

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Moderne Computertomographiemethoden zur
Therapieentscheidung und Untersuchung
neuropathophysiologischer Prozesse im akuten ischämischen
Schlaganfall**

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

vorgelegt von
Dr. med. Paul Luca Reidler
(2022)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitende Zusammenfassung.....	4
2.	Hintergründe zur Bildgebung des ischämischen Schlaganfalls.....	6
3.	Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten.....	8
3.1.	Automatisierte Prozesse zur Entscheidungsunterstützung im akuten ischämischen Schlaganfall.....	8
3.1.1.	Klassifikation der Infarktkerngröße anhand der nativ CT.....	8
3.1.2.	Klassifikation der Ischämietopographie und des Infarktkerns anhand der CT Angiographie.....	9
3.1.3.	Automatisierte Detektion von Patient*innen mit Großgefäßverschluss.....	10
3.2.	Betrachtung neuropathophysiologischer Prozesse im akuten ischämischen Schlaganfall.....	11
3.2.1.	Qualitative Analyse der thalamischen Diaschisis.....	11
3.2.2.	Quantitative Analyse der thalamischen Diaschisis.....	13
3.2.3.	Zirkadiane Abhängigkeit der Infarktprogression.....	14
3.3.	Aussagekraft von Bildparametern zur Klassifizierung und Prädiktion klinischer Parameter.....	15
3.3.1.	Zusammenhang zwischen akuter Symptomshöhe und Bildparametern.....	15
3.3.2.	Prädiktion des klinischen Outcomes bei Verschlüssen der Arteria basilaris.....	16
4.	Abkürzungsverzeichnis.....	17
5.	Literaturverzeichnis.....	18
6.	Publikationsverzeichnis.....	21
7.	Danksagung.....	25

1. Einleitende Zusammenfassung

In der dargelegten kumulativen Habilitation werden moderne Methoden der Computertomographie (CT) zur erweiterten Diagnostik im akuten ischämischen Schlaganfall vorgestellt. Diese Methoden erlauben es, diagnostische Parameter zur Therapieentscheidung zu nutzen und neuropathophysiologische Prozesse des menschlichen Gehirns während des Schlaganfalls zu untersuchen. Die dargestellten Arbeiten bieten Erkenntnisse, welche praktische Herausforderungen in der klinischen Situation beleuchten und zukünftige Weichenstellungen für die Versorgung von Schlaganfallpatient*innen unterstützen.

Das Kapitel 3.1. (Teilprojekt 1) widmet sich der Untersuchung automatisierter Prozesse für die CT zur Hilfestellung im Rahmen einer leitliniengerechten Schlaganfalltherapie. In der klinischen Praxis stehen die einfach verfügbare native CT und CT Angiographie (CTA) sowie die strahlenintensive und zeitaufwendige CT Perfusion (CTP) zur Verfügung. Letztere erlaubt die Bestimmung kritischer Parameter wie Ischämieausdehnung, Größe des unwiederbringlich geschädigten Infarktkerns sowie Anteil des potentiell zu rettenden Hirnvolumens. In den entsprechenden Studien wurden softwarebasierte Auswertungsverfahren genutzt, um zusätzliche Informationen aus nativ CT- und CTA-Daten zu gewinnen. Es gelang so bereits mittels nativer CT-Daten, die Größe des Infarktkerns mit beachtlicher Trennschärfe zu klassifizieren. Obwohl CTA-Daten in der klinischen Situation fast ausschließlich zur Gefäßdarstellung dienen, konnten mittels erweiterter Analyse zusätzliche Gewebeinformationen errechnet werden, welche eine exzellente Übereinstimmung mit CTP-Daten aufzeigten und sogar die automatisierte Detektion kleiner Ischämien ermöglichten. Die untersuchten Verfahren zeigen somit ein hohes Potential, das Bildgebungsprotokoll sowie die Auswertungszeit zu reduzieren, und präsentieren Wege für eine erweiterte Schlaganfalldiagnostik an den zahlreichen Zentren ohne verfügbare CT Perfusion.

Das Kapitel 3.2. (Teilprojekt 2) beschäftigt sich mit der Betrachtung von neuropathophysiologischen Prozessen durch multiparametrische CT-Methoden. Neben der primären Ischämie kann die resultierende Störung funktioneller Verbindungen zu einer Hypoperfusion in räumlich getrennten Arealen führen. Mittels der CTP können diese sogenannten *Diaschisis* (altgr.: „geschockt“) - Phänomene in der Akutphase untersucht werden. So wurde das Auftreten der ipsilateralen Thalamusdiaschisis als Perfusionsminderung visuell erfasst und bei etwa 20% der Schlaganfälle der vorderen Zirkulation nachgewiesen. Weitere quantitative Analysen zeigten einen von der Ischämiegröße abhängigen Grad der Hypoperfusion und konnten so den bisher vorwiegend binär geprägten Begriff der Diaschisis in ein Spektrum überführen. Da der Thalamus über die hintere Zirkulation versorgt wird, helfen die dargelegten Untersuchungen zusätzlich, die ipsilaterale Thalamusdiaschisis in der Akutsituation nicht als Ischämie eines anderen Gefäßgebiets fehlzudeuten.

Weitere Beobachtungen zielten auf die Untersuchung zeitlicher bzw. zirkadianer Effekte auf die Infarktprogression. So konnte mittels der Zeit seit Symptombeginn und der in der CTP bestimmten Infarktkerngröße bei Aufnahme im Krankenhaus retrospektiv die Geschwindigkeit des Infarktwachstums bestimmt werden. In einer komplexen Analyse mit Daten aus mehreren Zentren wurden so signifikant größere Infarktvolumina bzw. ein schnelleres Infarktwachstum bei Patient*innen mit Schlaganfall zur Nachtzeit im Vergleich zur Tagzeit nachgewiesen. Dieses Ergebnis stellt eine kritische Information für das Design klinischer Studien dar, insbesondere bei der Erprobung von neuroprotektiven Medikamenten, welche das Infarktwachstum verlangsamen sollen.

Das Kapitel 3.3. (Teilprojekt 3) betrachtet Zusammenhänge verschiedener Bildgebungsparameter zur akuten klinischen Symptomschwere und zum klinischen Outcome nach Therapie. Neben der radiologischen Diagnostik stellt auch der Grad der klinischen Symptomschwere ein Kriterium im Rahmen einer leitliniengerechten Therapie bei Schlaganfällen der vorderen Zirkulation dar. Um eine zeitaufwändige klinische Untersuchung zu umgehen, wurden verschiedene Bildparameter für die Klassifikation der Symptomschwere beim akuten Schlaganfall der vorderen Zirkulation untersucht, wobei sich nur eine eingeschränkte Nutzbarkeit darstellte. Die Ergebnisse unterstreichen somit den Wert der Synthese aus klinischer und bildgebender Untersuchung. In einer weiteren retrospektiven Auswertung konnte der hohe prädiktive Wert verschiedener CTP-Parameter für das posttherapeutische Outcome bei Verschlüssen der A. basilaris dargestellt werden. Diese Verschlüsse gehen mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität einher, da kritische Areale wie der Hirnstamm betroffen sein können. Während sich die Thrombektomie als effektivste Therapieoption für Gefäßverschlüsse der vorderen Zirkulation über zahlreiche randomisierte Studien etabliert hat, fehlen klare Empfehlungen für die Thrombektomie bei Verschlüssen der hinteren Strombahn. In der Schlussfolgerung bieten sich die genannten Methoden zur Erarbeitung spezifischer Einschlusskriterien für zukünftige Studien an, um wirksame Therapieformen für Verschlüsse der A. basilaris zu erarbeiten.

2. Hintergründe zur Bildgebung des ischämischen Schlaganfalls

Weltweit ist der akute ischämische Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen für Behinderung und Mortalität.^{11, 51} Ursächlich sind thrombotische Verschlüsse der arteriellen hirnversorgenden Zirkulation, die zu einer entsprechenden Gewebeischämie führen. Die Minderversorgung von Neuronen mit Sauerstoff führt unmittelbar zu einer Störung der neuronalen Funktion und des zellulären Gleichgewichts mit resultierender Ödembildung. Der Zelltod, also der eigentliche Infarkt tritt rapide, jedoch mit gewisser Verzögerung ein. Zusätzlich kann dieser durch eine Mindestperfusion über Kollateralgefäße weiter hinausgezögert werden.⁵⁰ Das Missverhältnis zwischen Infarkt- und Ischämieareal wird als *Penumbra* bezeichnet und gibt das Gewebevolumen wieder, welches durch eine rekanalisierende Therapie, also eine Therapie die den Gefäßverschluss aufhebt, vor dem Untergang bewahrt werden kann.³³

Über lange Zeit stand die medikamentöse intravenöse Thrombolyse (IVT) als einzige Therapieoption zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls zur Verfügung. Hierbei werden Medikamente appliziert, welche den Thrombus auflösen sollen. In randomisierten Studien zeigte sich im 4,5h-Zeitfenster eine Effektivität der IVT mit einer number needed to treat (NNT) von 10–19.¹⁴

Nach mehreren Negativstudien konnten durch verbesserte Materialtechnik und bildgebender Patient*innenselektion 2015 mehrere randomisierte Studien eine überwältigende Effektivität der endovaskulären Thrombektomie (EVT) für Patient*innen mit proximalen Verschlüssen der hirnversorgenden Zirkulation innerhalb eines 6h-Zeitfensters zeigen.^{8, 20, 25, 38, 47} Zwei weitere bahnbrechende Studien konnten eine Effektivität der EVT sogar bis zu 24h nach Symptombeginn für Patient*innen mit speziellen Perfusionsprofilen nachweisen.^{2, 35} Die NNT für die EVT betrug in diesen Studien überragende 2–4.^{3, 22, 35}

Es gilt hervorzuheben, dass sämtliche Positiv-Studien zur EVT bildgebende Parameter als Einschlusskriterien heranzogen.²² Hierbei wurde die überwiegende Anzahl der Patient*innen nach Bildgebung mittels CT eingeschlossen, welche eine höhere Verbreitung und Akzeptanz gegenüber der Magnetresonanztomographie in der Notsituation genießt.⁵² Als übergreifende Modalität bietet die CT drei Hauptverfahren für die Bildgebung des Schlaganfalls in der Akutsituation.

Erstens die native CT, welche in Bezug auf den Schlaganfall ödematos veränderte bzw. demarkierte Infarktareale nachweisen kann und zum Ausschluss einer Blutung als Kontraindikation für eine IVT dient.³⁴ Als wichtigster Bildparameter der nativ CT-Daten gilt der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), welcher visuell bestimmt werden kann. Dieser schätzt über eine Bewertung von 10 definierten Regionen die Größe des demarkierten Infarktes ab.⁶ Aufgrund der weiten und schnellen Verfügbarkeit der nativ CT lässt sich der ASPECTS einfach in den klinischen Workflow integrieren,

allerdings ist seine Nutzung in der klinischen situation durch eine hohe Interreader-Variabilität eingeschränkt und für die Entscheidungsfindung im Einzelfall daher problematisch.¹⁸

Zweitens die CTA, welche innerhalb einer einzelnen Akquisition nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel eine Kontrastierung und somit Untersuchung der arteriellen hirnversorgenden Strombahn ermöglicht. Außerdem erreicht die CTA eine frühe Gewebeperfusion, wodurch eine zusätzliche Infarktabschätzung gelingt.⁴⁰ Auch das Ausmaß leptomeningealer Kollateralgefäß kann abgeschätzt werden, die für eine Restperfusion des ischämischen Areals sorgen und einen kritischen Faktor für das Infarktwachstum darstellen.^{31, 39} Mehrere zeitverzögerte Bildakquisitionen erlauben als mehrphasische CTA (in der Regel drei Phasen) nach einer einzigen Kontrastmittelgabe die verbesserte Abschätzung der Gefäßkollateralisierung.³⁰ Trotz der einfachen Verwendung nutzten lediglich zwei der großen EVT Studien die CTA über eine einfache Gefäßdarstellung hinaus.^{20, 25}

Drittens steht die CTP zur Verfügung, welche über zahlreiche (bei modernen Scannern meist 32) sequentielle Bildakquisitionen die Zeitreihenanalyse von Dichtewerten während intravenöser Kontrastmittelgabe ermöglicht. Hieraus werden zahlreiche Parameter der Gewebeperfusion, z.B. cerebraler Blutfluss (CBF), cerebrales Blutvolumen (CBV) oder Time-to-Peak (TTP), für jedes Voxel bestimmt.⁴ Über softwaregestützte Analyse dienen diese Parameter wiederum der Errechnung von Volumina der Gesamtischämie, des Infarktkerns und der Penumbra.⁵ Abgesehen von möglichen Untersuchungsartefakten bietet die softwarebasierte CTP-Auswertung also ein nutzerunabhängiges Verfahren, das eine einheitliche Anwendung etablierter Schwellenwerte erlaubt. Nachteilig stehen eine global gesehen eingeschränkte Verfügbarkeit sowie hohe Strahlenbelastung und ein hoher Zeitaufwand für Akquise und Auswertung der CTP gegenüber.^{29, 52} Besondere Wichtigkeit erlangte die CTP nach den positiven Ergebnissen der DAWN³⁵- und DEFUSE 3³- Studien, welche eine überwältigende Effektivität der EVT im Zeitfenster von 6–24h bzw. 6–16h zeigten. Hierbei wurden Patient*innen mit ausreichend kleinem Infarktkern sowie großem Missverhältnis zwischen Infarktkern und Penumbra, also einem günstigen Perfusionsprofil, eingeschlossen. Analog zeigte eine Studie nach Einschluss über CTP-Kriterien auch eine Effektivität für die IVT im Zeitfenster bis 9h.²⁸ Aufgrund der genannten Ergebnisse vollzog sich in der Fachwelt der Paradigmenwechsel vom Zeit- zum Gewebefenster, was die Rolle der CTP weiter unterstreicht.^{1, 23, 37}

In der klinischen Praxis werden Radiolog*innen so vor die Herausforderung gestellt, eine Vielzahl an diffizilen Parametern in kürzester Zeit zu erheben. Wie erwähnt stehen aufwändige aussagekräftige oder einfach verfügbare, jedoch mit Unsicherheiten behaftete Methoden zur Verfügung. Insbesondere für nativ CT und CTA bieten computerbasierte Analysemethoden die Möglichkeit, Auswertungen zu vereinheitlichen und deren Aussagekraft zu erhöhen. Als zukünftiges Ziel gilt es, Bildgebungsprotokolle in der Notfallsituation so kurz wie möglich zu halten, um Zeitverlust zu vermeiden und einen schnellen Therapiebeginn zu ermöglichen.²¹

3. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

- 3.1. Automatisierte Prozesse zur Entscheidungsunterstützung im akuten ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation

3.1.1. Klassifikation der Infarktkerngröße anhand der nativ CT

Reidler P, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Puhr-Westerheide D, Dorn F, Forkert ND, Kemmling A, Kunz WG. Attenuation Changes in ASPECTS Regions: A Surrogate for CT Perfusion-based Ischemic Core in Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2019 May.

Die DAWN- und DEFUSE 3-Studien etablierten die CTP oder Perfusions-MRT als notwendige diagnostische Methoden zur leitliniengerechten EVT bei Schlaganfall der vorderen Zirkulation nach 6h.^{2, 35, 37} Dem steht eine nur eingeschränkte Verfügbarkeit dieser Methoden in Schlaganfallzentren sowie ein erhöhter Zeitaufwand entgegen. Die Techniken der nativen CT und CTA hingegen sind weitreichend und schnell verfügbar.⁵³

In einer ersten Studie⁴⁶ wurde die Aussagekraft von automatisch gemessenen Dichtewerten in der nativen CT zur Klassifizierung von Arealen mit CTP-definiertem Infarktkern untersucht. In einer Testkohorte von 79 Patient*innen wurden die Dichtewerte der 10 topographischen Regionen des Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in Hounsfield Units (HU) vermessen. Hierfür wurden die Bilddaten mittels Software regional nach einem vorgefertigten Atlas automatisch segmentiert und die regionalen HU für jede Hemisphäre errechnet.⁹ Anschließend wurden diese Werte für jede Region gegenüber der kontralateralen gesunden Hemisphäre als relative HU (rHU) normiert und zusätzlich alle regionalen Werte zu einem gewichteten „composite rHU ASPECTS“ zusammengeführt.

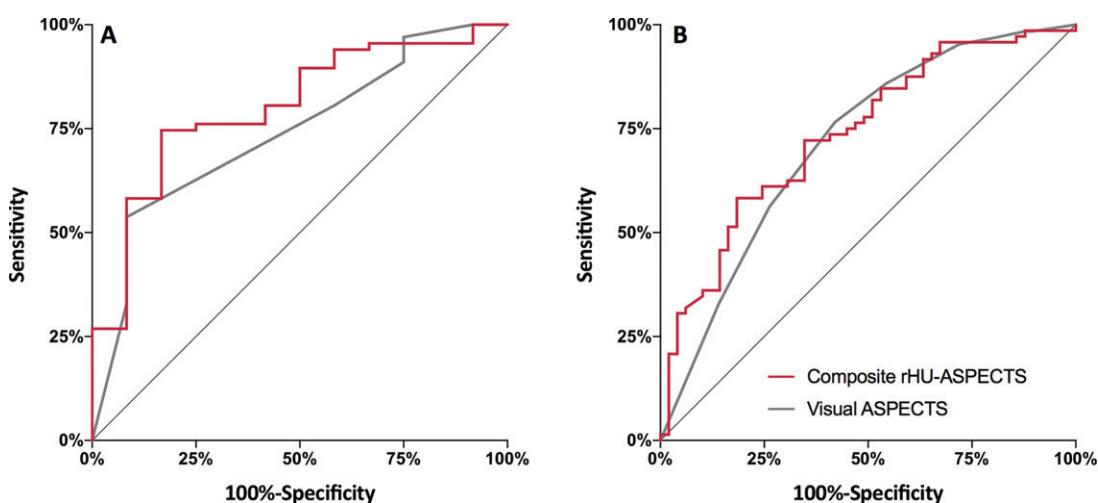


Abbildung 1 (aus [46]). Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven für die Klassifikation des CTP-Selektionskriteriums Infarktkern ≤ 70 mL durch composite rHU ASPECTS (rot) und visuellen ASPECTS (grau) in der Testkohorte (A) und Validierungskohorte (B). Abk.: ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score, rHU, relative Hounsfield Units.

Insbesondere im Bereich der Basalganglien konnten die errechneten rHU Werte eine beachtliche Klassifikation des regionalen Infarktkerns erreichen (Area under the curve [AUC]: 0.70 und 0.77). Der „composite rHU ASPECTS“ wurde in der Testkohorte und einer zusätzlichen Validierungskohorte von 121 Patient*innen hinsichtlich der Performance zur Bestimmung des Leitlinienkriteriums CTP Infarktkern $\leq 70\text{mL}$ untersucht.³⁷ Der „composite ASPECTS“ zeigte eine Sensitivität/Spezifität von 74%/82% in der Testkohorte und von 55%/84% in der Validierungskohorte (AUC: 0.78 und 0.73). Das Konzept CTP-Kriterien anhand der einfacher und schneller verfügbaren nativen CT mit einem nutzer*innenunabhängigen Verfahren zu definieren, stellt den besonderen Wert dieser Studie dar.

3.1.2. Klassifikation der Ischämietopographie und des Infarktkerns anhand der CT Angiographie

Reidler P, Puhr-Westerheide D, Rotkopf L, Fabritius MP, Feil K, Kellert L, Tiedt S, Rémi J, Liebig T, Kunz WG. Cerebral Attenuation on Single-phase CT Angiography Source Images: Automated Ischemia Detection and Morphologic Outcome Prediction after Thrombectomy in Patients with Ischemic Stroke. PLoS One. 2020 Aug.

Dieselbe Methodik wendeten wir in einer zweiten Studie auf CTA-Daten an.⁴³ Die zeitdefinierte arterielle Kontrastierungsphase der CTA erlaubt die genaue Untersuchung der hirnversorgenden Halsgefäße und der intrakraniellen Zirkulation.

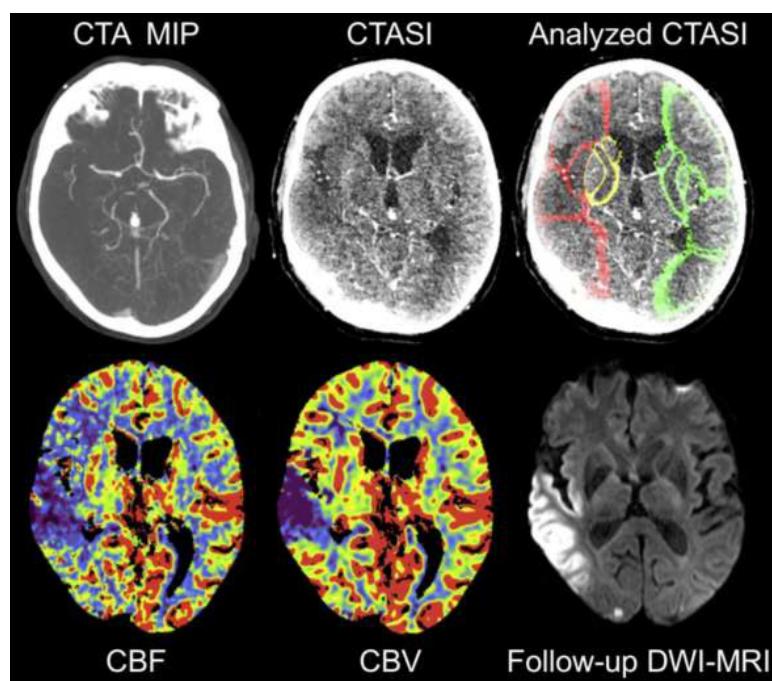


Abbildung 2 (aus [43]). Die CTA MIP zeigt einen proximalen M1-Verschluss auf der rechten Seite mit CBF- und CBV-Defizit in der CTP. Die Farben der analysierten CTASI-Daten zeigen eine Verringerung der regionalen HU-Werte im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre an. Abk.: CTA*SI, CT-Angiographie*source images; MIP, maximum intensity projection; CTP, CT-Perfusion; CBF, cerebraler Blutfluss; CBV, cerebrales Blutvolumen; DWI, diffusionsgewichtete Bildgebung; M1, M1-Segment der Arteria cerebri media; HU, Hounsfield units.

Bisher weitgehend unbeachtet findet jedoch auch eine frühe Kontrastmittelanreicherung des Gehirnparenchyms statt, entsprechend einer CTP mit einem einzigen Zeitpunkt. In der nach ASPECTS-Regionen gegliederten Untersuchung konnten wir zeigen, dass die CTA-Dichtewerte der betroffenen Hemisphäre signifikant kleiner als auf der nicht betroffenen Hemisphäre sind. Die Trennschärfe der gemessenen Werte erlaubte in den meisten Regionen eine verbesserte Klassifikation des CTP-definierten Infarktkerns im Vergleich zu Messungen im nativen CT, zeigte jedoch vor allem eine deutliche Übereinstimmung mit dem hochsensitiven CBF (AUC: 0.72–0.99). Dieser Parameter wird auf CTP-Karten häufig zur initialen Detektion eines Schlaganfalls genutzt, v.a. bei visuell schwer auffindbaren Gefäßverschlüssen und fehlender Demarkierung im nativen CT. Über die betroffene Hemisphäre gemittelte Werte erreichten eine beachtliche Korrelation mit dem Ischämiegesamtvolumen (Pearson Koeffizient: -0.661, $p<0.001$). Zusätzlich wurde eine höhere Übereinstimmung der automatisierten gegenüber der visuellen Analyse von CTA-Daten mit dem Goldstandard der CTP nachgewiesen. Im Rückschluss implizierte dies eine hohe Sensitivität für CTA Dichtewerte zur Definierung der Ischämiediagnose.

3.1.3. Automatisierte Detektion von Patient*innen mit Großgefäßverschluss

Reidler P, Stueckelschweiger L, Puhr-Westerheide D, Feil K, Kellert L, Dimitriadis K, Tiedt S, Herzberg M, Rémi J, Liebig T, Fabritius MP, Kunz WG. Performance of automated attenuation measurements at identifying large vessel occlusion stroke on ct angiography. *Clinical Neuroradiology*. 2020 Sep.

Die Hypothese aus der voranstehenden Arbeit wurde in einer dritten Studie analysiert⁴⁴, welche neben Patient*innen mit proximalem Gefäßverschluss der hirnversorgenden Zirkulation auch Patient*innen einschloss, die aufgrund eines Schlaganfallverdachts untersucht wurden, jedoch keine Ischämie aufwiesen. In der Gesamtgruppe von 145 Patient*innen zeigten verschiedene aus regionalen Messwerten zusammengefasste Parameter eine hohe Sensitivität in der Detektion von proximalen Gefäßverschlüssen (AUC: 0.95–0.98). Hierbei wurden Werte verwendet, die als a priori-Information die Lateralität des Schlaganfalls verwendeten, sowie auch völlig von der betroffenen Seite unabhängige Werte. Für distale Verschlüsse wurden die Informationen aus klassischerweise hierbei betroffenen Regionen zu weiteren Parametern zusammengefasst. Die Trennschärfe bei distalen Verschlüssen war weiterhin beachtlich, jedoch kleiner (AUC: 0.82–0.92). In Anbetracht der teils sehr niedrigen visuellen Detektionsrate von Gefäßverschlüssen⁷ kann diese Methode zur sicheren Diagnosestellung und Therapieindikation beitragen, v.a. an Institutionen ohne CTP-Kapazitäten. Zusätzlich kann durch den hohen negativ-prädiktiven Wert von bis zu 0.99 der sichere Ausschluss einer Ischämie erfolgen und somit unnötige zusätzliche Untersuchungen vermieden werden.

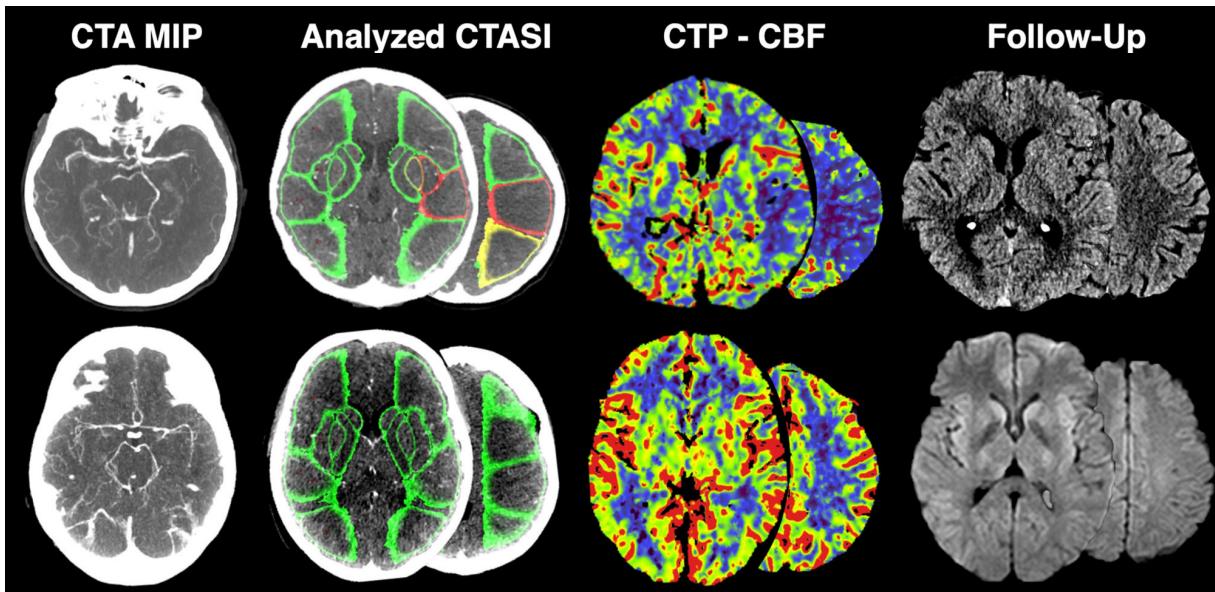


Abbildung 3 (modifiziert aus [44]). Oben: Patient mit linksseitiger Okklusion des proximalen M2-Segments. Analysierte CTASI zeigen Dichteminderungen in wenigen Regionen des M2-Gebiets. Die Follow-up-CT zeigt nach erfolgreicher Thrombektomie eine leichte Unschärfe des Inselbandes. Unten: Patient mit rechter Hemihypästhesie. Analysierte CTASI zeigen auf beiden Hemisphären die gleiche DichteVerteilung. In der CTP ist keine Hypoperfusion zu sehen. Follow-up-MRT zeigt keinen Infarkt. Abk.: CTA*SI, CT-Angiographie*source images; MIP, maximum intensity projection; CTP, CT-Perfusion; CBF, cerebraler Blutfluss; M2, M2-Segment der Arteria cerebri media; MRT, Magnetresonanztomographie.

3.2. Betrachtung neuropathophysiologischer Prozesse im akuten ischämischen Schlaganfall

3.2.1. Qualitative Analyse der thalamischen Diaschisis

Reidler P*, Thierfelder KM* (geteilte Erstautorenschaft), Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, Wollenweber FA, Duering M, Kunz WG. *Thalamic diaschisis in acute ischemic stroke: Occurrence, perfusion characteristics, and impact on outcome.* **Stroke.** 2018 Apr.

Die cerebrale Ischämie im Rahmen eines Schlaganfalls verursacht eine lokale neuronale Dysfunktion, welche sich klinisch durch einschlägige Symptome wie Hemiparese oder Dysarthrie bemerkbar macht. Zusätzlich stört diese Dysfunktion die Kommunikation verschiedener über Fasertrakte verbundener Hirnregionen. Der Begriff der Diaschisis (altgr.: geschockt) bezeichnet solch eine neuronale strukturelle, metabolische oder funktionelle Störung, welche durch einen örtlich entfernten neuronalen Schaden hervorgerufen wird.¹⁰ Bei der Ischämie der vorderen Zirkulation treten u.a. die gekreuzte Kleinhirndiaschisis und die ipsilaterale Thalamusdiaschisis (ITD) auf.²⁶ Beide Phänomene sind seit langem bekannt und wurden historisch v.a. mittels nuklearmedizinischer Methoden in der subakuten Phase nach Schlaganfall nachgewiesen.¹³

Das Aufkommen der modernen CTP erlaubt es, Diaschisisphänomene in der unmittelbaren akuten Phase des Schlaganfalls zu untersuchen. So kann die ITD als nicht-ischämische Minderperfusion des

Thalamus während des Schlaganfalls der vorderen Zirkulation mittels der CTP detektiert werden, obwohl der Thalamus eigentlich regelrecht durch die hintere Zirkulation versorgt wird.⁴⁸

In einer umfassenden Arbeit⁴⁵ wurde eine Kohorte von 124 Patient*innen mit Schlaganfall der vorderen Zirkulation hinsichtlich des Auftretens der ITD und assoziierter Faktoren untersucht. Als Referenz wurde hier die visuelle Detektierbarkeit der ITD auf CTP-Karten durch geschulte Radiolog*innen verwendet. Eine echte Ischämie des Thalamus wurde durch fehlenden Infarktnachweis in der Kontrollbildgebung ausgeschlossen. ITD trat in ca. 20% der Fälle auf und verursachte v.a. eine Reduktion des thalamischen CBF. Insbesondere bei großen Infarkten und Infarkten mit Beteiligung der eng mit dem Thalamus verschalteten Basalganglien konnte die ITD beobachtet werden. In einer multivariaten Regressionsanalyse konnte die ITD keinen unabhängigen Einfluss auf das 90-Tage-Outcome zeigen. Für Radiolog*innen ist die Kenntnis dieser Phänomene wichtig, um sie nicht als zusätzliche Ischämie in einem anderen Stromgebiet fehlzudeuten. In dem Artikel warfen wir zusätzlich die Frage auf, ob die Hypoperfusion des Thalamus eine Verfälschung der automatisiert gemessenen CTP-Volumina verursachen und so Therapieentscheidungen im erweiterten Zeitfenster beeinflussen könnte.

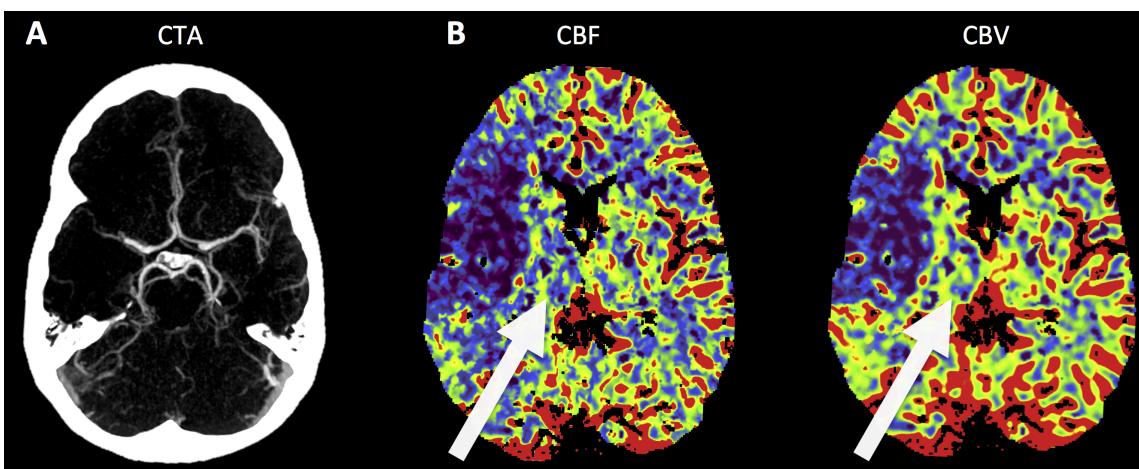


Abbildung 4 (modifiziert aus [48]). Beispiel der Thalamusdiaschisis (A) Vollständige Okklusion des rechten M1-Segments in der CTA. Es ist kein Verschluss der hinteren Zirkulation erkennbar. (B) Hypoperfusion des MCA-Territoriums auf CBF- und CBV-Karten sowie Hypoperfusion des ipsilateralen Thalamus entsprechend einer ipsilateralen Thalamusdiaschisis (weiße Pfeile). Abk.: CTA, CT Angiographie; CBF, cerebraler Blutfluss; CBV, cerebrales Blutvolumen; M1, M1-Segment der MCA=Arteria cerebri media.

3.2.2. Quantitative Analyse der thalamischen Diaschisis

Reidler P, Mueller F, Stueckelschweiger L, Feil K, Kellert L, Fabritius MP, Liebig T, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Kunz WG. Diaschisis revisited: Quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke. *NeuroImage: Clinical*. 2020 Jun.

In einem Folgeprojekt wurden genauere Perfusionscharakteristika der ITD untersucht.⁴² Bei 99 Patient*innen wurden retrospektiv mittels einer region of interest (ROI)-Analyse verschiedene Perfusionsparameter des zum Schlaganfall ipsilateralen und kontralateralen Thalamus erhoben. Die Analyse erlaubte eine differenziertere Betrachtung der nicht-ischämischen Hypoperfusion über eine einfache visuelle Detektierbarkeit hinaus. Im Vergleich mit dem kontralateralen Thalamus, zeigte der ipsilaterale Thalamus ein kontinuierliches Spektrum der Perfusionsreduktion, welches signifikant mit dem Gesamtischämievolumen und dem Infarktkernvolumen korrelierte. Explorativ konnte ein topographischer Zusammenhang mit der Ischämie des Nucleus lentiformis nachgewiesen werden, der anatomisch zahlreiche Verbindungen mit dem Thalamus aufweist.³⁶ Verglichen mit den Grenzwerten verschiedener Software zur CTP-Auswertung erscheint anhand unserer Messergebnisse eine relevante Fehlklassifikation der ITD als Infarktkern in der klinischen Praxis unwahrscheinlich. Die Überführung des Diaschisisphänomens von einer bisher vorwiegend binären Betrachtung zu einer kontinuierlichen Graduierung in Zusammenhang mit der Ischämiegröße stellt ein besonderes Merkmal der Studie dar.

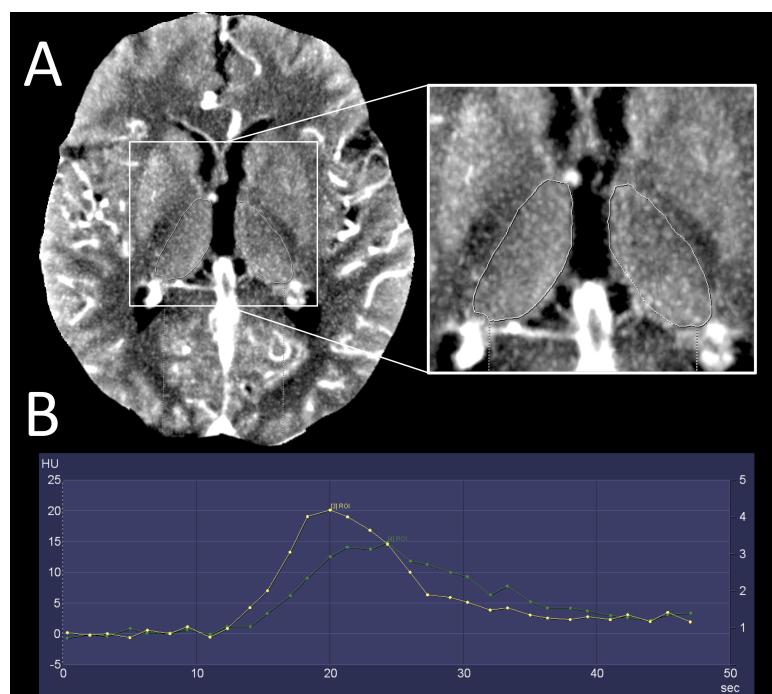


Abbildung 5 (aus [42]). Perfusionsmessung des Thalamus in der CTP-Bildgebung. (A) Beispielhafte manuelle Segmentierung beider Thalami bei einem Patienten mit M1-Verschluss. Rechts: vergrößerte Ansicht der Segmentierungsgrenzen (weiß). (B) Abgeleitete Zeitkurven der Thalamusperfusion ipsilateral des Infarktes (grün) und kontralateral (gelb). Abk.: CTP, CT Perfusion; M1, M1-Segment der Arteria cerebri media.

3.2.3. Zirkadiane Abhängigkeit der Infarktprogression

Reidler P*, **Brehm A*** (geteilte Erstautorenschaft), **Sporns P**, **Burbano VG**, **Stueckelschweiger L**, **Liebig T**, **Psychogios MN**, **Ricke J**, **Dimitriadis K**, **Dichgans M**, **Kunz WG**, **Tiedt S**. *Circadian rhythm of ischemic core progression in human stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2021 May.

Die Pathophysiologie der Ischämie und Infarktbildung selbst ist bisher nur unvollständig verstanden, es gilt jedoch das Infarktvolumen für das beste klinische Outcome so gering wie möglich zu halten. Um das Infarktwachstum zu verlangsamen, sollen zukünftig neuroprotektive Medikamente zum Einsatz kommen, die während des Transportes in eine Klinik mit EVT-Kapazitäten verabreicht werden können. In einer wegweisenden randomisierten Studie von Hill et al. in *Lancet* wurde das Medikament Nerinetid untersucht, welches Schlaganfallpatient*innen vor EVT verabreicht wurde. In der Gesamtgruppe konnte jedoch keine Wirksamkeit gegenüber Placebo nachgewiesen werden.²⁴ Ein möglicher Grund für das Negativergebnis wurde in einer in *Nature* veröffentlichten Studie beleuchtet, die zirkadiane Effekte auf das Infarktwachstum und die Wirksamkeit neuroprotektiver Agenzien nachweisen konnte. Mäuse zeigten hier in der inaktiven Tagzeit größere Infarkte als in der aktiven Nachtzeit. Verabreichte neuroprotektive Agenzien waren nur während der inaktiven Phase effektiv.¹⁵

Wir konnten in einer multizentrischen Kohorte von 583 Patient*innen, die gemeinsam mit dem Universitätsspital Basel, Uniklinik Hamburg-Eppendorf und Göttingen erhoben wurde, zirkadiane Effekte beim Menschen untersuchen.⁴¹ In Korrelation zum errechneten Symptombeginn zeigten Patient*innen mit nächtlichem Schlaganfall größere CTP-definierte Infarktkerne als bei Schlaganfällen zur Tageszeit (Median: 40.2 ml vs. 33.8 ml). Eine entsprechende sinusoidale Regression, korrigiert für die vergangene Zeit seit Symptombeginn und vaskuläre Kollateralisierung, zeigte ebenfalls einen starken Trend mit Infarktmaximum bei Beginn um etwa 23 Uhr. Betrachtet man die inverse Rhythmus im Vergleich zu Nagetieren, ergeben sich also zum Tiermodell übereinstimmende Ergebnisse. Das Wissen um ein schnelleres Infarktwachstum zur Nachtzeit ist hochrelevant für die medizinische Versorgung und die Konzipierung zukünftiger Studien zur Neuroprotektion.

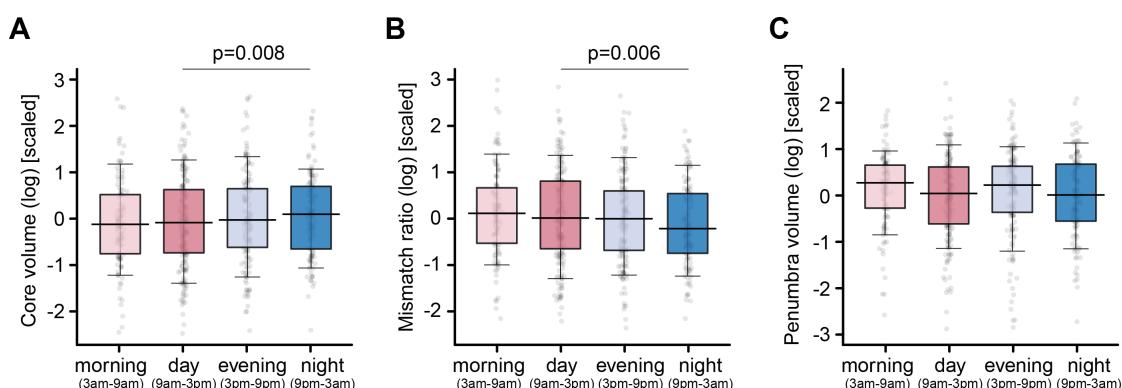


Abbildung 6 (aus [41]). Zirkadiane Rhythmus des Infarktkerns beim ischämischen Schlaganfall. Bei Beginn zur Nachtzeit finden sich größere Infarktkernvolumina (A) und ein geringeres Mismatch (B), jedoch keine signifikanten Unterschiede im Penumbrovolumen (C).

3.3. Aussagekraft von Bildparametern zur Klassifizierung und Prädiktion klinischer Parameter

3.3.1. Zusammenhang zwischen akuter Symptomschwere und Bildparametern

Stueckelschweiger L, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Fabritius MP, Mueller F, Kellert L, Maurus S, Grosu S, Rueckel J, Herzberg M, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Reidler P. Decomposing acute symptom severity in large vessel occlusion stroke: Association with multiparametric CT imaging and clinical parameters. Frontiers in Neurology. 2021 Mar.

Neben den etablierten Parametern zur Therapieentscheidung wie etwa CTP-Volumina gehören auch Maße für die klinische Symptomschwere eines Schlaganfalls gemessen auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zu den entscheidenden Kriterien für eine leitliniengerechte Therapie.³⁷ Die genauen Zusammenhänge zwischen der stattfindenden Ischämie und der klinischen Symptomschwere waren bisher nur unvollständig oder an historischen Kohorten untersucht worden.^{17, 19} In unserer Studie hierzu versuchten wir unter Einbeziehung zahlreicher Bildgebungsparameter, ein möglichst genaues Bild des ischämischen Prozesses nachzuzeichnen. Hierzu erhoben wir zahlreiche Parameter inklusive Infarktkern- und Ischämiegesamtvolume, Gefäßkollateralisierung sowie Verschlussausmaß anhand des Clot Burden Score.³² Ein Prädefiniertes Regressionsmodell wurde in einer Kohorte von 142 Patient*innen untersucht.⁴⁹ Wir konnten darstellen, dass v.a. das Ischämiegesamtvolume und das Verschlussausmaß die einflussreichsten Faktoren für die klinische Symptomschwere darstellen. Für die klinische Praxis bedeutet dies v.a., dass eine schwere Symptomatik nicht mit einem größeren und nicht mehr therapierbaren Infarktkern einhergeht, sondern dass gerade schwer betroffene Patient*innen von einer zügigen Therapie profitieren können. Um die aufwendige Erhebung des NIHSS zu umgehen, testeten wir die Performance des Ischämiegesamtvolumens und des Verschlussausmaßes zur Bestimmung verschiedener NIHSS-Grenzwerte. Hierbei konnte nur eine eingeschränkte klinische Nutzbarkeit nachgewiesen werden (AUC: 0,66–0,81), was die Wichtigkeit der Integration von klinischer und bildgebender Untersuchung beim akuten Schlaganfall unterstreicht.

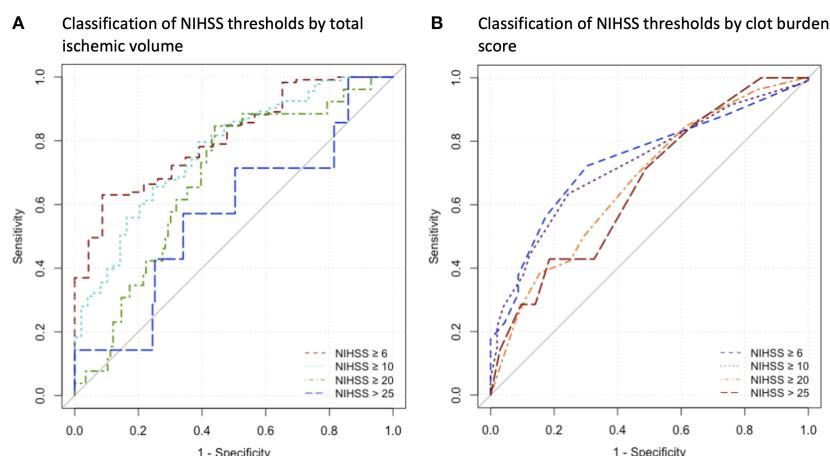


Abbildung 7 (aus [49]). Receiver operating characteristics-Kurven für (A) Klassifikation von NIHSS-Grenzwerten durch das CTP-Gesamtischämievolumen, (B) Klassifikation von NIHSS-Grenzwerten durch den Clot Burden Score. Abk.: NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

3.3.2. Prädiktion des klinischen Outcomes bei Verschlüssen der Arteria basilaris.

Fabritius MP, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Schwarze V, Stueckelschweiger L, Ricke J, Liebig T, Kellert L, Feil K, Dimitriadiis K, Kunz WG, Reidler P. CT perfusion deficit volumes predict functional outcome in patients with basilar artery occlusion. Stroke. 2021 May.

Während die EVT für Verschlüsse der vorderen Zirkulation eine etablierte Therapiemethode darstellt, konnte man für Verschlüsse der hinteren Zirkulation bisher keine Überlegenheit nachweisen. Die randomisierte BEST-Studie untersuchte die Verwendung der EVT bei Verschlüssen der A. basilaris (basilar artery occlusion [BAO]), welche mit höchster Mortalität und Morbidität einhergehen.²⁷ Hier wurden Patient*innen mit Verschluss der A. basilaris ohne anderweitige einschlägige Selektionsparameter randomisiert. Betrachtet man die erfolgreiche Patient*innenselektion bei Verschlüssen der vorderen Zirkulation im erweiterten Zeitfenster, erschien die Möglichkeiten der erweiterten Bildgebung im Fall der BAO ungenutzt.

Um dies zu untersuchen, werteten wir eine retrospektive Kohorte von 49 Patient*innen mit BAO aus.¹⁶ Es wurden verschiedene Ischämievolumen manuell segmentiert sowie visuelle Scores auf nativ CT und CTA erhoben und hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft für ein gutes Patient*innenscore nach EVT untersucht. Patient*innen mit schlechtem Outcome wiesen ein signifikant höheres CTP-Infarktvolumen auf verschiedenen Parameterkarten auf. Die Ischämievolumina zeigten hier eine beachtliche prädiktive Performance mit besseren Werten als traditionelle visuelle Scores. Die beste Trennschärfe für eine Vorhersage des Outcomes erlaubte das Defizitvolumen des cerebralen Blutflusses mit einer Sensitivität/Spezifität von 88%/88%. Dies ist ein äußerst wichtiges Ergebnis, um bei zukünftigen randomisierten Studien eine effektive Patient*innenselektion anzuwenden und Therapiemöglichkeiten bei diesem äußerst schweren Krankheitsbild zu etablieren. Die große Relevanz dieser Arbeit machte ein simultan publiziertes Editorial in *Stroke* deutlich.¹²

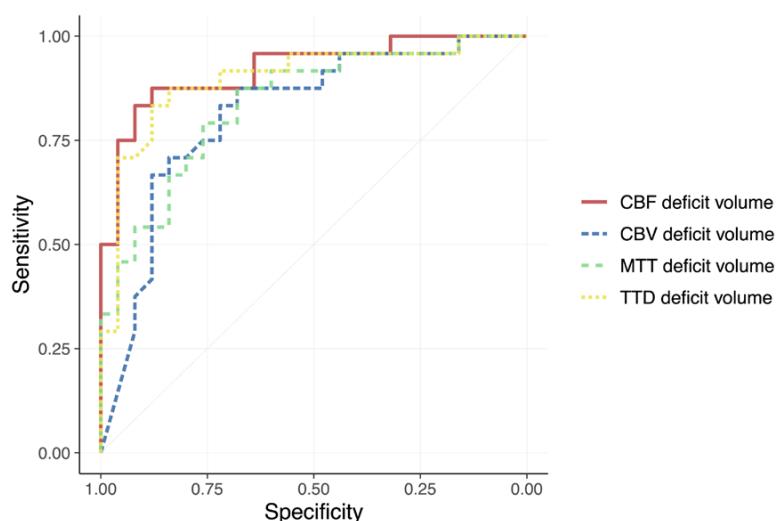


Abbildung 8 (aus [16]). Receiver operating characteristics-Kurven für die Klassifikation eines negativen klinischen Outcomes. Abk.: CBF, cerebraler Blutfluss; CBV, cerebrales Blutvolumen; MTT, mean transit time; TTD, time to drain.

4. Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	area under the curve
BAO	basilar artery occlusion
CBF	cerebraler Blutfluss
CBV	cerebrales Blutvolumen
CT	Computertomographie
CTA	CT Angiographie
CTASI	CTA source images
CTP	CT Perfusion
DWI	diffusion weighted imaging
EVT	endovaskuläre Thrombektomie
HU	Hounsfield Unit
ITD	ipsilaterale Thalamusdiaschisis
IVT	intravenöse Thrombolyse
MRI	magnetic resonance imaging
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NNT	number needed to treat
rHU	relative Hounsfield Unit
TTP	Time-to-peak

5. Literaturverzeichnis

1. Albers GW. Late window paradox. *Stroke*. 2018;
2. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (defuse 3). *Int J Stroke*. 2017;12:896-905;
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-718;
4. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, perfusion ct-overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:52-62;
5. Austein F, Riedel C, Kerby T, Meyne J, Binder A, Lindner T, et al. Comparison of perfusion ct software to predict the final infarct volume after thrombectomy. *Stroke*. 2016;
6. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674;
7. Becks MJ, Manniesing R, Vister J, Pegge SAH, Steens SCA, van Dijk EJ, et al. Brain ct perfusion improves intracranial vessel occlusion detection on ct angiography. *J Neuroradiol*. 2019;46:124-129;
8. 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;
9. Busch K, Aulmann K, Ditt H, Knaub K, Fiehler J, Flottmann F, et al. Evaluaton of a clinical prototype software for rapid automated display and density measurement of aspects regions on ct images (abstract 50th meeting german society of neuroradiology). *Clin Neuroradiol*. 2015;25 Suppl 1:1-93;
10. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: Past, present, future. *Brain*. 2014;137:2408-2422;
11. Collaborators GBDLRoS, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379:2429-2437;
12. Cooper JB, Kamal H, Dakay KB. Is it time to revisit perfusion imaging for basilar occlusion? *Stroke*. 2021;STROKEAHA121034638;
13. De Reuck J, Decoo D, Lemahieu I, Strijckmans K, Goethals P, Van Maele G. Ipsilateral thalamic diaschisis after middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci*. 1995;134:130-135;
14. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. 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. *The Lancet*. 2014;384:1929-1935;
15. Esposito E, Li W, E TM, Park JH, Sencan I, Guo S, et al. Potential circadian effects on translational failure for neuroprotection. *Nature*. 2020;582:395-398;
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. Fanou EM, Knight J, Aviv RI, Hojjat SP, Symons SP, Zhang L, et al. Effect of collaterals on clinical presentation, baseline imaging, complications, and outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:2285-2291;
18. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, Poppe AY, Daneault N, Durocher AP, et al. Early ct changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology*. 2016;87:249-256;

19. Furlanis G, Ajcevic M, Stragapede L, Lugnan C, Ridolfi M, Caruso P, et al. Ischemic volume and neurological deficit: Correlation of computed tomography perfusion with the national institutes of health stroke scale score in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:2200-2207
20. 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
21. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, et al. Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: Results from the swift prime randomized controlled trial. *Radiology.* 2016;279:888-897
22. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-1731
23. Hill MD, Goyal M, Demchuk AM, Fisher M. Ischemic stroke tissue-window in the new era of endovascular treatment. *Stroke.* 2015;46:2332-2334
24. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (escape-na1): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395:878-887
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. *N Engl J Med.* 2015;372:2296-2306
26. Kunz WG, Sommer WH, Hohne C, Fabritius MP, Schuler F, Dorn F, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: Impact on morphologic and functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:3615-3624
27. 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. *The Lancet Neurology.* 2020;19:115-122
28. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med.* 2019;380:1795-1803
29. Manniesing R, Oei MT, van Ginneken B, Prokop M. Quantitative dose dependency analysis of whole-brain ct perfusion imaging. *Radiology.* 2016;278:190-197
30. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase ct angiography: A new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology.* 2015;275:510-520
31. Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TW, et al. Regional leptomeningeal score on ct angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1640-1645
32. Mokin M, Levy EI, Siddiqui AH, Goyal M, Nogueira RG, Yavagal DR, et al. Association of clot burden score with radiographic and clinical outcomes following solitaire stent retriever thrombectomy: Analysis of the swift prime trial. *J Neurointerv Surg.* 2017;9:929-932
33. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke.* 2006;37:1771-1777
34. Nael K, Sakai Y, Khatri P, Prestigiacomo CJ, Puig J, Vagal A. Imaging-based selection for endovascular treatment in stroke. *Radiographics.* 2019;39:1696-1713
35. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21
36. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet.* 2014;384:523-531

37. 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. *Stroke*. 2019;50:e344-e418
38. 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
39. Puhr-Westerheide D, Tiedt S, Rotkopf LT, Herzberg M, Reidler P, Fabritius MP, et al. Clinical and imaging parameters associated with hyperacute infarction growth in large vessel occlusion stroke. *Stroke*. 2019;50:2799-2804
40. Pulli B, Schaefer PW, Hakimelahi R, Chaudhry ZA, Lev MH, Hirsch JA, et al. Acute ischemic stroke: Infarct core estimation on ct angiography source images depends on ct angiography protocol. *Radiology*. 2012;262:593-604
41. Reidler P, Brehm A, Sporns PB, Burbano VG, Stueckelschweiger L, Broocks G, et al. Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021
42. Reidler P, Mueller F, Stueckelschweiger L, Feil K, Kellert L, Fabritius MP, et al. Diaschisis revisited: Quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke. *Neuroimage Clin*. 2020;27:102329
43. Reidler P, Puhr-Westerheide D, Rotkopf L, Fabritius MP, Feil K, Kellert L, et al. Cerebral attenuation on single-phase ct angiography source images: Automated ischemia detection and morphologic outcome prediction after thrombectomy in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2020;15:e0236956
44. Reidler P, Stueckelschweiger L, Puhr-Westerheide D, Feil K, Kellert L, Dimitriadis K, et al. Performance of automated attenuation measurements at identifying large vessel occlusion stroke on ct angiography. *Clin Neuroradiol*. 2020
45. Reidler P, Thierfelder KM, Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, et al. Thalamic diaschisis in acute ischemic stroke: Occurrence, perfusion characteristics, and impact on outcome. *Stroke*. 2018;49:931-937
46. Reidler P, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Puhr-Westerheide D, Dorn F, et al. Attenuation changes in aspects regions: A surrogate for ct perfusion-based ischemic core in acute ischemic stroke. *Radiology*. 2019;291:451-458
47. 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
48. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003;34:2264-2278
49. Stueckelschweiger L, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Fabritius MP, Mueller F, Kellert L, et al. Decomposing acute symptom severity in large vessel occlusion stroke: Association with multiparametric ct imaging and clinical parameters. *Front Neurol*. 2021;12:651387
50. von Kummer R, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology*. 2017;59:545-553
51. Weber R, Reimann G, Weimar C, Winkler A, Berger K, Nordmeyer H, et al. Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9:79-84
52. 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
53. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J-P, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Annals of Neurology*. 2002;51:417-432

6. Publikationsverzeichnis

6.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Fabritius MP, Wölfer TA, Herzberg M, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Geyer T, Curta A, Kellert L, Küpper C, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Zimmermann H*, **Reidler P*** (geteilte Erstautorenschaft). Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul.
2. **Reidler P***, Brehm A* (geteilte Erstautorenschaft), Sporns P, Burbano VG, Stueckelschweiger L, Liebig T, Psychogios MN, Ricke J, Dimitriadis K, Dichgans M, Kunz WG, Tiedt S. Circadian rhythm of ischemic core progression in human stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2021 May.
3. Fabritius MP, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Schwarze V, Stueckelschweiger L, Ricke J, Liebig T, Kellert L, Feil K, Dimitriadis K, Kunz WG, **Reidler P**. CT perfusion deficit volumes predict functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke*. 2021 May.
4. Stueckelschweiger L, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Fabritius MP, Mueller F, Kellert L, Maurus S, Grosu S, Rueckel J, Herzberg M, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, **Reidler P**. Decomposing acute symptom severity in large vessel occlusion stroke: Association with multiparametric CT imaging and clinical parameters. *Frontiers in Neurology*. 2021 Mar.
5. **Reidler P**, Stueckelschweiger L, Puhr-Westerheide D, Feil K, Kellert L, Dimitriadis K, Tiedt S, Herzberg M, Rémi J, Liebig T, Fabritius MP, Kunz WG. Performance of automated attenuation measurements at identifying large vessel occlusion stroke on ct angiography. *Clinical Neuroradiology*. 2020 Sep.
6. **Reidler P**, Puhr-Westerheide D, Rotkopf L, Fabritius MP, Feil K, Kellert L, Tiedt S, Rémi J, Liebig T, Kunz WG. Cerebral Attenuation on Single-phase CT Angiography Source Images: Automated Ischemia Detection and Morphologic Outcome Prediction after Thrombectomy in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2020 Aug.
7. **Reidler P**, Mueller F, Stueckelschweiger L, Feil K, Kellert L, Fabritius MP, Liebig T, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Kunz WG. Diaschisis revisited: Quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke. *NeuroImage: Clinical*. 2020 Jun.
8. **Reidler P**, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Puhr-Westerheide D, Dorn F, Forkert ND, Kemmling A, Kunz WG. Attenuation Changes in ASPECTS Regions: A Surrogate for CT Perfusion-based Ischemic Core in Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2019 May.
9. **Reidler P***, Thierfelder KM* (geteilte Erstautorenschaft), Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, Wollenweber FA, Duering M, Kunz WG. Thalamic diaschisis in acute ischemic stroke: Occurrence, perfusion characteristics, and impact on outcome. *Stroke*. 2018 Apr.

6.2. Originalarbeiten als Koautor

1. Puhr-Westerheide D, Froelich MF, Solyanik O, Gresser E, **Reidler P**, Fabritius MP, Klein M, Dimitriadis K, Ricke J, Cyran CC, Kunz WG, Kazmierczak PM. Cost-effectiveness of short-protocol emergency brain MRI after negative non-contrast CT for minor stroke detection. *European Radiology*. 2021 Aug 28.
2. Herzberg M, Scherling K, Stahl R, Tiedt S, Wollenweber FA, Küpper C, Feik K, Forbrig R, Patzig M, Kellert L, Kunz WG, **Reidler P**, Zimmermann H, Liebig T, Dieterich M, Dorn F. Late thrombectomy in clinical practice: retrospective application of DAWN/DEFUSE3 criteria within the German Stroke Registry. *Clinical Neuroradiology*. 2021 April.
3. Feil K, Rémi J, Küpper C, Herzberg M, Dorn F, Kunz WG, **Reidler P**, Levin J, Hüttemann K, Tiedt S, Heidger W, Müller K, Thunstedt DC, Dabitz R, Müller R, Pfefferkorn T, Hamann GF, Liebig T, Dieterich M, Kellert L. Inter-hospital transfer for mechanical thrombectomy within the supraregional stroke network NEVAS. *Journal of Neurology*. 2021 Feb.
4. Rueckel J, **Reidler P**, Fink N, Sperl J, Geyer T, Fabritius MP, Ricke J, Ingrisch M, Sabel BO. Artificial intelligence assistance improves reporting efficiency of thoracic aortic aneurysm CT follow-up. *European Journal of Radiology*. 2021 Jan.
5. Geyer T, Clevert DA, Schwarz S, **Reidler P**, Gassenmaier S, Knösel T, Rübenthaler J, Schwarze V, Armbruster M. Diagnostic Value of CEUS Prompting Liver Biopsy: Histopathological Correlation of Hepatic Lesions with Ambiguous Imaging Characteristics. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec.
6. Rotkopf LT, Tiedt S, Puhr-Westerheide D, Herzberg M, **Reidler P**, Kellert L, Feil K, Thierfelder KM, Dorn F, Liebig T, Wollenweber FA, Kunz WG. Ischemic Core Volume Combined with the Relative Perfusion Ratio for Stroke Outcome Prediction after Endovascular Thrombectomy. *Journal of Neuroimaging*. 2020 May.
7. Feil K, **Reidler P**, Kunz WG, Küpper C, Heinrich J, Laub C, Müller K, Vöglein J, Liebig T, Dieterich M, Kellert L. Addressing a real-life problem: treatment with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients with an extended time window beyond 4.5 h based on computed tomography perfusion imaging. *European Journal of Neurology*. 2020 Jan.
8. Fabritius MP, **Reidler P**, Froelich MF, Rotkopf LT, Liebig T, Kellert L, Feil K, Tiedt S, Kazmierczak PM, Thierfelder KM, Puhr-Westerheide D, Kunz WG. Incremental value of computed tomography perfusion for final infarct prediction in acute ischemic cerebellar stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Nov.
9. Puhr-Westerheide D, Tiedt S, Rotkopf LT, Herzberg M, **Reidler P**, Fabritius MP, Kazmierczak PM, Kellert L, Feil K, Thierfelder KM, Dorn F, Liebig T, Wollenweber FA, Kunz WG. Clinical and imaging parameters associated with hyperacute infarction growth in large vessel occlusion stroke. *Stroke*. 2019 Oct.
10. Froelich MF, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Kellert L, Tiedt S, Sommer WH, Wollenweber FA, Dorn F, Liebig T, **Reidler P**, Kunz WG. Impact of collateral filling delay on the development of subacute complications after acute ischemic stroke. *Clinical Neuroradiology*. 2019 Jun.
11. Lee YY, **Reidler P**, Jelinek H, Lee YS, Zhou Y, Hambly BD, McCabe J, Matthews S, Ke H, Assareh H, McLachlan CS. Electrocardiogram derived QRS duration associations with elevated central aortic systolic pressure (CASP) in a rural Australian population. *Clin Hypertens*. 2016 Feb.

6.3. Sonstige Veröffentlichungen

1. **Reidler P**, Kunz WG. Reader response: BOLD cerebrovascular reactivity as a novel marker for crossed cerebellar diaschisis. *Neurology*. 2019 Jul.

7. Danksagung

Allen voran möchte ich PD Dr. Wolfgang G. Kunz in seiner Rolle als wissenschaftlicher Mentor und Wegbereiter danken. Ohne seine Unterstützung wäre diese Habilitationsarbeit nicht möglich gewesen. Sein Optimismus und seine Freude an wissenschaftlichen Herausforderungen sowie seine beispiellose Fachkenntnis bildeten das Fundament der dargelegten Projekte. Die langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit empfand ich stets als unschätzbar wertvolles Privileg.

Desweiteren danke ich unserem Klinikdirektor Prof. Dr. Jens Ricke für die vertrauensvolle Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit sowie auch unserem ehemaligen Institutedirektor Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser für die Förderung zu Beginn meiner ärztlichen Tätigkeit.

Für die große Hilfe und die Kooperation innerhalb unserer Forschungsgruppe gilt mein Dank Dr. Matthias Fabritius sowie Dr. Daniel Puhr-Westerheide, deren unermüdlichen Einsatz für Klinik und Forschung ich hochachtungsvoll bewundere. Hervorheben möchte ich ebenfalls die großartigen Leistungen von Lena Stückelschweiger, Franziska Müller und Lukas Rotkopf, die im Rahmen ihrer Promotion oder als studentische Hilfskraft einen unentbehrlichen Beitrag zu zahlreichen Projekten lieferten.

Mit großer Dankbarkeit blicke ich auf die Kollaboration mit dem Institut für Schlaganfall und Demenzforschung, mit dem Institut für Neuroradiologie sowie mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie. Hierfür möchte ich insbesondere Dr. Steffen Tiedt, PhD, PD Dr. Konstantinos Dimitriadis, Prof. Dr. Thomas Liebig, PD Dr. Katharina Feil, Prof. Dr. Jan Remi und Prof. Dr. Lars Kellert danken.

Auch meinen ehemaligen Wegbegleiter*innen möchte ich danken. Hierzu zählen Prof. Dr. Kolja Thierfelder, dessen Unterstützung bei der Aufnahme in die Arbeitsgruppe einen Grundstein meiner bisherigen Laufbahn gelegt hat, sowie Dr. Daniel Keeser und Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner, die mich im Rahmen meiner Promotion für die wissenschaftliche Arbeit begeistern konnten.

Der medizinischen Fakultät gilt mein Dank für die Aufnahme in das Förderprogramm für Forschung und Lehre (FöFoLe).

Allen Kolleginnen und Kollegen unserer Klinik danke ich für die exzellente Zusammenarbeit während der letzten Jahre.

Für Verständnis und Beistand gilt meine höchste und liebevolle Anerkennung sowie Dankbarkeit meiner Partnerin Alexandra Hylla. Herzlichst möchte ich mich auch bei allen Mitgliedern unserer beider Familien und bei unseren Freunden für die Begleitung auf meinem bisherigen Weg bedanken. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für Ihre bedingungslose Wertschätzung und Unterstützung.