

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke



**Etablierung neuer „imaging biomarkers“ zur
Entscheidungsunterstützung bei Patienten mit
akutem ischämischen Schlaganfall**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Lena Maria Stückelschweiger

aus
Hall in Tirol (Österreich)

Jahr
2023

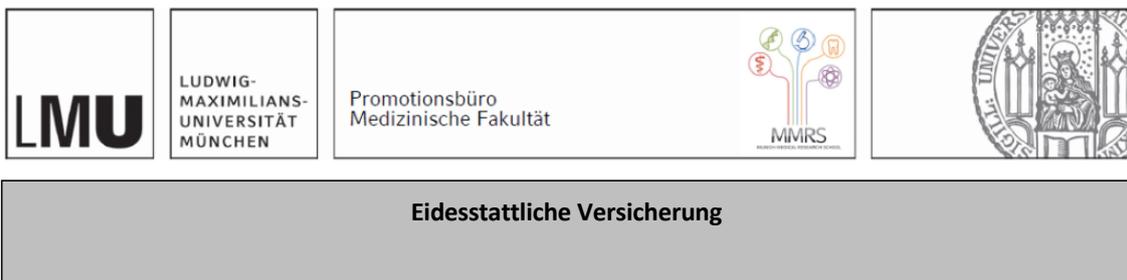
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Kunz
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Konstantinos Dimitriadis
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Martin Dichgans

Promovierter Mitbetreuer: Priv. Doz. Dr. med. Paul Reidler
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2023

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Stückelschweiger, Lena Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Etablierung neuer „imaging biomarkers“ zur Entscheidungsunterstützung bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 15.02.2024

Ort, Datum

Lena Maria Stückelschweiger

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
1. Einleitung	8
1.1 Der ischämische Schlaganfall.....	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Pathophysiologie.....	8
1.1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls.....	9
1.2 Diagnostik bei Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall.....	11
1.2.1 Klinische Untersuchung	11
1.2.2 Multimodale CT-Bildgebung.....	11
1.2.2.1 Native kraniale Computertomographie	11
1.2.2.2 CT-Angiographie.....	12
1.2.2.3 CT-Perfusion.....	13
1.3 Übergeordnete Ziele der Veröffentlichungen	15
2. Veröffentlichungen	16
2.1 Zusammenhang zwischen multiparametrischer CT-Bildgebung und klinischer Symptomschwere	16
2.2 Leistung der automatisierten Dichtemessung auf CT-Angiographie-Daten für die Identifikation von Großgefäßverschlüssen.....	17
2.3 Quantitative Evaluation der thalamischen Diaschisis bei Schlaganfällen der vorderen Zirkulation	19
3. Zusammenfassung	21
4. Abstract	23
5. Paper I	24
6. Paper II	25
7. Paper III	26
8. Literaturverzeichnis	27
Danksagung	38

Abkürzungsverzeichnis

ACA	<i>Arteria cerebri anterior</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASA	<i>American Stroke Association</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Programme Early CT Score</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
CBF	<i>Zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)</i>
CBS	<i>Clot burden score</i>
CBV	<i>Zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTA	<i>Computertomographie-Angiographie</i>
CTP	<i>Computertomographie-Perfusion</i>
EVT	<i>Endovaskuläre Thrombektomie</i>
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
HU	<i>Hounsfield Unit</i>
ICA	<i>Arteria carotis interna (internal carotid artery)</i>
ITD	<i>Ipsilaterale thalamische Diaschisis</i>
IVT	<i>Intravenöse Thrombolyse</i>
LVO	<i>Großgefäßverschluss (large vessel occlusion)</i>
M1	<i>M1 Segment der Arteria cerebri media</i>
M2	<i>M2 Segment der Arteria cerebri media</i>
MCA	<i>Arteria cerebri media (middle cerebral artery)</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MTT	<i>Durchschnittliche Passagezeit (mean transit time)</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NPV	<i>Negativer prädiktiver Wert (negative predictive value)</i>
PPV	<i>Positiver prädiktiver Wert (positive predictive value)</i>
rt-PA	<i>Rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator (recombinant tissue plasminogen activator)</i>
Tmax	<i>Time to maximum</i>
TTD	<i>Time to drain</i>
TTP	<i>Time to peak</i>

Publikationsliste

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Doktorandin in der Klinik und Poliklinik für Radiologie sind unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Wolfgang Kunz, Priv. Doz. Dr. med. Konstantinos Dimitriadis und Prof. Dr. med. Jens Ricke sowie unter der Mitbetreuung von Priv. Doz. Dr. med. Paul Reidler folgende wissenschaftliche Arbeiten entstanden:

CT after interhospital transfer in acute ischemic stroke: Imaging findings and impact of prior intravenous contrast administration

Franziska Mueller, Matthias P. Fabritius, **Lena Stueckelschweiger**, Sophia Kiesl, Sebastian Moench, Steffen Tiedt, Jan Rémi, Lars Kellert, Moriz Herzberg, Clemens Küpper, Konstantinos Dimitriadis, Jens Ricke, Daniel Puhr-Westerheide, Thomas Liebig, Wolfgang G. Kunz and Paul Reidler

Frontiers in Neurology, 2022 Dec; doi.org/10.3389/fneur.2022.1023147

Journal Impact Factor 2022: 4,086

Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke

Paul Reidler, Alex Brehm, Peter B. Sporns, Vanessa Granja Burbano, **Lena Stueckelschweiger**, Gabriel Brooks, Thomas Liebig, Marios-Nikos Psychogios, Jens Ricke, Konstantinos Dimitriadis, Martin Dichgans, Wolfgang G Kunz, Steffen Tiedt

Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2021 May 26:jnnp-2021-326072. doi: 10.1136/jnnp-2021-326072. Epub ahead of print. PMID: 34039629.

Journal Impact Factor 2021: 13,654

Computed Tomography Perfusion Deficit Volumes Predict Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion

Matthias P. Fabritius, Steffen Tiedt, Daniel Puhr-Westerheide, Sergio Grosu, Stefan Maurus, Vincent Schwarze, Johannes Rübenthaler, **Lena Stueckelschweiger**, Jens Ricke, Thomas Liebig, Lars Kellert, Katharina Feil, Konstantinos Dimitriadis, Wolfgang G. Kunz, Paul Reidler

Stroke, 2021 Jun;52(6):2016-2023. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032924. Epub 2021 May 5. PMID: 33947212.

Journal Impact Factor 2021: 10,170

Decomposing Acute Symptom Severity in Large Vessel Occlusion Stroke: Association With Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters

Lena Stueckelschweiger*, Steffen Tiedt*, Daniel Puhr-Westerheide, Matthias P. Fabritius, Franziska Mueller, Lars Kellert, Stefan Maurus, Sergio Grosu, Johannes Rueckel, Moriz Herzberg, Thomas Liebig, Jens Ricke, Konstantinos Dimitriadis, Wolfgang G. Kunz and Paul Reidler

Frontiers in Neurology, 2021 Mar; 12:651387. doi: 10.3389/fneur.2021.651387. PMID: 33776900;

PMCID: PMC7991695

* geteilte Erstautorenschaft

Journal Impact Factor 2021: 4,086

Performance of Automated Attenuation Measurements at Identifying Large Vessel Occlusion Stroke on CT Angiography

Paul Reidler, **Lena Stueckelschweiger**, Daniel Puhr-Westerheide, Katharina Feil, Lars Kellert, Konstantinos Dimitriadis, Steffen Tiedt, Moriz Herzberg, Jan Rémi, Thomas Liebig, Matthias P. Fabritius, Wolfgang G. Kunz

Clinical Neuroradiology, 2021 Sep;31(3):763-772. doi: 10.1007/s00062-020-00956-5. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32939563; PMCID: PMC8463515.

Journal Impact Factor 2021: 3,649

Diaschisis revisited: quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke

Paul Reidler, Franziska Mueller, **Lena Stueckelschweiger**, Katharina Feil, Lars Kellert, Matthias P. Fabritius, Thomas Liebig, Steffen Tiedt, Daniel Puhr-Westerheide, Wolfgang G. Kunz

NeuroImage: Clinical, 2020; 27:102329. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102329. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32629166; PMCID: PMC7334597

Journal Impact Factor 2020: 4,881

Die drei letztgenannten Publikationen sind Bestandteil meiner kumulativen Dissertation.

1. Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit erkranken pro Jahr um die 12.2 Millionen Menschen neu an einem Schlaganfall, damit steht dieser global gesehen an zweiter Stelle als Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit.(1) Die Hauptlast der Erkrankung verteilt sich dabei vor allem auf Länder mit niedrigem bis mittlerem Einkommen.(1) Zudem ist die Erkrankung der dritthäufigste Grund für Tod und erworbene Langzeitbehinderung zusammen und ein treibendes Element für die steigenden Kosten im Gesundheitswesen – die direkten und indirekten Kosten eines Schlaganfalls umfassen dabei um die 1,12 % des globalen Bruttoinlandproduktes.(1, 2) In Deutschland beträgt die Inzidenz um die 200.000 Menschen jährlich.(3)

1.1.2 Pathophysiologie

Ein Schlaganfall ist definiert als das plötzliche Auftreten fokal neurologischer Defizite, die länger als 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen, und dabei die Aufrechterhaltung der zerebralen, spinalen oder retinalen Funktion aufgrund einer vaskulären Ursache gestört ist.(4, 5) Subsumiert sind darunter die Subarachnoidalblutung, die intrazerebrale Blutung sowie die zerebrale Ischämie.(4, 5) Mit 87 % ist der ischämischer Schlaganfall der häufigste Vertreter, die intrazerebrale Blutung mit 10 % und die Subarachnoidalblutung mit 3 % sind hingegen weitaus seltener.(6)

Ein ischämischer Schlaganfall wird durch verschiedenste Pathologien ausgelöst. Diese werden in ihrer Ätiologie üblicherweise anhand der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) in fünf Untergruppen untergliedert.(7) Hierbei handelt es sich in 22 % der Fälle um Kardioembolien, beispielsweise ausgelöst im Rahmen eines Vorhofflimmerns, eines persistierenden Foramen ovale oder im Rahmen von Erkrankungen der Herzklappen.(7-9) In 23 % der Fälle ist eine Makroangiopathie, auch als „large artery atherosclerosis“ bezeichnet, durch Ablösung eines Embolus aus einem Plaque der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße ursächlich.(7-9) Eine Mikroangiopathie, die auch den Namen „small vessel occlusion“ trägt, ist durch lokale Atherosklerose in kleinen zerebralen Gefäßen in 22 % der Fälle auslösend.(7-9) In 3 % der Fälle sind andere Ursachen wie Dissektionen oder Vaskulitiden sowie in den restlichen 26 % der Fälle unbekannt Ursachen vorliegend.(7-9)

Eine Mikroangiopathie führt zu sogenannten lakunären Infarkten, welche definitionsgemäß rein subkortikal auftreten und nicht größer als 2 cm sind.(10) Eine Makroangiopathie und Kardioembolien führen hingegen zu sogenannten Territorialinfarkten, welche sich kortikal und subkortikal an dem Versorgungsgebiet einer großen zerebralen Arterie ausbreiten.(10)

Je nach Definition der betroffenen Gefäße machen Großgefäßverschlüsse, auch als large vessel occlusion (LVO) bezeichnet, zwischen 12 % bis 39 % aller ischämischen Schlaganfälle aus.(11,

12) Die betroffenen Gefäße sind dabei in der Regel die Arteria carotis interna (ICA), das 1. (M1) sowie 2. Segment (M2) der Arteria cerebri media (MCA, M1 und M2) und die A. basilaris (BA) – in manchen Fällen werden auch das 1. Segment der Arteria cerebri anterior (ACA, A1) und das 1. Segment der Arteria cerebri posterior (PCA, P1) dazugezählt.(11-13) Dabei sind Großgefäßverschlüsse der vorderen Zirkulation, also Verschlüsse der ICA, des M1 und des M2, weitaus häufiger als jene der hinteren Zirkulation.(14) Großgefäßverschlüsse weisen insgesamt sowohl eine schwerere klinische Symptomatik als auch eine schlechtere Prognose auf.(15)

Der Verschluss eines hirnersorgenden Gefäßes führt zu Ischämie mit konsekutiver Hypoxie und einem Untergang von Nervengewebe im nachgeschalteten Parenchym. Im Gewebe, welches keine Perfusion mehr aufweist, entsteht ein zytotoxisches Zellödem und ein folgender Zelluntergang. Das irreversibel geschädigte Gewebe wird dabei als Infarktkern bezeichnet.(16, 17) Umgeben ist der Infarktkern von der sogenannten Penumbra, einem minderperfundierten, aber noch nicht irreversibel geschädigten Gewebe.(16) Die Aufrechterhaltung der Penumbra ist maßgeblich abhängig von dem Grad der Kollateralisierung, dem systemischen Blutdruck und dem lokalen Gewebedruck.(18) Die Versorgung über die Kollateralen ist dabei durch den Circulus arteriosus Willisii sowie die leptomeningealen Arterien gewährleistet, wenngleich eine große Variation der angelegten Gefäße existiert.(19) In Abhängigkeit der Dauer und Schwere der Hypoperfusion kommt es zu einer Ausbreitung des Infarktkerns.(20) Ziel der Therapiemaßnahmen ist es, die Ausbreitung des Infarktkerns auf die Penumbra durch Reperfusion zu verhindern und dadurch das neurologische Outcome zu verbessern.(21-23)

1.1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Die Therapieansätze des ischämischen Schlaganfalls umfassen zwei grundlegende Konzepte, zum einen die intravenöse Thrombolyse (IVT) und zum anderen die endovaskuläre Thrombektomie (EVT).

Erst 1995 konnte mittels der NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) rt-PA Stroke-Studie die Wirksamkeit von Alteplase im 3-Stunden Zeitfenster nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik nachgewiesen werden.(21) Bei dem intravenös applizierten Medikament handelt es sich um einen rekombinanten Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA), der zu einer Auflösung des Thrombus führt.(21) Über ein Jahrzehnt später konnte das Zeitfenster der IVT auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn verlängert werden.(24, 25) Dennoch sind bei der Anwendung zahlreiche absolute sowie relative Kontraindikationen angesichts des generalisierten blutverdünnenden Effekts und der damit verbundenen Gefahr von extra- als auch intrakraniellen Hämorrhagien zu beachten.(26, 27)

Die fibrinolytische Therapie hat allerdings zwei größere Einschränkungen. So beeinflussen sowohl die Lokalisation, die Länge und die Beschaffenheit des Thrombus die fibrinolytische Fähigkeit von Alteplase.(28) Je proximaler die Lokalisation des Thrombus, also im Bereich der terminalen ICA oder des M1, umso unwahrscheinlicher ist eine Rekanalisation durch Alteplase.(29-31). Zudem korreliert die thrombolytische Wirkung mit der Länge des Thrombus – die Studie von

Rohan et al. erbrachte den Nachweis einer höheren Rekanalisationsrate mit Alteplase bei Verschlüssen kleiner als 12 mm im Bereich des M1-Segments durch die Auswertung von Computertomographie (CT)-Angiographie-Daten.(32) Zum anderen können aufgrund des strengen Zeitfensters nur 5,9 % der Patientinnen und Patienten im 3-Stunden Zeitfenster eine Thrombolyse erhalten, die Verlängerung des Zeitfensters um 1,5 Stunden führte nur zu einem Anstieg von 0,5 %.(33) Aufgrund dessen bestehen zahlreiche Bestrebungen, das zugelassene Zeitfenster unter bestimmten Voraussetzungen zu erweitern. Die WAKE-UP-Studie von Thomalla et al. zeigte ein verbessertes Outcome bei Patientinnen und Patienten mit einem Schlaganfall im unklaren Zeitfenster mit der IVT innerhalb von 4,5 Stunden nach Erkennen der Symptomatik, wenngleich eine höhere Rate an intrakraniellen Hämorrhagien im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgetreten war. Voraussetzung für die Thrombolyse war ein bildgebungsbasiertes Kriterium, nämlich ein „Mismatch“ zwischen diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) und FLAIR, also hyperakuten und demarkierten Infarktarealen.(34) Diese Erkenntnis hat bereits in der aktuellen American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)-Leitlinie ihren Ausdruck für Patientinnen und Patienten im unklaren Zeitfenster in den Therapieempfehlungen für die IVT gefunden.(26)

Die zweite Therapiesäule ist die endovaskuläre Thrombektomie (EVT) mittels Stent-Retriever oder Aspiration im 6-Stunden Zeitfenster nach Symptombeginn.(26) Erst 2015 setzte sich die EVT als Therapie bei Großgefäßverschlüssen der anterioren Zirkulation gegenüber der alleinigen IVT durch, nachdem fünf randomisiert kontrollierte Studien die Effektivität der Thrombektomie in Kombination mit der Gabe von rt-PA, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und die Durchführung innerhalb des zugelassen Zeitfensters erfolgt, nachweisen konnten.(35-39) Die Metaanalyse der fünf Studien von Goyal et al. ein Jahr später zeigte bereits, dass bestimmte Patientinnen und Patienten basierend auf Bildkriterien von einer EVT im erweiterten Zeitfenster profitieren können.(40) Die Ergebnisse der DEFUSE III- und DAWN-Studie 2017 und 2018 erbrachten anschließend die Ausweitung des Zeitfensters für Verschlüsse der anterioren Zirkulation auf bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn für spezielle Patientinnen und Patienten in der aktuellen Leitlinie.(26) Beide Studien bedienten sich einer bildgebungsbasierten Selektion passender Patientinnen und Patienten für das erweiterte Zeitfenster. Die Eignung für die Durchführung einer Thrombektomie war bei der DAWN-Studie ein „Mismatch“ zwischen der Symptomschwere und dem Infarktvolumen gemessen anhand diffusionsgewichtetes MRT oder CT-Perfusion (CTP), bei der DEFUSE III-Studie hingegen ein „Mismatch“ zwischen Infarktkern und Penumbra gemessen anhand CTP oder Perfusions-MRT. Beide Studien verwendeten allerdings als Bildgebung der Wahl häufiger die CTP.(41, 42)

1.2 Diagnostik bei Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall

1.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung dient der Erhebung des fokal neurologischen Defizits, das Rückschlüsse auf das betroffene Gefäßterritorium und die Lokalisation geben kann.(43) Dabei wird die Symptomschwere anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben.(26) Die im Jahre 1989 erstmals entwickelte und später modifizierte Skala umfasst 11 Funktionsparameter und kann bis zu 42 Punkte ergeben, wobei eine höhere Punktezahl ein schwerer ausgeprägtes neurologisches Defizit impliziert und mit einer schlechteren Prognose korreliert.(44-46) Allerdings fokussieren die erhobenen Parameter vor allem auf Funktionen der dominanten Hemisphäre, weshalb rechtsseitige Schlaganfälle trotz ausgeprägtem betroffenen Territorium niedrige NIHSS-Werte aufweisen können.(47)

Die definitive Unterscheidung zwischen einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zur weiteren Therapieplanung ist allerdings mittels der klinischen Untersuchung nicht möglich. Deshalb ist schnellstmöglich eine Notfall-Bildgebung des Hirnschädels mittels CT oder MRT indiziert.(26)

1.2.2 Multimodale CT-Bildgebung

1.2.2.1 Native kraniale Computertomographie

Die native kraniale CT ist die Bildgebung der Wahl bei Verdacht auf einen Schlaganfall in der Akutdiagnostik aufgrund der schnellen Durchführbarkeit und der weiten Verbreitung.(48, 49) Das Prinzip der Computertomographie beruht auf der unterschiedlichen Abschwächung von Röntgenstrahlen durch verschiedene Gewebe.(50) Die Darstellung der unterschiedlichen Dichtewerte erfolgt dabei in Graustufen als Hounsfield Units (HU), benannt nach Sir G.N. Hounsfield.(51) Dichteres Gewebe, wie beispielsweise Knochen, führt dabei zu einer größeren Abschwächung der Röntgenstrahlen und erscheint hell (hyperdens), wohingegen weniger dichtes Gewebe, wie beispielsweise Liquor cerebrospinalis, die Röntgenstrahlen geringer absorbiert und dadurch dunkel (hypodens) erscheint.(52) Im kranialen CT zeigt sich die graue Substanz, sprich der Kortex, heller als die weiße Substanz dar, man spricht von der Mark-Rinden-Differenzierung. Eine intrazerebrale Blutung führt zu einer starken Dichteerhöhung. (52) So kann mithilfe des nativen CTs schnell der Ausschluss einer intrazerebralen bzw. intrakraniellen Blutung zur Abgrenzung eines hämorrhagischen Schlaganfalls vor Lysetherapie erfolgen.(26)

Zudem können mit einer zeitlichen Latenz Ischämiezeichen dargestellt werden. Die Ischämiezeichen im nativen CT sind weitgehend spezifisch für irreversibel geschädigtes Gewebe und entsprechen einer Dichteminderung (Hypodensität), da durch den Wasser- und Elektrolyteinstrom

im infarzierten Gewebe eine geringere Absorption der Röntgenstrahlen auftritt.(53-55) Das ionische Ödem, welches sich anders als das zelluläre Ödem im nativen CT darstellen lässt, bildet mit diesem zusammen das zytotoxische Zellödem.(56, 57)

Davon abzugrenzen sind Infarktfrühzeichen, die innerhalb der ersten sechs Stunden nach Symptombeginn auftreten können. Dazu zählen das Verstreichen der Sulci, der Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung, die verminderte Abgrenzbarkeit des Nucleus Lentiformis und des insulären Kortex sowie die hyperdense Darstellung des intravasalen Thrombus, am häufigsten in der MCA.(58-61) Das kombinierte Auftreten der Infarktfrühzeichen ist assoziiert mit einer größeren Infarktausdehnung als auch mit einem schlechteren Outcome.(62)

Zur standardisierten visuellen Erhebung der frühen ischämischen Veränderungen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media entwickelte Barber et al. 2000 den Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS). Die Ordinalskala unterteilt das Gebiet der MCA in 10 definierte Regionen, sieben davon auf der Ebene und drei oberhalb der Basalganglien, und dient der Abschätzung der Ausdehnung des Infarktes.(63) Tritt eine verminderte Abschwächung der Röntgenstrahlen, also eine Dichteminderung, auf mindestens 2 zusammenhängenden axialen Schichten in 5 mm Dicke des nativen CTs auf, wird ein Punkt vom Maximalwert 10 subtrahiert.(64) Je niedriger die Punktzahl umso schlechter die Prognose und umso höher das Risiko für intrazerebrale Blutungen bei einer Therapie mit Alteplase.(63, 65). Allerdings ist die Erhebung des ASPECTS stark von der Expertise der Erhebenden abhängig.(66)

Der ASPECTS findet in der Therapieselektion innerhalb der Leitlinie seinen Niederschlag. So ist ein ASPECTS ≥ 6 unter anderem ein Kriterium für eine EVT im 6-Stunden-Zeitfenster, für Patientinnen und Patienten mit einem ASPECTS < 6 hingegen eine Einzelfallentscheidung.(26) Die Metaanalyse von Goyal et al. zeigte, dass Patientinnen und Patienten mit einem ASPECTS > 5 einen definitiven Nutzen aus einer Therapie mit EVT ziehen; für Patientinnen und Patienten, die einen niedrigeren ASPECTS haben, ist dies aufgrund des Ausschlusses derselbigen aus den meisten Studien nicht eindeutig belegt.(40) Aktuell laufen mehrere randomisiert kontrollierte Studien zur Beantwortung der Frage, ob Patientinnen und Patienten mit ausgedehnten Infarkten von einer mechanischen Rekanalisation im Vergleich zur Standardtherapie profitieren.(67-71) Die erst kürzlich publizierte RESCUE-Japan LIMIT-Studie zeigte einen starken Benefit der Thrombektomie im Vergleich zur Standardtherapie bei ischämischen Schlaganfällen mit einem ASPECTS zwischen 3 und 5, auch wenn vermehrt intrakranielle Hämorrhagien in der Thrombektomiegruppe aufgetreten sind und die Mehrzahl des ASPECTS mithilfe des MRTs als primärer Bildgebung erhoben wurde.(72)

1.2.2.2 CT-Angiographie

Als nachfolgende Bildgebung ist die nichtinvasive CT-Angiographie (CTA) das Diagnostikum der Wahl zum Nachweis eines Großgefäßverschlusses und folglich Selektionskriterium für die mechanische Rekanalisation. (26, 73)

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt genau genommen den Goldstandard für die Darstellung des vaskulären Verlaufs dar, ist allerdings aufgrund der Invasivität, dem Zeitaufwand, der Kosten sowie der Komplikationsrate der CTA nachgeordnet.(74-76) Über die intravenöse Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel können die extra- und intrakraniellen Gefäße vom Arcus aortae bis hin zum Vertex beurteilt werden.(77, 78) Ein Gefäßverschluss stellt sich dabei durch eine Aussparung des Kontrastmittels dar.(77)

In den meisten Fällen zeichnet die CTA nur eine einzige, nämlich die arterielle Phase, auf. Dies wird auch als Single-Phase-CTA bezeichnet. Allerdings gehen hierdurch einige hämodynamisch relevante Information, beispielsweise der genauere Grad der Kollateralisierung, verloren.(79) Neuere Methoden mittels Multi-Phase-CTA können die Versorgung über die Kollateralen in 3 Phasen aufzeichnen: Die erste Phase entspricht der gängigen arteriellen Phase, darauf folgt noch je eine in der mittleren und eine in der späten venösen Phase von der Schädelbasis bis zum Vertex.(80) Die Versorgung über die Kollateralen hat einen großen Einfluss auf das klinische Outcome und bestimmt die Ausbreitung des Infarktkerns maßgeblich - gute Kollateralisierung führt dabei zu einem langsameren Wachstum des Infarktkerns und zu einem größeren Benefit mit niedrigerer Komplikationsrate im Sinne von sekundärer Einblutung bei Thrombektomien.(81-90)

Die CTA bietet ebenso die Möglichkeit die Ausdehnung des Thrombus genauer zu quantifizieren. Puetz et al. entwickelte 2008 den Clot Burden Score (CBS), welcher mit maximal 10 Punkten auf der betroffenen Seite den Abbruch oder die Abschwächung des Kontrastmittels in 6 Gefäßregionen der anterioren Zirkulation beurteilt. Je niedriger der CBS, umso schlechter ist das Outcome und umso größer das finale Infarktvolume.(91, 92)

1.2.2.3 CT-Perfusion

Die letzte Säule der CT-gestützten Bildgebung bildet die CT-Perfusion (CTP). Hierdurch ist die physiologische Darstellung der zerebralen Durchblutung möglich.(93) Erstmals 1980 entwickelte L. Axel Thesen zur nichtinvasiven Darstellung des zerebralen Blutflusses mittels dynamischer CT-Aufnahmen nach Gabe eines intravenösen Kontrastmittelbolus.(94) Der damalige Stand der Technik ermöglichte jedoch nicht die Verarbeitung der CT-Daten.(95) Erst die Entwicklung der Mehrzeilen-Spiral-CT, welche eine größere Volumen-Abdeckung zur Folge hatte, ermöglichte den weiten klinischen Einsatz.(96)

Nach intravenöser Gabe eines einzigen Kontrastmittelbolus erfolgen serielle CT-Aufnahmen zur Messung der Abschwächung der Röntgenstrahlung sowohl auf Ebene des Gewebes als auch der intrakraniellen Gefäße zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Abschwächung der Röntgenstrahlung ist dabei linear proportional zur Menge des infundierten Kontrastmittels.(97, 98) Daraus ist die Erstellung von Zeit-Abschwächungs-Kurven für einen arteriellen Zufluss, meist das 2. Segment der ACA, sowie für einen venösen Abfluss, meist der Sinus sagittalis superior, und für jeden Voxel des Parenchyms möglich.(98, 99) Mittels Dekonvolution auf Basis der Zeit-Abschwächungs-Kurven erfolgt die umfangreiche mathematische Berechnung des zerebralen Blutflusses (cerebral

blood flow, CBF) und der durchschnittlichen Passagezeit (mean transit time, MTT).(100) Das zerebrale Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV) ergibt sich anschließend aus dem „central volume principle“, welches die Perfusionsparameter durch die Gleichung $CBV = CBF * MTT$ ins Verhältnis setzt.(100) Weitere Zeitparameter umfassen die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration (time to peak, TTP), die Zeit zwischen der arteriellen maximalen Kontrastmittelkonzentration und der im Gewebe (time to maximum, Tmax), sowie die Zeit bis keine Kontrastmittelkonzentration mehr nachweisbar ist (time to drain, TTD).(101) Ein Vorteil der TTP liegt in der Einfachheit der Erhebung aus den Zeit-Abschwächungs-Kurven, ohne die umfangreiche Dekonvolution anwenden zu müssen.(102)

Die Verarbeitung der umfangreichen CTP-Rohdaten erfolgt softwaregestützt mit der Herausgabe von farbkodierten Karten der einzelnen Perfusionsparameter, den sogenannten maps, zur vereinfachten visuellen Beurteilung von Infarktkern und Penumbra.(99, 103) Mittlerweile gibt es verschiedene Softwareanbieter, welche die volumetrische Berechnung des Infarktkerns als auch der Penumbra durchführen.(104) Allerdings führen die verschiedenen Nachbearbeitungsmethoden und Softwarepakete zur Herausgabe von unterschiedlichen Werten der Perfusionsparameter und Volumina von Infarktkern und Penumbra – eine standardisierte und vereinheitlichte Methode steht noch aus.(104-106)

Der zerebrale Blutfluss wird über die zerebrale Autoregulation aufrechterhalten.(107) Unter physiologischen Verhältnissen sind die Perfusionsparameter in beiden Hemisphären symmetrisch, mit niedrigeren Werten für CBF und CBV in der weißen Substanz als in der grauen Substanz.(108, 109) Im ischämischen Kern kommt es durch Erlöschen der zerebralen Autoregulation zu einer Reduktion des CBF und CBV sowie verlängerten Zeitparametern. Die Penumbra hingegen weist verlängerte Zeitparameter und eine Reduktion des CBF bei erhaltenem oder sogar erhöhtem CBV, aufgrund einer kompensatorischen Vasodilatation im Rahmen der noch funktionierenden Autoregulation, auf.(98, 110) Sind sowohl CBF als auch CBV in einem spezifischen Hirnvolumen reduziert, wie es im Infarktkern der Fall ist, sind die Parameter „gematcht“. (100) Der „Mismatch“ hingegen bezeichnet ein Missverhältnis zwischen den Hirnvolumina mit verminderten CBV sowie CBF, also dem Infarktkern, und den Hirnvolumina mit erhaltenem oder erhöhten CBV bei reduzierten CBF, also der Penumbra.(95)

Mehrere Studien konnten den Nutzen einer Therapie mittels intravenöser Thrombolyse oder mechanischer Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster bei Patientinnen und Patienten mit einem ausgeprägten „Mismatch“, also dem Vorhandensein einer großen Penumbra bei kleinem Infarktkern, nachweisen.(34, 41, 42) Deshalb ist die Durchführung einer CTP laut der AHA/ASA-Leitlinie im erweiterten Zeitfenster zur Beantwortung der Frage nach der Eignung für die mechanische Rekanalisation indiziert.(26)

Durch die Darstellung von Infarktkern und Penumbra erhöht die CTP die Genauigkeit in der Diagnosestellung von ischämischen Schlaganfällen im Vergleich zur alleinigen Untersuchung mit nativen CT und CTA.(111) Zudem kann die CTP zur Beurteilung von hämodynamischen Phänomenen, wie beispielsweise die ipsilaterale thalamische Diaschisis, herangezogen werden.(112) Die Auswertung der Perfusionskarten steigert auch die Treffsicherheit in der Diagnose von Stroke

mimics, wie beispielsweise einem epileptischen Anfall mit Todd'scher Parese oder eine Migräne.(113) Mittels der CTP konnte auch eine verbesserte Abschätzung des klinischen Outcomes und des finalen Infarktvolumen erzielt werden.(114, 115) Dennoch ist der Einsatz der CTP immer mit höherer Strahlenbelastung, der Gabe von Kontrastmittel, sowie höheren Kosten und einer geringen Verzögerung der Therapie durch Akquisition und Auswertung verbunden.(49, 111)

1.3 Übergeordnete Ziele der Veröffentlichungen

Die vorliegende Dissertationsschrift befasst sich mit verschiedenen Fragestellungen zu den diagnostischen Möglichkeiten multimodaler CT-Bildgebung bei dem akuten ischämischen Schlaganfall der anterioren Zirkulation. Verschiedene Studienpopulationen wurden aus einem Kollektiv von 2.961 Patientinnen und Patienten gebildet. Dieses Kollektiv erhielt zwischen 2009 und 2020 bei Verdacht auf einen Schlaganfall eine multimodale CT-Bildgebung in der Akutsituation und wurde zu den folgenden Fragestellungen untersucht.

Im ersten Projekt (Kapitel 2.1) wurde der Einfluss verschiedener Bildparameter auf die klinische Symptomschwere, gemessen anhand des NIHSS, evaluiert.

Das zweite Projekt (Kapitel 2.2) befasst sich mit der automatisierten Untersuchung von CT-Angiographie-Daten in der Identifikation von Großgefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation.

Die letzte Studie (Kapitel 2.3) hingegen untersucht den Einfluss der ipsilateralen thalamischen Diaschisis auf Parameter der CT-Perfusion bei Gefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation.

2. Veröffentlichungen

2.1 Zusammenhang zwischen multiparametrischer CT-Bildgebung und klinischer Symptomschwere

Decomposing Acute Symptom Severity in Large Vessel Occlusion Stroke: Association With Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters

Lena Stueckelschweiger*, Steffen Tiedt*, Daniel Pühr-Westerheide, Matthias P. Fabritius, Franziska Mueller, Lars Kellert, Stefan Maurus, Sergio Grosu, Johannes Rueckel, Moriz Herzberg, Thomas Liebig, Jens Ricke, Konstantinos Dimitriadis, Wolfgang G. Kunz and Paul Reidler

Frontiers in Neurology, 2021 March

Journal Impact Factor 2021: 4,086

* geteilte Erstautorenschaft

Ziel der Studie war es, den Einfluss klinischer und bildmorphologischer Parameter auf die akute Symptomschwere, gemessen anhand des NIHSS, bei ischämischen Schlaganfällen der vorderen Zirkulation durch Großgefäßverschlüsse zu untersuchen.(116) Der NIHSS sowie die multiparametrische Bildgebung, bestehend aus der nativen kranialen CT, CTA als auch CTP, bilden wichtige Selektionskriterien in der Therapieauswahl für ischämische Schlaganfälle der vorderen Zirkulation.(26) Während der Einfluss des NIHSS und verschiedenster Bildparameter, wie beispielsweise dem Infarktkern, der Penumbra oder der Topographie, auf das neurologische Langzeit-Outcome in einer Vielzahl von Studien untersucht wurden, ist das Zusammenspiel zwischen bildmorphologischen Faktoren und der klinischen Symptomschwere nur unzureichend analysiert worden.(45, 115, 117-120)

Insgesamt wurden 142 Patientinnen und Patienten mit einem Schlaganfall der vorderen Strombahn, bekanntem Symptombeginn sowie kompletter Bildgebung vor der Therapie durch EVT eingeschlossen.(116) Zahlreiche Bildparameter wurden erhoben, darunter der Infarktkern, die Penumbra, das ischämische Gesamtvolumen, der ASPECTS-Score, der regional leptomeningeal collateral score (rLM) nach Menon et al. sowie der clot burden score (CBS) nach Puetz et al..(84, 91, 121)

Mittels multivariabler linearer Regression konnten wir das ischämische Gesamtvolumen, den CBS sowie das Alter als signifikante Einflussfaktoren auf die klinische Symptomschwere identifizieren. Wir konnten weder einen Einfluss der Lokalisation des Verschlusses, der Größe des Infarktkerns noch der Versorgung über die Kollateralen auf den NIHSS nachweisen. Ein schwerer ausgeprägter Verschluss, im Sinne eines niedrigeren CBS, spiegelt dabei den Grad der Hypoperfusion wider und wirkt sich zusammen mit dem ischämischen Gesamtvolumen auf die klinische Symptomatik aus. Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren klinischen Symptomatik, gemessen anhand eines hohen NIHSS, bedeutet dies folglich, dass nicht zwingend ein großer

Infarktkern und somit ein ausgedehntes, bereits irreversibel geschädigtes Gewebe vorliegen muss.(116)

Die Klassifizierung verschiedener Leitlinien-basierter NIHSS-Grenzwerte anhand des ischämischen Gesamtvolumens und des CBS mittels der Receiver operating characteristics (ROC) – Analyse erbrachte nur einen eingeschränkten Nutzen. Lediglich für einen NIHSS-Grenzwert ≥ 6 zeigte das ischämische Gesamtvolumen eine Area under the curve (AUC) von 0.81 sowie für den CBS eine AUC von 0.74. Dies unterstreicht nochmals die Relevanz der gemeinsamen Beurteilung von klinischer als auch radiologischer Untersuchung bei ischämischen Schlaganfällen.(116)

Der Beitrag zur obengenannten Originalarbeit umfasste die Mit-Konzeptualisierung der Studie, die retrospektive Auswahl des Studienkollektivs, die Erhebung und Aufbereitung verschiedener Bildparameter, die statistische Auswertung, die Erstellung der Tabellen und Abbildungen, das Verfassen des Manuskripts sowie Überarbeitungen im Review-Prozess.

2.2 Leistung der automatisierten Dichtemessung auf CT-Angiographie-Daten für die Identifikation von Großgefäßverschlüssen

Performance of Automated Attenuation Measurements at Identifying Large Vessel Occlusion Stroke on CT Angiography

Paul Reidler, **Lena Stueckelschweiger**, Daniel Pühr-Westerheide, Katharina Feil, Lars Kellert, Konstantinos Dimitriadis, Steffen Tiedt, Moriz Herzberg, Jan Rémi, Thomas Liebig, Matthias P. Fabritius, Wolfgang G. Kunz

Clinical Neuroradiology, 2020 Sep; doi: 10.1007/s00062-020-00956-5

Journal Impact Factor 2020: 3,649

Die CTA ist die Bildgebung der Wahl in der Darstellung von Großgefäßverschlüssen, allerdings werden bis zu 20% der Verschlüsse in der initialen CTA übersehen, einerseits aufgrund der untersucherabhängigen Expertise und andererseits aufgrund der Lokalisation, da insbesondere distale Verschlüsse schwieriger zu erkennen sind.(122). Mit dieser retrospektiven Studie wollten wir die Identifikation von Großgefäßverschlüssen durch die automatisierte Analyse von CTA-Bilddaten bei Patientinnen und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation untersuchen und mit einer Kontrollgruppe ohne Zeichen einer Ischämie vergleichen.(123)

Insgesamt wurden 79 Patientinnen und Patienten mit Großgefäßverschlüssen sowie 66 Patientinnen und Patienten ohne Zeichen einer Ischämie bei Aufnahme oder in der Verlaufsbildgebung eingeschlossen.(123) Mittels eines Software Prototyps (Syngo Via Frontier ASPECTS, Siemens Healthineers) wurde die durchschnittliche Abschwächung der Röntgenstrahlung in HU für die 10 ASPECTS-Regionen, als Korrelat für die Veränderung der Gewebsperfusion ähnlich zu CTP-Karten, berechnet sowie der ASPECTS visuell erhoben.(124)

Aus den berechneten Werten des Software Prototyps bildeten wir verschiedene asymmetry ratios (AR). Diese Parameter waren dabei teils von der Schlaganfallseite unabhängig, entsprachen den durchschnittlichen Werten der 10 ASPECTS-Regionen als auch verschiedenen Lokalisationen für distale Verschlüsse wie das M2 der MCA. Für die Kontrollgruppe wurden Werte der AR um 1 angenommen, da bei Abwesenheit einer Ischämie ähnliche Messwerte verteilt über die Hemisphären zu erwarten sind.(123)

Die berechneten Parameter unterschieden sich signifikant zwischen der Großgefäßverschluss-Gruppe und der Kontrollgruppe. Der Nachweis von Großgefäßverschlüssen sowohl in der gesamten Studienkohorte als auch für proximale Verschlüsse erfolgte mit einer hohen Sensitivität (AUC-Werte zwischen 0.95 – 0.98), bei etwas niedrigerer Sensitivität für distale Verschlüsse (AUC-Werte zwischen 0.72 – 0.92). Dies zeigt, dass eine Software-basierte Auswertung die Diagnosesicherheit untersucherunabhängig im Vergleich zur herkömmlichen visuellen Auswertung erhöhen kann und großen Nutzen, gerade in Zentren ohne die Möglichkeit der Durchführung einer CTP, bieten kann.(123)

Mittels der Berechnung der Sensitivität und der Spezifität anhand der Youden-Index Schnittwerte sowie der Spezifitäts-Grenzwerte ≥ 0.70 erfolgte die Ermittlung des positiven prädiktiven Werts (PPV) sowie des negativen prädiktiven Werts (NPV). Für die gesamte Großgefäßverschluss-Gruppe ergab sich eine höhere Sensitivität anhand des Spezifitäts-Grenzwerts ≥ 0.70 von 0.91 – 0.96 im Vergleich zu 0.87 – 0.90 durch den Youden-Index bei einer höheren Spezifität anhand des Youden-Index von 0.97 – 0.99 im Vergleich zu 0.77 – 0.83 durch den Spezifitäts-Grenzwerts ≥ 0.70 . In der Berechnung des PPV zeigte sich höhere Werte anhand des Youden-Index von 0.93 – 0.96 im Vergleich zu 0.65 – 0.71 durch den Spezifitäts-Grenzwert ≥ 0.70 sowie einen ähnlich hohen NPV (0.95 – 0.96 vs. 0.96 – 0.98). Isolierte M2-Verschlüsse führten hingegen zu einer niedrigen Sensitivität sowohl des Youden-Index als auch des Spezifitäts-Grenzwerts ≥ 0.70 (0.57 – 0.86 vs. 0.71 – 0.86) und einer höheren Spezifität beider Berechnungsarten (0.83 – 1.00 vs. 0.77 – 0.92). Konsekutiv zeigten isolierte M2-Verschlüsse mit beiden Berechnungsarten einen niedrigeren PPV (0.15 – 1.00 vs. 0.12 – 0.32) bei sehr hohem NPV (0.98 – 0.99 vs. 0.99) auf. Die berechneten Werte durch die automatisierte Auswertung ermöglichen demnach mit großer Sicherheit den Ausschluss eines Großgefäßverschlusses.(123)

Der Beitrag zur obengenannten Originalarbeit umfasste die Erhebung des Studienkollektivs, die Aufbereitung und Ausmessung der CT-Bilder, die statistische Analyse und die Erstellung der Tabellen sowie die Mitarbeit beim Verfassen des Manuskripts.

2.3 Quantitative Evaluation der thalamischen Diaschisis bei Schlaganfällen der vorderen Zirkulation

Diaschisis revisited: quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke

Paul Reidler, Franziska Mueller, **Lena Stueckelschweiger**, Katharina Feil, Lars Kellert, Matthias P. Fabritius, Thomas Liebig, Steffen Tiedt, Daniel Pühr-Westerheide, Wolfgang G. Kunz

NeuroImage: Clinical, 2020 Jun

Journal Impact Factor 2020: 4,881

Die Diaschisis beschreibt eine Störung der Perfusion, des Metabolismus und der Funktion eines Hirnareals durch einen örtlich entfernten, in einem anderen Areal lokalisierten, fokalen neuronalen Schaden.(125) Die thalamische Blutversorgung erfolgt in der Regel über die Arteria cerebri posterior, allerdings konnte im akuten Stadium eines MCA-Schlaganfalls in bis zu 20 % der Fälle eine ipsilaterale thalamische Diaschisis (ITD) nachgewiesen werden.(112, 126) Mit dieser retrospektiven Studie wollten wir den Einfluss der ITD auf Parameter der CTP als auch klinische Kenngrößen bei ischämischen Schlaganfällen der vorderen Zirkulation untersuchen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten allesamt eine mechanische Rekanalisation.(127)

Bei insgesamt 99 Patientinnen und Patienten erfolgte auf axialen Schichten von CTP-Daten die manuelle Segmentation des Thalamus, die Erhebung der Perfusionsparameter des ipsilateralen und kontralateralen Thalamus zum Schlaganfall aus den Perfusionskurven sowie die Berechnung der relativen Perfusionsparameter zur Bestimmung der Perfusionsreduktion.(127)

Im Vergleich zur kontralateralen, nicht betroffenen Seite, zeigten alle Perfusionsparameter des ipsilateral zur Läsion liegenden Thalamus eine signifikante Minderdurchblutung, ohne allerdings das Niveau einer tatsächlichen Ischämie wie im Versorgungsgebiet der MCA zu erreichen. Auch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem ischämischen Gesamtvolumen, dem Infarktkern und einem niedrigeren ASPECTS des nativen CTs. Ebenso konnte ein Zusammenhang verlängerter thalamischer Zeitperfuationsparameter mit der Ischämie des Nucleus lentiformis nachgewiesen werden.(127) Die Studie von Reidler et al. zeigte bereits das Auftreten eines größeren ischämischen Gesamtvolumens bei IDT-positiven Patientinnen und Patienten.(112) Mithilfe dieser Studie konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem Grad der ITD und dem ischämischen Gesamtvolumen in der akuten Phase des Schlaganfalls etablieren.(127) Die Beteiligung des Nucleus lentiformis als Teil der Basalganglienschleife, unterstreicht nochmals den neuroanatomischen Zusammenhang zwischen einer Ischämie im Bereich der Basalganglien und der Ausbildung der IDT.(127, 128) Die Analyse der thalamischen Perfusionsparameter bezüglich verschiedener Software-basierter CTP-Grenzwerte zeigte keine relevante Einstufung der ITD als Infarktkern, bei sehr geringer Rate für die Penumbra. Für die klinischen Daten zeigte die Analyse einen geringen Zusammenhang höherer NIHSS-Werte mit Reduktion des thalamischen CBF, welcher

nach Korrektur für Mehrfachvergleiche nicht signifikant war. Das Langzeit-Outcome war in unserer Studie nicht von der IDT in der akuten Schlaganfallphase beeinflusst, was im Rahmen der Behandlung mittels EVT und erfolgreicher Reperfusion zu erklären ist.(127)

Der Beitrag zur Publikation umfasst die manuelle Segmentation des Thalamus sowie die Datenerhebung, die statistische Analyse und die Mitarbeit beim Verfassen des Manuskriptes.

3. Zusammenfassung

Auch wenn sich in den letzten Jahrzehnten viel im Bereich der therapeutischen Optionen des ischämischen Schlaganfalls entwickelt hat, zählt dieser zusammen mit den anderen Formen des Schlaganfalls noch immer zur den häufigsten Ursachen für Tod und Langzeitbehinderung weltweit und nimmt eine große Rolle als Kostenfaktor ein.(1, 2, 21, 41, 42) Deshalb besteht ein großes Interesse, eine effektive und prognostisch aussagekräftige Diagnostik ischämischer Schlaganfälle zu betreiben. Die vorliegende Dissertation befasst sich daher mit weiteren diagnostischen Möglichkeiten durch multimodale CT-Bildgebung bei dem akuten ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation.

I. Die klinische Symptomschwere, gemessen anhand des NIHSS, sowie die multimodale Bildgebung, mittels den verschiedenen Modalitäten der Computertomographie, nehmen eine elementare Rolle in der Therapieauswahl des ischämischen Schlaganfalls ein.(26) Mit dieser Studie wollten wir den Zusammenhang bildmorphologische Faktoren auf den NIHSS untersuchen. Hierbei zeigten sich das ischämische Gesamtvolumen, ermittelt durch die CTP, als auch der CBS, als Ausdruck für das Ausmaß des Verschlusses anhand von CTA-Daten, als wichtige Einflussgrößen auf den NIHSS. Die Klassifizierung von Leitlinien-basierten NIHSS-Grenzwerten mittels ischämischen Gesamtvolumen und CBS war allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig. Zusammenfassend unterstreichen diese Ergebnisse nochmals die notwendige Symbiose der Beurteilung klinischer und neuroradiologischer Diagnostik.(116)

II. Großgefäßverschlüsse sind zwischen 12 % bis 39 % ursächlich für einen ischämischen Schlaganfall, werden jedoch in bis zu 20 % der Fälle in der initialen CTA übersehen.(11, 12, 122) Die automatisierter Auswertung von CTA-Daten durch einen Software-Prototyp wurde in dieser Studie in der Identifikation von Großgefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation getestet und mit einer Ischämie-negativen Kontrollgruppe verglichen. Dabei erfolgte die Detektion von proximalen Großgefäßverschlüssen mit einer hohen Sensitivität, die Detektion von M2-Verschlüssen mit einer etwas niedrigeren. Auch zeigte sich ein durchschnittlich hoher NPV von 0.95 bis 0.98, bei breiter gestreuten PPV von 0.65 – 0.96. Die Ergebnisse untermauern den Benefit der automatisierten Auswertung CT-angiographischer Bilder als Unterstützung der visuellen Auswertung und können Großgefäßverschlüsse mit großer Sicherheit ausschließen.(123)

III. Die ipsilaterale thalamische Diaschisis (ITD) ist eine metabolische, funktionelle und hämodynamische Störung durch einen in einem anderen Hirnareal lokalisierten Schaden und tritt in ca. 20 % der Fälle im Rahmen der akuten Phase von ischämischen Schlaganfällen der MCA auf.(112, 125) Der Einfluss der ITD auf Perfusionsparameter bei ischämischen Schlaganfällen der vorderen Zirkulation war Gegenstand der folgenden Studie. Wir konnten eine Minderperfusion aller thalamischen Perfusionsparameter ipsilateral zum Schlaganfall nachweisen, welche allerdings nicht das Niveau einer echten Ischämie wie im Bereich der MCA erreichten. Zudem zeigten wir einen Zusammenhang mit dem ischämischen Gesamtvolumen und dem Infarktkern, sowie topographisch mit der Ischämie des Nucleus lentiformis auf. Die Studie wies nach, dass in Abhängigkeit vom ischämischen Gesamtvolumens der Grad der ITD beeinflusst wird, als dass auch

die Basalganglienschleife, allen voran der Nucleus lentiformis, eine wichtige Rolle in der Ausbildung der ITD spielt. Abschließend hat sich auch keine relevante Fehlklassifizierung der ITD als Infarktkern durch verschiedene CTP-Grenzwerte ergeben.(127)

4. Abstract

Although significant progress has been made regarding therapeutic options for ischemic stroke in the recent decades, it is still worldwide one of the leading causes of death and disability as well as a large economic burden together with the other subtypes of stroke.(1, 2, 21, 41, 42) The diagnosis of an ischemic stroke should therefore be effective and prognostically informative. This thesis addresses further diagnostic options using multimodal CT imaging in acute ischemic stroke of the anterior circulation.

I. The clinical symptom severity, expressed through the NIHSS, and multimodal imaging through different modalities of computed tomography play a central role in the selection for an adequate therapy for acute ischemic stroke.(26) With this study we wanted to examine the association between imaging factors and the NIHSS. The analysis showed that the total ischemic volume, determined by CTP, as well as the CBS, which defines the extent of thrombosis on CTA, are important influencing factors for the NIHSS. However the classification of guideline-based NIHSS-thresholds using total ischemic volume and CBS was only of limited value. In summary, these results emphasize the relevance of the combination of clinical and neuroradiologic diagnostic.(116)

II. 12 % to 39 % of acute ischemic strokes are caused by large vessel occlusions (LVO), but are missed in up to 20 % of the cases in the initial CTA.(11, 12, 122) An automated analysis of CTA data using a software prototype was tested in this study for the identification of LVO in the anterior circulation and compared to an ischemia-negative control group. The detection of proximal LVO was performed with a high sensitivity, whereas the detection of M2 occlusions was slightly lower. An average NPV of 0.95 to 0.98 was reached with a significant lower PPV of 0.65 to 0.98. These results underline the benefit of the automated analysis of CT angiographic images in support of the visual evaluation and can rule out with certainty LVOs.(123)

III. The ipsilateral thalamic diaschisis (ITD) describes a metabolic, functional or hemodynamic disorder caused by a damage in another area of the brain and occurs in approximately 20 % of acute MCA strokes.(112, 125) The topic of the following study was the influence of ITD on perfusion parameters in ischemic stroke of the anterior circulation. We identified a hypoperfusion of all thalamic perfusion parameters ipsilateral to the stroke without reaching the level of real ischemia like in the territory of the MCA, a connection with the total ischemic volume and the infarct core as well as a topographic connection with the ischemia of the nucleus lentiformis. This study showed that the degree of ITD is influenced by the total ischemic volume and that the basal-ganglia loop, especially the lentiform nucleus, plays an important role in the development of ITD. Finally no apparent misclassification of ITD as infarction core was found through different CTP threshold values in this study.(127)

5. Paper I

Decomposing Acute Symptom Severity in Large Vessel Occlusion Stroke: Association With Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters

Lena Stueckelschweiger*, Steffen Tiedt*, Daniel Pühr-Westerheide, Matthias P. Fabritius, Franziska Mueller, Lars Kellert, Stefan Maurus, Sergio Grosu, Johannes Rueckel, Moriz Herzberg, Thomas Liebig, Jens Ricke, Konstantinos Dimitriadis, Wolfgang G. Kunz and Paul Reidler

Frontiers in Neurology, 2021 Mar; 12:651387. doi: 10.3389/fneur.2021.651387. PMID: 33776900; PMCID: PMC7991695

Journal Impact Factor 2021: 4,086

* geteilte Erstautorenschaft

6. Paper II

Performance of Automated Attenuation Measurements at Identifying Large Vessel Occlusion Stroke on CT Angiography

Paul Reidler, **Lena Stueckelschweiger**, Daniel Pühr-Westerheide, Katharina Feil, Lars Kellert, Konstantinos Dimitriadis, Steffen Tiedt, Moriz Herzberg, Jan Rémi, Thomas Liebig, Matthias P. Fabritius, Wolfgang G. Kunz

Clinical Neuroradiology, 2020 Sep; doi: 10.1007/s00062-020-00956-5

Journal Impact Factor 2020: 3,649

7. Paper III

Diaschisis revisited: quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke

Paul Reidler, Franziska Mueller, **Lena Stueckelschweiger**, Katharina Feil, Lars Kellert, Matthias P. Fabritius, Thomas Liebig, Steffen Tiedt, Daniel Puhr-Westerheide, Wolfgang G. Kunz

NeuroImage: Clinical, 2020; 27:102329. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102329. Epub 2020 Jun 26.
PMID: 32629166; PMCID: PMC7334597

Journal Impact Factor 2020: 4,881

8. Literaturverzeichnis

1. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
2. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, Ishida M, Martins S, Johnson WD, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health.* 2022;7(1):e74-e85.
3. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie.* 2010;37(07):333-40.
4. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
5. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
8. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(4):814-9.
9. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457-64.
10. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R. [Contribution of computer tomography of the brain to differential typology and differential therapy of ischemic cerebral infarct]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1985;53(9):315-36.
11. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(8):722-6.

12. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol.* 2017;8:651.
13. Dozois A, Hampton L, Kingston CW, Lambert G, Porcelli TJ, Sorenson D, et al. PLUMBER Study (Prevalence of Large Vessel Occlusion Strokes in Mecklenburg County Emergency Response). *Stroke.* 2017;48(12):3397-9.
14. Beumer D, Mulder MJHL, Saiedie G, Fonville S, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Occurrence of intracranial large vessel occlusion in consecutive, non-referred patients with acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging.* 2016;2(1):11.
15. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke.* 2009;40(12):3834-40.
16. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723-5.
17. Quast MJ, Huang NC, Hillman GR, Kent TA. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging.* 1993;11(4):465-71.
18. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11 Suppl 1:2-8.
19. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke.* 2003;34(9):2279-84.
20. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol.* 1983;14(3):294-301.
21. Group NtNDaSr-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 1995;333(24):1581-8.
22. Heiss W-D, Grond M, Thiel A, von Stockhausen H-M, Rudolf J, Ghaemi M, et al. Tissue at Risk of Infarction Rescued by Early Reperfusion: A Positron Emission Tomography Study in Systemic Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis of Acute Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1998;18(12):1298-307.
23. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. *Stroke.* 2007;38(3):967-73.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008;372(9646):1303-9.

25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
26. 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(12):e344-e418.
27. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2016;47(2):581-641.
28. Bilgic AB, Gocmen R, Arsava EM, Topcuoglu MA. The Effect of Clot Volume and Permeability on Response to Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(2):104541.
29. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol.* 1992;32(1):78-86.
30. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke.* 2007;38(3):948-54.
31. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke.* 2010;41(10):2254-8.
32. Rohan V, Baxa J, Tupy R, Cerna L, Sevcik P, Friesl M, et al. Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Stroke.* 2014;45(7):2010-7.
33. de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke.* 2012;43(6):1591-5.
34. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611-22.

35. 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(11):1019-30.
36. 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(24):2296-306.
37. 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(24):2285-95.
38. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
39. 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(1):11-20.
40. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
41. 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(8):708-18.
42. 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(1):11-21.
43. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129-42.
44. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
45. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-31.
46. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2000;55(7):952-9.

47. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33(4):954-8.
48. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006;26 Suppl 1:S75-95.
49. Wintermark M, Luby M, Bornstein NM, Demchuk A, Fiehler J, Kudo K, et al. International survey of acute stroke imaging used to make revascularization treatment decisions. *Int J Stroke*. 2015;10(5):759-62.
50. Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science*. 1980;210(4465):22-8.
51. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *The British Journal of Radiology*. 1973;46(552):1016-22.
52. Ambrose J. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application. *The British Journal of Radiology*. 1973;46(552):1023-47.
53. von Kummer R, Nolte PN, Schnittger H, Thron A, Ringelstein EB. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology*. 1996;38(1):31-3.
54. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997;205(2):327-33.
55. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*. 2001;219(1):95-100.
56. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):258-68.
57. von Kummer R, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology*. 2017;59(6):545-53.
58. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983;14(5):756-62.
59. Pressman BD, Tourje EJ, Thompson JR. An early CT sign of ischemic infarction: increased density in a cerebral artery. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(3):583-6.
60. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988;168(2):463-7.

61. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, Hibri N, Norman D. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology*. 1990;176(3):801-6.
62. Moulin T, Cattin F, Crépin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology*. 1996;47(2):366-75.
63. 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. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
64. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(3):103-12.
65. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37(4):973-8.
66. 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(3):249-56.
67. Heidelberg UH, Hospital KU, Eppdata GmbH Hamburg G, Hospital AU, Innsbruck MU, Pitie-Salpetriere GH, et al. Efficacy and Safety of Thrombectomy in Stroke With Extended Lesion and Extended Time Window. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094715>; 2018.
68. University Hospital M. Large Stroke Therapy Evaluation. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811769>; 2019.
69. Center UHCM, Neurovascular S, The University of Texas Health Science Center H. SELECT2: A Randomized Controlled Trial to Optimize Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876457>; 2019.
70. Ohio MH. The TESLA Trial: Thrombectomy for Emergent Salvage of Large Anterior Circulation Ischemic Stroke. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03805308>; 2019.
71. University Hospital T. Evaluate Endovascular Treatment of Large Ischemic Stroke With Substantial Penumbra. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05539404>; 2022.
72. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-13.
73. Lev MH, Farkas J, Rodriguez VR, Schwamm LH, Hunter GJ, Putman CM, et al. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(4):520-8.

74. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology*. 1995;195(2):445-9.
75. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W. Role of CT Angiography in Patient Selection for Thrombolytic Therapy in Acute Hemispheric Stroke. *Stroke*. 1998;29(5):935-8.
76. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of Cerebral Angiography in Patients With Subarachnoid Hemorrhage, Cerebral Aneurysm, and Arteriovenous Malformation. *Stroke*. 1999;30(2):317-20.
77. Pomerantz SR, Harris GJ, Desai HJ, Lev MH. Computed tomography angiography and computed tomography perfusion in ischemic stroke: A step-by-step approach to image acquisition and three-dimensional postprocessing. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(3):243-70.
78. Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Comparing Vessel Imaging: Noncontrast Computed Tomography/Computed Tomographic Angiography Should Be the New Minimum Standard in Acute Disabling Stroke. *Stroke*. 2016;47(1):273-81.
79. Yang C-Y, Chen Y-F, Lee C-W, Huang A, Shen Y, Wei C, et al. Multiphase CT Angiography versus Single-Phase CT Angiography: Comparison of Image Quality and Radiation Dose. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(7):1288-95.
80. 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(2):510-20.
81. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):533-43.
82. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(8):2235-9.
83. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(3):693-9.
84. 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(9):1640-5.

85. Souza LC, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1331-6.
86. Gerber JC, Petrova M, Krukowski P, Kuhn M, Abramyuk A, Bodechtel U, et al. Collateral state and the effect of endovascular reperfusion therapy on clinical outcome in ischemic stroke patients. *Brain Behav.* 2016;6(9):e00513.
87. Schregel K, Tsogkas I, Peter C, Zapf A, Behme D, Schnieder M, et al. Outcome Prediction Using Perfusion Parameters and Collateral Scores of Multi-Phase and Single-Phase CT Angiography in Acute Stroke: Need for One, Two, Three, or Thirty Scans? *J Stroke.* 2018;20(3):362-72.
88. Jansen IG, Mulder MJ, Goldhoorn R-JB, Boers AM, van Es AC, Yo LS, et al. Impact of single phase CT angiography collateral status on functional outcome over time: results from the MR CLEAN Registry. *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 2019;11(9):866-73.
89. 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(10):2799-804.
90. Lin L, Yang J, Chen C, Tian H, Bivard A, Spratt NJ, et al. Association of Collateral Status and Ischemic Core Growth in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Neurology.* 2021;96(2):e161-e70.
91. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, et al. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke.* 2008;3(4):230-6.
92. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(3):525-31.
93. Munich SA, Shakir HJ, Snyder KV. Role of CT perfusion in acute stroke management. *Cor et Vasa.* 2016;58(2):e215-e24.
94. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology.* 1980;137(3):679-86.
95. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):662-8.

96. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, Chien JD. Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *J Neuroradiol.* 2008;35(5):253-60.
97. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology.* 1998;209(1):85-93.
98. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol.* 2001;11(7):1220-30.
99. 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(1):52-62.
100. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):885-92.
101. Edwards LS, Cappelen-Smith C, Cordato D, Bivard A, Churilov L, Parsons MW. Review of CT perfusion and current applications in posterior circulation stroke. *Vessel Plus.* 2021;5:42.
102. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WTC, Ueda T, Sorensen AG, et al. Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia. *Stroke.* 2003;34(4):1084-104.
103. Hoeffner EG, Case I, Jain R, Gujar SK, Shah GV, Deveikis JP, et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Applications. *Radiology.* 2004;231(3):632-44.
104. 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;47(9):2311-7.
105. Kamalian S, Kamalian S, Konstas AA, Maas MB, Payabvash S, Pomerantz SR, et al. CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(3):545-9.
106. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology.* 2013;267(2):543-50.
107. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183-238.
108. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, Gelb AW, Bennett JD, Kozak R, et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology.* 1999;213(1):141-9.

109. Rostrup E, Knudsen GM, Law I, Holm S, Larsson HB, Paulson OB. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage*. 2005;24(1):1-11.
110. Powers WJ, Grubb RL, Jr., Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*. 1984;16(5):546-52.
111. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255(1):142-53.
112. 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(4):931-7.
113. Campbell BCV, Weir L, Desmond PM, Tu HTH, Hand PJ, Yan B, et al. CT perfusion improves diagnostic accuracy and confidence in acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(6):613-8.
114. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2005;58(5):672-9.
115. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, Eskandari A, et al. Computed Tomography Workup of Patients Suspected of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44(4):1049-55.
116. Stueckelschweiger L, Tiedt S, Pühr-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.
117. Wu O, Cloonan L, Mocking SJ, Bouts MJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke*. 2015;46(9):2438-44.
118. Meyer L, Broocks G, Bechstein M, Flottmann F, Leischner H, Brekenfeld C, et al. Early clinical surrogates for outcome prediction after stroke thrombectomy in daily clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1055-9.
119. 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(12):2285-91.
120. 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(8):2200-7.

121. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology.* 2001;22(8):1534-42.

122. Fasen B, Heijboer RJJ, Hulsmans FH, Kwee RM. CT Angiography in Evaluating Large-Vessel Occlusion in Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke: Factors Associated with Diagnostic Error in Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(4):607-11.

123. Reidler P, Stueckelschweiger L, Pühr-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.

124. Reidler P, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Pühr-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(2):451-8.

125. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2408-22.

126. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke.* 2003;34(9):2264-78.

127. 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.

128. Goldberg JH, Farries MA, Fee MS. Basal ganglia output to the thalamus: still a paradox. *Trends Neurosci.* 2013;36(12):695-705.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen beteiligten Personen herzlich für die Unterstützung in der Durchführung und Fertigstellung meiner Promotion bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Kunz, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Konstantinos Dimitriadis und Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke für die ausgezeichnete Betreuung, das Möglichmachen der Durchführung und Umsetzung der Promotion sowie den Eintritt in das wissenschaftliche Arbeiten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Paul Reidler für die Mitbetreuung, konstruktive Anregungen sowie Ratschläge, das Entfachen der Freude am wissenschaftlichen Arbeiten und ausgezeichnete Hilfe bei der Umsetzung danken.

Ebenso danke ich allen meinen Ko-Autorinnen und -Autoren sowie Forschungspartnerinnen und -partnern für die Zusammenarbeit und Kooperation, ohne welche die Umsetzung der Forschungsarbeiten nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere Veit danken, die mich nach Kräften, mit Geduld und reichlich Zuspruch unterstützt haben und letzteren auch für seine große Hilfe in statistischen Belangen. Meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Großmutter gilt insbesondere großer Dank für die Unterstützung und Begleitung meines bisherigen Lebenswegs als auch für das Ermöglichen des bisher Geschafften.