

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische
Diagnostik und Intervention
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Einfluss des Zeitfensters auf das Infarktwachstum bei mittels mechanischer Thrombektomie behandelten Schlaganfallpatienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von

Furqan Ahmed Rajput
aus Karatschi

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.08.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Susanne Gellißen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Thomalla

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	2
EINLEITUNG	3
DEFINITION SCHLAGANFALL	3
<i>Epidemiologie</i>	<i>4</i>
<i>Risikofaktoren</i>	<i>5</i>
<i>Ätiologie</i>	<i>6</i>
<i>Klassifikation</i>	<i>10</i>
<i>Pathophysiologische Grundlagen</i>	<i>12</i>
<i>Klinik</i>	<i>18</i>
<i>Therapie</i>	<i>22</i>
BILDGEBENDE DIAGNOSTIK	23
<i>Computertomographie</i>	<i>24</i>
<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>	<i>26</i>
<i>Magnetresonanztomographie</i>	<i>29</i>
ZIEL DER STUDIE	31
MATERIAL UND METHODEN	31
METHODISCHER HINTERGRUND UND HYPOTHESE	31
<i>Patienten</i>	<i>32</i>
STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
<i>Bildgebungsprotokoll</i>	<i>35</i>
<i>Bildbearbeitung</i>	<i>36</i>
ERGEBNISSE	39
PACIENTEN	39
STATISTISCHE AUSWERTUNG	42
<i>Zeitfenster</i>	<i>42</i>
<i>Infarktwachstum</i>	<i>44</i>
<i>Partiell reversible CTP Läsion</i>	<i>48</i>
<i>Subanalyse Wachstumsrate</i>	<i>51</i>
DISKUSSION	57
INFARKTWACHSTUM	57
ZEITFENSTER	59
PARTIELL REVERSIBLER INFARKTKERN	60
SUBANALYSE WACHSTUMSRATE	63
LIMITATIONEN	64
FAZIT UND SCHLUSSFOLGERUNG	65
ZUSAMMENFASSUNG	67
CONCLUSION	68
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	69
LITERATURVERZEICHNIS	72
DANKSAGUNG	84
LEBENS LAUF	85
EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	86

Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Infarktwachstum im akuten Schlaganfall stellt einen höchst dynamischen und variablen Prozess dar. Infolge eines thromboembolischen Gefäßverschlusses entsteht eine Mangel durchblutung im betreffenden Hirnareal. Das minderversorgte Hirngewebe, die Penumbra, vollzieht in Abhängigkeit vieler Faktoren über die Zeit eine zunehmende Transformation in den irreversibel geschädigten Infarkt.

Insbesondere in den ersten vier Stunden nach Beginn eines Schlaganfalles wurde, unter der Annahme eines logarithmischen Musters folgend, die größte Wachstumsrate beschrieben (1, 2).

Das gängige therapeutische Zeitfenster von 4,5 Stunden für die intravenöse Thrombolyse (3) und bis zu 6 Stunden für die intraarterielle Thrombektomie (4), erlebt im Zuge der veröffentlichten Ergebnisse der DAWN-Studie eine Erweiterung. Bei sorgfältig ausgewählten Patienten, mit einer Diskrepanz zwischen Infarktprogression in der Bildgebung und klinischer Symptome, offenbart die Studie eine Ausweitung des Zeitfensters auf bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn für die Indikation zur Thrombektomie (5, 6).

Regelmäßig zeigen sich in der klinischen Routine zeitliche Verzögerungen, unter anderem bedingt durch Transportzeiten, prätherapeutische Vorbereitungen der Angiographie oder Anästhesie (7), in welcher das Wachstum des Infarktkernes innerhalb der Penumbra voranschreitet (8). Bislang wurde nicht untersucht, inwiefern sich unterschiedliche Zeitpunkte vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung, bei weitestgehend konstanter Zeit von der Bildgebung bis zur Rekanalisation, auf das Infarktwachstum auswirken.

Eben diese regelhaft beobachteten zeitlichen Intervalle (9-13), von der Bildgebung bis zur Rekanalisation, sind messbar (14-16) und das daraus resultierende Infarktwachstum quantifizierbar (17). Basierend auf der Annahme eines nicht-linearen Infarktwachstums in der frühesten Phase nach Beginn des Schlaganfalles kommen wir zur Veranlassung folgender Hypothese:

Eine konstante Zeitspanne von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation resultiert in einem größeren Infarktwachstum bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster nach Symptombeginn eines Schlaganfalles im Vergleich zu Patienten im akuten Stadium.

Einleitung

Das zentrale Nervensystem (ZNS) als höchste übergeordnete Instanz steuert, überwacht und verarbeitet sämtliche Körperfunktionen zur Aufrechterhaltung des gesamten Organismus. Um diese herausgehobene Leistung nachhaltig zu gewährleisten, werden 20% des gesamten Energiestoffwechsels vereinnahmt, diese werden mit 15% des Herzzeitvolumens sichergestellt. Der hohe metabolische Energiebedarf ist aufgrund der limitierten zerebralen Energiereserven an einem extrem hohen Sauerstoffbedarf gekoppelt, daher reagiert das Gehirn sehr vulnerabel auf eine Unterbrechung der Blutversorgung.

Das entdifferenzierte Neuron als kleinste Funktionseinheit des ZNS ist nicht mehr teilungsfähig, so dass eine Regeneration nach einer irreversiblen Schädigung, zum Beispiel nach einem Schlaganfall, nicht mehr möglich ist. Denn hier gilt: Totes Hirngewebe ist endgültig und unwiderruflich geschädigt (18). Der Grad der Schädigung hängt neben anderen Faktoren im Wesentlichen vom zerebralen Blutfluss, Dauer der Minderdurchblutung, Kollateralfluss und der Lokalisation ab (19).

Definition Schlaganfall

Unter dem Begriff des Schlaganfalles wird gemäß Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO – World Health Organization) eine akut auftretende, nachhaltige zerebrale Funktionsstörung mit irreversibler Schädigung des Hirngewebes gekennzeichnet. Die in Folge resultierenden Symptome überdauern 24 Stunden und können gar zum Tode führen, außer einer vaskulär bedingten Genese, gibt es keine weiteren erkennbaren Ursachen (20). Dabei können die vaskulären Ursachen ätiologisch in zerebrale Ischämien und intrakranielle Blutungen unterteilt werden. Im englischsprachigen Raum wird der Begriff *Stroke* gleichbedeutend verwendet, weitere Synonyme sind Apoplex, Hirnschlag oder auch zerebraler *Insult*, wobei letzteres die rein klinische Syndromkonstellation bezeichnet, ohne auf die Ätiologie oder Pathogenese einzugehen (21).

Davon abzugrenzen ist die transitorisch ischämische Attacke, kurz TIA genannt, worunter kurzfristige, meist wenige Sekunden bis Minuten andauernde ophthalmoneurologische Funktionseinschränkungen zusammengefasst werden (22). Die ältere Zuordnung einer reversiblen Klinik innerhalb von 24 Stunden gilt als obsolet.

Als entscheidendes Merkmal dieser neuen Begriffsdefinition wird, neben der vollständigen klinischen Remission, der fehlende bildmorphologische Nachweis einer zerebralen Strukturschädigung gefordert (23).

Die WHO-Definition aus den 70er Jahren wird von einigen Autoren als historisch und überholt betrachtet angesehen. Auch wenn sich die Begriffsbildung seinerzeit auf die hervorragende klinisch-neurologische Untersuchung stützte und mit einer hohen postmortalen Diagnosekorrelation einherging (20), werden die technischen Entwicklungen modernster diagnostischer Bildgebungsverfahren in der alten, rein klinisch ausgelegten Definition nicht gewürdigt. Die Ergebnisse aktueller kranialer Bildgebung mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) führen zur Erweiterung und Subklassifizierung des Begriffes Schlaganfall (24).

Epidemiologie

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind im Jahre 2015 in Deutschland ca. 366.000 Menschen an einer zerebrovaskulären Erkrankung gemäß Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) neu erkrankt (25). Der ischämische Hirninfarkt ist anteilmäßig mit ca. 85% am häufigsten vertreten, in ca. 15% der Fälle sind intrakranielle Blutungen die Ursache des *Insults*. Als Folge der zerebrovaskulären Erkrankungen sind ca. 57.000 Menschen im Jahr 2015 verstorben, das entspricht einer Mortalitätsrate von knapp 16%. Damit ist der Schlaganfall nach der koronaren Herzerkrankung (279 tausend Sterbefälle) und bösartigen Neubildungen (226 tausend Sterbefälle) die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Etwa die Hälfte der betroffenen Menschen ist über 70 Jahre alt (26).

Die wirtschaftlichen Folgen für das Gesundheitssystem beliefen sich hierbei im Jahr 2015 auf ca. 9,9 Milliarden (Mrd.) Euro, welches auf die Gesamtausgaben im stationären Bereich von ca. 325 Mrd. Euro einem Anteil von etwa 3,1% entspricht (27).

Etwa ein Viertel der überlebten Schlaganfallpatienten entwickeln eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, die schweren funktionellen Behinderungen erfordern eine kurz- oder langfristige pflegerische Versorgung.

Erfreulicherweise ist ein abnehmender Trend in der Mortalitätsrate seit 1998 aus dem Erlanger Schlaganfallregister (ESPro) zu verzeichnen.

Dieses ist zum einen auf die fallende Inzidenzrate durch verbesserte Ansätze in der Prävention und zum anderen auf eine erhebliche Reduktion der Letalität, insbesondere bei Patienten im höheren Lebensalter zurückzuführen (28).

Demgegenüber steht der demographische Wandel der letzten Jahrzehnte, mit größer werdendem Anteil der über 60-jährigen Bevölkerung. *Kolominsky-Rabas et al.* haben in einer bevölkerungsbasierten Kostenanalyse unter Betrachtung der fallenden Inzidenz, Mortalität und steigenden Anzahl der überlebenden im höheren Alter nach erstmaligen Schlaganfall der letzten Dekade die direkten Kosten für das Jahr 2004 ermittelt.

Unter Berücksichtigung der zu erwartenden Entwicklung der Alters- und Geschlechtszusammensetzung der deutschen Bevölkerung, bei gleichbleibender alters- und geschlechtsspezifischen Schlaganfallrate, wird für den Zeitraum 2006 bis 2025 eine Zunahme der Schlaganfälle, sowie die damit verbundenen direkten Kosten für das Gesundheitswesen der Bundesrepublik Deutschland auf ca. 108,6 Mrd. Euro geschätzt (29).

Die medizinischen Bemühungen bei der Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation von zerebrovaskulären Erkrankungen haben daher einen großen sozioökonomischen Stellenwert für die Bundesrepublik Deutschland (28).

Risikofaktoren

Der zerebrale Infarkt ist kein statischer Prozess, sondern vielmehr eine Folge multifaktorieller Ereignisse, die in unterschiedlichen Gewichtungen dem zeitlichen Ablauf folgend ein komplexes klinisches Erscheinungsbild formen.

Monofaktorielle Dispositionen sind selten, wohingegen multifaktorielle genetische Dispositionen und erworbene, anerkannte Risikofaktoren die Inzidenz des akuten zerebralen Hirninfarktes in Ihrer Häufigkeit dominieren (30-32). In einer groß angelegten, internationalen multizentrischen Fall-Kontrollstudie konnten *O'Donnel et al.* insgesamt zehn modifizierbare Risikofaktoren bestimmen, die in 90% der Fälle

das Auftreten eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalles beeinflussen:

Arterielle Hypertonie, Bewegungsmangel, Hyperlipidämie, ungesunde Ernährung, abdominelle Adipositas, psychosoziale Faktoren, laufender Nikotinkonsum, kardiale Belastung, regelmäßiger Alkoholkonsum und Diabetes Mellitus wurden als entscheidende Risikofaktoren deklariert.

Der arterielle Hypertonus begünstigt im Allgemeinen den hämorrhagischen Infarkt, wohingegen andere Faktoren den ischämischen Infarkt begünstigen (33).

Ätiologie

Ätiologisch lassen sich intrakranielle Blutungen von zerebralen Durchblutungsstörungen differenzieren, letztere machen ca. 80-85% aller Schlaganfälle aus. Eine ursächliche Trennung beider Zustände ist für die Therapie und Prognose maßgebend.

Der ischämische Schlaganfall kann gemäß der 2013 veröffentlichten ASCOD Klassifikation ursächlich in fünf große Erscheinungsformen unterschieden werden: Erkrankungen der großen Gefäße (A: *atherosclerosis*) – makroangiopathisch; Erkrankungen der kleinen Gefäße (S: *small vessel disease*) – mikroangiopathisch; Herzerkrankungen – kardioembolisch (C: *cardiac*); andere Ursachen (O: *other causes*) und die Gefäßdissektion (D: *dissection*) (34, 35).

Die pathogenetischen Entstehungsmechanismen umfassen Embolien – kardial oder arterioarteriell –, Gefäßstenosen oder -verschlüsse und hämodynamische Druck- und Flussreduktionen.

Makroangiopathische Wandveränderungen der hirnversorgenden Gefäße entstehen an Prädilektionsstellen der supraaortalen Gefäßaufzweigungen und -abgängen. In bis zu 80% der Fälle betreffen sie das Versorgungsgebiet der Arteria (A.) carotis interna und ihre Abgänge durch Bildung von arteriosklerotischen Gefäßplaques und -stenosen. Pathogenetisch entstehen an ulzerösen, aufbrechenden oder stenosierenden Plaques Thromben, die als arterio-arterielle Embolien in den abhängigen Versorgungsgebieten zu Territorialinfarkten führen.

Hochgradig lumeneinengende Gefäßplaques mit einem Stenosegrad von mindestens 80% nach European Carotid Surgery Trial (ECST) verursachen eine relevante Strömungsverminderung und führen zu hämodynamischen Infarkten im Endstromgebiet penetrierender Markarterien ohne Kollateralversorgung, in der sogenannten „letzten Wiese“. In überschneidenden Gefäßterritorien zweier Versorgungsareale können strömungsmindernde Stenosen zu sogenannten Grenzzoneninfarkten führen (36, 37).

Die **Abbildung 1** zeigt übersichtlich die Prädilektionsstellen supraaortaler Gefäßstenosen, sowie exemplarisch die Entstehung makroangiopathischer Gefäßprozesse.

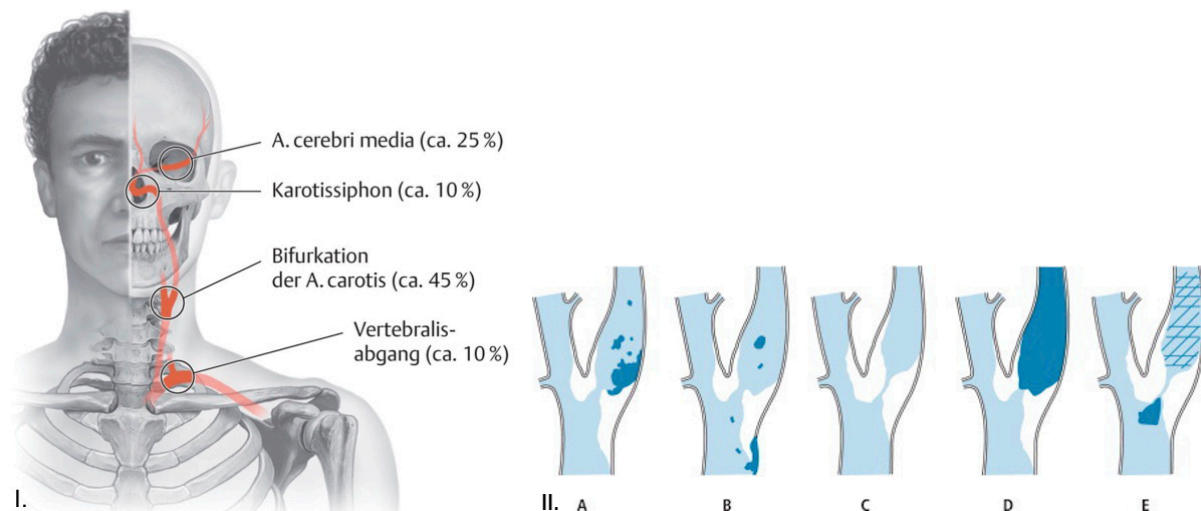


Abbildung 1:

I. Prozentuale Verteilung der Hirnarterienstenosen und -verschlüsse. 80% der Stenosen der supraaortalen hirnversorgenden Gefäße betreffen die A. carotis interna und ihre Verzweigungen, dabei sind 45% der Stenosen und Verschlüsse an der Carotisbifurkation.

(Modifiziert nach: Masuhr K, Masuhr F, Neumann M. Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks. In: Masuhr K, Neumann M, Hrsg. Duale Reihe Neurologie. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013.) (36)

II. Hirninfarktentstehung bei Karotisstenosen. A. Arterioarterielle Embolie aus Plaque. B. Arterioarterielle Embolie aus subintimaler Blutung. C. Hämodynamisch wirksame Stenose. D. Thrombotischer Verschluss an Stenose. E. Embolie von proximal mit sekundärer Thrombose der ACI.

(Aus: Marx P. Kapitel 40 - Zerebrale und spinale Ischämie. In: Wallesch C-W, Ackermann H, Angstwurm H, Aschoff A, Banaschewski T, Baron R, et al., editors. Neurologie. Munich: Urban & Fischer; 2005. p. 465-506.) (37)

Mikroangiopathische Gefäßprozesse betreffen die zerebralen Widerstandsgefäße, die kleinen Arterien und Arteriolen. Pathogenetisch unterliegen sie chronischen Gefäßwandschädigungen, in Assoziation mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus bilden sich Mikroatherome, Lipohyalinosen und fibrinoide Nekrosen. Es resultiert ein Verlust der zerebralen Autoregulation mit allmählichen Gefäßverschlüssen, insbesondere der Endarterien im Marklager, mit der Folge kleiner lakunärer Infarkte im Bereich der Basalganglien und im Hirnstamm.

Kardiale Embolien sind altersabhängig in etwa 15-30% der Fälle für einen ischämischen Hirninfarkt verantwortlich. Pathogenetisch können drei Entstehungsmechanismen zugrunde liegen: Thrombenbildung innerhalb einer Herzkammer aufgrund lokaler Hämostase, embolische Materialablösung von krankhaften Herzklappen, paradoxe Embolien durch unnatürlichen Thrombenübertritt vom venösen in das arterielle Kreislaufsystem. Die häufigste Ursache für ein kardioembolisches Ereignis in Folge von Thrombenbildung stellt das chronische oder intermittierende Vorhofflimmern dar (38-40).

Gefäßdissektionen sind seltenere, mögliche Ursachen, vor allem bei Patienten im jungen und mittleren Alter und können spontan oder traumatisch auftreten. Durch einen intimalen Einriss dringt Blut in die Gefäßwand ein und führt zu einer Ablösung der Wandschichten mit der Bildung eines falschen Lumens. In der Folge entwickelt sich ein intramurales – mediales oder subendotheliales – Hämatom, welches eine Stenose oder ein Pseudoaneurysma im betroffenen Segment verursacht. Typischerweise entstehen Dissektionen im beweglichsten Segment eines Gefäßes, oft beginnen oder enden sie im Übergang einer frei beweglichen zu einer fixierten, von einem knöchernen Kanal umschlossenen Position, z.B. das zervikale C1-Segment der Arteria carotis interna (ACI) vor dem Eintritt in die Schädelbasis. Patienten mit Mischkollagenosen, wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom oder autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankungen haben eine erhöhte Disposition zu spontanen Gefäßdissektionen und Aneurysmabildungen (41, 42).

Die **Abbildung 2** zeigt eine Illustration über die mikroskopische Pathogenese einer Carotidisdissektion.

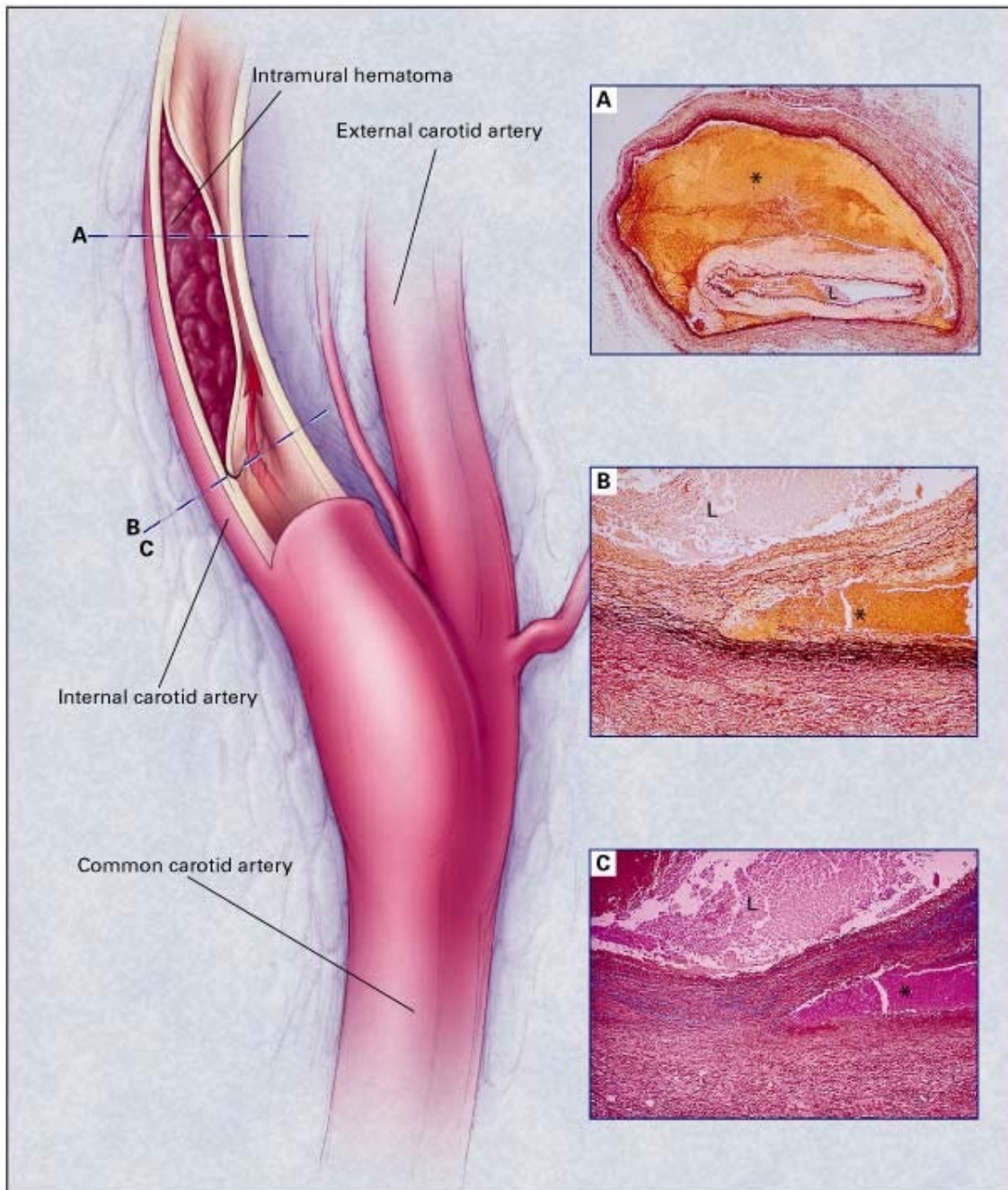


Abbildung 2: Pathologische Befunde bei einer 37-jährigen Frau mit einer Dissektion der A. carotis interna. Mikrofotografien der rechten A. carotis interna (Bildeinsatz **A**, **B** und **C**) zeigen eine Dissektion innerhalb der äußeren Schichten der tunica media, die zu einer Stenose des Gefäßlumens führt (L). Die blau umrandeten Rechtecke geben die Standorte der Mikrofotografien an. Das intramurale Hämatom (Sternchen *) erstreckt sich nahezu vollständig um die Arterie (Bildeinsatz **A** - Van-Gieson-Färbung, 4x-Vergrößerung). Die Ansicht mit höherer Vergrößerung der A. carotis interna am Dissektionspunkt zeigt eine Fragmentierung der elastischen Fasern (Bildeinsatz **B** - Van-Gieson-Färbung, 25x-Vergrößerung), mit Ansammlung einer blassen, milchglasartigen Substanz in der tunica media, die sich als blaugefärbte Mucopolysaccharide (Bildeinsatz Feld **C** - Alcianblau, 25x-Vergrößerung) zeigen. Diese Veränderungen stehen im Einklang mit der Diagnose einer Zystischen Medianekrose.

(Aus: Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med. 2001;344(12):898-906.) (42)

Klassifikation

Ein ideales Klassifizierungssystem sollte eine gemeinsame Nomenklatur besitzen, um den Anspruch einer einheitlichen Bewertung durch Ärzte und die Vergleichbarkeit in Studien zu erfüllen. Das System sollte einfach sowie logisch aufgebaut sein und sich auf pathophysiologische Verständnisse gründen. Zudem sollten evidenzbasierte Regeln und Kriterien angewandt werden, welche sich flexibel an neue wissenschaftliche Erkenntnisse anpassen. Die Klassifizierung sollte möglichst wenig Subtypen erlauben und einen bewährten Nutzen in vielfältigen klinischen Gegebenheiten haben und eine Kategorisierung individueller Elemente auf verschiedene Art und Weise gemäß der spezifischen Bedürfnisse von Forschungsprojekten erlauben (43).

Die hierfür notwendigen umfangreichen Untersuchungen sind sehr zeitaufwendig und insbesondere im akuten ischämischen Infarktgeschehen, wo ohnehin ein enges therapeutisches Zeitfenster besteht, unzweckmäßig. Auf verschiedenen Ebenen wurde versucht dieses Dilemma zu entgegnen; Subgruppierungen nach dem Vorhandensein spezifischer Risikofaktoren, klinische Unterteilung nach Art und Dauer des neurologischen Defizits, diagnostische Parameter nach cranialer Bildgebung (cCT – craniale Computertomographie oder cMRT – craniale Magnetresonanztomographie), invasive und non-invasive Darstellung der Gefäßanatomie, funktionelle Untersuchungen mittels Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), nach dem natürlichen Krankheitsverlauf und Grad der Erholung und der Lokalisation und Größe des Infarktes (44-47).

Die frühesten Ansätze zur Klassifizierung ischämischer Schlaganfälle reichen bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhundert zurück und waren bis in den 1970er Jahren überwiegend durch klinische und postmortale Studien gekennzeichnet. Die Einführung der Computertomographie, der zunehmende Einsatz kathetergestützter Angiographien und die Implementierung doppler-sonographischer Gefäßdarstellungen erlaubte erstmals eine prospektive Registrierung von Patienten in zentralen Schlaganfallregistern – wie z.B. *Harvard Cooperative Stroke Registry* und *Stroke Data Bank*- in drei Subgruppen: Thrombosen der großen Gefäße, lakunäre Infarkte und Embolien (48-50).

Basierend auf diesen Daten gründete 1993 *Adams et al.* mit der Absicht einer ätiologischen Subtypenklassifizierung das Projekt „*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*“. Dabei wurde auf eine einfache Anwendbarkeit im Rahmen der Notfalldiagnostik gelegt. Durch die klinischen und bildgebenden sowie im Verlauf ergänzenden Kriterien können Neurologen den ischämischen Schlaganfall über hoch wahrscheinliche oder mögliche, zugrunde liegende Ursachen in fünf ätiologische Subtypen einteilen: Arteriosklerose der großen Gefäße (Makroangiopathie), kardiogene Embolien, Verschlüsse der kleinen Gefäße (Mikroangiopathie), andere Ursachen und unklare Ursachen (51).

Überdies bleiben in bis zu 40% der ischämischen Infarkte, trotz Ausschöpfung detaillierter Untersuchungsmodalitäten und der Nutzung zentraler Schlaganfallregister, die pathophysiologischen Mechanismen unklar und werden als kryptogen bezeichnet (52).

Erst die ätiopathologische Einteilung ermöglicht eine Abschätzung der Prognose und den Verlauf des klinischen Outcomes nachzuvollziehen und nimmt Einfluss auf das Patientenmanagement. So ist es möglich, Patienten zu identifizieren, die besonders von einer bestimmten therapeutischen Maßnahme profitieren würden oder das Auftreten eines wiederholten Infarktes abzuschätzen (37).

Die **Tabelle 1** zeigt eine Zusammenfassung der Klassifizierungsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle unter Berücksichtigung verschiedener Ebenen.

Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle	
<u>Merkmale</u>	<u>Beispiele</u>
Ätiologie (TOAST-Kriterien nach Adams 1993)	Makroangiopathie kardiale Embolie Mikroangiopathie andere Ursachen (z.B. Dissektion, Vaskulitis, Gerinnungsstörung) unklare Ätiologie
Pathogenese	thrombotisch embolisch hämodynamisch
zeitlicher Verlauf	transiente ischämische Attacke (TIA) Hirnfarkt
Schweregrad	minor stroke major stroke maligner Hirnfarkt
Lokalisation	vorderes Hirnstromgebiet hinteres Hirnstromgebiet kortikal subkortikal
Morphologie	Leukoaraiosis lakunärer Hirnfarkt hämodynamisch induzierter Hirnfarkt Territorialinfarkt maligner Hirnfarkt
klinische Symptome (nach Bamford 1991)	TACI – total anterior circulation infarct PACI – partial anterior circulation infarct POCI – posterior circulation infarct LACI – lacunar infarct

Tabelle 1: Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle

(Aus: Wolff, S., Nedeltchev, K.: „Ursachen und Grundtypen der Hirnfarkte“ – Psychiatrie und Neurologie 3/2010.) (53)

Pathophysiologische Grundlagen

Zur Aufrechterhaltung der neuronalen Aktivität wird der zerebrale Blutfluss, mit regionalen Unterschieden für die weiße und graue Substanz, auf durchschnittlich $50\text{ml}/100\text{g Hirngewebe}$ pro Minute konstant gehalten (54).

Dies gelingt mithilfe der zerebralen Autoregulation über einen weiten Bereich des mittleren arteriellen Druckes (MAP) zwischen 50 – 170 mmHg (55). Die Mechanismen umfassen die Veränderung des vaskulären Tonus kleiner Arterien und Arteriolen zur Anpassung des Gefäßwiderstandes sowie die Modulation mittels vasoaktiver Substanzen als Neurovaskuläre Einheit (56). Unter Berücksichtigung der physikalischen Strömungsgesetze kann der Blutfluss, gemäß dem Ohm'schen Gesetz, durch die treibende Druckdifferenz und den entstehenden Strömungswiderstand beschrieben werden:

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R}$$

Formel 1: Das Ohm'sche Gesetz – der Blutfluss \dot{Q} verhält sich proportional zur treibenden Druckdifferenz ΔP im Verhältnis zum Strömungswiderstand R .

Auf das Gehirn bezogen ist die treibende Kraft die Druckdifferenz ΔP zwischen dem intraarteriellen und venösen Gefäßsystem, der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) (57).

In Kombination mit dem Hagen-Poiseuille-Gesetz wird ersichtlich, dass der Strömungswiderstand R maßgeblich über den Gefäßradius (r^4) moduliert werden kann (58):

$$\dot{Q} = \Delta P \cdot \frac{\pi}{8} \cdot \frac{1}{\eta} \cdot \frac{r^4}{l}$$

Formel 2: Hagen-Poiseuille-Gesetz – bei einer gegebenen Druckdifferenz ΔP wird der Blutfluss \dot{Q} vor allem durch den Gefäßradius r^4 bestimmt. Länge des Gefäßes l , Viskosität η gibt die innere Reibung der strömenden Flüssigkeit an.

Hiernach wird der Tonusveränderung der Widerstandsgefäße eine dominierende Rolle in der Regulation des zerebralen Blutflusses zugesprochen.

Unter physiologischen Bedingungen reagieren die Widerstandsgefäße auf plötzliche Blutdruckänderungen binnen weniger Sekunden nach einer passiven Wanddehnung mit einer aktiven myogenen Antwort.

Die reaktive Tonusentwicklung der glatten Muskelzellen wird als Bayliss-Effekt bezeichnet und erlaubt durch aktive Veränderung des Gefäßradius eine Veränderung des Gefäßwiderstandes (59).

Eine Zunahme des Gefäßradius ist zudem funktionell an freiwerdende K^+ -Ionen im Extrazellularraum während der neuronalen Depolarisation gekoppelt. Eine erhöhte neuronale Aktivität bedingt einen gesteigerten Stoffwechselbedarf, das zur Bildung von metabolischen Substraten wie H^+ -Ionen, Lactat, Prostaglandin E (PGE), Stickstoffmonoxid (NO) und Adenosin führt. Diese hirneigenen funktions- und stoffwechselabhängigen Faktoren haben eine Vasodilatation der Widerstandsgefäße zur Folge, so dass gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (s. **Formel 2**) der zerebrale Blutfluss (CBF) konstant bleibt (60).

Der zerebralen Minderdurchblutung, infolge eines akuten, thrombotischen Gefäßverschlusses, kann eine gewisse Ischämietoleranz durch autoregulatorische Maßnahmen entgegengesetzt werden. Solange ein minimaler zerebraler Blutfluss um ca. $15\text{ml}/100\text{g Hirngewebe}$ pro Minute nicht unterschritten wird, verharren die Nervenzellen in einem isoelektrischen Ruhezustand mit temporären Funktionsausfall und erhaltenem Strukturstoffwechsel (61, 62). Im ischämischen Gewebe zeigt sich eine Erhöhung des peripheren Widerstandes, infolge endothelialer Schädigung der zerebralen Mikrozirkulation (63). Der abrupte Sauerstoffmangel infolge eines Gefäßverschlusses hat ein Versiegen der energieabhängigen Na^+/K^+ -ATPase zur Folge. Nach wenigen Sekunden kommt es zu einem Zusammenbruch des Membranpotentials unter Erhöhung der extrazellulären K^+ -Ionen-Konzentration mit vasokonstriktorischer Wirkung zu Lasten der zerebralen Autoregulation (64). Diese Effekte sind trotz erfolgreicher Rekanalisation des zuführenden Großgefäßes unwiderruflich und konnten in tierexperimentellen Studien bereits nach einer 5 minütigen ischämischen Phase beobachtet werden (65).

Auf molekularer Ebene führt eine Abfolge komplexer pathophysiologischer und biochemischer Kaskaden zur Veränderung der intrazellulären Signaltransduktion und Genexpression, welches in Abhängigkeit der Ischämiedauer ein Untergang der zellulären Integrität zur Folge hat (66). Die ischämisch ausgelöste Membrandepolarisation führt zur präsynaptischen Ausschüttung und Wiederaufnahmehemmung des exzitotoxisch wirkenden Neurotransmitters Glutamat (67).

Über rezeptorgekoppelte Erhöhung der intrazellulären Calciumionenkonzentration werden calciumabhängige, katabole Proteine, wie Proteasen, Endonukleasen und Phospholipasen aktiviert (68). Weiterhin kommt es durch die Überaktivierung von Glutamatrezeptoren zu einem massiven Kalium- und Wassereinstrom mit begleitendem intrazellulärem Ödem und schrumpfendem Extrazellularraum. In ischämischen Neuronen stimulieren hohe intrazelluläre Konzentrationen von Calcium, Kalium und Adenosindiphosphat (ADP) eine übermäßige Produktion mitochondrialer Sauerstoffradikale mit unmittelbarer zytotoxischer Wirkung auf Lipide, Proteine, Nukleinsäuren und Kohlenhydrate (69). Im Vergleich zur grauen Substanz reagiert die weiße Substanz aufgrund schlechterer Kollateralversorgung und dem regional geringeren zerebralen Blutfluss sehr viel vulnerabler auf ischämischen Stress. Die Weiße Substanz besteht überwiegend aus axonalen Bündeln, umhüllt von Myelinscheiden, die durch parallel angeordneten Oligodendrozyten gebildet wird. Ischämisch aktivierte katabole Proteasen schädigen die strukturelle Integrität der Axone und Myelinscheiden. Demyelinisierte Axone geraten in eine ineffektive Stoffwechsellage mit erhöhten Energiebedarf, infolge fehlender saltatorischer Erregungsleitung und sind daher anfälliger gegenüber ischämischen Zuständen (70). Neben der direkten ischämischen Zellschädigung führt eine durch die Reperfusion vermittelte periphere Immunantwort zu einer komplexen inflammatorischen Reaktion mit Anlocken von Immunzellen, Phagozyten, Granulozyten und T-Zellen, die den Zelltod bewirken. Mikrogliazellen üben als ortsständige, spezifische Immunzellen im normalen, gesunden Gehirn eine kontinuierliche Überwachungs- und Dienstleistungsfunktion aus. Sie beteiligen sich an synaptischen *Remodelling*, der Neuro- und Angiogenese, der axonalen Interaktion sowie am Recyclingprozess im Rahmen des programmierten Zelltods, der Apoptose. Nach Beginn eines ischämischen Schlaganfalls organisieren sich Mikrogliazellen binnen weniger Minuten innerhalb des Infarktkernes und um die Penumbra. Dort verbleiben sie über mehrere Wochen, proliferieren und erfahren morphologische Veränderungen. Ihre neurotoxische Wirkung wird durch Ausschüttung freier Sauerstoff- und Stickstoffradikale, pro-inflammatorischer Zytokine, wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Aktivierung verschiedener Proteasen, wie Matrix-Metalloproteasen (MMP) entfaltet (71).

Eine mögliche anti-inflammatorische, neuroprotektive Rolle wird den Mikrogliazellen im Rahmen des Schlaganfalles auch zugeschrieben, die jedoch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung ist (72, 73).

In tierexperimentellen Studien an Menschenaffen konnte gezeigt werden, dass sensomotorisch evozierte Aktionspotentiale nach Abklemmen der A. cerebri media (ACM) mit abnehmenden zerebralen Blutfluss (CBF) ab einem Schwellenwert unter $16\text{ml}/100\text{g Hirngewebe}$ pro Minute vollständig verschwinden (74). Diesem Funktionsausfall folgt, bei weiterer Unterschreitung des zerebralen Blutflusses auf unter $10\text{ml}/100\text{g Hirngewebe}$ pro Minute ein Versiegen der energieabhängigen Na^+/K^+ -ATPase mit massiven Kalium-Ausstrom (75), welches einem endgültigen Untergang der zellulären Integrität mit Ausbildung einer irreversiblen Nekrose bedeutet (76).

Innerhalb dieser beiden Schwellenwerte verharren die Nervenzellen in einem isoelektrischen Ruhezustand. In einer fokalen Ischämie finden sich solche Neuronen ringförmig um den zentralen Nekrosekern angesiedelt. Die deskriptive Beschreibung dieser Zone erhält ihre Analogie aus der Beobachtung eines ringförmigen Halbschattens im Rahmen einer totalen Sonnenfinsternis, die als „Penumbra“ bezeichnet wird. Die Penumbra enthält funktionell beeinträchtigtes Gewebe, welches gefährdet ist, vollständig abzusterben, *“tissue at risk“* (18, 77). Therapeutische Ansätze zielen darauf ab, die penumbrale Zone durch Wiederherstellung der Perfusion zu retten und die Zellen ohne strukturelle Schäden aus dem isoelektrischen Ruhezustand zu reanimieren (78). Andernfalls wächst der Infarktkern kontinuierlich bis die Zellen innerhalb der Penumbra gänzlich zerstört werden (79).

Die **Abbildung 3** zeigt eine Illustration des Infarktwachstum im zeitlichen Verlauf.

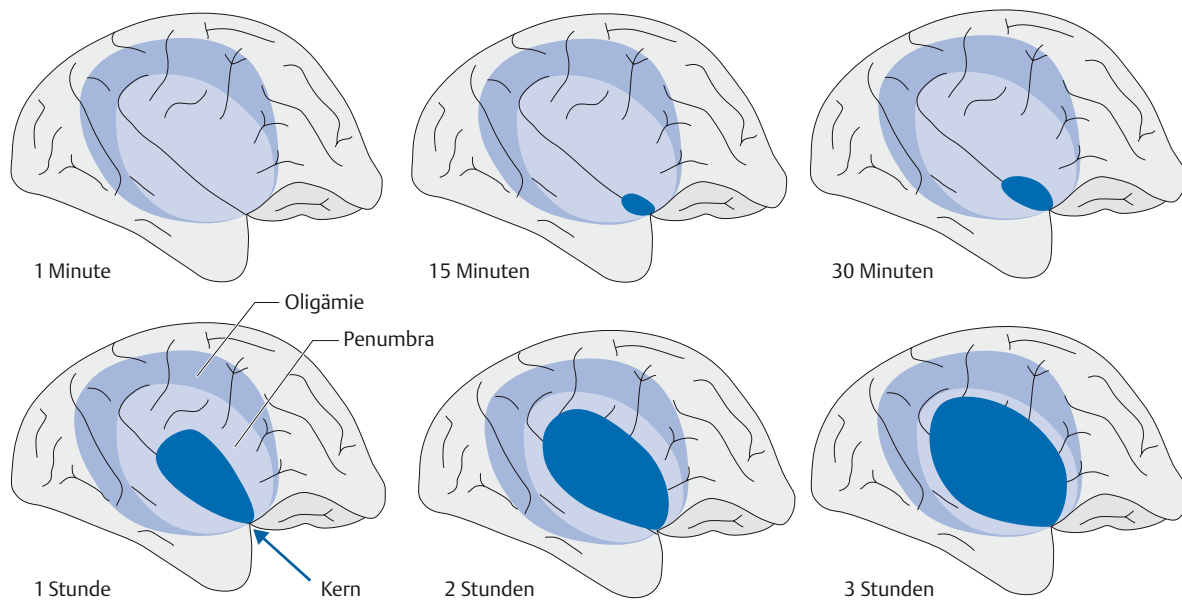


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Penumbra (ringförmiger Halbschatten um den dunkelblauen Nekrosekern) und ihre Entwicklung, wenn keine Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes erfolgt. Der zu Beginn noch relativ kleine Infarktkern wächst über den zeitlichen Verlauf, während die Zone der Penumbra mit den potentiell rettbaren Zellen schrumpft.

(Aus: Mattle H. Neurologie. 13. Aufl. ed. Mumenthaler M, editor. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013.) (80)

Der Untergang der Penumbra, respektive das Wachstum des Infarktkernes zeigt dabei eine individuelle Dynamik auf, die durch vielfältige Determinanten auf unterschiedlichsten Ebenen geprägt ist.

Eine erhöhte Körpertemperatur, verursacht durch den Infarkt selbst oder durch andere Ursachen, treibt das verlustreiche Schwinden der Penumbra voran und ist mit einer höheren Mortalität assoziiert (81, 82). In etwa 1/3 der Schlaganfallpatienten stellt Hyperglykämie eine besonders aggravierende Wirkung auf das Infarktwachstum dar (83). Über metabolische Prozesse wird der Elektrolyt- und Säure-/ Basenhaushalt gestört, das biochemische Milieus verändert und die kapillare Permeabilität gesteigert, was zur Ausbildung eines Hirnödems führt (84). Ferner werden freie Sauerstoffradikale freigesetzt und eine inflammatorische Kaskade mit zerstörerischer Wirkung auf die penumbralen Zellen aktiviert (69, 85). Diese Faktoren können sogar in Fällen erfolgreicher Rekanalisation gemäß *Thrombolysis In Cerebral Infarction 2c/3* (TICI) zu einem signifikanten Infarktwachstum führen (86, 87).

Eine mögliche Erklärung hierfür, könnte auf zellulärer Ebene, das im Rahmen myokardialer Infarkte beschriebene „*no-reflow-phenomenon*“ liefern (88).

Ob ethnische Unterschiede als mögliche Variablen in Frage kommen oder vielmehr genetische, sozio-kulturelle, ökonomische oder umweltbedingte Umstände als beeinflussende Variablen voneinander unterschieden werden können, bleibt noch abzuwarten (89, 90). In kulturell geprägten, homogenen Gesellschaftsgruppen führen individuelle Verhaltensmuster zur höheren Prävalenz wohl bekannter Risikofaktoren (91-93), welche sich progressiv auf das Infarktwachstum auswirken.

Klinik

Die klinische Präsentation eines Schlaganfalles variiert erheblich in Abhängigkeit des betroffenen Gefäßterritoriums, plötzliche neurologische Funktionsstörungen wie Gesichtslähmung, verwaschene Sprache, Paresen oder Bewusstseinsstörungen sind charakteristische Merkmale ischämischer Infarkte. Die neurologischen Symptome sind zwar spezifisch für den Ort der Störung, jedoch nicht pathognomonisch für Durchblutungsstörungen, hinter dem klinischen Erscheinungsbild kann sich eine Hirnblutung oder eine postiktale Phase nach erstmaligen epileptischen Krampfanfall verbergen, sogenannte „*stroke mimics*“ (41). Typische Symptomkonstellationen erlauben eine topographische Zuordnung des geschädigten Hirnareals und somit die Identifikation des betroffenen Gefäßgebietes. Die arteriellen Gefäßterritorien können in ein vorderes und hinteres Stromgebiet unterschieden werden. Die vordere Strombahn, Karotissystem, wird über die ACI und ihre abgehenden intracraniellen Gefäßzweige, A. ophthalmica, A. choroidea anterior, A. cerebri media (ACM) und A. cerebri anterior (ACA) gebildet, eine Kollateralverbindung zur Gegenseite erfolgt über die A. communicans anterior (ACoA). Die hintere, vertebrobasiläre Strombahn wird über die A. vertebralis, die unpaarige A. basilaris und die A. cerebri posterior (ACP), sowie die Kleinhirnarterien A. cerebelli posterior inferior (PICA), A. cerebelli anterior inferior (AICA) und die A. cerebelli superior (SCA) versorgt. Beide Versorgungsgebiete bilden über die A. communicans posterior (ACoP) einen geschlossenen Kollateralkreislauf, den Circulus arteriosus Willisii (80).

Die **Abbildung 4** zeigt schematisch die Hirnbasisarterien mit ihren entsprechenden zerebralen Versorgungsgebieten.

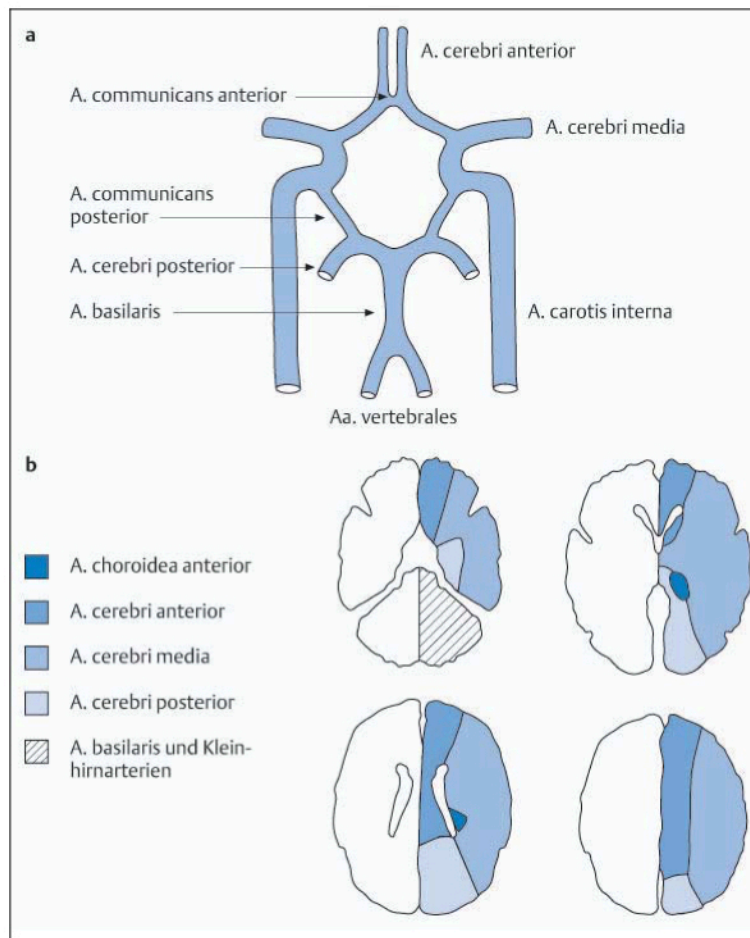


Abbildung 4: Zerebrale Durchblutung.

a. Schema der hirnversorgenden Arterien einschließlich des Circulus Willisii. Die A. ophthalmica und choroidea anterior (beide aus der A. carotis interna) sowie die Kleinhirnarterien (aus der A. basilaris und vertebralis) sind nicht dargestellt.

b. Versorgungsgebiete der Hirnarterien.

(Aus: Diener HC, Hacke W, Forsting M. Schlaganfall. Diener HC, Deuschl G, Hopf HC, Reichmann H, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. 342 p.) (21)

Isolierte Großhirninfarkte im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior sind selten und treten mit einer beinbetonten Hemiparese der Gegenseite auf, die Hälfte der Patienten hat eine propriozeptive Sensibilitätsstörung und in 25% der Fälle tritt eine zerebrale Blasenstörung mit Inkontinenz auf. Bei Beteiligung der vorderen Balkenstrahlung können vielfältige neuropsychologische, Diskonnektionssyndrome wie das Alien-Hand-Syndrom auftreten, bei der Patienten die eigene Hand nicht zu ihrem Körper gehörend wahrnehmen (94).

Das Medialstromgebiet umfasst etwa zwei Drittel einer Großhirnhemisphäre und ist die häufigste, klinisch manifestierte Form eines Schlaganfalles. Dementsprechend können ausgedehnte Mediainfarkte schwere motorische, sensible und neuropsychologische Ausfallerscheinungen verursachen. Meist besteht eine kontralaterale brachio-fazial und distal betonte Hemiparese und -hypästhesie. Im Anfangsstadium kann regelmäßig eine Blickdeviation zur gesunden, nicht gelähmten Seite bestehen, *Déviaton conjuguée*, der kranke Patient blickt den Herd an, die Augen schielen zur Seite der zerebralen Läsion. Ist die sprachdominante Hemisphäre infarziert kommt es zu einer expressiven, motorischen Aphasie (Broca-Aphasie) (21, 37).

Die **Abbildung 5** zeigt typische Symptomkonstellationen bei Territorialinfarkten im vorderen Stromgebiet.

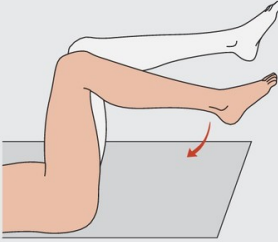
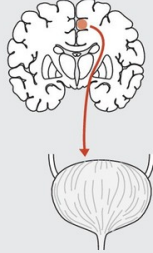

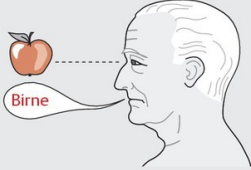
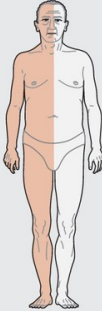

Gefäßregion	neurologische Symptomatik	
A. cerebri anterior	beinbetonte (senso)- motorische Hemiparese 	zerebrale Blasenstörung 
A. cerebri media	brachiofazial betonte (senso)- motorische Hemiparese (Typ Wernicke- Mann) 	Aphasie* 
A. cerebri posterior	Hemi- hypästhesie 	Hemianopsie* 

Abbildung 5: Richtungweisende neurologische Ausfälle bei Großhirninfarkten
Die Hirnnerven- und Halbseitensymptomatik manifestiert sich kontralateral zur Läsion. * Ist die Media-Region der dominanten Hemisphäre betroffen, kommt es zur Aphasie, seltener auch zu einem Gesichtsfelddefekt, der meist bei Posterior-Infarkten auftritt.

(Aus: Masuhr K, Masuhr F, Neumann M. Zerebrale Ischämien. In: Masuhr K, Neumann M, Hrsg. Duale Reihe Neurologie. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013.) (36)

Therapie

Im klassischen Lysezeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn stellt die intravenöse Thrombolyse mit rekombinanten gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) eine geeignete Therapie dar (3, 95), sofern keine Kontraindikationen vorliegen. In verschiedenen, voneinander unabhängig publizierten und randomisierten Studien wurde Anfang 2015 die Überlegenheit der intraarteriellen mechanischen Thrombektomie als ergänzende Therapie zur Behandlung akuter Schlaganfälle mit großen Gefäßverschluss im vorderen Stromkreis nachgewiesen (96-100). Bei diesem Verfahren wird nach der Punktion der A. femoralis communis unter fluoroskopischer Kontrolle mit Hilfe eines Mikrokatheters ein sogenannter Stent-Retriever in das thrombotisch verschlossene intracranielle Gefäßsegment eingebracht. Der Stent ist an einem Führungsdraht fixiert und kann durch Rückzug des Mikrokatheters im weichen Thrombusmaterial entfaltet werden. Nach einer kurzen Verweildauer, in der Regel 2 – 4 Minuten, integrieren sich die Stentmaschen mit dem Thrombus und der Stent-Retriever kann mit dem so eingefangenen Thrombus zurückgezogen werden, was idealerweise zur sofortigen Rekanalisation des Gefäßes führt (101, 102).

Gemäß der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besteht ein gemeinsamer Konsens darüber, bei ausgewählten Patienten das Behandlungsspektrum mittels Thrombektomie generell auf bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome zu erweitern (4).

Die Notfallversorgung akuter Schlaganfälle in spezialisierten *Stroke Units* hat sich gegenüber konventionellen Allgemeinstationen im Hinblick auf die bleibende Behinderung und Mortalität bewährt (103, 104). In rund 300 zertifizierten *Stroke Units*, die mit überregionalen Neurovaskulären Netzwerken kooperieren, kann eine nahezu flächendeckende Versorgung in Deutschland erreicht werden (105).

Die kürzlich veröffentlichte DAWN-Studie offenbart eine Erweiterung des Zeitfensters von bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn für die Indikation zur mechanischen Thrombektomie bei sorgfältig ausgewählten Patienten (5).

Diese neue Erkenntnis könnte in dünn besiedelten ländlichen Regionen, wo keine standardisierten Stroke Units oder eine durchgehende Thrombektomiebereitschaft zur Verfügung stehen, akuten Schlaganfallpatienten nach dem bewährten „*drip-and-ship*“ oder „*drip-and-drive*“ Konzept den therapeutischen Zugang erleichtern. Hieraus ergeben sich Ansätze für neue Konzepte zum wachsenden Bedarf einer flächendeckenden *State of the Art* Versorgung mittels mechanischer Thrombektomie (106, 107).

Bildgebende Diagnostik

Die rein klinische Diagnose eines zerebralen *Insults* ist in ca. 15-20% der Fälle ungenau und erlaubt anhand der neurologischen Symptomatik nur Rückschlüsse auf den Ort der Schädigung. Die ätiologische Differenzierung einer intracraniellen Ischämie gegenüber einer Hämorrhagie ist für die therapeutische Konsequenz entscheidend. Daher bekommt die bildgebende Diagnostik eine zentrale Rolle im empirisch begründeten Patientenmanagement zugesprochen. Auch die prognostische Einschätzung unmittelbar nach Beginn der Erstmanifestation neurologischer Ausfallerscheinungen bedarf der frühzeitigen Diagnostik durch zerebrovaskuläre bildgebende Verfahren (34, 37, 41).

Bei klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall sollte die gewählte Bildgebung in erster Linie eine rasche und zuverlässige Abgrenzung gegenüber einer intracraniellen Blutung oder einem Schlaganfall ähnlichen Krankheitszustandes – *stroke mimics* – liefern. Nach erfolgtem Blutungsausschluss ist in der weiteren diagnostischen Triage festzustellen, ob ein akuter, endovaskulär zugänglicher Gefäßverschluss vorliegt und inwiefern irreversibel geschädigtes und potentiell rettbares Hirngewebe vorhanden ist (34, 41). Die kraniale Computertomographie (cCT) stellt eine schnelle und weltweit verbreitete, kosteneffektive bildgebende Notfalldiagnostik zum sicheren Blutungsausschluss im akuten Schlaganfall dar. Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet mit der T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (T2*w-GE) eine vergleichbare diagnostische Sicherheit zum Nachweis oder Ausschluss einer intracraniellen Blutung (108).

Als kostengünstige, immer wieder anwendbare, nicht invasive Untersuchungsmethode bietet sich die (Farb-)Duplex-, Dopplersonographie zur ätiologischen Abklärung der extra-/intracraniellen supraaortalen Gefäße und die Echokardiographie an. Bei ungünstigen anatomischen Schallbedingungen oder unklaren Befunden kann eine apparative, kontrastmittelgestützte (KM) Gefäßbeurteilung durch CT- oder MRT- Angiographie (CTA, MRA) ergänzt werden. Die invasive und kostenintensive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt den klassischen Goldstandard dar, mit dem alle nicht invasiven Methoden zur Gefäßbeurteilung verglichen wird. Als primäre, diagnostische Methode ist die DSA aufgrund der Komplikationsrate durch die Schnittbildgebung abgelöst, gewinnt jedoch eine zentrale Bedeutung in der weiterführenden Beurteilung von Gefäßstrukturen mit dem Vorteil einer sofortigen endovaskulären Therapie innerhalb einer Untersuchung (80, 109).

Computertomographie

Anfang der 1970er Jahre wurde die Computertomographie von Godfrey N. Hounsfield entwickelt, bei der ein Fächerstrahl über eine kreisende Röntgenröhre den Patienten aus verschiedenen Richtungen durchdringt und die geschwächte Strahlung durch gegenüberliegende Detektoren erfasst wird. Die Schwächungsprofile werden mittels mathematischer Bildrekonstruktion, inverse Radon-Transformation, in CT-Werte umgerechnet, in Graustufen kodiert und als Bild dargestellt. Die Röntgenschwächung ist vom jeweiligen Gewebe abhängig und wird zu Ehren des Erfinders in sogenannte Hounsfield-Einheiten (HE) ausgegeben. Dabei hat Wasser definitionsgemäß den Dichtewert 0 HE und die Dichte von Luft -1000 HE auf der nach oben offenen Hounsfield-Skala (80, 110, 111).

Die cCT stellt im akuten Schlaganfall die wichtigste Untersuchungsmodalität dar, sie ist nahezu ubiquitär verfügbar, kostengünstig, gegenüber Patientenbewegungen tolerant und hochsensitiv für Hirnblutungen. Der primäre Anspruch an die native Computertomographie (NECT) ist der schnelle und sichere Ausschluss einer intracraniellen Blutung oder eines *stroke mimics*, um leitlinienkonform eine unverzügliche i.v.-Lysetherapie einzuleiten.

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich typische Infarktfrühzeichen etabliert, die sich frühestens etwa 2 Stunden nach Symptombeginn im nativen cCT darstellen.

Die bildmorphologischen Erscheinungen umfassen: das hyperdense Mediazzeichen, als Hinweis auf einen intravasalen Thrombus; Hypodensitäten im betroffenem Parenchym mit verminderter Abgrenzbarkeit des insulären Rindenbandes oder der Stammganglien; verstrichene Hirnsulci als Ausdruck eines Masseneffektes (112, 113). Diese Frühzeichen basieren auf der erhöhten Röntgenabschwächung des ischämischen Gewebes infolge vermehrter Wasseraufnahme im Rahmen des zytotoxischen Ödems und repräsentieren irreversibel geschädigtes Hirngewebe (114). Sofern mehr als ein Drittel des Mediastromgebietes von Infarktfrühzeichen betroffen ist, besteht gemäß der ECASS-II Studie für die i.v.-Thrombolyse eine Kontraindikation wegen des Risikos von Sekundärblutungen (3, 4).

Die **Abbildung 6** zeigt exemplarisch typische Infarktfrühzeichen im akuten Schlaganfall.

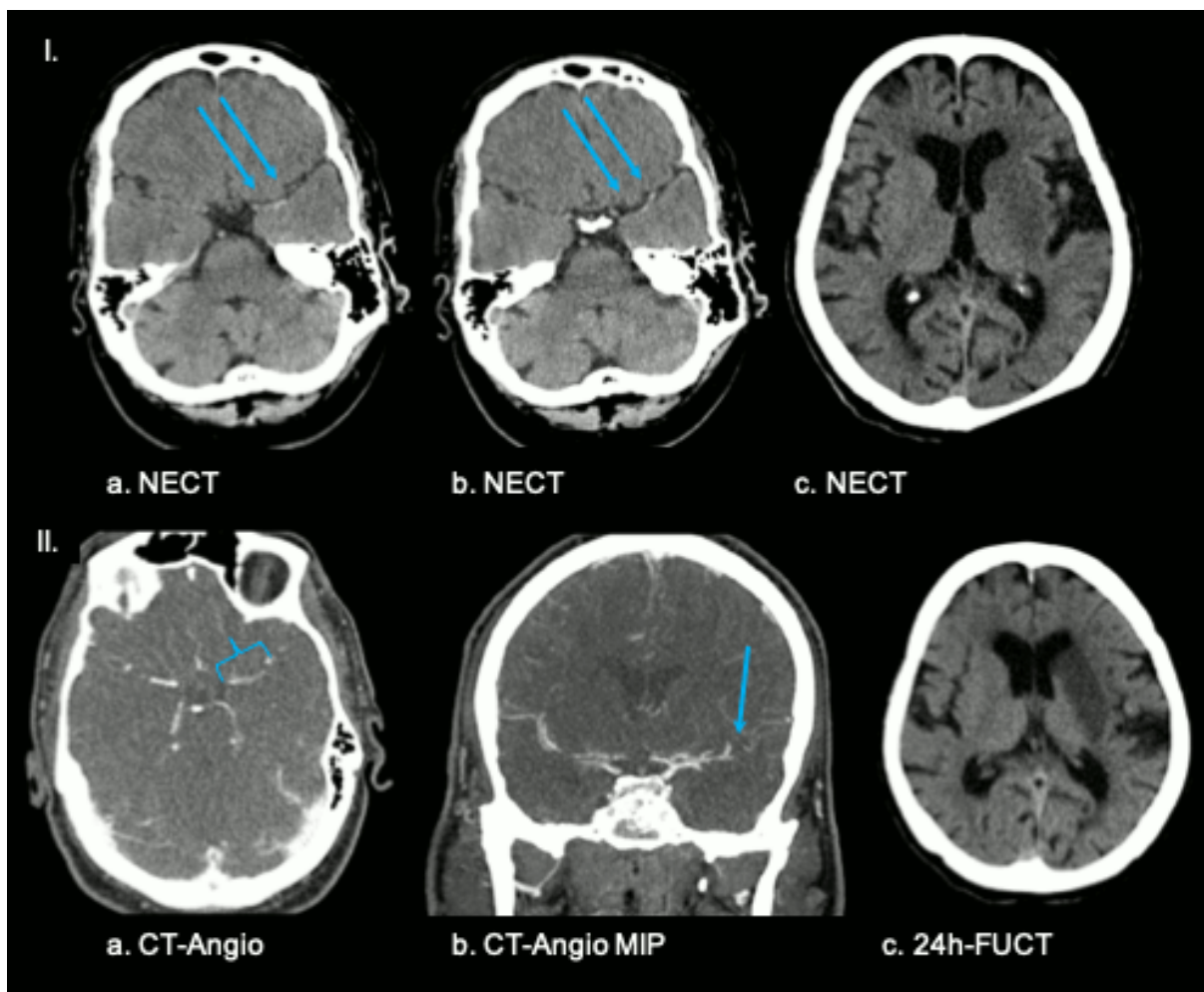


Abbildung 6: Frühzeichen in der nativen Computertomographie (NECT) im akuten Schlaganfall.

Ia. und Ib. zeigen das hyperdense Mediazzeichen im linksseitigen Versorgungsgebiet als dicke angehobene, längliche Struktur im Gefäßverlauf (blaue Pfeile).

In Ic. sind als weiteres Frühzeichen die Basalganglien links unscharf, dichtegemindert zur Umgebung abgrenzbar.

II. a zeigt die KM-gestützte CT-Angiographie mit KM-Aussparung in der A. cerebri media links (blaue geschweifte Klammer) sowie in b. als koronare MIP-Rekonstruktion (maximum intensity projection) einen korrespondierenden Gefäßabbruch als eindeutiges Korrelat für den okkludierenden intravasalen Thrombus. In IIc. ist der endgültige Infarkt nach erfolgreicher Rekanalisation im 24 Stunden *follow up* CT (FUCT) als scharfe, hypodense Demarkation gut abgrenzbar. (Aus: MVZ Klinik Dr. Hancken, Fachklinik für Radiologie am Elbe Klinikum Stade.)

Alberta Stroke Program Early CT Score

Um eine einfache, reproduzierbare Aussage, basierend auf das Maß der Schädigung geben zu können, wurde der *Alberta Stroke Program Early CT Score*, kurz ASPECTS, entwickelt. Dieses System unterteilt das Medialstromgebiet in zehn topographische Bereiche – Mediasegmente M1-M6, Kaudatuskopf, Linsenkern, Capsula interna und Inselkortex - und bewertet betroffene Segmente auf einer quantitativen 10-Punkteskala mit einem Punktabzug, wo sich Infarktfrühzeichen präsentieren. So erhält ein unauffälliges, normales cCT einen ASPECT-Score von 10 und ein ASPECTS von 0 bedeutet ein vollständiger Territorialinfarkt im gesamten Medialstromgebiet (115, 116).

Die **Abbildung 7** zeigt die topographische Einteilung des Medialstromgebietes nach dem ASPECT-Score.

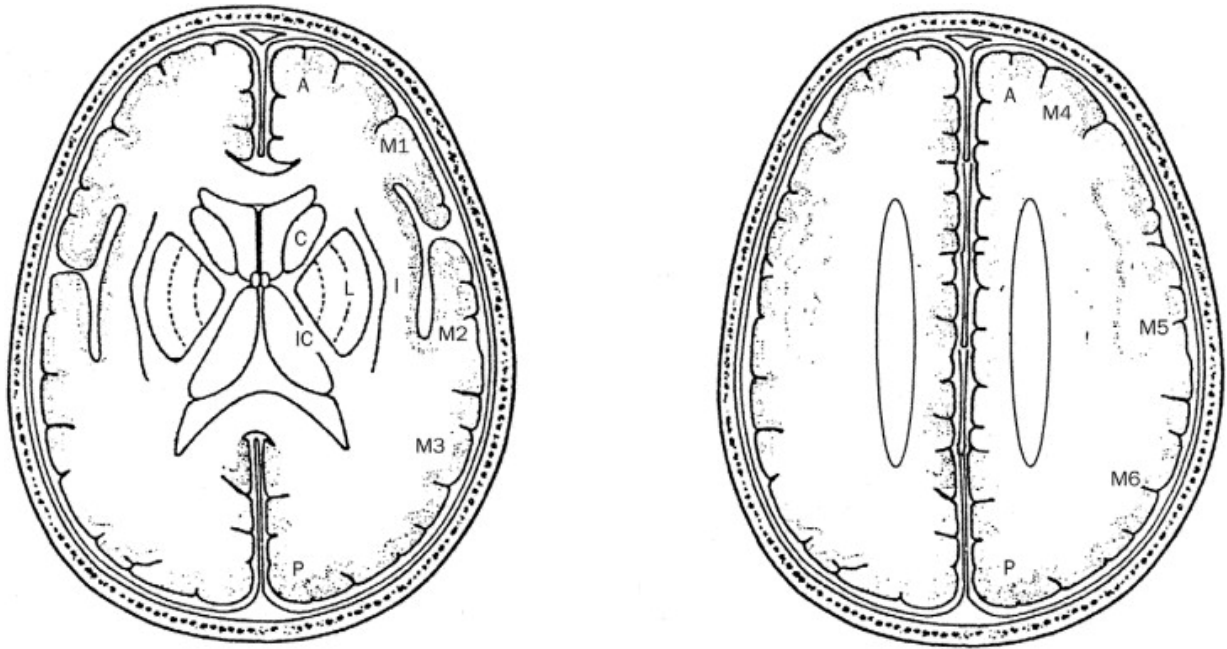


Abbildung 7: ASPECT-Score Unterteilungskarte.

A: Anteriorstromgebiet; P: Posteriorstromgebiet; C: Kaudatuskopf; L: Linsenkern; IC: Capsula interna; I: Inselkortex; M1: anteriores Mediassegment; M2: Mediassegment lateral vom Inselkortex; M3: posteriores Mediassegment; M4, M5, und M6 sind anteriore, laterale und posteriore Mediassegmente oberhalb von M1, M2 und M3, rostral zu den Basalganglien.

Den subkortikalen Strukturen werden 3 Punkte zugeordnet (C, L und IC). Dem Kortex im Mediasstromgebiet werden 7 Punkte zugeordnet (Inselkortex, M1, M2, M3, M4, M5 und M6).

(Aus: Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.) (116)

Die Verwendung des standardisierten ASPECT-Scores hat sich zur schnellen und einfachen Bestimmung der Infarktausdehnung und Abschätzung des klinischen Outcomes bewährt und findet Einzug in den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Neurologie (4).

Das hyperdense Mediaszeichen stellt einen Indikator für einen intravasalen Thrombus dar, jedoch kann bei Abwesenheit mit Sicherheit ein Thrombus nicht ausgeschlossen werden. Kleinere, okkludierende kompakte Thromben können aufgrund von Partialvolumeneffekte nicht sicher dargestellt werden (117). Eine anschließende kontrastmittelgestützte CTA ist für die zuverlässige Erfassung extra- oder intracranieller Gefäßpathologien unverzichtbar und wird bei klinischem Verdacht auf

einen proximalen Gefäßverschluss im intracraniellen Karotissystem von der Leitlinie empfohlen (4). Der Informationsgewinn über den (leptomeningealen) Kollateralstatus, direkte Lokalisation des Gefäßverschlusses, andere mögliche Ätiologien, wie Aortenbogenthromben, Tandemstenosen oder Gefäßdissektionen erlauben ein besseres Patientenmanagement in der prätherapeutischen Phase (118).

Im dynamischen Verlauf eines ischämischen Infarktes kann das NECT als Momentaufnahme schnell und zuverlässig eine Hirnblutung ausschließen und manifeste Infarkte darstellen, jedoch ist es schwierig ischämisch bedingte neurologische Defizite zu unterscheiden, die sich wahrscheinlich spontan bessern oder eher verschlechtern könnten. Hier nimmt die CT Perfusion (CTP) einen bedeutenden Stellenwert ein, bei der nach Applikation eines KM-Bolus mehrere Scans wiederholt in einer repräsentativen Ebene gefahren werden, ohne den Tisch zu verschieben. Idealerweise sollte die Schichtdicke Teile des Anterior-, Media- und Posteriorstromgebiet enthalten. Mathematische Algorithmen berechnen anhand von Zeit-Dichtekurven das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), den zerebralen Blutfluss (CBF), die mittlere Transitzeit (MTT) und die Zeit bis zur maximalen Kontrastierung (Time-to-Peak, TTP) und geben diese in Form von zeitlich und räumlich aufgelösten farbskalierten Parameterbildern wieder (110).

Die CTP erlaubt irreversibel geschädigtes Hirngewebe (Nekrosekern) gegenüber funktionell beeinträchtigt, minderperfundiertes Gewebe (Penumbra) zu differenzieren. Diese Unterscheidungsfähigkeit beruht auf der noch intakten zerebralen Autoregulation der Zellen innerhalb der Penumbra, mit dem Resultat einer normalen oder gering erhöhten rCBV. Wohingegen im Nekrosekern die Autoregulation vollständig versiegt und die rCBV entsprechend vermindert ist. In verschiedenen Studien konnten Schwellenwerte für abnormale Perfusionsparameter definiert werden, aus denen sich der Infarktkern gegenüber der Penumbra abgrenzen ließ. Eine verminderte rCBV zeigt einen hohen Zusammenhang zum irreversibel geschädigten Infarktkern, gleichzeitig ist die MTT deutlich erhöht. Ischämisches Gewebe mit erhöhter MTT, jedoch normaler oder gering erhöhter rCBV repräsentieren die Penumbra, so dass die Erschließung der Penumbra sich aus einem Mismatchverhältnis zwischen normaler/erhöhter rCBV und erhöhter MTT ergibt (119-121).

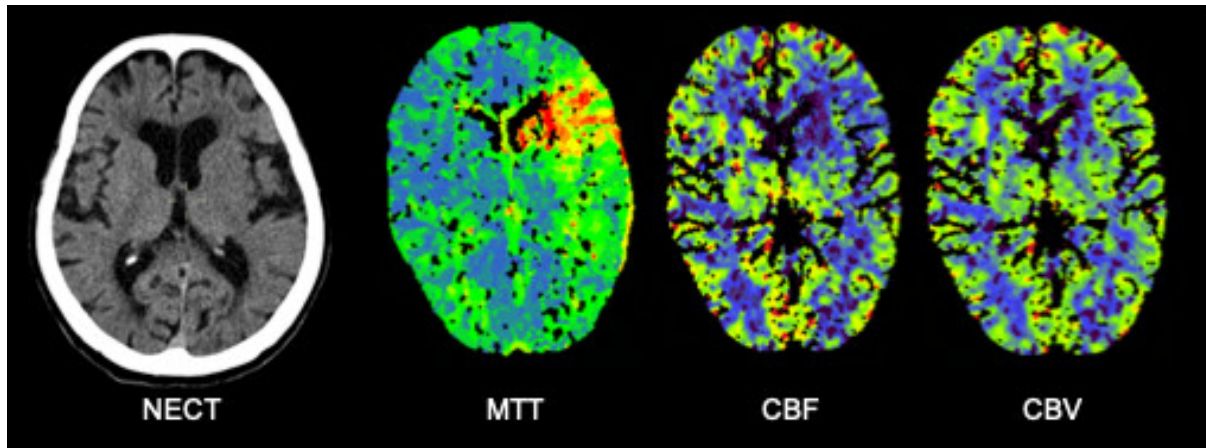


Abbildung 8: Natives cCT mit multiparametrischer CT-Perfusion bei Verdacht auf einen Schlaganfall mit unbekanntem Zeitfenster. Das Nativ-CT (NECT) zeigt keine eindeutigen Frühzeichen. Daneben finden sich die farbskalierten CT-Perfusionskarten. Gut erkennbar ist eine stark verlängerte MTT im linksseitigen Medialstromgebiet (rot-orange) gegenüber der gesunden, kontralateralen Seite blau-grün. Korrespondierend ist der regionale CBF im betroffenen Areal des Kaudatuskopfes, Linsenkernes und der Inselrinde vermindert (dunkelblau-lila), wohingegen das CBV nur im Kaudatuskopf vermindert ist (dunkelblau) und der Linsenkern, sowie die Inselrinde nahezu normale Werte (grün) aufzeigen. Hieraus resultiert ein Mismatchverhältnis MTT/CBF versus CBV, so dass neben dem irreversiblen Infarktkern, die Penumbra (Linsenkern und Inselrinde) als Risikogewebe abgegrenzt werden können.

(Aus: MVZ Klinik Dr. Hancken, Fachklinik für Radiologie am Elbe Klinikum Stade.)

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt durch die Kombination verschiedener Sequenzen eine multiparametrische Darstellung in einer Untersuchung mit einem hohen Weichteilkontrast zur Gewebeunterscheidung. Sofern sie rasch zur Verfügung steht, ist durch Wahl einer blutungssensitiven Hämosequenz, T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz (T2*w-GE), der Nachweis kleinster Mikroblutungen mit hoher Sensitivität möglich (122). Ein großer Vorteil ergibt sich durch die diffusionsgewichtete Magnetresonanzbildgebung (DWI), die den Nachweis manifester Ischämiezeichen innerhalb weniger Minuten nach Symptombeginn darstellen kann. Die Brown'sche Molekularbewegung freier Wassermoleküle ist im unwiderruflich geschädigten Nekrosekern, infolge des cytotoxischen Zellödems gestört und grenzt sich in der DWI heller als das umgebende Gewebe ab (123, 124). Diese Korrelation wurde durch histopathologische Untersuchungen mit einer hohen Sensitivität nachgewiesen (125).

Die konventionellen Sequenzen, wie die T2-gewichtete (T2w) und die wassersensitive fluid-attenuated inversion recovery - Sequenz (FLAIR) können das sekundäre, mit fortschreitender Zeit zunehmende vasogene Ödem im Infarktkern nachweisen. Dieser Effekt kann z.B. bei unklaren Zeitfenster, wie dem *wake-up Stroke*, über das Mismatch aus dem DWI zu FLAIR Signalverhältnis zum relativen Abschätzen des Infarktalters herangezogen werden und eine Therapieentscheidung erleichtern (126). Eine darüberhinausgehende Gefäßbeurteilung kann mit der Time-of-Flight (TOF) oder KM-gestützten MR-Angiographie (MRA) erfolgen.

Die **Abbildung 9** zeigt exemplarisch eine MRT Untersuchung im akuten Schlaganfall.

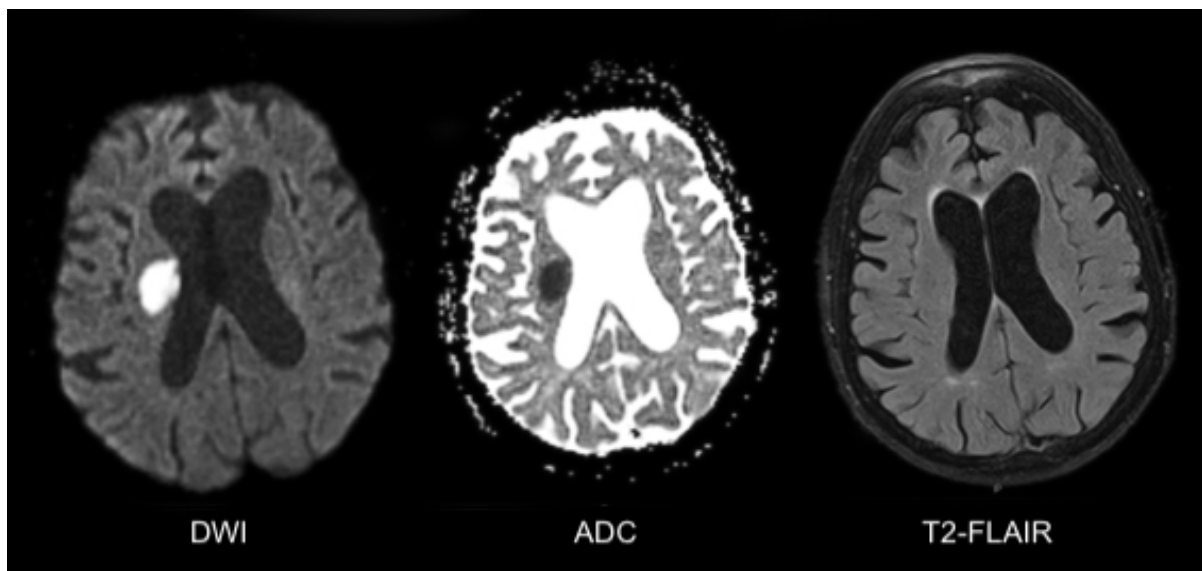


Abbildung 9: Kraniale MRT Bildgebung bei einem Patienten im akuten Schlaganfall. Die DWI zeigt eine gut erkennbare Diffusionsstörung (Hyperintensität) im rechtsseitigen Medialstromgebiet mit korrespondierendem Signalabfall in der ADC (apparent diffusion coefficient), die FLAIR Sequenz ist in der betroffenen rechten Hemisphäre dabei unauffällig, so dass hieraus ein hyperakutes Infarktgeschehen hervorgeht.

(Aus: MVZ Klinik Dr. Hancken, Fachklinik für Radiologie am Elbe Klinikum Stade.)

Ziel der Studie

Wir stellten die Hypothese auf, dass bei Schlaganfallpatienten im hyperakuten Zeitfenster die Zeitspanne, von der diagnostischen Bildgebung bis zur Thrombektomie, ein größeres Infarktwachstum verursacht als bei Patienten im akuten Stadium. Ziel unserer Studie war es, darauf aufbauend die Infarktausdehnung bei allen Schlaganfallpatienten vor und nach erfolgreicher Thrombektomie quantitativ zu bestimmen, um aus ihrer Differenz das Infarktwachstum herzuleiten. Dieses Infarktwachstum wurde dann in Bezug auf die fassbaren zeitlichen Größen, vom Erstkontakt des Patienten bis zur posttherapeutischen *follow up* Bildgebung, untersucht. Die gewonnenen Daten wurden mittels statistischer Testverfahren ausgewertet, um eine Korrelation zum vorhandenem Zeitfenster nach Symptombeginn – hyperakut versus akut – zu überprüfen. Abschließend sollte beurteilt werden, ob eine distinktive Dynamik in der frühesten Phase des Infarktes, gemäß der bereits beschriebenen nicht-linearen Beziehung, herzuleiten ist (1).

Material und Methoden

Methodischer Hintergrund und Hypothese

Die empirische Studie von *Gonzalez et al.* beschreibt beispielhaft das Wachstum des Infarktkernes als nicht-linear und logarithmisch. Ihre Beobachtung zeigte die höchste Wachstumsrate in den ersten vier Stunden nach Beginn eines Schlaganfalles (1).

Hieraus folgerten wir eine rationale Rekonstruktion zur Bestimmung des Infarktwachstums in der therapiefreien Zeitspanne – von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation –, die de facto regelhaft anzutreffen ist und unterschiedliche Infarktzuwächse hervorruft. In einem hypothetischen Szenario, wo ein Patient A bereits 2 Stunden und ein Patient B erst 5 Stunden nach Beginn eines Schlaganfalles im initialen NECT untersucht wird und beide Patienten nach einer vergleichbaren Zeit Tx erfolgreich rekanalisiert werden, erfährt der Patient A in der Zeitspanne Tx ein größeres Infarktwachstum, als Patient B, unter der Annahme einer logarithmischen Infarktdynamik im hyperakuten Zeitraum.

Die **Abbildung 10** stellt schematisch den Grundgedanken unserer Hypothese dar.

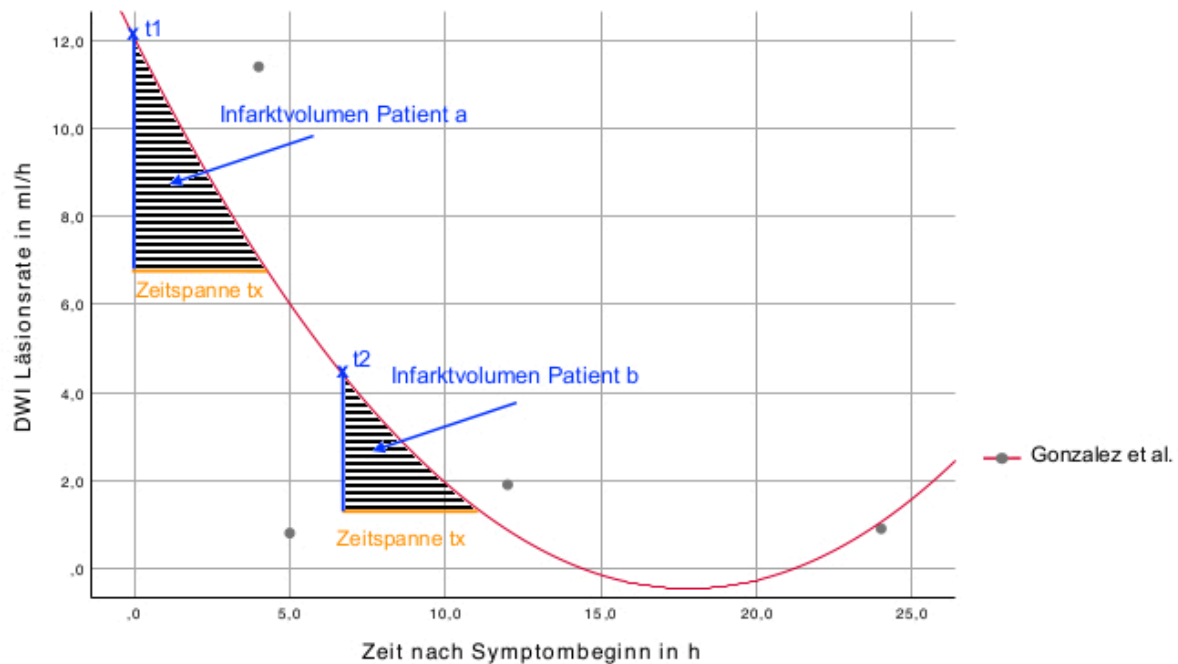


Abbildung 10: Logarithmischer Verlauf des Infarktwachstums.

Im Streudiagramm sind die gemittelten Wachstumsraten der DWI Läsionen (Ordinate in ml/h) in Anlehnung an *Gonzalez et al.* gegenüber die Zeit nach Symptombeginn (Abszisse in h) dargestellt, die Interpolationslinie verdeutlicht einen logarithmischen Verlauf. Exemplarisch sind zwei hypothetische Fälle eingezeichnet:

Zwei Patienten (a und b) präsentieren sich mit unterschiedlichen Zeitfenster (blaue Markierung t1-hyperakut und t2-akut) und erfahren eine vergleichbare Verzögerung (gelb Zeitspanne tx) bis zur vollständigen Rekanalisation. Unter der Annahme einer nicht-linearen Dynamik, wäre das hinzukommende Infarktvolumen in dieser Zeitspanne (schraffierte Fläche unter der Kurve) bei Patient a größer als bei Patient b, aufgrund des logarithmischen Infarktverlaufes in der hyperakuten Phase nach Symptombeginn.

Patienten

Vollständig anonymisierte Daten wurden aus Datenbanken von drei zertifizierten Schlaganfallzentren retrospektiv erhoben. Nach definierten Inklusionskriterien wurden Schlaganfallpatienten mit akutem Gefäßverschluss im proximalen Mediastromgebiet eingeschlossen, die eine erfolgreiche endovaskuläre Thrombektomie im Zeitraum zwischen Januar 2014 und August 2016 erhielten.

Die selektierten Daten wurden nach folgenden Inklusionskriterien exzerpiert:

- Akuter ACM Infarkt mit proximaler Okklusion im M1-Segment
- Vorhandensein einer nativen CT (NECT), CT Angiographie (CTA) und CT-Perfusion (CTP) zum Zeitpunkt der klinischen Einweisung
- anfänglicher ASPECTS über 5 Punkte
- dokumentierte Zeit des Symptombeginns
- erfolgreiche endovaskuläre Rekanalisation nach TICl 2b/3

Unter der Berücksichtigung aller Einschlusskriterien, wurde jeder einzelne Fall ausführlich visuell evaluiert. Dabei wurde besonderen Wert auf das Vorhandensein von Parenchymhypodensitäten zur Bestimmung des ASPECT-Scores im NECT, vollständige Erfassung der Infarktausdehnung in den CTP Datensätzen sowie eine eindeutige Dokumentation des akuten Gefäßverschlusses in der CTA und des Rekanalisationsergebnisses in der DSA gelegt. Hierbei wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine intrakranielle Blutung oder ein Masseneffekt mit Mittellinienverlagerung vorlag. Patienten mit bereits vorhandenen thromboembolischen oder hämodynamischen Infarkten wurden ebenso ausgeschlossen wie dokumentierte hochgradige Carotisstenosen.

Vollständige klinische Basisinformationen und Patientenstammdaten wurden aus der medizinischen Akte übernommen:

- Alter
- Geschlecht
- anfänglicher NIHSS- und ASPECT-Score
- Zeitpunkt der initialen Bildgebung mittels NECT und *follow up* Computertomographie (FUCT)
- Zeitpunkt der vollständigen Rekanalisation in der DSA entsprechend TICl 2b/3

Die gesamten Studienprotokolle wurden in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg verarbeitet.

Statistische Auswertung

Nach initialer Sortierung und Übertragung des retrospektiven Datenmaterials, wurde eine anonymisierte Urtable erstellt (s. **Tabelle 5**).

Die empirisch gewonnenen Daten wurden mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25) zusammengefasst und tabellarisch geordnet. Quantitativ erfassbare metrische Daten wurden durch Kennzahlen in Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (SD), Interquartilbereich (IQR), Konfidenzintervall (KI) und für nicht metrische Merkmale wurde der Median, Interquartilbereich, Quartile, Minimum und Maximum angegeben, für kategorial erfasste Daten wurde die absolute und relative Häufigkeit angegeben. Relevante Kenngrößen wurden grafisch dargestellt.

Die kumulative Verteilungsfunktion der empirisch gewonnenen Daten wurde für unsere Stichprobe mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung hin überprüft. Normalverteilte quantitative Daten wurden mit dem Studenten t-Test, nicht normal verteilte und ordinalskalierte Daten mit dem U-Test nach Mann-Whitney und kategoriale Merkmale mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Um die Varianzhomogenität des Infarktwachstum zwischen den Gruppen hyperakut versus akut zu untersuchen, führten wir den Levene-Test durch. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ akzeptiert.

Die Untersuchungseinheiten Zeit und Infarkt wurden als quantitative Merkmale erfasst und in der **Tabelle 2** folgendermaßen definiert:

Onset bis NECT in h	Das Onset stellt den dokumentierten Symptombeginn dar, der Zeitpunkt der initialen Bildgebung wurde über den Zeitstempel in der NECT ermittelt, aus der Differenz ergibt sich das Zeitfenster .
Onset bis Rekan in h	Der Rekanalisationszeitpunkt wurde aus der Bilddokumentation in der DSA entnommen und zum Symptombeginn gegenübergestellt.
NECT bis Rekan in h	Die Differenz aus dem Zeitpunkt der initialen Bildgebung (NECT) und dem Zeitpunkt der erfolgreichen Rekanalisation stellt die prätherapeutische Zeitspanne dar.
CBV Vol. in ml	Das reduzierte CBV aus der CT-Perfusion wurde im Programm ANALYZE sequenziert und volumetriert, es spiegelt das Volumen des frühen Infarktkernes wider.
FUCT Vol. in ml	Die eindeutige hypodense Infarktdemarkation im <i>follow up</i> CT (FUCT) 24 Stunden nach erfolgreicher Thrombektomie wurde mit ANALYZE volumetriert und repräsentiert das endgültige Infarktvolumen .
prä ASPECTS	Prätherapeutischer ASPECT-Score zum Aufnahmezeitpunkt der initialen Bildgebung im NECT.
post ASPECTS	Posttherapeutischer ASPECT-Score nach erfolgreicher Rekanalisation im 24 Stunden <i>follow up</i> CT (FUCT).
ASPECTS Differenz	Die absolute ASPECTS Differenz wurde aus der Differenz des posttherapeutischen ASPECT Score (post ASPECTS) im FUCT und dem prätherapeutischen ASPECTS (prä ASPECTS) im initialen NECT ermittelt (s. Formel 4).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Untersuchungseinheiten Zeit und Infarkt

Gemäß unserer Hypothese folgend haben wir das Zeitfenster (Onset bis NECT) klassiert und unsere Kohorte in zwei Gruppen aufgeteilt - hyperakut versus akut. Die Klassenbreite richtet sich an den Median unserer Stichprobe.

Um den diffizilen Prozess der Infarktdynamik zum Zeitpunkt der Aufnahme quantitativ zu erfassen, haben wir eine gesonderte Subanalyse durchgeführt. Wir haben das Verhältnis aus dem frühen Infarktkernvolumen (CBV Vol. in ml) und dem Zeitfenster (Onset bis NECT in h) gebildet, um daraus eine individuelle Wachstumsrate nach der **Formel 3** herzuleiten. Nach statistischer Sortierung haben wir anhand des Mittelwertes eine Klassifizierung der Daten in langsam und schnell für die weitere Analyse vorgenommen.

$$CBV - Rate = \frac{CBV \text{ Vol. in ml}}{Onset \text{ bis NECT in h}}$$

Formel 3: Das CBV-Volumen des frühen Infarktkernes geteilt durch die Zeit vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung (Onset bis NECT) ergibt die individuelle CBV – Rate in ml/h.

Bildgebungsprotokoll

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten, umfangreichen Bildgebungsprotokoll untersucht, das eine native CT mit CTA und hochauflösender, dynamischer CT-Perfusion in gleicher Reihenfolge an einem 128 oder 256 dual slice Scannern umfasste:

- Philips iCT 256, Siemens Somatom Definition Flash
 - o NECT: 120 kV, 280-340 mA, 5.0 mm Schichtrekonstruktion, 1.0 mm Inkrement, 0.6 mm Kollimation, 0.8 Pitch, H20f soft kernel
 - o CTA: 120 kV, 175-300 mAs, 1.0 mm Schichtrekonstruktion, 1.0 mm Inkrement, 0.6 mm Kollimation, 0.8 Pitch, H20f soft kernel, Injektion von 80 mL hochkonzentrierten, jodhaltigen Kontrastmittel und 50 mL NaCl-Lösung mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/Sekunde.

Der Scan wurde mittels automatischer bolus tracking etwa 6 Sekunden nach KM-Injektion ungefähr auf Höhe der Aorta ascendens gestartet.

- CTP: 80 kV, 200-250 mA, 5 mm Schichtrekonstruktion (max. 10 mm), slice sampling rate 1.50 s (min. 1.33 s), Scanzeit 45 s (max. 60 s), biphasische Injektion mit 30 ml (max. 40 ml) hochkonzentriertem, jodhaltigem Kontrastmittel mit 350 mg Jod/ml (max. 400 mg/ml) mit einer minimalen Flussrate von mindestens 4 ml/s (max. 6 ml/s) gefolgt von 30 ml NaCl-Lösung.

Alle CT-Datensätze wurden qualitativ untersucht und bei erheblichen Bewegungsartefakten ausgeschlossen.

Bildbearbeitung

Die Bewertung erfolgte verblindet gegenüber allen bildgebenden Daten und die Patienteninformationen wurden randomisiert. Die Infarktausdehnung zwischen dem initialen Aufnahme NECT und dem posttherapeutischen 24-Stunden *follow up* CT wurde mit zwei verschiedenen Methoden erfasst:

(1) Die Differenz des ASPECT-Scores aus dem initialen NECT und dem posttherapeutischen *follow up* CT (FUCT) 24 Stunden nach erfolgreicher Thrombektomie. Die ASPECTS-Bewertung wurde von einem mehrjährig erfahrenen Radiologen und einem angehenden Neuroradiologen in fortgeschrittener Weiterbildung, unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichungen wurden im Konsensusverfahren mit dem bereits dokumentierten Score in der elektronischen Patientenakte verglichen und angeglichen. Aus der **Formel 4** wird die ASPECTS Differenz bestimmt.

(2) Die volumetrische Differenz zwischen der endgültigen Läsionsgröße im *follow up* CT (FUCT) und der frühen Infarktkernläsion, die wir anhand der reduzierten CBV-Läsion in der initialen CT-Perfusion ermittelt haben. Das resultierende Infarktwachstum wurde als Differenz über die **Formel 5** bestimmt.

Die **Abbildung 11** zeigt exemplarisch die visuelle Bestimmung der Infarktausdehnung unter Anwendung des ASPECTS.

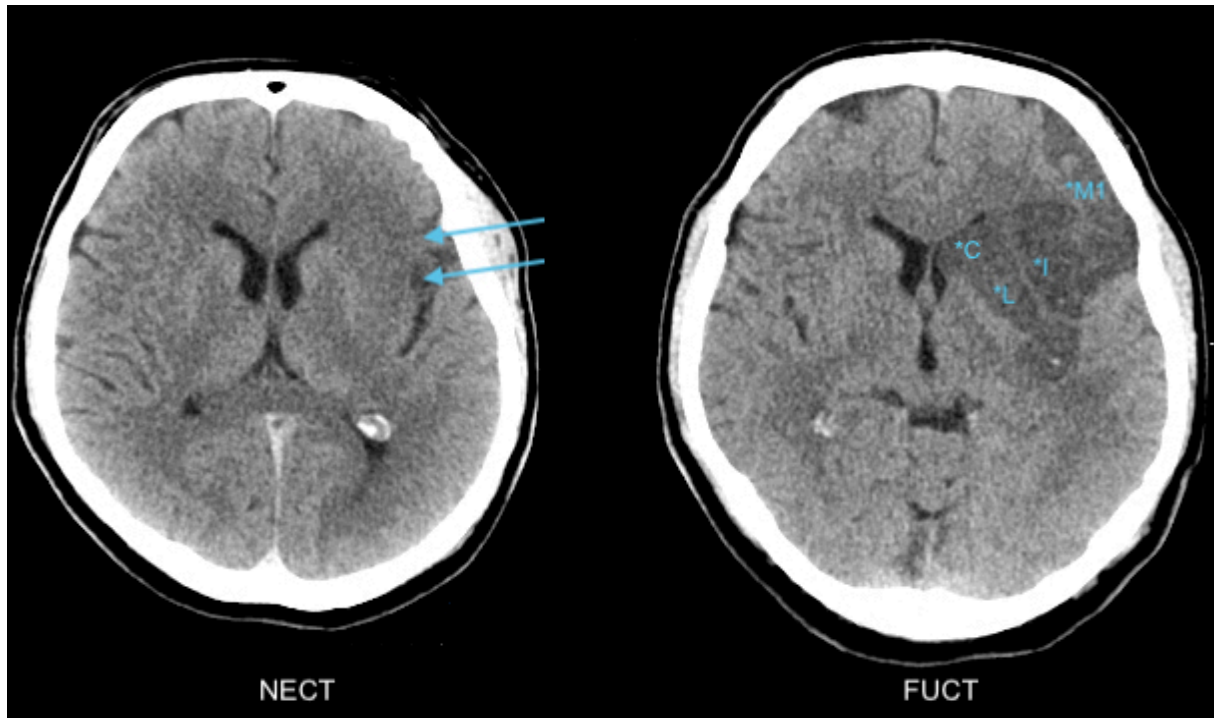


Abbildung 11: Infarktausdehnung mit der ASPECTS Bewertung.

Links im Bild dargestellt ist die initiale, native Bildgebung (NECT) zum Aufnahmezeitpunkt und rechts das posttherapeutische *follow up* CT nach 24 Stunden (FUCT) eines männlichen Patienten im hyperakuten Zeitfenster. Das NECT zeigt ein minimales Verwaschen der Markrindendifferenzierung der Inselrinde und im M1 Segment (blaue Pfeile) im linksseitigen Medialstromgebiet, woraus sich ein prä ASPECTS von 8 ergibt. Im 24h-FUCT sind dagegen eindeutig hypodense Infarktareale abgrenzbar, mit einem resultierendem ASPECTS von 6. Hieraus ergibt sich nach **Formel 4** eine ASPECTS Differenz von 2 Punkten. Die betroffenen Areale sind: *C: Kaudatuskopf; *L: Linsenkern; *I: Inselkortex; *M1: anteriores Medialstromgebiet.

(Aus: Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

$$ASPECTS \text{ Differenz} = \text{post ASPECTS} - \text{prä ASPECTS}$$

Formel 4: Berechnung der ASPECTS Veränderung

Als Maß für das Infarktwachstum wurde die absolute *ASPECTS Differenz* genommen, diese wurde aus der Differenz des posttherapeutischen ASPECT Score (*post ASPECTS*) im 24 Stunden *follow up* CT vom prätherapeutischen ASPECTS (*prä ASPECTS*) im initialen NECT ermittelt.

a) $absolutes\ Infarktvolumen = V_{final} - V_{CBV}$

b) $relatives\ Infarktvolumen = \frac{V_{final}}{V_{CBV}} - 1$

Formel 5: Volumetrische Berechnung des Infarktwachstums

- a) Die Berechnung des absoluten Infarktwachstums in ml erfolgte durch die Differenz zwischen dem finalen Infarktvolumen im 24 Stunden *follow up* CT (V_{final}) von dem initialen Infarktkern, ermittelt anhand der reduzierten CBV Läsion (V_{CBV}).
- b) Rechnerische Bestimmung des relativen Infarktvolumens.

Die CTP-Rohdaten wurden in einem zentralen Labor auf eine Linux Workstation geladen und mit der kommerziell erhältlichen Software Analyze 11.0 (Biomedical Imaging Resource; Mayo Clinic, Rochester, MN) weiterverarbeitet. Das Programm ermöglicht mit verschiedenen Werkzeugen eine Segmentierung und Volumetrierung der CTP-Datensätze. Zunächst erfolgte in einem semiautomatischen Schritt die primäre Extraktion der ossären Strukturen mittels skull stripping. Dieses Verfahren arbeitet nach einem Schwellenwertprofil, bei dem Voxel über oder unterhalb eines definierten Wertes ausgeschlossen werden können. Für die Volumenberechnung wurde das Tool „Region Of Interest“ (ROI) verwendet. Hierbei werden die Areale reduzierter CBV Werte und die hypodensen Infarktareale im FUCT manuell umfahren und das Programm erkennt interaktiv, durch definierbare Grauwertebereiche, eine Strukturabgrenzung und verbindet die räumlich zusammenhängenden Voxel miteinander. Eine genauere Bearbeitung anhand anatomischer Grenzen wurde in einem Nachbearbeitungsschritt zur Detailkorrektur für jede einzelne Schicht manuell durchgeführt. Das Gesamtvolumen wurde durch eine Multiplikation der umfahrenen Voxel im Messbereich aller bearbeiteten Schichten berechnet und das errechnete Gesamtvolumen in Kubikmillimeter (mm^3) ausgegeben.

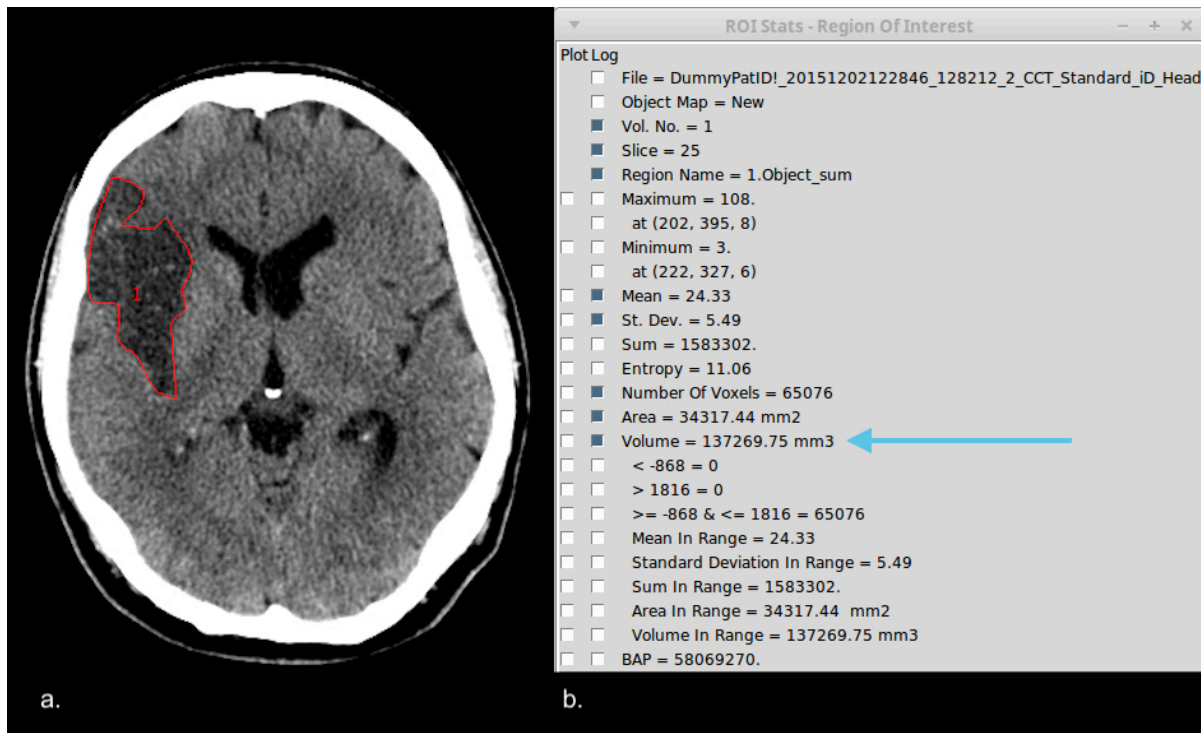


Abbildung 12: Manuelle Volumetrie mittels ANALYZE.

a. In einer nativen FUCT wurde exemplarisch das hypodense Infarktareal im rechtsseitigen Medialstromgebiet mit dem Werkzeug *Region Of Interest* ROI manuell segmentiert.

b. Das Ergebnis der Segmentierung wird als Gesamtvolumen in mm^3 (blauer Pfeil) ausgegeben.

(Aus: Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Ergebnisse

Patienten

Die Analyse von 131 anonymisierten Fällen aus der multizentrischen Datenbank erbrachte, unter Berücksichtigung der definierten Inklusionskriterien, den Einschluss von insgesamt 59 Patienten in unsere Studie. Hiervon waren 28 (47%) weibliche und 31 (53%) männliche Patienten (siehe **Tabelle 3**). Die visuelle Evaluation jedes einzelnen Falles führte zum Ausschluss von 72 Fällen anhand der in **Tabelle 4** zusammengefassten Exklusionskriterien.

		Zeitfenster			
		hyperakut Anzahl	akut Anzahl	Gesamt Anzahl (%)	
Geschlecht	männlich	13	18	31	53%
	weiblich	17	11	28	47%
	Gesamt	30	29	59	100%

Tabelle 3: Patientencharakteristik nach Einschlusskriterien

Exklusionskriterien	Anzahl (n)
Gesamtmenge untersuchter Datensätze	131
Grund für Exklusion:	
Unvollständige Bild- oder Stammdaten	43
Bewegungsartefakte, unzureichende Bildqualität	18
Maligner Infarkt, Masseneffekt	4
Hämorrhagie	4
Abweichendes Gefäßterritorium	2
Kompletter ACI-Verschluss	1
Gesamtmenge ausgeschlossener Daten	72

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ausschlusskriterien

Die Ergebnisse der bereinigten Stammdaten und der manuellen Segmentierung zur Volumetrie zeigt **Tabelle 5**, die Volumina sind als absolute Werte in ml angegeben.

Pat ID	prä ASPECTS	post ASPECTS	CBV Vol ml	FUCT Vol ml	onset - NECT in h	onset - Rekan in h	NECT - Rekan in h	Sex female	admit NIHSS	AGE
1	8	7	18,65	9,33	0,33	2,08	1,75	1	11	80
2	6	2	41,27	159,43	0,5	4,20	3,7	1	15	50
3	10	7	24,11	66,42	0,58	2,9	2,32	0	15	78
4	9	7	4,41	19,54	0,65	3,83	3,18	0	11	62
5	10	6	20,19	32,30	0,67	4,45	3,78	1	20	50
6	10	8	3,50	4,33	0,73	4	3,27	0	12	67
7	9	7	0,62	0,26	0,95	4,93	3,98	1	9	78
8	9	6	7,55	38,50	1,03	5,03	4	1	10	62
9	6	5	11,61	12,63	1,08	3,55	2,47	0	14	80
10	10	5	18,26	81,10	1,18	3,13	1,95	1	16	72
11	8	7	34,67	8,57	1,32	3,98	2,66	0	16	71
12	9	6	6,10	33,27	1,33	4,1	2,77	0	11	89
13	10	7	4,84	102,78	1,38	4,12	2,74	0	11	83
14	10	8	10,13	10,47	1,4	4,25	2,85	1	12	73
15	8	8	14,45	6,83	1,43	3,08	1,65	1	15	55
16	10	7	22,21	5,17	1,48	4,48	3	1	9	66
17	7	5	37,10	75,00	1,5	3,20	1,7	1	5	48
18	6	4	4,37	51,27	1,57	2,95	1,38	1	18	69
19	8	0	83,08	140,12	1,58	4,27	2,69	1	34	73
20	9	9	8,02	15,04	1,58	4,42	2,84	1	22	75
21	10	7	12,79	24,30	1,58	4,41	2,83	0	7	85
22	10	6	9,97	34,81	1,6	3,72	2,12	0	9	82
23	9	9	3,54	0,71	1,62	4,74	3,12	0	18	87
24	8	4	110,86	97,63	1,63	5,07	3,44	1	15	73
25	10	8	1,84	3,77	1,7	3,92	2,22	0	16	76
26	8	0	31,24	179,99	1,76	5,77	4,01	1	19	58
27	8	8	10,68	7,66	1,8	3,74	1,94	1	15	89
28	8	7	19,56	22,01	1,83	3	1,17	1	12	74
29	10	4	22,92	122,35	1,85	4,92	3,07	0	18	86
30	9	9	3,24	1,15	1,91	5,27	3,36	0	19	73
31	8	6	15,49	27,52	1,98	6,92	4,94	0	17	74
32	10	10	1,08	2,43	2	3,88	1,88	0	15	73
33	8	5	94,39	170,71	2	4,58	2,58	1	10	86
34	8	6	35,23	96,23	2	4,4	2,4	1	7	73
35	8	6	8,55	2,54	2,02	3,88	1,86	0	26	86
36	9	6	6,07	38,95	2,02	4,26	2,24	0	9	74
37	8	8	5,25	14,04	2,03	3,92	1,89	1	15	73
38	10	8	5,84	19,68	2,07	4,67	2,6	0	26	24
39	8	7	6,37	9,02	2,13	4,75	2,62	0	16	81
40	6	3	54,11	107,92	2,4	3,98	1,58	1	14	56
41	10	8	3,39	1,93	2,48	4,73	2,25	1	7	80
42	10	8	8,42	9,92	2,78	5,22	2,44	0	26	66
43	9	8	34,24	23,22	2,9	6,08	3,18	0	12	71
44	8	7	11,35	29,76	2,92	4,47	1,55	0	15	81
45	5	5	36,05	46,87	2,98	5,78	2,8	0	13	73
46	9	8	4,60	4,86	3,07	5,5	2,43	1	19	74
47	10	8	2,13	3,45	3,22	5,5	2,28	0	16	74
48	10	7	5,93	13,71	3,35	5,75	2,4	0	19	72
49	8	7	14,25	21,63	3,37	6	2,63	0	21	52
50	10	10	4,03	10,67	3,38	5,9	2,52	0	16	65
51	6	3	105,17	116,22	3,68	5,33	1,65	0	23	41
52	9	9	1,09	3,84	3,85	5,99	2,14	1	18	55
53	6	5	35,22	40,68	4,75	5,93	1,18	1	17	59
54	6	6	3,98	15,20	4,87	5	0,13	1	16	70
55	9	9	4,23	13,15	4,98	6,73	1,75	0	14	85
56	7	5	28,49	34,17	5	6,72	1,72	0	16	50
57	6	5	19,18	29,06	6,07	8,13	2,06	1	13	34
58	9	8	20,02	20,07	6,13	11,49	5,36	0	17	69
59	8	7	12,87	19,40	6,15	8,97	2,82	1	15	71

Tabelle 5: Stammdaten unserer Stichprobe als Urtablelle.

Prä und post ASPECTS zeigen den jeweiligen Score vor und nach Thrombektomie für jeden einzelnen Patienten. CBV und FUCT Vol in ml stellen die Ergebnisse der sequenziellen Volumetrie mit dem Programm ANALYZE dar und stehen für das frühe bzw. endgültige Infarkt volumen im NECT bzw. 24h-FUCT. Die Daten sind entsprechend der Zeit nach Symptombeginn bis zur initialen

Bildgebung (onset – NECT) aufsteigend sortiert. Admit NIHSS ist der klinisch-neurologische Score zum Aufnahmezeitpunkt.

Statistische Auswertung

Zeitfenster

Die statistische Zusammenfassung der Stammdaten, gezeigt in der **Tabelle 6**, ergab einen medianen Zeitpunkt vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung (Onset bis NECT) von 1,9 Stunden (Interquartilbereich [IQR] 1,4 – 3,0 Stunden). Hiernach unterteilten wir unsere Stichprobe in eine hyperakute Gruppe (Zeitfenster <1,9 Stunden) mit 30 Patienten und eine akute Gruppe (Zeitfenster >1,9 Stunden), bestehend aus den verbliebenen 29 Patienten.

Tabelle 6 zeigt die deskriptive Statistik der Stammdaten unserer Kohorte.

	Mittelwert	Median	Std. abweichung	Min.	Max.	25. Perzentil	75. Perzentil
Alter	70	73	14	24	89	62	80
NIHSS bei Aufnahme	15	15	5	5	34	12	18
prä ASPECTS	8	9	1	5	10	8	10
post ASPECTS	6	7	2	0	10	5	8
ASPECTS Diff.	2	2	2	0	8	1	3
CBV Vol. ml	20,1	11,3	24,6	0,6	111	4,6	24,1
FUCT Vol ml	39,2	20,1	46,2	0,3	180	8,6	46,9
abs. Inf.wachstum ml	19,1	7,4	33,8	-26	149	0,3	27,2
rel. Inf.wachstum %	1,4	0,5	3,2	-1,0	20,2	-0,3	2,1
Onset bis NECT h	2,3	1,9	1,4	0,3	6,1	1,4	3,0
Onset bis Rekan h	4,8	4,5	1,5	2,1	11,5	3,9	5,5
NECT bis Rekan h	2,5	2,5	0,9	0,1	5,4	1,9	3,0

Tabelle 6: Zusammenfassung der Urtablelle nach Sortierung der Stammdaten.

Für die detaillierte Erläuterung der abgekürzten Merkmale in der linken Spalte wird auf die **Tabelle 2** verwiesen. Der Median **Onset bis NECT** von 1,9 Stunden stellte die Klassierungsgrenze für die Gruppenbildung hyperakut gegenüber akut dar. Die Zeitspanne von der Bildgebung bis zur Rekanalisation (**NECT bis Rekan**) von 2,5 Stunden war für beide Gruppen vergleichbar.

In der **Tabelle 7** ist die statistische Zusammenfassung aller erfassten Merkmale nach der Gruppenteilung in hyperakut versus akut aufgeführt.

	Gruppe - Zeitfenster	Median	Mittelwert	Std.- Abw.	Minimum	Maximum
NIHSS bei Aufnahme	hyperakut	15	14,47	5,50	5	34
	akut	16	16,14	4,97	7	26
prä ASPECTS	hyperakut	9	8,73	1,28	6	10
	akut	8	8,21	1,50	5	10
post ASPECTS	hyperakut	7	6,10	2,34	0	9
	akut	7	6,83	1,79	3	10
ASPECTS Diff.	hyperakut	2	2,63	2,13	0	8
	akut	1	1,38	1,05	0	3
CBV Vol. ml	hyperakut	12,20	20,06	23,88	0,62	110,86
	akut	8,55	20,24	25,84	1,08	105,17
FUCT Vol ml	hyperakut	23,15	45,56	51,40	0,26	179,99
	akut	19,68	32,65	40,08	1,93	170,71
abs.Inf.wachstum ml	hyperakut	9,26	25,50	42,70	-26,10	148,75
	akut	7,37	12,41	19,64	-11,02	76,32
rel. Inf.wachstum	hyperakut	0,64	2,04	4,26	-1,00	20,23
	akut	0,52	0,84	1,38	-1,00	5,42
Onset bis NECT h	hyperakut	1,45	1,32	0,45	0,33	1,91
	akut	2,98	3,33	1,35	1,98	6,15
Onset bis Rekan h	hyperakut	4,11	4,05	0,82	2,08	5,77
	akut	5,50	5,67	1,66	3,88	11,49
NECT bis Rekan h	hyperakut	2,80	2,73	0,79	1,17	4,01
	akut	2,28	2,34	0,98	0,13	5,36

Tabelle 7: Statistische Deskription der Stammdaten nach Gruppeneinteilung. Zur besseren Übersicht sind relevante Werte grau hinterlegt, diese wurden einer tieferliegenden statistischen Exploration (Untersuchungseinheit Infarkt und Subanalyse CBV - Wachstumsrate) unterzogen. Gruppenunterschiede für metrische Daten wurden im t-Test und für ordinalskalierte Daten mit dem U-Test nach Mann-Whitney untersucht.

Die mediane Zeit von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation (**NECT bis Rekan**) betrug 2,5 Stunden (IQR 1,9 – 3,0 Stunden) und unterschied sich nicht signifikant in den beiden Vergleichsgruppen, Mittelwert (MW) hyperakut 2,7 Stunden versus MW akut 2,3 Stunden; $p=0,096$, vgl. hierzu T-Test in der **Tabelle 8**.

Infarktwachstum

Das frühe CBV Volumen war zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung für beide Gruppen vergleichbar, Mittelwert (MW) hyperakut 20 ml vs. MW akut 20 ml ($p=0,977$). Die absolute Spannweite reicht dabei von Minimum 0,6 ml bis Maximum 111 ml zum Aufnahmezeitpunkt der initialen Bildgebung. Die Ergebnisse der volumetrischen Infarktausdehnung ergab für die hyperakute Gruppe ein absolutes (relatives) Infarktwachstum von MW 26 ml (204%) versus akut MW 12 ml (84%), der beobachtete Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant; T-Test in **Tabelle 8** $p=0,138$ ($p=0,153$). Das absolute und relative Infarktwachstum zeigt eine große Streuung der Mittelwerte für die Patienten im hyperakuten Zeitfenster mit einer absoluten (relativen) Standardabweichung (SD) von 43 ml (426%) versus akut SD 20 ml (138%). Die große Streuung der mittleren Abweichung im hyperakuten Zeitfenster wurde durch den Levene-Test für Varianzgleichheit mit einem hohen Signifikanzniveau von $p<0,001$ für das absolute und $p<0,01$ für das relative Infarktwachstum bestätigt. Außerdem lässt sich eine hohe Bandbreite für das absolute Infarktwachstum von Minimum -26 ml bis Maximum 149 ml beobachten. Die absoluten Volumenwerte mit negativen Vorzeichen wurden gesondert analysiert.

In **Tabelle 8** sind die Ergebnisse des T-Test's für den Mittelwertunterschied der Gruppen hyperakut versus akut und der Levene's Test auf Varianzgleichheit für das absolute und relative Infarktwachstum mit hoher Streuung aufgeführt.

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Std.-Fehler Diff.	95% KI-der Diff.	
									Untere	Obere
CBV Vol. ml	Varianzen sind gleich	0,36	0,549	0	57	0,977	-0,18	6,47	-13,1	12,78
FUCT Vol ml	Varianzen sind gleich	3,56	0,064	1	57	0,288	12,91	12,03	-11,2	36,99
abs. Inf. wachstum	Varianzen sind gleich	12,40	0,001	2	57	0,138	13,09	8,70	-4,34	30,52
rel. Inf. wachstum	Varianzen sind gleich	7,01	0,010	1	57	0,153	1,20	0,83	-0,46	2,87
Onset bis NECT h	Varianzen sind gleich	21,86	0,000	-8	57	0,000	-2,01	0,26	-2,53	-1,49
Onset bis Rekan h	Varianzen sind gleich	4,68	0,035	-5	57	0,000	-1,62	0,34	-2,30	-0,94
NECT bis Rekan h	Varianzen sind gleich	0,01	0,922	2	57	0,096	0,39	0,23	-0,07	0,85

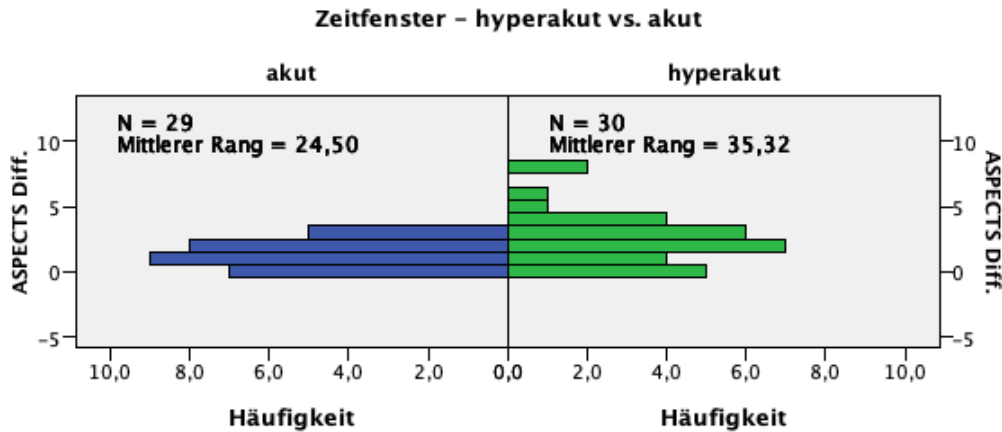
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse des t-Tests und Levene's test. *T-Test für Mittelwertgleichheit:* Als Gruppierungsvariable dient die Klassifizierung des Zeitfensters in hyperakut versus akut. Für die abhängigen Untersuchungsvariablen **absolutes und relatives Infarktwachstum** besteht kein wesentlicher Gruppenunterschied (grau hinterlegte Werte in der Spalte Sig. (2-seitig); $p=0,138$ bzw. $p=0,153$) bei vergleichbarer Zeitspanne von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation (**NECT bis Rekan h**) $p=0,096$ (Sig. (2-seitig)). Das frühe Infarktkernvolumen (**CBV Vol. ml**) zeigt keinen signifikanten Gruppenunterschied, $p=0,977$.

Levene-Test der Varianzgleichheit: Für die abhängigen Variablen **absolutes und relatives Infarktwachstum** ist die Annahme der Varianzhomogenität abzulehnen (grau hinterlegte Werte in der Spalte Signifikanz; $p<0,05$). Demnach liegt eine hohe Streuung für das absolute Infarktwachstum im Durchschnitt (Spalte mittlere Differenz) um 13 ml (95%-KI[-4.34 ml, 30.53 ml]) und das relative Infarktwachstum im Durchschnitt um 120% (95%-KI[-46%, 287%]) vor.

Die Untersuchungsergebnisse für das Merkmal **ASPECTS Differenz** zeigte einen höheren Score für die hyperakute Gruppe mit einem MW von 2,6 Punkten (Standardabweichung [SD] 2,1) versus akut MW 1,4 (SD 1,0), bei vergleichbaren prätherapeutischen ASPECTS zum Aufnahmezeitpunkt von hyperakut MW 8,7 versus akut MW 8,2 Punkten ($p=0,170$). Der Gruppenunterschied im ASPECTS wurde als ordinalskalierte Größe mit dem U-Test nach Mann-Whitney untersucht.

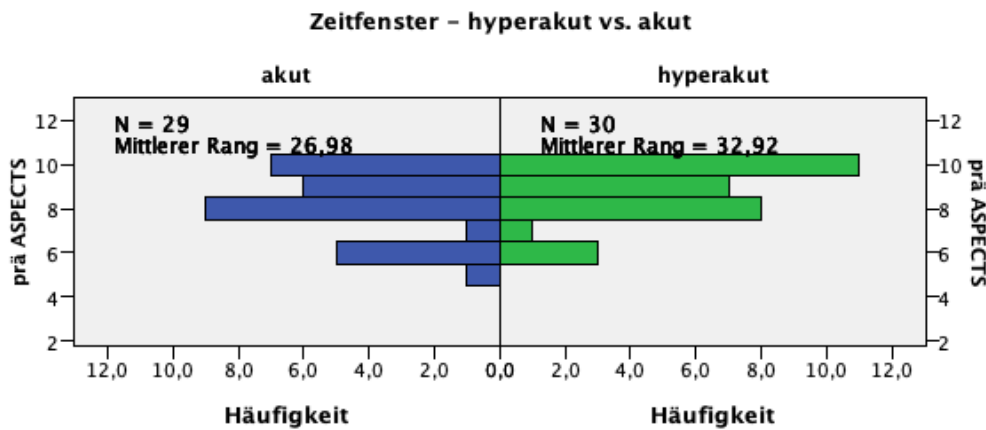
Für die beobachtete ASPECTS Differenz zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied hyperakut versus akut mit einem Signifikanzniveau von $p=0,013$.

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für das untersuchte Merkmal ASPECTS Differenz in **Abbildung 13** und für das Merkmal prätherapeutisches ASPECTS in **Abbildung 14** dargestellt.



Gesamtanzahl	59
Mann-Whitney-U	275,5
Wilcoxon-W	710,5
Teststatistik	275,5
Standardfehler	64,5
Standardisierte Teststatistik	-2,47
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	0,013

Abbildung 13: U-Test nach Mann-Whitney für das Merkmal ASPECTS Differenz. Im oberen Teil der Abbildung ist die Häufigkeitsverteilung der mittleren Ränge als Balkendiagramm für beide Gruppen akut versus hyperakut dargestellt. Der mittlere Rang für die abhängige Untersuchungseinheit ASPECTS Differenz ist in der hyperakuten Gruppe (35,3) höher als bei Patienten im akuten Zeitfenster (24,5). Im unteren Bildanteil zeigt die Teststatistik in der Zeile „Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)“ einen hochsignifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,013; es kann davon ausgegangen werden, dass sich die beobachtete ASPECTS Differenz in den untersuchten Gruppen hyperakut (MW 2,6) vs. akut (MW 1,3) mit einer mittleren Differenz von 1,3 Punkten signifikant unterscheidet.



Gesamtanzahl	59
Mann-Whitney-U	347,5
Wilcoxon-W	782,5
Teststatistik	347,5
Standardfehler	63,8
Standardisierte Teststatistik	-1,37
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	0,170

Abbildung 14: U-Test nach Mann-Whitney für das Merkmal prä ASPECTS.

Die obige Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung für die Gruppe akut (mittlerer Rang = 27) und hyperakut (mittlerer Rang = 33). Die Teststatistik im unteren Bildanteil zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Zeile „Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)“ mit $p=0,170$, es kann davon ausgegangen werden, dass sich der prätherapeutische ASPECTS in beiden Gruppen nicht unterscheidet.

In der **Abbildung 15** ist das Infarktwachstum grafisch in Form von Boxplots für das hyperakute und akute Zeitfenster zusammengefasst dargestellt.

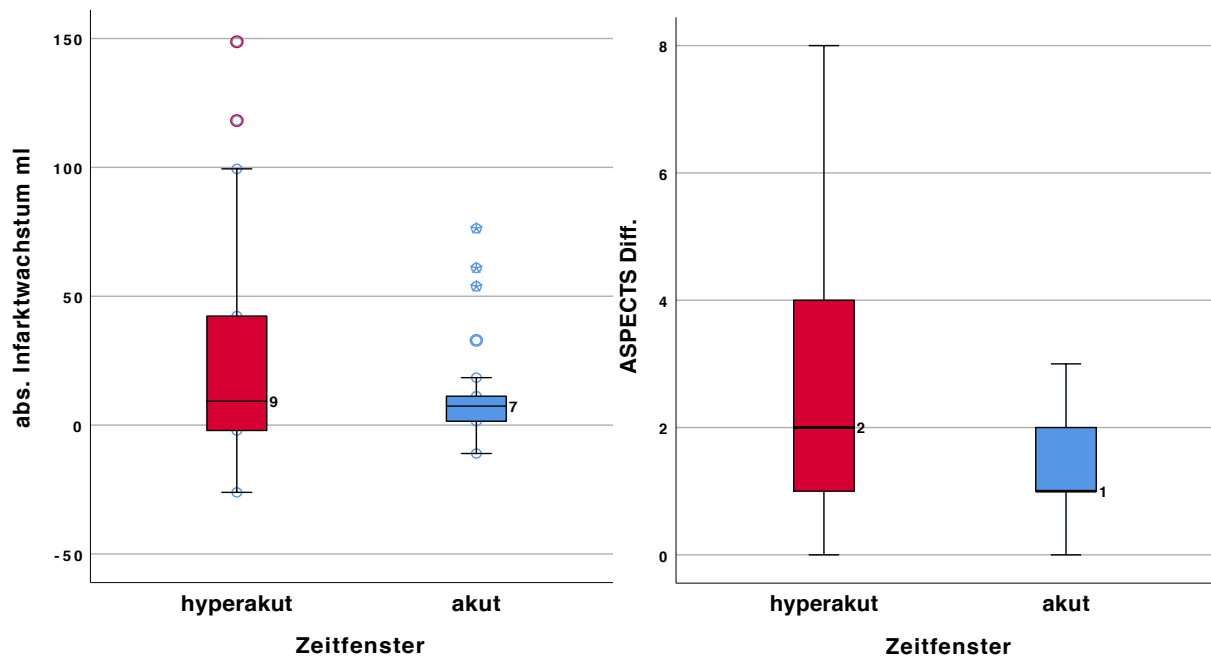


Abbildung 15: Die Boxplots veranschaulichen das unterschiedliche Infarktwachstum in Abhängigkeit des Zeitfensters, hyperakut (rot) versus akut (blau). Links dargestellt ist das absolute Infarktwachstums in ml für die Gruppe hyperakut mit einem Mittelwert von 26 ml vs. akut 12 ml mit $p=0,138$ (s. **Tabelle 7** und **Tabelle 8**, eingezeichnete Werte im Diagramm stellen jeweils den Median dar) und rechts die ASPECTS Differenz mit dem Median für die Gruppe hyperakut 2 vs. akut 1 ($p=0,013$).

Partiell reversible CTP Läsion

Die hohe Spannweite des absoluten Infarktwachstums zeigte Werte mit negativen Vorzeichen. Rechnerisch resultierte eine partiell reversible CTP Läsion (prCTP) bei 12 von 59 Patienten, bei denen das absolute Infarktvolumen im 24h-FUCT kleiner war, als der frühe Infarktkern, gemessen anhand der CBV – Läsionsgröße. Die **Tabelle 9** zeigt im Überblick die Fälle mit positiven Infarktwachstum und prCTP Läsion in Relation zum Zeitfenster hyperakut versus akut und in **Tabelle 10** ist der Chi-Quadrat-Test zusammengefasst. Die überwiegende Anzahl (N=9) der prCTP Läsion findet sich in der hyperakuten Gruppe wieder. Die statistische Zusammenfassung in **Tabelle 11** ergab für die Patienten mit reversibler CTP Läsion eine mittlere Zeit vom Symptombeginn bis zur Bildgebung (Onset bis NECT) von MW 1,7 Stunden versus MW 2,5 Stunden für das positive Infarktwachstum.

Dieser beobachtete Unterschied, war statistisch nicht signifikant ($p=0,103$), siehe U-Test nach Mann-Whitney in der **Abbildung 16**.

Für beide Gruppen war die Zeit von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation (NECT bis Rekan) vergleichbar, prCTP MW 2,7 Stunden vs. positives Infarktwachstum MW 2,5 Stunden.

absolutes Infarktwachstum		Zeitfenster		Gesamt
		hyperakut	akut	
partiell reversible CTP	Anzahl	9	3	12
	Erwartete Anzahl	6,1	5,9	12
pos. Inf. wachstum	Anzahl	21	26	47
	Erwartete Anzahl	23,9	23,1	47
Gesamt	Anzahl	30	29	59
	Erwartete Anzahl	30	29	59

Tabelle 9: Chi-Quadrat Kreuztabelle für die partiell reversible CTP Läsion.

Die Kreuztabelle zeigt bei 12 von 59 Patienten eine partiell reversible CTP Läsion (prCTP), welche im hyperakuten Zeitfenster häufiger vorkommt (N=9) als im akuten Zeitfenster (N=3), jedoch ist dieser Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant.

	Wert	df	Asymptot. Sig. (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,516 ^a	1	0,061
Kontinuitätskorrektur ^b	2,408	1	0,121
Likelihood-Quotient	3,655	1	0,056
Zusammenhang linear-mit-linear	3,456	1	0,063
Anzahl der gültigen Fälle	59		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,90.

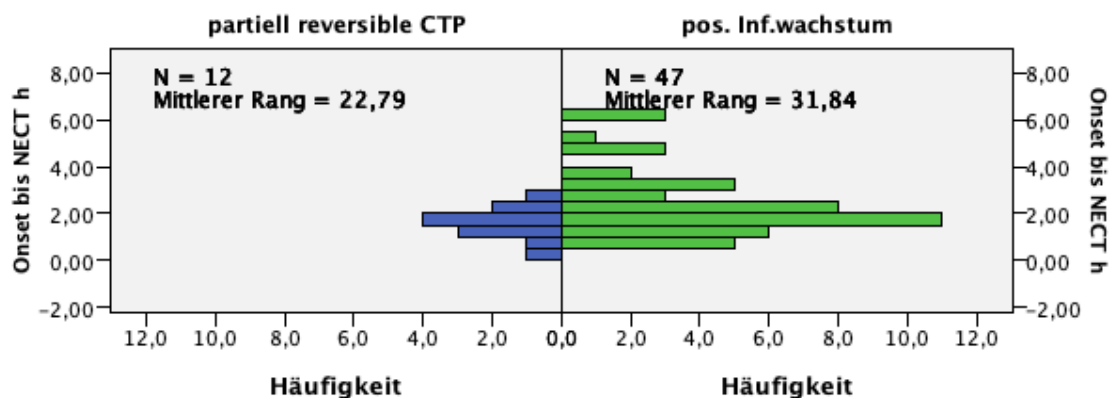
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 10: Zusammenfassung des Chi-Quadrat-Tests.

Die Beobachtung in der obigen Kreuztabelle (s. **Tabelle 9**) wurde mit einem Chi-Quadrat-Test (χ^2) überprüft. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hyperakuten Zeitfenster und der partiell reversiblen CTP Läsion festgestellt werden, $\chi^2 (1) = 3.516$, $p=0,061$ (Asymptotische Signifikanz (2-seitig)).

	absolutes Infarktwachstum	Median	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
NIHSS bei Aufnahme	partiell reversible CTP	15	14,33	5,25	7	26
	pos. Inf.wachstum	15	15,53	5,30	5	34
prä ASPECTS	partiell reversible CTP	8,5	8,7	0,8	8	10
	pos. Inf.wachstum	9,0	8,4	1,5	5	10
CBV Vol ml	partiell reversible CTP	12,57	22,09	30,27	0,62	110,86
	pos. Inf.wachstum	11,35	19,65	23,35	1,08	105,17
Onset bis NECT h	partiell reversible CTP	1,63	1,66	0,67	0,33	2,90
	pos. Inf.wachstum	2,00	2,47	1,51	0,50	6,15
Onset bis Rekan h	partiell reversible CTP	4,61	4,34	1,07	2,08	6,08
	pos. Inf.wachstum	4,47	4,98	1,61	2,90	11,49
NECT bis Rekan h	partiell reversible CTP	2,83	2,68	0,78	1,65	3,98
	pos. Inf.wachstum	2,44	2,50	0,94	0,13	5,36

Tabelle 11: Statistische Zusammenfassung für das absolute Infarktwachstum. Auffällig zeigte sich ein Mittelwertunterschied für das Zeitfenster (Onset bis NECT, grau hinterlegte Werte) von 1,7 Stunden für Patienten mit prCTP vs. 2,5 Stunden für Patienten mit positiven Infarktwachstum, während die übrigen Merkmale keine nennenswerten Unterschiede aufwiesen.



Gesamtanzahl	59
Mann-Whitney-U	368,5
Wilcoxon-W	1496,5
Teststatistik	368,5
Standardfehler	53,1
Standardisierte Teststatistik	1,6
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	0,103

Abbildung 16: U-Test nach Mann-Whitney für die Zeit Onset bis NECT. Die obige Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung für die Gruppe mit partiell

reversibler CTP Läsion (mittlerer Rang = 22,8) und positiven Infarktwachstum (mittlerer Rang = 31,8). Die Teststatistik im unteren Bildanteil zeigt keinen signifikanten Unterschied (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)) mit $p=0,103$, somit ist der beobachtete Mittelwertunterschied der Zeit Onset bis NECT von 1,7 Stunden versus 2,5 Stunden für die prCTP bzw. positives Infarktwachstum nicht signifikant.

Subanalyse Wachstumsrate

Vor dem Hintergrund der großen Bandbreite des frühen Infarktkernvolumens (CBV Vol. [Min-Max] 0,6 ml – 111 ml) ergibt sich aus der **Formel 3** eine mittlere CBV – Wachstumsrate von MW 12,6 ml/h zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung (Onset bis NECT). Wir unterteilten anhand des Gesamtmittelwertes (MW 12,6) die Kohorte in schnell (N=15) versus langsam (N=44, siehe **Tabelle 12**). Im hyperakuten Zeitfenster fand sich eine höhere Wachstumsrate von MW 18 ml/h versus akut MW 7 ml/h wieder, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,015$, siehe **Tabelle 13**).

		Zeitfenster					
		hyperakut		akut		Gesamt	
		Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert	Insgesamt	Mittelwert
CBV - Wachstumsrate in ml/h	langsam	19	5,89	25	3,56	44	4,57
	schnell	11	39,14	4	28,98	15	36,43
	Gesamt	30	18,08	29	7,07	59	12,67

Tabelle 12: CBV – Wachstumsraten im Gruppenunterschied hyperakut versus akut. Der Gesamtmittelwert von 12,6 ml/h (letzte Spalte, grau hinterlegt) diente zur Unterteilung in schnell versus langsam. Der Gesamtmittelwertunterschied in der hyperakuten MW 18 vs. akuten MW 7 war statistisch signifikant, $p=0,015$.

		Levene-Test Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Std. fehler Diff.	95% KI-der Diff.	
									Untere	Obere
CBV - Wachstumsrate	Varianzen sind gleich	9,45	0,003	2,5	57	0,015	11,0	4,38	2,23	19,79
	Varianzen sind nicht gleich			2,5	42	0,015	11,0	4,34	2,26	19,76

Tabelle 13: Zusammenfassung des T-Test für die CBV – Wachstumsraten. Als Gruppierungsvariable diente das Zeitfenster hyperakut versus akut für die abhängige Variable CBV – Wachstumsrate.

Der T-Test bestätigt einen signifikanten Unterschied in der mittleren Abweichung (Mittl. Differenz) von 11 ml/h in beiden Gruppen, mit einem Signifikanzniveau von $p=0,015$ (Sig. (2-seitig)).

Das Streudiagramm in der **Abbildung 17** veranschaulicht die große Bandbreite der initialen CBV – Volumina zum jeweiligen Zeitpunkt der initialen Bildgebung (Onset bis NECT).

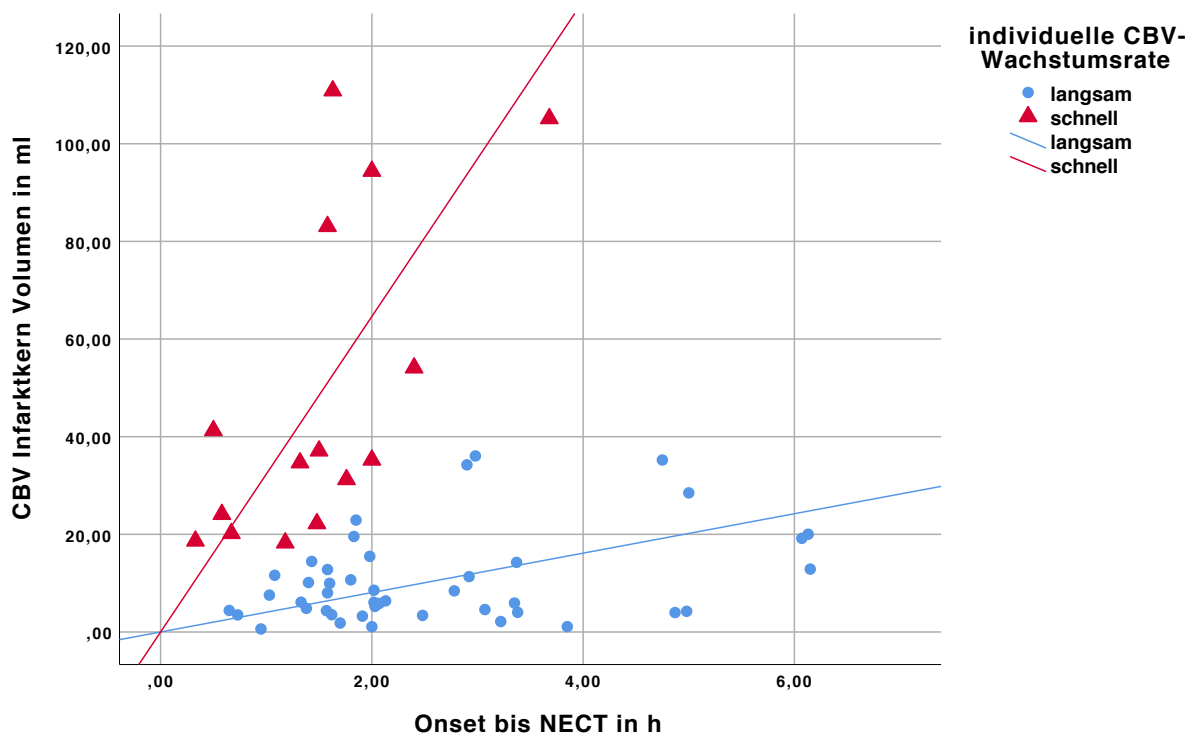


Abbildung 17: Im Streudiagramm dargestellt ist eine hoch diversifizierte Verteilung (Bandbreite) initialer CBV Infarktläsionen (Ordinate) in Abhängigkeit zum jeweiligen Zeitfenster (Abszisse). Die hieraus abgeleitete individuelle CBV – Wachstumsrate (s.

Formel 3) ermöglicht anhand des Mittelwertes von 12,6 eine Klassifizierung in schnell contra langsam, veranschaulicht durch die eingezeichneten Anpassungslinien. Patienten mit schnellen Wachstumsprofil (rotes Dreieck) haben in derselben Zeit bereits mehr infarziertes Hirngewebe als diejenigen mit langsamen Wachstumsprofil (blauer Punkt).

Die überwiegende Anzahl schneller CBV – Wachstumsraten (N=11) fand sich bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster wieder, während Patienten im akuten Zeitfenster häufiger langsame CBV – Wachstumsraten (N=25) aufzeigten, siehe **Tabelle 14**. Dieser beobachtete Zusammenhang bestätigte sich im Chi-Quadrat-Test, siehe **Tabelle 15**.

		Zeitfenster		Gesamt	
		hyperakut	akut		
CBV - Wachstumsrate	langsam	Anzahl	19	25	44
		Erwartete Anzahl	22,4	21,6	44,0
		% innerhalb von CBV - Wachstumsrate	43,2%	57%	100,0%
	schnell	Anzahl	11	4	15
		Erwartete Anzahl	7,6	7,4	15,0
		% innerhalb von CBV - Wachstumsrate	73,3%	27%	100,0%
Gesamt	Anzahl	30	29	59	
	Erwartete Anzahl	30,0	29,0	59,0	
	% innerhalb von CBV - Wachstumsrate	50,8%	49%	100,0%	

Tabelle 14: Chi-Quadrat Kreuztabelle.

In der Kreuztabelle sind dem Zeitfenster hyperakut versus akut (Spalte) die Subklassifizierung der CBV-Wachstumsrate langsam vs. schnell (Zeilen) gegenübergestellt. Im hyperakuten Zeitfenster ist die CBV – Wachstumsrate schnell häufiger (N=11) als erwartet (N=7,6) und die langsamen weniger (N=19) als erwartet (N=22,4) vertreten. Im akuten Zeitfenster lässt sich ein gegensätzlicher Trend beobachten, hier sind die langsamen häufiger (N=25) als erwartet (N=21,6) und die schnellen weniger (N=4) als erwartet (N=7,4) vertreten.

	Wert	df	Asymptot. Signif. (2- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,069 ^a	1	0,044
Kontinuitätskorrektur ^b	2,952	1	0,086
Likelihood-Quotient	4,201	1	0,040
Zusammenhang linear-mit-linear	4,000	1	0,045
Anzahl der gültigen Fälle	59		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,37.

Tabelle 15: Zusammenfassung des Chi-Quadrat-Tests.

Die Beobachtung in der Kreuztabelle (**Tabelle 14**) wurde mit einem Chi-Quadrat-Test überprüft. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hyperakuten Zeitfenster und schneller CBV – Wachstumsrate festgestellt werden, $\chi^2(1) = 4.069$, $p=0,044$ (Asymptotische Signifikanz (2-seitig)).

Die explorative Datenanalyse für die Untersuchungseinheiten Infarkt und Zeit ist für die Subgruppenanalyse schnell versus langsam in der **Tabelle 16** aufgeführt.

In Bezug auf das Infarktwachstum zeigen die Merkmale **ASPECTS Differenz** und **absolutes Infarktwachstum** eine höhere Affinität zur Gruppe mit schneller CBV – Wachstumsrate.

	CBV - Wachstumsrate	N	Mittel- wert	Std.- Abw.	Median	Minimum	Maximum
ASPECTS Differenz	langsam	44	1,48	1,30	1	0	6
	schnell	15	3,60	2,10	3	1	8
	Insgesamt	59	2,02	1,79	2	0	8
absolutes Infarkt- wachstum ml	langsam	44	11,57	22,3	6,10	-11,02	99,43
	schnell	15	41,04	50,1	42,31	-26,10	148,75
	Insgesamt	59	19,06	33,8	7,37	-26,10	148,75
relatives Infarkt- wachstum	langsam	44	1,56	3,62	0,46	-1,00	20,23
	schnell	15	1,11	1,59	0,81	-0,77	4,76
	Insgesamt	59	1,45	3,22	0,52	-1,00	20,23
Onset bis NECT h	langsam	44	2,58	1,48	2,02	0,65	6,15
	schnell	15	1,51	0,85	1,50	0,33	3,68
	Insgesamt	59	2,31	1,42	1,91	0,33	6,15
Onset bis Rekan h	langsam	44	5,09	1,61	4,74	2,95	11,49
	schnell	15	4,12	0,97	4,27	2,08	5,77
	Insgesamt	59	4,85	1,53	4,48	2,08	11,49
NECT bis Rekan h	langsam	44	2,51	0,94	2,45	0,13	5,36
	schnell	15	2,61	0,82	2,58	1,58	4,01
	Insgesamt	59	2,54	0,90	2,47	0,13	5,36

Tabelle 16: Statistische Zusammenfassung der Untersuchungseinheiten für die Subgruppe. Die mediane ASPECTS Differenz von 3 und das mittlere absolute Infarktwachstum von 41 ml ist in der Gruppe mit schneller CBV – Wachstumsrate höher gegenüber der Gruppe mit langsamer CBV – Wachstumsrate, mediane ASPECTS Differenz von 1 und MW abs. Infarktwachstum von 12 ml (grau hinterlegte Werte). Die Zeit von der Bildgebung bis zur Rekanalisation (NECT bis Rekan) von MW 2,5 Stunden ist in beiden Subgruppen vergleichbar.

Der Gruppenunterschied in Bezug auf das Infarktwachstum wird exemplarisch als Boxplot in der **Abbildung 18** dargestellt.

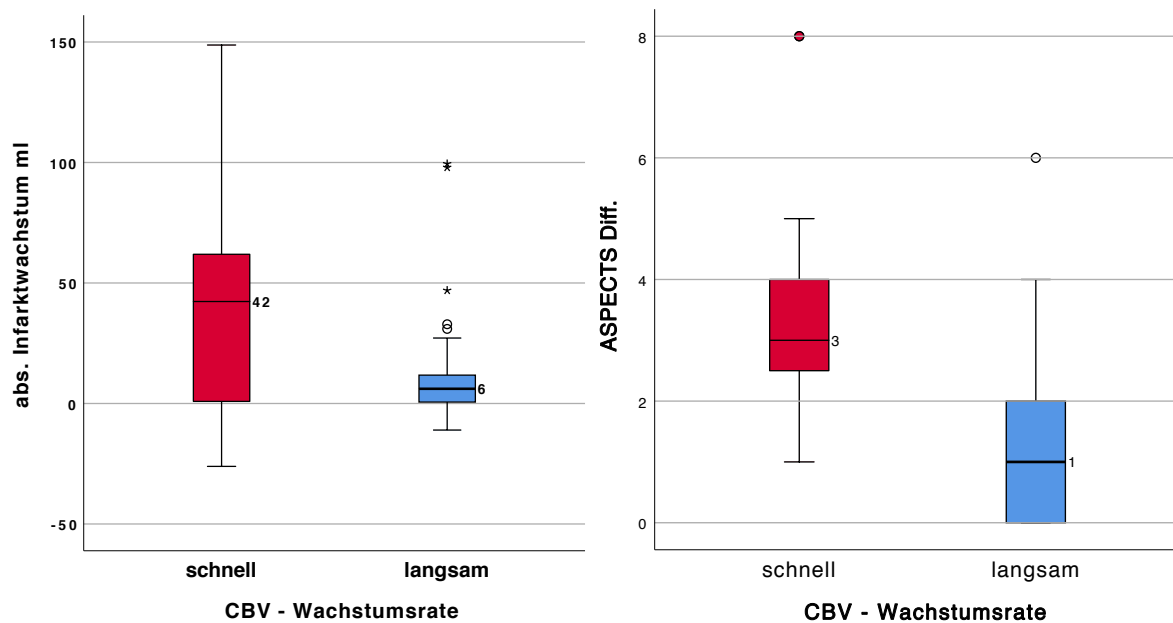


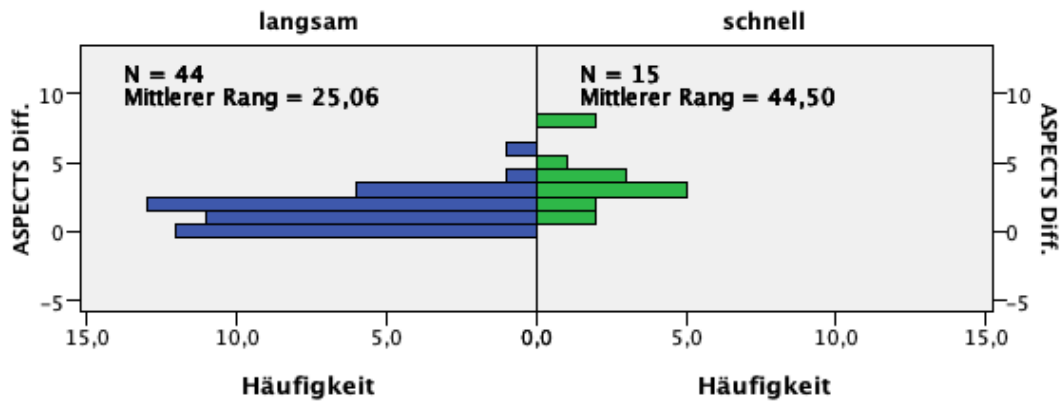
Abbildung 18: Die Boxplots veranschaulichen den deutlichen Unterschied des Infarktwachstums nach Thrombektomie im Hinblick auf ein schnelles contra langsames CBV-Wachstumsprofil. Links Veränderung des absoluten Infarktwachstums in ml (Median schnell 42 ml vs. langsam 6 ml, $p=0,003$ s. **Tabelle 17**) und rechts ASPECTS Differenz (Median schnell 3 vs. langsam 1, $p<0,05$, s. **Abbildung 19**).

Die **Tabelle 17** zeigt die Ergebnisse des T-Tests für die metrischen Untersuchungseinheiten Infarkt und Zeit und in der **Abbildung 19** ist die Zusammenfassung des U-Tests nach Mann-Whitney für das Merkmal ASPECTS Differenz dargestellt.

	T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittl. Diff.	Std.-fehler Diff.	95% KI-der Differenz	
						Untere	Obere
absolutes Infarkt-wachstum ml	-3,1	57	0,003	-29	9,41	-48,3	-10,62
relatives Infarkt-wachstum	0,47	57	0,641	0,46	0,97	-1,49	2,40
NECT bis Rekan h	-0,4	57	0,715	-0,10	0,27	-0,64	0,44

Tabelle 17: Zusammenfassung des T-Test für die Subgruppenanalyse. Als Gruppierungsvariable dient die Subklassifizierung der CBV – Wachstumsrate in schnell versus langsam. Der t-Test bestätigt einen signifikanten Gruppenunterschied bei unterschiedlichen

CBV – Wachstumsraten schnell vs. langsam (Sig. (2-seitig)) in Bezug auf das mittlere absolute Infarktwachstum um -29 ml (95%-KI[-48,3; -10,6] p<0,003). Dabei sind die Zeiten Bildgebung bis Rekanalisation (NECT bis Rekan h) ohne bedeutsamen Unterschied (mittlere Differenz -0,1 h, p=0,715). Das relative Infarktwachstum zeigt keinen signifikanten Gruppenunterschied, p=0,641.



Gesamtanzahl	59
Mann-Whitney-U	547,5
Wilcoxon-W	667,5
Teststatistik	547,5
Standardfehler	56,2
Standardisierte Teststatistik	3,8
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	<0,001

Abbildung 19: U-Test nach Mann-Whitney für die ASPECTS Differenz.

Die obige Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung für die Gruppe mit langsamer (mittlerer Rang = 25,1) und schneller CBV – Wachstumsrate (mittlerer Rang = 44,5) in Bezug auf die ASPECTS Differenz. Die Teststatistik im unteren Bildanteil zeigt einen hoch signifikanten Unterschied (Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)) mit p<0,001, somit ist der beobachtete mediane Subgruppenunterschied in der ASPECTS Differenz von (langsam) 1 Punkt versus (schnell) 3 Punkten hoch signifikant.

Diskussion

Das Ziel unserer Studie war es, die Auswirkungen der Zeitspanne zwischen Beginn der Schlaganfallsymptomatik und initialen Bildgebung auf das Infarktwachstum zu untersuchen.

Es ist bislang noch nicht untersucht worden, wie sich eine konstante Zeitspanne vor der revaskularisierenden Therapie auf das Infarktwachstum bei Patienten mit unterschiedlichem Zeitfenster auswirkt. Unter der Annahme einer nicht-linearen Infarktdynamik, die besonders im frühen Stadium am höchsten beschrieben wurde, war unsere Hypothese, dass der Zeitraum bis zur Rekanalisation ein größeres Infarktwachstum bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster bewirkt, verglichen zu Patienten im akuten Stadium.

Infarktwachstum

Zwei Methoden dienten zur Bestimmung des Infarktwachstums. Zum einen haben wir die Differenz des ASPECTS zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung und nach erfolgreicher Thrombektomie im nativen 24-h-FUCT bestimmt. Zum anderen erfolgte eine volumetrische Bestimmung des Infarktwachstums mittels manueller Segmentierung des totalen Infarktvolumens im 24-h-FUCT, wovon das Volumen der verminderten CBV-Läsion im initialen Perfusions-CT abgezogen wurde (s. **Formel 5** Methodenteil).

Wir fanden heraus, dass eine mediane Zeit von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation von 2,5 Stunden im hyperakuten Zeitfenster zu einem größeren Infarktwachstum führt, welches um durchschnittlich 1,3 ASPECTS Punkte signifikant höher war, als im Vergleich zum akuten Zeitgeschehen. Als weiteres Ergebnis unserer Studie zeigte sich ein signifikant positiver Levene-Test auf Varianzheterogenität für das volumetrische Infarktwachstum im hyperakuten Zeitfenster. Die ausgeprägte Varianz spricht für eine hohe Infarktdynamik im hyperakuten Zeitfenster. Die sich daraus ergebenden Erkenntnisse verdeutlichen einerseits höhere Infarktwüchse im hyperakuten Zeitfenster, andererseits lassen sich im frühen Zeitgeschehen partiell reversible CTP Läsionen zugunsten des Patienten wiederfinden.

Hieraus ergibt sich der Umstand, insbesondere im frühesten Stadium des Infarktes, mehr penumbrales Hirngewebe vor dem endgültigen Untergang zu bewahren. Diese wertvollen Erkenntnisse können genutzt werden, um die Abläufe im Patientenmanagement in der prätherapeutischen Phase zu optimieren.

Individuelle Wachstumsraten der initialen CBV Läsion im Verhältnis zum Zeitpunkt des Symptombeginns erlaubten uns eine Unterscheidung in schnell gegenüber langsam fortschreitenden Infarktwachstum.

Multifaktorielle Determinanten (69, 81, 82, 84, 85, 127, 128) haben einen Einfluss auf das Infarktwachstum, dieses wiederum korreliert antiproportional mit einem guten klinischen Outcome (modified Rankin Scale [mRS] <0-2) (2, 129).

Die Zeit spielt dabei im dynamischen Prozess der Infarktausdehnung nach Auftreten des akuten Gefäßverschlusses bis zur vollständigen Rekanalisation eine Schlüsselrolle. Als einfach zu bestimmender Surrogatmarker können entscheidende, gut messbare Zeitabschnitte definiert werden, die erwiesenermaßen einen Effekt auf komplexere Endpunkte wie Infarktgröße, Mortalität, Morbidität und das klinische Ergebnis (mRS) haben (10, 12). Aus den großen multizentrischen Studien wie MRCLEAN (100) – mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion 260 min (IQR 210 – 313 min) –, REVASCAT (97) – mediane Zeit von der baseline Bildgebung bis zur Rekanalisation 163 min – und ESCAPE (98) – mediane Zeit von der baseline Bildgebung bis zur ersten Reperfusion 84 min (IQR 65 – 115 min) – ist eine hohe Bandbreite der messbaren Zeiten vom Erstkontakt mit dem Patienten bis zur Rekanalisation bekannt.

Ein Maß für die Wirksamkeit im klinischen Workflow kann mithilfe der erfassten Zeit nach dem Eintreffen des Schlaganfallpatienten eingeschätzt werden, indem beeinflussende Faktoren, die zu einer ineffizienten Performance führen, als solche erkannt werden können.

Umstände wie die Gabe einer intravenösen Lysetherapie, das Aufschlagen des Patienten außerhalb der regulären Dienstzeiten, die Einleitung einer Allgemeinanästhesie wurden als verzögernde Einflussvariablen charakterisiert (9, 11, 12, 130, 131). Es gilt als erwiesen, dass Verzögerungen in der Zeit von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation mit einer größeren Infarktausdehnung in Verbindung stehen (98, 132).

Sogar in Fällen erfolgreich rekanalisierter Patienten (TICI 2c/3) wurde ein signifikantes Infarktwachstum beobachtet (87). Viele strategische Bemühungen zielen darauf ab den Workflow auf operativer Ebene zu optimieren, um die effektive Zeit bis zur endgültigen Rekanalisation zu verkürzen (9, 130).

Jedoch ist bislang noch nicht untersucht worden, inwiefern das hyperakute Zeitfenster mit einem größeren Infarktwachstum assoziiert ist. Dieses haben wir gegenüber später präsentierenden Patienten verglichen, wobei die Zeitspanne von der Bildgebung bis zur Rekanalisation weitestgehend vergleichbar war.

Basierend auf die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten Studien DAWN und DEFUSE-3 wurde das eng umschriebene Zeitfenster für eine Thrombektomie von 6 Stunden aufgebrochen und auf bis zu 24 Stunden nach Beginn eines Schlaganfalls ausgedehnt. Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine Diskrepanz zwischen Klinik und der bildgebenden Infarktläsion aufweisen (5, 6, 133). Nichtsdestotrotz ist die Dynamik des Infarktwachstums als Funktion der Zeit in der frühesten Phase nach Symptombeginn am größten beschrieben worden (1).

Eine Erweiterung des gängigen Zeitfensters, sollte dennoch nicht das Gefühl vermitteln, scheinbar mehr Zeit für die Einleitung einer geeigneten Therapie in der hyperakuten Phase zu haben, als im späteren Intervall. Noch sollte es dazu verleiten den klinischen Workflow nach Erstkontakt mit dem Patienten unverhältnismäßig zu endschleunigen.

Mit unserer Analyse verdeutlichen wir, dass gerade im frühen – hyperakuten Zeitfenster, die Zeitspanne vor der revaskularisierenden Behandlung einer besonderen Betonung bedarf, da eine vergleichsweise hohe Infarktdynamik bei den betroffenen Patienten zu finden ist.

Zeitfenster

Die vorliegende Studie zeigt, dass dieselbe mediane Zeit von 2,5 Stunden (MW hyperakut 2,73 h versus akut 2,34) in der Zeitspanne - von der Bildgebung bis zur Rekanalisation (NECT bis Rekanalisation) - bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster in einem vergleichsweise größeren Infarktwachstum resultiert, als bei Patienten im akuten Zeitfenster, die sich später als 1,9 Stunden nach Symptombeginn im Krankenhaus präsentieren. Diese Beobachtung basiert auf einer signifikanten

Änderung des mittleren ASPECTS, als Maß für das differenzierte Infarktwachstum (siehe **Tabelle 7**).

Das Läsionswachstum, ausgedrückt durch die Änderung des ASPECT Scores, ist in der hyperakuten Gruppe im Durchschnitt um 1,25 Punkte signifikant höher als jener der sich akut präsentierenden Patienten ($p=0,013$, siehe U-Test nach Mann-Whitney in der in der **Abbildung 13**).

Auch wenn das volumetrisch bestimmte Infarktwachstum keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied lieferte - MW (relativ) hyperakut 26 ml (204%) vs. akut 12 ml (84%), $p=0,138$ ($p=0,153$) - konnte bemerkenswerterweise eine höhere Streuung des relativen (SD hyperakut 426% vs. akut 138%) und absoluten (SD hyperakut 43 ml vs. akut 20 ml) Infarktwachsums, zugunsten der hyperakuten Gruppe aufgezeigt werden (s. **Tabelle 7**). Dies könnte tendenziell für eine höhere Infarktdynamik im hyperakuten Zeitgeschehen stehen. Die beobachtete Varianzheterogenität wurde durch den Levene's Test bestätigt (s. **Tabelle 8**).

Partiell reversibler Infarktkern

In der hohen Streuung des Infarktwachstums finden sich Volumenwerte mit negativen Vorzeichen wieder. In 12 von 59 Patienten war das endgültige Infarktvolumen im 24-h *follow up* CT (FUCT) niedriger als die frühe Infarktkernläsion, gemessen anhand des CBV Volumens in der initialen Bildgebung (NECT).

Die willkürliche Betitelung in negatives und positives Infarktwachstum könnte auf dem ersten Blick einen reversiblen Infarktkern suggerieren. Insbesondere im hyperakuten Zeitfenster wird ein solches Phänomen häufiger beobachtet (134-136). Eine japanische Arbeitsgruppe hat bei 7 von 105 Patienten mit akutem Schlaganfall eine Verkleinerung der initialen DWI Läsion nach der Behandlung in der *follow up* Bildgebung beschrieben. Die Patienten erhielten innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn eine i.v.-Thrombolyse (137). Das Infarktwachstum wurde allerdings mittels diffusionsgewichteter MRT Bildgebung erhoben. Die abnormale DWI spiegelt histologisch geschädigtes Gewebe im Rahmen einer Zellnekrose wider (125, 138-140), wohingegen die CT-Perfusion eine quantitative Messung hämodynamischer Abläufe auf kapillarer und zellulärer Ebene darstellt (141).

Das mathematische Modell dahinter basiert auf dem Fick'schen Prinzip der Mengenbilanz (142), dabei wird das zu untersuchende Hirngewebe als *Blackbox*

betrachtet, welches simplifiziert ein zuführendes (Arterie) und ein abführendes (Vene) Gefäß enthält (143).

Die Dichteunterschiede nach der Kontrastmittelinjektion werden mittels kontinuierlicher CT-Akquisition zeitlich und örtlich hochauflösend erfasst und über rechenaufwendige Algorithmen grafisch in die bekannten farbskalierten Perfusionskarten (CBF, CBV, MTT und TTP) dargestellt (139, 144).

Erst durch Studien konnte beobachtet werden, dass eine reduzierte CBV als approximativer Surrogatmarker zur Abschätzung des frühen Infarktkernes genutzt werden kann, eine histologische Validierung ist bislang nicht erfolgt (139, 145, 146).

Die Genauigkeit, mit der die CT Perfusion befähigt ist, den irreversibel geschädigten Infarktkern zu beschreiben, ist zeitabhängig. Die am schwersten minderperfundierten Areale entwickeln den irreversiblen Infarkt am schnellsten. Dies stützt sich auf die Beobachtung bei Patienten mit kürzeren Zeitfenster vom Symptombeginn bis zur Bildgebung, bei denen der finale Infarktkern in der *follow up* Bildgebung deutlich kleiner ausfiel, als die initial ermittelte CBV-Infarktläsion (135, 147).

Diese Ungenauigkeit erklärt sich durch die technische Eigenart der CTP, bei der eine abnormale CBV im Grunde ein fehlendes oder verzögertes Kontrastmittelanfluten im untersuchten Hirnareal pro Zeiteinheit reflektiert (148).

Daraus wird verständlich, warum Erkrankungen mit hämodynamischen Einfluss, wie extracranielle ACI-Stenosen, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, rarefizierte Kollateralgefäße (149) und intracranielle Tumore mit Störung der mikrovaskulären Permeabilität (150) die Latenz des Kontrastmittelanflutens verzögern und somit zu einer vergrößerten CBV führen.

Schaefer et al. haben die Anfälligkeit dieser softwarebasierten Algorithmen gegenüber sekundären Verzögerungen des Kontrastmittelanflutens in Fällen schnellerer Reperfusion beobachtet. Es ergab sich eine artifizielle Überschätzung des prognostizierten Infarktkernes in der CBV, mit dem Resultat, dass in der *follow up* Bildgebung der endgültige Infarkt kleiner ausfiel. Dieser konsekutiven Pseudoreversibilität konnte durch eine Latenzanpassung der Perfusionsalgorithmen bei extracraniellen hämodynamischen Einflüssen korrigierend entgegen gewirkt werden (149).

Die zunehmende Häufigkeit erfolgreicher und schneller zu erreichender Reperfusionen durch die i.a.-Thrombektomie erfordert eine entsprechende Tresholdanpassung der CTP bei der Bestimmung des Infarktkernes (11, 131).

Bivard et al. haben eine unterschiedliche Reperfuionszeit-Abhängigkeit für CBF und CBV Parameter herausgefunden (151). Die Genauigkeit zur Bestimmung des Infarktkernes hängt von der Zeit ab, in der eine vollständige Rekanalisation nach der ersten Bildgebung erzielt werden kann. Eine Verlängerung oder Verkürzung der Zeit bis zur Rekanalisation, erfordert eine entsprechend größere oder kleinere Thresholdanpassung der Perfusionsparameter (152).

Eine gute Korrelation zwischen der reduzierten CBV und dem finalen Infarktkern ergab sich im Zeitfenster nach 3 Stunden oder in den Fällen einer frustranen Rekanalisation (148).

In neueren Studien zeigt sich ein zunehmender Trend des beschriebenen, kontroversen Phänomens mit kürzeren Symptombeginn (135, 147) und schnelleren Therapieerfolgen nach TICI 2b/3 durch häufiger durchgeführte Thrombektomien (148).

Einhergehend mit dieser Tendenz können wir von den 12 Patienten, die ein Infarktwachstum mit negativen Vorzeichen aufweisen, 9 Patienten zur hyperakuten und 3 zur akuten Gruppe zuordnen (**Tabelle 9**). Ihre durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung betrug 1,7 Stunden, wohingegen die Patienten mit positiven Infarktwachstum eine mittlere Zeit von 2,5 Stunden zeigten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (siehe U-Test nach Mann-Whitney **Abbildung 16**, $p=0,103$).

Es fehlen bislang einheitliche CT-Perfusionsparameter und Datenverarbeitungsmodelle, die eine standardisierte und optimale Definition des irreversibel geschädigten Infarktkernes erlauben (153, 154). Eine CBV-Minderung muss daher nicht zwangsläufig mit einer Infarzierung einhergehen (148).

Da wir kein histologisches Korrelat haben, können wir mit letzter Sicherheit nicht beweisen, ob bei den 12 Patienten tatsächlich eine partielle Infarktrevision vorlag. Daher bleibt es offen, ob die beobachtete Diskrepanz infolge einer inkorrekt bestimmten CBV Läsion, entweder durch eine Überschätzung bei sekundären KM-Verzögerungen (149) oder einer unpräzisen Berechnung des Infarktkernes bei

fehlender Thresholdanpassung im hyperakuten Zeitfenster (151) zur Pseudoreversibilität führte.

Subanalyse Wachstumsrate

Obwohl der initiale ASPECTS (MW hyperakut 8,73 vs. akut 8,21 mit $p=0,170$) und der initiale Infarktkern, gemessen anhand der CBV Läsionsgröße (MW hyperakut 20 ml vs. akut 20 ml mit $p=0,977$) in beiden Gruppen keinen Unterschied aufwies, hat es doch eine klinisch-therapeutische Bedeutung in Bezug auf den Zeitpunkt des Symptombeginns. Wenn zum Beispiel ein Patient im hyperakuten Zeitfenster nach 1 Stunde bereits eine CBV Läsion von 20 ml erfährt, verglichen zu einem Patienten mit derselben initialen Läsionsgröße, die aber erst nach 6 Stunden Symptombeginn entsteht. Anhand ihrer unterschiedlichen Zeiten vom „Symptombeginn bis zur initialen Bildgebung“ ergibt sich aus der

Formel 3 eine individuelle CBV - Wachstumsrate für jeden einzelnen Patienten. Dieses charakteristische Momentum kann als Konzept zur Messung der Stärke einer Infarktausdehnung verstanden werden.

Im Streudiagramm zeigt sich dabei eine diversifizierte Verteilung der CBV – Raten für die Gesamtheit der Patienten. Anhand des Mittelwertes (MW 12,6 ml/h) können wir eine Kategorisierung der Wachstumsprofile in schnell versus langsam vornehmen (s. **Abbildung 17**) (155).

Da die Verzögerungen nach der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation im Schnitt etwa 2,5 Stunden betragen (MW hyperakut 2,7 h vs. akut 2,3 h, $p=0,096$), haben die Patienten mit einem schnellen Wachstumsprofil ein signifikant höheres Infarktwachstum, verglichen mit denen, die ein langsames CBV – Wachstumsprofil aufweisen. Dieses drückt sich sowohl in der Differenz des absoluten Infarktvolumens - MW schnell 41 ml vs. langsam 11ml $p<0,003$ -, als auch in der medianen ASPECTS-Differenz – schnell 3 vs. langsam 1 $p<0,001$ - aus (siehe Boxplot in der **Abbildung 18**).

Für die Patienten mit schneller CBV – Wachstumsrate bleibt relativ betrachtet ein kürzeres therapeutisches Zeitfenster bzw. diese Patienten vermögen weniger rettbar Penumbra zu besitzen, da sie in derselben Zeit von der Bildgebung bis zur erfolgreichen Rekanalisation ein zusätzliches Infarktwachstum erfahren. Diese Beobachtung untermauert das bereits beschriebene Konzept einer individuellen

Infarktdynamik, unter der Annahme eines schnell (n=15) contra langsam (n=44) fortschreitenden Infarktwachstums (2).

Intrinsische Eigenschaften jedes einzelnen Individuums liegen dem Konzept zugrunde, so bestimmen Kollateralkreisläufe, genetische Faktoren und das metabolische Milieu im infarzierten Hirnareal als charakterisierendes Maß die individuelle Infarktdynamik (69, 81, 82, 84, 127, 156-158).

Zukünftige Studien könnten untersuchen, ob bildgebende Verfahren zur Quantifizierung der netto Wasseraufnahme (159, 160) insbesondere bei Patienten mit schnellen Wachstumsprofil eine Vorhersagbarkeit maligner Infarkte ermöglichen (161, 162). Diese haben bei sehr großen Infarkten eine hohe Mortalität (163).

Limitationen

Wir haben bewusst strenge Inklusions- und Exklusionskriterien verwendet, um die aufgestellte Arbeitshypothese durch einheitliche Gruppenbildung klären zu können. Hieraus erklärt sich zum einen die geringe Zahl der Patienten. Zum anderen wäre eine Thresholdanpassung im hyperakuten Zeitfenster für eine genauere Infarktkernvorhersage und eine Delaykorrektur der CT-Perfusionsdaten gegenüber sekundären KM-Verzögerungen vorzunehmen (145, 149, 150).

Die postischämische Ödembildung führt zu einer Überschätzung des finalen Infarktvolumens in der *follow up* Bildgebung (162), eine Korrektur könnte durch Bestimmung der netto Wasseraufnahme mittels bildgebender Biomarker erfolgen (159, 160).

Der Einfluss des Kollateralstatus auf die individuelle Infarktdynamik wäre im Hinblick auf das frühe Zeitfenster zu untersuchen (164), jedoch waren nur von 43 Patienten zweifelsfrei auswertbare CTA-Daten vorhanden, das zu einer weiteren Schmälerung der ohnehin kleinen Patientengruppe geführt hätte.

Um das Infarktwachstum als Funktion der Zeit präziser beschreiben zu können, wären häufigere Verlaufskontrollen in kürzeren Abständen notwendig. Wir haben retrospektiv auf prospektiv erhobene Daten im klinischen Alltag zugegriffen, wo in unserer Klinik in der Regel bei unkompliziertem, postinterventionellem Verlauf eine *follow up* Bildgebung nach 24 Stunden erfolgt.

Auch wenn das CT der MRT zur Bestimmung des Infarktkernes und der endgültigen Infarktausdehnung mittels T2-FLAIR unterlegen ist (120, 146, 165), stellt es eine kostengünstige, schnell zur Verfügung stehende, weitverbreitete Methode dar, die es ermöglicht auch multimorbide, beatmungspflichtige Patienten in der Notfalldiagnostik zu untersuchen. Dies spricht auch für die Diagnostikmethode der Wahl in den großen multizentrischen Studien (97, 98, 100).

Wir haben Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation nach TIC1 Score 2b/3 eingeschlossen (86), eine bessere Vergleichbarkeit wäre durch den ausschließlichen Einschluss von Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation nach TIC1 3 zu erzielen (166).

Die Bestimmung der Infarktausdehnung durch den ASPECT Score ist bei Symptombeginn unter 90 Minuten erheblich eingeschränkt, aufgrund schlechter Diskriminierung der Frühzeichen (167). Da es sich bei dem ASPECTS um einen quantitativen Score handelt, der durch Einschätzung erhoben wird, unterliegt er geringen subjektiven Schwankungen. So besteht auch eine schlechte Reproduzierbarkeit zwischen den Untersuchern, insbesondere bei vielen kleinen lakunären Läsionen und bei Läsionen ausschließlich in der weißen Substanz. Außerdem sind parenchymale Hypodensitäten im akuten Geschehen manchmal gegenüber älteren Infarkten schwer zu unterscheiden (168, 169). Problematisch ist auch Patienten mit dem gleichen ASPECTS in Beziehung zu setzen, so besagt ein ASPECTS von 7, dass lediglich drei Regionen im Mediastromgebiet betroffen sind, jedoch nicht, dass die Infarktausdehnung zweier Patienten mit demselben ASPECT-Score identisch ist.

Fazit und Schlussfolgerung

In der frühesten Phase des Schlaganfalles liegt eine nicht lineare Infarktdynamik vor (1). Wir haben beobachtet, dass eine weitestgehend konstante Zeit von der Bildgebung bis zur Rekanalisation in unserer Kohorte in einem höheren Infarktwachstum resultierte bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster.

Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse kürzlich veröffentlichter Studien mit einer Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters auf bis zu 24 Stunden bei sorgfältig ausgewählten Patienten (5, 6).

In unserer Studie zeigt das Infarktwachstum, in der regelmäßig beobachteten Zeitspanne von der Bildgebung bis zur Thrombektomie (97, 98, 100), eine hohe Suszeptibilität für Patienten im hyperakuten Zeitfenster mit signifikantem Unterschied zu später präsentierenden Patienten. Dabei kann die beobachtete Varianzheterogenität eine partielle Infarktrevision auf dem ersten Blick vortäuschen, die häufiger im hyperakuten Zeitfenster vorzufinden ist. Dem Konzept der Infarktevolution können wir eine individuelle Dynamik zuschreiben, die eine Charakterisierung in schnell contra langsam fortschreitendem Infarktwachstum ermöglicht.

Heutige Softwaresysteme erlauben es, je nach gewähltem Modell, linear – logarithmisch – exponentiell (170), gewisse Muster der Infarktdynamik zu beschreiben. Das mathematische Grundprinzip arbeitet wie ein neuronales Netzwerk (171), welches mit retrospektiven Daten gefüttert wird und nach dem logischen „wenn-dann-Prinzip“ eine Lernphase durchläuft (172). Hiernach können approximative Vorhersagen in Bezug auf das zu erwartende Infarktwachstum berechnet werden (173).

Jedoch bleibt es abzuwarten, ob die zukünftige Entwicklung der Quantenrechner (174, 175) uns ermöglichen mit Hilfe der künstlichen Intelligenz, AI – *artificial intelligence* (176) eine zuverlässige Vorhersagbarkeit in Echtzeit zu liefern, um folgerichtige Entscheidungen in der Notfalldiagnostik für jeden einzelnen Patienten treffen zu können (177).

Zusammenfassung

Einfluss des Zeitfensters auf das Infarktwachstum bei mittels mechanischer Thrombektomie behandelten Schlaganfallpatienten

Arbeitshypothese und Fragestellung:

Die Wirksamkeit der mechanischen intraarteriellen Thrombektomie wurde vor kurzem auf ein Zeitfenster von bis zu 24 Stunden erweitert. Allerdings ist das frühe Infarktwachstum nichtlinear und die größte Wachstumsrate des Infarktkernes wurde im frühesten Zeitraum nach Beginn des Schlaganfalls beschrieben. Deshalb stellen wir die Hypothese auf: In einer vergleichbaren Zeitspanne zwischen initialer Bildgebung und Rekanalisation entsteht bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster ein höheres Infarktwachstum als bei Patienten im akuten Zeitgeschehen.

Material und Methoden:

59 Schlaganfallpatienten im ACM-Gebiet mit initialen CT (NECT) und einem 24h-*follow up* CT (FUCT) wurden eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine erfolgreiche Thrombektomie. Zwei Gruppen wurden gebildet und anhand der medianen Zeit - vom Symptombeginn bis zur Bildgebung bei Einlieferung - in hyperakut vs. akut unterschieden. Um das Infarktwachstum zu erfassen, wurde der Unterschied im ASPECT Score und die volumetrische Läsionsgröße zwischen NECT und dem FUCT ermittelt und für beide Gruppen verglichen.

Ergebnisse:

Die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Bildgebung war 1,9 Stunden (Interquartilbereich [IQR]: 1,4 – 3,0 Stunden). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit von der initialen Bildgebung bis zur Rekanalisation zwischen beiden Patientengruppen (Median 2,5 Stunden, IQR 1,9 – 3,0 Stunden, $p=0,096$). Das mittlere Infarktwachstum, gemessen anhand der ASPECTS Differenz lag bei MW 2,6 Punkten (SD 2,1) in der hyperakuten Gruppe und MW 1,4 Punkten (SD 1,0) in der akuten Gruppe ($p=0,013$). Die mittlere volumetrische Infarktdifferenz ergab für die hyperakute Gruppe ein absolutes (relatives) Infarktwachstum von MW 26 ml (204%) und MW 12 ml (84%) für die akute Gruppe ($p=0,138$). In der hohen Spannweite der volumetrischen Infarktdifferenz (Minimum; Maximum: -26 ml; 149 ml) fand sich bei 12 von 59 Patienten eine partiell reversible CTP Läsion. Zudem konnte unsere Kohorte in eine Subgruppe mit schneller (N=15) versus langsamer (N=44) Wachstumsrate eingeteilt werden, die überwiegend im hyperakuten Zeitfenster (N=11) wiederzufinden war ($p=0,044$). Das absolute Infarktwachstum lag in der schnellen Gruppe bei 42 ml vs. langsamen 6 ml ($p=0,003$) und die mediane ASPECTS Differenz in der schnellen Gruppe bei 3 Punkten vs. langsamen 1 Punkt ($p<0,05$).

Schlussfolgerung:

Eine vergleichbare Zeit von der Bildgebung bis zur Rekanalisation resultiert in einem höheren Infarktwachstum bei Patienten im hyperakuten Zeitfenster (<1,9 Stunden) und unterstützt die bereits beschriebene höchste Infarktdynamik in der frühesten Phase. Der frühen Infarktevolution kann eine individuelle Dynamik in schnell versus langsam fortschreitendem Infarktwachstum zugeschrieben werden.

Conclusion

Impact of time window on infarct growth in stroke patients treated with mechanical thrombectomy

Background and Purpose

The effectiveness of mechanical thrombectomy has recently been extended to a timeframe of up to 24 hours. However, the early growth of ischemic lesions has been described as being nonlinear, with lesion growth rates at their highest during the earliest period after stroke onset. Therefore, we hypothesized that the time gap from imaging to revascularization results in higher lesion growth in patients within the hyperacute time window.

Methods

Fifty-nine MCA-stroke patients with initial multimodal computed tomography (CT) and a follow-up CT after 24 hours (FUCT) were included. All patients received successful endovascular recanalization. Patients were divided into two groups according to their median time of symptom onset to imaging - hyperacute versus acute. Lesion growth was assessed by calculating the difference in ASPECT score between initial CT and FUCT and comparing lesion volume of the early ischemic core in the admission perfusion CT with the total lesion on FUCT.

Results

The median time from onset to imaging was 1.9 hours. There was no significant difference in time from imaging to recanalization (median 2.5 hours, $p=0.096$) or admission ASPECTS between both groups (mean, 8.7 versus 8.2, $p=0.170$). The mean (SD) lesion growth measured by ASPECTS difference was 2.6 (2.1) in the hyperacute group and 1.4 (1.0) in the acute group ($p=0.013$). The mean (relative) volumetric lesion difference in the hyperacute group was 26 mL (204%) and 12 mL (84%; $p=0.3$) in the acute group, respectively. In the high range of volumetric lesion growth's difference, we found in 12 out of 59 patients a partially reversible CTP lesion. In addition, our cohort could be divided into a subgroup with a faster ($n=15$) versus slower ($n=44$) growth rate. Infarct lesion growth was mainly higher in the fast group with absolute volumetric lesion growth of 42 ml and median ASPECTS difference of 3 points vs. slow group 6 ml ($p=0.003$) and 1 point of ASPECTS change ($p<0.05$).

Conclusion

The same time period from imaging to recanalization resulted in higher lesion growth in patients presenting in a hyperacute time window (< 1.9 hours) suggesting particular benefits of faster recanalization times. It underlines highest infarct growth dynamics in the earliest stage of stroke as already observed. The markedly increased range of lesion growth volume including partly reversible core lesions in the hyperacute group could be a sign of a distinctive infarct dynamic at this early stage.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	A. communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
ADP	Adenosindiphosphat
AI	Artificial Intelligence
AICA	Arteria cerebelli anterior inferior
ASCOD	A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes; D: dissection
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CPP	cerebral perfusion pressure
CSF	zerebrospinale Flüssigkeit
CTP	Computertomographie Perfusion
DSA	digitale Substraktionsangiographie
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanzbildgebung
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESPro	Erlanger Schlaganfallprojekt
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FUCT	follow up Computertomographie
HE	Hounsfield-Einheit
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

IL-1	Interleukin-1
IQR	Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
MAP	mittlerer arterieller Druck
MIP	maximum intensity projection
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MRA	Magnetresonanzangiographie
Mrd.	Milliarden
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NECT	native Computertomographie
NO	Stickstoffmonoxid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE	Prostaglandin E
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
prCTP	partiell reversible CT-Perfusions Läsion
ROI	Region Of Interest
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator (Geweibthromboplastin Aktivator)
SCA	Arteria cerebelli superior
SD	Standartabweichung
SPECT	single photon emission computed tomography
T1w	T1 gewichtete Sequenz
T2w	T2 gewichtete Sequenz
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	Time-of-Flight Angiographie

TTP	time to peak
WHO	World Health Organization
χ^2	Chi-Quadrat-Test
ZNS	zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

1. Gonzalez RG, Silva G, He JL, Sadaghiani S, Wu O, Singhal AB. Logarithmic Growth of Ischemic Lesions in Major Anterior Circulation Ischemic Strokes. *Stroke*. 2015;46.
2. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirnini A, Liggins J, Bammer R, et al. The growth rate of early DWI lesions is highly variable and associated with penumbral salvage and clinical outcomes following endovascular reperfusion. *Int J Stroke*. 2015;10(5):723-9.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos 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.
4. Ringleb PDPA, Veltkamp PDR. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 [Leitlinien]. Heidelberg: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; 2015 [Stand: 06.04.2018, 13:36]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf.
5. 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.
6. 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.
7. Almekhlafi MA, Eesa M, Menon BK, Demchuk AM, Goyal M. Ultrashort imaging to reperfusion time interval arrests core expansion in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2013;5 Suppl 1:i58-61.
8. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2016;279(3):888-97.
9. Eesa M, Menon BK, Hill MD, Demchuk A, Goyal M. Achieving faster recanalization times by IA thrombolysis in acute ischemic stroke: where should we direct our efforts? *Interv Neuroradiol*. 2011;17(2):228-34.
10. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
11. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2016;133(23):2279-86.
12. Ota T, Nishiyama Y, Koizumi S, Saito T, Ueda M, Saito N. Impact of onset-to-groin puncture time within three hours on functional outcomes in mechanical thrombectomy for acute large-vessel occlusion. *Interv Neuroradiol*. 2018;24(2):162-7.
13. Goyal M, Almekhlafi MA. Dramatically reducing imaging-to-recanalization time in acute ischemic stroke: making choices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(7):1201-3.

14. Sun CH, Nogueira RG, Glenn BA, Connelly K, Zimmermann S, Anda K, et al. "Picture to puncture": a novel time metric to enhance outcomes in patients transferred for endovascular reperfusion in acute ischemic stroke. *Circulation*. 2013;127(10):1139-48.
15. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, Gralla J, Bonafe A, Davalos A, et al. Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke*. 2014;45(7):2024-9.
16. Kawano H, Bivard A, Parsons MW, Paul CL, Krause M. Hospital Arrival Times and Post-Imaging Delays in Stroke Thrombolysis Implementation. *J Neurol Disord Stroke* 2017;5(3):1127.
17. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
18. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. 1983;14(3):294-301.
19. Heinrich PC, Müller M, Graeve L. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2014. 1073 p.
20. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53.
21. Diener HC, Hacke W, Forsting M. Schlaganfall. Diener HC, Deuschl G, Hopf HC, Reichmann H, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. 342 p.
22. Mohr JP. History of transient ischemic attack definition. *Front Neurol Neurosci*. 2014;33:1-10.
23. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Suttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2012.
24. 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.
25. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern [Internet]. Statistisches Bundesamt. 2016 [cited 27.02.2018]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=23012442&nummer=594&p_sprache=D&p_indsp=104&p_aid=94683626.
26. Todesursachenstatistik Deutschland [Internet]. Statistisches Bundesamt. 2015 [cited 01.03.2018]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_110/4/XWD_CUBE.DRILL/XWD_138/D.946/14490.
27. Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10) [Internet]. 2015 [cited 28.02.2018]. Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=CD6AF8D88ED740EC5AAA71FDD53B6D24.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1519831781757&step=3.
28. Gesundheit in Deutschland [Internet]. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2015 [cited 01.03.2018]. Available from:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtlD/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile.

29. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006;37(5):1179-83.
30. Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti C. Genetics of stroke--a review. *J Neurol Sci*. 1998;153(2):132-45.
31. Chauhan G, Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):124.
32. Ingall T. Stroke--incidence, mortality, morbidity and risk. *J Insur Med*. 2004;36(2):143-52.
33. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
34. Hennerici M, Kern R. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2017 [Stand: 07.02.2019, 18:43]. Available from: www.dgn.org/leitlinien.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5.
36. Masuhr K-F, Masuhr F, Neumann M. Zerebrale Ischämien. In: Masuhr K-F, Neumann M, editors. *Duale Reihe Neurologie*. 7. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2013.
37. Marx P. Kapitel 40 - Zerebrale und spinale Ischämie. In: Wallesch C-W, Ackermann H, Angstwurm H, Aschoff A, Banaschewski T, Baron R, et al., editors. *Neurologie*. Munich: Urban & Fischer; 2005. p. 465-506.
38. Lambertz H, Bartel T. *Transösophageale Echokardiographie Elektronische Ressource Lehratlas und Atlas zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation*. 3., aktualis. und erw. Aufl. Online-Ausg. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. 467 S. p.
39. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J*. 2008;84(989):133-42; quiz 9-40.
40. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150-61.
41. Osborn AG. *Osborn's brain imaging, pathology, and anatomy*. 1. ed. ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2013. XI, 1272 S. p.
42. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001;344(12):898-906.
43. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(1):14-20.

44. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1(8649):1215-20.
45. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25(4):382-90.
46. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
47. Weisberg LA. Diagnostic classification of stroke, especially Lacunes. *Stroke*. 1988;19(9):1071-3.
48. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:93-106.
49. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754-62.
50. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19(5):547-54.
51. 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.
52. Amarenco P. Underlying pathology of stroke of unknown cause (cryptogenic stroke). *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:97-103.
53. Wolff S, Nedeltchev K. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. Neuhausen am Rheinfluh: Rosenfluh Publ.; 2010 Stand: 08.02.2019, 15:34]. Available from: <http://rosenfluh.ch/rosenfluh/issues/view/48>
<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/?2694559>.
54. Lassen NA. Normal average value of cerebral blood flow in younger adults is 50 ml/100 g/min. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5(3):347-9.
55. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.
56. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723-38.
57. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation. *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. San Rafael (CA)2009.
58. Ehmke H. Grundlagen des Stofftransportes. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
59. Ehmke H. Passives und aktives Dehnungsverhalten von Blutgefäßen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.

60. Müller TJ, Zierz S. Zerebrale Durchblutungsstörungen und spontane Blutungen. In: Gehlen W, Delank H-W, editors. *Neurologie*. 12., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2010.
61. Citow JS, Wollmann RL, Macdonald RL. *Neuropathology and Neuroradiology: A Review*. New York: Thieme New York; 2001. 239 p.
62. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
63. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Lentsman MV, Artem'eva AI, Dvoretzki DP. Changes in Cerebral Blood Flow in the Postischemic Period. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(5):610-3.
64. Horiuchi T, Dietrich HH, Hongo K, Dacey RG, Jr. Mechanism of extracellular K⁺-induced local and conducted responses in cerebral penetrating arterioles. *Stroke*. 2002;33(11):2692-9.
65. Kloner RA, King KS, Harrington M. No-reflow Phenomenon in Heart and Brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018.
66. Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev*. 2007;54(1):34-66.
67. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378-85.
68. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010;47(2):122-9.
69. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(1):2-14.
70. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*. 1996;27(9):1641-6; discussion 7.
71. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1387-94.
72. Narantuya D, Nagai A, Sheikh AM, Masuda J, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement. *PLoS One*. 2010;5(7):e11746.
73. Streit WJ. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia*. 2002;40(2):133-9.
74. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol*. 1974;45(2):195-208.
75. Branston NM, Strong AJ, Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci*. 1977;32(3):305-21.

76. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8(1):51-7.
77. Boysen G, Christensen H. Early stroke: a dynamic process. *Stroke*. 2001;32(10):2423-5.
78. Morawetz RB, DeGirolami U, Ojemann RG, Marcoux FW, Crowell RM. Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke*. 1978;9(2):143-9.
79. Sartor K. *Neuroradiologie*. Mödder U, editor. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2006. 415 p.
80. Mattle H. *Neurologie*. 13. Aufl. ed. Mumenthaler M, editor. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
81. Zaremba J. Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci Monit*. 2004;10(6):RA148-53.
82. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000;31(2):410-4.
83. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*. 2001;58(8):1209-12.
84. Li WA, Moore-Langston S, Chakraborty T, Rafols JA, Conti AC, Ding Y. Hyperglycemia in stroke and possible treatments. *Neurol Res*. 2013;35(5):479-91.
85. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(5):981-5.
86. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
87. Haussen DC, Nogueira RG, Elhammady MS, Yavagal DR, Aziz-Sultan MA, Johnson JN, et al. Infarct growth despite full reperfusion in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(2):117-21.
88. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1202-9.
89. Deleu D, Hamad AA, Kamram S, El Siddig A, Al Hail H, Hamdy SM. Ethnic variations in risk factor profile, pattern and recurrence of non-cardioembolic ischemic stroke. *Arch Med Res*. 2006;37(5):655-62.
90. Yesilot N, Putaala J, Bahar SZ, Tatlisumak T. Ethnic and Geographical Differences in Ischaemic Stroke Among Young Adults. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):416-29.
91. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.

92. Ramadan H, Patterson C, Maguire S, Melvin I, Kain K, Teale E, et al. Incidence of first stroke and ethnic differences in stroke pattern in Bradford, UK: Bradford Stroke Study. *Int J Stroke*. 2018;13(4):374-8.
93. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111(10):1327-31.
94. Karnath H-O, Brötz D. *Kognitive Neurologie 44Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006. XVI, 254 S. p.
95. Harsany M, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: standard and potential future applications. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(8):879-92.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques. *Neurosurgery*. 2019;85(suppl_1):S60-S7.
102. Yilmaz U, Muhl-Benninghaus R, Reith W. [Mechanical thrombectomy - technique]. *Radiologe*. 2016;56(1):12-7.
103. Nimptsch U, Mansky T. Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005-2010. *Int J Stroke*. 2014;9(3):260-5.
104. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD000197.
105. Schäbitz PDW-R. Schlaganfall-Spezialeinheiten
Ausgezeichnete Schlaganfallversorgung in Deutschland – 300. Stroke Unit zertifiziert Berlin: Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft; 2017 [Stand: 06.04.2018, 16:20]. Available from: <http://www.dsg-info.de/presse/pressemeldungen/472-schlaganfall-spezialeinheiten-ausgezeichnete-schlaganfallversorgung-in-deutschland-300-stroke-unit-zertifiziert.html>.
106. Brekenfeld C, Goebell E, Schmidt H, Henningsen H, Kraemer C, Tebben J, et al. 'Drip-and-drive': shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers. *J Neurointerv Surg*. 2018.

107. Milne MS, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, et al. Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke*. 2017;48(3):791-4.
108. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*. 2002;33(1):95-8.
109. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(11):3646-78.
110. Prokop M GM, Engelke C. Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT ; 328 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme; 2013. 1064 p.
111. Hofer M. CT-Kursbuch : [ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie]. 5., erw. und aktualisierte Aufl. ed. Mödder U, editor. Düsseldorf: Didamed-Verl.; 2006.
112. Sarikaya B, Provenzale J. Frequency of various brain parenchymal findings of early cerebral ischemia on unenhanced CT scans. *Emerg Radiol*. 2010;17(5):381-90.
113. Moulin T, Cattin F, Crepin-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.
114. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging*. 2004;14(1):42-8.
115. Pexman JH, 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. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1534-42.
116. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
117. Tomsick T, Brott T, Barsan W, Broderick J, Haley EC, Spilker J, et al. Prognostic value of the hyperdense middle cerebral artery sign and stroke scale score before ultraearly thrombolytic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(1):79-85.
118. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017;96:162-72.
119. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006;37(4):979-85.
120. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, DeLong DM, et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1869-75.
121. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Wintermark M. Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):53-60.

122. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502-6.
123. Zilch H-G, Wurzinger LJ. Bildgebung – Grundlagen. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Mayerhofer A, Mense S, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie*. 3., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2014.
124. Weishaupt D. Wie funktioniert MRI? : eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen. 7., überarb. und erg. Aufl. ed. Köchli VD, Marinček B, Fröhlich JM, editors. Berlin u.a.: Springer; 2014.
125. Pierpaoli C, Righini A, Linfante I, Tao-Cheng JH, Alger JR, Di Chiro G. Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia: diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. *Radiology*. 1993;189(2):439-48.
126. Wouters A, Dupont P, Christensen S, Norrving B, Laage R, Thomalla G, et al. Association Between Time From Stroke Onset and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Lesion Intensity Is Modified by Status of Collateral Circulation. *Stroke*. 2016;47(4):1018-22.
127. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55(11):1649-55.
128. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol Scand*. 1997;95(2):121-4.
129. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart R, Zaharchuk G, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICl reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(10):724-8.
130. Sheth KN, Smith EE, Grau-Sepulveda MV, Kleindorfer D, Fonarow GC, Schwamm LH. Drip and ship thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: use, temporal trends, and outcomes. *Stroke*. 2015;46(3):732-9.
131. Demchuk AM, Goyal M, Menon BK, Eesa M, Ryckborst KJ, Kamal N, et al. Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. *Int J Stroke*. 2015;10(3):429-38.
132. Sun CH, Ribo M, Goyal M, Yoo AJ, Jovin T, Cronin CA, et al. Door-to-puncture: a practical metric for capturing and enhancing system processes associated with endovascular stroke care, preliminary results from the rapid reperfusion registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000859.
133. 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.
134. Silvennoinen HM, Hamberg LM, Lindsberg PJ, Valanne L, Hunter GJ. CT perfusion identifies increased salvage of tissue in patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator within 3 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1118-23.
135. Campbell BC, Davis SM, Donnan GA. How much diffusion lesion reversal occurs after treatment within three-hours of stroke onset? *Int J Stroke*. 2013;8(5):329-30.

136. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47(4):462-9.
137. Sakamoto Y, Kimura K, Shibasaki K, Inoue T, Uemura J, Aoki J, et al. Early ischaemic diffusion lesion reduction in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator: infrequent, but significantly associated with recanalization. *Int J Stroke*. 2013;8(5):321-6.
138. Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fiandaca MS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. 1992;42(1):235-40.
139. Copen WA. Multimodal imaging in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(3):368.
140. van Gelderen P, de Vleeschouwer MH, DesPres D, Pekar J, van Zijl PC, Moonen CT. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*. 1994;31(2):154-63.
141. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, Hislop-Jambrich J, Salazar P, Jackson B, et al. Defining acute ischemic stroke tissue pathophysiology with whole brain CT perfusion. *J Neuroradiol*. 2014;41(5):307-15.
142. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie Elektronische Ressource. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. Available from: <https://dx.doi.org/10.1055/b-002-50992>
<https://doi.org/10.1055/b-002-50992>
<https://eref.thieme.de/ebooks/1379624>.
143. Donahue J, Wintermark M. Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol*. 2015;42(1):21-9.
144. 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.
145. Qiao Y, Zhu G, Patrie J, Xin W, Michel P, Eskandari A, et al. Optimal perfusion computed tomographic thresholds for ischemic core and penumbra are not time dependent in the clinically relevant time window. *Stroke*. 2014;45(5):1355-62.
146. Deipolyi AR, Wu O, Macklin EA, Schaefer PW, Schwamm LH, Gilberto Gonzalez R, et al. Reliability of cerebral blood volume maps as a substitute for diffusion-weighted imaging in acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1083-7.
147. Angermaier A, Khaw AV, Kirsch M, Kessler C, Langner S. Influence of Recanalization and Time of Cerebral Ischemia on Tissue Outcome after Endovascular Stroke Treatment on Computed Tomography Perfusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2306-12.
148. Boned S, Padroni M, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Romero N, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(1):66-9.

149. Schaefer PW, Mui K, Kamalian S, Nogueira RG, Gonzalez RG, Lev MH. Avoiding "pseudo-reversibility" of CT-CBV infarct core lesions in acute stroke patients after thrombolytic therapy: the need for algorithmically "delay-corrected" CT perfusion map postprocessing software. *Stroke*. 2009;40(8):2875-8.
150. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(5):891-9.
151. Bivard A, Kleinig T, Miteff F, Butcher K, Lin L, Levi C, et al. Ischemic core thresholds change with time to reperfusion: A case control study. *Ann Neurol*. 2017;82(6):995-1003.
152. d'Esterre CD, Boesen ME, Ahn SH, Pordeli P, Najm M, Minhas P, et al. Time-Dependent Computed Tomographic Perfusion Thresholds for Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(12):3390-7.
153. Mukherjee A, Muthusami P, Mohimen A, K S, B B, Pn S, et al. Noncontrast Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography Source Images for Predicting Final Infarct Size in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke: a Prospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(2):339-46.
154. 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.
155. Gaus W. *Medizinische Statistik : angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. 2., überarbeitete Auflage* ed. Muche R, editor. Stuttgart: Schattauer; 2017.
156. Cheng-Ching E, Frontera JA, Man S, Aoki J, Tateishi Y, Hui FK, et al. Degree of Collaterals and Not Time Is the Determining Factor of Core Infarct Volume within 6 Hours of Stroke Onset. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(7):1272-6.
157. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(9):3001-5.
158. Campbell BC, Christensen S, Tress BM, Churilov L, Desmond PM, Parsons MW, et al. Failure of collateral blood flow is associated with infarct growth in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(8):1168-72.
159. Broocks G, Faizy TD, Flottmann F, Schon G, Langner S, Fiehler J, et al. Subacute Infarct Volume With Edema Correction in Computed Tomography Is Equivalent to Final Infarct Volume After Ischemic Stroke: Improving the Comparability of Infarct Imaging Endpoints in Clinical Trials. *Invest Radiol*. 2018;53(8):472-6.
160. Broocks G, Flottmann F, Ernst M, Faizy TD, Minnerup J, Siemonsen S, et al. Computed Tomography-Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain: Relationship Between Density and Direct Volumetry. *Invest Radiol*. 2017.
161. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2117-23.
162. Tipirneni-Sajja A, Christensen S, Straka M, Inoue M, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Prediction of final infarct volume on subacute MRI by quantifying cerebral edema in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(8):3077-84.

163. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(1-2):176-84.
164. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Olivot JM, Straka M, Kemp S, et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(4):1035-9.
165. Olivot JM, Mosimann PJ, Labreuche J, Inoue M, Meseguer E, Desilles JP, et al. Impact of diffusion-weighted imaging lesion volume on the success of endovascular reperfusion therapy. *Stroke*. 2013;44(8):2205-11.
166. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TIC1 3 versus Modified TIC1 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(1):90-6.
167. Bal S, Bhatia R, Menon BK, Shobha N, Puetz V, Dzialowski I, et al. Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(1):55-60.
168. Demeestere J, Garcia-Esperon C, Garcia-Bermejo P, Ombelet F, McElduff P, Bivard A, et al. Evaluation of hyperacute infarct volume using ASPECTS and brain CT perfusion core volume. *Neurology*. 2017;88(24):2248-53.
169. Prakkamakul S, Yoo AJ. ASPECTS CT in Acute Ischemia: Review of Current Data. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(3):103-12.
170. Zhang X, Tong F, Li CX, Yan Y, Kempf D, Nair G, et al. Temporal evolution of ischemic lesions in nonhuman primates: a diffusion and perfusion MRI study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117290.
171. Lin CT, Lu YC. A neural fuzzy system with fuzzy supervised learning. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*. 1996;26(5):744-63.
172. Ishibuchi H, Nakashima T, Murata T. Performance evaluation of fuzzy classifier systems for multidimensional pattern classification problems. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*. 1999;29(5):601-18.
173. Kamran S, Akhtar N, Alboudi A, Kamran K, Ahmad A, Inshasi J, et al. Prediction of infarction volume and infarction growth rate in acute ischemic stroke. *Sci Rep*. 2017;7(1):7565.
174. Takahashi T. Can quantum approaches benefit biology of decision making? *Prog Biophys Mol Biol*. 2017;130(Pt A):99-102.
175. Ciliberto C, Herbster M, Ialongo AD, Pontil M, Rocchetto A, Severini S, et al. Quantum machine learning: a classical perspective. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2018;474(2209):20170551.
176. Dunjko V, Briegel HJ. Machine learning & artificial intelligence in the quantum domain: a review of recent progress. *Rep Prog Phys*. 2018;81(7):074001.
177. Stewart J, Sprivilis P, Dwivedi G. Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine. *Emerg Med Australas*. 2018.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Frau PD Dr. med. Susanne Gellißen für die Überlassung des Themas, die Begutachtung der Dissertation und für die kontinuierlich gute Betreuung und Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Gabriel Broocks, für die gute Unterstützung und intensive Zusammenarbeit während der gesamten Zeit meiner Promotion und insbesondere für die intellektuellen Impulse, die mir einen kritischen Zugang in dieser Thematik ermöglichten. Die geduldige Durchsicht zu jeder Phase dieser Schrift mit all ihren kritischen und differenzierten Anmerkungen, haben mir Kraft und Motivation zur Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem ehemaligen Arbeitskollegen, Herrn Dr. med. Christian Saager für die freundliche Bereitstellung gewünschter Bildmaterialien.

Tiefe Verbundenheit und Dankbarkeit gilt meiner Familie für ihre unerschöpfliche Geduld und Motivation bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern, Nasir und Moonsa Rajput, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und denen ich diese Doktorarbeit widme.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Furqan Ahmed Rajput, Hamburg, den 12. März 2020