als Goldstandard für den Nachweis eines Kleinhirninfarkts ist nicht überall verfügbar, insbesondere außerhalb der regulären Arbeitszeiten. Studien konnten zeigen, dass die CTP im Vergleich zu nativen CCT und CTA allein einen Mehrwert bei der Erkennung von Schlaganfällen in der hinteren Strombahn hat^{6, 41, 44}. Die CTP ist eine dynamische Untersuchung mit wiederholter Akquisition nach intravenöser Kontrastmittelgabe und kann die Durchblutung anhand verschiedener Parameter bestimmen⁵. Die CTP wird genutzt zur Differenzierung des Infarktkernes und des *Tissue-at-Risk* (Penumbra), dem Anteil des ischämischen Gewebes, welches durch zeitnahe Reperfusion gerettet werden kann. Da CTP-Parameter bekanntermaßen eine gute Outcome-Prognose in Schlaganfällen der vorderen Strombahn ermöglichen⁴⁵, sollte in diesem Projekt der prognostische Wert der CTP bei Kleinhirninfarkten untersucht werden. Hierfür wurden alle Patienten mit

zerebellärem Perfusionsdefizit und gesichertem Infarkt im Follow-Up aus einer konsekutiven Kohorte von 3648 Patienten ausgewählt, welche mittels CTP bei Schlaganfallverdacht untersucht wurden. 60 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien.

Es konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Ischämie anhand der volumetrischen Größe des Perfusionsdefizites, genauer des *Cerebral Blood Flow* (CBF), als einziger Baseline-Parameter signifikant mit dem finalen Infarktvolumen korreliert (siehe Abbildung 1) und damit anderen Parametern aus der nativen CT, der CTA aber auch der initialen Symptomausprägung (anhand der NIHSS gemessen) überlegen war.

Damit konnte der Stellenwert der CTP im Kleinhirninfarkt untermauert werden, da sie nicht nur die Detektion erleichtert, sondern zudem auch prognostische Informationen enthält, was wiederum zur Therapieentscheidung beitragen kann.

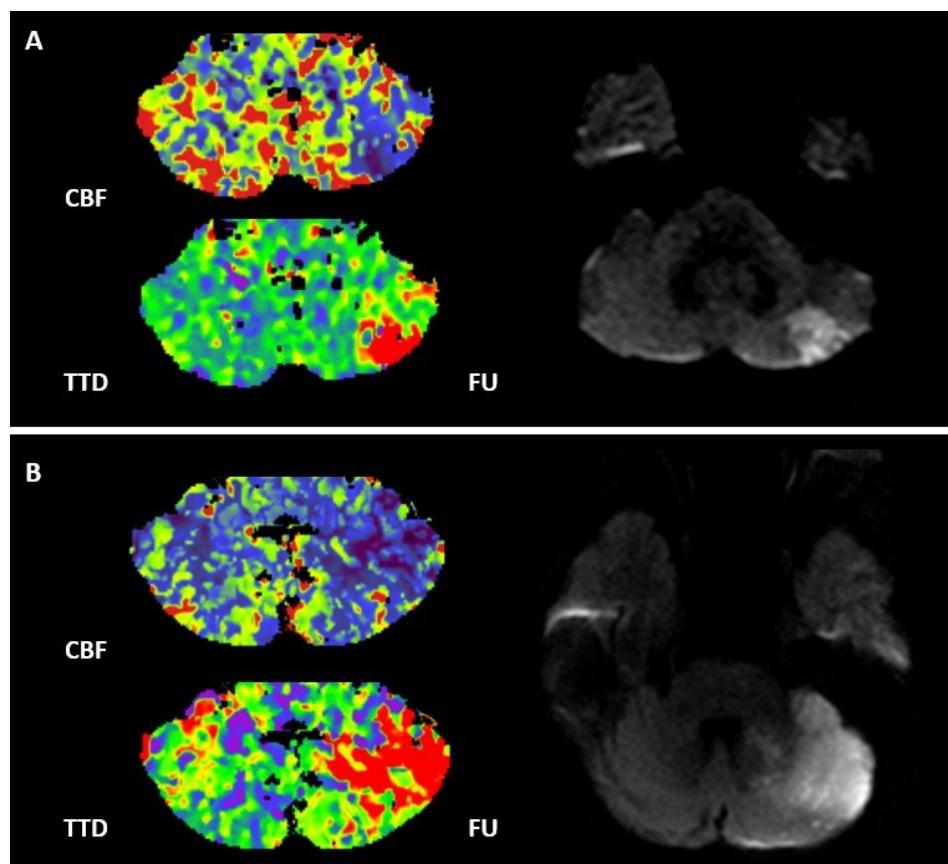


Abbildung 1. Finales Infarktvolumen nach Kleinhirnischämie.

Patient A ist ein 77-jähriger Mann mit einem initialen CBF-Defizitvolumen von 5 ml der linken Kleinhirnhemisphäre. Im Follow-up-MRT (FU) hatte der Patient einen Infarkt im PICA-Stromgebiet mit einem finalen Infarktvolumen von 2 mL. Patient B ist eine 67-jährige Frau mit einem initialen CBF-Defizitvolumen von 21 ml der linken Kleinhirnhemisphäre. Im Follow-up-MRT hatte die Patientin einen Infarkt im PICA- und SCA-Territorium mit einem finalen Infarktvolumen von 22 mL. Beide Patienten erhielten eine IVT. (Abbildung aus Fabritius MP et al. Journal of the American Heart Association 2019¹³)

2.2. Frühzeitige Vorhersage des malignen Kleinhirnödems beim akuten ischämischen Schlaganfall mittels CT Perfusion

Teilprojekt 2: Fabritius MP et al. Stroke 2017¹⁵

Bei Ischämien des Kleinhirns kommt es in ca. 10-40% der Fälle zu einer subakuten Ödementwicklung, welche aufgrund der möglichen Kompression des Hirnstammes für den Patienten lebensbedrohlich ist¹¹. Bezuglich der frühzeitigen Vorhersage dieses sogenannten malignen Kleinhirnödems sind bisher keine prädiktiven Faktoren etabliert. Auch in der CT oder MRT Bildgebung konnten bis dato keine Risikofaktoren identifiziert werden, welche die frühzeitige Triage dieser gefährdeten Patientengruppe ermöglicht.

Ziel dieser Studie war es herauszuarbeiten, ob sich mittels der CTP frühzeitig Patienten erkennen lassen, welche im Verlauf ein malignes Kleinhirnödem entwickeln. Hierfür wurden alle Patienten mit zerebellären Perfusionsdefizit und gesichertem Infarkt im Follow-Up aus einer Kohorte von 2635 Patienten ausgewählt, welche mittels einer CTP bei Schlaganfallverdacht untersucht wurden. 51 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Follow-Up-Bildgebungen wurden anhand einer etablierten 10-Punkte-Skala bezüglich des Auftretens eines zerebellären Ödems untersucht, womit eine Klassifizierung in Patienten mit und ohne malignem Kleinhirnödem erfolgte^{23, 26}. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Ischämie anhand der volumetrischen Größe des Perfusionsdefizites, vor allem des CBF, eine gute Differenzierung der Patienten mit und ohne Ödementwicklung erlaubt (siehe Abbildung 2). Mittels Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen wurde der Cut-Off-Wert mit der stärksten diagnostischen Trennschärfe für das CBF-Perfusionsdefizit ermittelt. Ein Volumen von 22 ml, etwa 40% einer Kleinhirnhemisphäre entsprechend, bot 100% Sensitivität bei 90% Spezifität zur Klassifizierung der Ödementwicklung. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Volumen auch eine Abschätzung des klinischen Outcomes ermöglicht (siehe Abbildung 3). Bei Überschreiten von etwa 20 mL verstarb mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten.

Diese wichtigen Erkenntnisse könnten in Zukunft für eine frühzeitige Triage von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Ödementwicklung genutzt werden. Die

frühzeitige Intervention könnte zur Senkung der Morbidität und Mortalität des malignen Kleinhirnödems in klinischen Studien getestet werden.

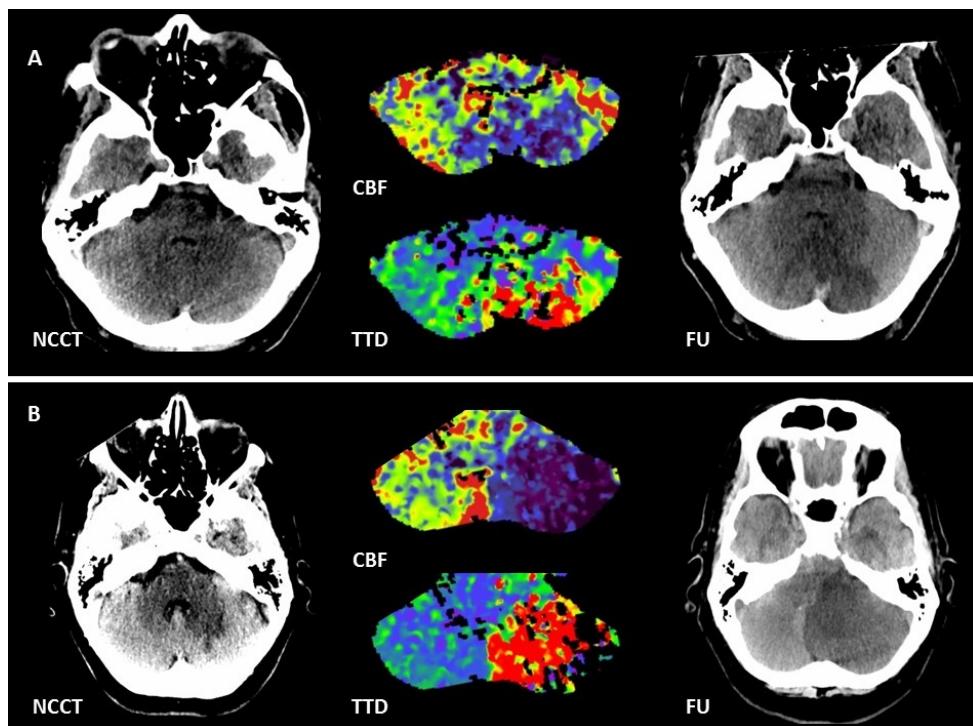


Abbildung 2. Fallbeispiele Malignes Kleinhirnödem als Folge eines zerebellären Schlaganfalls.

Die Patienten A und B wurden beide aufgrund ihrer Schwindelsymptomatik bezüglich einer Ischämie des Kleinhirns untersucht. Bei beiden Patienten zeigte sich ein Perfusionssdefizit im linken PICA-Stromgebiet. In Patient B betrug das Perfusionssdefizit 64 ml, während es bei Patient A nur 18 ml betrug. Im Follow-Up (FU) zeigte sich jeweils eine Infarzierung im PICA-Stromgebiet. Patient B entwickelte hierbei ein malignes Kleinhirnödem mit konsekutiver unterer Einklemmung, an der er verstarb. (Abbildung aus Fabritius MP et al. Stroke 2017¹⁵)

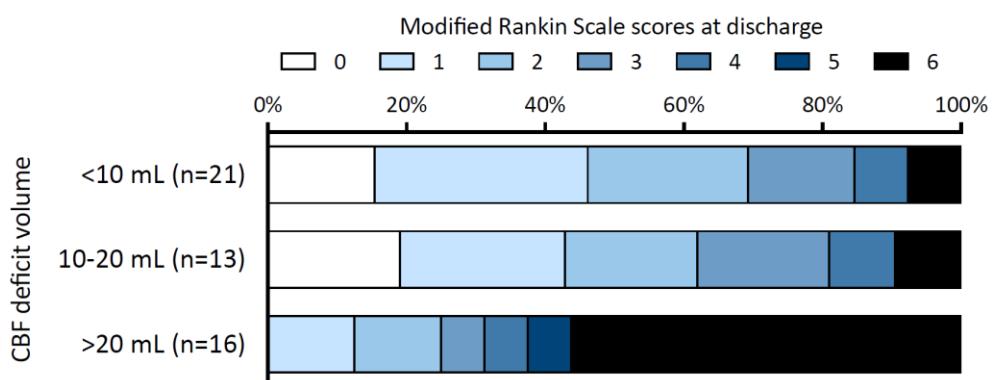


Abbildung 3. Klinisches Outcome stratifiziert nach Größe des zerebellären Perfusionssdefizits.

Die modified Rankin Scale (mRS) reicht von 0 = keine Symptome bis 6 = Tod. (Abbildung aus Fabritius MP et al. Stroke 2017¹⁵)

2.3. Vorhersage des klinischen Outcomes nach Verschluss der A. basilaris mittels CT Perfusion

Teilprojekt 3: Fabritius MP et al. Stroke 2021¹⁶

Der Verschluss der A. basilaris ist aufgrund der häufig assoziierten Hirnstammischämie mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden^{29, 31}. Die optimale Bildgebung und Behandlungsstrategie sind immer noch umstritten und die Prognoseeinschätzung schwierig. Ziel dieser Studie war es den prädiktiven Wert der CTP für das funktionelle Outcome bei Patienten mit Basilarisverschlüssen im Rahmen einer endovaskulären Behandlung zu bestimmen. Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall aufgrund eines Basilarisverschlusses wurden aus einer konsekutiven Kohorte von prospektiv rekrutierten Patienten des Deutschen Schlaganfallregisters (*German Stroke Registry*, NCT03356392) ausgewählt und anhand des klinischen Outcomes nach 90 Tagen in zwei Gruppen aufgeteilt. Ein *Modified Rankin Scale Score (mRS) ≤3* wurde als gutes Outcome gewertet. Der mRS ist eine standardisierte Maßzahl, die das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall beschreibt⁴⁶. Von 49 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erreichten 24 (49,0%) ein gutes Outcome. In multivariaten Analysen waren die volumetrischen Größen der Perfusionsdefizite aller CTP-Karten unabhängige Outcome-Prädiktoren. Das CBF-Defizitvolumen lieferte die beste Leistung hinsichtlich der Vorhersage eines guten klinischen Outcomes und war klinischen Parametern und Bildparametern aus der nativen CT bzw. der CTA überlegen (siehe Abbildung 5).

Zukünftige Studien zur Behandlung des Schlaganfalls bei Basilarisverschluss können von diesen Ergebnissen profitieren und CTP-Parameter bei der Triage von potenziell EVT-fähigen Patienten miteinbeziehen, insbesondere in unklaren oder späten Zeitfenstern.

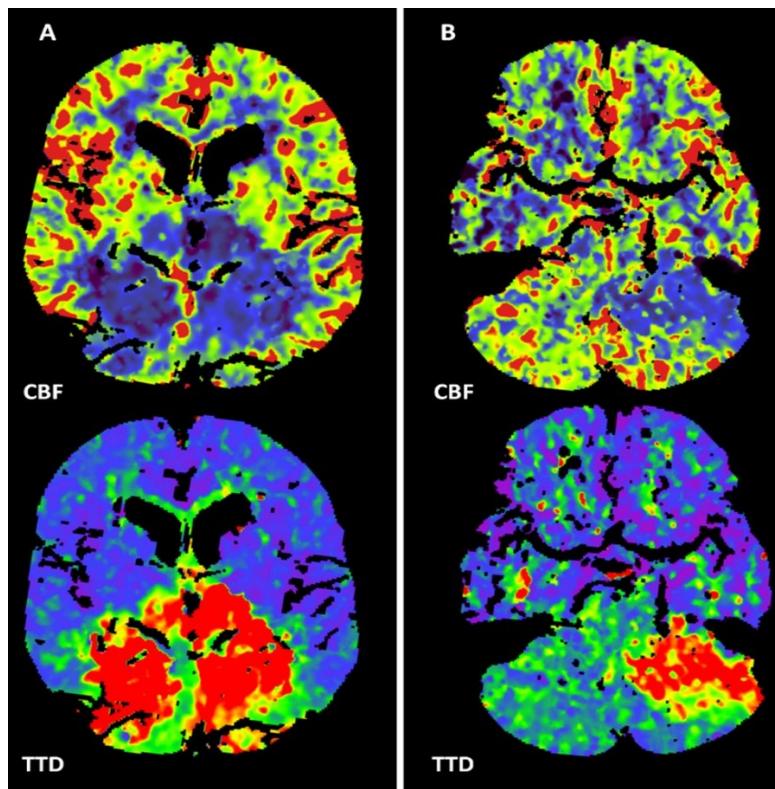


Abbildung 4. Fallbeispiele Perfusionsdefizit bei Basilarisverschluss.

Patient A ist ein 79-jähriger Patient mit einem initialen CBF-Defizitvolumen von 121 ml und einem TTD-Defizitvolumen von 116 ml. Der NIHSS bei Aufnahme war 8, das klinische Outcome nach 90 Tagen schlecht (mRS 4). Patient B ist ein 74-jähriger Patient mit einem initialen CBF-Defizitvolumen von 19 ml und einem TTD-Defizitvolumen von 23 ml. Der NIHSS bei Aufnahme war 5, das klinische Outcome nach 90 Tagen war gut (mRS 0). (Abbildung aus Fabritius MP et al. Stroke 2021¹⁶)

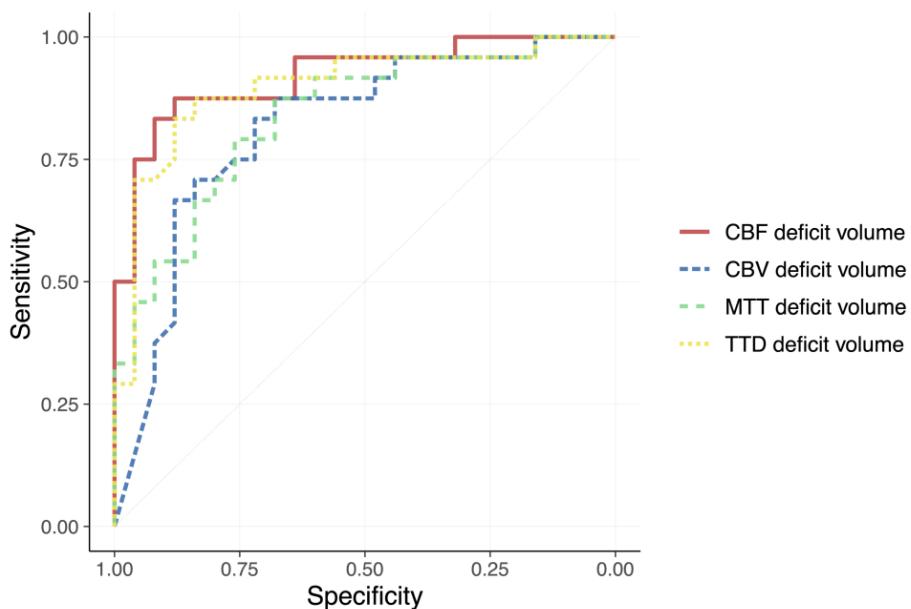


Abbildung 5. ROC-Kurven (Grenzwertoptimierungskurven) für die angegebenen Parameter zur Klassifizierung von Patienten mit guten klinischen Outcome nach 90 Tagen. CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; MTT, mean transit time; TTD, time to drain. (Abbildung aus Fabritius MP et al. Stroke 2021¹⁶)

2.4. Leberfunktionsänderungen nach 99mTc-MAA-Angiographie und ihr prädiktiver Wert hinsichtlich Hepatotoxizität nach SIRT

Teilprojekt 4: Fabritius MP et al. Anticancer Research 2021¹²

Patienten erhalten vor einer SIRT-Behandlung standardmäßig eine Angiographie, um relevante aberrante Gefäße zu erkennen (die zu einer extratumoralen Ablagerung von Mikrosphären führen könnten) und um die Verteilung der Yttrium-90-Mikrosphären mit diagnostischem 99mTc-MAA zu simulieren. Neben dem Ziel, einen möglichen extrahepatischen Shunt zu erkennen und zu quantifizieren, kann das Verhältnis von Tumor- zu Leberdosis genauer bestimmt werden^{20, 24}. In der klinischen Routine an unserem Institut haben wir beobachtet, dass einige Patienten bereits nach der Angiographie mit 99mTc-MAA-Gabe, vor der eigentlichen SIRT, einen vorübergehenden Anstieg der leberspezifischen Enzyme zeigten. Bisher war unklar ob solche Laborwertveränderungen nach vorbereitender Technetium-Angiographie signifikant sind und einen prädiktiven Wert für die Hepatotoxizität nach SIRT haben. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der intraarteriellen Verabreichung von 99mTc-MAA auf die Veränderung von leberspezifischen Laborparametern zu analysieren und zu beurteilen, ob diese Veränderungen mit dem Outcome oder der Hepatotoxizität nach SIRT assoziiert sind. Anhand einer retrospektiven Analyse von 202 Patienten konnte gezeigt werden, dass es nach 99mTc-MAA-Verabreichung zu einem signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten, vorübergehenden Anstieg der Bilirubinwerte kommt, was jedoch keinen prädiktiven Wert für das Outcome oder die Hepatotoxizität nach SIRT hat.

2.5. Validierung eines Random Forest Modells zur Prognoseschätzung nach Radioembolisation mittels einer unabhängigen Kohorte

Teilprojekt 5: Fabritius MP et al. Journal of Clinical Medicine 2021¹⁴

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Therapieergebnisse nach einer SIRT und weil diese teuer und potenziell schädlich ist, spielt eine sorgfältige und individuelle Patientenauswahl eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung. Prognosemodelle, die die Leberfunktion mit einbeziehen, können helfen Patienten zu stratifizieren und die Dosisplanung als auch die Abschätzung des individuellen Risikos unterstützen. In früheren Studien hat unsere Arbeitsgruppe Prognosemodelle entwickelt, die auf prätherapeutischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Primärtumorentität, hepatische Tumorlast, extrahepatische Tumorlast, Bilirubin- und Cholinesterasewerte) einer Kohorte konsekutiver Patienten (n=366) basieren, die am LMU Klinikum (Zentrum 1) eine SIRT erhalten hatten ³². Eine multivariate Cox-Regression identifizierte die Tumorentität, die hepatische Tumorlast, das Vorhandensein von Metastasen und den Ausgangswert der Cholinesterase als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben³². Ein auf Random Survival Forests basierender Ansatz des maschinellen Lernens erweiterte und verfeinerte diese Ergebnisse in einer Folgestudie²². Die prognostische Leistung war ähnlich wie beim Cox-Proportional-Hazards-Modell und zeigte darüber hinaus einen starken prognostischen Wert für die Cholinesterase- und Bilirubin-Ausgangswerte vor der SIRT²². In unserer Studie konnten wir die Ergebnisse der früheren Studien an einer unabhängigen Kohorte von konsekutiven SIRT-Patienten des Universitätsklinikums Magdeburg (Zentrum 2, n=202) erfolgreich validieren. Der Ausgangswert der Cholinesterase war, wie bereits in der LMU Kohorte, die wichtigste Variable für die Überlebensvorhersage (siehe Abbildung 6). Die Resultate der Studie stützen die Hypothese, dass das Überleben nach SIRT entscheidend von der funktionellen Leberreserve abhängt und daher die Ausgangsleberfunktion bei der Patientenauswahl eine wichtige Rolle spielen sollte. Darüber hinaus wurden in der Studie die verschiedenen Prognosemodelle mit unterschiedlichen etablierten Metriken verglichen.

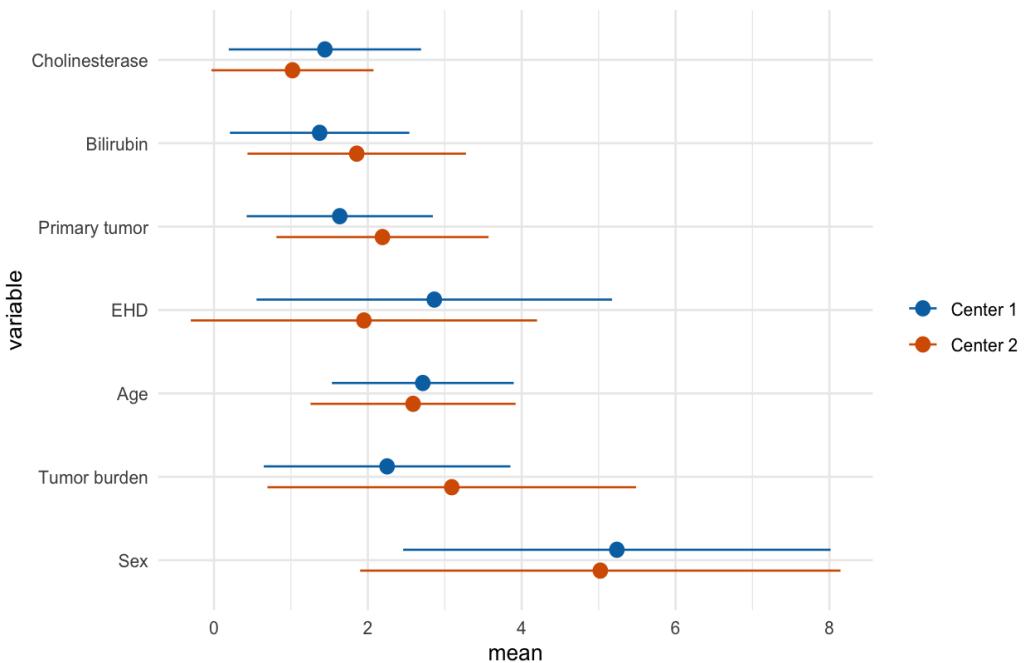


Abbildung 6. Forest-averaged minimal depth.

Die sogenannte *forest-averaged minimal depth* (Punkte) der Ausgangsparameter mit Standardabweichung (Linien) gibt den geschätzten Einfluss einer Variablen auf die Prognose in einem Random Survival Forest Modell an. Kleinere Werte entsprechen einer höheren prognostischen Bedeutung der Variablen. (Abbildung aus Fabritius MP et al. JCM 2021¹⁴)

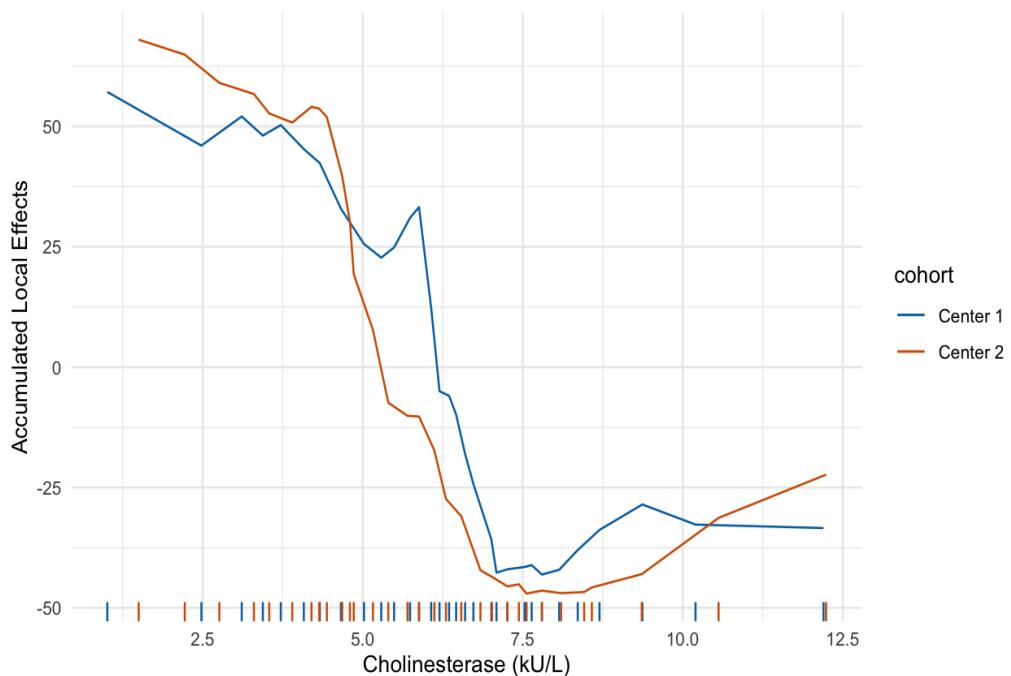


Abbildung 6. Kummulierte lokale Effekte von Cholinesterase.

Kumulierte lokale Effekte dienen der Visualisierung der Auswirkungen einzelner Prädiktorvariablen auf das Überleben. Hohe Cholinesterasewerte sind bei beiden Kohorten mit einer günstigen Prognose verbunden. Cholinesterasewerte unter einem Schwellenwert von 7,5 kU/L zeigen einen starken Anstieg der erwarteten Sterblichkeit für beide Zentren.

(Abbildung aus Fabritius MP et al. JCM 2021¹⁴)

2.6. Einfluss der medikamentösen Prophylaxe auf die strahleninduzierte Lebererkrankung nach SIRT

Teilprojekt 6: Seidensticker M*, Fabritius MP* et al. Cancers 2021 (*geteilte Erstautorenschaft)³⁹

Fortschritte in der REILD-Prophylaxe können dazu beitragen, die tolerierbaren Strahlendosen der Leber zu erhöhen, um das Outcome von Patienten nach SIRT zu verbessern. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der posttherapeutischen REILD-Prophylaxe in einer Kohorte von intensiv vorbehandelten Patientinnen mit Lebermetastasen eines Mammakarzinoms zu evaluieren. Dazu wurden 93 Patientinnen, die zwischen 2007 und 2016 eine SIRT bekamen, retrospektiv analysiert. Alle Patientinnen erhielten eine medikamentöse REILD-Prophylaxe für 8 Wochen nach der SIRT. Ab Januar 2014 wurde die REILD-Prophylaxe von Ursodeoxycholsäure und Prednisolon (Standardprophylaxe, n=59) auf Pentoxifyllin, Ursodeoxycholsäure und niedrig dosiertes niedermolekulares Heparin (modifizierte Prophylaxe, n=34) geändert. Der primäre Endpunkt war die Hepatotoxizität einschließlich der Symptome einer REILD. Die Dosisbelastung des normalen Leberparenchyms war in der modifizierten Gruppe höher als in der Standardprophylaxe-Gruppe. REILD-Ereignisse wurden in der Standardprophylaxe-Gruppe häufiger beobachtet, allerdings ohne Signifikanz (7/59 vs. 1/34). Schwere REILD traten nur in der Standardprophylaxe-Gruppe auf (n=2). Zudem hatte in multivariaten Cox-Regressionsmodellen die modifizierte Prophylaxe einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserer Kohorte. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass eine REILD-Prophylaxe mit Pentoxifyllin, Ursodeoxycholsäure und niedrig dosiertem niedermolekularem Heparin einen unabhängigen positiven Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs zu haben scheint und die Häufigkeit und den Schweregrad von REILD reduzieren kann. Die Ergebnisse dieser Studie sowie pathophysiologische Überlegungen rechtfertigen weitere Untersuchungen zur REILD-Prophylaxe, die vermutlich auf Kombinationen von Antikoagulation und Antiinflammation abzielen, um die Strahlendosis bei der SIRT und damit den Therapieerfolg bei vertretbarer Hepatotoxizität zu steigern.

3. Abkürzungsverzeichnis

99mTc-MAA	Technetium-99m-markiertes makroaggregiertes Albumin
A./Aa.	Arteria/Arteriae
ACA	A. cerebri anterior
AICA	A. inferior anterior cerebelli, nach engl. <i>anterior inferior cerebellar artery</i>
CBF	<i>Cerebral blood flow</i> , Zerebraler Blutfluss
CBV	<i>cerebral blood volume</i> , Zerebrales Blutvolumen
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCT	Craniale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTP	CT-basierte Perfusionsuntersuchung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDR-BT	<i>High-dose-rate-Brachytherapy</i> , Hochdosis-Brachytherapie
ICA	A. carotis interna, nach engl. <i>internal carotid artery</i>
IVT	Intravenöse Thrombolyse
MCA	A. cerebri media, nach engl. <i>middle cerebral artery</i>
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	<i>Mean transit time</i> , mittlere Transitzeit
MWA	Mikrowellenablation
NCC	Nierenzellkarzinom
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PCA	A. cerebri posterior, nach engl. <i>posterior cerebral artery</i>
PICA	A. inferior posterior cerebelli, nach engl. <i>posterior inferior cerebellar artery</i>
RE	Radioembolisation
REILD	<i>radioembolization-induced liver disease</i> , Radioembolisations-induzierte Lebererkrankung
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SCA	A. superior cerebelli, nach engl. <i>superior cerebellar artery</i>
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i> , Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TTD	<i>Time to drain</i>
VA	A. vertebralis, nach engl. <i>vertebral artery</i>

4. Literaturverzeichnis

1. Easl clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236
2. Alsultan AA, van Roekel C, Barentsz MW, Smits MLJ, Kunnen B, Koopman M, et al. Dose-response and dose-toxicity relationships for yttrium-90 glass radioembolization in patients with colorectal cancer liver metastases. *J Nucl Med.* 2021
3. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Anaya DA, et al. Guidelines insights: Hepatobiliary cancers, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:302-310
4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20
5. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: Imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain.* 2011;134:3408-3416
6. Bollwein C, Plate A, Sommer WH, Thierfelder KM, Janssen H, Reiser MF, et al. Diagnostic accuracy of whole-brain ct perfusion in the detection of acute infratentorial infarctions. *Neuroradiology.* 2016;58:1077-1085
7. Braat MN, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MA, Lam MG. Radioembolization-induced liver disease: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:144-152
8. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *The American journal of pathology.* 1954;30:969-977
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009-1018
10. Cheng B, Sethi I, Davisson N, Brandon D, Barron B, Galt J, et al. Yttrium-90 dosimetry and implications on tumour response and survival after radioembolisation of chemo-refractory hepatic metastases from breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2021;42:402-409
11. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol.* 2008;7:951-964
12. Fabritius MP, Hartmann F, Seidensticker R, Pech M, Powerski M, Grosu S, et al. Liver function changes after technetium-99m-macroaggregated albumin administration and their predictive value regarding hepatotoxicity in patients undergoing yttrium-90-radioembolization. *Anticancer research.* 2021;41:437-444
13. Fabritius MP, Reidler P, Froelich MF, Rotkopf LT, Liebig T, Kellert L, et al. Incremental value of computed tomography perfusion for final infarct prediction in acute ischemic cerebellar stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013069
14. Fabritius MP, Seidensticker M, Rueckel J, Heinze C, Pech M, Paprottka KJ, et al. Bi-centric independent validation of outcome prediction after radioembolization of primary and secondary liver cancer. 2021;10:3668
15. Fabritius MP, Thierfelder KM, Meinel FG, Othman AE, Dorn F, Sabel BO, et al. Early imaging prediction of malignant cerebellar edema development in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2017

16. Fabritius MP, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Schwarze V, et al. Computed tomography perfusion deficit volumes predict functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2021;Strokeaha120032924
17. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised dosimetry in radioembolisation for hcc: Impact on clinical outcome and on trial design. *Cancers*. 2020;12:1557
18. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030
19. Group TNloNDaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
20. Hamami ME, Poeppel TD, Muller S, Heusner T, Bockisch A, Hilgard P, et al. Spect/ct with 99mtc-maa in radioembolization with 90y microspheres in patients with hepatocellular cancer. *J Nucl Med*. 2009;50:688-692
21. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of tumor radiation-absorbed dose to survival and response in hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization with (90)y in the sarah study. *Radiology*. 2020;296:673-684
22. Ingrisch M, Schoppe F, Paprottka K, Fabritius M, Strobl FF, De Toni EN, et al. Prediction of (90)y radioembolization outcome from pretherapeutic factors with random survival forests. *J Nucl Med*. 2018;59:769-773
23. Jauss M, Muffelmann B, Krieger D, Zeumer H, Busse O. A computed tomography score for assessment of mass effect in space-occupying cerebellar infarction. *J Neuroimaging*. 2001;11:268-271
24. Jha AK, Zade AA, Rangarajan V, Purandare N, Shah SA, Agrawal A, et al. Comparative analysis of hepatopulmonary shunt obtained from pretherapy 99mtc maa scintigraphy and post-therapy 90y bremsstrahlung imaging in 90y microsphere therapy. *Nucl Med Commun*. 2012;33:486-490
25. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. 2015;372:2296-2306
26. Juttler E, Schweickert S, Ringleb PA, Huttner HB, Kohrmann M, Aschoff A. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: Experience in 56 patients. *Stroke*. 2009;40:3060-3066
27. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1494-1500
28. Kucuk ON, Soydal C, Lacin S, Ozkan E, Bilgic S. Selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 (y-90) microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors. *World J Surg Oncol*. 2011;9:86
29. Liu X, Dai Q, Ye R, Zi W, Liu Y, Wang H, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (best): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:115-122
30. Lövblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2010;52:175-187

31. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10:1002-1014
32. Paprottka KJ, Schoeppe F, Ingrisch M, Rübenthaler J, Sommer NN, De Toni E, et al. Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: A single-center experience in 389 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1185-1193
33. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. Enets consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (nen) and nen of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172-185
34. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110
35. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. 2019;50:e344-e418
36. Ridouani F, Soliman MM, England RW, Hsu M, Moskowitz CS, Doustaly R, et al. Relationship of radiation dose to efficacy of radioembolization of liver metastasis from breast cancer. *Eur J Radiol*. 2021;136:109539
37. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: Description and possible risk factors. *Cancer*. 2008;112:1538-1546
38. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295
39. Seidensticker M, Fabritius MP, Beller J, Seidensticker R, Todica A, Ilhan H, et al. Impact of pharmaceutical prophylaxis on radiation-induced liver disease following radioembolization. 2021;13:1992
40. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schutte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)y-microspheres: Sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:1109-1118
41. Sporns P, Schmidt R, Minnerup J, Dziewas R, Kemmling A, Dittrich R, et al. Computed tomography perfusion improves diagnostic accuracy in acute posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41:242-247
42. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v28-v37
43. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. Esmo consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-1422
44. van der Hoeven EJ, Dankbaar JW, Algra A, Vos JA, Niesten JM, van Seeters T, et al. Additional diagnostic value of computed tomography perfusion for detection of acute ischemic stroke in the posterior circulation. *Stroke*. 2015;46:1113-1115

45. van Seeters T, Biessels GJ, Kappelle LJ, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, Horsch AD, et al. Ct angiography and ct perfusion improve prediction of infarct volume in patients with anterior circulation stroke. *Neuroradiology*. 2016;58:327-337
46. 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
47. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update. 2021;143:e254-e743
48. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv238-iv255
49. Wintermark M, Luby M, Bornstein NM, Demchuk A, Fiehler J, Kudo K, et al. International survey of acute stroke imaging used to make revascularization treatment decisions. *Int J Stroke*. 2015;10:759-762