

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Wissenschaftliche Analyse des klinischen Nutzens verschiedener Bildgebungsmodalitäten
in der Notfall- und Intensivmedizin**

Habilitationsschrift

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

vorgelegt von

Dr. med. Daniel Fabio Puhr-Westerheide
aus München

2023

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	4
2. Einleitende Zusammenfassung	5
3. Thoraxbildgebung bei Intensivpatienten	9
3.1. Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen auf der Intensivstation durch die Anwendung eines strukturierten Indikationskatalogs – Teilprojekt 1	9
3.2. Risikostratifizierung der Notwendigkeit einer ECMO Therapie bei COVID-19 Intensivpatienten durch den Einsatz quantitativer Parameter aus der CT Thorax bei Krankenhausaufnahme – Teilprojekt 2	11
3.3. Der klinische SOFA Score ist den aus der CT Thorax Bildgebung gewonnen Parametern überlegen für die Vorhersage der Krankenhausmortalität bei COVID-19 ARDS Patienten – Teilprojekt 3	13
4. Klinischer Nutzen und Kosteneffektivität der CT und MRT-Bildgebung bei akutem ischämischen Schlaganfall	15
4.1. Mit dem Infarktwachstum assoziierte klinische und bildgebende Parameter beim ischämischen Schlaganfall mit Großgefäßverschluss – Teilprojekt 4	15
4.2. Kosteneffektivität eines Notfall MRT-Kurzprotokolls nach unauffälliger CCT zur Detektion von leichten Schlaganfällen – Teilprojekt 5	17
5. Abkürzungsverzeichnis	20
6. Verzeichnis der Originalarbeiten	21
7. Literaturverzeichnis	22

1. Vorwort

In der Notfall- und Intensivmedizin ist die radiologische Bildgebung oft das Schlüsselement für die schnelle Einleitung der korrekten Therapie ^{7,18,29}. Die unkomplizierte und prompt verfügbare Bildgebung birgt im klinischen Alltag dagegen auch das Risiko einer Überdiagnostik, die im Falle der Röntgendiagnostik zu einer erhöhten Strahlenexposition führt ^{16,20,21}. Daneben ist der personelle Aufwand erheblich. Moderne Bildgebungsverfahren, insbesondere die MRT, sind zeitaufwendig und mit hohen Kosten verbunden. Aus diesen Gründen ist auch aus wirtschaftlicher und personalstruktureller Sicht eine wissenschaftliche Analyse des klinischen Nutzens und eine Kosten-Nutzen-Bewertung der Verfahren wichtig.

Diese kumulative Habilitation befasst sich zum einen mit dem klinischen Nutzen und der prognostischen Aussagekraft der Röntgen-Thorax und CT-Thorax Bildgebung im intensivmedizinischen Umfeld. Zum anderen wird der klinische Nutzen der CT-Angiographie der Hirngefäße und Schädel-MRT in der Notfalldiagnostik, insbesondere in Kombination mit klinisch erhobenen Parametern untersucht. Hierfür wird auch die Kosteneffektivität der MRT-Untersuchung beim leichten Schlaganfall (minor stroke) mit der standardmäßig durchgeführten Schädel-CT verglichen.

2. Einleitende Zusammenfassung

In den Teilprojekten 1-3 wurde der klinische Nutzen der Thorax Bildgebung für Intensivpatienten in der intensivmedizinischen Versorgung im Allgemeinen und im Rahmen der COVID-19 Pandemie im Speziellen wissenschaftlich analysiert.

Intensivpatienten befinden sich in einem kritischen Zustand und sind dadurch besonders vulnerabel. Die verspätete Diagnose einer krankheitsbedingten oder iatrogenen Zustandsverschlechterung kann weitreichende Konsequenzen haben. Aus diesen Gründen wurde eine großzügige Indikationsstellung zur Röntgen-Untersuchung bisher kaum hinterfragt und potenzielle Risiken der Überdiagnostik wie bspw. eine vermehrte Strahlenexposition, aufwendige Patientenlagerungen mit Gefahren einer Dislokation des Endotrachealtubus und Gefahren der Kontamination mit einer Ausbreitung nosokomialer Krankheitserreger in Kauf genommen ^{13,28}. In den letzten Jahrzehnten wurde die Strategie der täglichen Durchführung von Röntgenbildern bei Intensivpatienten zunehmend kritisch betrachtet ^{16,20,21}. Jedoch werden weiterhin bei der Mehrzahl beatmeter Patienten tägliche Röntgenkontrollen durchgeführt ¹⁴. In einer groß angelegten, monozentrischen, gemischt prospektiven und retrospektiven Kohortenstudie wurde der klinische Nutzen der wiederholten, routinemäßigen Röntgen-Thorax Untersuchung widerlegt, ein restriktiveres Vorgehen mittels Indikationskatalog herbeigeführt und somit eine Reduktion der Aufnahmen um 29% bewirkt ohne Nachweis erhöhter Komplikationsraten oder schlechterer Patientenoutcomes (siehe 3.1 – Teilprojekt 1). Diese Veränderung konnte nachhaltig über den Studienzeitraum hinaus beibehalten werden.

Im Rahmen der 2019/2020 aufgetretenen, bis heute andauernden COVID-19 Pandemie kam es weltweit zu einem plötzlichen Anstieg kritisch kranker Patienten mit Pneumoniebedingter respiratorischer Insuffizienz und Notwendigkeit einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung ²⁵. Die COVID-19 bedingte Mortalität kletterte innerhalb des Jahres 2020 in den Vereinigten Staaten auf Rang 3 ². In mehreren Teilen der Welt kam es zu einer Überlastung der intensivmedizinischen Kapazitäten. In den am schwersten betroffenen Gebieten mit unzureichender Intensivbettenkapazität musste eine Triage vorgenommen werden, um den Patienten mit den besten Überlebenschancen eine

intensivmedizinische Behandlung zu ermöglichen ^{11,15}. Um die Schwere der Erkrankung einschätzen zu können wurden hierbei nicht nur klinische Scores (SOFA Score, Horovitz-Index), sondern auch Bildgebungsparameter herangezogen ^{18,29}. Der klinische Nutzen einer objektiven, computergestützten (AI-basierten) Auswertung von CT-Thorax Untersuchungen bei Aufnahme der Patienten ins Klinikum wurde in dieser kumulativen Habilitation retrospektiv für ein Kollektiv von COVID-19 Intensivpatienten analysiert. Insbesondere der Nutzen zur Prädiktion der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) im weiteren Krankheitsverlauf, einem sehr aufwendigen therapeutischen Verfahren im Sinne einer Lungenersatztherapie, wurde untersucht (siehe 3.2 – Teilprojekt 2). Hierbei zeigten die Parameter klinischer SOFA Score (zusammengesetzt aus Funktionsparametern für Atmung, Vigilanz, Herz-Kreislauf-System, Leberfunktion, Blutgerinnung und Nierenfunktion) und Fläche der von entzündlichen Veränderungen betroffenen Lunge in der CT-Thorax (mittels AI-basierter, computergestützter Auswertung) jeweils einen signifikanten Vorhersagewert. Ein kombinierter Score aus diesen beiden Parametern ermöglichte bereits bei Aufnahme ins Klinikum eine genaue Prädiktion der künftigen Notwendigkeit eines Lungenersatzverfahrens und bietet damit wertvolle Erkenntnisse für das Ressourcenmanagement auf den Intensivstationen.

Die Prädiktion der Krankenhausmortalität wurde in einer weiteren Arbeit untersucht (siehe 3.3 – Teilprojekt 3). Im Gegensatz zur Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie erwies sich die AI-basierte Auswertung der entzündlichen Lungenveränderungen in der CT-Bildgebung bei Aufnahme ins Klinikum als unterlegen im Vergleich zu den erhobenen klinischen Parametern. Der SOFA Score hatte in diesem Modell das stärkste Vorhersagepotential der Krankenhausmortalität bei insgesamt jedoch nur mäßigem prädiktivem Nutzen. Auch die bildmorphologische Auswertung der pulmonalarteriellen Druckbelastung durch die Berechnung des Verhältnisses der Durchmesser der Pulmonalarterie zur Aorta ascendens erwies sich als ungeeignet für die Prädiktion der Mortalität. Diese Daten weisen auf die limitierte Aussagekraft der Bildgebung mittels CT-Thorax bei Krankenhausaufnahme für die Gesamtprognose hin und warnen vor einer ausschließlich aus Bildparametern abgeleiteten Einschätzung dieser kritisch an COVID-19 erkrankten Patienten.

In den Teilprojekten 4 und 5 wurde der klinische Nutzen der Schädel-CT mit CT-Angiographie und die Kosteneffektivität der MRT des Schädels in der Notfallversorgung beim akuten ischämischen Schlaganfall untersucht.

Der Schlaganfall gehört weltweit zu den Hauptursachen für schwere Behinderung und ist einer der Hauptgründe für den Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen ^{7,33,43}. Die vormals bestehenden Zeitfenster für die mechanische Thrombektomie und für die intravenöse Lysetherapie wurden in den letzten Jahren zunehmend durch ein „Gewebefenster“ ersetzt, da das Infarktwachstum von Symptombeginn bis zur Vorstellung in der Notaufnahme sehr variabel verläuft ^{3,31,34,42}. Die Schädel-CT mit CT-Angiographie ist weiterhin der Referenzstandard der Bildgebung bei akutem Schlaganfall. An Schlaganfallzentren wird zunehmend auch die CT-Perfusionsbildgebung durchgeführt, um die Penumbra (betroffenes, jedoch noch nicht irreversibel geschädigtes Hirngewebe) zu quantifizieren. In vielen Studien wurde diese Perfusionsbildgebung als Selektionskriterium für eine endovaskuläre Thrombektomie oder intravenöse Lysetherapie im erweiterten Zeitfenster herangezogen, welche jedoch international betrachtet an vielen Kliniken weiterhin nicht verfügbar ist ⁴⁵. Die Prädiktion des Infarktwachstums anhand indirekter Parameter kann somit für die Therapieselektion entscheidend sein. Hierbei zeigte sich, dass die Quantifizierung der Kollateralgefäße auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite gut mit dem Infarktwachstum korreliert und somit Rückschlüsse auf die Wachstumskinetik erlaubt. Patienten lassen sich auf diese Weise in Gruppen mit schnellem, mittlerem und langsamem Infarktwachstum einteilen und die Wachstumskinetik kann Rückschlüsse auf noch zu rettende Penumbra zulassen.

Wenn sich Patienten mit einer gering ausgeprägten und unklaren neurologischen Symptomatik in der Nothilfe vorstellen, ist eine der Differentialdiagnosen ein leichter Schlaganfall (minor stroke), der in der standardmäßig durchgeführten Schädel-CT mit CT-Angiographie meist okkult ist ³². In diesen Fällen kann eine MRT Bildgebung des Schädels mittels Notfall-Kurzprotokoll helfen, leichte Schlaganfälle zu identifizieren und eine Sekundärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmer, Blutdruckmedikation und Blutfettsenkung einzuleiten, um nachfolgende schwerere Schlaganfälle (major strokes) zu verhindern ²⁶. Andererseits sind MRT Untersuchungen zeitaufwendig, kostenintensiv und

binden Personal für einen längeren Zeitraum als bspw. eine CT Untersuchung. Aus diesen Gründen wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt, bei der sich dieses Vorgehen als hoch kosteneffektiv erwiesen hat. Wenige verhinderte schwere Schlaganfälle (major strokes) reichen aus, um den Nutzen auch aus ökonomischer Sicht zu belegen, da die Rehabilitation und weiterführende Behandlung und Pflege nach einem schweren Schlaganfall sehr kostenintensiv ist ^{6,35}.

Im folgenden Abschnitt der kumulativen Habilitationsschrift werden die Originalarbeiten aufgeführt, die Ergebnisse beschrieben und die wissenschaftliche Erkenntnis zusammengefasst.

3. Thoraxbildgebung bei Intensivpatienten

3.1. Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen auf der Intensivstation durch die Anwendung eines strukturierten Indikationskatalogs – Teilprojekt 1

REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units

Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F, Irlbeck M, Ricke J, Pühr-Westerheide D.

J Crit Care. 2022 Mar 10;69:15401610.

DOI: 10.1097/RLI.0000000000000707

Röntgen-Thorax Untersuchungen auf Intensivstation werden heutzutage immer noch in vielen Kliniken täglich oder wiederholt routinemäßig durchgeführt¹⁴. In den letzten Jahrzehnten hat sich zunehmend gezeigt, dass diese repetitiven Untersuchungen keinen zusätzlichen Nutzen bringen, sondern im Gegenteil eine Strahlenexposition für die Patienten und das medizinische Personal, ein Risiko für Materialdislokationen bei der Lagerung und für die Ausbreitung nosokomialer Infektionen beherbergen^{13,16,20,21,28,44}. Daher wurden Leitlinien vom American Collage of Radiology verfasst, die Indikationen für Röntgen-Thorax Untersuchungen aufführen, jedoch einen großen Interpretationsspielraum zulassen²⁷. Zudem ist eine praktische Umsetzung mit Reduktion der Röntgenuntersuchungen bisher nur ansatzweise erfolgt. Daraus ergibt sich ein großes Verbesserungspotenzial.

In der o. g. wissenschaftlichen Originalarbeit wurde mittels einer groß angelegten, monozentrischen, gemischt prospektiven und retrospektiven Kohortenstudie mit 857 Intensivpatienten der klinische Nutzen von wiederholten routinemäßigen Röntgen-Thorax Untersuchung untersucht und mit einem restriktiven Vorgehen verglichen. Hierzu wurde der zu diesem Zeitpunkt bestehende Status anhand einer retrospektiven Kohorte wissenschaftlich erhoben (n=415 Patienten). Diese Gruppe erhielt Röntgen-Thorax

Aufnahmen nach dem Ermessen des behandelnden Intensivmediziners (Beobachtungszeitraum 3 Monate).

Im Anschluss wurde in einem prospektiven Studienarm (über eine Dauer von 3 Monaten, n=442 Patienten) ein zuvor interdisziplinär erstellter, strukturierter Indikationskatalog eingesetzt und dadurch eine signifikante Einsparung von Röntgen-Thorax Untersuchungen bewirkt. Diese Einsparung von 29% der Röntgenbilder im Vergleich zur retrospektiven Kontrollgruppe führte zu einer signifikanten Reduktion der Strahlenexposition bei vergleichbaren Überlebensraten und Komplikationsraten, insbesondere auch für Patienten die nicht nur zur postoperativen Überwachung kurzfristig, sondern länger als 24 Stunden auf die Intensivstation aufgenommen wurden.

Auch in den Subgruppen mit besonders schwer erkrankten Patienten (SOFA Score ≥ 10 , Horovitz-Index als Messwert der Oxygenierungsstörung ≤ 200) wurde eine effektive Reduktion der Röntgen-Thorax Untersuchungen durch den Einsatz des Katalogs erzielt, ohne Gefährdung der Patientensicherheit.

In einer nach dem Studienzeitraum durchgeführten quantitativen Analyse der Röntgen-Thorax Untersuchungen bestätigte sich, dass der Einsatz des Indikationskatalogs eine nachhaltige Reduktion der Untersuchungen bewirkte, die über den Studienzeitraum hinaus anhielt.

Zusammenfassend konnte eine signifikante Reduktion der Röntgen-Thorax Bildgebung gefahrenfrei durch den Einsatz eines interdisziplinär erstellten Indikationskatalogs herbeigeführt werden, das Ressourcenmanagement verbessert werden und potenziell schädliche ionisierende Strahlung eingespart werden.

3.2. Risikostratifizierung der Notwendigkeit einer ECMO Therapie bei COVID-19 Intensivpatienten durch den Einsatz quantitativer Parameter aus der CT Thorax bei Krankenhausaufnahme – Teilprojekt 2

Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging Features in CT Scans on Admission

Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Pühr-Westerheide D.

Diagnostics (Basel). 2021 Jun 3;11(6):1029.

DOI: 10.3390/diagnostics11061029.

Im Rahmen der COVID-19 Pandemie kam es weltweit zu einer Belastung der Intensivstationen durch einen schlagartig erhöhten Bedarf an Intensivkapazitäten für Patienten mit krankheitsbedingtem respiratorischen Versagen. Etwa 15-30% der COVID-19 Patienten benötigen intensivmedizinische Betreuung, ca. 15-20% benötigen zeitweise eine mechanische Ventilation und bis zu 75% der beatmeten Intensivpatienten entwickeln im weiteren Verlauf ein respiratorisches Versagen im Sinne eines ARDS^{1,4,17,24,25,41,47}. In diesen besonders schweren Fällen kann die Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenation (ECMO) als Lungenersatztherapie die letzte Behandlungsoption darstellen^{5,40}. Dieses Therapieverfahren ist sehr aufwendig und die Verfügbarkeit limitiert. Daher ist ein optimiertes Management der verfügbaren Ressourcen von hoher Relevanz.

Die oben genannte Originalarbeit hat klinische und bildgebende Parameter bezüglich des klinischen Nutzens zur Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO Therapie untersucht. In der retrospektiven Analyse wurden 95 Patienten mit bestätigter COVID-19 Infektion und Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung eingeschlossen. Von diesen Patienten benötigten 14 (14,7%) im weiteren Krankheitsverlauf eine ECMO Therapie. 91 Patienten erhielten bei Krankenhausaufnahme eine CT-Thorax Untersuchung, 4 Patienten hatten kurz

zuvor externe CT-Thorax Untersuchungen erhalten, welche in das PACS System übertragen wurden. Eine frei verfügbare, CE-zertifizierte Auswertungssoftware (CAD4COVID, Thirona B.V., Nijmegen, Niederlande) wurde für eine AI-basierte Auswertung der prozentualen Ausdehnung der entzündlichen Lungenveränderungen verwendet.

Zwischen der Patientengruppe mit ECMO-Therapie und der Standardgruppe zeigte sich bereits bei Krankenhausaufnahme ein signifikanter Unterschied im SOFA Score (12 (IQR 10-14) vs. 8 (IQR 4-11), $p < 0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikant höherer Prozentsatz an entzündlich verändertem Lungengewebe (66% (IQR 49-72) vs. 30% (IQR 17-53), $p < 0,001$).

In der multivariaten binär logistischen Regression (mit den Parametern Alter, Geschlecht, Body Mass Index, SOFA bei Aufnahme, Laktat bei Aufnahme und prozentuale Lungenbeteiligung in der CT bei Aufnahme) zeigte sich eine signifikante Assoziation des SOFA Scores ($p = 0,008$) und der prozentualen Lungenbeteiligung ($p = 0,011$) für die Notwendigkeit einer ECMO Therapie. In entsprechenden ROC Analysen zeigte sich eine AUC von 0,82 für den SOFA Score und eine AUC von 0,83 für die prozentuale Lungenbeteiligung. Ein kombinierter Score aus beiden Parametern zeigte die höchste AUC mit 0,91 mit einer Sensitivität von 0,93 und einer Spezifität von 0,84 zur Vorhersage der Notwendigkeit einer ECMO Therapie.

Zusammenfassend zeigte sich ein hoher prädiktiver Nutzen des klinischen SOFA-Scores und der quantitativ AI-basiert ausgewerteten prozentualen Lungenbeteiligung in der CT Thorax bei Krankenhausaufnahme. Durch eine Kombination beider Parameter konnte die Performance weiter gesteigert werden und eine Sensitivität von 0,93 bei einer Spezifität von 0,84 für die Prädiktion einer im weiteren Verlauf notwendigen ECMO-Therapie erreicht werden.

3.3. Der klinische SOFA Score ist den aus der CT-Thorax Bildgebung gewonnen Parametern überlegen für die Vorhersage der Krankenhausmortalität bei COVID-19 ARDS Patienten – Teilprojekt 3

Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS.

Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E.

Diagnostics (Basel). 2021 Dec 22;12(1):10.

DOI: 10.3390/diagnostics12010010.

Im Verlauf der COVID-19 Pandemie zeigte sich eine hohe krankheitsbedingte Mortalität (Platz 3 in der Sterbestatistik der USA in 2020 ²). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse identifizierten eine Vielzahl an Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf, unter ihnen höheres Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht und kardiovaskuläre Vorerkrankungen ^{12,23,48}. Als wichtige, jedoch nicht alleinige Ursache für schwere Krankheitsverläufe mit Todesfolge stellte sich die respiratorische Insuffizienz mit Entwicklung eines ARDS heraus ^{19,22}. Zudem ist eine Multiorganbeteiligung mit Nierenversagen, Leberversagen und kardialen Pumpversagen in schweren Fällen regelhaft zu beobachten ^{30,46}.

In der o. g. wissenschaftlichen Originalarbeit wurden 89 Patienten mit schweren COVID-19 Verläufen und Notwendigkeit einer invasiven, mechanischen oder nicht-invasiven Ventilation mittels CPAP-Maske (NIV-Beatmung) retrospektiv hinsichtlich Parameter untersucht, die bei Krankenhausaufnahme eine Vorhersage der Krankenhaussterblichkeit zulassen. Neben klinischen Parametern wurde besonderes Augenmerk auf die quantitative Auswertung von Parametern in der CT-Thorax Bildgebung gelegt, als mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines lebensbedrohlichen ARDS. Auch die Größe der Lungengefäße im Verhältnis zu den Gefäßen des Körperkreislaufs (als Indikatoren eines erhöhten Drucks im

Lungenkreislauf mittels PA-to-AA ratio, dem Verhältnis der Durchmesser des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens) wurden analysiert. Patienten, die den Krankenhausaufenthalt nicht überlebten, hatten bei Aufnahme einen signifikant höheren SOFA Score als überlebende Patienten (11 (IQR 8-14) vs. 7 (IQR 4-10), $p < 0,001$). Der mittels CAD4COVID (siehe 3.2 – Teilprojekt 2) AI-basiert ausgewertete Score zur Schwere der Lungenbeteiligung im CT-Thorax bei Aufnahme zeigte unerwarteterweise keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen und auch das PA-to-AA Verhältnis unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. In einer multivariaten Regressionsanalyse waren ausschließlich Alter und der SOFA Score bei Aufnahme mit der Mortalität assoziiert, die analysierten Bildgebungsparameter zeigten keine signifikante Assoziation.

In den entsprechenden ROC-Analysen zeigte der SOFA Score den besten prädiktiven Wert mit einer AUC von 0,74 (95%-CI von 0,63-0,85) und einer Sensitivität von 0,82 bei einer Spezifität von 0,55. Die AUC der anderen Parameter lag unter 0,70.

Zusammenfassend zeigten die aus der CT-Thorax erhobenen quantitativen Parameter keinen signifikanten Mehrwert für die Vorhersage der Krankenhausmortalität bei COVID-19 Intensivpatienten. Der klinische SOFA Score zeigte im Vergleich die stärkste Assoziation mit der Krankenhausmortalität, die Sensitivität war jedoch nur 0,82 bei einer Spezifität von 0,55. Insgesamt handelt es sich bei schweren COVID-19 Verläufen um komplexe pathophysiologische Veränderungen, die sich höchstwahrscheinlich nicht über ein einzelnes Organsystem (Lunge und Lungenkreislauf in der CT Thorax) abbilden lassen. Daher blieb der prädiktive Nutzen hinter den Erwartungen zurück. Die Mortalitätsprädiktion ist bei diesen Patienten, auch bei Verwendung eines multiparametrischen klinischen Scores (SOFA Score), äußerst schwierig und eine sichere prognostische Einordnung dieser Patienten bei Aufnahme gelingt mit den aktuellen Modellen nicht.

4. Klinischer Nutzen und Kosteneffektivität der CT- und MRT-Bildgebung bei akutem ischämischen Schlaganfall

4.1. Mit dem Infarktwachstum assoziierte klinische und bildgebende Parameter beim ischämischen Schlaganfall mit Großgefäßverschluss – Teilprojekt 4

Clinical and Imaging Parameters Associated With Hyperacute Infarction Growth in Large Vessel Occlusion Stroke.

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.

Stroke. 2019 Oct;50(10):2799-2804.

DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025809.

Der Schlaganfall ist eine Hauptursache für schwere Behinderung und kardiovaskuläre Mortalität weltweit und zählt zu den zeitkritischsten Notfällen in der Medizin^{33,43}. Im Falle eines Großgefäßverschlusses tickt die Uhr für individuelle Patienten unterschiedlich schnell: der neuronale Schaden reicht von einem Verlust von < 35 000 bis > 27 Millionen Neuronen pro Minute, je nach Status der intrakraniellen Kollateralgefäße¹⁰. Um diesen Erkenntnissen Rechnung zu tragen, haben sich traditionelle therapeutische Zeitfenster zunehmend zu „Gewebefenstern“ gewandelt, die Therapieselektion wurde hierbei durch die CT oder MRT Perfusionsbildgebung mittels Quantifikation der Penumbra durchgeführt^{3,31,34,42}. Diese Bildgebung ist jedoch nicht in allen Ländern und nicht an allen Kliniken verfügbar⁴⁵.

In der hier zusammengefassten, o. g. Originalarbeit wurden klinische Parameter und Bildparameter aus der Schädel-CT und CT-Angiographie der intrakraniellen Gefäße für die Prädiktion des Infarktwachstums untersucht. Hierfür wurden 178 Patienten mit Großgefäßverschluss und vollständiger Bildgebung sowie bekanntem Beginn der Symptomatik aus dem Deutschen Schlaganfallregister selektiert und das Infarktwachstum mit folgender Formel unter Annahme eines linearen Wachstums berechnet:

Infarktwachstum (ml/min) = Infarktkern (ml) / Zeit seit Symptombeginn (min)

Auch ein logarithmisches Modell wurde angewandt mit vergleichbaren Ergebnissen.

Das mediane Infarktwachstum lag bei 0,27 ml/min (IQR 0,11-0,48). In einer multiparametrischen Regressionsanalyse mit demographischen, klinischen und Bildgebungsparametern (Alter, Geschlecht, Diabetes, Nikotin-Abusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, NIHSS bei Aufnahme, ASPECTS Score, Clot burden Score und dem regionalen leptomeningealen Score für Kollateralgefäße rLMC) zeigte sich ausschließlich für den rLMC Score zur Beurteilung der Kollateralgefäße eine unabhängige, signifikante Assoziation mit dem Infarktwachstum.

Eine Aufteilung der Patienten in 3 Gruppen anhand der rLMC Scores zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem Infarktwachstum (schnelles (rLMC < 11), mittleres (rLMC 11-15) und langsames (rLMC > 15) Infarktwachstum).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Infarktwachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall bei Großgefäßverschluss signifikant vom Status der Kollateralgefäße abhängt und hoch variabel verläuft. Die Ergebnisse passen gut in den Kontext der beschriebenen hohen Variabilität des Infarktwachstums¹⁰. Die Anwendung des rLMC Scores zur Quantifizierung der Kollateralgefäße ist somit nützlich, um die Infarktwachstumskinetik abzuschätzen und ermöglicht eine Extrapolation des Infarktkerns bei bekanntem Symptombeginn, zum Beispiel bei nicht vorhandener Perfusionsbildgebung als Hilfestellung für eine Therapieselektion in verlängerten Zeitfenstern.

4.2. Kosteneffektivität eines Notfall MRT-Kurzprotokolls nach unauffälliger CCT zur Detektion von leichten Schlaganfällen – Teilprojekt 5

Cost-effectiveness of short-protocol emergency brain MRI after negative non-contrast CT for minor stroke detection.

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.

Eur Radiol. 2022 Feb;32(2):1117-1126.

DOI: 10.1007/s00330-021-08222-z.

Schlaganfälle führen, wie unter Teilprojekt 4 (4.1) beschrieben, oft zu einer schweren Behinderung. Die Versorgung ist sehr kostenintensiv, ca. 65,5 Millionen US-Dollar wurden 2008 für die Versorgung von Schlaganfallpatienten ausgegeben und die Kosten steigen jedes Jahr weiter an³⁵. Die Akutversorgung ist hierbei für ca. die Hälfte der Ausgaben in den ersten 12 Monaten verantwortlich, die weitere Versorgung und Rehabilitation nach Schlaganfall führt im Verlauf zu hohen, anhaltenden Kosten^{35,36}. Die Länge des stationären Krankenhausaufenthalts ist in der akuten Versorgung für die Kosten ausschlaggebend⁶. In 15-30% der Fälle geht ein leichter Schlaganfall (minor stroke oder TIA) einem größeren Schlaganfall voraus. In diesen Fällen tritt der schwere Schlaganfall in 40% innerhalb von 7 Tagen und in 20% innerhalb von 24 Stunden nach dem Erstereignis auf^{38,39}. Um eine Progression eines leichten zu einem schweren Schlaganfall zu verhindern und rechtzeitig eine Sekundärprophylaxe einzuleiten ist eine schnelle und sichere Diagnose von höchster Bedeutung. Die CCT und CTA der Hirngefäße ist hierbei in aller Regel nicht ausreichend, um diese Patienten zu identifizieren, die MRT Bildgebung ist hierfür deutlich sensitiver^{8,9,32}. Aufgrund der höheren Kosten der MRT Bildgebung stellt sich daher die Frage, ob die MRT als Notfall Kurzprotokoll in der Akutmedizin als kosteneffektiv gewertet werden kann.

Die Analyse dieser Originalarbeit beruht auf den Daten einer zuvor publizierten Studie zur diagnostischen Wertigkeit einer Notfall Kurzprotokoll-MRT für Patienten mit leichten,

unklaren neurologischen Beschwerden, die über die Notaufnahme vorstellig werden ²⁶. In dieser wurden 21 akute leichte Schlaganfälle entdeckt und 10% aller in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden aufgrund der MRT Befunde auf die Schlaganfalleinheit stationär aufgenommen und eine sekundäre Prophylaxe zur Prävention weiterer Schlaganfälle wurde umgehend eingeleitet. Ein kleiner Schlaganfall, der in der CT Untersuchung okkult ist kann oft erst durch eine ergänzende MRT Bildgebung detektiert wurde.

Zur Kosteneffektivitätsanalyse wurde ein Modell entworfen, welches die Strategien „keine ergänzende Notfall Kurzprotokoll-MRT“ und „ergänzende Notfall Kurzprotokoll-MRT“ nach unauffälliger CT Bildgebung unterscheidet. Falls Patienten keine ergänzende MRT Bildgebung erhalten, wurde angenommen, dass ca. 40% der leichten Schlaganfälle nicht als solche erkannt werden. Für die übrigen 60% wurde angenommen, dass diese durch die klinische Untersuchung erkannt werden. Ein Markov-Modell wurde konstruiert, welches Patienten mit einer Indikation für eine Sekundärprophylaxe von solchen unterscheidet, bei denen keine Indikation vorliegt (d. h. Patienten ohne leichten Schlaganfall). Zudem wurden Patienten, bei denen ein leichter Schlaganfall fälschlicherweise nicht erkannt wurde, von solchen unterschieden, bei denen der leichte Schlaganfall erkannt wurde und sofort eine Sekundärprophylaxe eingeleitet wurde. Für die Berechnung wurde die altersadjustierte Mortalität (nach den US Life Tables) mit einbezogen und das Modell für einen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Jahren gerechnet. Die einzelnen Kosten (Diagnostik, akute Therapie, Langzeitkosten) wurden aus der Literatur und aus dem US-Preiskatalog der Medicare Tabelle entnommen. Die diagnostische Sensitivität von 94% und Spezifität von 100% wurde aus der vorangegangenen Studie zur diagnostischen Wertigkeit der Notfall Kurzprotokoll-MRT verwendet, ebenfalls die Prävalenz von leichten Schlaganfällen mit 10,17% in diesem Patientenkollektiv mit mittlerem Alter von 61 Jahren ²⁶. Quality-adjusted life years (QALYs) wurden, wie bei Kosteneffektivitätsanalysen üblich, als Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand verwendet.

In der Base Case Analyse mit 30 Jahren Laufzeit errechneten sich für die Strategie ohne zusätzliche MRT Kurzprotokoll Kosten von 27 109 US-Dollar, mit Anwendung der Kurzprotokoll MRT 26 304 US-Dollar. Die kumulative Effektivität errechnete sich ohne MRT

mit 14,25 QALY und bei Anwendung der MRT mit 14,31 QALY. Somit gilt die Strategie mit ergänzender Notfall Kurzprotokoll-MRT als dominant.

In der deterministischen Sensitivitätsanalyse blieb die zusätzliche MRT Untersuchung über alle untersuchten Parameterausprägungen die dominante Strategie mit höherer Kosteneffektivität.

In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse bestätigte sich das Base Case Szenario mit niedrigeren Kosten bei höherer Effektivität der ergänzenden Notfall Kurz-Protokoll MRT.

Zusammenfassend zeigte sich die Strategie mit zusätzlicher Notfall Kurzprotokoll-MRT als dominant mit geringeren Kosten bei höherer Effektivität über alle untersuchten Parameterausprägungen. Durch die Verhinderung schwerer Schlaganfälle durch eine korrekte Diagnose eines leichten Schlaganfalls mit sofortiger Einleitung einer sekundären Schlaganfallprophylaxe können Kosten eingespart werden bei besseren QALYs. Die Wichtigkeit einer sofortigen Einleitung der Sekundärprophylaxe mit Auftreten des ersten Ereignisses konnte in anderen Arbeiten bereits eindrucksvoll gezeigt werden ³⁷.

5. Abkürzungsverzeichnis

AI	Artificial Intelligence
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
AUC	Area under the Curve
CCT	Kraniale Computertomographie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CXR	Chest X-Ray
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ET	Endotracheal
ICD	Internal Cardioverter Defibrillator
ICU	Intensive Care Unit
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NIV	Nicht-invasive Ventilation
PACS	Picture Archiving and Communication System
PA-to-AA	Pulmonary Artery to Ascending Aorta
QALY	Quality Adjusted Life Years
rLMC	Regional Leptomeningeal Collateral Score
ROC	Receiver Operator Characteristics
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TIA	Transiente Ischämische Attacke

6. Verzeichnis der Originalarbeiten

1. REDUCE – Indication catalogue based ordering of chest radiographs in intensive care units. Gresser E, Reich J, Stüber AT, Stahl R, Schinner R, Ingrisch M, Peller M, Schroeder I, Kunz WG, Vogel F, Irlbeck M, Ricke J, **Puhr-Westerheide D.** J Crit Care. 2022 Mar 10;69:154016. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000707.
2. Risk Stratification for ECMO Requirement in COVID-19 ICU Patients Using Quantitative Imaging Features in CT Scans on Admission. Gresser E, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Puhr-Westerheide D. Diagnostics (Basel). 2021 Jun 3;11(6):1029. DOI: 10.3390/diagnostics11061029.
3. Sequential Organ Failure Assessment Outperforms Quantitative Chest CT Imaging Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 ARDS. Puhr-Westerheide D, Reich J, Sabel BO, Kunz WG, Fabritius MP, Reidler P, Rübenthaler J, Ingrisch M, Wassilowsky D, Irlbeck M, Ricke J, Gresser E. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 22;12(1):10. DOI: 10.3390/diagnostics12010010.
4. Clinical and Imaging Parameters Associated With Hyperacute Infarction Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. 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. Stroke. 2019 Oct;50(10):2799-2804. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025809.
5. Cost-effectiveness of short-protocol emergency brain MRI after negative non-contrast CT for minor stroke detection. 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. Eur Radiol. 2022 Feb;32(2):1117-1126. DOI: 10.1007/s00330-021-08222-z.

7. Literaturverzeichnis

1. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. Lazzeri C, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235653. doi:10.1371/journal.pone.0235653
2. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519-522. doi:10.15585/mmwr.mm7014e1
3. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi:10.1056/NEJMoal713973
4. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340-1349. doi:10.1111/anae.15201
5. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. ECMO for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO Journal*. 2021; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/MAT.0000000000001422
6. Buisman LR, Tan SS, Nederkoorn PJ, Koudstaal PJ, Redekop WK. Hospital costs of ischemic stroke and TIA in the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(22):2208-2215. doi:10.1212/WNL.0000000000001635
7. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129-142. doi:10.1016/S0140-6736(20)31179-X
8. Chaturvedi S, Ofner S, Baye F, et al. Have clinicians adopted the use of brain MRI for patients with TIA and minor stroke? *Neurology*. 2017;88(3):237-244. doi:10.1212/WNL.0000000000003503
9. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2005;57(6):848-854. doi:10.1002/ana.20497
10. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss: Time Is Brain, Requantified. *Stroke*. 2019;50(1):34-37. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023499
11. Faggioli S, Lorini FL, Remuzzi G. Adaptations and Lessons in the Province of Bergamo. *N Engl J Med*. 2020;382(21):e71. doi:10.1056/NEJMc2011599
12. Gao Y, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-455. doi:10.1111/all.14657
13. Gargani L, Picano E. The risk of cumulative radiation exposure in chest imaging and the advantage of bedside ultrasound. *Crit Ultrasound J*. 2015;7(1):4. doi:10.1186/s13089-015-0020-x
14. Gershengorn HB, Wunsch H, Scales DC, Rubenfeld GD. Trends in Use of Daily Chest Radiographs Among US Adults Receiving Mechanical Ventilation. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181119. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1119

15. Goletti O, Castoldi M, Bombardieri E. Keep or release: experience on management of COVID-19 during maximum emergency in Bergamo and impact on patient outcomes. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020;27(4):309-309. doi:10.1097/MEJ.0000000000000720
16. Graat ME, Kröner A, Spronk PE, et al. Elimination of daily routine chest radiographs in a mixed medical–surgical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):639-644. doi:10.1007/s00134-007-0542-1
17. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539
18. Gresser E, Rueckel J, Pühr-Westerheide D, et al. Prognostic Value of Admission Chest CT Findings for Invasive Ventilation Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics*. 2020;10(12):1108. doi:10.3390/diagnostics10121108
19. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(11):1149-1163. doi:10.1080/17476348.2020.1804365
20. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ioos V, BoÏ PY. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374:7.
21. Hendrikse KA, Gratama JWC, ten Hove W, Rommes JH, Schultz MJ, Spronk PE. Low Value of Routine Chest Radiographs in a Mixed Medical-Surgical ICU. *Chest*. 2007;132(3):823-828. doi:10.1378/chest.07-1162
22. Hsu CY, Lai CC, Yeh YP, Chang-Chuan C, Chen HH. Progression from Pneumonia to ARDS as a Predictor for Fatal COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(4):504-507. doi:10.1016/j.jiph.2020.12.026
23. Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi:10.1016/j.metabol.2020.154378
24. Immovilli P, Morelli N, Antonucci E, Radaelli G, Barbera M, Guidetti D. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience. *Crit Care*. 2020;24(1):228. doi:10.1186/s13054-020-02957-9
25. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(9):853-862. doi:10.1016/S2213-2600(20)30316-7
26. Kazmierczak PM, Dühsen M, Forbrig R, et al. Ultrafast Brain Magnetic Resonance Imaging in Acute Neurological Emergencies: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management. *Investigative Radiology*. 2020;55(3):181-189. doi:10.1097/RLI.0000000000000625

27. Laroia AT, Donnelly EF, Henry TS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Intensive Care Unit Patients. *Journal of the American College of Radiology*. 2021;18(5):S62-S72. doi:10.1016/j.jacr.2021.01.017
28. Levin PD, Shatz O, Sviri S, et al. Contamination of Portable Radiograph Equipment With Resistant Bacteria in the ICU. *Chest*. 2009;136(2):426-432. doi:10.1378/chest.09-0049
29. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia: *Investigative Radiology*. 2020;55(6):327-331. doi:10.1097/RLI.0000000000000672
30. Lopes-Pacheco M, Silva PL, Cruz FF, et al. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2021;12:593223. doi:10.3389/fphys.2021.593223
31. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-1803. doi:10.1056/NEJMoa1813046
32. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts SB. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3(1):130-136. doi:10.1159/000355024
33. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*. 2015;187(12):887-893. doi:10.1503/cmaj.140355
34. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1706442
35. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019;20(1):107-134. doi:10.1007/s10198-018-0984-0
36. Reed SD, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Inpatient costs, length of stay, and mortality for cerebrovascular events in community hospitals. *Neurology*. 2001;57(2):305-314. doi:10.1212/WNL.57.2.305
37. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. 2007;370:11.
38. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. 2005;366:8.
39. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: Time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005;64(5):817-820. doi:10.1212/01.WNL.0000152985.32732.EE

40. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(11):1121-1131. doi:10.1016/S2213-2600(20)30328-3
41. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU. *Chest*. 2021;159(2):524-536. doi:10.1016/j.chest.2020.10.014
42. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622. doi:10.1056/NEJMoal804355
43. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global Stroke Statistics. *International Journal of Stroke*. 2014;9(1):6-18. doi:10.1111/ijss.12245
44. Tonna JE, Kawamoto K, Presson AP, et al. Single intervention for a reduction in portable chest radiography (pCXR) in cardiovascular and surgical/trauma ICUs and associated outcomes. *Journal of Critical Care*. 2018;44:18-23. doi:10.1016/j.jcrc.2017.10.003
45. Tsurukiri J, Ota T, Jimbo H, et al. Thrombectomy for Stroke at 6-24 hours without Perfusion CT Software for Patient Selection. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(3):774-781. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.022
46. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Current Problems in Cardiology*. 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
47. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2199-2206. doi:10.1093/cid/ciaa576
48. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3