

Software-basierte, automatische Berechnung des ASPECT
Scores bei Patienten mit neu aufgetretenem großem
Verschluss der vorderen Zirkulation –
Klinische Umsetzbarkeit und Zuverlässigkeit

Johanna Maria Fischer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. apl. Prof. Dr. Jens Stollfuss

Die Dissertation wurde am 18.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2023 angenommen.

„Ich kann nicht sprechen, ich bin Aphasiker“

- für Dich, Papa!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Problemstellung	5
2 Einleitung	6
2.1 Schlaganfall – Definition.....	6
2.2 Schlaganfalltypen und deren Ursachen.....	6
2.3 Mortalität, Krankheitsfolgen und Kosten.....	9
2.4 Penumbra – Bedeutung und physiologische Grundlagen.....	10
2.5 Diagnostik.....	11
2.6 Therapie.....	12
2.7 Eignungskriterien für die intravenöse und endovaskuläre Therapie.....	15
2.8 Rationale zur Entwicklung des ASPECT-Scores.....	16
2.9 Anwendung des ASPECT-Scores.....	18
2.10 Schwierigkeiten und Limitationen im Erkennen der frühen Infarktzeichen.....	21
2.11 Verlässlichkeit und Nutzbarkeit des ASPECT-Scores.....	22
2.12 RAPID ASPECTS – Bedeutung und Funktionsweise.....	24
3 Zielsetzung	26
4 Material und Methoden	27
4.1 Patientenkohorte und Einschlusskriterien.....	27
4.2 Bildanalyse.....	27
4.3 Statistische Analyse.....	29
5 Ergebnisse	30
5.1 Demographie und Baseline-Charakteristika der Patientenkohorte.....	30
5.2 Ergebnisse der ASPECTS-Analyse.....	32
5.3 Verhältnis zwischen Zeitfenster und APSPECT-Score.....	34
5.4 Verhältnis zwischen ASPECT-Score und Therapieentscheidung.....	36
6 Diskussion	37
7 Zusammenfassung	44
8 Anhang	45
8.1 Abbildungsverzeichnis.....	45
8.2 Tabellenverzeichnis.....	46
9 Literaturverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10 Appendix	58

Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

TIA – Transitorische Ischämische Attacke

ACM – Arteria Cerebri Media; MCA – Middle Cerebral Artery

ACI – Arteria Carotis Interna

CT – Computertomographie

CTP – CT-Perfusion

CTA – CT-Angiographie

MRT – Magnetresonanztomographie

DSA – Digitale Subtraktionsangiographie

DWI – Diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging)

PWI – Perfusionsgewichtete Bildgebung (perfusion weighted imaging)

CBF – Zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)

CBV – Zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

mRS – modifizierte Rankin-Skala

t-PA – Gewebsspezifischer Plasminogenaktivator (tissue-type plasminogen activator)

SAB – Subarachnoidalblutung

AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association

EIC – Early Ischemic Change

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

1 Problemstellung

Der ASPECT-Score hat sich in der Schlaganfalldiagnostik zum meist genutzten Score für die Beurteilung von frühen Zeichen des Infarktausmaßes in der Computertomographie entwickelt. Darauf basierend dient dieser Score als Ein- bzw. Ausschlusskriterium sowohl in vielen wissenschaftlichen Studien als auch in nationalen und internationalen Leitlinien in der Schlaganfallbehandlung. Es ist bekannt, dass selbst erfahrene Neuroradiologen im Erkennen von frühen Infarktzeichen keine ausreichenden Inter- und Intrarater-Übereinstimmungsraten erreichen, um als verlässliche Entscheidungsgrundlage für die Therapie dienen zu können (Farzin et al. 2016). Dies gilt insbesondere für das frühe Zeitfenster (Naylor, Churilov, Rane, et al. 2017, Farzin et al. 2016). Nun sind zum ersten Mal automatische Programme für die Berechnung des ASPECT-Scores kommerziell erhältlich. Ziel dieser Studie ist es, eines davon (RAPID ASPECTS) auf die klinische Nutzbarkeit und Verlässlichkeit im Vergleich zum erfahrenen Neuroradiologen, gemessen an einem anhand von komplettem Bildmaterial vor und nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie definierten Goldstandard, zu untersuchen.

2 Einleitung

2.1 Schlaganfall – Definition

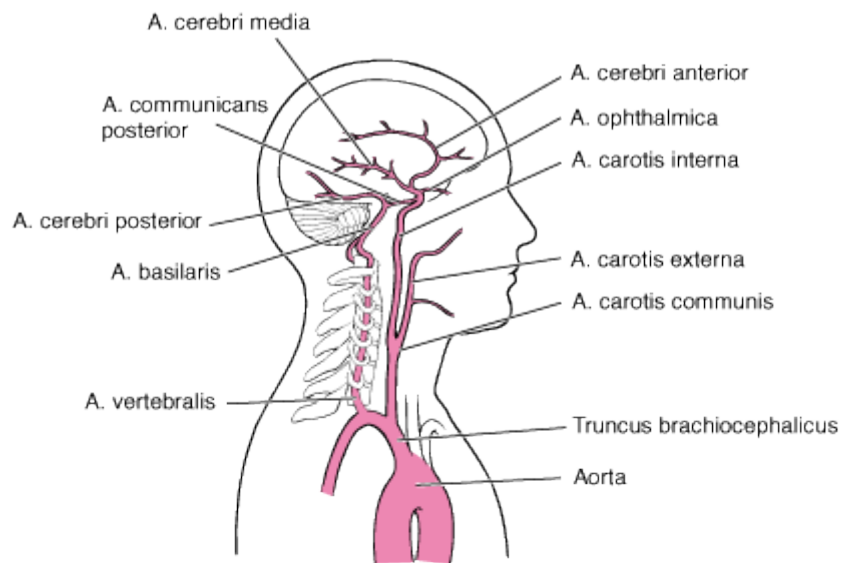
Unter dem Begriff „Schlaganfall“ werden gefäßbedingte Erkrankungen des Gehirns zusammengefasst, die durch das schlagartige Auftreten einer Schädigung des Gehirngewebes durch einen Gefäßverschluss (ischämischer Schlaganfall) oder eine Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) charakterisiert sind. Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann durch Bildgebung unterstützt werden. Etwa 80-85% aller Schlaganfälle sind ischämische Schlaganfälle. Aufgrund der daraus resultierenden Unterversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff kommt es zu einer meist lokalen, zum Teil auch generellen Funktionsstörung des Gehirns, die sich durch ein schlagartiges Auftreten von neurologischen Symptomen wie Lähmungen und Sensibilitätsstörungen von Gesicht und/oder Extremitäten (meist einseitig) oder Aphasie, Gleichgewichts- und Sehstörungen, heftigen Kopfschmerzen bis zur Bewusstlosigkeit äußert (Robert-Koch-Institut 2015).

2.2 Schlaganfalltypen und deren Ursachen

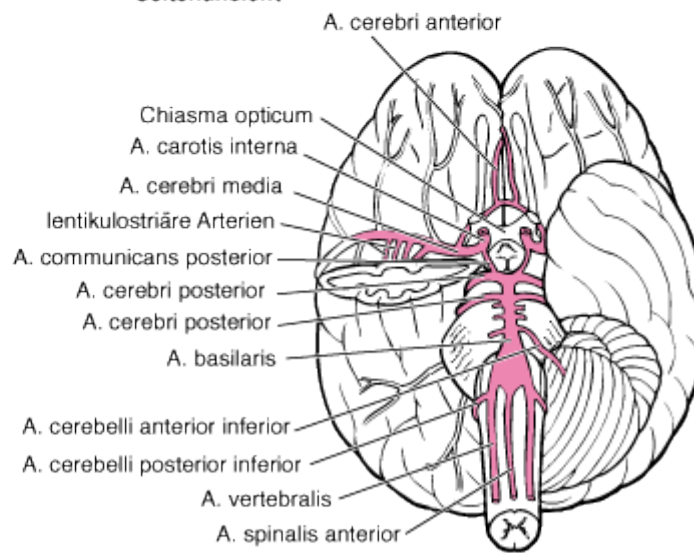
Zu den hämorrhagischen Schlaganfällen, bzw. den spontanen intrakraniellen Blutungen, gehören vor allem Subarachnoidal- (SAB) und intrazerebrale Blutungen. Angiodysplasien und andere Gefäßerkrankungen können diese spontanen Blutungen begünstigen, aber auch nichtvaskuläre, z. B. traumatische, Erkrankungen können Auslöser sein. Auch dem ischämischen Schlaganfall bzw. der intrazerebralen Ischämie können mehrere Erkrankungen zugrunde liegen. So können zum Beispiel Embolien, mit Ursprung im Herz oder in den hirnversorgenden Gefäßen, oder entzündliche oder degenerative Veränderungen der arteriellen Gefäßwand eine Ischämie im Gehirn verursachen. Zu den zerebralen Ischämien zählen auch die Venen- und Sinusthrombosen, die allerdings einen sehr geringen Anteil aller Schlaganfälle ausmachen.

Durch die fokale Minderdurchblutung des Gehirns kommt es im betroffenen Gebiet zunächst zu einer Beeinträchtigung des Funktionsstoffwechsels, was wiederum zu einem begleitenden neurologischen Defizit führt. Bildet sich dieses wieder komplett zurück, so spricht man klinisch von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) (20-50%). Setzt keine oder keine vollständige Rückbildung der Symptome ein, bzw. kommt es zu einer weiteren Verschlechterung, handelt es sich um einen vollendeten oder fortschreitenden Schlaganfall (50-

80%) (Bendszus et al. 2008). Die zerebrale Ischämie macht mit ca. 80-85 % den größten Anteil an Schlaganfällen aus. Am häufigsten ist der Verschluss hierbei in der vorderen Zirkulation lokalisiert, das heißt in der Arteria carotis interna beziehungsweise in den von ihr gespeisten Arteriae cerebri media und anterior. Letztere macht allerdings durch ihr geringes Blutvolumen und die gute Kollateralversorgung nur 5 % aller Infarkte aus. Häufig treten auch kombinierte Verschlüsse dieser Arterien auf. Ein Verschluss sowohl der ACI als auch der ACM wird beispielsweise als „Tandemverschluss“ bezeichnet. Je nach Lokalisation des Gefäßverschlusses, Anatomie und Funktionsfähigkeit der leptomeningealen Kollateralen aus Ästen der vorderen und hinteren Hirnarterien der gleichen Seite kann bei einem Mediainfarkt nur ein einzelner Gyrus von der Ischämie betroffen sein oder das komplette Stromgebiet der ACM einschließlich der Basalganglien. In diesem Fall droht die Entwicklung eines lebensgefährlichen „malignen Mediainfarkts“. Posteriorinfarkte sind seltener und weniger erforscht. Sie sind überwiegend in den großen Arterien der hinteren Zirkulation, also den Aa. vertebrales und der A. basilaris, lokalisiert und sind zu einem großen Teil thromboembolisch durch makroangiopathische Gefäßläsionen bedingt und damit weniger gut geeignet für die endovaskuläre Thrombektomie. Im Fall von Basilarisverschlüssen, einer der prognostisch ungünstigsten Formen des Schlaganfalls, senkt die schnelle Revaskularisation zwar die Mortalität, doch eine erfolgreiche Rekanalisation führt selten zu einem klinischen Benefit und Überlebende leiden oft unter schwersten Behinderungen bis hin zum Locked-In Syndrom (Mattle et al. 2011) (Siehe Abb. 1). Häufige Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind Hypertonie, Dyslipidämie, Zigarettenrauchen, Diabetes, Vorhofflimmern, Hyperkoagulabilität, früherer Schlaganfall und Alter.



Seitenansicht



Ansicht von unten

Abbildung 1: Arterielle Blutversorgung des Gehirns. Am häufigsten durch einen Infarkt betroffen ist die A. cerebri media mit ihrem proximalen M1-Ast und den distalen M2-, M3- und M4- Ästen (Elias A. Giraldo 2017).

2.3 Mortalität, Krankheitsfolgen und Kosten

Der Schlaganfall nimmt derzeit nach der koronaren Herzkrankheit sowohl weltweit als auch in Deutschland den zweiten Rang in der Liste der häufigsten Todesursachen ein (Robert-Koch-Institut 2015, Plass et al. 2014, Collaborators 2016) und ist eine der Hauptursachen von Behinderung im Erwachsenenalter (Plass et al. 2014, Robert-Koch-Institut 2015, DALYs and Collaborators 2016). Etwa ein Viertel bis ein Drittel der betroffenen Menschen sterben innerhalb eines Jahres nach dem Schlaganfall (Kolominsky-Rabas et al. 1998, Palm et al. 2010, Günster, Klose, and Schmacke 2011). Von den überlebenden Personen mit einem erstmaligen Schlaganfall erleidet etwa ein Zehntel innerhalb eines Jahres einen weiteren Schlaganfall (Diederichs et al. 2011, Günster, Klose, and Schmacke 2011). Bis zu 50% der Überlebenden haben nach 3 Monaten moderate oder schwere Funktionseinschränkungen (Ward et al. 2005). Längerfristige Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, zum Beispiel bei der Fortbewegung, der Körperpflege, dem selbstständigen Ankleiden und Essen, oder der Kommunikation treten in bis zu 40% auf (Luengo-Fernandez et al. 2013, Crichton et al. 2016), und bis zu 10% sind auf konstante Hilfe in Langzeitunterbringungen angewiesen (Rajsic et al. 2018, National-Stroke-Association).

Damit stellt der Schlaganfall einen wesentlichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar (Busch et al. 2013, Rajsic et al. 2018). 2006 wurden in den damals 28 EU-Staaten die jährlichen Kosten für die Schlaganfallbehandlung auf etwa 27 Milliarden Euro geschätzt. 18,5 Milliarden Euro sollen dabei durch die direkte medizinische Versorgung verursacht gewesen sein und 8,5 Milliarden durch indirekte Kosten wie z.B. Produktivitätsverlust. Weitere 11,1 Milliarden Euro gingen schätzungsweise in die informelle Pflegebetreuung (Truelsen et al. 2006). Die American Heart Association (AHA) und die American Stroke Association (ASA) sagen für die Jahre von 2012 bis 2030 einen drastischen Anstieg der direkten medizinischen Kosten um ca. 300% für die USA voraus (Ovbiagele et al. 2013). Im Jahr 2011 war in den USA etwa einer von 20 Toden durch einen Schlaganfall verursacht. Im Schnitt hat dort alle 40 Sekunden jemand einen Schlaganfall und etwa alle 4 Minuten verstirbt jemand an den Folgen eines Schlaganfalls (Mozaffarian et al. 2015).

Zwar sinken dank der Fortschritte in der Prävention und Therapie die Inzidenz- und die Mortalitätsrate der zerebrovaskulären Erkrankungen in hochentwickelten westlichen Ländern seit vielen Jahren kontinuierlich, dennoch ist aufgrund des demografischen Wandels und der

Alterung der Bevölkerungen ein Anstieg der absoluten Zahl betroffener Personen mit Schlaganfall in der Bevölkerung zu beobachten, der sich wahrscheinlich noch fortsetzen wird (Busch et al. 2013, Robert-Koch-Institut 2015).

2.4 Penumbra – Bedeutung und physiologische Grundlagen

Die Penumbra („tissue at risk“) beschreibt jenes Gewebe, welches durch eine Ischämie bereits geschädigt, jedoch potenziell noch rettbar ist. In der grauen Substanz beträgt der normale Blutfluss 80ml/100g Hirngewebe/min. Die Hirnfunktion kann darunter bis zu einem Blutfluss von 25 ml/100g/min noch aufrechterhalten werden, man spricht hier von oligämischem Gewebe. Bei einer Hirnperfusion zwischen 25 und 15 ml/100g/min ist die Hirnfunktion reversibel eingeschränkt, das Gewebe ist also potenziell noch rettbar und man spricht hier von der Penumbra. Fällt die Flussrate fokal unter den kritischen Wert von 15ml/100g/min, entsteht ein Infarkt (siehe Abb. 2) (Bendszus et al. 2008).

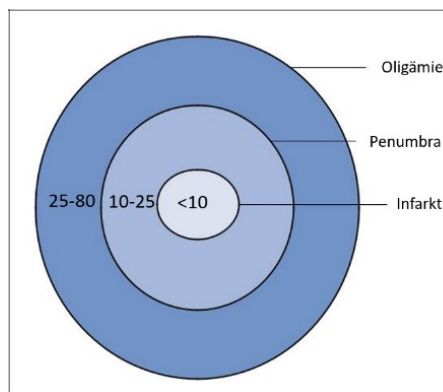


Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell der akuten zerebralen Ischämie. Der Infarktkern ist irreversibel geschädigt. Das Gewebe in der Penumbra ist funktionell schon gestört, aber strukturell noch intakt und auch noch rettbar. Im oligämischen Gewebe ist auch die Funktion noch erhalten. Die Zahlen geben den zerebralen Blutfluss im ml/100 g Gehirngewebe/Minute an (Bendszus et al. 2008).

2.5 Diagnostik

Die meistgenutzte Bildgebungsmodalität in der Schlaganfalldiagnostik ist aufgrund ihrer schnellen Verfügbarkeit, ihrer Kostengünstigkeit und der hohen Sensitivität für den Ausschluss von hämorrhagischen Infarkten die native Computertomographie. Multimodale Bildgebung mit CT-Angiographie (CTA) kann helfen, die Diagnose zu sichern und ggf. eine endovaskuläre Revaskularisation zu planen und die multiphasische CTA kann ergänzt werden, um eine Aussage über die Kollateralversorgung zu treffen.

Mit der CT-Perfusion (CTP) kann die Penumbra identifiziert werden. Dies bedarf einer Nachprozessierung durch eine entsprechende Software. Hierfür werden sowohl der zerebrale Blutfluss (CBF) als auch das zerebrale Blutvolumen (CBV) gemessen. Aus diesen Werten lässt sich die Penumbra bestimmen, in welcher der CBF durch die Gefäßokklusion vermindert ist, während das CBV durch die reaktive Vasodilatation erhöht ist. Dieser umgekehrte Zusammenhang zwischen CBF und CBV ist ein starker Hinweis auf das Vorliegen von potenziell noch reversibel geschädigtem Gewebe. Allerdings kann die CT-Perfusion das Ausmaß der Gewebeschädigung auch verzerrt darstellen, zum Beispiel in Situationen, in denen eine gute Kollateralversorgung gegeben ist. In solchen Fällen kann der CBF noch lange aufrechterhalten werden und in der Bildgebung ist gegebenenfalls noch keine Penumbra erkennbar.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung im MRT ist sensitiver im Erkennen von frühen Infarktzeichen und ähnlich sensitiv wie das CT im Erkennen von Hämorrhagien, ist aber deutlich langsamer und weniger verfügbar. Sie kann allerdings, ebenso wie die CTP, die Penumbra identifizieren und anhand des Verhältnisses von Diffusions- zu Perfusionsvolumen (DWI/PWI-Mismatch) einen signifikanten Mismatch zwischen Penumbra und Infarktkern identifizieren (Albers et al. 2006, Nogueira et al. 2018, Schaefer et al. 2008).

Die Erweiterung der Bildgebung um die Modalitäten DWI und CTP scheint vor allem im späten Zeitfenster sehr gut geeignet zu sein, um Patienten zu selektieren, die potenziell noch einen Nutzen aus einer endovaskulären Reperfusionstherapie ziehen. Das haben die kürzlich veröffentlichten DAWN (Nogueira et al. 2018) und DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) Studien gezeigt.

Obwohl das MRT derzeit die bevorzugte Bildgebungsmodalität im Erkennen von Penumbra/Infarktkern-Mismatch ist, ist das CTP vergleichbar und möglicherweise durch seine

schnellere Verfügbarkeit im akuten Setting von Vorteil (Schaefer et al. 2008, Kim et al. 2019). Doch selbst das vergleichbar schnellere CTP bedarf einer mittleren zusätzlichen Zeit von 6,5 Minuten von der Aquisition des nativen CT bis zur Prozessierung zum CTP (Campbell, Yassi, et al. 2015).

2.6 Therapie

Mit der Entwicklung der Bildgebung des Gehirns wurde die Behandlung des akuten Schlaganfalls revolutioniert. Durch die Möglichkeit, günstig, schnell und mit sehr hoher Sensitivität einen hämorrhagischen von einem ischämischen Schlaganfall abzugrenzen (Barber et al. 2000), wurde die thrombolytische Therapie zu einer Option (Menon et al. 2011). Hierbei handelt es sich um eine intravenöse Therapie mit dem gentechnisch hergestellten gewebsspezifischen Plasminogenaktivator (t-PA) Alteplase, der das körpereigene Abbauenzym Plasminogen aktiviert und dadurch indirekt zu einem Abbau des Thrombus führt.

In den vergangenen Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass der Outcome durch die Thrombolyse, trotz erhöhter Inzidenz an intrazerebralen Blutungen (ICB), für eine geeignete Patientengruppe deutlich verbessert wird (Emberson et al. 2014). Die Dosierung von t-PA liegt bei 0,9 mg/kg Körpergewicht, mit der Gabe von einem einmaligen Bolus von 100 mg initial und der Verabreichung der verbleibenden Menge über einen Perfusor über 60 Minuten (Ringleb P. 2021).

Allerdings hat die Behandlung mit intravenösem t-PA mehrere Einschränkungen und Limitierungen, z.B. ein fehlendes Ansprechen von großen Thromben auf enzymatische Verdauung (Bilgic et al. 2020), ein enges Zeitfenster und das Risiko von intrazerebralen und systemischen Blutungen (Hacke et al. 2008, Group 1995). Darüber hinaus ist die frühe Reperfusion und damit der Therapieerfolg abhängig von der Lokalisierung und der Länge des Gerinnsels, dem Residualfluss und dem Blutfluss um das Gerinnsel herum (cirHU) (Mishra et al. 2014). Absolute Kontraindikationen für die Thrombolysetherapie sind z.B. eine akute oder rezente intrazerebrale Blutung, Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko (Malignome, Ösophagusvarizen etc.), eine INR >1,7 sowie Gewebedefekte durch OP oder Trauma. Die Rate an Patienten, die eine intravenöse Thrombolysetherapie erhalten, ist gering. In den USA liegt sie bei unter 10 % (de Los Rios la Rosa et al. 2012) (Kleindorfer et al. 2008, Fang, Cutler, and Rosen 2010). Das liegt größtenteils an demographischen Faktoren wie weiten Distanzen zum Krankenhaus sowie einem fehlenden Bewusstsein von großen Teilen der Bevölkerung für die

Bedeutung der Symptome und deren Behandlungsdringlichkeit. Die Therapie wiederum resultiert in nur ca. 30% in einer frühen Reperfusion (Saqquar et al. 2007, Menon et al. 2018, Mishra et al. 2014).

Die Entwicklung der endovaskulären Therapie und deren technische Verbesserung im Laufe der Jahrzehnte war somit revolutionär. Im Jahr 2015, als fünf randomisierte kontrollierte Studien (Jovin et al. 2015, Saver et al. 2015, Goyal et al. 2015, Campbell, Mitchell, et al. 2015, Berkhemer et al. 2015) zur mechanischen Thrombektomie veröffentlicht wurden, konnte diese Therapie 2015 in die AHA/ASA-Leitlinien der Schlaganfalltherapie implementiert werden (Powers et al. 2015). Eine Metaanalyse dieser fünf Studien von Goyal et al. zeigt einen substanziellen Nutzen durch die Therapie; sie steigert die Wahrscheinlichkeit eines besseren Langzeit-Outcomes auf mehr als das Doppelte im Vergleich zur alleinigen bestmöglichen medizinischen Therapie bei Patienten mit akutem ischämischen Infarkt aufgrund eines großen Gefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation (bemessen anhand des mRS-Scores nach 90 Tagen, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Modifizierte Ranking Skala

mRS-Score	Bedeutung
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex

Dies gilt auch für eine Reihe von Untergruppen, wie zum Beispiel für ältere Patienten sowie Patienten, die für die intravenöse Thrombolyse mit t-PA ungeeignet sind und Patienten, die sich später als 6 Stunden nach Symptombeginn vorstellen. Die Bedeutsamkeit dieser Therapie zeigt sich in der Number Needed to Treat (NNT): Damit ein Patient einen um 1 Punkt reduzierten mRS-Score und damit eine geringere Behinderung erreicht als mit dem bestmöglichen medizinischen Management (Kontrolle von Blutdruck, Temperatur, Oxygenierung, Blutzucker und Elektrolyten) müssen 2,6 Patienten mit der endovaskulären Thrombektomie behandelt werden. Von 100 behandelten Patienten sind 38 weniger behindert und 20 mehr erreichen funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) als Resultat der Thrombektomie. Die Rate der symptomatischen intrazerebralen Blutungen sowie die Mortalitätsrate unterscheiden sich nicht von denjenigen unter Therapie mit der alleinigen bestmöglichen medizinischen Therapie (Goyal et al. 2016).

So wurde die endovaskuläre Thrombektomie nach Publikation dieser fünf wichtigen Studien in die AHA/ASA-Leitlinien aufgenommen, die ebenso wie die Thrombolyse bestimmte Eignungskriterien verlangt (Powers et al. 2019). Bestehen keine Ausschlusskriterien gegen eine der beiden Therapien, so werden beide Therapien mit Grade A (Evidenzgrad Level I) empfohlen und dem Patienten soll keine dieser beiden Therapien verwehrt werden. Die Rekanalisation sollte dabei durch die Lyse Therapie nicht verzögert werden, ebenso wenig sollte die Thrombektomie die Lyse Therapie verzögern (Ringleb P. 2021). Die kombinierte Wirksamkeit wird in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Choi et al. in „World Neurosurgery“ infrage gestellt. Diese lässt darauf schließen, dass die initiale intravenöse Thrombolyse vor der Thrombektomie die Reperfusion nicht erleichtert und die Thrombektomie allein eine ausreichende und effektive Therapiemodalität zur Reperfusion darstellt (Choi et al. 2018).

2.7 Eignungskriterien für die intravenöse und endovaskuläre Therapie

Wesentlich in der Schlaganfalltherapie ist die Identifikation derjenigen Patienten, die potenziell von der Therapie profitieren und bei denen das Risiko einer potenziell schwerwiegenden Nebenwirkung durch die Behandlung gerechtfertigt ist. Die Thrombolyse birgt ein erhöhtes Blutungsrisiko, sowohl intrazerebral als auch systemisch, während bei der mechanischen Thrombektomie neben der lokalen Hämorrhagie außerdem die Narkoserisiken und die Risiken durch eine mechanische Manipulation im Vordergrund stehen. Grundsätzlich sind das Therapieansprechen und der Langzeit-Outcome vor allem assoziiert mit Alter, gesundheitlicher Verfassung vor dem Infarkt bzw. Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus (Thomassen, Waje-Andreassen, and Naess 2008), Kollateralversorgung (Raza and Rangaraju 2018), Timing (Saver et al. 2016) und Infarktausmaß (Raza and Rangaraju 2018, Menon et al. 2011).

In erster Linie beziehen sich die Eignungskriterien sowohl für die thrombolytische Therapie als auch für die endovaskuläre Thrombektomie auf das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Behandlung, denn das Gehirn verliert 1,9 Millionen Gehirnzellen pro Minute unbehandelter Ischämie (Saver 2006). Das Zeitfenster für die Thrombolyse wurde in den letzten Jahrzehnten von 3 h (Group 1995) auf 4,5 h (Hacke et al. 2008) erweitert. Bezüglich des Zeitfensters für die endovaskuläre Thrombektomie wird aktuell noch viel diskutiert und geforscht. Die Leitlinie der DGN gibt hierfür aktuell (Stand 2021), jeweils mit einer starken Empfehlung, einen Richtwert von < 6 h als Zeitrahmen vor und bei selektierten Patienten, bei denen rettbares Risikogewebe durch erweiterte Bildgebung identifiziert bzw. im Kontext mit der klinischen Symptomatik zu vermuten ist, wird eine mechanische Rekanalisation auch über dieses Zeitfenster hinaus empfohlen. Formal gilt hierfür ein maximales Zeitfenster bis 24 Stunden nach Symptombeginn, diese Obergrenze wird allerdings von den Experten als arbiträr erachtet (Ringleb P. 2021).

Ein weiteres wichtiges Eignungskriterium bezieht sich auf das frühe Infarktausmaß, bemessen an den frühen Infarktzeichen in der CT- bzw. MRT-Bildgebung (EIC, early ischemic change). Frühe Infarktzeichen werden für das native CT definiert als parenchymale Hypodensität (Verlust der Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz oder Hypodensität relativ zu anderen Hirnarealen oder zur kontralateralen Hemisphäre), als fokale Schwellungen des Gewebes (verstrichene Sulci, Mittellinienschicht oder Ventrikelkompression) oder als Gefäßhyperdensität (Wardlaw and Mielke 2005).

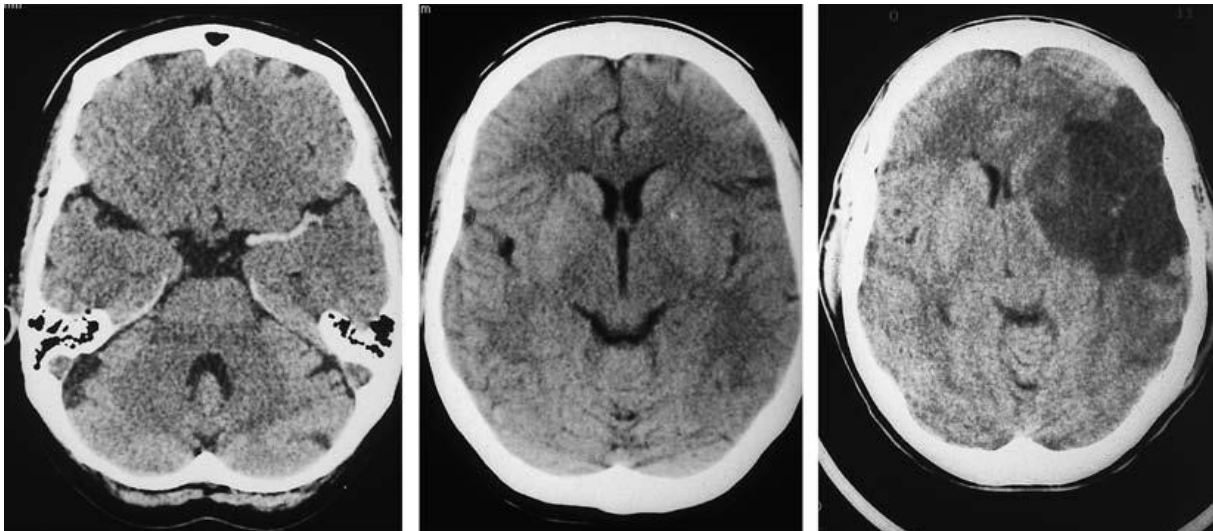


Abbildung 3: Frühe Infarktzeichen in der CT bei akutem Verschluss der linken A. cerebri media. Axiale Nativ-CT. Links: Zeichen der hyperdensen Media (Thrombus im Stamm der A. cerebri media). Mitte: Hypodensität im Striatum und in der Inselrinde links mit Verengung der Inselzisterne etwa 6 Stunden nach dem Insult. Rechts: großer, jetzt scharf demarkierter Mediainfarkt (Territorialinfarkt) nach 7 Tagen (Greten H. 2010).

Hypodensität ist in erster Linie ein Zeichen für Wasseraufnahme des Hirnparenchyms. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass CT-Hypodensitäten aufgrund von Ischämie nur innerhalb von Minuten reversibel sind (Dzialowski et al. 2007). Im klinischen Setting repräsentiert sichtbare Hypodensität irreversibel geschädigtes Gewebe mit hoher Spezifität (von Kummer et al. 2001). Kortikale Schwellungen hingegen sind potenziell reversibel: Durch die Reduktion der zerebralen Perfusion wird eine autoregulatorische Vasodilatation induziert, um den zerebralen Blutfluss (CBF) aufrechtzuerhalten (Butcher et al. 2007, Muir et al. 2007). Zur Quantifizierung des frühen Infarktausmaßes wurde der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) entwickelt. Für die Behandlung der endovaskulären Thrombektomie bei Patienten mit einem großen Verschluss in der vorderen Zirkulation wird gemäß dem Expertenkonsens der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ein ASPECTS ≥ 6 empfohlen (Ringleb P. 2021).

2.8 Rationale zur Entwicklung des ASPECT-Scores

Das Erkennen von frühen Infarktzeichen ist essenziell für die Therapieentscheidung in der Schlaganfallbehandlung. Ganz besonders im Fokus steht dabei die native CT-Bildgebung. Denn trotz ihrer relativen Unterlegenheit zur multimodalen Bildgebung mit der CT-Perfusion

und der CT-Angiographie (Lum et al. 2014, Padroni et al. 2016, Psychogios et al. 2017, Tsivgoulis et al. 2018) und zur Magnetresonanztomographie (Tsivgoulis et al. 2018, Lansberg et al. 2012) ist und bleibt die native CT-Bildgebung voraussichtlich die am weitesten verbreitete und meist genutzte Bildgebungsmodalität in der Schlaganfalldiagnostik aufgrund ihrer bereits in Kapitel 2.5 genannten Vorteile (Aygun and Masaryk 2002, Barber et al. 2000).

Um Patienten zu identifizieren, die von einer intravenösen Therapie mit t-PA profitieren könnten, und um prognostische Aussagen zu machen, wurde 1997 die „1/3 MCA (Arteria cerebri media) -Regel“ entwickelt. In einigen randomisierten kontrollierten Studien (insbesondere der NINDS- und der ECASS-III-Studiengruppe), die diese Regelung als Kriterium für die Zuteilung der Patienten zur Behandlungsgruppe mit t-PA bzw. Placebo angewandt haben, hat man festgestellt, dass vor allem Patienten mit einem Infarktausmaß, das weniger als 1/3 des Mediastromgebietes im CT betrifft, von der Thrombolyse profitieren. Der Nutzen wurde sowohl für Patienten, deren Infarktausmaß größer als 1/3 des Mediastromgebietes war, als auch für Patienten, die keine frühen Infarktzeichen im CT aufwiesen, in Anbetracht des relativ schlechten Ansprechens auf die Therapie bei hohem Nebenwirkungsrisiko als zu niedrig bewertet. Deshalb wurde bei diesen Patienten von einer Behandlung mit t-PA abgeraten (von Kummer et al. 1997, Hacke et al. 2008, Group 1995). Die 1/3 MCA-Regel hat sich allerdings aufgrund von schlechten Übereinstimmungsraten im Erkennen und Quantifizieren von frühen Infarktzeichen, selbst zwischen erfahrenen Schlaganfall-Neurologen und Neuroradiologen, und der großen Ungenauigkeit in der Prognostik des Outcomes, nicht bewährt (Grotta et al. 1999, Dippel et al. 2000) und wurde weitestgehend vom Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) abgelöst. Der ASPECT-Score ist ebenfalls ein Score zur Bemessung des frühen Ausmaßes eines Infarktes. Er wurde vom Calgary Stroke Program (einer Kollaboration zwischen der Universität Calgary (DCNS und Hotchkiss Brain Institute) und Alberta Health Services (AHS)) als Methode entwickelt, die systematisch und reproduzierbar frühe Infarktzeichen im nativen CT analysieren soll. Die Anwendung sollte einfach, schnell und verlässlich sein, um die Entscheidungsfindung bezüglich Therapie und früher Prognose zu erleichtern und die Bedeutung von frühen Infarktzeichen für das Therapieansprechen zu analysieren.

Während bei der 1/3 MCA-Regel das Infarktausmaß allein anhand des Volumens ermittelt wird, beurteilt der ASPECT-Score 10 definierte Gebiete im vorderen Stromgebiet. Der Score gewichtet Gebiete von unterschiedlicher Größe, aber ähnlicher funktioneller Wichtigkeit,

gleich. So werden zum Beispiel die Basalganglien gleich gewichtet mit vergleichsweise großen kortikalen Gebieten der ACM. Der ASPECT-Score ist somit ein semiquantitativer Score und hat sich als guter Prädiktor für ein Therapieansprechen auf die Thrombektomie und eine frühe Prognose des klinischen Langzeit-Outcome erwiesen (Puetz et al. 2009).

Der ASPECT-Score bezieht sich nur auf die vordere Strombahn, da es nicht ausreichende und signifikante Daten für die hintere Strombahn gibt. Ein Verschluss der A. Basilaris ist einer der prognostisch ungünstigsten Formen des Schlaganfalls mit einer Mortalitätsrate von 85-95 % und das Überleben hängt in erster Linie von einer schnellen Rekanalisation ab. Allerdings führt eine erfolgreiche Rekanalisation nur in wenigen Fällen zu einer klinischen Verbesserung. Ein bedeutsamer Teil der Überlebenden leidet an schwerer Behinderung und einige Patienten verbleiben in einem Locked-in-State. Aus diesem Grund gibt es für Basilarisverschlüsse keine klaren Leitlinien und die Therapieentscheidung muss individuell unter der Berücksichtigung von Faktoren wie Zeit, Ausmaß der Ischämie und Penumbra und der Kollateralversorgung getroffen werden (Lindsberg and Mattle 2006, Schonewille et al. 2009, Mattle et al. 2011).

2.9 Anwendung des ASPECT-Scores

Insgesamt werden zehn Regionen in der vorderen Zirkulation beurteilt. Diese zehn Regionen beinhalten das frontale Operculum, den anterioren und posterioren Temporallappen, das anteriore, laterale und posteriore Gebiet der Arteria cerebri media (M1-6) sowie den Nucleus Caudatus, den Nucleus lentiformis, die Insel und das Crus posterior der Capsula interna. Der ASPECT-Score beurteilt diese Regionen in zwei Ebenen: in der Basalganglienebene und der Suprabasalganglienebene. Die Grenze zwischen diesen beiden Ebenen ist der Caput Caudatis (siehe Abb. 1). Jegliche ischämische Läsion in axialen CT-Schnitten auf Ebene des Caput Caudatis oder kaudal davon wird einer Basalganglien-Region zugerechnet (M1: frontales Operculum, M2: vorderer Temporallappen, M3: hinterer Temporallappen, Insel, Nucleus Caudatus, Nucleus lentiformis, Capsula interna); ischämische Läsionen oberhalb dieser Ebene werden einer Suprabasalganglien-Region zugerechnet (M4: vordere ACM, M5: laterale ACM, M6: hintere ACM, Nucleus Caudatus). Der Nucleus Caudatus wird auf beiden Ebenen bewertet, mit seinem Caput in der Basalganglienebene und mit Corpus und Cauda in der Suprabasalganglienebene. Um den ASPECT-Score zu berechnen, wird für jede Region, die eine frühe Infarktdemarkation aufweist, ein Punkt von 10 subtrahiert. Ein Score von 10 repräsentiert einen CT-Scan ohne pathologischen Befund, ein Score von 0 eine diffuse Involvierung über

das gesamte Mediagebiet hinaus. Ein ASPECT-Score zwischen 8 und 10 gibt einen Hinweis auf einen kleinen Infarktkern, ein Score zwischen 6 und 7 auf einen Infarktkern von moderater Größe und ein Score zwischen 0 und 5 weist auf einen großen Infarktkern hin. Damit alle ASPECTS-Regionen ausreichend visualisiert werden, sollten axiale Schnitte mit einer Schichtdicke von 4-5 mm verwendet werden. Frühe Infarktzeichen sollten auf mindestens zwei benachbarten Schnitten zu sehen sein, um sicher zu sein, dass es sich bei der Läsion tatsächlich um eine Infarktdemarkation handelt und nicht etwa um einen Partialvolumeneffekt. Außerdem ist beim Vergleich der Hemisphären große Vorsicht geboten, wenn Patienten im CT-Scan nicht richtig positioniert waren. Neigung, Bewegungsartefakte und Knochenartefakte sind die drei häufigsten Gründe für eine falsch positive Bewertung mit ASPECTS (Puetz et al. 2009, Kashani).

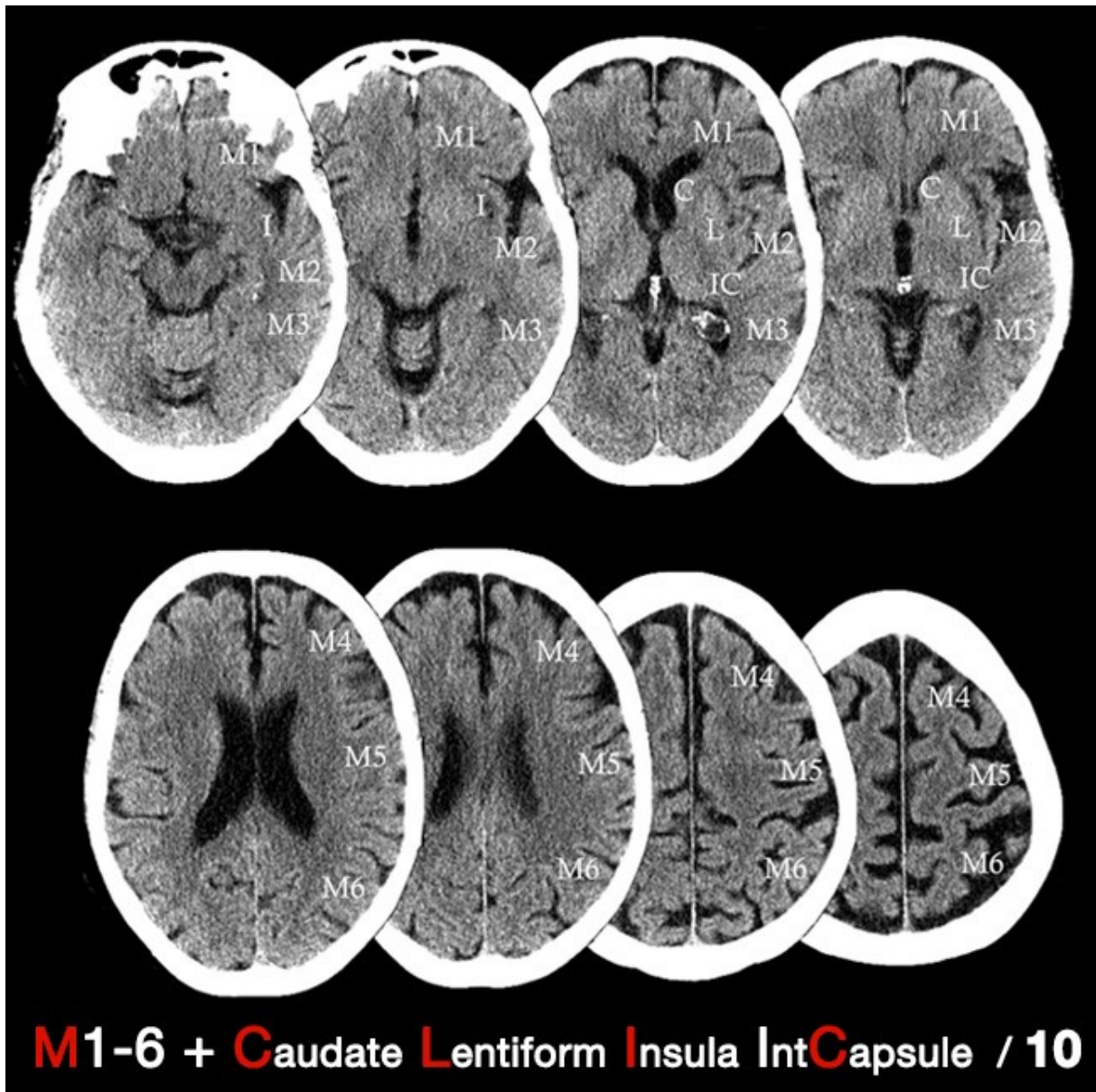


Abbildung 4: ASPECTS-Regionen. Alle Bilder der Basalganglien und der Suprabasalganglienebene sollen untersucht werden. Für jede Region, die betroffen ist, wird 1 Punkt von 10 abgezogen. ASPECTS 8-10: kleiner Infarktkern, 6-7: moderater Infarktkern, 0-5: großer Infarktkern (Kashani).

2.10 Schwierigkeiten und Limitationen im Erkennen der frühen Infarktzeichen

Während das vorangegangene Zeitfenster in der Mehrzahl der Fälle relativ genau bestimmt werden kann, ist das Erkennen von frühen Infarktzeichen nicht immer ganz eindeutig (Wardlaw et al. 1999) und führt in einigen Fällen dazu, dass ungeeignete Patienten behandelt und damit dem Nebenwirkungsrisiko der Behandlung ausgesetzt werden, oder geeigneten Patienten die Behandlung verweigert wird. Die Schwierigkeit im Erkennen der frühen Infarktzeichen liegt insbesondere darin, dass deren Sichtbarwerden für das menschliche Auge stark zeitabhängig ist (Gao et al. 2017); die Erkennungsrate liegt bei Bildern, die innerhalb von 3h nach Symptombeginn aufgenommen werden, bei $< 67\%$, nach 6 h bei $> 80\%$. (Naylor, Churilov, Chen, et al. 2017, Bal et al. 2015).

In Tierversuchen zu CT-basierten Hypodensitäten hat man herausgefunden, dass die abgeschwächte Röntgenstrahlungsabsorption als Zeichen abgeschwächter Dichte des Hirngewebes durch einen Shift im Wassergehalt des Gewebes verursacht wird, welcher wiederum durch eine signifikante Ischämie (Blutversorgung des Parenchyms $< 12\text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ (Jones et al. 1981)) ausgelöst wird (Rieth et al. 1980). Ein um 1% gesteigerter Wassergehalt im Hirnparenchym führt zu einer Röntgenstrahlungsabschwächung um $1,8$ Hounsfield Units (HU) (Dzialowski et al. 2004). Damit dies also für das menschliche Auge sichtbar wird, braucht man einen großen Shift im Wassergehalt des ischämischen Gewebes. Gao et al. haben gezeigt, dass dieser Shift wahrscheinlich stärker durch den Faktor Zeit beeinflusst wird als durch den Schweregrad der Ischämie (Gao et al. 2017). Minnerup et al. haben einen Wert von $11,5\%$ Wasseraufnahme für das Zeitfenster von $4,5$ h berechnet, der Patienten innerhalb und außerhalb dieses Zeitfensters anhand von multimodaler Bildgebung mit einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von $98,6\%$ differenziert (Minnerup et al. 2016). Das bedeutet im Umkehrschluss, dass sich Patienten mit einer Wasseraufnahme von weniger als $11,5\%$ innerhalb des Zeitfensters von $4,5$ h und jene mit darüberliegenden Werten außerhalb des Zeitfensters befinden. Ein solcher Shift von $11,5\%$ würde einer Reduktion der Strahlenabsorption um knapp 21 HU entsprechen; das menschliche Auge kann nur 20 - 50 Graustufen gegeneinander abgrenzen. Im Gehirnfenster von $80/40$ Hounsfield Einheiten (HE) wäre ein Unterschied von 21 HU für das geübte menschliche Auge dann eventuell „schon“ sichtbar.

Diese Zeitabhängigkeit im Erkennen von frühen Infarktzeichen stellt im Zusammenhang mit dem sehr engen Therapiezeitfenster beim akuten Schlaganfall eine der größten Herausforderungen dar.

2.11 Verlässlichkeit und Nutzbarkeit des ASPECT-Scores

Das Erkennen von subtilen Zeichen einer frühen Ischämie kann selbst für erfahrene Kliniker eine Herausforderung sein (Wardlaw et al. 1999, Dippel et al. 2000), was nicht zuletzt an den im vorigen Kapitel beschriebenen Limitierungen liegt. Der ASPECT-Score soll durch seinen systematischen Ansatz das Erkennen und Quantifizieren von frühen Infarktzeichen erleichtern, jedoch unterliegt auch er diesen Limitierungen und bietet keine absolute Verlässlichkeit. Naylor et al. zeigten, dass ASPECTS vor allem im frühen Zeitintervall (< 100 min) eine schlechte Interrater-Reliabilität und einen Trend zu reduzierter prognostischer Genauigkeit zeigt (Naylor, Churilov, Rane, et al. 2017, Naylor, Churilov, Chen, et al. 2017). Und auch generell ist die Übereinstimmungsrate des ASPECTS moderat, und zwar nicht nur zwischen erfahrenen Neuroradiologen und Schlaganfall-Neurologen (Interrater-Reliabilität), sondern auch im Vergleich zu sich selbst (Intrarater-Reliabilität) (Menon et al. 2011, Farzin et al. 2016). Farzin et al. haben in ihrer Studie 15 diagnostische und interventionelle Neuroradiologen sowie Gefäßneurologen, von denen neun mehr als zehn Jahre Erfahrung im Management von akutem Schlaganfall hatten, in zwei Sessions 30 CT-Aufnahmen von Schlaganfallpatienten auswerten lassen. Keine der Übereinstimmungsrate zwischen diesen Klinikern hat ein substanzielles Level ($\kappa \geq 0.6$) erreicht, und selbst wenn ASPECTS dichotomisiert wurde in die zwei Wertebereiche 0-5 vs. 6-10, hat die Übereinstimmungsrate kein substanzielles Level erreicht ($\kappa = 0,561$). Das bedeutet, dass 5 von den 15 Klinikern bei 15 % der Patienten kein gleiches dichotomisiertes Urteil gefällt haben. Die klinische Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Rekanalisation wäre in einem bedeutsamen Anteil an Patienten also unterschiedlich ausgefallen. Was die Intrarater-Reliabilität angeht, haben die Kliniker in 40 % der Fälle in beiden Sessions den gleichen ASPECTS bestimmt; die gleiche Region jeweils nur in 26 %. Die Übereinstimmungsrate hat allerdings für manche Kliniker ein substanzielles Level erreicht, wenn der Score dichotomisiert wurde. Praktisch würde der gleiche Arzt in 13-15 % der Fälle ein anderes dichotomisiertes Urteil fällen, wenn er den Patienten zum zweiten Mal beurteilt (Farzin et al. 2016).

Die Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Thrombektomie nur vom ASPECT-Score abhängig zu machen, erscheint also nur begrenzt verlässlich. Dennoch wird er aufgrund der Evidenzlage als wichtiges Kriterium zur Entscheidungsfindung herangezogen und ist wichtiger Bestandteil der Leitlinien in der Schlaganfalltherapie (Ringleb P. 2021); zuletzt wurde er in drei von den fünf randomisierten kontrollierten Studien zur Thrombektomie als Ein- bzw. Ausschlusskriterium hergenommen (Saver et al. 2015, Berkhemer et al. 2015, Goyal et al. 2015, Jovin et al. 2015, Campbell, Mitchell, et al. 2015).

Wie in Kapitel 2.5 beschrieben, sind besonders die erweiterten Bildgebungsmodalitäten mit CT-Perfusion und DWI/PWI-Mismatch im MRT gute Prädiktoren für den Therapieerfolg und den Langzeit-Outcome. Beide Modalitäten haben allerdings den Nachteil, dass sie einige Zeit in Anspruch nehmen; Zeit, die eventuell wichtiger ist als eine genaue Bildgebung. Diese Annahme hat sich die Studiengruppe des ESCAPE Trials (Goyal et al. 2015) zur Grundlage genommen. Hier wurde auf eine ausgiebige Bildgebung verzichtet und allein anhand des ASPECTS (im nativen CT) und der CT-Angiographie über die Reperfusionstherapie entschieden. Neben dem ASPECTS zur Beurteilung des frühen Infarktausmaßes konnte bereits mit der multiphasischen CTA eine gute Aussage über die Kollateralversorgung des Patienten getroffen werden, ohne auf eine prozessierte Bildgebung oder ein MRT zu warten. Das hat sich in dieser Studie stark auf das Zeitintervall von Bildgebung bis Leistenpunktion ausgewirkt. Im Vergleich zu den anderen Studien schneidet ESCAPE hier deutlich besser ab mit einem durchschnittlichen Zeitintervall von Bildgebung bis Leistenpunktion von 51 Minuten (Vgl. IMS III: 107 Minuten) und einer Zeit von Bildgebung bis Reperfusion von 84 Minuten (IMS III: 232 Minuten) (Broderick et al. 2013).

Auch wenn der ASPECT-Score nicht absolut verlässlich ist, so ist er doch ein fundamental wichtiges Element in der Diagnostik und Therapieentscheidung bei Schlaganfallpatienten. Zur Verbesserung der Verlässlichkeit sind mehrere Softwares in Entwicklung, die bei der Bestimmung des ASPECT-Scores als Unterstützung und Ergänzung hinzugezogen werden können. Diese Softwares sollen früher als das menschliche Auge Infarktzeichen erkennen und dabei helfen, die moderate bis schlechte Inter- bzw. Intrarater-Reliabilität zu kompensieren und mit ihrer einheitlichen Analyse eine Grundlage für Vergleichbarkeit schaffen.

2.12 RAPID ASPECTS – Bedeutung und Funktionsweise

RAPID ASPECTS ist eine vollautomatische Software zum Erkennen von frühen Infarktzeichen. Die Software wurde entwickelt, um basierend auf klinisch validierten „Machine Learning“-Algorithmen einen standardisierten ASPECT-Score zu ermitteln. Damit sollen Interventionalisten in der Schlaganfalldiagnostik und -therapie unterstützt werden, indem die Software einheitliche, leicht kommunizierbare Ergebnisse über das Ausmaß einer ischämischen Veränderung liefert und damit eine Aussage über die Eignung für die mechanische Rekanalisation getroffen werden kann. Zusätzlich liefert die Software eine klare und einheitliche Visualisierung des Gehirns, damit Kliniker die einzelnen Regionen besser überprüfen und den automatisch bestimmten ASPECT-Score bestätigen können. RAPID ASPECTS erhält seine Daten von Standard-CT-Scannern, es korrigiert die Neigungsartefakte, identifiziert die ASPECTS-Regionen und bestimmt anhand der Hounsfield Units einen automatischen ASPECT-Score. Ein Konfidenzindikator, der durch Links- und Rechtsverschiebung angepasst werden kann, befähigt den Neuroradiologen oder Schlaganfall-Neurologen verdächtige Regionen genauer zu überprüfen und den finalen Score zu bestimmen. Durch Linksverschiebung des Indikators können weitere Regionen, die potenziell mitbetroffen sind, identifiziert werden, während eine Rechtsverschiebung Regionen ignoriert, in denen die Veränderungen subtiler sind. Zusätzlich hat RAPID ASPECTS folgende Zusatzfunktionen: Herauf- und Herunterscroll-, sowie Zoom- und Fensterungs-Optionen, die dem Kliniker helfen sollen, verschiedene Regionen des Interesses zu evaluieren; manuelle Adjustierung des Scores durch Entfernen oder Hinzufügen von Regionen; Zurückkehren zum vollautomatisierten Score mit einem Klick (Rapid AI 2018).

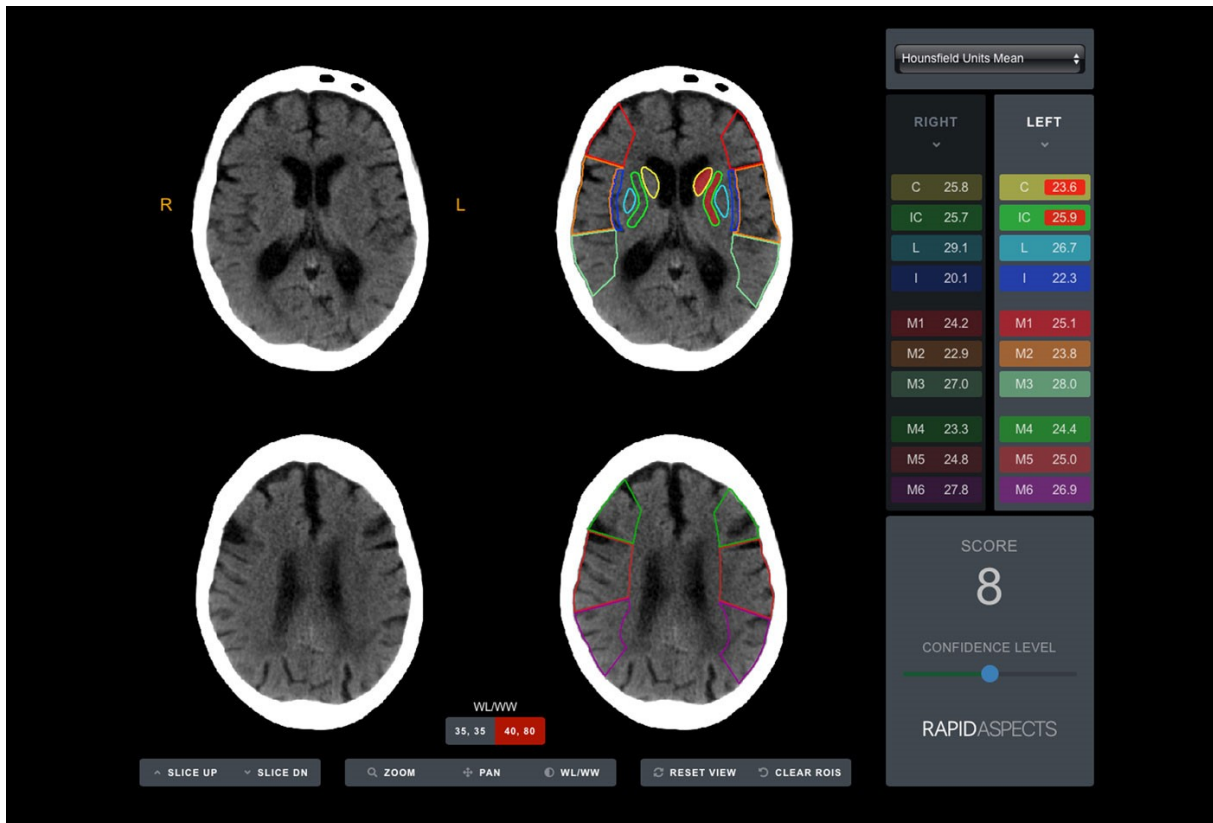


Abbildung 5: RAPID ASPECTS anhand eines Patienten mit akutem Mediainfarkt links. RAPID erkennt Hypodensitäten im linken Nucleus caudatus und der Capsula interna.

3 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es zu evaluieren, ob es einer vollautomatischen Software wie etwa RAPID ASPECTS gelingen kann, eine signifikant bessere Aussage über das frühe Infarktausmaß, verursacht durch einen großen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation, anhand der Analyse eines nativen CT zu machen, als es das Auge eines erfahrenen Neuroradiologen kann. Dies kann von großer Bedeutung in der akuten Diagnostik und Therapieentscheidung bei Schlaganfallpatienten sein, vor allem in Grenzfällen, in denen ein ASPECT-Score > 5 oder ≤ 5 über die Therapie mittels Thrombolyse oder mechanischer Thrombektomie entscheidet. Damit könnte die Software eine einheitliche Grundlage schaffen, anhand derer weiterführende Vergleiche und Studien eingeleitet werden können, die den Erfolg der Schlaganfalltherapie untersuchen und entsprechend die Leitlinien adaptieren und optimieren.

Ein wichtiges Ziel ist es außerdem, herauszufinden, wie die RAPID ASPECTS Software in Abhängigkeit vom Zeitfenster, also vom Symptombeginn bis zur Bildgebung, im Vergleich zum menschlichen Experten abschneidet und ob sich eventuell signifikante zeitabhängige Unterschiede in der Performance der Software abbilden lassen.

Darüber hinaus soll untersucht werden, wie umsetzbar der Gebrauch der Software im klinischen Alltag tatsächlich ist. Dazu gehört auch die Frage nach dem Preis-Leistungs-Verhältnis und dem Verhältnis des mit der Software verbundenen Zeitaufwands zum Nutzen.

Ein wichtiges Ziel dieser Studie ist es außerdem, die Verlässlichkeit der Software zu untersuchen. Es soll ermittelt werden, ob sie von weniger erfahrenen Neuroradiologen beziehungsweise Schlaganfall-Neurologen ebenso verlässlich genutzt werden kann, wie von erfahrenen Kollegen, oder ob sie immer auch eine Reevaluation und Supervision vonseiten eines erfahrenen Kollegen/Interventionalisten bedarf.

Auch die Rolle von technischen Voraussetzungen wie Schichtdicke und eventuelle Störfaktoren für die Software sollen in dieser Studie untersucht werden. Es gilt herauszufinden, ob die Software einen alten Schlaganfall von einem neuen abgrenzen kann und wie die Software präexistierenden Parenchymveränderungen wie Atrophie und Leukenzephalopathie verarbeitet.

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkohorte und Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden 100 Patienten, die zwischen Januar und Dezember 2017 an einem neu aufgetretenen großen Gefäßverschluss der vorderen Zirkulation litten und mit einer mechanischen Thrombektomie erfolgreich, das heißt mit einem TICI 2b/3 (thrombolysis in cerebral infarction), behandelt wurden (Kohorte 1; n = 100).

Zusätzlich wurden in einer zweiten Kohorte 52 Patienten mit dem ausschließlich klinischen Verdacht eines ischämischen Geschehens zwischen Januar und März 2017 analysiert, unabhängig davon, ob die Bildgebung den Verdacht bestätigte oder nicht (Kohorte 2; n = 52).

Einschlusskriterien waren neben dem Gefäßverschluss der vorderen Strombahn und der erfolgreichen mechanischen Thrombektomie für die Kohorte 1 und dem klinischen Verdacht eines Gefäßverschlusses für die Kohorte 2 das Vorliegen einer vollständigen Bildgebung mit einem nativen CT präinterventionell und einer MRT-Verlaufsbildgebung 3-5 Tage postinterventionell für beide Kohorten.

Dank des komplett anonymen und retrospektiven Studiendesigns wurde auf ein schriftliches Einverständnis vonseiten des Ethikkomitees verzichtet.

4.2 Bildanalyse

In einem ersten Schritt wurde von zwei langjährig erfahrenen Fachärzten der Neuroradiologie anhand der Kenntnis aller klinischen Daten und aller Informationen zum Gefäßverschluss, dem Zeitintervall und des Verlaufs ein Goldstandard ASPECT-Score (ASPECTS ground truth) bestimmt, welcher für das weitere Vorgehen als Referenz dienen sollte. Dazu wurde zunächst unabhängig und von jedem Neuroradiologen einzeln ein ASPECT-Score bestimmt. Um diesen Score so optimal wie möglich zu bestimmen, wurde das komplette Datenset an vorhandener Bildgebung aus der Akutphase und aus dem Verlauf evaluiert; in der Akutphase bestehend aus der nativen CT, CTA, CTP und DSA, sowie im Verlauf (3-5 Tage nach dem Event) bestehend aus einem MRT mit dreidimensionaler FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) und diffusionsgewichteter Bildgebung (DTI; diffusion-tensor imaging). Schließlich wurden Unterschiede in einer gemeinsamen Beurteilung diskutiert und es wurde durch beide

Neuroradiologen in Übereinstimmung ein idealer ASPECT-Score abgeleitet, der als Goldstandard definiert wurde. Beide Neuroradiologen waren verblindet gegenüber den Ergebnissen der automatisierten Software.

Sechs Wochen später wurden im zweiten Schritt von den gleichen Neuroradiologen erneut unabhängig voneinander die ASPECT-Scores der Akutphase bestimmt. Diesmal war den Neuroradiologen allerdings nur die vom Schlaganfall betroffene Seite bekannt, nicht jedoch Informationen zum Gefäßverschluss, dem Zeitintervall oder der Verlaufsbildgebung.

Schlussendlich wurden im dritten und letzten Schritt die CT-Aufnahmen der Akutphase von einer automatisierten Software, der RAPID ASPECTS Software, analysiert. Die Software generiert anhand von einer Abfolge an Berechnungen einen automatischen ASPECT-Score. Diese Abfolge sieht folgendermaßen aus: RAPID ASPECTS erhält automatisch die DICOM Daten von einem Standardcomputertomographen. Für die bessere Visualisierung des Gehirns werden Knochenstrukturen, die Schädelbasis, die Kalotte und Liquorräume subtrahiert und eine Neigungskorrektur durchgeführt. Es identifiziert sodann anhand eines standardisierten Atlas ein individuelles Raster für die 10 ASPECTS-Regionen jeder Hemisphäre und erkennt anhand eines validierten maschinellen Lernprogrammes jene Regionen, die asymmetrisch sind. Dafür bestimmt das Programm Hounsfield Units und andere wichtige Parameter für alle 20 ASPECTS-Bereiche, vergleicht diese miteinander und bestimmt, welche normal oder abnormal sind und welche Hemisphäre am wahrscheinlichsten betroffen ist. Es werden Plausibilitätskontrollen und Konfidenz-Schwellenwertverfahren durchgeführt und angewandt und schließlich wird eine ASPECTS-Übersicht auf einer graphischen Benutzeroberfläche generiert, die die betroffenen Regionen in rot markiert und einen ASPECT-Score angibt. Ein anonymisiertes Bild des Ergebnisses wird dann ins Picture Archiving and Communication System (PACS) geschickt.

4.3 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 23 (IBM, Armonk, NY) durchgeführt. Als statistisches Maß zur Bestimmung der Übereinstimmung der verschiedenen „Reader“ (sowohl der Neuroradiologen als auch der Software) mit dem Goldstandard ASPECT-Scores wurde das „square weighted“ Kappa gewählt. Dieser gewichtete Kappa-Wert wird anhand einer vorab definierten Wertetabelle berechnet, die das Maß der Interrater-Reliabilität zwischen den Neuroradiologen bestimmt, sodass eine niedrigere Interrater-Reliabilität bzw. eine höhere Nichtübereinstimmung zu einem höheren Wert führt. Das heißt, je weiter die Evaluation der Neuroradiologen auseinandergeht, desto höher war der zugeordnete Kappa-Wert. Um 95%-Konfidenzintervalle für die Unterschiede des gewichteten Kappa einzuschätzen und um statistische Tests bezüglich der Gleichheit von gewichteten Kappa-Werten durchzuführen, wurde ein Bootstrap-Verfahren bestehend aus 4000 Bootstrap-Stichproben angewandt (Vanbelle and Albert 2008). Zur Bestimmung der Übereinstimmung der verschiedenen „Reader“ mit einem dichotomisierten ASPECT-Score wurde das statistische Maß Cohen's Kappa angewandt. Korrelationen wurden anhand des Spearman's ρ berechnet. Alle Daten wurden, wenn nicht anders indiziert, als Median mit einem Konfidenzintervall angegeben. Als Indikator für statistische Signifikanz wurde ein p-Wert ≤ 0.05 festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Demographie und Baseline-Charakteristika der Patientenkohorte

Nachdem alle Patienten von der Studie ausgeschlossen waren, für die es keine adäquate Verlaufsbildgebung (MRT) gab (18 Patienten in Kohorte 1, 21 Patienten in Kohorte 2) oder deren Ausgangs-Bildgebung technisch so ungeeignet war, dass sie weder von den Neuroradiologen analysiert werden konnte (3 Patienten in Kohorte 1), noch von der Software gelesen werden konnte (22 Patienten in Kohorte 1, 10 Patienten in Kohorte 2), verblieb eine Summe von 100 Patienten in Kohorte 1 und 52 Patienten in Kohorte 2, die in die Studie eingeschlossen werden konnten.

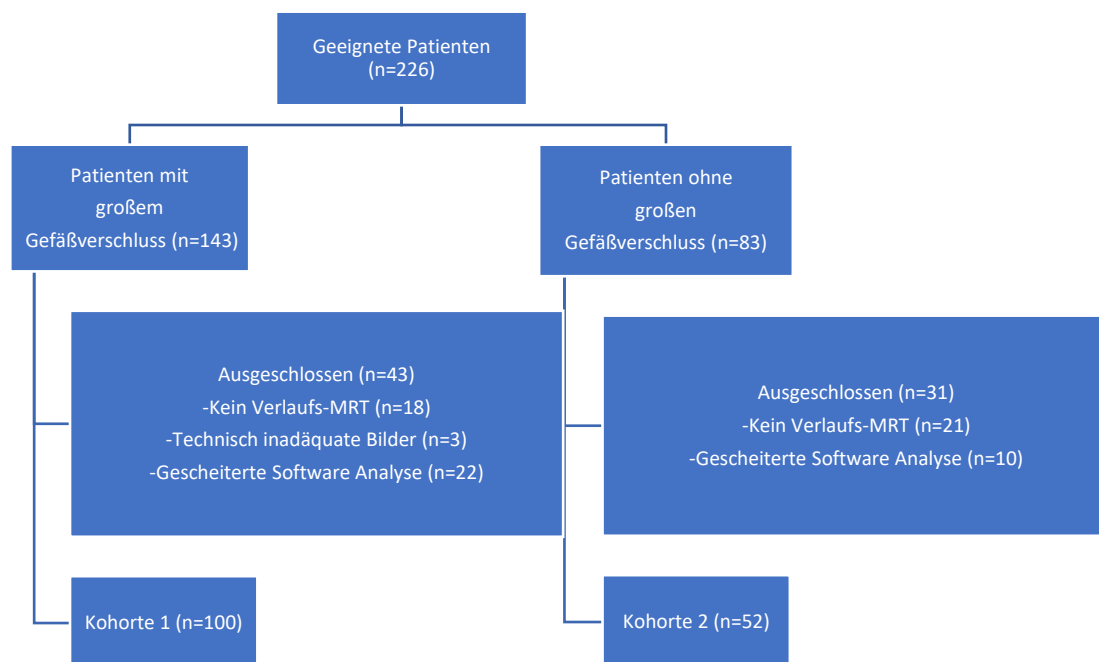


Abbildung 6: Das Flowchart zeigt die Patientenselektion und die Aus- und Einschlussanalyse.

Tabelle 2: Patienten-Charakteristika Kohorte 1

Zahl der Patienten	100
Alter (in Jahren)	75 +/- 14
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • Männer 	<ul style="list-style-type: none"> • 75 +/- 14 • 71 +/- 14
Geschlecht	
<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 44 • 56
National Institute of Health Stroke Scale*	13 (8 – 17)
Zeit von Symptombeginn bis Bildgebung (in Minuten)	121 +/- 89
mRS nach 90 Tagen*	3 (1 – 6)
<p><i>Wenn nicht anders indiziert sind die Daten als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben. * Daten sind als Median angegeben mit den Konfidenzintervallen in Klammern</i></p> <p><i>National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS); Score 0: Keine Symptome; Score 1-4: Leichter Schlaganfall; Score 5-15: Moderater Schlaganfall; Score 16-20: Moderater bis schwerer Schlaganfall; Score 21-42: Schwerer Schlaganfall</i></p>	

Tabelle 3: Patienten-Charakteristika Kohorte 2

Zahl der Patienten	52
Alter (in Jahren)	73 +/- 16
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen • Männer 	<ul style="list-style-type: none"> • 69 +/- 18 • 68 +/- 15
Geschlecht	
<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich 	<ul style="list-style-type: none"> • 36/52 (69 %) • 16/52 (31 %)
National Institute of Health Stroke Scale*	8 (1 – 12)
Zeit von Symptombeginn bis Bildgebung (in Minuten)	134 +/- 79
<p><i>Wenn nicht anders indiziert sind die Daten als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben. * Daten sind als Median angegeben mit den Konfidenzintervallen in Klammern</i></p> <p><i>National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS); Score 0: Keine Symptome; Score 1-4: Leichter Schlaganfall; Score 5-15: Moderater Schlaganfall; Score 16-20: Moderater bis schwerer Schlaganfall; Score 21-42: Schwerer Schlaganfall.</i></p>	

Tabelle 2 zeigt die grundlegenden Ausgangscharakteristika der Patienten der Kohorte 1 und Tabelle 3 die der Kohorte 2. Die Kategorien der Krankheiten der Kohorte 2 sind im Appendix dargestellt (Tabelle 1).

5.2 Ergebnisse der ASPECTS-Analyse

Bei der Analyse des Goldstandards ergab sich ein medianer ASPECT-Score von 9 (95% KI: 7-10, Breite 1-10). In der verblindeten Analyse bestimmten sowohl beide Neuroradiologen als auch RAPID ASPECTS einen medianen ASPECT-Score von 9 mit jeweils unterschiedlicher Streuung (Interquartilabständen) (Neuroradiologe 1: 9-10; Neuroradiologe 2: 8-10; RAPID ASPECTS: 6-10). Beide Neuroradiologen zeigten nur eine geringe Übereinstimmung mit dem Goldstandard bei der Analyse des exakten ASPECT-Scores (Neuroradiologe 1: $\kappa = 0.574$; Neuroradiologe 2: $\kappa = 0.566$), während RAPID ASPECTS mit $\kappa = 0.896$ und $p < 0.001$ (Tabelle 4) eine signifikant bessere, fast vollständige Übereinstimmung mit dem Goldstandard erzielte. In der Kohorte 2 war die Übereinstimmung der Neuroradiologen mit dem Goldstandard $\kappa = 0.30$ und $\kappa = 0.60$ und die von RAPID ASPECTS wurde mit einem κ von 0.60 berechnet.

Tabelle 4: Square weighted Kappa-Werte zur Bestimmung der Interrater-Übereinstimmung bei der ASPECTS-Analyse, Kohorte 1 und 2

Kohorte 1	Neuroradiologe 1	Neuroradiologe 2	RAPID ASPECTS
Goldstandard	0.574	0.566	0.896
Neuroradiologe 1		0.475	0.346
Neuroradiologe 2			0.427
Kohorte 2	Neuroradiologe 1	Neuroradiologe 2	RAPID ASPECTS
Goldstandard	0.30	0.60	0.60
Neuroradiologe 1		0.40	0.35
Neuroradiologe 2			0.50

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Übereinstimmung der Neuroradiologen mit dem Goldstandard und demographischen Faktoren wie Geschlecht, Alter oder NIHSS. Eine signifikante Korrelation zeigte sich allerdings zwischen der Höhe des Goldstandards und der Performance der Neuroradiologen beziehungsweise dem Grad der Übereinstimmung der Neuroradiologen mit dem Goldstandard: je niedriger der Goldstandard-Wert, desto schlechter war die Übereinstimmung der Neuroradiologen hiermit (jeweils $p < 0,001$). Im Unterschied dazu zeigte die Software keine signifikante Korrelation zwischen dem Goldstandard-Wert und der Genauigkeit der Bestimmung des ASPECT-Scores beziehungsweise dem Grad der Übereinstimmung mit dem Goldstandard (Abbildung 7).

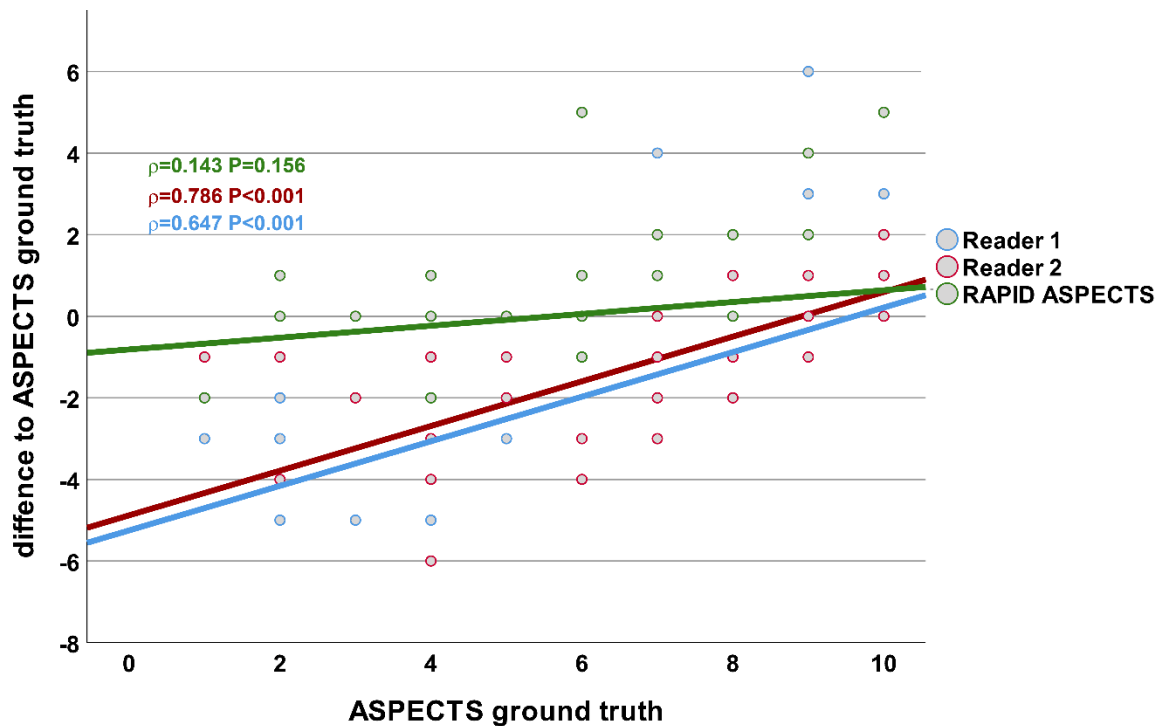


Abbildung 7: Korrelation zwischen dem Goldstandard (ASPECTS ground truth) und der Genauigkeit der Übereinstimmung der Neuroradiologen (Reader 1 und 2) und der Software. Niedrigere ASPECT-Scores im Goldstandard korrelierten mit niedrigerer Übereinstimmung der Neuroradiologen (beide $p < 0.001$). Für die Software gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Goldstandards und der Übereinstimmung mit dem Goldstandard.

Auch in Anbetracht der klinisch relevanten Grenze von einem dichotomisierten ASPECT-Score > 5 versus einem ASPECT Score ≤ 5 zeigte RAPID ASPECTS eine signifikant bessere Übereinstimmung mit dem Goldstandard: RAPID ASPECTS zeigte ein κ von 0.691, während die Neuroradiologen 1 und 2 ein κ von 0.387 und 0.477 im Vergleich zum Goldstandard ASPECT-Score erzielten.

5.3 Verhältnis zwischen Zeitfenster und ASPECT-Score

Die durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis zur Bildgebung lag bei 121 +/- 89 Minuten. Wenn weniger als eine Stunde zwischen Symptombeginn und Bildgebung verging, zeigten sowohl beide Neuroradiologen als auch die vollautomatische Softwareanalyse von RAPID ASPECTS eine geringe bis minimale Übereinstimmung mit dem Goldstandard (Neuroradiologe 1: $\kappa = 0.187$; Neuroradiologe 2: $\kappa = 0.124$; RAPID ASPECTS: $\kappa = 0.169$). Mit fortschreitender Zeit ließ sich eine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen den Neuroradiologen und dem Goldstandard beobachten. Wenn zwischen Symptombeginn und Bildgebung mehr als vier Stunden vergangen waren, zeigten beide Neuroradiologen eine wesentliche Übereinstimmung von $\kappa = 0.828$ und $\kappa = 0.757$ (Tabelle 5 und Abbildung 8) mit dem Goldstandard.

Tabelle 5: Zeitabhängigkeit der Übereinstimmungsrate des ASPECT-Scores von Neuroradiologen und Software mit dem Goldstandard anhand des square weighted kappa

Symptombeginn bis Bildgebung	Neuroradiologe 1 vs. Goldstandard	Neuroradiologe 2 vs. Goldstandard	RAPID ASPECTS vs. Goldstandard
< 60 Minuten	0.187	0.124	0.169
> 60 Minuten < 120 Minuten	0.268	0.356	0.775
> 120 Minuten < 240 Minuten	0.636	0.524	0.771
> 240 Minuten	0.828	0.757	0.923
Korrelation zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Bildgebung und dem ASPECT-Score ($\rho = -.0258$, $p = 0.025$)			

RAPID ASPECTS jedoch zeigte schon nach einer Stunde eine wesentliche Übereinstimmung mit dem Goldstandard mit einem κ von 0.775, welches stetig bis zu einer fast vollständigen Übereinstimmung mit einem κ von 0.923 bei einem Zeitfenster von mehr als vier Stunden anstieg (Abb. 8).

Es konnte keine Zeitabhängigkeit in Kohorte 2 festgestellt werden.

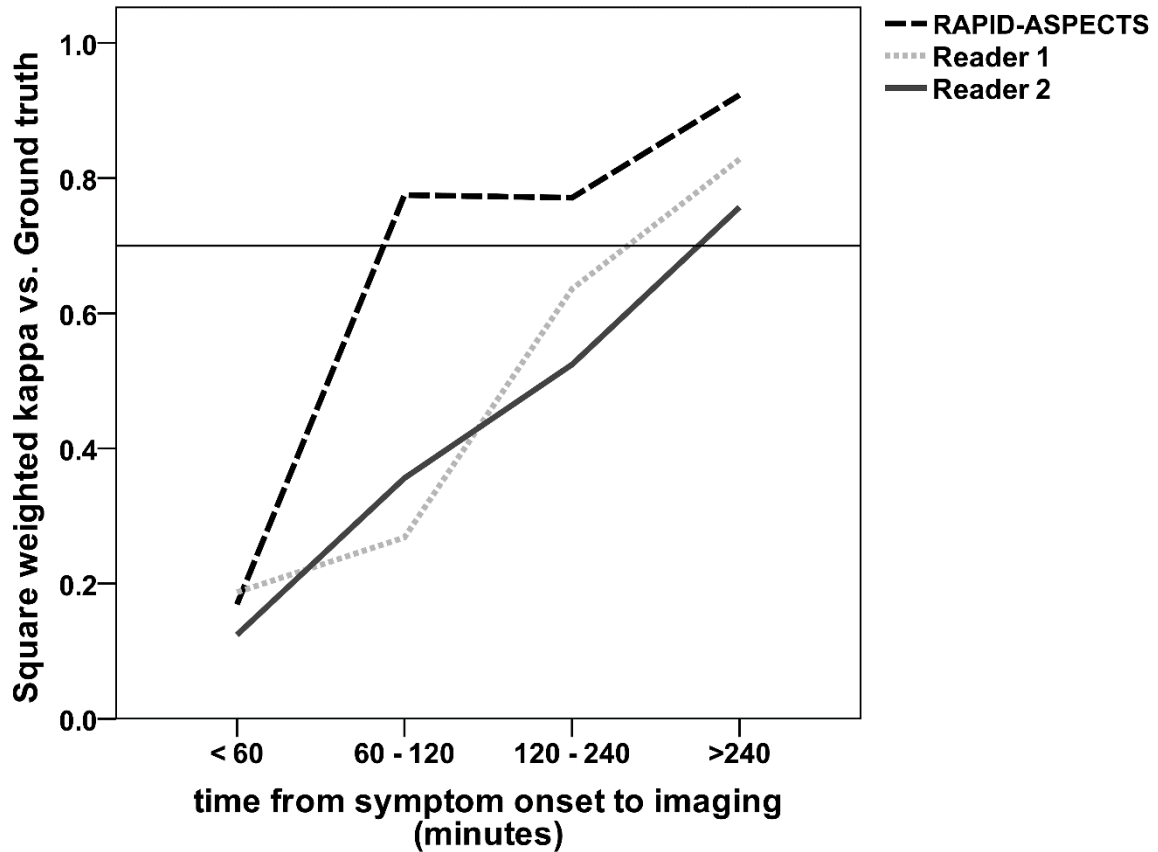


Abbildung 8: Das Diagramm visualisiert die Übereinstimmungsrate des ASPECTS mit dem Goldstandard zwischen den Neuroradiologen (Reader 1 und 2) und der vollautomatisierten Software basierend in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung. Während RAPID ASPECTS schon nach einer Stunde eine deutliche Übereinstimmung mit dem Goldstandard zeigt, brauchen die Neuroradiologen für eine ähnlich gute Übereinstimmungsrate >4 Stunden.

5.4 Verhältnis zwischen ASPECT-Score und Therapieentscheidung

Basierend auf der Auswertung der Software und gemäß den Leitlinien wären von den 100 Patienten, deren Bildgebung mit RAPID ausgewertet wurden, sieben nicht rekanalisiert worden. Unter diesen sieben Patienten, die allesamt erfolgreich rekanalisiert wurden, konnte bei einem Patienten eine funktionelle Unabhängigkeit mit einem mRS von 1 nach 90 Tagen erreicht werden, ein Patient hatte einen mRS von 3 nach 90 Tagen, ein weiterer hatte einen mRS von 4 nach 90 Tagen und vier Patienten sind verstorben. Insbesondere interessant ist der Patient mit dem funktionell guten Outcome. Gemäß der Software hatte er einen ASPECT-Score von 1, während der Goldstandard entsprechend der diffusionsgewichteten Bildgebung einen ASPECT-Score von 6 ergab und die beiden Neuroradiologen jeweils einen ASPECTS von 8 erzielten. Dieser Patient wurde thrombektomiert und erreichte einen guten klinischen Outcome (siehe Abbildung 9). Da die hypodensen Areale in der akuten CT-Bildgebung deutlich sichtbar sind und durch die Bestimmung von niedrigeren Hounsfield-Unit-Werten bestätigt wurden (siehe Abbildung 9, Bild B), scheint es, als seien einige dieser hypodensen Gebiete lediglich reversibel geschädigt und durch die mechanische Rekanalisation rettbar gewesen.

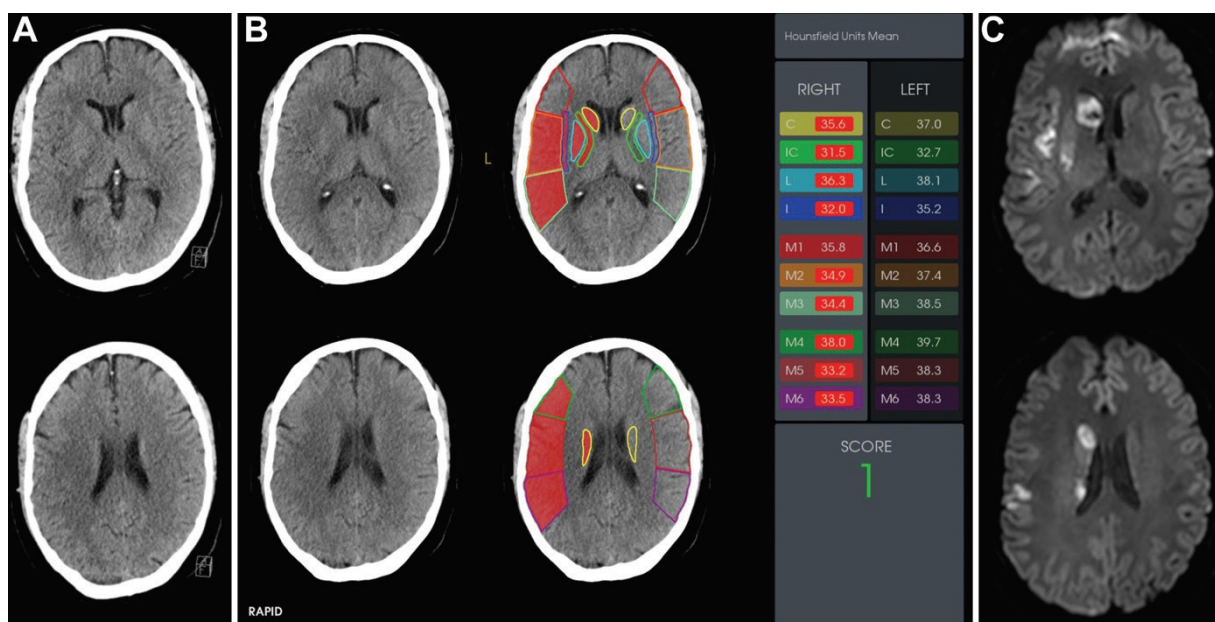


Abbildung 9: A und B: axiale CT Bildgebung, C: axiale diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI) eines 61-jährigen Mannes mit rechtshemisphärischem Schlaganfall aufgrund eines M1-Segmentverschlusses der A. cerebri Media (ACM). A: Beide Neuroradiologen erzielten ASPECTS von 8. B: automatisierte Software RAPID erzielte ASPECTS von 1. Der Goldstandard ASPECTS entsprach 6. C: Dieser Patient wurde thrombektomiert und erreichte letztlich einen ASPECTS von 6 in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) mit multiplen fleckenhaften Läsionen im ACM-Gebiet und einem günstigen klinischen Outcome. In der akuten CT Bildgebung sind große hypodense Areale deutlich sichtbar und sie wurden anhand von der Bestimmung niedriger Hounsfield Units bestätigt (siehe Hounsfield Units Werte in B). Allerdings erscheinen einige dieser hypodensen Gebiete in der Verlaufs-MRT-Bildgebung normal, was auf eine Reversibilität durch erfolgreiche Rekanalisation schließen lässt.

6 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine computerassistierte Evaluation des ASPECT-Scores auf Überlegenheit gegenüber der alleinigen ASPECTS-Evaluation vonseiten zwei erfahrener Neuroradiologen im Vergleich zu einem anhand von Verlaufsbildgebung und erweiterter Bildgebung definierten Goldstandard zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine automatisierte Software erstmalig deutlich genauere Übereinstimmungen mit dem Goldstandard erreicht als der erfahrene Schlaganfall-Neurologe oder Neuroradiologe. Bisher konnte lediglich eine fehlende Unterlegenheit der verfügbaren Softwares (Guberina et al. 2018, Nagel et al. 2017, Goebel et al. 2018) (e-ASPECTS) beziehungsweise eine Unterlegenheit (Goebel et al. 2018) (Frontier) festgestellt werden.

In dieser Studie konnte zunächst erneut bestätigt werden, dass die Übereinstimmungsrate des ASPECTS sowohl zwischen erfahrenen Neuroradiologen ($k = 0.475$) als auch im Vergleich zum Goldstandard nur gering ist ($k = 0.56-0.57$). Diese Variabilität in der Übereinstimmungsrate kann klinische Konsequenzen haben, da sich die Leitlinien für die mechanische Rekanalisation und auch die Lysetherapie nach der Evaluation des ASPECTS richten.

RAPID ASPECTS ist eine automatisierte Software, die mit einer Rechnungsgeschwindigkeit von 2-4 Minuten den ASPECT-Score berechnet. Das entspricht einem akzeptablen Zeitfenster im Setting eines akuten großen Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation. In der Theorie ist RAPID ein optimales Mittel, um den ASPECT-Score in der Klinik zu standardisieren und dessen Genauigkeit zu verbessern. Die Ergebnisse zeigen, dass die vollautomatisierte Software dies auch in der Praxis umsetzt. Sie bestimmt den ASPECT-Score bei Patienten mit einem akuten großen Mediaverschluss mit einer größeren Übereinstimmung zum Goldstandard ($k = 0.92$) als ein erfahrener Neuroradiologe. Die Software zeigte eine nahezu vollständige Übereinstimmung mit dem zuvor ermittelten Goldstandard, welcher anhand von Daten aus multimodaler Bildgebung bestimmt wurde und auch die Verlaufsbildgebung berücksichtigt. Insbesondere auffällig ist die Zeitabhängigkeit der Genauigkeit der Übereinstimmung. Innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn hatten sowohl die Neuroradiologen als auch RAPID eine schlechte Übereinstimmung mit dem Goldstandard ($k = 0.12-0.19$). Das kann daran liegen, dass Veränderungen im Sinne von Infarktzeichen innerhalb der ersten Stunde subtil oder überhaupt nicht vorhanden sind. Allerdings zeigte die Software eine Stunde nach

Infarktbeginn eine sehr hohe Übereinstimmung mit dem Goldstandard ($k = 0.78$), während die Neuroradiologen immer noch eine lediglich niedrige bis befriedigende Übereinstimmung erzielten ($k = 0.27-0.36$). Erst bei Patienten, deren Symptombeginn mehr als vier Stunden zurücklag, erzielten die Neuroradiologen ähnliche Ergebnisse. Viele Patienten werden in der Klinik erst nach einem Zeitraum von vier Stunden vorstellig. Nichtsdestotrotz sind diese Ergebnisse insbesondere relevant für Patienten, die sich in einem früheren Zeitraum vorstellen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Software und bei strikter Befolgung der Leitlinien wären sieben Patienten von der Thrombektomie ausgeschlossen worden. Fünf von diesen Patienten wurden nach einem Zeitraum von vier Stunden nach Symptombeginn vorstellig. Ein Patient stellte sich nach ein bis zwei Stunden nach Symptombeginn vor und ein anderer zwei bis drei Stunden, nachdem die ersten Symptome aufgetreten waren.

Die Tatsache, dass die Software insbesondere in frühen Zeitfenstern besser abschneidet, lässt sich damit erklären, dass subtile Veränderungen von der Software detektiert werden konnten, jedoch, ohne die Kenntnis und den direkten Vergleich zur Verlaufsbildgebung, nicht oder weniger gut vom menschlichen Auge. Je länger die Zeit bis zur Bildgebung und je klarer also die Infarktdemarkation, desto besser wurde auch die Performance der Neuroradiologen. Das zeigt sich in der Korrelation zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis Bildgebung und der Genauigkeit der ASPECTS-Bestimmung. Dieser Zusammenhang wurde, wie in Kapitel 2.9 beschrieben, auch schon in der Literatur gezeigt (Bal et al. 2015, Jones et al. 1981, Gao et al. 2017).

In Kohorte 2 war die Analyse der Software einem der Neuroradiologen überlegen und relativ identisch mit der des zweiten Neuroradiologen. Alles in allem war die Analyse der Software in Kohorte 2 etwas schlechter ($k = 0.6$) als in Kohorte 1. Das kann sich dadurch erklären, dass insgesamt die Wahrscheinlichkeit, einen Infarkt zu erkennen, bei Patienten, die lediglich einen klinischen Verdacht auf einen Schlaganfall haben, dramatisch sinkt. Im Vergleich dazu ist die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu entdecken, bei Patienten mit einem klinisch gesicherten Schlaganfall viel höher. Die Mehrheit dieser Patienten in Kohorte 2 zeigte eine normale oder fast normale Bildgebung. Trotz der niedrigen Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu entdecken, hatten sieben Patienten aus Kohorte 2 mit der Software einen ASPECT-Score von 7 oder weniger; bei drei von den 7 war das Ergebnis am wahrscheinlichsten auf eine Schwellung aufgrund eines Anfalls zurückzuführen, zwei zeigten eine substantielle

Demarkierung in der Verlaufsbildgebung mittels MRT ohne Zeichen eines großen Gefäßverschlusses in der initialen Bildgebung (wahrscheinlich ein Hinweis auf spontane Auflösung des Blutgerinnsels) und zwei der Patienten hatten diffuse aber subtile Leukenzephalopathie. Dies verdeutlicht, dass bei der Nutzung der Software Vorsicht geboten ist, denn im Grunde unterscheidet sie lediglich etwas genauer als das menschliche Auge Unterschiede in den Hounsfield-Einheiten und berechnet daraus den ASPECT-Score. Jedoch wurde der ASPECT-Score nicht als Screening-Tool entwickelt, sondern als Mittel, um das Ausmaß eines Infarktes mit klinisch eindeutigem Schlaganfall zu bestimmen, um eine Entscheidung für oder gegen eine Thrombolyse oder endovaskuläre Reperfusionstherapie zu treffen. Trotzdem ist der ASPECT-Score auch in der Erstellung einer Diagnose eines Schlaganfalls von Bedeutung. Reidler et al. zeigten sogar, dass eine Demarkation im nativen CT das Korrelat des Infarktkerns in der CT-Perfusion beim Schlaganfall darstellt (Reidler et al. 2019). Dabei sollte die Software allerdings allenfalls unterstützend und ergänzend hinzugezogen werden.

Darüber, ob nun ein ASPECT-Score von 5 als Cut-Off-Wert als Grundlage für oder gegen eine Reperfusionstherapie geeignet ist, und ob darüber tatsächlich eine aussagekräftige Prognose über den Benefit durch die Therapie gemacht werden kann, gibt es viele kontroverse Meinungen. Einige Zentren therapieren schon jetzt regelmäßig Patienten mit niedrigeren Werten. Einige aktuell fortlaufende, randomisierte Studien befassen sich mit diesem Thema, wie zum Beispiel TESLA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03805308), TENSION (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03094715), LASTE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03811769) und SELECT 2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03876457). Vor allem scheint auch das Befallsmuster von großer Bedeutung zu sein, denn die weiße und die graue Substanz weisen eine unterschiedliche Vulnerabilität gegenüber Ischämie auf. So konnten Kleine et al. zeigen, dass die weiße Substanz, aufgrund ihrer niedrigeren Vulnerabilität gegenüber Ischämie als der der grauen Substanz, selbst nach einigen Stunden noch gerettet werden kann und dass deren Erhalt insgesamt mit einer besseren neurologischen Regeneration einhergeht, die Rate der malignen Schwellungen niedriger ist und die Mortalität reduziert ist (Kleine et al. 2017). Diese Differenzierung stellt also möglicherweise einen weiteren wichtigen Faktor in der Therapieentscheidung dar und sollte evtl. auch im ASPECT-Score berücksichtigt werden. Auch die Verschlusslokalisierung stellt einen wichtigen Faktor dar, da sie, angegeben als „Distance to thrombus“, einen unabhängigen Prädiktor für den Befall der Basalganglien

darstellt und somit entscheidend für den Verlauf ist (Friedrich et al. 2016). Gleichzeitig können distale und proximale Verschlusslokalisationen jedoch potenziell einen gleichen oder ähnlichen ASPECT-Score haben, obwohl sie jeweils signifikant unterschiedliche Prognosen haben (Menon et al. 2011). Der ASPECT-Score ist also vor allem allein betrachtet kein unfehlbares Mittel zur Prognoseeinschätzung in der Schlaganfalltherapie. Trotzdem ist er aufgrund seiner schnellen und einfachen Akquisition einer der wichtigsten prognostischen Faktoren und Entscheidungskriterien für die Therapie, und unabhängig von den Ergebnissen dieser Studien ist es von großem Vorteil ein automatisiertes System zu haben, welches die Genauigkeit des ASPECT-Scores verbessert und gleichzeitig standardisierte Ergebnisse liefert, die keiner Variabilität zwischen verschiedenen Ratern unterliegt.

Allerdings gibt es auch potenzielle Fehlerquellen bei der Nutzung von automatisierten Softwares wie RAPID ASPECTS. Die ASPECTS-Software wurde nicht entwickelt, um den Radiologen zu ersetzen, sondern um einen erfahrenen Neuroradiologen oder Schlaganfall-Neurologen in der Erkennung und Bestimmung des ASPECT-Scores zu ergänzen und zu unterstützen. Dieser wiederum soll die Software und ihre Ergebnisse hinsichtlich möglicher Artefakte oder technischer Probleme überprüfen, die möglicherweise zu einer Über- oder Unterschätzung des eigentlichen ASPECT-Scores führen.

Eine mögliche Limitation der Studie ist, dass sowohl der Goldstandard als auch die verblindete Analyse des ASPECTS von den gleichen Neuroradiologen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt wurden. Allerdings war dies so beabsichtigt und sollte verhindern, dass durch weitere „Reader“ eine vermehrte Variation zu der zuvor gut definierten Variabilität zwischen den beiden Neuroradiologen hinzukommt. Die Übereinstimmungsrate zwischen den Neuroradiologen und dem Goldstandard wäre möglicherweise geringer ausgefallen, wenn andere Neuroradiologen den Goldstandard bestimmt hätten. Um einen möglichen Einfluss der beiden Analysen aufeinander zu verhindern, wurde ein möglichst großer Zeitraum von sechs Wochen gewählt, damit sich die Neuroradiologen nicht an den Originalbefund erinnern.

Eine weitere mögliche Limitation dieser Studie ist, dass keine externe Selektion der Bilddaten durchgeführt wurde. Allerdings ist diese Limitation wahrscheinlich minimal, weil alle aufeinanderfolgenden Patienten in der Studienperiode eingeschlossen wurden, deren Bildgebung entsprechend den Einschlusskriterien vorhanden und auswertbar war. Die Kenntnis über die betroffene Hemisphäre und darüber, dass ein großer Gefäßverschluss vorhanden war,

könnte den Neuroradiologen für die Kohorte 1 der Software gegenüber einen Vorteil verschafft haben. Allerdings sind die Kenntnisse über diese Daten typischerweise auch im klinischen Setting gegeben.

Die Ergebnisse der ASPECT-Scores weisen keine große Streuung auf, statistisch betrachtet liegen sie in einem relativ engen Interquartilbereich (siehe Appendix Tabelle 2). In einer breiteren, möglicherweise inhomogeneren Patientenpopulation, bzw. in einer Patientenpopulation, in der die Ergebnisse der ASPECT-Scores in einem weiteren Interquartilbereich liegen, würden die Korrelationen vermutlich etwas unterschiedlicher ausfallen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass die Bestimmung eines „perfekten“ Goldstandard-ASPECT-Scores nicht möglich ist. Es gibt keine Bildgebungsmodalität, anhand welcher eine definitive Identifikation der Regionen, die früh von einem Schlaganfall betroffen sind, möglich ist. Um den bestmöglichen Score zu erreichen, wurden alle vorhandenen Informationen, einschließlich der Verlaufsbildgebung und der multimodalen Bildgebung, die in der Akutphase akquiriert wurden, analysiert und evaluiert. Letztere beinhaltet Perfusionstomographie und CT-Angiographie. Die Verlaufsbildgebung beinhaltet ein MRT drei Tage nach der mechanischen Thrombektomie-Therapie.

Obwohl sich eine erfolgreiche Rekanalisation stark auf die Entwicklung der Infarktläsion auswirkt, lässt sich dennoch annehmen, dass die Verlaufsbildgebung, also das MRT, die Genauigkeit der Bestimmung des Goldstandards verbessert. Denn dadurch können Regionen, die sich zu einem Infarkt entwickeln, in der CT-Bildgebung der Akutphase genauer hinterfragt und auf subtilere Unterschiede untersucht werden.

Limitierend war außerdem, dass ungefähr 22% (22 von 100 in Kohorte 1, 10 von 52 in Kohorte 2) der Daten aus der CT-Bildgebung anhand der RAPID ASPECTS Software nicht ausgewertet werden konnten. Das lag zum einen daran, dass in der Bildgebung oft das Blickfeld zu klein war, um eine Reichweite von 13 cm zu erlangen, die von der Software zur Bildanalyse vorausgesetzt wird. Zum anderen war bei anderen Bildern der Grund dafür, dass sie nicht ausgewertet werden konnten, unklar. Hingegen konnten von den Neuroradiologen nur 3 Datensets nicht ausgewertet werden. Das weist darauf hin, dass menschliche Experten im Vergleich zur Software deutlich flexibler in der Interpretation von nicht standardisierten Bildern sind. Das wiederum bedeutet für die Nutzung RAPID ASPECTS, dass alle Ergebnisse

immer einer gründlichen Überprüfung vonseiten eines erfahrenen Neuroradiologen bzw. Schlaganfall-Neurologen bedürfen, bevor über das weitere Therapieverfahren entschieden wird. Nur in der Kombination können sich die Vorteile beider Verfahren ergänzen und die Nachteile limitiert werden.

Andere Studien haben sich ebenfalls bereits mit automatisierten Softwares auseinandergesetzt. So haben beispielsweise Nagel et al. die Software Brainomix (e-ASPECTS) genauer untersucht und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Software-Analyse der von erfahrenen Neuroradiologen statistisch nicht unterlegen ist (Nagel et al. 2017). Eine Überlegenheit konnten sie allerdings nicht zeigen.

Auch Guberina et al. haben die Software Brainomix (e-ASPECTS) untersucht. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass die Software lediglich unter vorbestehenden normalen Parenchymbedingungen zusätzliche valide Daten liefern konnte, wohingegen unter vorbestehenden Parenchymveränderungen die Software eine deutlich schlechtere Übereinstimmung mit der Referenz zeigte. Insgesamt hat die Software im akuten Schlaganfallsetting eine schlechtere Übereinstimmung erreicht als die drei Neuroradiologen (Interrater Vergleich: Software: 0,59 vs. Neuroradiologen: 0,71, 0,76 und 0,80). Die Studie ist deutlich anders aufgebaut. So wird hier beispielsweise das Patientenkollektiv aufgeteilt in Patienten mit normalem Hirnparenchym und vorbestehenden Parenchymveränderungen durch Leukenzephalopathie, alte Infarkte oder atypische Veränderungen, beispielsweise durch MS, nach Aneurysma-Coiling oder Metastektomie und sonstiger Veränderungen. Auch in der Akquisition des Goldstandards sind Gruberina et al. in ihrer Studie anders vorgegangen. Dieser wurde hier allein durch einen unabhängigen erfahrenen Neuroradiologen bestimmt, und zwar lediglich anhand der Verlaufsbildgebung mittels CT und der Patientengeschichte. Eine zeitliche Unterteilung der Übereinstimmungsraten hat hier nicht stattgefunden (Guberina et al. 2018).

Im Laufe der Zeit folgten weitere Analysen. So kamen Albers et al. 2019 zu einem ähnlichen Ergebnis, was die Überlegenheit der RAPID-ASPECTS Software betrifft. Allerdings wurde hier ein schwerer betroffenes Patientenkollektiv untersucht mit großen hemisphärischen Infarkten zwischen 82-300 ml im diffusionsgewichteten MRT (DWI-MRT). Letzteres wurde als Goldstandard definiert und mit den CT-Analysen von 4 erfahrenen Neuroradiologen vs. RAPID-ASPECTS verglichen. Der Mediane CT-ASPECTS der Neuroradiologen lag bei 5, während der RAPID-ASCPECTS und der DWI-ASPECTS jeweils bei 3 lagen. Und auch für

den dichotomisierten ASPECT-Score zeigte die Software eine bessere Übereinstimmung (Albers et al. 2019). Hiermit konnten sie nicht nur auch eine bessere Verlässlichkeit der Software bei größeren Infarkten konstatieren, sondern auch eine Tendenz zur Unterschätzung des frühen Infarktausmaßes durch Kliniker.

Hoelter et al. konnten kürzlich in einem Vergleich der drei auf dem Markt führenden Softwares Brainomix, Frontier V2, und RAPID eine überzeugende Übereinstimmung, sowohl untereinander als auch mit dem Expertenkonsensus, zwischen allen Softwares feststellen. Die höchste Korrelation mit dem Expertenkonsensus (definiert anhand der Ausgangsbildgebung mittels nativem CT, CTA und CTP durch 3 erfahrene Neuroradiologen) erzielte hierbei Brainomix (Hoelter et al. 2020).

Der ASPECT-Score selbst hat Limitationen. Er ist nur für die vordere Strombahn anwendbar, er fällt gegebenenfalls ähnlich aus bei proximalen und distalen Verschlüssen, er kann nicht zwischen Infarktkern und Penumbra unterscheiden, berücksichtigt nicht die Kollateralversorgung und er ist stark abhängig von der Zeit. Er kann falsch hoch oder niedrig ausfallen durch alte Infarkte, Neigungs- und Knochenartefakte und vorbestehende Parenchymveränderungen wie beispielsweise Leukenzephalopathie oder sonstige Veränderungen. Dennoch ist er der am weitesten verbreitete prognostische Faktor in der Schlaganfalltherapie. Insbesondere unter weniger erfahrenen Neuroradiologen, Schlaganfall-Neurologen und Radiologen, die im Vergleich zu erfahrenen Neuroradiologen schlechter in der Erkennung von frühen Infarktzeichen abschneiden (Wardlaw et al. 2007), scheint die Software hier also eine sehr gute Unterstützung zu sein, ganz besonders, wenn es um Grenzfälle geht. Das zeigen auch Delio et al., in deren Studie „Nicht-Neuroradiologen“ oder weniger erfahrene Neuroradiologen mithilfe der Software ähnliche Scores erzielen konnten wie erfahrene Neuroradiologen (Delio et al. 2021). Auch Li et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Software Frontier die Performance von nicht-erfahrenen Radiologen deutlich verbessert (Li et al. 2020). Aber auch für erfahrene Neuroradiologen stellt er eine große Hilfe dar, denn er schneidet nicht nur im früheren Zeitfenster (< 4 Stunden) besser ab, sondern er schafft gleichzeitig eine einheitlichere Evaluation des ASPECT-Scores, die die Intra- und Interraterübereinstimmung verbessert und auf Basis derer bessere Vergleiche gezogen und Richtlinien etabliert werden können.

7 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass der anhand der Software RAPID ASPECTS ermittelte Alberta Stroke Program Early CT Score bei Patienten, die als potenzielle Kandidaten für die mechanische Rekanalisation infrage kommen, deutlich besser mit dem Goldstandard übereinstimmt als der durch einen erfahrenen Neuroradiologen ermittelte Score. Insbesondere gilt das für Patienten, die sich in einem Zeitfenster zwischen 1 und 4 Stunden nach Symptombeginn vorstellen.

Trotz allem sollten die technischen Limitierungen und die potenziellen Artefakte der Software bei der Therapieentscheidungsfindung bedacht und berücksichtigt werden, indem eine Bildanalyse immer auch zusätzlich vonseiten eines erfahrenen Arztes aus der Neuroradiologie oder der Neurologie stattfinden sollte.

Inwieweit die Software auch bei vorbestehenden Parenchymveränderungen durch Machine Learning-Algorithmen von erfahrenen Neuroradiologen und Schlaganfall-Neurologen in Zukunft noch lernen kann, wird sich zeigen.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Arterielle Blutversorgung des Gehirns).....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 2: 3-Kompartiment-Modell der akuten zerebralen Ischämie.</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 3: Frühe Infarktzeichen in der CT bei akutem Verschluss der linken A. cerebri media.</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 4: ASPECTS-Regionen.</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 5: RAPID ASPECTS anhand eines Patienten mit akutem Mediainfarkt links.</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 6: Patientenselektion und Aus- und Einschlussanalyse.</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 7: Korrelation zwischen dem Goldstandard (ASPECTS ground truth) und der Genauigkeit der Übereinstimmung der Neuroradiologen (Reader 1 und 2) und der Software.</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 8: Übereinstimmungsrate des ASPECTS mit dem Goldstandard zwischen den Neuroradiologen (Reader 1 und 2) und der vollautomatisierten Software basierend in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung.</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 9: A und B: axiale CT Bildgebung, C: axiale diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI) eines 61-jährigen Mannes mit rechtshemisphärischem Schlaganfall aufgrund eines M1-Segmentverschlusses der A. cerebri Media.</i>	<i>36</i>

8.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Modifizierte Ranking Skala</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2: Patienten-Charakteristika Kohorte 1</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 3: Patienten-Charakteristika Kohorte 2</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 4: Square weighted Kappa-Werte zur Bestimmung der Interrater-Übereinstimmung bei der ASPECTS-Analyse, Kohorte 1 und 2</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 5: Zeitabhängigkeit der Übereinstimmungsrate des ASPECT-Scores von Neuroradiologen und Software mit dem Goldstandard anhand des square weighted kappa</i>	<i>34</i>

Literaturverzeichnis

- Albers, G. W., M. P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J. P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R. A. McTaggart, M. T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S. E. Kasner, S. A. Ansari, S. D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J. J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, R. Bammer, P. W. Lavori, J. P. Broderick, and M. G. Lansberg. 2018. "Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging." *N Engl J Med* 378 (8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
- Albers, G. W., V. N. Thijs, L. Wechsler, S. Kemp, G. Schlaug, E. Skalabrin, R. Bammer, W. Kakuda, M. G. Lansberg, A. Shuaib, W. Coplin, S. Hamilton, M. Moseley, and M. P. Marks. 2006. "Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study." *Ann Neurol* 60 (5):508-17. doi: 10.1002/ana.20976.
- Albers, G. W., M. J. Wald, M. Mlynash, J. Endres, R. Bammer, M. Straka, A. Maier, H. E. Hinson, K. N. Sheth, W. Taylor Kimberly, and B. J. Molyneaux. 2019. "Automated Calculation of Alberta Stroke Program Early CT Score: Validation in Patients With Large Hemispheric Infarct." *Stroke* 50 (11):3277-3279. doi: 10.1161/strokeaha.119.026430.
- Aygun, N., and T. J. Masaryk. 2002. "Diagnostic imaging for intracerebral hemorrhage." *Neurosurg Clin N Am* 13 (3):313-34, vi.
- Bal, S., R. Bhatia, B. K. Menon, N. Shobha, V. Puetz, I. Dzialowski, J. Modi, M. Goyal, M. D. Hill, E. E. Smith, and A. M. Demchuk. 2015. "Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke." *Int J Stroke* 10 (1):55-60. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00859.x.
- Barber, P. A., A. M. Demchuk, J. Zhang, and A. M. Buchan. 2000. "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* 355 (9216):1670-4.
- Bendszus, M., A. Berlis, A. Dörfler, F. Dorn, B. Ertl-Wagner, M. Forsting, S. Hähnel, S. Heiland, M. Henze, O. Jansen, M. Mull, R. Stingele, M. Tietke, R. von Kummer, and C. Zimmer. 2008. "Neuroradiologie." In Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-134415>.
- Berkhemer, O. A., P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. van den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer, M. A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. A. van Oostayen, G. J. Lycklama a Nijeholt, J. Boiten, P. A. Brouwer, B. J. Emmer, S. F. de Bruijn, L. C. van Dijk, L. J. Kappelle, R. H. Lo, E. J. van Dijk, J. de Vries, P. L. de Kort, W. J. van Rooij, J. S. van den Berg, B. A. van Hasselt, L. A. Aerden, R. J. Dallinga, M. C. Visser, J. C. Bot, P. C. Vroomen, O. Eshghi, T. H. Schreuder, R. J. Heijboer, K. Keizer, A. V. Tielbeek, H. M. den Hertog, D. G. Gerrits, R. M. van den Berg-Vos, G. B. Karas, E. W. Steyerberg, H. Z. Flach, H. A. Marquering, M. E. Sprengers, S. F. Jenniskens, L. F. Beenen, R. van den Berg, P. J.

- Koudstaal, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, A. van der Lugt, R. J. van Oostenbrugge, C. B. Majoie, D. W. Dippel, and Mr Clean Investigators. 2015. "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke." *N Engl J Med* 372 (1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
- Bilgic, A. B., R. Gocmen, E. M. Arsava, and M. A. Topcuoglu. 2020. "The Effect of Clot Volume and Permeability on Response to Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29 (2):104541. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104541.
- Broderick, J. P., Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, S. D. Yeatts, P. Khatri, M. D. Hill, E. C. Jauch, T. G. Jovin, B. Yan, F. L. Silver, R. von Kummer, C. A. Molina, B. M. Demaerschalk, R. Budzik, W. M. Clark, O. O. Zaidat, T. W. Malisch, M. Goyal, W. J. Schonewille, M. Mazighi, S. T. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K. J. Ryckborst, L. S. Janis, R. H. Martin, L. D. Foster, and T. A. Tomsick. 2013. "Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke." *N Engl J Med* 368 (10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
- Busch, M. A., A. Schienkiewitz, E. Nowossadeck, and A. Gosswald. 2013. "[Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (5-6):656-60. doi: 10.1007/s00103-012-1659-0.
- Butcher, K. S., S. B. Lee, M. W. Parsons, L. Allport, J. Fink, B. Tress, G. Donnan, and S. M. Davis. 2007. "Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke." *Stroke* 38 (3):941-7. doi: 10.1161/01.STR.0000258099.69995.b6.
- Campbell, B. C., P. J. Mitchell, T. J. Kleinig, H. M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. J. Dowling, M. W. Parsons, T. J. Oxley, T. Y. Wu, M. Brooks, M. A. Simpson, F. Miteff, C. R. Levi, M. Krause, T. J. Harrington, K. C. Faulder, B. S. Steinfort, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P. A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T. G. Phan, W. Chong, R. V. Chandra, C. F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P. M. Desmond, G. A. Donnan, and S. M. Davis. 2015. "Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection." *N Engl J Med* 372 (11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
- Campbell, Bruce C.V., Nawaf Yassi, Henry Ma, Gagan Sharma, Simon Salinas, Leonid Churilov, Atte Meretoja, Mark W. Parsons, Patricia M. Desmond, Maarten G. Lansberg, Geoffrey A. Donnan, and Stephen M. Davis. 2015. "Imaging Selection in Ischemic Stroke: Feasibility of Automated CT-Perfusion Analysis." *Stroke* 46 (1):51-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.12381.
- Choi, J. H., S. H. Im, K. J. Lee, J. S. Koo, B. S. Kim, and Y. S. Shin. 2018. "Comparison of Outcomes After Mechanical Thrombectomy Alone or Combined with Intravenous Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy for Patients with Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion." *World Neurosurg* 114:e165-e172. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.126.

- Collaborators, GBD 2015 Mortality and Causes of Death. 2016. "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *Lancet* 388 (10053):1459-1544. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
- Crichton, S. L., B. D. Bray, C. McKeivitt, A. G. Rudd, and C. D. Wolfe. 2016. "Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 (10):1091-8. doi: 10.1136/jnnp-2016-313361.
- DALYs, G. B. D., and Hale Collaborators. 2016. "Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *Lancet* 388 (10053):1603-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
- de Los Rios la Rosa, F., J. Khoury, B. M. Kissela, M. L. Flaherty, K. Alwell, C. J. Moomaw, P. Khatri, O. Adeoye, D. Woo, S. Ferioli, and D. O. Kleindorfer. 2012. "Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial." *Stroke* 43 (6):1591-5. doi: 10.1161/strokeaha.111.645986.
- Delio, Philip R., Matthew L. Wong, Jenny P. Tsai, H. E. Hinson, John McMenamy, Thang Q. Le, Divya Prabhu, Barry S. Mann, Karen Copeland, Keith Kwok, Hafez Haerian, Maarten J. Lansberg, and Jeremy J. Heit. 2021. "Assistance from Automated ASPECTS Software Improves Reader Performance." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30 (7). doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105829.
- Diederichs, Claudia, Kristin Mühlenbruch, Hans-Otto Lincke, Peter U. Heuschmann, Martin A. Ritter, and Klaus Berger. 2011. "Predictors of dependency on nursing care after stroke: results from the Dortmund and Münster stroke registry." *Deutsches Arzteblatt international* 108 (36):592-599. doi: 10.3238/arztebl.2011.0592.
- Dippel, D. W., M. Du Ry van Beest Holle, F. van Kooten, and P. J. Koudstaal. 2000. "The validity and reliability of signs of early infarction on CT in acute ischaemic stroke." *Neuroradiology* 42 (9):629-33.
- Dzialowski, I., E. Klotz, S. Goericke, A. Doerfler, M. Forsting, and R. von Kummer. 2007. "Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats." *Radiology* 243 (3):720-6. doi: 10.1148/radiol.2432060137.
- Dzialowski, I., J. Weber, A. Doerfler, M. Forsting, and R. von Kummer. 2004. "Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT." *J Neuroimaging* 14 (1):42-8.
- Elias A. Giraldo, MD, MS, California University of Science and Medicine School of Medicine. 2017. "Übersicht zum Schlaganfall." <https://www.msmanuals.com/de/profi/neurologische-krankheiten/apoplex/%C3%BCbersicht-zum-schlaganfall>.

- Emberson, J., K. R. Lees, P. Lyden, L. Blackwell, G. Albers, E. Bluhmki, T. Brott, G. Cohen, S. Davis, G. Donnan, J. Grotta, G. Howard, M. Kaste, M. Koga, R. von Kummer, M. Lansberg, R. I. Lindley, G. Murray, J. M. Olivot, M. Parsons, B. Tilley, D. Toni, K. Toyoda, N. Wahlgren, J. Wardlaw, W. Whiteley, G. J. del Zoppo, C. Baigent, P. Sandercock, and W. Hacke. 2014. "Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials." *Lancet* 384 (9958):1929-35. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60584-5.
- Fang, M. C., D. M. Cutler, and A. B. Rosen. 2010. "Trends in thrombolytic use for ischemic stroke in the United States." *J Hosp Med* 5 (7):406-9. doi: 10.1002/jhm.689.
- Farzin, B., R. Fahed, F. Guilbert, A. Y. Poppe, N. Daneault, A. P. Durocher, S. Lanthier, H. Boudjani, N. N. Khoury, D. Roy, A. Weill, J. C. Gentic, A. L. Batista, L. Letourneau-Guillon, F. Bergeron, M. A. Henry, T. E. Darsaut, and J. Raymond. 2016. "Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement." *Neurology* 87 (3):249-56. doi: 10.1212/wnl.0000000000002860.
- Friedrich, B., D. Lobsien, C. Maegerlein, S. Wunderlich, C. Zimmer, J. Kaesmacher, and J. Kleine. 2016. "Distance to Thrombus in acute middle cerebral artery stroke predicts basal ganglia infarction after mechanical thrombectomy." *Oncotarget* 7 (52):85813-85818. doi: 10.18632/oncotarget.13280.
- Gao, Jian, Mark W. Parsons, Hiroyuki Kawano, Christopher R. Levi, Tiffany-Jane Evans, Longting Lin, and Andrew Bivard. 2017. "Visibility of CT Early Ischemic Change Is Significantly Associated with Time from Stroke Onset to Baseline Scan beyond the First 3 Hours of Stroke Onset." *Journal of stroke* 19 (3):340-346. doi: 10.5853/jos.2016.01424.
- Goebel, J., E. Stenzel, N. Guberina, I. Wanke, M. Koehrmann, C. Kleinschnitz, L. Umutlu, M. Forsting, C. Moeninghoff, and A. Radbruch. 2018. "Automated ASPECT rating: comparison between the Frontier ASPECT Score software and the Brainomix software." *Neuroradiology* 60 (12):1267-1272. doi: 10.1007/s00234-018-2098-x.
- Goyal, M., A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota, D. Dowlathahi, D. F. Frei, N. R. Kamal, W. J. Montanera, A. Y. Poppe, K. J. Ryckborst, F. L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Y. Bang, B. W. Baxter, P. A. Burns, H. Choe, J. H. Heo, C. A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J. L. Mandzia, J. Shankar, S. I. Sohn, R. H. Swartz, P. A. Barber, S. B. Coutts, E. E. Smith, W. F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A. P. Mitha, J. H. Wong, M. W. Lowerison, T. T. Sajobi, and M. D. Hill. 2015. "Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke." *N Engl J Med* 372 (11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
- Goyal, M., B. K. Menon, W. H. van Zwam, D. W. Dippel, P. J. Mitchell, A. M. Demchuk, A. Davalos, C. B. Majoie, A. van der Lugt, M. A. de Miquel, G. A. Donnan, Y. B. Roos, A. Bonafe, R. Jahan, H. C. Diener, L. A. van den Berg, E. I. Levy, O. A. Berkhemer, V. M. Pereira, J. Rempel, M. Millan, S. M. Davis, D. Roy, J. Thornton, L. S. Roman, M. Ribo, D. Beumer, B. Stouch, S. Brown, B. C. Campbell, R. J. van Oostenbrugge, J. L. Saver, M. D. Hill, and T. G. Jovin. 2016. "Endovascular thrombectomy after large-

- vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials." *Lancet* 387 (10029):1723-31. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00163-x.
- Greten H., Rinninger F., Greten T. . 2010. *Innere Medizin*. Edited by Bernd Pötzsch Gert Müller-Berghaus. Vol. 13. Auflage, *Arterielle Thromboembolie*. Stuttgart: Thieme.
- Grotta, J. C., D. Chiu, M. Lu, S. Patel, S. R. Levine, B. C. Tilley, T. G. Brott, E. C. Haley, Jr., P. D. Lyden, R. Kothari, M. Frankel, C. A. Lewandowski, R. Libman, T. Kwiatkowski, J. P. Broderick, J. R. Marler, J. Corrigan, S. Huff, P. Mitsias, S. Talati, and D. Tanne. 1999. "Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy." *Stroke* 30 (8):1528-33.
- Group, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study. 1995. "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke." *N Engl J Med* 333 (24):1581-7. doi: 10.1056/nejm199512143332401.
- Guberina, N., U. Dietrich, A. Radbruch, J. Goebel, C. Deuschl, A. Ringelstein, M. Kohrmann, C. Kleinschnitz, M. Forsting, and C. Monninghoff. 2018. "Detection of early infarction signs with machine learning-based diagnosis by means of the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) in the clinical routine." *Neuroradiology* 60 (9):889-901. doi: 10.1007/s00234-018-2066-5.
- Günster, Christian, Joachim Klose, and Norbert Schmacke. 2011. *Schlaganfallversorgung in Deutschland. Inzidenz, Wiederaufnahme, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten., Versorgungsreport 2011*. Stuttgart: Schattauer.
- Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, and D. Toni. 2008. "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." *N Engl J Med* 359 (13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Hoelter, P., I. Muehlen, P. Goelitz, V. Beuscher, S. Schwab, and A. Doerfler. 2020. "Automated ASPECT scoring in acute ischemic stroke: comparison of three software tools." *Neuroradiology* 62 (10):1231-1238. doi: 10.1007/s00234-020-02439-3.
- Jones, T. H., R. B. Morawetz, R. M. Crowell, F. W. Marcoux, S. J. FitzGibbon, U. DeGirolami, and R. G. Ojemann. 1981. "Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys." *J Neurosurg* 54 (6):773-82. doi: 10.3171/jns.1981.54.6.0773.
- Jovin, T. G., A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. San Roman, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribo, M. Millan, X. Urra, P. Cardona, E. Lopez-Cancio, A. Tomasello, C. Castano, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Perez, M. Goyal, A. M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofre, and A. Davalos. 2015. "Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke." *N Engl J Med* 372 (24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
- Kashani, Nima. "ASPECT Score in Acute Stroke." Calgary Stroke Program, Last Modified 2018, accessed 13.11.2018. <http://www.aspectsinstroke.com>.
- Kim, J. T., B. H. Cho, K. H. Choi, M. S. Park, B. J. Kim, J. M. Park, K. Kang, S. J. Lee, J. G. Kim, J. K. Cha, D. H. Kim, H. W. Nah, T. H. Park, S. S. Park, K. B. Lee, J. Lee, K. S.

- Hong, Y. J. Cho, H. K. Park, B. C. Lee, K. H. Yu, M. S. Oh, D. E. Kim, W. S. Ryu, J. C. Choi, J. H. Kwon, W. J. Kim, D. I. Shin, M. J. Yeo, S. I. Sohn, J. H. Hong, J. S. Lee, J. Lee, H. J. Bae, and K. H. Cho. 2019. "Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography Angiography Based Selection for Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke." *Stroke* 50 (2):365-372. doi: 10.1161/strokeaha.118.023173.
- Kleindorfer, D., C. J. Lindsell, L. Brass, W. Koroshetz, and J. P. Broderick. 2008. "National US estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: ICD-9 codes substantially underestimate." *Stroke* 39 (3):924-8. doi: 10.1161/strokeaha.107.490375.
- Kleine, J. F., M. Kaesmacher, B. Wiestler, and J. Kaesmacher. 2017. "Tissue-Selective Salvage of the White Matter by Successful Endovascular Stroke Therapy." *Stroke* 48 (10):2776-2783. doi: 10.1161/strokeaha.117.017903.
- Kolominsky-Rabas, P. L., C. Sarti, P. U. Heuschmann, C. Graf, S. Siemonsen, B. Neundoerfer, A. Katalinic, E. Lang, K. G. Gassmann, and T. R. von Stockert. 1998. "A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months." *Stroke* 29 (12):2501-6.
- Lansberg, M. G., M. Straka, S. Kemp, M. Mlynash, L. R. Wechsler, T. G. Jovin, M. J. Wilder, H. L. Lutsep, T. J. Czartoski, R. A. Bernstein, C. W. Chang, S. Warach, F. Fazekas, M. Inoue, A. Tipirneni, S. A. Hamilton, G. Zaharchuk, M. P. Marks, R. Bammer, and G. W. Albers. 2012. "MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study." *Lancet Neurol* 11 (10):860-7. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70203-x.
- Li, L., Y. Chen, Y. Bao, X. Jia, Y. Wang, T. Zuo, and F. Zhu. 2020. "Comparison of the performance between Frontier ASPECTS software and different levels of radiologists on assessing CT examinations of acute ischaemic stroke patients." *Clin Radiol* 75 (5):358-365. doi: 10.1016/j.crad.2019.12.010.
- Lindsberg, P. J., and H. P. Mattle. 2006. "Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis." *Stroke* 37 (3):922-8. doi: 10.1161/01.STR.0000202582.29510.6b.
- Luengo-Fernandez, R., N. L. Paul, A. M. Gray, S. T. Pendlebury, L. M. Bull, S. J. Welch, F. C. Cuthbertson, P. M. Rothwell, and Study Oxford Vascular. 2013. "Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study." *Stroke* 44 (10):2854-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001584.
- Lum, C., M. E. Ahmed, S. Patro, R. Thornhill, M. Hogan, D. Iancu, H. Lesiuk, M. Dos Santos, and D. Dowlathshahi. 2014. "Computed tomographic angiography and cerebral blood volume can predict final infarct volume and outcome after recanalization." *Stroke* 45 (9):2683-8. doi: 10.1161/strokeaha.114.006163.
- Mattle, H. P., M. Arnold, P. J. Lindsberg, W. J. Schonewille, and G. Schroth. 2011. "Basilar artery occlusion." *Lancet Neurol* 10 (11):1002-14. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70229-0.

- Menon, B. K., F. S. Al-Ajlan, M. Najm, J. Puig, M. Castellanos, D. Dowlatshahi, A. Calleja, S. I. Sohn, S. H. Ahn, A. Poppe, R. Mikulik, N. Asdaghi, T. S. Field, A. Jin, T. Asil, J. M. Boulanger, E. E. Smith, S. B. Coutts, P. A. Barber, S. Bal, S. Subramanian, S. Mishra, A. Trivedi, S. Dey, M. Eesa, T. Sajobi, M. Goyal, M. D. Hill, and A. M. Demchuk. 2018. "Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke." *Jama* 320 (10):1017-1026. doi: 10.1001/jama.2018.12498.
- Menon, B. K., V. Puetz, P. Kochar, and A. M. Demchuk. 2011. "ASPECTS and other neuroimaging scores in the triage and prediction of outcome in acute stroke patients." *Neuroimaging Clin N Am* 21 (2):407-23, xii. doi: 10.1016/j.nic.2011.01.007.
- Minnerup, J., G. Broocks, J. Kalkoffen, S. Langner, M. Knauth, M. N. Psychogios, H. Wersching, A. Teuber, W. Heindel, B. Eckert, H. Wiendl, P. Schramm, J. Fiehler, and A. Kemmling. 2016. "Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies patients within 4.5 hours of stroke onset: A multicenter observational study." *Ann Neurol* 80 (6):924-934. doi: 10.1002/ana.24818.
- Mishra, S. M., J. Dykeman, T. T. Sajobi, A. Trivedi, M. Almekhlafi, S. I. Sohn, S. Bal, E. Qazi, A. Calleja, M. Eesa, M. Goyal, A. M. Demchuk, and B. K. Menon. 2014. "Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics." *AJNR Am J Neuroradiol* 35 (12):2265-72. doi: 10.3174/ajnr.A4048.
- Mozaffarian, D., E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. de Ferranti, J. P. Despres, H. J. Fullerton, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, S. Liu, R. H. Mackey, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, 3rd, C. S. Moy, P. Muntner, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D. K. Pandey, M. J. Reeves, C. J. Rodriguez, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, J. Z. Willey, D. Woo, R. W. Yeh, and M. B. Turner. 2015. "Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 131 (4):e29-322. doi: 10.1161/cir.000000000000152.
- Muir, K. W., J. Baird-Gunning, L. Walker, T. Baird, M. McCormick, and S. B. Coutts. 2007. "Can the ischemic penumbra be identified on noncontrast CT of acute stroke?" *Stroke* 38 (9):2485-90. doi: 10.1161/strokeaha.107.484592.
- Nagel, S., D. Sinha, D. Day, W. Reith, R. Chapot, P. Papanagiotou, E. A. Warburton, P. Guyler, S. Tysoe, K. Fassbender, S. Walter, M. Essig, J. Heidenrich, A. A. Konstas, M. Harrison, M. Papadakis, E. Greveson, O. Joly, S. Gerry, H. Maguire, C. Roffe, J. Hampton-Till, A. M. Buchan, and I. Q. Grunwald. 2017. "e-ASPECTS software is non-inferior to neuroradiologists in applying the ASPECT score to computed tomography scans of acute ischemic stroke patients." *Int J Stroke* 12 (6):615-622. doi: 10.1177/1747493016681020.
- National-Stroke-Association. "National Stroke Association. Hope after Stroke." Last Modified 2018, accessed 07.11.2018. <http://www.stroke.org/we-can-help/stroke-survivors/just-experienced-stroke/rehab>.

- Naylor, J., L. Churilov, Z. Chen, M. Koome, N. Rane, and B. C. V. Campbell. 2017. "Reliability, Reproducibility and Prognostic Accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score on CT Perfusion and Non-Contrast CT in Hyperacute Stroke." *Cerebrovasc Dis* 44 (3-4):195-202. doi: 10.1159/000479707.
- Naylor, J., L. Churilov, N. Rane, Z. Chen, B. C. V. Campbell, and B. Yan. 2017. "Reliability and Utility of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in Hyperacute Stroke." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26 (11):2547-2552. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.042.
- Nogueira, R. G., A. P. Jadhav, D. C. Haussen, A. Bonafe, R. F. Budzik, P. Bhuva, D. R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R. A. Hanel, C. A. Sila, A. E. Hassan, M. Millan, E. I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J. D. English, Q. A. Shah, F. L. Silver, V. M. Pereira, B. P. Mehta, B. W. Baxter, M. G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F. R. Hellinger, L. Feng, J. F. Kirmani, D. K. Lopes, B. T. Jankowitz, M. R. Frankel, V. Costalat, N. A. Vora, A. J. Yoo, A. M. Malik, A. J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J. M. Olivot, W. G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R. J. Lewis, W. S. Smith, D. S. Liebeskind, J. L. Saver, and T. G. Jovin. 2018. "Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct." *N Engl J Med* 378 (1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
- Ovbiagele, B., L. B. Goldstein, R. T. Higashida, V. J. Howard, S. C. Johnston, O. A. Khavjou, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, S. Mohl, R. L. Sacco, J. L. Saver, and J. G. Trogon. 2013. "Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association." *Stroke* 44 (8):2361-75. doi: 10.1161/STR.0b013e31829734f2.
- Padroni, M., A. Bernardoni, C. Tamborino, G. Roversi, M. Borrelli, A. Saletti, A. De Vito, C. Azzini, L. Borgatti, O. Marcello, C. d'Esterre, S. Ceruti, I. Casetta, T. Y. Lee, and E. Fainardi. 2016. "Cerebral Blood Volume ASPECTS Is the Best Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective, Combined Semi-Quantitative and Quantitative Assessment." *PLoS One* 11 (1):e0147910. doi: 10.1371/journal.pone.0147910.
- Palm, F., C. Urbanek, S. Rose, F. Bugge, B. Bode, M. G. Hennerici, K. Schmieder, G. Inselmann, R. Reiter, R. Fleischer, K. O. Piplack, A. Safer, H. Becher, and A. J. Grau. 2010. "Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt)." *Stroke* 41 (9):1865-70. doi: 10.1161/strokeaha.110.592642.
- Plass, D., T. Vos, C. Hornberg, C. Scheidt-Nave, H. Zeeb, and A. Kramer. 2014. "Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study." *Dtsch Arztebl Int* 111 (38):629-38. doi: 10.3238/arztebl.2014.0629.
- Powers, W. J., C. P. Derdeyn, J. Biller, C. S. Coffey, B. L. Hoh, E. C. Jauch, K. C. Johnston, S. C. Johnston, A. A. Khalessi, C. S. Kidwell, J. F. Meschia, B. Ovbiagele, and D. R. Yavagal. 2015. "2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare

- Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 46 (10):3020-35. doi: 10.1161/str.0000000000000074.
- Powers, William J., Alejandro A. Rabinstein, Teri Ackerson, Opeolu M. Adeoye, Nicholas C. Bambakidis, Kyra Becker, José Biller, Michael Brown, Bart M. Demaerschalk, Brian Hoh, Edward C. Jauch, Chelsea S. Kidwell, Thabele M. Leslie-Mazwi, Bruce Ovbiagele, Phillip A. Scott, Kevin N. Sheth, Andrew M. Southerland, Deborah V. Summers, and David L. Tirschwell. 2019. "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 50 (12):e344-e418. doi: doi:10.1161/STR.0000000000000211.
- Psychogios, M. N., M. Knauth, R. Bshara, K. Schregel, I. Tsogkas, I. Papageorgiou, I. Maier, J. Liman, and D. Behme. 2017. "Computed tomography perfusion-based selection of endovascularly treated acute ischaemic stroke patients - Are there lessons to be learned from the pre-evidence era?" *Neuroradiol J* 30 (2):138-143. doi: 10.1177/1971400916689372.
- Puetz, V., I. Dzialowski, M. D. Hill, and A. M. Demchuk. 2009. "The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned?" *Int J Stroke* 4 (5):354-64. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x.
- Rajsic, S., H. Gothe, H. H. Borba, G. Sroczynski, J. Vujicic, T. Toell, and U. Siebert. 2018. "Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care." *Eur J Health Econ*. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0.
- Rapid AI, iSchemaView Inc. 2018. "Automatic Identification of ASPECTS Regions and Scores." Last Modified May 15, 2018. <https://www.rapidai.com/rapid-aspects>.
- Raza, S. A., and S. Rangaraju. 2018. "A Review of Pre-Intervention Prognostic Scores for Early Prognostication and Patient Selection in Endovascular Management of Large Vessel Occlusion Stroke." *Interv Neurol* 7 (3-4):171-181. doi: 10.1159/000486539.
- Reidler, P., K. M. Thierfelder, L. T. Rotkopf, M. P. Fabritius, D. Pühr-Westerheide, F. Dorn, N. D. Forkert, A. Kemmling, and W. G. Kunz. 2019. "Attenuation Changes in ASPECTS Regions: A Surrogate for CT Perfusion-based Ischemic Core in Acute Ischemic Stroke." *Radiology* 291 (2):451-458. doi: 10.1148/radiol.2019182041.
- Rieth, K. G., K. Fujiwara, G. Di Chiro, I. Klatzo, R. A. Brooks, G. S. Johnston, C. M. O'Connor, and L. G. Mitchell. 1980. "Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema." *Radiology* 135 (2):343-8. doi: 10.1148/radiology.135.2.6768102.
- Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al. 2021. "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie." *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. .
- Robert-Koch-Institut. 2015. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. edited by Gesundheitsministerium. Berlin: RKI.

- Saqqur, M., K. Uchino, A. M. Demchuk, C. A. Molina, Z. Garami, S. Calleja, N. Akhtar, F. O. Orouk, A. Salam, A. Shuaib, and A. V. Alexandrov. 2007. "Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke." *Stroke* 38 (3):948-54. doi: 10.1161/01.STR.0000257304.21967.ba.
- Saver, J. L. 2006. "Time is brain--quantified." *Stroke* 37 (1):263-6. doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- Saver, J. L., M. Goyal, A. Bonafe, H. C. Diener, E. I. Levy, V. M. Pereira, G. W. Albers, C. Cognard, D. J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T. G. Jovin, H. P. Mattle, R. G. Nogueira, A. H. Siddiqui, D. R. Yavagal, B. W. Baxter, T. G. Devlin, D. K. Lopes, V. K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O. C. Singer, and R. Jahan. 2015. "Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke." *N Engl J Med* 372 (24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
- Saver, J. L., M. Goyal, A. van der Lugt, B. K. Menon, C. B. Majoie, D. W. Dippel, B. C. Campbell, R. G. Nogueira, A. M. Demchuk, A. Tomasello, P. Cardona, T. G. Devlin, D. F. Frei, R. du Mesnil de Rochemont, O. A. Berkhemer, T. G. Jovin, A. H. Siddiqui, W. H. van Zwam, S. M. Davis, C. Castano, B. L. Sapkota, P. S. Fransen, C. Molina, R. J. van Oostenbrugge, A. Chamorro, H. Lingsma, F. L. Silver, G. A. Donnan, A. Shuaib, S. Brown, B. Stouch, P. J. Mitchell, A. Davalos, Y. B. Roos, and M. D. Hill. 2016. "Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis." *Jama* 316 (12):1279-88. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
- Schaefer, P. W., E. R. Barak, S. Kamalian, L. R. Gharai, L. Schwamm, R. G. Gonzalez, and M. H. Lev. 2008. "Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged." *Stroke* 39 (11):2986-92. doi: 10.1161/strokeaha.107.513358.
- Schonewille, W. J., C. A. Wijman, P. Michel, C. M. Rueckert, C. Weimar, H. P. Mattle, S. T. Engelter, D. Tanne, K. W. Muir, C. A. Molina, V. Thijs, H. Audebert, T. Pfefferkorn, K. Szabo, P. J. Lindsberg, G. de Freitas, L. J. Kappelle, and A. Algra. 2009. "Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study." *Lancet Neurol* 8 (8):724-30. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70173-5.
- Thomassen, L., U. Waje-Andreassen, and H. Naess. 2008. "Early ischemic CT changes before thrombolysis: The influence of age and diabetes mellitus." *Ther Clin Risk Manag* 4 (4):699-703.
- Truelsen, T., B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita, C. Mathers, J. Bogousslavsky, and G. Boysen. 2006. "Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data." *Eur J Neurol* 13 (6):581-98. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01138.x.
- Tsivgoulis, Georgios, Aristeidis H Katsanos, Peter D Schellinger, Martin Köhrmann, Valeria Caso, Lina Palaiodimou, Georgios Magoufis, Adam Arthur, Urs Fischer, and Andrei V %J Stroke Alexandrov. 2018. "Advanced Neuroimaging in Stroke Patient Selection for Mechanical Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *STROKEAHA*. 118.022540.

- Vanbelle, S., and A. Albert. 2008. "A bootstrap method for comparing correlated kappa coefficients." *Journal of Statistical Computation and Simulation* 78 (11):1009-1015. doi: 10.1080/00949650701410249.
- von Kummer, R., K. L. Allen, R. Holle, L. Bozzao, S. Bastianello, C. Manelfe, E. Bluhmki, P. Ringleb, D. H. Meier, and W. Hacke. 1997. "Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy." *Radiology* 205 (2):327-33. doi: 10.1148/radiology.205.2.9356611.
- von Kummer, R., H. Bourquain, S. Bastianello, L. Bozzao, C. Manelfe, D. Meier, and W. Hacke. 2001. "Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT." *Radiology* 219 (1):95-100. doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap0695.
- Ward, A., K. A. Payne, J. J. Caro, P. U. Heuschmann, and P. L. Kolominsky-Rabas. 2005. "Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project." *Eur J Neurol* 12 (4):264-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00949.x.
- Wardlaw, J. M., P. J. Dorman, S. C. Lewis, and P. A. Sandercock. 1999. "Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (5):651-3.
- Wardlaw, J. M., A. J. Farrall, D. Perry, R. von Kummer, O. Mielke, T. Moulin, A. Ciccone, and M. Hill. 2007. "Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study." *Stroke* 38 (4):1250-6. doi: 10.1161/01.Str.0000259715.53166.25.
- Wardlaw, J. M., and O. Mielke. 2005. "Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review." *Radiology* 235 (2):444-53. doi: 10.1148/radiol.2352040262.

9 Appendix

Tabelle 1: Krankheitskategorien Kohorte 2

Kategorie der Krankheit	Zahl der Patienten (%)
Transitorische Ischämische Attacke (TIA)	21 (40,4)
Epileptischer Anfall	13 (25,0)
Hirntumor	9 (17,3)
Enzephalitis	4 (7,7)
Subduralhämatom	2 (3,8)
Multiple Sklerose	1 (1,9)
Hypoglykämie	1 (1,9)
Psychiatrisch	1 (1,9)

Tabelle 2: Zahl der Patienten pro Goldstandard-ASPECT-Score

ASPECTS	Kohorte 1	Kohorte 2
1	1	0
2	3	0
3	1	0
4	6	0
5	3	1
6	4	0
7	7	6
8	13	0
9	24	6
10	38	43