

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
des Klinikums rechts der Isar

Leiter: Prof. Dr. Claus Zimmer

**Charakterisierung hypoxischer Areale mittels MRT
bei Patienten mit akutem Schlaganfall**

Monika Silvia Eva Ankenbrank

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Claus Zimmer
2. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Die Dissertation wurde am 05.03.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.11.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologische Bedeutung von Schlaganfällen	6
1.2	Krankheitsbild des Schlaganfalls.....	7
1.2.1	Ätiologie, Pathogenese und Hypoxie beim ischämischen Schlaganfall.....	7
1.2.2	Diagnostik.....	10
1.2.2.1	Klinische Untersuchung und Schlaganfallskalen	10
1.2.2.2	Neuroradiologische Diagnostik	11
1.2.3	Therapie	12
1.2.4	Einteilung von Schlaganfallpatienten.....	14
1.3	MRT Bildgebung bei Schlaganfall	15
1.3.1	Standard MRT bei Schlaganfall	15
1.3.1.1	FLAIR Bildgebung	15
1.3.1.2	DWI und ADC Bildgebung	16
1.3.1.3	PWI und TTP Bildgebung	17
1.3.2	Messung der relativen Sauerstoffextraktion (rOEF)	18
1.3.3	Charakterisierung von Infarktkern und Penumbra	20
1.3.3.1	Charakterisierung des Infarktkerns im Zeitverlauf.....	20
1.3.3.2	Charakterisierung der Penumbra mittels PWI-DWI Mismatch.....	21
1.4	Zusatzbetrachtung: Stenosen	23
1.5	Fragestellung und Ziele	23
2	Material und Methoden	25
2.1	Patienten	25
2.2	MRT-Untersuchung – Details	26
2.3	Datenauswertung	27
2.3.1	Pre-processing der MRT-Daten.....	27
2.3.2	VOI-Auswertung mittels <i>iPlan</i> von <i>Brainlab</i>	28
2.3.2.1	Manuelle Markierung der VOIs	31
2.3.2.2	Spiegelung von Volumina	33
2.3.2.3	Bildung von Subtraktionsvolumina.....	35
2.3.3	Volumina bei Patienten ohne Ischämie (OI)	35
2.3.4	Volumina bei Patienten mit Stenose (SG, SV).....	37
2.3.5	Nachuntersuchungen	39
2.3.6	Statistische Analyse.....	40

3	Ergebnisse.....	42
3.1	Klassifikation der Patienten.....	42
3.2	FLAIR, ADC, TTP und rOEF Werte in ihren jeweiligen Läsionen.....	47
3.3	ADC, TTP, CBV und rOEF bei Patienten mit Ischämie	48
3.3.1	Vergleich der verschiedenen Läsionen.....	48
3.3.2	Zusammenhang von rOEF und TTP.....	51
3.4	Infarktwachstum	55
3.5	Ergebnisse nach Alter der Ischämie	57
3.6	Zusatzbetrachtung: Stenose-Patienten.....	60
4	Diskussion.....	62
4.1	MRT Signal- und Parameterwerte in ischämischen Läsionen.....	62
4.2	Charakterisierung von Infarktkern und Penumbra	63
4.2.1	rOEF in Infarktkern und Penumbra	63
4.2.2	TTP in Infarktkern und Penumbra.....	65
4.2.3	CBV in Infarktkern und Penumbra.....	66
4.3	Zusammenhang zwischen rOEF und TTP	67
4.4	Vergleich von HAI und AI Patienten	69
4.5	Prognostische Aussagekraft bezüglich des Infarktwachstums und der finalen Infarktgröße	71
4.6	Stenosepatienten	73
4.7	Stärken, Limitationen und Schwächen dieser Studie	74
4.8	Ausblick und Schlussfolgerung.....	77
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	81
7	Tabellenverzeichnis	91
8	Abbildungsverzeichnis	92
9	Danksagung.....	93
10	Veröffentlichungen	94
10.1	Vortrag.....	94
10.2	Paper/Zeitschriftenartikel	94

Abkürzungsverzeichnis

σ	Standardabweichung
3D	dreidimensional
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria carotis media
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AI	Akute Ischämie
AIF	Arterielle Input Funktion
BI	Barthel Index
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CEA	Carotis-Endarteriektomie
CMRO ₂	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EPI	Echo Planar Imaging
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FI	Frische Ischämie
HAI	Hyperakute Ischämie
MM	Mismatch
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTE	Mechanische Thrombektomie
MTT	Mean Transit Time
MW	Mittelwert
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale

NNT	Number Needed to Treat
n.v.	Nicht verfügbar
OEF	Oxygen Extraction Fraction
OI	Ohne Ischämie
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
PWI	Perfusion Weighted Imaging
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
rCBV	Regional Cerebral Blood Volume
rMTT	Regional Mean Transit Time
Rel. rOEF	Relative Mittelwerte der rOEF (bilateraler Vergleich)
Rel. TTP	Relative Mittelwerte der TTP (bilateraler Vergleich)
rOEF	relative Oxygen Extraction Fraction
rTTP	Regional Time To Peak
rt-PA	recombinant tissue-type Plasminogen Activator
SAI	Subakute Ischämie
SCA	Arteria cerebelli superior
SENSE	Sensitivity Encoded
SG	Stenose Gesunde Gegenseite
SV	Stenose Verschluss Gegenseite
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TE	Echozeit / Time to Echo
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	Time of Flight
TR	Repetitionszeit / Repetition time
TTP	Time To Peak
VOI	Volume Of Interest
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Bedeutung von Schlaganfällen

Ein Schlaganfall wird klassischerweise als ein akut aufgetretenes, neurologisches Defizit definiert, das durch einen zerebralen, ischämischen Infarkt oder eine intrazerebrale Blutung verursacht wurde (Minnerup, Schmidt et al. 2013), (Sacco, Kasner et al. 2013). Diese Definition der World Health Organisation (WHO) stammt aus dem Jahr 1970. Sacco et al. schlagen eine neue Definition vor, um die im 21. Jahrhundert verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse zu berücksichtigen. Demnach sollte ein Schlaganfall definiert werden als Infarkt des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einem durch eine Ischämie ausgelösten Zelltod im Gehirn, Rückenmark oder in der Retina. Der erforderliche Ischämie-Nachweis kann dabei entweder neuropathologisch, durch klinischen Nachweis einer mindestens 24 Stunden bleibenden Beeinträchtigung oder/und mittels einer Bildgebung des ZNS erfolgen (Sacco, Kasner et al. 2013).

Im Jahr 2013 verursachten Schlaganfälle 6,5 Millionen Todesfälle weltweit und lagen damit hinter der koronaren Herzkrankheit auf dem zweiten Platz der häufigsten Todesursachen weltweit. Dabei war 2013 die Prävalenz des ischämischen Schlaganfalls in den Ländern mit hohem Einkommen mit 1015–1184 Fällen / 100.000 Einwohner am höchsten und in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen am niedrigsten (maximal 339 Fälle / 100.000 Einwohner). In den USA erlitten im Jahr 2013 ca. 795.000 Menschen einen Schlaganfall, wobei statistisch alle 40 Sekunden ein Schlaganfall auftrat und alle vier Minuten ein Patient aufgrund eines Schlaganfalls verstarb (Benjamin, Blaha et al. 2017).

Für Europa liegt die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen zu Beginn des 21. Jahrhunderts bei ungefähr 1,1 Millionen Menschen. Aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer alternden Bevölkerung werden für 2025 bereits 1,5 Millionen Schlaganfälle in Europa prognostiziert (Thrift, Thayabaranathan et al. 2017). Auf Deutschland entfallen dabei ca. 200.000 Schlaganfälle pro Jahr, wobei annähernd jeder dritte Patient mit Schlaganfall jünger als 65 Jahre ist. Dabei macht der ischämische Schlaganfall ca. 85 % der Schlaganfälle aus und ca. 15 % stellen die hämorrhagischen Schlaganfälle dar. Letztere können in intrazerebrale Blutungen und subarachnoidale Blutungen unterteilt werden (Ringelstein and Nabavi 2007). Einige wesentliche Risikofaktoren sind verantwortlich

für 60-80% der ischämischen Schlaganfälle. Dabei sind für die atherosklerotischen, ischämischen Schlaganfälle zu nennen eine Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinaabus, Übergewicht sowie ein Diabetes mellitus. Kardiogene ischämische Schlaganfälle werden vor allem durch Erkrankungen der Herzklappen oder Vorhofflimmern verursacht (Hankey 2006), (Minnerup, Schmidt et al. 2013).

1.2 Krankheitsbild des Schlaganfalls

1.2.1 Ätiologie, Pathogenese und Hypoxie beim ischämischen Schlaganfall

Je nach Ätiologie kann der ischämische Schlaganfall nach den TOAST Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Kolominsky-Rabas, Weber et al. 2001) in die fünf nachfolgend aufgeführten, nach der Ätiologie gebildeten Untergruppen eingeteilt werden: Atherosklerose der großen Arterien, Kardioembolien, Verschluss kleiner Gefäße, Schlaganfall aufgrund anderer Ätiologie sowie Schlaganfall aufgrund unklarer Ätiologie (Adams, Bendixen et al. 1993). Besonders Schlaganfälle der großen Gefäße haben eine schlechte Prognose mit höheren Todesraten und einem schlechteren 3-Monats-Outcome (Kharitonova, Ahmed et al. 2009).

Der pathophysiologische Prozess beim ischämischen Schlaganfall beginnt mit einem Gefäßverschluss einer das Gehirn versorgenden Arterie. Es folgt ein komplexer Prozess, dem ein Nährstoff- und Sauerstoffmangel der Neuronen zugrunde liegt (Minnerup, Schmidt et al. 2013). Die Hypoperfusion führt zu einer Akkumulation von Metaboliten wie z.B. Laktat und einer durch die Ischämie verursachten Veränderung der chemischen Zellfunktionen (Minnerup, Schmidt et al. 2013), (Pulsinelli 1992). Durch die Ischämie werden auf neuronaler Ebene die Signalwege, der Stoffwechsel und die Genregulation verändert (Pulsinelli 1992). Wird der Blutfluss nicht rechtzeitig wiederhergestellt, kommt es zum Zelltod durch Apoptose und Nekrose (Minnerup, Schmidt et al. 2013), (Pulsinelli 1992).

Solange der zerebrale Perfusionsdruck im gesunden Gehirn normal ist, wird der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) mittels der sogenannten Autoregulation (Rapela and Green 1964) über die Arteriolengröße reguliert (Powers, Tempel et al. 1989). Der Normwert für den rCBF in grauer Hirnsubstanz ist 50–80 ml Blut / 100 g Hirngewebe / min (Linn, Wiesmann et al. 2011). Im weißen Hirngewebe beträgt der Normwert für den rCBF ca.

24 ml / 100 g / min (Leenders 1994). Die Sauerstoffextraktion (OEF) beschreibt das Verhältnis des Sauerstoffverbrauchs zum Sauerstoffangebot (bereitgestellt mittels rCBF) im Gehirn und ist somit ein metabolischer Parameter, der angibt, welcher Anteil des vorhandenen Sauerstoffs aus dem Blut extrahiert wird (Herold, Brozovic et al. 1986), (Raichle, MacLeod et al. 2001). Die OEF hat normalerweise im gesamten Gehirn einen konstanten Wert von ca. einem Drittel des arteriellen Sauerstoffgehalts (Herold, Brozovic et al. 1986), (Raichle, MacLeod et al. 2001).

Am Anfang eines ischämischen Schlaganfalls steht ein arterieller Verschluss mit einer daraus folgenden Abnahme des rCBF. Als erste Anpassung an die Minderperfusion wird das zerebrale Blutvolumen (rCBV) durch eine Erweiterung der präkapillaren Arteriolen erhöht. Das rCBV beschreibt dabei, wieviel Prozent eines Hirnvolumens Blutgefäße enthalten, d.h. Areale mit hoher Vaskularisierung zeigen ein hohes rCBV. Bei weiter fallendem Perfusionsdruck ist schließlich die Kompensationsmöglichkeit durch eine Gefäßdilatation ausgeschöpft und der rCBF reduziert sich (Herold, Brozovic et al. 1986). Es folgt schließlich eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (OEF) um den zerebralen Sauerstoffmetabolismus $CMRO_2$ (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) aufrecht zu erhalten (Herold, Brozovic et al. 1986). Die normale Gehirnfunktion bleibt solange bestehen, bis die Kompensationsmechanismen des Gehirns ausgeschöpft sind. Das Gewebe geht dann vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel über (Dani and Warach 2014), (Powers, Tempel et al. 1989). Reduziert sich der rCBF auf unter 20 ml / 100 g / min, so führt dies zu einer durch den folgenden Energiemangel bedingten, reversiblen Störung der neuronalen Funktion und der Funktionsstoffwechsel ist aufgehoben (Linn, Wiesmann et al. 2011). Es folgt eine zerebrale Dysfunktion mit möglicherweise anschließender Infarzierung.

Das von Infarzierung bedrohte Gewebe wird als Penumbra bezeichnet (Derdeyn, Videen et al. 2002). In der Penumbra ist der Grad der Ischämie geringer als im Infarktkern. Die Zellen in der Penumbra sind elektrophysiologisch nicht mehr erregbar, aber der metabolische Zellstoffwechsel ist potentiell noch regenerierbar, d.h. die neuronale Funktion ist beeinträchtigt bei verbleibender neuronaler Integrität (Astrup, Siesjo et al. 1981), (Fiehler, Kucinski et al. 2004), (Hossmann 1994).

Die Penumbra zeigt aufgrund einer höheren venösen Konzentration von Desoxyhämoglobin erhöhte OEF und CBV Werte (Schlaug, Benfield et al. 1999). Eine erhöhte OEF

deutet auf einen zu geringen Blutfluss oder eine Minderperfusion des Gewebes hin, um den Sauerstoffbedarf zu decken (Kuwabara, Ichiya et al. 1990). In einer Untersuchung von Yamaguchi et al. (Yamaguchi, Kanno et al. 1986) bestand eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen OEF und CBF. Auch das CBV korreliert negativ mit der OEF, so dass ein stark reduziertes CBV ein relevanter Marker für nicht mehr überlebensfähiges, ischämisches Gewebe ist (Schramm, Schellinger et al. 2004), (Koenig, Kraus et al. 2001).

Die Penumbra ist somit von besonderem Interesse für die Schlaganfalltherapie, da sie das minderperfundierte Gewebe enthält, das bei rechtzeitiger Reperfusion noch zu retten wäre (Cvoro, Marshall et al. 2010). Es möglichst frühzeitig – am besten in der hyperakuten Phase – zu identifizieren, ist daher ein Kerninteresse der Bildgebung bei der Schlaganfalldiagnostik, um eine bessere Entscheidungsgrundlage bezüglich potentiell nützlicher Therapieoptionen unter Abwägung von potentielltem Nutzen oder Schaden (z.B. Blutungen bei Lysetherapie) zu erhalten (Schlaug, Benfield et al. 1999), (Heiss, Kracht et al. 2001).

Die Penumbra grenzt an das Infarktareal mit vollständiger Ischämie, die Funktionsstörung der Zellen ist hier jedoch noch reversibel im Gegensatz zum Infarktkern, wo die Zellen irreversibel geschädigt sind (Schlaug, Benfield et al. 1999).

Der Infarktkern entsteht, sobald der rCBF unter die Ischämieschwelle von 20 ml / 100 g Hirngewebe / min fällt und folglich die neuronale Integrität und der Strukturstoffwechsel gestört werden, was nach wenigen Minuten zum irreversiblen Zellschaden mit Nekrose im sogenannten Infarktkern führt (Linn, Wiesmann et al. 2011), (Astrup, Siesjo et al. 1981). Auch die autoregulative Gefäßweitstellung funktioniert normalerweise im irreversibel geschädigten Infarktkern nicht mehr, so dass hier eine erniedrigte CBV erwartet wird (Linn, Wiesmann et al. 2011).

In Abbildung 1 ist die räumliche Lage verschiedener, relevanter Areale beim akuten Schlaganfall schematisch dargestellt. An den Infarktkern grenzt die Penumbra, die wiederum von einer Zone mit benigner Oligämie umgeben wird.

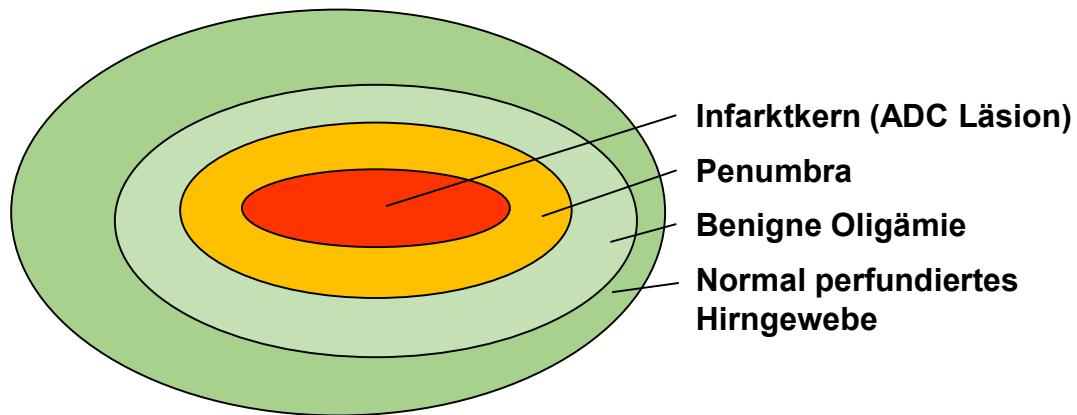


Abbildung 1 Schematische Darstellung verschiedener Areale beim akuten Schlaganfall

1.2.2 Diagnostik

Die klinischen und neuroradiologischen Untersuchungen bei Verdacht auf einen hyperakuten Schlaganfall sind sehr zeitkritisch, da bei einem Infarkt eine schnelle Diagnostik und eine darauf basierende, schnelle Therapieeinleitung – nach Ausschluss von Kontraindikationen – als wesentlich für die potentielle Rettung von Hirngewebe gelten (Ringelstein and Nabavi 2007).

1.2.2.1 Klinische Untersuchung und Schlaganfallskalen

Die Diagnostik beinhaltet die Anamnese des Patienten mit Fokus auf mögliche Auslöser des Schlaganfalls und mögliche Kontraindikationen für eine potentielle Therapie (Abschnitt 1.2.3) (Ringelstein and Nabavi 2007). Wesentliche Aspekte sind die Eingrenzung des Symptombeginns, die Einschätzung des Zustands des Patienten anhand messbarer Vitalparameter und anhand des von den *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* entwickelten National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) sowie eine gezielte körperliche und neurologische Untersuchung (Ringelstein and Nabavi 2007). Der NIHSS erlaubt eine standardisierte, quantitative Bewertung des neurologischen Defizits aufgrund eines Schlaganfalls anhand von elf klinischen Parametern (Brott, Adams et al. 1989). Der NIHSS reicht von 0 bis 42 Punkten, wobei der Minimalwert von 0 Punkten dem Normalzustand entspricht und höhere Werte neurologische Defizite bedeuten (Brott, Adams et al. 1989).

Es gibt weitere Schlaganfallskalen zur Bewertung des klinischen Zustands von Patienten. Bei akutem Schlaganfall ist der NIHSS jedoch das bestgeeignete Bewertungssystem um das klinische Dreimonats-Outcome vorherzusagen (Muir, Weir et al. 1996).

Für die Dokumentation des Outcomes von Schlaganfallpatienten kann der Barthel Index (BI) verwendet werden. Der BI stellt eine Skala mit Werten von 0 bis 100 dar, die vor allem in der Geriatrie verwendet wird und zehn Aktivitäten des täglichen Lebens – zum Beispiel die Fähigkeit, alleine zu essen, zu baden oder sich an- und auszukleiden – bewertet, wobei 0 Punkte die höchste Beeinträchtigung des Patienten bedeuten (D'Olhaberriague, Litvan et al. 1996). Der BI wird häufig nach akuten Schlaganfällen verwendet, um den Grad der Behinderungen anhand von Einschränkungen im täglichen Leben zu dokumentieren. So kann ein BI < 60 nach Schlaganfall als schlechtes Outcome interpretiert werden (Hacke, Albers et al. 2005).

Die Effektivität einer Therapie und das Outcome eines Patienten können mit der Änderung des NIHSS bei der Erst- und Nachuntersuchung bewertet werden. Spätere Follow-Up Untersuchungen zur Beurteilung der Beeinträchtigung bei Tätigkeiten des täglichen Lebens in der Regel drei Monate nach einem Schlaganfall können auch mittels der modified Rankin Scale (mRS) bewertet werden (Lewandowski, Frankel et al. 1999). Die Skala des mRS reicht von 0 bis 6, wobei 0 Punkte das Fehlen von Symptomen und 6 Punkte den Tod durch Schlaganfall markieren. Ein mRS > 3 kann als schlechtes Outcome interpretiert werden (Sulter, Steen et al. 1999).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen des Schlaganfalls sind das postiktale Defizit (zum Beispiel bei bekannter Epilepsie oder Zustand nach ZNS-Erkrankung wie Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis), Migräneauraen, vestibuläre Störungen, Hypoglykämien, Kompressionen peripherer Nerven oder Nervenplexus, eine akute ZNS-Schädigung (z.B. nach Infekt) sowie dissoziative Störungen, z.B. bei psychiatrischen Vorerkrankungen (Ringelstein and Nabavi 2007).

1.2.2.2 Neuroradiologische Diagnostik

Wesentlich bei der neuroradiologischen Diagnostik ist vor allem der frühzeitige Abschluss einer Blutung, da die wichtigste Differentialdiagnose zum akuten ischämischen Schlaganfall die akute intrazerebrale Blutung ist und dies wesentliche Auswirkungen auf die Therapie hat (Fiebich, Schellinger et al. 2004). Die neuroradiologische Diagnostik

bei Verdacht auf akuten Schlaganfall kann durch eine MRT oder CT Aufnahme erfolgen. Die CT Untersuchung ohne Kontrastmittel ist die am häufigsten durchgeführte Bildgebung aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit, weiten Verfügbarkeit (von Kummer, Meyding-Lamadé et al. 1994) und hohen Sensitivität beim Nachweis von Blutungen (Fiebach and Schellinger 2002). Die CT Bildgebung kann kleinere Infarkte jedoch weniger sensitiv als die MRT Bildgebung erkennen (Fiebach and Schellinger 2002). Da die MRT Bildgebung allerdings ebenso gut wie die CT Bildgebung akute und chronische Blutungen erkennen kann, liefert die MRT Bildgebung bessere Ergebnisse für eine korrekte Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall. Zur Detektion von akuten Ischämien ist die MRT somit der CT Bildgebung bei bestimmten Kriterien überlegen (Chalela, Kidwell et al. , Schellinger, Bryan et al. 2010).

Die MRT Bildgebung ist der CT Bildgebung in der Unterscheidung von Infarktkern und Penumbra bei akutem Schlaganfall überlegen (Schaefer, Barak et al. 2008), da die DWI (Diffusion Weighted Imaging, Abschnitt 1.3.1.2) MRT Bildgebung eine signifikant höhere Sensitivität bei der Detektion des zytotoxischen Ödems im Falle eines akuten Schlaganfalls aufweist und ebenso wie die CT Bildgebung erlaubt, Hämorrhagien zu visualisieren. Sowohl MRT als auch CT sind anfällig für Artefakte, insbesondere aufgrund von Bewegung (Fiebach, Schellinger et al. 2004). Aufgrund der längeren Aufnahmedauer der MRT Bildgebung im Vergleich zur CT Untersuchung ist die MRT Bildgebung jedoch vor allem bei deliranten Patienten wie zum Beispiel nach einem Schlaganfall für Bewegungsartefakte anfälliger (Fiebach, Schellinger et al. 2004).

1.2.3 Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall sollte in speziellen Zentren (Stroke Units) erfolgen, da diese auf die zeitnahe Versorgung von Schlaganfällen ausgerichteten Zentren zu einem deutlich besseren Outcome der Patienten im Vergleich zur Versorgung auf neurologischen Allgemeinstationen im Krankenhaus beitragen (Stroke Unit Trialists' Collaboration 1997).

Das wesentliche Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses und damit die Rettung der Penumbra vor Infarzierung (Heiss and Zarow Weber 2017). Dies versucht man mittels einer mechanischen Thrombektomie (MTE) oder einer Thrombolysen mit rt-PA (rekombinanter, gewebespezifischer Plasminogenaktivator) zu erreichen.

Die mechanische Thrombektomie ist eine sehr effektive Therapiemethode, die in der Regel bis zu acht Stunden nach Symptombeginn eines akuten Schlaganfalls bei einem Verschluss eines großen, intrakraniellen Gefäßes (z.B. A. carotis media oder A. basilaris) in Frage kommt (Smith, Sung et al. 2008, Fisher and Albers 2013), (Jovin, Chamorro et al. 2015). Aber sogar noch zwölf Stunden nach Symptombeginn wurden erfolgreich MTEs durchgeführt (Lansberg, Straka et al. 2012), (Goyal, Demchuk et al. 2015). Große Teile der Penumbra können durch eine MTE zur Rekanalisation nach Verschluss eines großen Gefäßes gerettet werden (Friedrich, Kertels et al. 2014).

Sowohl eine Thrombolyse (De Silva, Churilov et al. 2011) als auch eine MTE führten zu Verbesserungen des klinischen Outcomes (Lansberg, Straka et al. 2012). Die MTE in Kombination mit einer Lysetherapie zeigte sich bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall durch einen proximalen Hirnarterienverschluss und bei einer mittels Bildgebung erkennbaren Penumbra sowie kleinem Infarktkern im Vergleich zur alleinigen Lysetherapie bezüglich einer schnellen Reperfusion sowie einer Besserung des neurologischen und funktionellen Outcomes überlegen (Campbell, Mitchell et al. 2015), (Goyal, Demchuk et al. 2015), (Berkhemer, Fransen et al. 2015). Auch bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Lysetherapie oder bei fehlendem Erfolg einer Revaskularisation nach Lyseversuch führte eine MTE innerhalb von acht Stunden nach Symptombeginn zu einem besseren Dreimonats-Outcome mit geringeren Beeinträchtigungen und besseren mRS Werten (Jovin, Chamorro et al. 2015).

Innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn ist gemäß den aktuellen Leitlinien – sofern keine Kontraindikationen wie z.B. eine intrakranielle Blutung vorliegen – eine Lyse möglich (Thomalla, Schwark et al. 2006), (Fisher and Albers 2013). Durch eine rechtzeitige Lyse kann ein signifikanter Anteil an ZNS-Gewebe vor der finalen Infarzierung gerettet werden (Floris, Cozzolino et al. 2014). Besonders bei kleinen Thromben ist die Thrombolyse effektiv. Bei größeren, eher proximal gelegenen Thromben gelingt die Rekanalisation mittels Thrombolyse jedoch nur in ca. 15–25 % der Fälle (Menon, Campbell et al. 2015), (Bhatia, Hill et al. 2010).

Das Zeitfenster, in dem Patienten von einer Lysetherapie profitieren können, ist Gegenstand aktueller Forschung. In Kombination mit der Betrachtung der Diskrepanz zwischen den Läsionen gemäß diffusionsgewichteter und perfusionsgewichteter Bildgebung (PWI/DWI Mismatch, Abschnitt 1.3.1.3) zeigte sich in einer Studie sogar noch neun

Stunden nach Symptombeginn ein verbessertes Outcome bei einer Therapie mit Lyse im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe (Hacke, Albers et al. 2005). Allerdings steigt die NNT (Number Needed to Treat) stark an im Zeitverlauf, so dass ein möglichst schneller Therapiebeginn essentiell ist, da weniger Patienten profitieren je später der Therapiebeginn stattfindet (Minnerup, Schmidt et al. 2013). Innerhalb von 90 Minuten ist die NNT 4,5 und im Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden liegt die NNT bereits bei 14, d.h. um ein positives Outcome eines Patienten zu erreichen müssen 4,5 Patienten im 90 Minuten Zeitfenster bzw. bereits 14 Patienten im 3 bis 4,5 Stunden Zeitfenster mit rt-PA behandelt werden (Minnerup, Schmidt et al. 2013). Durch die Berücksichtigung des PWI/DWI Mismatches bei der Patientenselektion für eine Therapie kann eine Verringerung der Komplikationsrate erreicht werden (Fisher and Albers 2013). Ferner wird eine individuellere Therapieindikation im Vergleich zu starren Zeitfenstern für den Beginn einer Lysetherapie oder MTE ermöglicht (Fisher and Albers 2013). Daher sollte der PWI/DWI Mismatch zusätzlich betrachtet werden, um abschätzen zu können, ob die Therapie noch Aussicht auf Erfolg hat (Fisher and Albers 2013).

Es gibt die Hypothese, dass der PWI/DWI Mismatch (Abschnitt 1.3.1.3) das Ansprechen auf eine Thrombolyse vorhersagen kann (Butcher, Parsons et al. 2005). Allerdings kann auch in Abwesenheit eines PWI/DWI-Mismatches ein Infarktwachstum erfolgen, so dass es naheliegt, dass auch manche Patienten ohne PWI/DWI Mismatch ein signifikantes Penumbra-Areal aufweisen und somit von einer Reperfusionstherapie profitieren könnten (Kane, Sandercock et al. 2007).

1.2.4 Einteilung von Schlaganfallpatienten

Patienten mit Schlaganfällen, bei denen der Zeitraum zwischen Symptombeginn bis zur Bildgebung maximal 4,5 Stunden beträgt, liegen im aktuell gemäß Leitlinien zugelassenen Lyseintervall, in dem die Patienten von einer Lysetherapie profitieren (Hacke, Kaste et al. 2008, Fisher and Albers 2013). Sie werden in dieser Arbeit als Patienten mit hyperakuter Ischämie (HAI) bezeichnet.

Patienten mit Schlaganfällen und einem Zeitraum von maximal 48 Stunden zwischen Symptombeginn bis zur Bildgebung, werden als Patienten mit akuter Ischämie (in dieser Arbeit mit AI abgekürzt) bezeichnet (Jauch, Saver et al. 2013), (Yamamoto, Hakim et al. 1985), (Heiss, Huber et al. 1992). Hintergrund für diese Einordnung ist, dass in der

Penumbra überlebensfähiges Gewebe bis 48 Stunden nach Schlaganfall existieren kann (Heiss, Huber et al. 1992), (Heiss, Graf et al. 1994), (Donnan, Baron et al. 2009).

Bei Zeiträumen von mehr als 48 Stunden bis maximal 50 Tagen werden Ischämien als subakut (subakute Ischämie, SAI) betrachtet (Raynaud, Rancurel et al. 1989).

1.3 MRT Bildgebung bei Schlaganfall

1.3.1 Standard MRT bei Schlaganfall

Zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls beinhaltet das multiparametrische MRT Protokoll normalerweise eine Diffusions- (DWI) und Perfusionsgewichtete (PWI) Bildgebung sowie eine MR-Angiographie. Die Untersuchung dauert in der Regel nicht länger als 10-15 Minuten. Die im Standardprotokoll enthaltenen FLAIR- und T2*-gewichteten Gradienten Echo Bildgebungen dienen dazu, generelle anatomische Informationen zu erhalten (Muir, Buchan et al. 2006). Die DWI ist zudem die sensitivste Sequenz zur Erkennung von Hirnparenchym mit Diffusionsrestriktion, wie es bei einem zytotoxischen Ödem im Rahmen eines akuten Schlaganfalls vorzufinden ist. Subakute und chronische ischämische Läsionen können auch gut in den FLAIR-gewichteten Sequenzen beurteilt werden (Fiebach and Schellinger 2002). Intrakranielle Blutungen werden mittels der Gradienten Echo Sequenzen detektiert.

Um die Penumbra bzw. die Oligämie, die um den Infarktkern herum liegen, abschätzen zu können, kann eine zusätzliche Perfusionsbildgebung durchgeführt werden, wobei meist Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verwendet wird (Muir, Buchan et al. 2006), (Weishaupt, Froehlich et al. 2006). Zusätzlich wird oft eine Time of Flight (TOF) MR-Angiographie durchgeführt, um einen Gefäßverschluss zu erkennen (Fiebach and Schellinger 2002).

1.3.1.1 FLAIR Bildgebung

Die T2-gewichtete FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) Sequenz erlaubt eine gute Unterscheidung zwischen im Gewebe gebundenen und freien Flüssigkeiten sowie eine Unterdrückung des Liquorsignals, wodurch die Sensitivität T2-gewichteter Spin-echo-Aufnahmen erhöht wird (Nitz 2007). Sie eignet sich generell gut, um Pathologien im Gehirngewebe sensitiv zu detektieren (Weishaupt, Köchli, Marincek, 2013). Beim

Schlaganfall weist das vasogene Ödem, welches zeitlich versetzt zum zytotoxischen Ödem im Hirnparenchym auftritt, in den FLAIR Aufnahmen ein hyperintenses Signal auf.

1.3.1.2 DWI und ADC Bildgebung

Die Diffusionsbildgebung DWI (Diffusion Weighted Imaging) bildet Areale mit räumlich eingeschränkter Wasserdiffusion hell ab (Weishaupt, Froehlich et al. 2006). Hintergrund für die eingeschränkte Diffusion ist ein im Rahmen des akuten Schlaganfalls entstehendes zytotoxisches Ödem (Linn, Wiesmann et al. 2011), (Moseley, Kucharczyk et al. 1990). Bei der Detektion von Schlaganfällen ist die DWI die sensitivste MRT Bildgebung (Perkins, Kahya et al. 2001). Bei einer Hyperintensität in der DWI Aufnahme bei fehlender Hyperintensität in der FLAIR Sequenz kann von einem hyperakuten Infarktgeschehen innerhalb des Lyseintervalls ausgegangen werden (Thomalla, Cheng et al. 2011).

Aus den DWI Messungen kann der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC, Apparent Diffusion Coefficient) und damit die ADC Parameterkarte berechnet werden. Nach einem akuten Schlaganfall zeigt sich in der DWI sehr zuverlässig und schnell ein hohes Signal bereits ab 45 Minuten nach Gefäßverschluss. Allerdings sind frühe Läsionen in der DWI teilweise reversibel, da sie neben reinem Infarktgewebe auch Penumbra-Gewebe enthalten (Kidwell, Alger et al. 2003). In der ADC Parameterkarte sind in der ischämischen Läsion bei akuten Schlaganfällen in der ersten Woche nach Symptombeginn die ADC Werte aufgrund der verlangsamten Protonendiffusion im Infarktareal niedrig (Lutsep, Albers et al. 1997), (Le Bihan, Breton et al. 1988). Nach einigen Tagen steigt der ADC Wert schließlich wieder an (Lutsep, Albers et al. 1997).

Ein Vorteil der ADC Parameterkarten gegenüber den DWI Bildern ist, dass bei den ADC Karten erhöhte T2 Werte keine Veränderung vortäuschen (T2 Shine Through Effekt). In schwach diffusionsgewichteten DWI Bildern führt der T2 Shine Through Effekt dazu, dass z.B. ein vasogenes Ödem, das sich in T2 Bildern sehr hell darstellt, auch in den DWI Bildern hell erscheint, obwohl keine verminderte Diffusion vorliegt. Dies kann zu einer falsch-positiven Befundung von hellen Arealen als frische Ischämien führen. Die Verwendung des ADC Wertes eliminiert dieses Problem.

Eine parallele Betrachtung der DWI Bilder (in denen man die sich hell kontrastierenden ischämischen Läsionen aufgrund ihrer Helligkeit leichter visuell identifizieren kann) in

Kombination mit der ADC Parameterkarte (die eine falsch-positive Befundung aufgrund des T2-Shine-Through Effekts vermeidet) ermöglicht die Erkennung ischämischer Läsionen beim akuten Schlaganfall mit hoher Sensitivität bei einer gleichzeitig niedrigen Falsch-positiv-Rate (Weishaupt, Froehlich et al. 2006).

1.3.1.3 PWI und TTP Bildgebung

Zur perfusionsgewichteten Bildgebung (PWI, Perfusion Weighted Imaging) wird meistens eine Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) Bildgebung verwendet (Burghart and Finn 2012). Sie liefert Parameterkarten der rTTP (regionale Time to Peak), rMTT (regionale Mean Transit Time), rCBV (regionales, zerebrales Blutvolumen) und rCBF (regionaler, zerebraler Blutfluss), die eine Beurteilung der Gewebedurchblutung erlauben (Rabinstein and Resnick 2009). Entsprechende Messungen werden durch die Erfassung eines Signalzeitverlaufs während der Applikation eines intravaskulären Kontrastmittelbolus (bei der MRT Bildgebung meistens Gadolinium) ermöglicht. Im Gehirn werden dabei T2* gewichtete Bilder mittels 2D EPI (Echo Planar Imaging) aufgenommen. Die Perfusionsparameter werden dabei aus den Signaländerungen, die durch das Kontrastmittel beim Durchfluss durch das Gewebe verursacht werden, gemessen. Zugrunde liegt eine temporäre Verkürzung der Relaxationszeiten des Gewebewassers durch das paramagnetische Gadolinium, die in T2* (suszeptibilitäts-) gewichteten Bildern zu einer Reduzierung des Signals führt. Allerdings ist die absolute Quantifizierung des zerebralen Blutflusses schwierig (Weishaupt, Froehlich et al. 2006). Aber qualitative Auswertungen erlauben eine relative Bestimmung von Perfusionsparametern (Weishaupt, Froehlich et al. 2006).

Während der Kontrastmittelbolus das Gewebe passiert, entsteht in jedem Voxel ein Signalabfall. Mittels der Auswertung dieser Kurven können die Karten der Perfusionsparameter rTTP, rMTT, rCBF und rCBV berechnet werden. Von den wesentlichen vier Phasen dieser Signalverlaufs-Kurven stellt die erste Phase die Basislinie vor Ankunft des Kontrastmittelbolus dar. Als zweite Phase folgt der steile Abfall bei Ankunft des Kontrastmittelbolus („wash in“), gefolgt von der negativen Spitze zum Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelbolus-Konzentration („peak“) und zuletzt der „wash out“-Phase, in der der Kontrastmittelbolus das Gewebe verlässt. Die Fläche unterhalb der Kurve repräsentiert dabei das CBV. Die TTP ergibt sich aus der Zeit bis zum „peak“ der Kurve (daher der Name „Time To Peak“) (Burghart and Finn 2012).

Die TTP ist dabei der einfachste und am besten geeignete Parameter, um eine Perfusionsverzögerung und damit auch eine mögliche Hypoperfusion anzuzeigen. PWI Läsionen (und somit auch die in unserer Arbeit betrachteten TTP Läsionen) entsprechen daher Arealen mit verminderter bzw. verzögerter Perfusion.

1.3.2 Messung der relativen Sauerstoffextraktion (rOEF)

Die OEF gibt an, wieviel Prozent des vorhandenen Sauerstoffs während der Kapillarpassage aus dem Blut entzogen werden (Furlan, Marchal et al. 1996). Die beste derzeit akzeptierte Methode zur OEF Messung ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die allerdings zur Messung bei akuten Schlaganfällen wegen der langen Untersuchungsdauer, der Notwendigkeit eines Radiopharmakons, den hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit von PET-Geräten derzeit nicht zur zeitkritischen Untersuchung von akuten Schlaganfällen geeignet ist (Baron 1999), (Tsuchida, Kimura et al. 2000). Da MRT-Geräte in einigen Zentren bereits zur bevorzugten Erstdiagnostik bei Verdacht auf akuten Schlaganfall verwendet werden (Muir, Buchan et al. 2006), untersuchten wir in unserer Studie eine neue MRT-Methode zur semi-quantitativen Messung einer relativen OEF (rOEF). Die relative Sauerstoffextraktion rOEF kann als semiquantitativer Parameter zur Messung der vaskulären Desoxygenierung und damit zur Beurteilung intrazerebraler hypoxischer Areale verwendet werden.

Unsere Messung der relativen Sauerstoffextraktion (rOEF) basiert grundsätzlich auf einer quantitativen Auswertung des BOLD-Effekts (Toth, Forschler et al. 2013). BOLD-Effekt steht für „Blood Oxygen Level Dependent“ Kontrast und gehört zu den neuroradiologischen Techniken der funktionellen MRT Bildgebung. Diese funktionelle MRT Bildgebung kann Änderungen in der Sauerstoffsättigung des (venösen) Blutes qualitativ darstellen (Ogawa, Lee et al. 1990), (Weishaupt, Köchli et al. 2013).

Dabei werden lokale Änderungen der magnetischen Suszeptibilität, die aufgrund von Änderungen im Verhältnis von magnetisch neutralem Oxyhämoglobin und paramagnetischem Desoxyhämoglobin entstehen, mittels T2*-gewichteten Gradienten-Echoplanarsequenzen gemessen (Burghart and Finn 2012).

Die rOEF wird mittels der folgenden Gleichung (1), die auf der Theorie von Yablonskiy und Haacke basiert, berechnet (Yablonskiy and Haacke 1994, Toth, Forschler et al. 2013, Hirsch, Toth et al. 2014):

$$r\text{OEF} = \frac{R'_2}{c \cdot r\text{CBV}} \quad (1)$$

In die rOEF Berechnung gehen ein eine Konstante c , R'_2 und rCBV. Die Konstante $c = 4/3\pi\gamma\Delta\chi B_0 = 317 \text{ Hz}$ bei $B_0 = 3 \text{ Tesla}$. Dabei ist $\gamma = 267,6 \text{ MHz / T}$ das gyromagnetische Verhältnis und $\Delta\chi = 0,8 \cdot 10^{-7}$ ist der Suszeptibilitätsunterschied zwischen vollständig oxygeniertem und vollständig desoxygeniertem Blut (An and Lin 2000).

Die suszeptibilitätsabhängige, transversale Relaxationsrate R'_2 berechnet sich aus den transversalen Gradienten- und Spin-Echo-Relaxationszeiten $T2^*$ und $T2$ gemäß:

$$R'_2 = \frac{1}{T2^*} - \frac{1}{T2} \quad (2)$$

Auf der Basis der Gleichungen (1) und (2) können die rOEF Parameterkarten Voxelweise berechnet werden (Yablonskiy and Haacke 1994, Toth, Forschler et al. 2013). Die Auswertungen der rOEF Parameterkarten sind wesentlicher Bestandteil dieser Studie. Läsionen aufgrund einer Minderperfusion beim ischämischen Schlaganfall weisen in den rOEF Parameterkarten erhöhte Werte auf.

Suszeptibilitätseffekte zwischen Gewebe, Knochen und Luft oder Eiseneinlagerungen, die zu einer artefiziell erhöhten rOEF führen, stören vor allem im orbitofrontalen Cortex, in den Temporallappen und in tiefen Hirnkernen (z.B. Pallidum) den BOLD-Effekt aufgrund von Suszeptibilitätsgradienten (Hirsch, Toth et al. 2014). Areale mit artefiziell erhöhter rOEF, die ebenso wie die hypoxischen Läsionen eine erhöhte rOEF in der rOEF Parameterkarte aufweisen, entstehen vor allem aufgrund von nicht auf dem BOLD-Effekt basierenden Suszeptibilitätseffekten und aufgrund von möglicherweise unterschätzten rCBV Werten durch Kontrastmittelaustritte aus den Gefäßen (Hirsch, Toth et al. 2014), (Toth, Forschler et al. 2013).

1.3.3 Charakterisierung von Infarktkern und Penumbra

1.3.3.1 Charakterisierung des Infarktkerns im Zeitverlauf

Die DWI bzw. ADC Läsion wird klassischerweise als Infarktkern mit irreversibel geschädigten Zellen angenommen (Rovira, Orellana et al. 2004). Allerdings scheinen die DWI bzw. ADC Läsion – vor allem in den frühen Stunden nach Infarktbeginn – größere Anteile von Penumbra-Gewebe zu enthalten, das nicht irreversibel geschädigt ist (Guadagno, Warburton et al. 2004), (Fiehler, Knudsen et al. 2004). So können sich Areale mit ADC Absenkungen nach Schlaganfällen wieder normalisieren, da sie sehr unterschiedlich stark geschädigtes Gewebe enthalten können. ADC Absenkungen ermöglichen weder eine sichere Erkennung von irreversibel infarziertem Gewebe, noch eine sichere Prognose der finalen Infarktgröße (Fiehler, Foth et al. 2002), (Nicoli, Lefur et al. 2003). Hintergrund ist, dass die ADC nur indirekt Rückschlüsse auf den metabolischen Zustand der Zellen erlaubt. So führt das zytotoxische Ödem in der hyperakuten Phase des Schlaganfalls zu einer ADC Absenkung, die zwar proportional zum Grad der Perfusionsstörung ist, aber nicht proportional zur Störung des Zellmetabolismus (Nicoli, Lefur et al. 2003). Dennoch ist die DWI bzw. entsprechend die ADC Läsion als beste Näherung für den Infarktkern akzeptiert (Robertson, McCabe et al. 2015), (Baron 1999), (Fiehler, Kucinski et al. 2004). Es besteht das Risiko, dass mit fortschreitender Zeit auch das ZNS-Gewebe im Penumbra-Areal infarziert. Dies ist dann in der MRT Bildgebung als Vergrößerung der DWI bzw. ADC Läsion erkennbar (Provenzale, Jahan et al. 2003, Rovira, Orellana et al. 2004, Thomalla, Schwark et al. 2006).

Bezüglich der OEF Werte im Infarktkern gibt es verschiedene Ergebnisse in unterschiedlichen Studien. So fanden Sobesky et al. in einer DWI/PWI MRT und PET Vergleichsstudie mit sechs Schlaganfallpatienten mit akuter Ischämie (Median des Infarktalters: 5,2 Stunden) und sieben Patienten mit subakuter Ischämie (Median des Infarktalters: 10 Tage) abgesenkte OEF Werte in der ADC Läsion (Sobesky, Weber et al. 2005). Furlan et al. hingegen fanden in einer prospektiven PET und CT Studie mit 26 Patienten mit akutem Schlaganfall (Mittelwert des Infarktalters: 18 Stunden) eine OEF Erhöhung im Infarktkern (Furlan, Marchal et al. 1996, Schlaug, Benfield et al. 1999). Die unterschiedlichen Ergebnisse der genannten Studien könnten am unterschiedlichen Infarktalter und an den jeweils eher kleinen Patientenkollektiven liegen: Heiss et al. führten in einer PET-Studie mit Katzen OEF Messungen nach experimentell induziertem Gefäßverschluss der

ACM (Arteria cerebialis media) durch. Sie fanden eine Stunde nach Verschluss vor allem im Infarktkern eine OEF Erhöhung und nach 20 Stunden eine OEF Absenkung im Vergleich zu den Werten des gleichen Areals vor der Induktion des experimentellen Gefäßverschlusses (Heiss, Graf et al. 1994). Sobesky et al. fanden in ihrer bereits zitierten Studie in den DWI Läsionen reduzierte OEF Werte (Sobesky, Weber et al. 2005). Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum Infarktgeschehen, verlagerten sich in einer Studie von Heiss et al. die Regionen mit OEF Erhöhungen schließlich in mehr periphere Areale. Im Zeitverlauf erwarteten Heiss et al. eine Reduktion der OEF im Infarktkern aufgrund der Entstehung einer irreversiblen Schädigung mit Nekrosenbildung (Heiss, Graf et al. 1994).

1.3.3.2 Charakterisierung der Penumbra mittels PWI-DWI Mismatch

Das von Infarzierung bedrohte Gewebe, also die Penumbra, kann nach der sogenannten Mismatch Theorie aus dem Perfusionsbild PWI abzüglich des Diffusionsbildes DWI geschätzt werden. Diese Abschätzung der Penumbra aus der Differenz zwischen dem minderperfundierten Areal (PWI Läsion) und dem Infarktkern (DWI Läsion) ist allerdings nur eine grobe Näherung, da hier auch oligämisches Gewebe enthalten sein kann (Rabinstein and Resnick 2009), (Kidwell, Alger et al. 2003). Entsprechend kann gegenwärtig die Volumendifferenz zwischen TTP Läsion und ADC Läsion als operationalisierte Penumbra, also als annähernde Beschreibung für die Läsion, die von Infarzierung bedrohtes ZNS-Gewebe enthält, verwendet werden. Allerdings wird auch immer wieder hinterfragt, ob dieses TTP-ADC Areal tatsächlich die Penumbra darstellen kann (Fiehler, Kucinski et al. 2004), (Kidwell, Jahan et al. 2013) (Ringelstein and Nabavi 2007).

Allgemein bezeichnet ein Mismatch die Volumendifferenz zwischen einem Perfusionsparameter und Diffusionsparameter (z.B. PWI-DWI, TTP-ADC) oder das Volumenverhältnis eines Perfusionsparameters zu einem Diffusionsparameter (z.B. PWI/DWI, TTP/ADC). Ein Mismatch gibt also entweder an, um welches Volumen die PWI Läsion größer ist als die DWI Läsion (d.h. PWI-DWI oder TTP-ADC) oder um welchen Faktor das Volumen der Perfusionsläsion das Volumen der Diffusionsläsion übersteigt (d.h. PWI/DWI oder TTP/ADC).

Der Mismatch verändert sich nicht wesentlich, wenn statt der DWI Läsion die ADC Läsion zugrunde gelegt wird (Butcher, Parsons et al. 2005). Das Subtraktionsvolumen TTP-ADC kann somit als Schätzung der Penumbra angesehen werden. Das Verhältnis des TTP

Volumens zum ADC Volumen (TTP/ADC) ist ein Volumen Mismatch, der etwas über das potentielle Infarktwachstum aussagen kann.

Das PWI/DWI Mismatch Verhältnis (ebenso wie der PWI-DWI Mismatch) kann dazu beitragen, Patienten zu erkennen, die von einer Reperfusionstherapie profitieren könnten. Allerdings existiert keine optimale und allgemein akzeptierte Definition des zu verwendenden Mismatch Verhältnisses (Butcher, Parsons et al. 2005) – einige Studien verwendeten einen willkürlichen Schwellenwert von mindestens 120 % für die Existenz eines PWI/DWI Mismatch. Bei der DEFUSE Studie wurden z.B. ein PWI/DWI Mismatch von 120 % sowie ein Mismatch Volumen PWI-DWI von mindestens 10 cm³ vorausgesetzt (DEFUSE-2 Studie (Lansberg, Straka et al. 2012)). Da es hier jedoch keine Standard-schwellenwerte gibt, finden sich auch PWI/DWI Mismatch Werte von einem Verhältnis von mindestens 180 % und einem PWI-DWI Volumen Mismatch von mindestens 15 cm³ (Bouslama, Bowen et al. 2017), d.h. hier gibt es große Abweichungen in der Literatur. Ebenso gibt es die Möglichkeit, kein Mindestverhältnis für den PWI/DWI Mismatch (bzw. PWI-DWI Mismatch) vorauszusetzen und stattdessen jedes visuell identifizierbare Areal mit TTP Verlängerung, das die ADC Läsion überragt, als TTP-ADC Mismatch zu werten (Siemonsen, Fitting et al. 2012).

Es besteht keine Einigkeit in der Literatur bezüglich der Bedeutung der Größe eines PWI/DWI (oder eines PWI-DWI) Mismatches: So vertreten beispielsweise Butcher und Parson, dass die genaue Definition von Schwellenwerten zur Festlegung des PWI/DWI (bzw. PWI-DWI) Mismatches vermutlich unkritisch sei. Zwar führe eine Anwendung von PWI Schwellenwerten zu kleineren Läsionen mit TTP Verlängerungen und damit zur Definition kleinerer von Infarzierung bedrohter Areale. Allerdings führe eine erfolgreiche Reperfusion zu einer signifikanten Reduktion des Infarktwachstums unabhängig von der Existenz eines PWI-DWI Mismatches (Butcher, Parsons et al. 2005). Ein TTP-ADC Mismatch lieferte in mehreren Studien keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Infarktwachstum (Siemonsen, Fitting et al. 2012), (Butcher, Parsons et al. 2005).

Andere Studien dagegen fanden, dass ein größeres PWI/DWI Mismatch Verhältnis mit einem größeren Erfolg bei der Reperfusionstherapie einhergehen würde (Kakuda, Lansberg et al. 2008), DEFUSE-2 Studie (Lansberg, Straka et al. 2012), (Fisher and Albers 2013), (Hacke, Albers et al. 2005).

Eine genauere Definition der Penumbra als der derzeit vorherrschende PWI-DWI Mismatch (oder der daraus abgeleitete, in dieser Arbeit betrachtete TTP-ADC Mismatch) wäre notwendig, um zu rettendes Gewebe besser erkennen zu können (Cvoro, Marshall et al. 2010).

Auch vereinfacht das beim akuten Schlaganfall oft zur Beschreibung des von Infarzierung bedrohten Gewebes verwendete PWI-DWI Mismatch-Konzept die tatsächlichen Gegebenheiten stark. Somit stellen zusätzliche metabolische Parameter über die Gewebefunktion eine wertvolle Zusatzinformation für Therapieentscheidungen dar, auch wenn es derzeit noch keine in der Standard-Bildgebung bei Schlaganfall etablierten Parameter gibt (Dani and Warach 2014). Daher erscheint ein zusätzlicher Parameter wie die rOEF zur Beurteilung des Infarktareals sinnvoll, da in der tatsächlichen Penumbra eine Erhöhung der rOEF erwartet wird (Geisler, Brandhoff et al. 2006).

1.4 Zusatzbetrachtung: Stenosen

Patienten mit höhergradigen Stenosen und entsprechender Hypoperfusion weisen ein erhöhtes Risiko für einen späteren ischämischen Schlaganfall auf als Patienten ohne relevante Stenosen. Hierbei scheint die OEF ein wesentlicher Parameter für die Risikoabschätzung für einen folgenden Schlaganfall zu sein (Yamauchi, Fukuyama et al. 1996). Yamauchi et al. fanden in ihrer Studie mit 40 Patienten mit hochgradigen Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) eine deutlich höhere Inzidenz für einen Schlaganfall innerhalb eines Jahres bei Patienten mit erhöhter OEF (zwei von 33 Patienten mit normaler OEF vs. vier von sieben Patienten mit erhöhter OEF erlitten einen Schlaganfall (Yamauchi, Fukuyama et al. 1996)).

1.5 Fragestellung und Ziele

In dieser klinischen Doktorarbeit wurde eine neu entwickelte und auf dem BOLD-Effekt aufbauende Methode zur semi-quantitativen Messung der venösen Sauerstoffsättigung im Gehirn von Patienten mit akutem Schlaganfall angewendet.

Das Ziel war es, prospektiv zu untersuchen, ob durch die Verwendung eines neuen MRT-Studienprotokolls, das die Messzeit des Standard-Schlaganfall-MRT-Protokolls um ca.

3,5 Minuten verlängert, eine diagnostisch nutzbare Darstellung der rOEF Parameterkarten gelingt.

Die prognostische Aussagekraft dieser durchgeführten rOEF Messungen sollte durch einen Vergleich mit der etablierten Kombination aus PWI und DWI Messung beurteilt werden.

Dabei interessierten vor allem die potentiell hypoxischen Regionen mit TTP Verlängerung oder rOEF Erhöhung: zum einen der Infarktkern und zum anderen die Infarktumgebung mit dem von Infarzierung bedrohten Gewebe, d.h. die Penumbra, die noch potentiell zu rettendes ZNS-Gewebe enthält.

Es sollte die Aussagekraft der rOEF Karten hinsichtlich der Erkennung des von Infarzierung bedrohten Hirngewebes im Vergleich zur etablierten, aus der PWI Bildgebung ermittelten TTP Karten betrachtet werden. Auch die Vorhersagekraft der rOEF Karten bezüglich der Einschätzung der finalen Infarktgröße und des Infarktwachstums sollte mit der Vorhersagekraft des Penumbra-Konzeptes verglichen werden. Ferner sollte untersucht werden, inwieweit Unterschiede zwischen Patienten mit hyperakuter und akuter Ischämie bestehen.

Eine Zusatzbetrachtung von einzelnen Patienten mit Stenosen, aber ohne akuten Schlaganfall, sollte einen ersten, nicht statistisch relevanten Eindruck zur Anwendbarkeit der neuen MRT-Methode zur rOEF Messung bei Stenosepatienten geben.

Insgesamt sollte ein Beitrag zur Verbesserung der MRT Bildgebung für die Diagnose von Schlaganfällen geleistet werden, mit dem Ziel, eine optimierte Grundlage für eine individualisierte Therapieentscheidung bei akutem Schlaganfall zu schaffen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die örtliche Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München hat den Ethikantrag, der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie positiv bewertet. Einschlusskriterium war grundsätzlich das Vorliegen eines Verdachtes auf akuten rechts- oder linkshemisphärischen Schlaganfall. Weiterhin musste für die Patienten bereits im Rahmen der Standarddiagnostik eine CT- oder MRT-Untersuchung geplant sein. Auch die Ansprechbarkeit, Einwilligungsfähigkeit und Volljährigkeit des Patienten waren notwendige Voraussetzungen für den Studieneinschluss. Diese Einschlusskriterien wurden gründlich durch zwei diensthabende Ärzte geprüft. Die Patienten wurden ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis auf dem Aufklärungsbogen der Studie.

Im Studienzeitraum von September 2012 bis März 2014 konnten 46 Patienten in diese prospektive klinische Untersuchung eingeschlossen werden.

Diese 46 Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall wurden mit dem MRT-Schlaganfall-Protokoll und den Studiensequenzen des Hypoxie-Protokolls untersucht (Abschnitt 2.2). Die Bilddaten von 41 der 46 untersuchten Patienten (89,1 %) konnten in der finalen Auswertung berücksichtigt werden (Alter: $61,5 \pm 17,8$ Jahre, Spannweite 18–86 Jahre; 21 männlich / 20 weiblich). Fünf Patienten (10,9 %; davon drei männlich) mussten aufgrund schlechter Bildqualität, wegen technischer Probleme oder aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden.

Eine dieser 41 in der finalen Auswertung enthaltenen Patienten wies in zwei verschiedenen, voneinander entfernten und daher gesondert auswertbaren Arealen Ischämien in Form einer unilateralen Stenose bzw. einer akuten Ischämie auf. Daher fließt diese Patientin einmal mit ihrer unilateralen Stenose mit gesunder Gegenseite und einmal mit ihrer akuten Ischämie in die Auswertungen ein. Somit gibt es insgesamt 42 in der Auswertung enthaltene Datensätze bei 41 Patienten.

Die Datensätze der Patienten wurden in verschiedene Subgruppen unterteilt, die in Tabelle 1 gezeigt werden. Auch die Anzahl der Patienten pro Subgruppe sowie die Abkürzungen, die fortan in dieser Arbeit für die verschiedenen Subgruppen verwendet werden, sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1 Patientengruppen und Übersicht der verwendeten Definitionen zur Klassifikation der Patienten

Einteilung der Patienten in Subgruppen	Abkürzung	Anzahl
Patienten mit frischer Ischämie (FI) (ADC / DWI Läsion vorhanden)	Hyperakute Ischämie: Zeitraum von Symptombeginn bis MRT-Bildgebung $\leq 4,5$ Stunden (d.h. im Lysezeitfenster)	HAI 12
	Akute Ischämie: Zeitraum von Symptombeginn bis MRT-Bildgebung $> 4,5$ Stunden und ≤ 48 Stunden	AI 11
	Subakute Ischämie: Zeitraum von Symptombeginn bis MRT-Bildgebung > 48 Stunden	SAI 1
Patienten ohne frische Ischämie (keine ADC Läsion oder klinisch relevante Stenose mit Perfusionsrestriktion)	Keine weiteren Subgruppen	OI 14
Patienten mit Stenose (mit klinisch relevanter Stenose mit Perfusionsrestriktion, ohne ADC Läsion im Stenosegebiet)	Mit gesunder Gegenseite	SG 3
	Mit unilateralem Gefäßverschluss und kontralateraler Stenose	SV 1

2.2 MRT-Untersuchung – Details

Die Untersuchungen erfolgten an einem 3 T *Philips Achieva* MRT-Gerät und umfassten das klinische Standard-MRT-Protokoll für Schlaganfall sowie zwei zusätzliche Studiensequenzen. Das klinische Standard-Protokoll dauerte ca. 7 Minuten und beinhaltete FLAIR, DWI, T2* gewichtete und TOF Angiographie Aufnahmen sowie eine DSC-basierte, perfusionsgewichtete Bildgebung (PWI). Diese DSC-PWI Messung dauerte ca. 1 Minute und umfasste 40 dynamische T2*-gewichtete EPI Aufnahmen (Kontrastmittel-Bolus-Applikation von 15 ml Gd-DTPA, SENSE Faktor 2, $\alpha = 75^\circ$, TE = 40 ms, TR = 1,5 sec) und diente der Generierung von TTP, rMTT, rCBV sowie rCBF Karten.

Zur Quantifizierung von T2 und T2* wurden 20 Schichten mit einer Auflösung von $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$ aufgenommen. Die T2 Messung wurde als Multi-Echo-GraSE mit EPI Faktor 7, SENSE Faktor 2, 8 Echos, $\Delta\text{TE} = 16 \text{ ms}$, $\text{TR} = 8547 \text{ ms}$, $\alpha = 90^\circ$ bei 2 Minuten Messdauer durchgeführt.

Die T2*-Bildgebung war eine Multi-Gradienten-Echo-Sequenz mit 12 Echos ($\text{TE}_1 = 6 \text{ ms}$, $\Delta\text{TE} = 5 \text{ ms}$), $\text{TR} = 1950 \text{ ms}$, $\alpha = 30^\circ$ mit einer Messdauer von 1,5 Minuten. Für die T2* Quantifizierung wurden retrospektive Korrekturen für Bewegungsartefakte (Baudrexel, Volz et al. 2009) und makroskopische Suszeptibilitätsunterschiede vorgenommen (Preibisch, Volz et al. 2008, Hirsch and Preibisch 2013).

Die zusätzliche Messzeit für die Studiensequenzen zur semi-quantitativen Messung der Sauerstoffsättigung mittels T2, T2* und rCBV zur späteren Generierung der rOEF-Karten betrug ca. 3,5 Minuten. Somit dauerte die gesamte Messung knapp 11 Minuten.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Pre-processing der MRT-Daten

Die Bilder wurden zuerst vom Philipps MRT-Gerät als par-/rec-Dateien exportiert und es folgten Auswertungen mit *Matlab*-basierten (*Mathworks*, *Matlab Simulink*) Programmen. So erfolgte mittels *SPM8* (*The FIL Methods Group*, *SPM8*) die räumliche Koregistrierung zwischen T2, T2*, FLAIR, DWI und rCBV Aufnahmen.

Mittels hausinterner, *Matlab*-basierter Programme erfolgten weitere numerische Parameteranpassungen sowie Signalverarbeitungsschritte zur Auswertung der quantitativen T2 und T2* Messungen.

Für die Auswertung der PWI Daten wurde *Stroketool* (*Digital Image Solutions*, *Stroke-tool*) verwendet. Weiterhin wurde für alle Patienten die Arterielle Input Funktion anhand von 10 Voxeln manuell bestimmt (weitere Erläuterungen zur AIF in Abschnitt 1.3.1.3). Mithilfe dieser AIF berechnete das Programm *Stroketool* dann Voxel-weise die MTT, CBV, CBF und TTP Karten. Es erfolgte bei Bedarf eine Bewegungskorrektur sowie bei allen Patienten eine Normalisierung der rCBV Karten auf einen Wert von 1,5 % in der weißen Substanz (Hirsch, Toth et al. 2014), (Toth, Forschler et al. 2013), (Helenius, Perkio et al. 2003). Die in *Stroketool* bearbeiteten Dateien wurden anschließend mit

MRICron (Rorden, *MRICron*) in das dreidimensionale Bilddateiformat „*analyze*“ (*Mayo Foundation, Analyze 7.5 File Format*) umgewandelt.

In *MIPAV* (*Center for Information Technology, National Institutes of Health, MIPAV*) wurde dann die Voxelgröße und Auflösung für die rCBV, rCBF, rMTT und rTTP Parameterkarten korrigiert.

Mittels *MRICron* wurde dann noch anhand der Funktion „*overlay*“ beispielhaft an FLAIR und rCBV Bildern die Koregistrierung überprüft.

Nachfolgend wurden mittels eines abteilungsinternen, *Matlab*-basierten Programmes rOEF Parameterkarten gemäß Gleichung (1) berechnet (Hirsch, Toth et al. 2014), (Toth, Forschler et al. 2013).

Die FLAIR, T2, T2*w, rOEF, R2', TTP, rCBV, rCBF und rMTT Parameterkarten wurden anschließend in das Programm *VINCI* geladen (*Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, VINCI*). In *VINCI* wurde die generelle Bildqualität aller Aufnahmen sowie erneut die Koregistrierung mittels Fadenkreuzes visuell durch Vergleich zwischen den verschiedenen Sequenzen geprüft.

Weiterhin wurden die *analyze*-Dateien der CBV, TTP und rOEF Karten im Programm *ImageJ* (*National Institutes of Health, ImageJ*) in ein 32 Bit-Format umgewandelt für deren Upload in das Programm *iPlan* (*Brainlab AG, iPlan*) zur Volumenauswertung der interessierenden Regionen (Volumes of interest (VOIs)).

Die FLAIR, ADC und DWI Bilder der Patienten konnten direkt aus dem *PACS* (*Picture Archiving and Communication System*) in das Programm *iPlan* von *Brainlab* geladen werden zur anschließenden VOI-Auswertung.

2.3.2 VOI-Auswertung mittels *iPlan* von *Brainlab*

Ziel der Arbeit war, die aufgrund des akuten Schlaganfalls möglicherweise hypoxischen Hirnareale zu untersuchen. Die verschiedenen interessierenden VOIs wurden dazu mit *iPlan* (*Brainlab*) generiert und ausgewertet. Abbildung 2 zeigt schematisch den Ablauf und die Systematik der VOI-Auswertung für die Patienten mit frischer Ischämie (FI Patienten) in *iPlan* (*Brainlab*). Die einzelnen Stufen der VOI-Auswertung mit Läsionsmarkierung, der Berechnung von aus den Läsionen abgeleiteten Volumina sowie die Volumenspiegelung und die Extraktion von Parameterwerten aus den verschiedenen VOIs werden dann in den folgenden Abschnitten 2.3.2.1 - 2.3.2.3 für FI Patienten noch genauer

erläutert. Sofern Unterschiede zwischen der VOI-Auswertung von FI und Patienten ohne Ischämie (OI) bzw. Patienten mit einer Stenose und gesunder Gegenseite (SG) und Patienten mit Stenose und Gefäßverschluss auf der Gegenseite (SV) Patienten bestehen, werden diese in den Abschnitten 2.3.3 für OI Patienten sowie 2.3.4 für SG und SV Patienten erklärt.

Zuerst erfolgte manuell die Läsionsmarkierung in den Parameterkarten FLAIR, ADC, TTP und rOEF (Abschnitt 2.3.2.1). Die Identifikation der Läsionsareale erfolgte visuell aufgrund einer deutlichen Veränderung der Signal- bzw. Parameterwerte in den Läsionsarealen im Vergleich zum gesunden Gewebe durch die Erstellerin dieser Arbeit. Die Läsionsmarkierungen wurden von einer erfahrenen Neuroradiologin geprüft und bei Bedarf angepasst (Assistenzärztin Dr. Alexandra Gersing). In Abbildung 2 werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in der Abbildung nur die Parameter ADC, TTP und rOEF gezeigt, auch wenn die Hyperintensitäten in der FLAIR mit ADC bzw. DWI Korrelat ebenso markiert wurden. Jedoch liegt der Fokus der Auswertungen auf den Parametern ADC, TTP und rOEF.

Ferner wurden aus den manuell markierten Läsionen automatisiert durch *iPlan* weitere Volumina abgeleitet wie z.B. die operationalisierte Penumbra TTP-ADC mittels der Subtraktion „TTP Läsion minus ADC Läsion“ oder rOEF-ADC mittels der Subtraktion „rOEF Läsion minus ADC Läsion“ (Abschnitt 2.3.2.3).

In den jeweiligen Läsionen wurden direkt die absoluten Mittelwerte (abs. MW) für die verschiedenen Parameter extrahiert und ausgewertet. Es wurden Parameterwerte aus den jeweils originären Läsionen (z.B. rOEF aus der rOEF Läsion oder TTP aus der TTP Läsion), aus anderen Läsionen (z.B. rOEF aus der TTP Läsion oder rOEF aus der ADC Läsion) sowie aus den abgeleiteten Masken (z.B. rOEF aus der TTP-ADC Läsion oder rOEF aus der rOEF-ADC Läsion) extrahiert.

Die Definition von Spiegelvolumina (Kontroll-VOIs) erfolgte durch automatisierte Spiegelung der Läsionen sowie der daraus abgeleiteten, durch *iPlan (Brainlab)* berechneten Volumina entlang der Mittellinie durch *iPlan* (Abbildung 3).

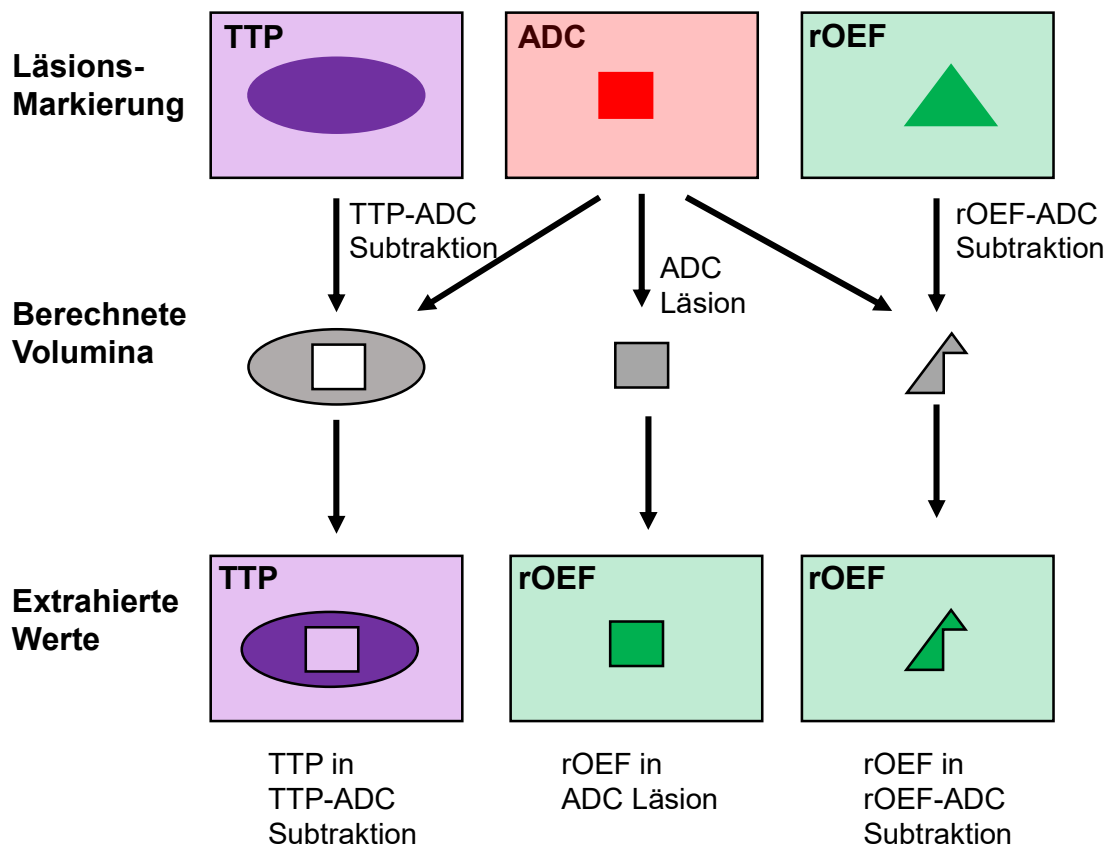


Abbildung 2 Schema der VOI-Auswertung in *iPlan* (Brainlab) anhand von Beispielen

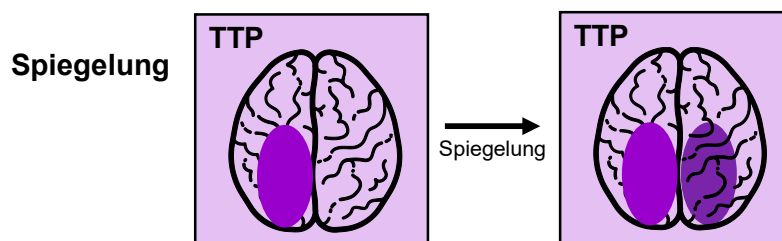


Abbildung 3 Spiegelung der VOI entlang der Mittellinie , beispielhaft und schematisch gezeigt für die TTP Läsion

Mit Hilfe dieser Kontroll-VOIs wurden für den bilateralen Vergleich relative Mittelwerte (rel. MW) berechnet, indem die absoluten Mittelwerte aus dem betrachteten VOI zu den absoluten Mittelwerten aus seiner Spiegelung ins Verhältnis gesetzt wurden, um auch bei etwaigen, patientenspezifischen (systematischen) Abweichungen der Parameterwerte die Änderungen innerhalb der Läsionen über Patienten hinweg vergleichen zu können. Auch geschlechtsspezifische Unterschiede von Parametern, wie die in einer Studie von Helenius et al. gefundenen, höheren absoluten CBV (und MTT Werte) bei Männern als

bei Frauen (Helenius, Perkio et al. 2003), wurden durch die Verhältnissbildung bei den relativen Mittelwerten vermieden.

Analog der gerade skizzierten Vorgehensweise für die FI Patienten, wurden für die OI, SG und SV Patienten nach der gleichen Vorgehensweise die jeweiligen VOIs markiert, gespiegelt und entsprechend die absoluten sowie relativen Mittelwerte ausgelesen (VOI-Definition in Tabelle 2). Ausgewertet wurden in dieser Arbeit generell die Mittelwerte der Parameter im jeweiligen Volumen.

Tabelle 2 Betrachtete VOIs und Bildkontraste für die verschiedenen Patientengruppen FI, OI, SG und SV

Patienten	Markierte VOI	Bildkontraste mit VOI Markierung	Spiegelung der VOI	Berechnung von Subtraktionsvolumen (Mismatch Volumen)
Patienten mit Ischämie (FI)	Läsionsvolumen	FLAIR, ADC, TTP, rOEF	ja	Ja TTP-ADC
Patienten ohne Ischämie (OI)	Gesunde weiße Substanz oberhalb Ventrikel Ebene (bei Pathologien: in gesunder weißer Substanz im Kleinhirn) *	FLAIR, ADC, TTP, rOEF	ja	nein
Patienten mit Stenose (SG, SV)	Perfusionsgestörtes Areal**	TTP, rOEF	ja	nein

* Bei OI Patienten wurde ein kugelförmiges, repräsentatives Volumen und nicht das komplette gesunde Gewebe markiert.

** Für SG und SV Patienten wurden als VOIs kugelförmige, repräsentative Volumina innerhalb des visuell diagnostizierten, perfusionsgestörten Areals des jeweils stenosierten Gefäßes markiert. Es erfolgte keine komplette Markierung des Gebietes mit TTP Verlängerung, sondern (aufgrund des Fehlens einer ADC Läsion, die bei den FI Patienten zur Orientierung für die TTP Läsionsmarkierung diente) analog der VOI Markierung bei den OI Patienten eine Markierung eines kugelförmigen Volumens.

2.3.2.1 Manuelle Markierung der VOIs

Die ischämischen Läsionen der Patienten mit frischer Ischämie (FI) wurden in den FLAIR, ADC, TTP und rOEF Parameterkarten visuell aufgrund ihres Kontrasts zu gesundem Gewebe identifiziert und dann manuell durch alle Schichten in *iPlan (Brainlab)* markiert (beispielhafte ADC, rOEF und TTP Läsionsmarkierungen siehe Abbildung 4).

Zuerst wurden die ADC Läsionen manuell markiert. Dann wurden alle hyperintensiven FLAIR Läsionen mit Bezug zur ADC Läsion markiert. Allerdings waren die FLAIR Läsionen nicht immer deckungsgleich mit den ADC Läsionen, vor allem bei den Patienten mit hyperakuter Ischämie (HAI). Danach wurden die perfusionsgestörten Areale mit verlängerter TTP markiert, sofern diese einen Bezug zur ADC Läsion hatten. Zuletzt wurden die potentiell hypoxischen Läsionen mit erhöhter rOEF markiert. Zur Markierung der rOEF Läsionen wurden zusätzlich ADC und TTP Läsionen sowie die FLAIR, DWI und rCBV Karten berücksichtigt, um weitestgehend zu vermeiden, dass fälschlicherweise Areale mit Suszeptibilitätsartefakten als hypoxische Areale fehlinterpretiert würden, da dies zu artifiziell erhöhten rOEF Werten führen würde. Sämtliche Markierungen erfolgten manuell durch alle Schichten. Parallel zur Bildbewertung in Brainlab wurden auch die Bilder, Befundung und Beurteilung aus dem *PACS* berücksichtigt.

Im Programm *iPlan (Brainlab)* können verschiedene markierte Volumina über die geladenen Parameterkarten gelegt werden und so z.B. für einen visuellen Vergleich zwischen Läsionen genutzt werden (Abbildung 4). Dies veranschaulicht die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Läsionen in den verschiedenen Sequenzen.

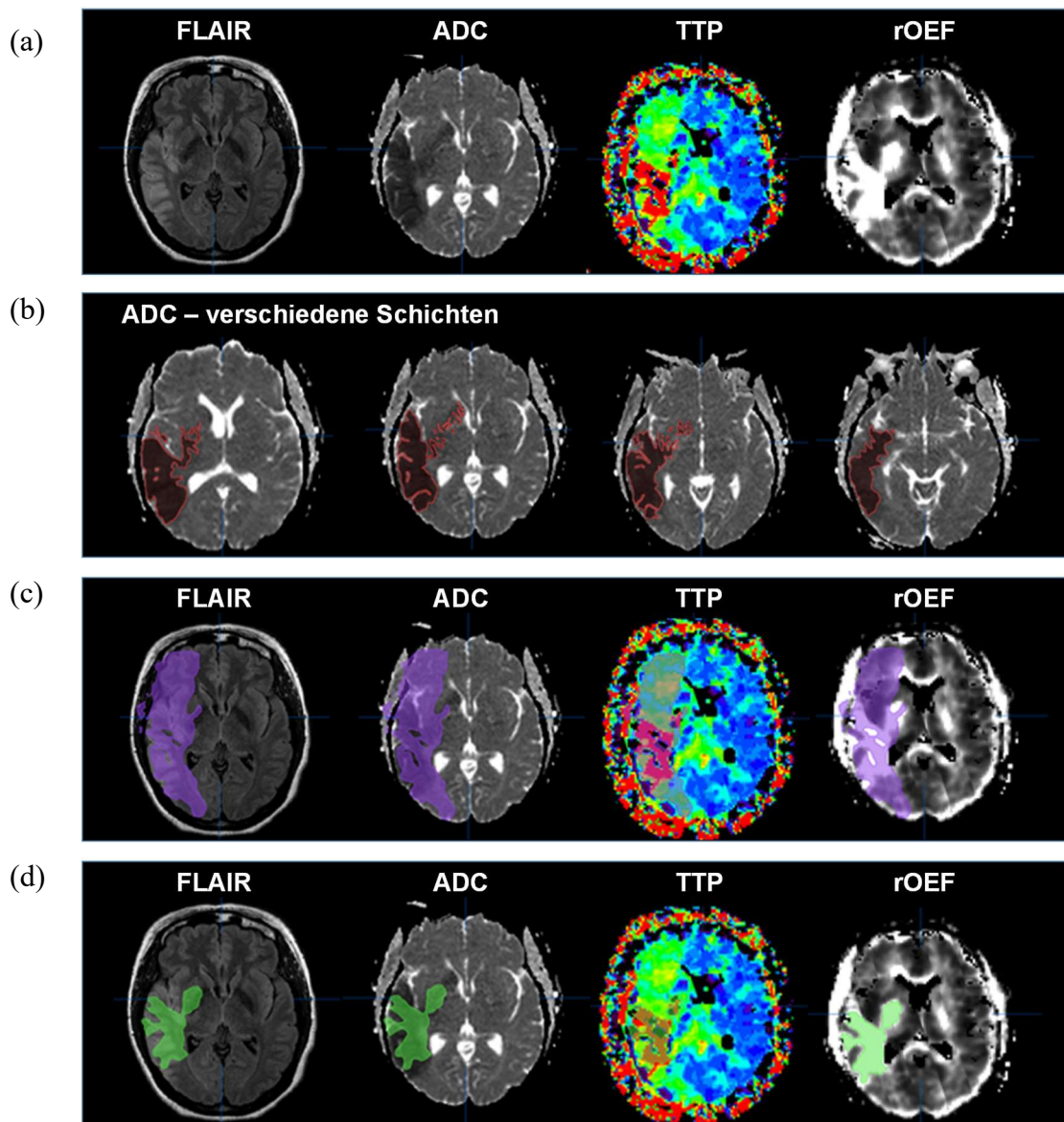


Abbildung 4 Manuelle Läsionsmarkierung einer HAI bei einer 35-jährigen Patientin mit ACI-Verschluss rechts

(a) Unmarkierte Parameterkarten

(b) Manuelle ADC Läsionsmarkierung (rot) in vier aufeinanderfolgenden Schichten

(c) Manuell markierte TTP Läsion (lila), eingeblendet in verschiedene Parameterkarten

(d) Analog zu (c) für rOEF Läsion (grün)

2.3.2.2 Spiegelung von Volumina

Zur Berechnung relativer Parameterwerte und um Werte in krankem und gesundem Gewebe zu vergleichen, erfolgte durch *iPlan* eine automatisierte Spiegelung der manuell markierten VOIs (Läsionen bei FI sowie VOIs OI, SG und SV) entlang der Mittellinie auf die gesunde Gegenseite.

Aufgrund der Symmetrie des Gehirns ähnelten die Spiegelvolumina hinsichtlich ihres Anteils an weißer und grauer Substanz den manuell markierten Läsionsvolumina und gewährleisteten so die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Gewebezusammensetzung der Volumina.

In Abbildung 5a werden beispielhaft die gespiegelten Volumina einer TTP Läsion und einer rOEF Läsion gezeigt. Man sieht die manuell markierte TTP Läsion und zusätzlich ihre, durch *iPlan* erzeugte, automatisierte Spiegelung in der TTP Parameterkarte. Ebenso werden nach der gleichen Vorgehensweise die manuell markierte rOEF Läsion sowie zusätzlich ihre Spiegelung in der rOEF Parameterkarte gezeigt.

In Abbildung 5b wird eine rOEF Läsion und ihre Spiegelung in verschiedene Parameterkarten eingeblendet. Man sieht die manuell markierte rOEF Läsion in der rechten Hemisphäre sowie ihre Spiegelung auf die linke, gesunde Hemisphäre.

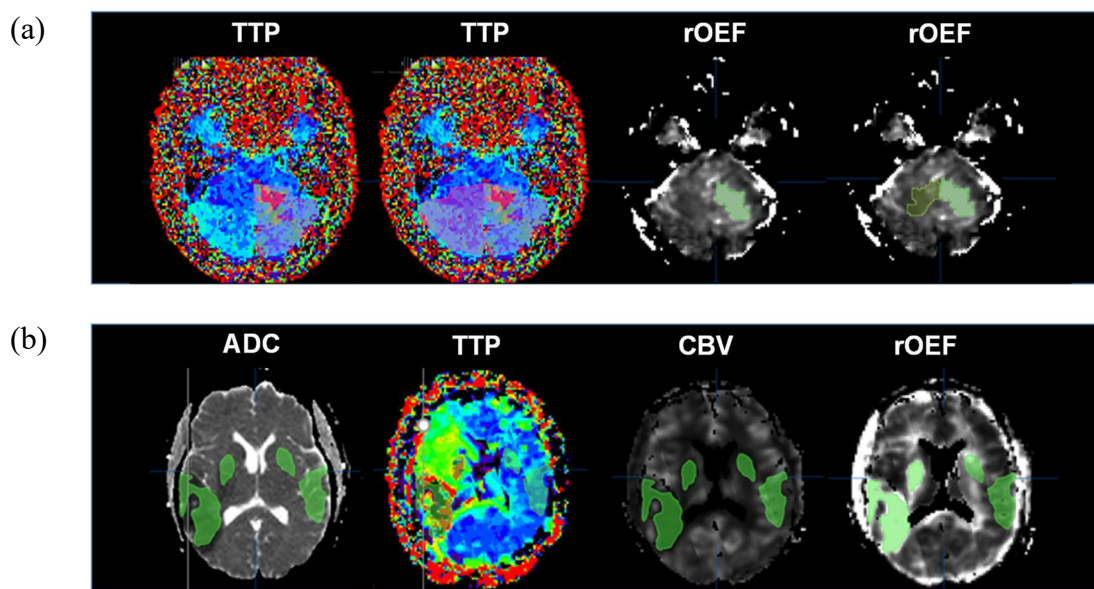


Abbildung 5 Spiegelung von Läsionen in *iPlan*

(a) Spiegelung von TTP und rOEF Läsionen. TTP und rOEF Aufnahmen eines 65-jährigen, männlichen Patienten mit HAI links cerebellär im Stromgebiet von Arteria cerebelli posterior inferior (PICA) und Arteria cerebelli superior (SCA).

(b) rOEF Läsion und ihre Spiegelung bei einer 35-jährigen Patientin mit HAI bei ACI-Verschluss rechts eingeblendet in verschiedene Parameterkarten.

2.3.2.3 Bildung von Subtraktionsvolumina

Um das von Infarzierung gefährdete Gewebe zu beurteilen, wurde das geschätzte Volumen der Penumbra aus dem Volumen der TTP Läsion abzüglich des Volumens der ADC Läsion berechnet. Auch wurde das Subtraktionsvolumen rOEF-ADC aus dem Volumen der rOEF Läsion abzüglich des Volumens der ADC Läsion berechnet. Diese TTP-ADC Läsion oder die rOEF-ADC Läsion konnten als Subtraktionsvolumen mit *iPlan (Brainlab)* automatisiert aus den manuell markierten TTP, ADC und rOEF Läsionen berechnet werden.

Abbildung 6 zeigt beispielhaft die Generierung des Volumens einer rOEF-ADC Läsion, das als Subtraktionsvolumen automatisiert aus der manuell markierten rOEF Läsion und der manuell markierten ADC Läsion in *iPlan* berechnet wurde.

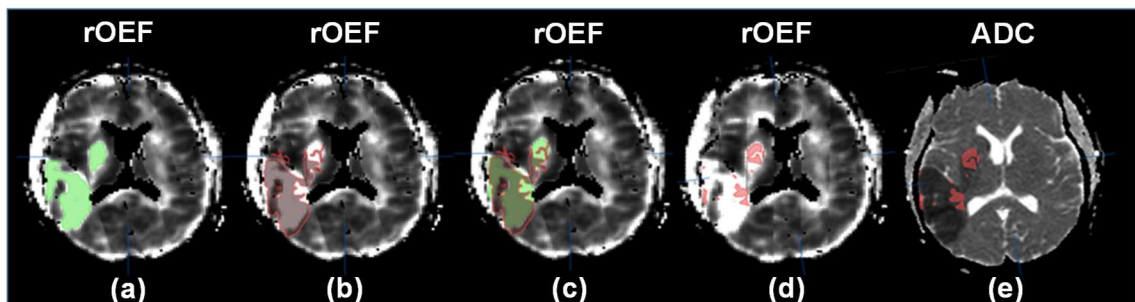


Abbildung 6 Bildung des Subtraktionsvolumens rOEF-ADC in *iPlan* bei einer 35-jährigen HAI Patientin bei Arteria carotis interna (ACI) -Verschluss rechts

- (a) Manuell markierte rOEF Läsion (grün) in rOEF Karte
- (b) Manuell markierte ADC Läsion (rot) in rOEF Karte
- (c) rOEF Läsion (grün) und ADC Läsion (rot) in rOEF Karte eingeblendet
- (d) Subtraktionsvolumen rOEF-ADC Läsion (rot) in rOEF Karte
- (e) Subtraktionsvolumen rOEF-ADC Läsion (rot) in ADC Karte

2.3.3 Volumina bei Patienten ohne Ischämie (OI)

Als Kontrollgruppe dienten die Patienten, die aufgrund des Verdachts auf akuten Schlaganfall mit demselben MRT-Protokoll untersucht wurden, aber bei denen dieser Verdacht jedoch nicht bestätigt werden konnte (und die darüber hinaus auch keine relevanten Stenosen aufwiesen; ansonsten wurden sie als Stenose-Patienten, d.h. SG oder SV Patienten betrachtet). Um Parameterwerte für gesundes Gewebe zu erhalten, wurden für diese Patienten ohne Ischämie (OI) repräsentative kugelförmige VOIs markiert ($0,22 \text{ cm}^3 \pm 0,05 \text{ cm}^3$, ca. 0,75 cm Durchmesser), aus denen wiederum die Mittelwerte für die ver-

schiedenen Parameter ausgelesen wurden. Diese repräsentativen VOIs mit einem knappen Zentimeter Durchmesser wurden ähnlich zu einer DWI/PWI MRT und PET Vergleichsstudie von Sobesky et al. gewählt (Sobesky, Weber et al. 2005).

Sofern dort keine weiteren Pathologien des ZNS-Gewebes vorlagen, wurden diese Regionen in der weißen Substanz oberhalb der Ventrikel Ebene markiert. Dort waren weniger Suszeptibilitätsartefakte in der rOEF zu erwarten als auf der Ventrikel Ebene, in der Nähe der eisenreichen und daher für Artefakte anfälligen Basalganglien oder in der Nähe von knöchernen Strukturen wie der Schädelkalotte (Hirsch and Preibisch 2013).

Da für das VOI bei OI Patienten gesundes Hirngewebe benötigt wurde, wurde – im Unterschied zu den FI Patienten – nicht mit der Betrachtung der ADC Parameterkarte, sondern mit den FLAIR Bildern begonnen, um auszuschließen, dass krankhaft verändertes Gehirngewebe als gesundes VOI markiert wurde.

Lagen in der Region oberhalb der Ventrikel Ebene Pathologien vor, zB. mikroangiopathische Veränderungen, so wurde alternativ ein Volumen im Kleinhirn als Referenz für gesundes Gewebe dieser Patienten markiert.

Dieses Volumen bei OI Patienten wurde als Referenzvolumen für gesundes Gewebe benutzt. Auch die VOIs der OI Patienten wurden zur Bildung der rel. MW entlang der Mittellinie gespiegelt.

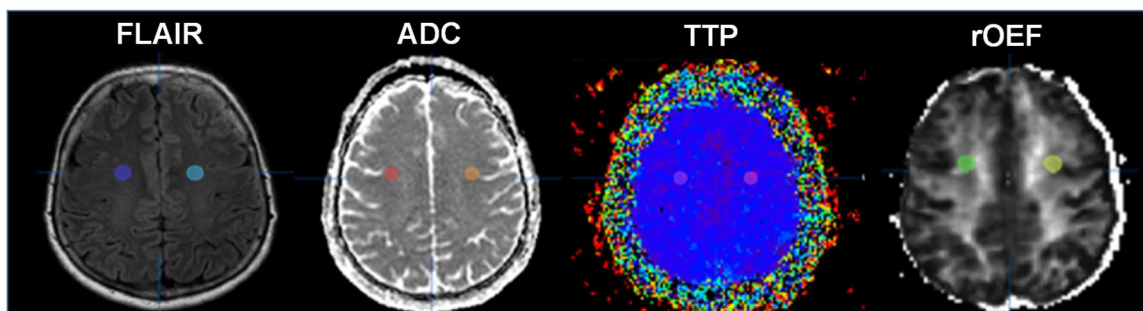


Abbildung 7 Volumenmarkierung einer gesunden Referenzregion bei einer 62-jährigen OI Patientin oberhalb der Ventrikel Ebene

Abbildung 8 zeigt Parameterkarten einer 86-jährigen OI Patientin, bei der das Volumen OI nicht oberhalb der Ventrikel Ebene (Abbildung 8a), sondern auf Kleinhirnhöhe (Abbildung 8b), markiert werden musste. Das ZNS-Gewebe oberhalb der Ventrikel Ebene konnte bei dieser Patientin nicht als gesunde Referenz verwendet werden, da hier rechtsseitig ein alter Mediainfarkt sowie eine ausgedehnte, hypertensive Leukencephalopathie vorlagen.

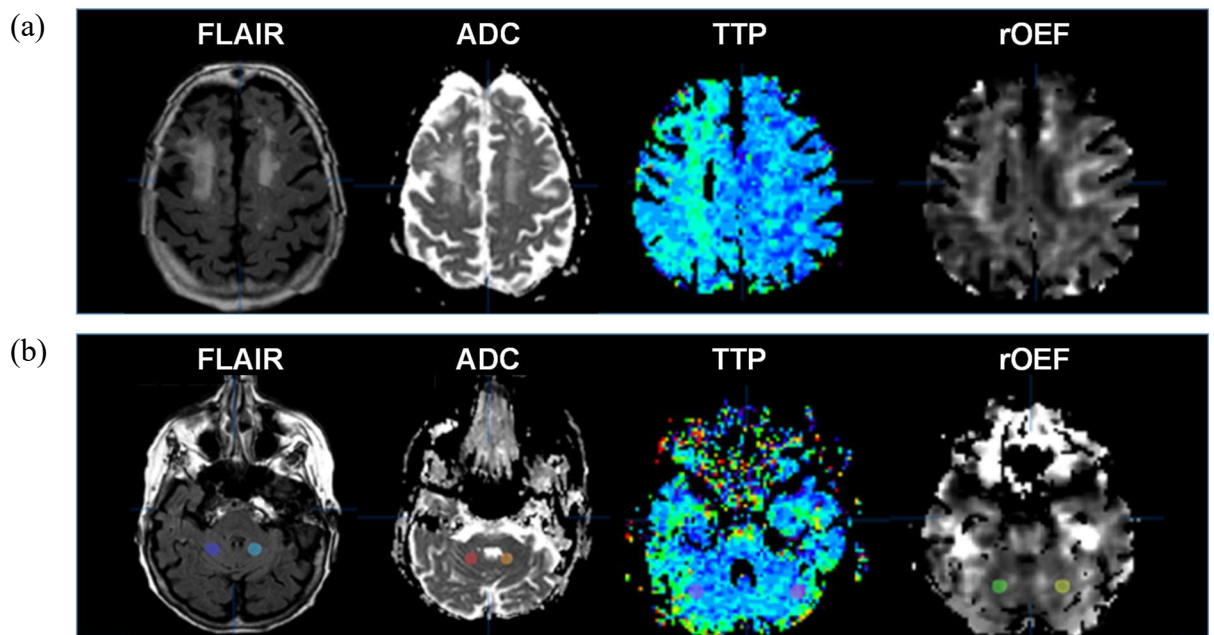


Abbildung 8 Volumenmarkierung bei einer OI Patientin im Kleinhirn bei Pathologie oberhalb der Ventrikel Ebene.
 (a) Pathologie oberhalb der Ventrikel Ebene
 (b) OI VOIs im gesunden Kleinhirngewebe

2.3.4 Volumina bei Patienten mit Stenose (SG, SV)

Es wurden drei Patienten mit unilateraler Stenose und gesunder Gegenseite (SG) und ein Patient mit unilateraler Stenose und Gefäßverschluss auf der Gegenseite (SV) untersucht. Bei diesen SG und SV Patienten (d.h. mit Perfusionsminderung und gleichzeitig fehlender ADC Läsion) wurde im Territorium des betroffenen Gefäßes mit TTP Verlängerung jeweils ein kugelförmiges, repräsentatives VOI SG bzw. SV ($0,25 \text{ cm}^3 \pm 0,078 \text{ cm}^3$, Durchmesser ca. 0,8 cm) für die Parameterauswertung markiert (Auswertung analog zu den OI Patienten; Abbildung 9). Diese VOIs SG bzw. SV wurden (mangels Existenz einer ADC Läsion, die bei den FI Patienten zur Orientierung diente) jeweils in einem – nach visueller Einschätzung – auffällig perfusionsverzögerten Bereich innerhalb des Versorgungsgebiets des stenosierten bzw. verschlossenen Gefäßes markiert. Abbildung 9 zeigt

die FLAIR, ADC, TTP und rOEF Parameterkarten ohne Volumenmarkierung im Stenoseareal sowie darunter vergrößert die rOEF und TTP Parameterkarten mit dem markierten und auf die gesunde Gegenseite gespiegelten SG VOIs im perfusionsgestörten Areal.

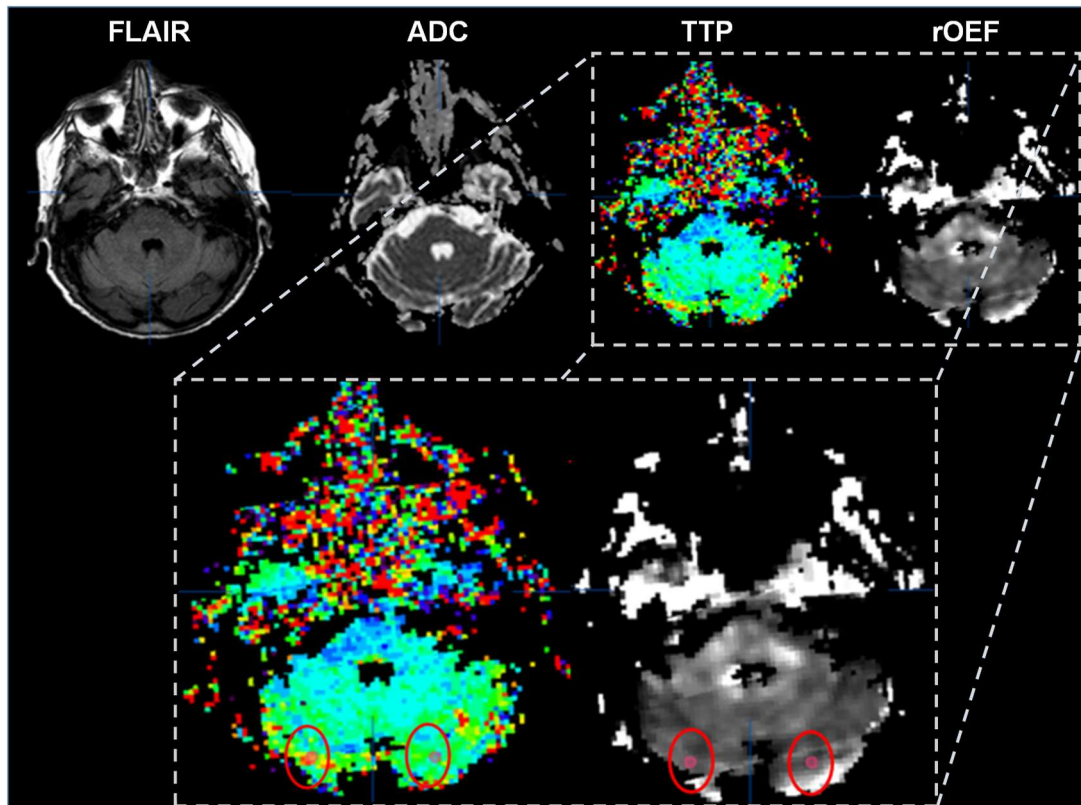


Abbildung 9 Volumenmarkierung SG in TTP und rOEF bei 83-jähriger Patientin mit Stenose (Perfusionsrestriktion im Gebiet der rechten, stenosierten PICA)

Diese VOIs der SG Patienten wurden ferner analog zu den VOIs der OI und FI Patienten an der Mittellinie gespiegelt. Dies diente dem bilateralen Vergleich anhand rel. MW zwischen Stenose-Areal und gespiegeltem Volumen. Für die drei SG Patienten erfolgte hier ein Vergleich der Stenose-Seite mit der gesunden Gegenseite. Bei dem einen SV Patienten mit Stenose auf der einen und Gefäßverschluss auf der anderen Seite erfolgte der Vergleich dagegen zwischen den verschiedenen Schweregraden der Gefäßpathologie (Abbildung 10). Hier wurde ein Volumen SV im Areal mit Gefäßverschluss markiert und auf die Gegenseite ins Stenose-Areal gespiegelt. Anschließend erfolgte ebenso der bilaterale Vergleich mittels der rel. MW.

In Abbildung 10 werden Bilder des SV Patienten gezeigt. Man sieht die FLAIR, ADC, TTP und rOEF Parameterkarten ohne Volumenmarkierung im Stenose-/Verschlussareal sowie darunter vergrößert mit Zoom das markierte Volumen SV im Bereich des linksseitigen ACI-Verschusses und seine Spiegelung in das rechtsseitige Areal der ACI-Stenose in der TTP und rOEF Parameterkarte.

Hier erfolgte der Vergleich des Volumens im Areal mit Gefäßverschluss mit dem ins Stenosegebiet gespiegelten Volumen. Die rel. MW des SV Patienten wurden gesondert ausgewertet und werden beispielhaft im Ergebnisteil dargestellt, getrennt von den SG Patienten.

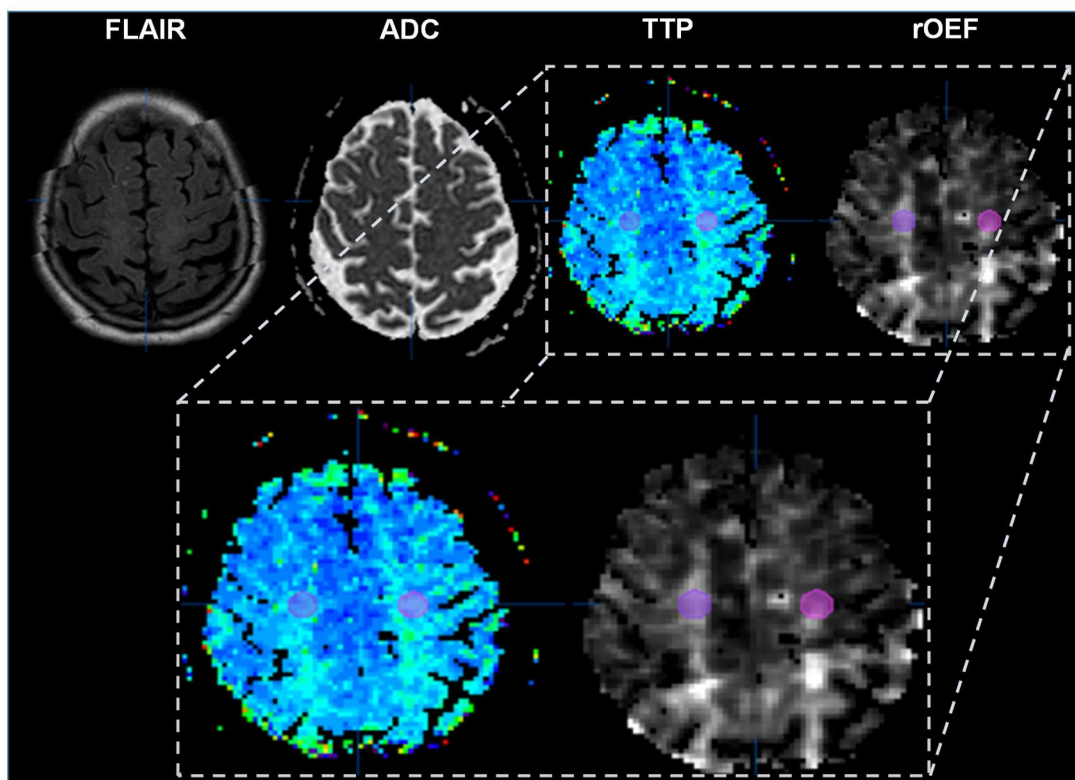


Abbildung 10 Volumenmarkierung SV bei 79-jährigem SV Patienten mit linksseitigem ACI-Verschuss und mittelgradiger ACI-Stenose rechts

2.3.5 Nachuntersuchungen

Von den 24 FI Patienten wurden bei 14 Patienten (58,3 %) Nachuntersuchungen mit CT oder MRT durchgeführt. Sechs der 24 FI Patienten (25 %) erhielten CT Nachuntersuchungen und acht von 24 FI Patienten (33 %) MRT-Nachuntersuchungen. Anhand dieser Nachuntersuchungen wurde das finale Infarktvolumen in der ADC Karte (hier als ADC2

bezeichnet) durch eine erfahrene Neuroradiologin (Assistenzärztin Dr. A. Gersing) identifiziert und gemessen.

2.3.6 Statistische Analyse

Es wurden immer die Mittelwerte der Parameter in den verschiedenen Volumina ausgewertet (Läsionen, berechnete Volumina, Volumina bei OI, SG und SV und Spiegelvolumina), also z.B. ADC, TTP und rOEF Mittelwerte aus den ADC Läsionen oder ADC, TTP und rOEF Mittelwerte aus den Penumbra (d.h. TTP - ADC) Läsionen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen, die pro Patient in *iPlan (Brainlab)* für alle definierten VOIs ermittelt wurden, wurden hinsichtlich verschiedener Zusammenhänge geprüft und für die Weiterverarbeitung zur statistischen Auswertung in *Matlab (Mathworks, Matlab Simulink)* vorbereitet, da dort die weitere statistische Auswertung und die Generierung von Boxplots erfolgte.

Die mit *Matlab* erstellten Boxplots zeigen in einer Grafik viele Informationen zu der Verteilung der ausgewerteten Daten wie den Median, die 25. und 75. Perzentile und Ausreißer. Sie bieten weiterhin die Möglichkeit, visuell darzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Datengruppen bestehen.

Daher werden diese in *Matlab* erstellten Boxplots in der folgenden Präsentation der Ergebnisse häufig verwendet. Nachfolgend wird die für diese gesamte Arbeit geltende Darstellung dieser Grafiken erklärt:

Generell zeigen die Boxplots die Verteilungen der Mittelwerte in den betrachteten VOIs. Pro Patient fließt dabei jeweils sein Mittelwert in dem jeweiligen VOI ein. In der Datenbasis für jeden Boxplot ist somit für jeden Patienten ein Mittelwert enthalten. Die zentrale Marke kennzeichnet in jeder Box den Median.

Die oberen und unteren Enden einer jeden Box markieren die 25. bzw. 75. Perzentile. Die Whisker ziehen bis zu den extremsten Datenwerten, die nicht als Ausreißer zu betrachten sind. Der Wertebereich zwischen dem oberen und unteren Whisker kennzeichnet somit die Spannweite der Werte bei Herausnahme etwaiger Ausreißer. Ausreißer werden individuell gesondert im Plot durch das Symbol „+“ gezeigt.

Für die Definition von Ausreißern wurde die entsprechende Standardfunktion von *Matlab* verwendet, d.h. Ausreißer sind entweder größer als $q_3 + w \times (q_3 - q_1)$ oder kleiner als

$q1 - w \times (q3 - q1)$. Hierbei bezeichnen $q1$ die 25. und $q3$ die 75. Perzentile der Daten und $w = 1,5$ ist in *Matlab* als Standardwert zur Ausreißerdefinition festgelegt.

Die Whisker im Boxplot reichen jeweils vom kleinsten zum größten Wert, der kein Ausreißer ist. Mit diesen *Matlab* Standarddefinitionen decken die Whisker ein Intervall von ungefähr $\pm 2,7 \sigma$ um den Median bzw. 99,3 % der Daten einer Normalverteilung ab (*Mathworks, Matlab Simulink*).

In einigen Boxplots sind die Boxen an der Seite eingekerbt. Die Einkerbungen erstrecken sich über den Bereich von $1,57 \times (q3 - q1) / \sqrt{N}$ um den Median herum, wobei N die Anzahl der Beobachtungen ist. Dieser Bereich wurde so gewählt, dass zwei Mediane signifikant verschieden sind (Signifikanzniveau von 5 %), wenn sich die Bereiche ihrer Einkerbungen (= "Notches") nicht überlappen (*Mathworks, Matlab Simulink*). Da die Quadratwurzel der Anzahl der Beobachtungen N in den Nenner der Einkerbungsgröße eingeht, ergeben sich große Einkerbungen nicht nur bei stark variierenden, sondern insbesondere auch bei wenigen Beobachtungen.

Ferner wurden im Rahmen der Auswertung Pearson'sche Korrelationskoeffizienten $-1 \leq r \leq 1$ als Maß für lineare Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen bestimmt. Neben dem Korrelationskoeffizienten r wurde auch die Wahrscheinlichkeit (p-Wert) berechnet (*Mathworks, Matlab Simulink*), dass die Nullhypothese ($r = 0$; d.h. die Merkmale sind unkorreliert), abgelehnt werden kann.

Sofern die p-Werte exakt berechnet wurden, sind diese jeweils angegeben. Für alle statistischen Tests dieser Arbeit wird ein Signifikanzniveau von 5 % zu Grunde gelegt. Ein signifikantes Ergebnis entspricht demnach einem p-Wert von $p \leq 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Klassifikation der Patienten

In diesem Abschnitt wird erläutert, wie sich die 46 untersuchten Patienten auf die Subgruppen verteilen. Weiterhin werden einige relevante Merkmale der Patienten sowie Beispiele verschiedener Parameterkarten für die verschiedenen Subgruppen gezeigt.

Abbildung 11 gibt eine graphische Übersicht über die 46 untersuchten Patienten und ihre Klassifikation.

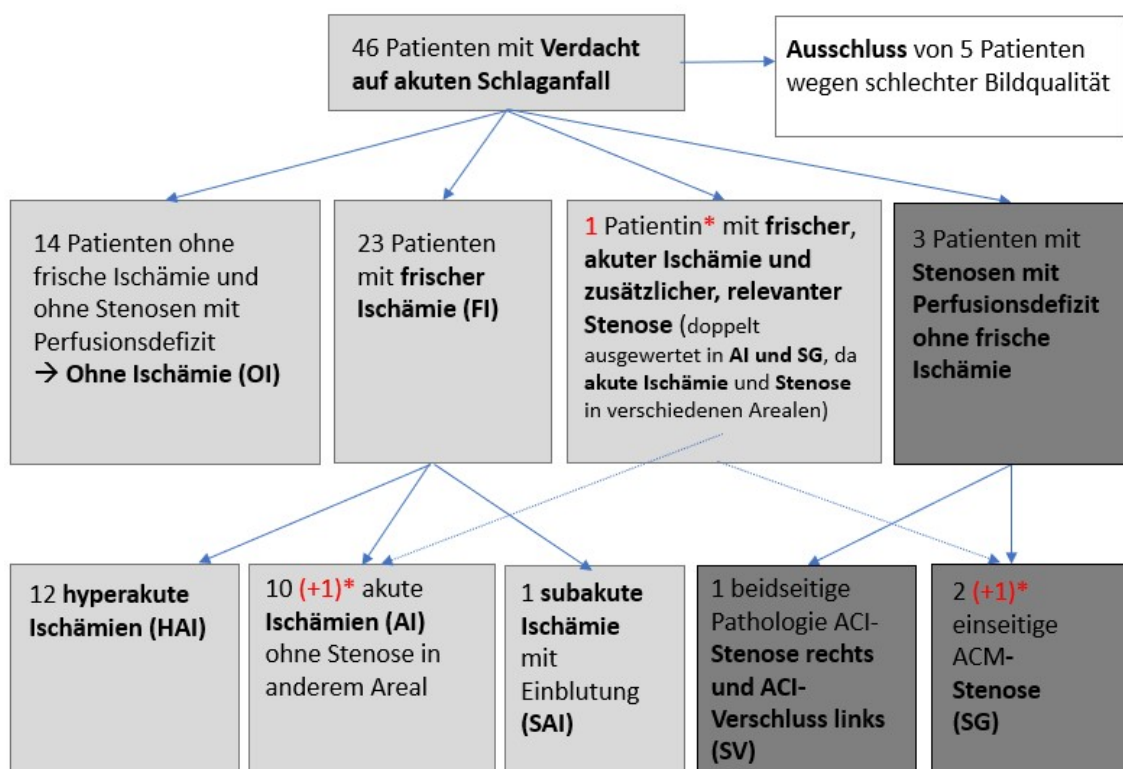


Abbildung 11 Aufteilung der 46 untersuchten Patienten auf die verschiedenen Subgruppen.

* Diese Patientin wurde zweifach ausgewertet, da sie in voneinander entfernt liegenden Arealen sowohl eine akute Ischämie als auch eine relevante Stenose aufwies. Weiß dargestellt sind die aus der Auswertung ausgeschlossenen fünf Patienten. Die gesondert betrachteten Stenosepatienten sind dunkelgrau hinterlegt.

Von den 46 im Rahmen der Studie untersuchten Patienten hatten tatsächlich 24 der 41 in der finalen Auswertung enthaltenen Patienten einen akuten Schlaganfall mit entsprechender frischer Ischämie, d.h. sie hatten neben den Symptomen, die zur MRT-Untersuchung führten, auch tatsächlich Perfusionsstörungen (TTP Läsionen) sowie intrazerebrale Diffusionsrestriktionen (DWI bzw. ADC Läsionen).

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur MRT-Bildgebung sowie in Abhängigkeit von der Befundung der MRT-Bilder ferner in verschiedene Subgruppen eingeteilt. Die 24 Patienten mit frischer Ischämie wurden je nach Alter des Infarkts in hyperakute ($\leq 4,5$ Stunden), akute ($4,5 \text{ Stunden} \leq \text{Alter des Infarkts} \leq 48 \text{ Stunden}$) und subakute Ischämien (Alter des Infarkts > 48 Stunden) aufgeteilt.

Wenn weder relevante Perfusions- noch Diffusionsrestriktionen erkennbar waren, wurden die Patienten in die Gruppe ohne Ischämie (OI) eingeordnet. Da vier Patienten perfusionsgestörte, symptomatische Stenosen ohne ADC Läsion, d.h. ohne Schlaganfall, aufwiesen, wurden diese gesondert betrachtet und ausgewertet. Die Betrachtung der Patienten mit Stenose (SG, SV) erfolgt am Ende des Ergebnisteils als kleiner Exkurs. Statistisch signifikante Aussagen konnten für diese kleine Gruppe der Patienten mit Stenose aufgrund der geringen Fallzahl von vier Patienten nicht getroffen werden.

Eine Patientin floss mit ihren Werten in zwei Subgruppen ein (in AI und SG), da sie in voneinander entfernt liegenden Arealen sowohl einen akuten Schlaganfall mit ADC Läsion (AI in M1 links) aufwies als auch eine relevante Stenose mit Perfusionsdefizit (SG in P1 rechts). Alle anderen Patienten wurden nur einer Gruppe zugeordnet.

Die verbleibenden 14 Patienten zeigten weder Zeichen einer frischen Ischämie noch relevante Stenosen mit Perfusionsverzögerungen.

In Tabelle 3 sind demographische Merkmale (Geschlecht, Alter) sowie der NIHSS der Patienten aus den verschiedenen Subgruppen dargestellt.

Tabelle 3 Demographische Merkmale und NIHSS bei initialer Untersuchung des ausgewerteten Patientenkollektivs

Patienten- gruppe	Anzahl Patienten	davon männlich	Alter MW $\pm \sigma$	Alter Spannweite	NIHSS initial MW $\pm \sigma$	NIHSS initial Spannweite
HAI	12	7	63,9 \pm 18,1	28–83	3,9 \pm 3,7	0–13
AI	11*	6	65,6 \pm 15,3	31–83	4,3 \pm 3,2	0–9
SAI	1	1	74,0			
OI	14	5	52,4 \pm 19,1	18–86	0,8 \pm 1,9	0–6
SG, SV	4*	3	77,0 \pm 5,2	71–79	0**	0**
Alle	41	22	61,8 \pm 17,8	18–86	2,8 \pm 3,3	0–13

* Eine Patientin konnte sowohl als AI als auch SG ausgewertet werden, daher gibt es für sie zwei Datensätze.

** Von den vier Patienten mit Stenose war für zwei Patienten kein NIHSS verfügbar. Eine Patientin mit verfügbarem NIHSS hatte zusätzlich eine akute Ischämie, so dass ihr NIHSS-Wert vermutlich größtenteils durch die akute Ischämie beeinflusst war. Daher wurde ihr NIHSS-Wert nur bei AI eingeordnet und gezeigt. Bei SG und SV blieb somit nur ein Patient mit verfügbarem NIHSS-Wert; daher wurde hier nur der eine NIHSS Wert 0 und keine Standardabweichung und Spannweite angegeben.

Tabelle 4 listet die einzelnen Patienten in der Reihenfolge der Untersuchung auf. Sie zeigt Geschlecht, Alter, Einteilung der Ischämie, Kenngrößen für den klinischen Zustand des Patienten (NIHSS und Barthel-Index, sofern dokumentiert) sowie die Art der erfolgten Therapie, d.h. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Lyse oder mechanische Rekanalisation. Ferner wird angegeben, ob eine Nachuntersuchung in Form einer CT oder MRT Bildgebung zur Bestimmung der finalen Infarktgröße vorlag.

Tabelle 4 Übersicht und wesentliche Merkmale der Patienten sortiert nach Untersuchungsdatum.

Nr	Geschlecht (m/w)	Alter	Einteilung in Subgruppe	NIHSS initial	NIHSS Entlassung	NIHSS Änderung	Barthel Index	Therapie	Nachuntersuchung CT
1	m	81	AI	5	2	-3	75	TAH	MRT
2	m	49	HAI	1	0	-1	n.v.	TAH	n.v.
3	<i>wegen schlechter Bildqualität nicht in Auswertung enthalten (Bewegungsartefakte)</i>								n.v.
4	w	81	HAI	3	0	-3	n.v.	Lyse	CT
5	w	86	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
6	m	75	SG	n.v.	n.v.	n.v.	30	TAH	n.v.
7	m	55	OI	0	0	0	n.v.	TAH	n.v.
8	m	70	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
9	m	66	AI	9	3	-6	100	MTE	CT
10	w	57	AI	0	0	0	n.v.		CT
11	w	83	AI (M1 links). SG (P1 rechts)	5	0	-5	50	Lyse	CT
12	w	66	AI	6	6	0	55	DSA in Stent- bereitschaft	MRT
13	m	79	SV	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.		n.v.
14	m	56	HAI	4	3	-1	n.v.	TAH	MRT
15	w	78	AI	1	0	-1	n.v.	MTE	MRT
16	m	70	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
17	<i>wegen schlechter Bildqualität nicht in Auswertung enthalten</i>								n.v.
18	w	51	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
19	w	39	OI	6	0	-6	n.v.	TAH	n.v.
20	m	17	OI	3	0	-3	n.v.		n.v.
21	w	62	OI	0	0	0	n.v.	TAH	n.v.
22	w	61	OI	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.		n.v.
23	m	50	AI	4	17	13	5	MTE	MRT
24	m	62	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
25	<i>wegen schlechter Bildqualität nicht in Auswertung enthalten</i>								n.v.
26	m	65	HAI	3	1	-2	70	TAH	CT
27	w	33	OI	0	0	0	n.v.	TAH	n.v.
28	<i>wegen schlechter Bildqualität nicht in Auswertung enthalten</i>								n.v.
29	m	74	SAI	1	1	0	n.v.	TAH	n.v.
30	m	31	AI	3	2	-1	n.v.	TAH	CT
31	w	40	OI	0	0	0	n.v.		n.v.
32	m	83	HAI	3	2	-1	n.v.	TAH	n.v.
33	<i>wegen schlechter Bildqualität nicht in Auswertung enthalten</i>								n.v.
34	m	76	HAI	2	1	-1	100	TAH	n.v.
35	m	71	SG	0	0	0	n.v.		n.v.
36	w	70	HAI	2	19	17	5	MTE	MRT
37	m	71	AI	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.		n.v.
38	m	64	AI	1	0	-1	n.v.	TAH	n.v.
39	w	75	AI	9	1	-8	50	Lyse	n.v.
40	w	74	HAI	8	5	-3	35	TAH	n.v.
41	w	28	HAI	7	0	-7	n.v.	TAH	n.v.
42	w	28	OI	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.		n.v.
43	m	76	HAI	1	0	-1	n.v.	TAH	n.v.
44	w	59	OI	1	0	-1	n.v.	TAH	n.v.
45	m	74	HAI	0	0	0	n.v.	TAH	MRT
46	w	35	HAI	13	0	-13	n.v.	MTE	MRT

In Abbildung 12 sind für jede Patientensubgruppe Bilder (FLAIR, DWI) und Parameterkarten (ADC, TTP, rOEF, CBV) je eines Patienten dargestellt. Sofern eine Läsion vorhanden ist, ist diese rot eingekreist.

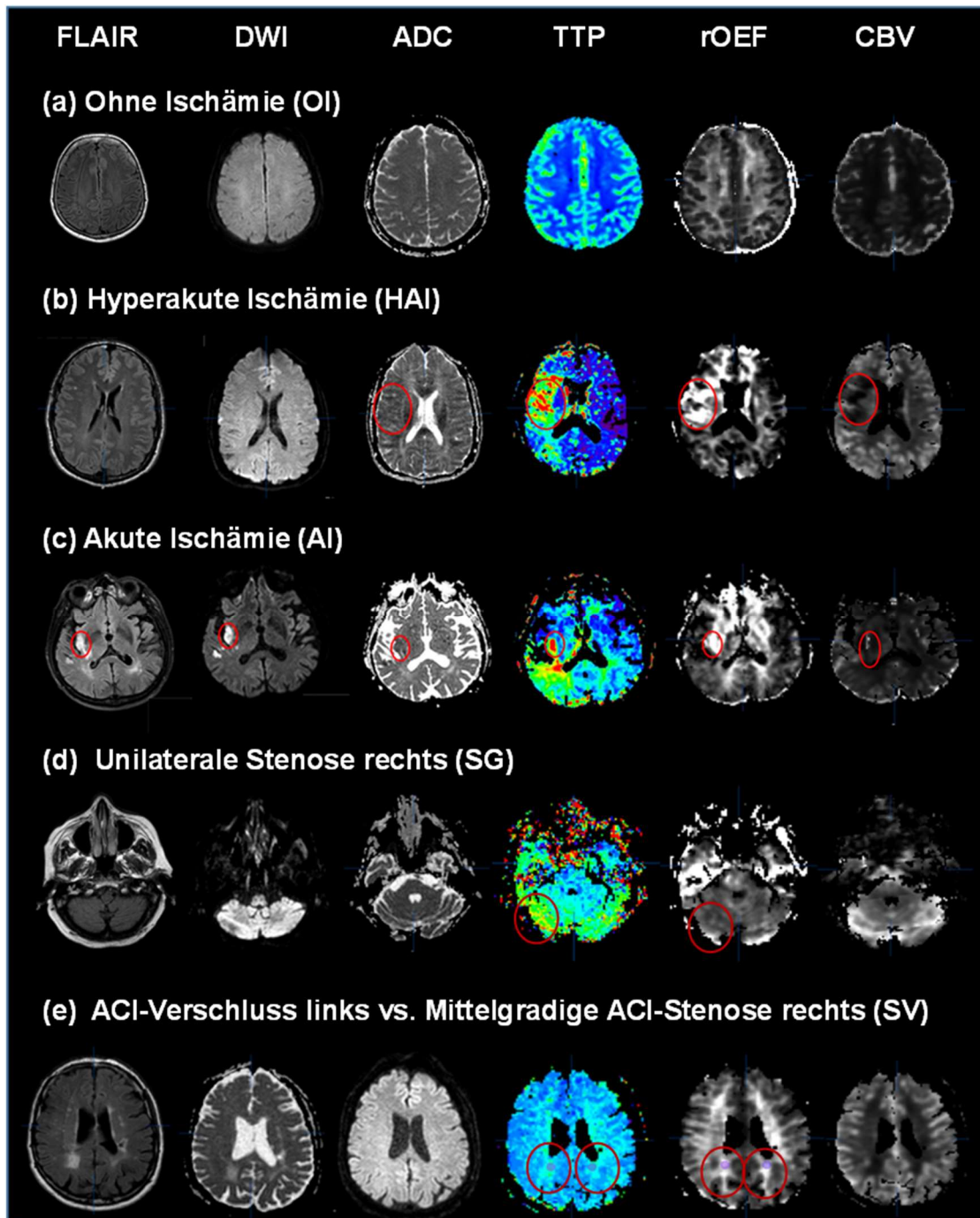


Abbildung 12 Bildbeispiele für die verschiedenen Patientengruppen OI, HAI, AI, SG und SV mit allen verfügbaren Bildern bzw. Parameterkarten (FLAIR, DWI, ADC, TTP, rOEF und CBV)

(a) 61-jährige OI Patientin

(b) HAI Patient (49, m, Infarkt rechts post-/präzentral, NIHSS 1, Symptombeginn 2,5 Stunden vor MRT-Bildgebung), hier noch ohne FLAIR oder DWI Demarkation (andere HAI hatten bereits Demarkationen in FLAIR und DWI)

(c) AI Patient (66, m, akuter Teilinfarkt im Versorgungsgebiet der ACM rechts, NIHSS 1, Symptombeginn bis MRT-Bildgebung ca. 1 Tag)

(d) 83-jährige SG Patientin mit unilateraler Stenose in P1 rechts und gesunder Gegenseite

(e) 79-jähriger SV Patient mit Gefäßverschluss links und Stenose rechts

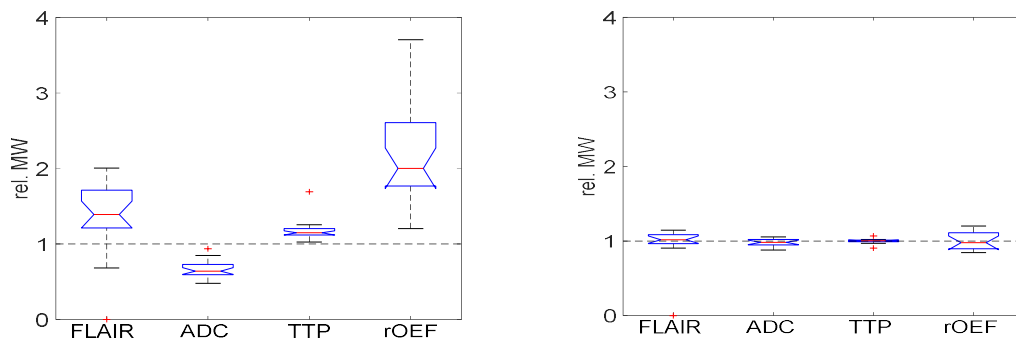
3.2 FLAIR, ADC, TTP und rOEF Werte in ihren jeweiligen Läsionen

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der relativen Mittelwerte der verschiedenen Signal- und Parameterwerte in ihren jeweiligen Läsionen bei FI Patienten oder bei Volumina von OI Patienten.

Da die dargestellten rel. MW die MW aus den betrachteten Läsionen und ihrer jeweiligen Spiegelung ins Verhältnis setzen, markiert die gestrichelte Linie beim Wert „1“ die Seitengleichheit, d.h. hier liegt kein Unterschied zwischen Läsion und Spiegelvolumen vor.

Die rel. FLAIR, TTP und rOEF MW der FI Patienten zeigten sich im Seitenvergleich in der markierten ischämischen Läsion gegenüber dem gespiegelten Läsionsvolumen auf der gesunden Seite signifikant erhöht. Die rel. ADC MW in den ADC Läsionen waren signifikant erniedrigt. Die rel. MW der vier verschiedenen Parameter (in ihren jeweiligen Läsionen) waren signifikant von „1“ verschieden ($p < 0,001$) bei den FI Patienten (Abbildung 13a).

Dagegen zeigten die OI Patienten in allen vier Parameterkarten keine signifikanten Unterschiede zwischen den markierten und gespiegelten Volumina OI (Abbildung 13b).



(a) FI Patienten FI

(b) OI Patienten

Abbildung 13 Relative FLAIR, ADC, TTP und rOEF Mittelwerte in ihrem jeweiligen VOI für FI bzw. OI Patienten

3.3 ADC, TTP, CBV und rOEF bei Patienten mit Ischämie

3.3.1 Vergleich der verschiedenen Läsionen

Da das Verhalten der Signal- bzw. Parameterwerte nicht nur in den jeweils originären Läsionen interessierte, erfolgte die Auswertung der rel. MW der vier verschiedenen Parameter ADC, TTP, CBV und rOEF jeweils für alle vier Areale (ADC Läsion, TTP Läsion, rOEF Läsion und TTP-ADC Läsion, Abbildung 14). Die TTP-ADC Läsion entsprach dabei dem mittels Subtraktion in *iPlan (Brainlab)* berechneten Volumen der Läsion der operationalisierten Penumbra.

Zum Seitenvergleich wurde im Regelfall die jeweilige Spiegelläsion verwendet. Eine Ausnahme bildete die TTP-ADC Läsion, da die Werte der gespiegelten TTP-ADC Läsionen bis auf die rOEF MW nicht verfügbar waren. Daher diente hier die gespiegelte TTP Läsion näherungsweise als Referenzwert für das gesunde Gewebe der Gegenseite. Wie an Hand der verfügbaren rOEF MW im TTP-ADC Spiegelvolumen getestet wurde, sind dadurch aber keine signifikanten Unterschiede zu erwarten: Mittels t-Test wurde getestet, ob signifikante Unterschiede zwischen den rOEF MW in der gespiegelten TTP Läsion und den rOEF MW in der gespiegelten TTP-ADC Läsion vorlagen. Hier lagen keine signifikanten Unterschiede vor ($p = 0,61$). Dies lässt somit die Verwendung der ADC, TTP und CBV MW in der gespiegelten TTP Läsion als Näherungswerte für die tatsächlichen ADC, TTP und CBV MW in der gespiegelten TTP-ADC Läsion valide erscheinen.

Die rel. ADC MW waren in der ADC Läsion (Infarktkern) signifikant niedriger als in der gesunden, gespiegelten ADC Läsion. Auch in den TTP und rOEF Läsionen waren die rel. ADC MW signifikant erniedrigt, wenn auch weniger stark. Gegenüber den rel. ADC MW in der TTP Läsion waren die rel. ADC MW in der ADC Läsion sogar signifikant erniedrigt (die beiden Boxplots überschneiden sich nicht, Abbildung 14a). Die rel. ADC MW in der TTP-ADC Läsion waren dagegen erhöht (> 1), jedoch nicht statistisch signifikant.

Die rel. TTP MW waren in allen vier Läsionen (ADC, TTP, rOEF, TTP-ADC) gegenüber der gesunden Gegenseite verlängert (> 1). Für die TTP, rOEF und TTP-ADC Läsionen ist diese TTP Verlängerung auch statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei der ADC Läsion schneidet der Boxplot die gestrichelte Linie beim Indifferenzwert 1 (Abbildung 14b), d.h. die rel. TTP MW waren zwar in der ADC Läsion verlängert, jedoch auf einem etwas

geringeren Signifikanzniveau. Zwischen den rel. TTP MW in den vier Läsionen gab es keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 14b).

Die rel. CBV MW lagen in allen vier Läsionen ADC, TTP, rOEF und TTP-ADC signifikant unter der Indifferenzlinie 1, entsprechend den signifikant über der Indifferenzlinie liegenden rel. rOEF MW in den vier Läsionen (Abbildung 14c).

Die rel. rOEF MW waren in allen vier Läsionen ADC, TTP, rOEF und TTP-ADC gegenüber der gesunden Gegenseite signifikant erhöht (die Notches der Boxplots schneiden die Indifferenzlinie bei 1 nicht). Diese rOEF Erhöhung war deutlich stärker als die der rel. TTP MW in den jeweiligen Läsionen. Außerdem war die deutlich höhere Varianz der rel. rOEF MW in den Läsionen im Vergleich zur Varianz der rel. ADC, TTP oder CBV MW auffällig (zu erkennen an den Größen der Boxen und deren Lage in den Boxplots).

Die höchsten rel. rOEF MW fanden sich in der rOEF Läsion. Dabei waren die rel. rOEF MW in der rOEF Läsion signifikant höher als die rel. rOEF MW der TTP Läsion und der TTP-ADC Läsion. Die rel. rOEF MW im Infarktkern (ADC Läsion) waren signifikant niedriger als die rel. rOEF MW in der rOEF Läsion (Abbildung 14d, Signifikanzniveau $p < 0,05$, keine Überschneidungen der Notches).

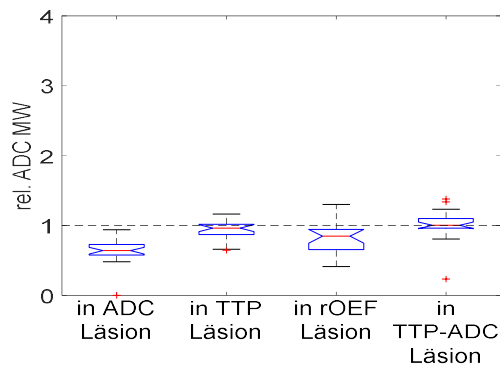
Auf die Läsionen bezogen sah man, dass in der ADC Läsion die rel. MW der ADC und CBV signifikant abgesenkt waren ($p < 0,05$), während die rel. MW der rOEF signifikant erhöht und die rel. MW der TTP (nicht signifikant) verlängert waren (Abbildung 14a–d).

In der TTP Läsion waren die rel. MW der TTP und rOEF signifikant verlängert bzw. erhöht und die rel. MW der CBV und ADC waren signifikant niedriger (Abbildung 14a–d). Die rOEF Läsion wies signifikant verlängerte bzw. erhöhte rel. MW der TTP bzw. rOEF sowie signifikant reduzierte rel. MW von ADC und CBV auf (Abbildung 14a–d).

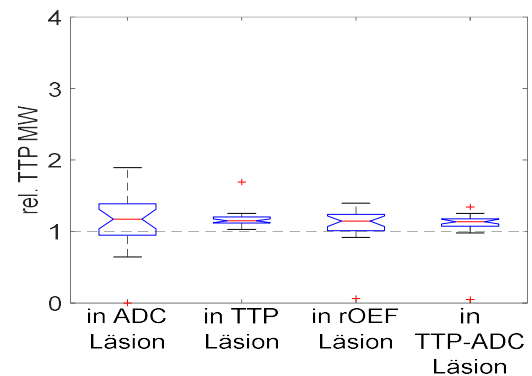
Die rel. TTP MW waren in der rOEF und TTP Läsion in ähnlichem Maße erhöht. Die rel. ADC MW in der rOEF Läsion waren (nicht signifikant) stärker reduziert als in der TTP Läsion und die rel. CBV MW waren in der rOEF Läsion signifikant stärker reduziert als in der TTP Läsion.

Ebenso ist aus Abbildung 14a–d ersichtlich, dass in der TTP-ADC Läsion die rel. TTP bzw. rOEF MW signifikant verlängert bzw. erhöht waren. Bei den rel. ADC und CBV

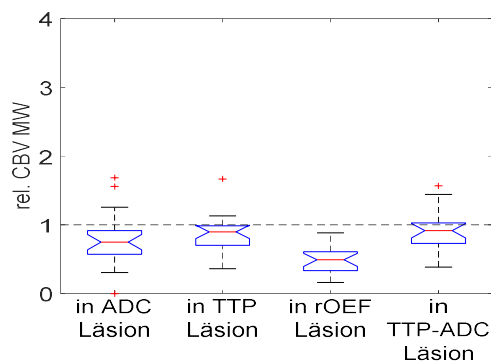
MW fand sich in der TTP-ADC Läsion eine minimale Erhöhung (ADC) bzw. Verringerung (CBV), die jedoch nicht signifikant war (die Notches überschneiden sich mit der 1er Markierungslinie).



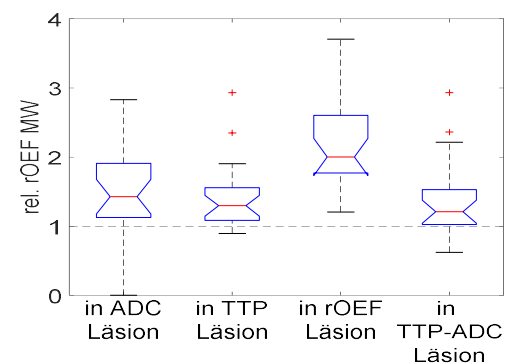
(a) Rel. ADC MW in den verschiedenen Läsionen



(b) Rel. TTP MW in den verschiedenen Läsionen



(c) Rel. CBV MW in den verschiedenen Läsionen



(d) Rel. rOEF MW in den verschiedenen Läsionen

Abbildung 14 Relative ADC, TTP, CBV und rOEF Mittelwerte jeweils für die ADC, TTP und TTP-ADC Läsionen für FI Patienten

Zum genaueren Vergleich von TTP und rOEF (Abschnitt 3.2) zeigt Tabelle 5 neben den relativen auch die absoluten rOEF und TTP MW in verschiedenen VOIs (ADC, TTP, rOEF und TTP-ADC Läsion). Die höchsten abs. rOEF MW lagen in den rOEF Läsionen und die höchsten abs. TTP MW in den TTP Läsionen.

Tabelle 5 Abs. und rel. MW und Standardabweichungen (σ) von rOEF und TTP in rOEF bzw. TTP Läsionen sowie im Infarktkern (ADC Läsion) und in der operationalisierten Penumbra (TTP-ADC Läsion) für FI Patienten.

VOI bei	TTP	rOEF	TTP	rOEF
FI Patienten	Abs. MW \pm σ		Rel. MW \pm σ	
ADC Läsion	5,0 \pm 1,0 s	1,30 \pm 0,73	1,20 \pm 0,24	1,56 \pm 0,66
TTP Läsion	5,35 \pm 0,99 s	1,20 \pm 0,53	1,17 \pm 0,12	1,41 \pm 0,47
rOEF Läsion	5,0 \pm 1,4 s	2,33 \pm 0,76	1,11 \pm 0,26	2,21 \pm 0,62
TTP-ADC Läsion	5,14 \pm 1,45 s	1,16 \pm 0,50	1,09 \pm 0,24*	1,38 \pm 0,54

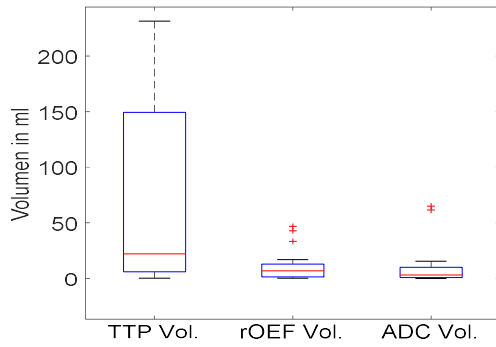
* Da keine TTP MW in der Spiegelung der TTP-ADC Läsion erhoben wurden, wurden näherungsweise die TTP MW in der gespiegelten TTP Läsion verwendet. Der rel. TTP MW in der TTP-ADC Läsion wurde somit berechnet als „abs. TTP MW in der TTP-ADC Läsion/abs. TTP MW in gespiegelter TTP Läsion“.

3.3.2 Zusammenhang von rOEF und TTP

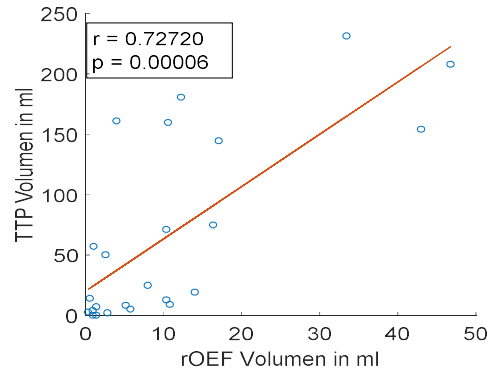
Da das Ziel dieser Studie war, die Aussagekraft der rOEF bei akutem Schlaganfall zu beurteilen und da die TTP für die Bewertung von frischen Ischämien ein häufig verwendeter Parameter ist, lag eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen rOEF und TTP bei den FI Patienten nahe.

Der Mittelwert der Volumengrößen betrug 66,9 cm³ für die TTP Läsionen (Median 22,1 cm³) und 10,8 cm³ für die rOEF Läsionen (Median 6,8 cm³). Somit überstieg das TTP Volumen das Volumen der rOEF Läsionen deutlich, wie auch in Abbildung 15a im Boxplot der rOEF und TTP Läsionsvolumina zu sehen ist. Die TTP Volumina waren auch deutlich größer als die ADC Volumina, wiesen jedoch auch eine größere Varianz auf, wie an der Größe der Boxen im Boxplot zu erkennen ist. Die Volumengrößen von ADC und rOEF Läsionen ähnelten sich.

Abbildung 15b veranschaulicht den Zusammenhang der rOEF und TTP Läsionsvolumina auf Patientenebene bei FI. Dabei gingen größere Volumina der TTP Läsionen mit signifikant größeren Volumina der rOEF Läsionen bei den Patienten einher. Es zeigte sich eine stark positive Korrelation ($r = 0,727$, p-Wert $\leq 0,001$).



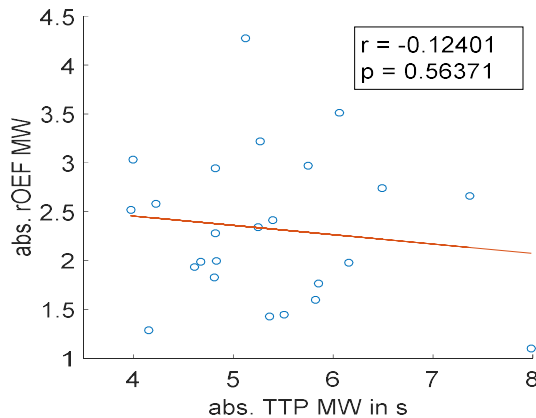
(a) Vergleich von Läsionsvolumen bei FI



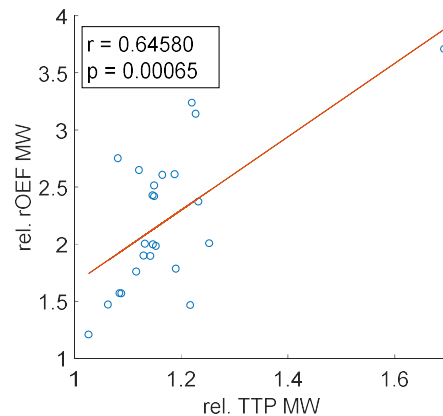
(b) rOEF vs. TTP Läsionsvolumen bei FI

Abbildung 15 Vergleich der Volumina von TTP, rOEF und ADC Läsionen sowie Zusammenhang der rOEF und TTP Läsionsvolumina bei FI Patienten

Abbildung 16a zeigt, dass es zwischen den abs. rOEF MW und den abs. TTP MW keine Korrelation gab, während aus Abbildung 16b ersichtlich ist, dass die rel. rOEF MW mit den rel. TTP MW positiv korrelierten ($r=0,65$, $p \leq 0,001$).



(a) Abs. rOEF vs. abs. TTP



(b) Rel. rOEF MW vs. rel. TTP MW

Abbildung 16 Zusammenhänge zwischen abs. bzw. rel. rOEF MW in der rOEF Läsion und der abs. bzw. rel. TTP MW in der TTP Läsion bei FI Patienten

Zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen rOEF und TTP Mittelwerten wurden Schwellenwerte mit entsprechenden Clustern der abs. TTP MW in den TTP VOIs auf Patientenebene gebildet (Abbildung 17). Dazu wurden die entsprechenden rel. rOEF MW in den rOEF VOIs bei allen Patienten dargestellt (d.h. für OI, FI, SG, SV) und die TTP Werte nach abs. TTP MW in die fünf Cluster eingeteilt (Abbildung 17).

Das Diagramm zeigt für jeden Patienten als Kreis seinen rel. rOEF MW sowie seinen dazugehörigen abs. TTP MW. Dies veranschaulicht visuell die Anzahl der Patienten pro TTP Cluster und die positive Korrelation zwischen rel. rOEF MW und abs. TTP MW ($r = 0,492$, $p\text{-Wert} \leq 0,001$).

Zusätzlich wurden die in den festgelegten Intervallen liegenden Wertepaare einzelner Patienten zu einem Cluster zusammengefasst. Jedes Cluster ist in Abbildung 17 als Box mit Median als roter Linie sowie 25. bzw. 75. Perzentile als untere bzw. obere Grenzen der Box dargestellt.

Es wurden alle Patienten mit einbezogen, um eine möglichst breite Datenbasis für den generellen Zusammenhang, auch im gesunden Bereich zwischen TTP und rOEF zu erhalten (also bei OI Patienten).

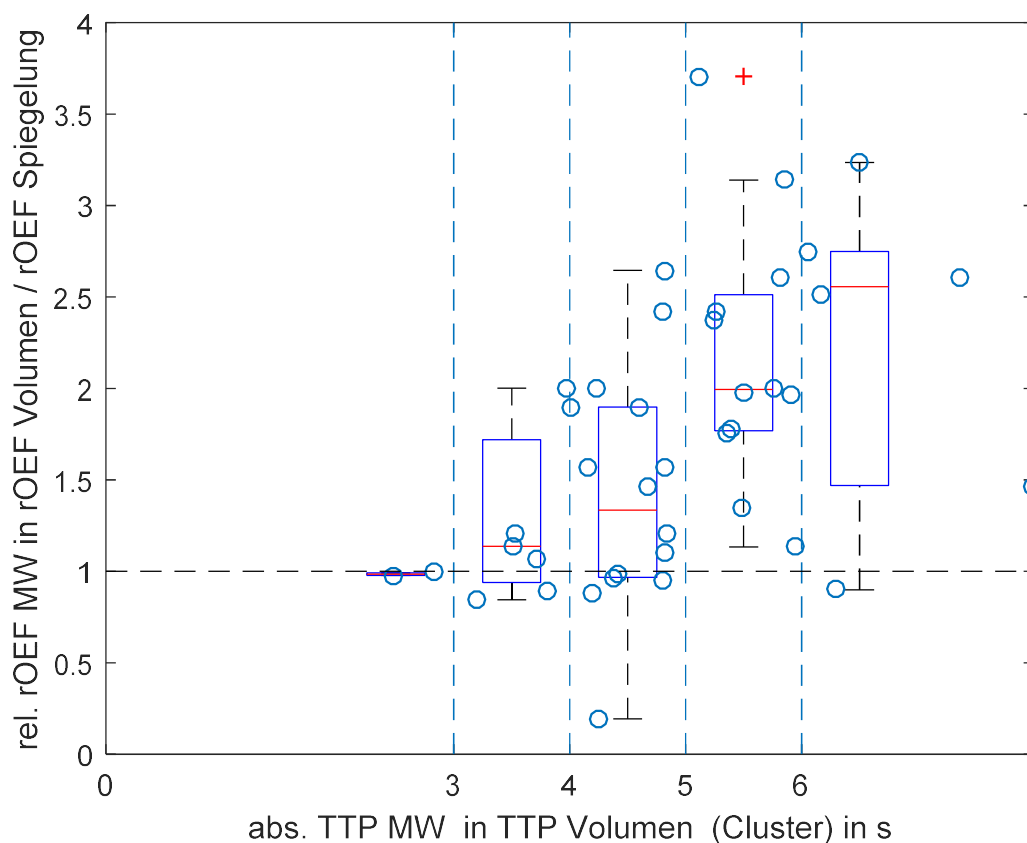


Abbildung 17 Clustering der rel. rOEF MW nach TTP Schwellenwerten. Zusammenhang der rel. rOEF MW in rOEF VOIs und abs. TTP MW in TTP VOIs für alle Patienten. Cluster nach TTP Schwellenwerten: ≤ 3 s, $3 < \text{TTP} \leq 4$ s, $4 < \text{TTP} \leq 5$ s, $5 < \text{TTP} \leq 6$ s und $6 < \text{TTP}$. Die Clustergrenzen (Schwellenwerte) wurden als vertikale, blau gestrichelte Linien eingezeichnet. Jedes Cluster wurde als Box dargestellt und enthält jeweils die zwischen den blau gestrichelten Linien enthaltenen, als Kreise dargestellten Einzelwertepaare eines Patienten.

Tabelle 6 zeigt für jedes Cluster Mittelwert, Standardabweichung und Median der rel. rOEF MW und abs. TTP MW für die in das jeweilige Cluster fallenden Patienten. Mit steigenden abs. TTP MW stiegen die Mittelwerte (pro Cluster) der rel. rOEF MW monoton von Cluster zu Cluster an. Auch die Median-Werte stiegen von Cluster zu Cluster mit steigendem TTP Mittelwert an (Tabelle 6).

Tabelle 6 Mittelwert und Median der rel. rOEF MW und abs. TTP MW und Median (nach TTP Clustern für alle Patienten)

Cluster	Mittelwert der rel. rOEF MW $\pm \sigma$	Median der rel. rOEF MW	Mittelwert der abs. TTP [s] MW $\pm \sigma$	Median der abs. TTP [s] MW	Anzahl Patienten
TTP \leq 3s	0,98 \pm 0,01	0,98	2,65 \pm 0,24	2,65	2
3s < TTP \leq 4s	1,29 \pm 0,47	1,14	3,67 \pm 0,28	3,71	7
4s < TTP \leq 5s	1,42 \pm 0,66	1,33	4,56 \pm 0,27	4,64	14
5s < TTP \leq 6s	2,18 \pm 0,72	1,99	5,56 \pm 0,29	5,50	12
6s < TTP	2,24 \pm 0,88	2,56	6,73 \pm 0,77	6,39	6

3.4 Infarktwachstum

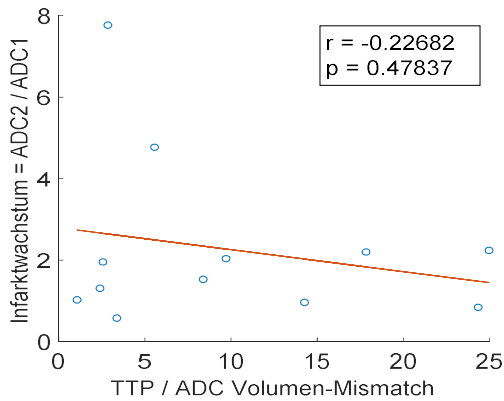
In dieser Studie interessierte weiterhin der Vergleich von TTP und rOEF bezüglich ihres Zusammenhangs mit dem finalen Infarktvolumen (ADC_2) und dem tatsächlichen Infarktwachstum (ADC_2/ADC_1). Hierbei war ADC_2 das Volumen der finalen Infarktgröße gemäß der MRT bzw. CT Nachuntersuchung und ADC_1 das Volumen der ursprünglichen ADC Läsion aus der Eingangs-MRT-Untersuchung.

Es wurde untersucht, inwiefern zwischen verschiedenen Größen von rOEF und TTP (Mismatches, Mittelwerte, Größe der Volumina) ein Zusammenhang mit dem Infarktwachstum (ADC_2/ADC_1) bzw. der finalen Infarktgröße (ADC_2) bestand und somit, inwiefern die Parameter rOEF und TTP Informationen über das durch Infarzierung gefährdete Hirnparenchym geben konnten.

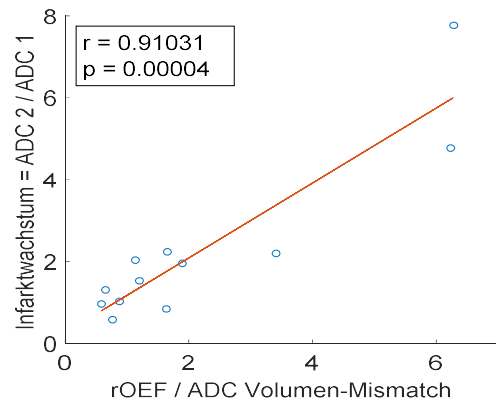
Dabei wurden die Volumen Mismatches TTP/ADC und rOEF/ADC bezüglich ihres Zusammenhangs mit dem finalen Infarktwachstum (ADC_2/ADC_1) untersucht. Ein Mismatch wurde hierbei definiert als das Größenverhältnis der Volumina zweier Läsionen. Konkret wurde der TTP/ADC Volumen Mismatch als Volumen der TTP Läsion geteilt durch das ADC_1 Volumen definiert. Der rOEF/ADC Volumen Mismatch wurde berechnet als Verhältnis des Volumens der rOEF Läsion zum ADC_1 Volumen.

Der TTP/ADC Volumen Mismatch sagt aus, um welchen Faktor das Volumen der TTP Läsion größer war als das Volumen des bei der ersten Aufnahme gemessenen Infarktkerns (ADC_1). Analog beschreibt der rOEF/ADC Volumen Mismatch, um welchen Faktor das Volumen der rOEF Läsion größer war als das ADC_1 Volumen.

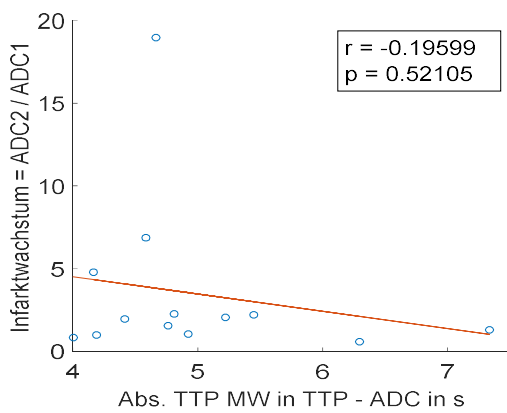
Abbildung 18 a–d stellen die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Werten, die mit dem Infarktwachstum zusammenhängen, grafisch als Streudiagramme dar. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem TTP/ADC Volumen Mismatch und dem finalen Infarktwachstum ADC_2/ADC_1 (Abbildung 18a). Dagegen zeigte sich eine signifikante und sehr stark positive Korrelation zwischen dem rOEF/ADC Volumen Mismatch und dem finalen Infarktwachstum ADC_2/ADC_1 (Abbildung 18b). Die abs. rOEF MW bzw. die abs. TTP MW in der TTP-ADC Läsion, also der operationalisierten Penumbra, zeigten keine signifikanten Korrelationen mit dem Infarktwachstum (Abbildung 18 c–d).



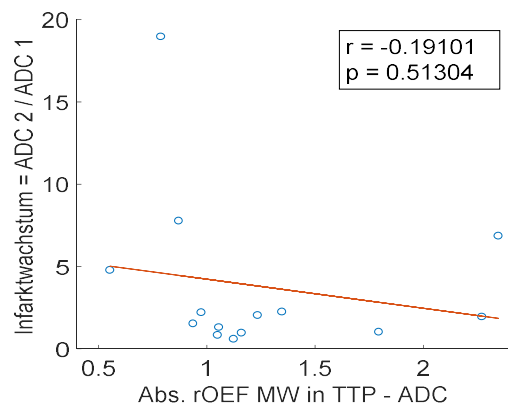
(a) TTP/ADC Volumen Mismatch vs. ADC2/ADC1



(b) rOEF/ADC Volumen Mismatch vs. ADC2/ADC1



(c) Abs. TTP MW in TTP-ADC vs. ADC2/ADC1



(d) Abs. rOEF MW in TTP-ADC vs. ADC2/ADC1

Abbildung 18 Zusammenhänge verschiedener Parameter mit dem Infarktwachstum (ADC2/ADC1)

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen dem Volumen der TTP Läsion und dem finalen Infarkt volumen ADC2 geprüft. Hier zeigte sich eine moderat positive Korrelation. Der Zusammenhang zwischen dem Volumen der rOEF Läsion und dem finalen Infarkt volumen ADC2 zeigte eine noch stärkere, ebenfalls positive Korrelation (Abbildung 19 a und b).

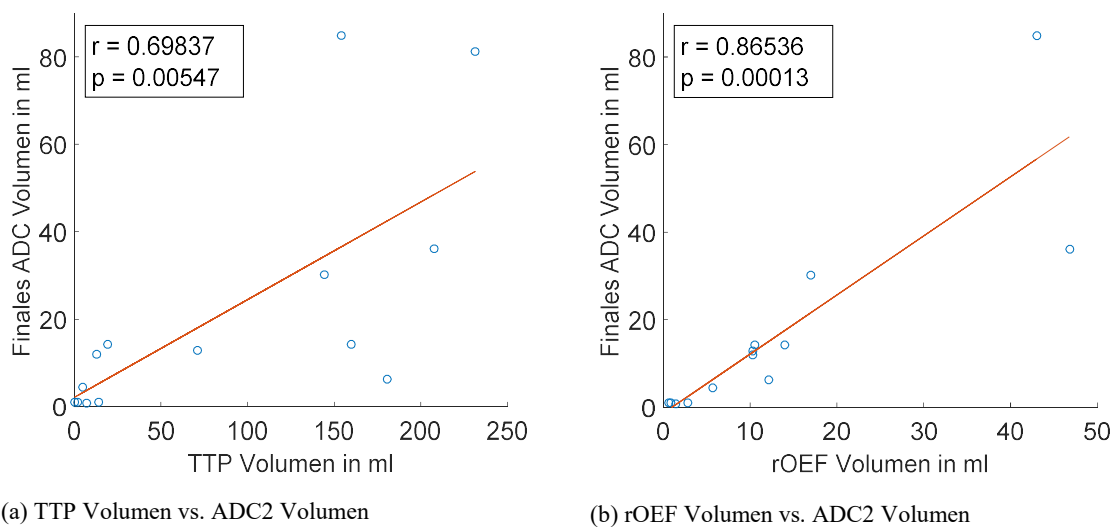


Abbildung 19 Zusammenhang zwischen Volumina der TTP Läsion bzw. Volumina der rOEF Läsion mit dem finalen Infarkt volumen ADC2

3.5 Ergebnisse nach Alter der Ischämie

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse nicht wie bisher auf der aggregierten Ebene der FI Patienten dargestellt. Stattdessen werden die Ergebnisse einzeln für die FI Patienten in ihre drei Patientensubgruppen untergliedert und dem Alter der Ischämie entsprechend nach HAI, AI und SAI Patienten gezeigt (Abbildung 20).

Es wurde getestet, ob signifikante Unterschiede verschiedener relevanter Werte zwischen den zwölf HAI Patienten (Zeitfenster im Lyseintervall $\leq 4,5$ Stunden) und den elf AI Patienten (Zeit von Symptombeginn bis Bildgebung ≤ 48 Stunden) bestanden.

Dazu wurden die rel. ADC MW im Infarktkern (d.h. in der ADC Läsion), die rel. rOEF MW im Infarktkern, in der operationalisierten Penumbra (TTP-ADC Läsion) und in der rOEF und TTP Läsion sowie die rel. TTP MW in der TTP und rOEF Läsion jeweils nebeneinander für die AI, HAI und den SAI Patienten dargestellt (Abbildung 20). Dabei wurden gegebenenfalls bestehende, signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientensubgruppen geprüft.

Die rel. ADC MW in ADC Läsion zeigten erniedrigte Werte für AI und HAI Patienten. Die rel. rOEF MW in der rOEF Läsion zeigten sowohl für AI als auch HAI Patienten die stärkste Erhöhung im Vergleich zur gesunden Gegenseite.

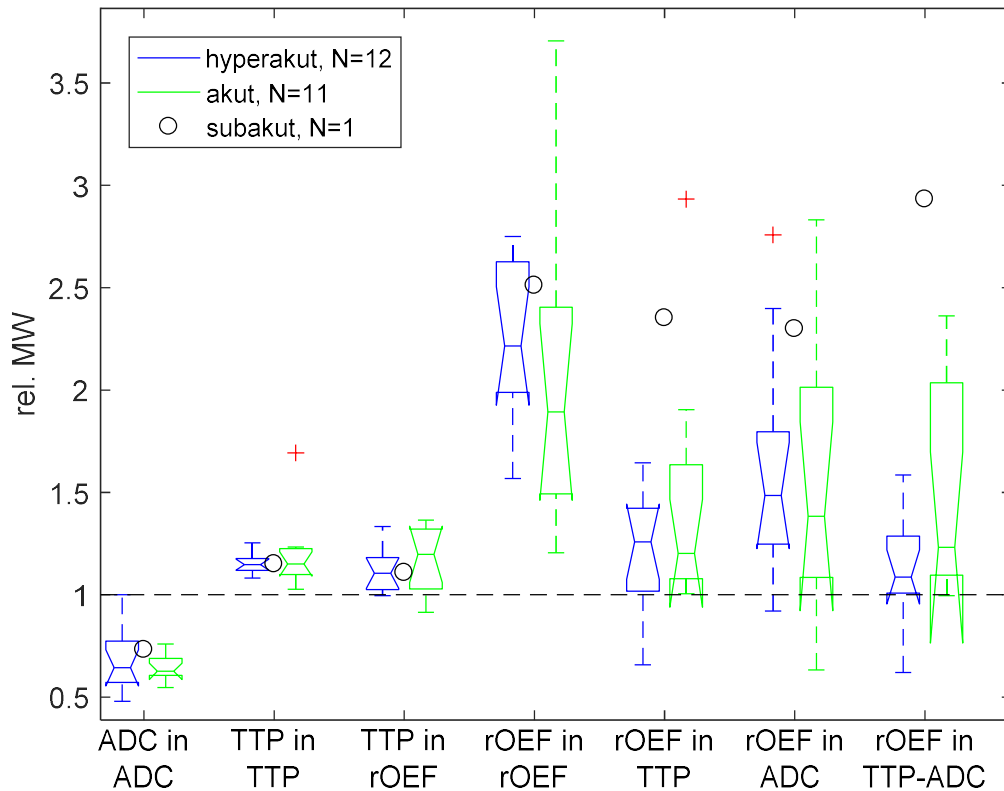


Abbildung 20 Vergleich der rel. MW verschiedener Parameter in verschiedenen Läsionen für HAI, AI und SAI

In keinem der untersuchten VOIs waren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der AI und HAI Patienten zu finden: Zum einen zeigt Tabelle 1 die Ergebnisse eines zweiseitigen Student-t-Tests auf Gruppenunterschiede. Zum anderen ist aus dem Boxplot in Abbildung 20 graphisch ersichtlich, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p \leq 0,05$) gibt, da sich für alle AI und HAI Werte die jeweiligen Notches überschneiden.

Die Werte des einen SAI Patienten (Zeitdauer vom Symptombeginn bis zur MRT-Bildgebung ≥ 48 Stunden, hier ca. 3 Tage) sind im Boxplot der Abbildung 20 graphisch als Punkte markiert. Auch seine Werte unterschieden sich nicht wesentlich von denen der HAI und AI Patienten. Daher wurden in den sonstigen Auswertungen dieser Arbeit die AI, HAI und SAI zusammengefasst als frische Ischämien (FI) dargestellt.

Die rel. rOEF MW von HAI und AI in der ADC Läsion unterschieden sich kaum (HAI: $1,55 \pm 0,66$, AI: $1,53 \pm 0,72$), dafür sah man in der TTP-ADC Läsion einen – allerdings

nicht signifikanten ($p < 0,16$) – Unterschied der rel. rOEF MW von HAI und AI (HAI: $1,17 \pm 0,20$, AI: $1,42 \pm 0,47$).

Tabelle 7 Vergleich der Mittelwerte der rel. MW für verschiedene Läsionen bei HAI und AI. Die Werte des SAI Patienten sind gesondert ausgewiesen.

Parameter in VOI	HAI (n= 12)	AI (n= 11)	t-test AI vs. HAI: p-Wert	SAI (n=1)
	Mittelwert der rel. MW $\pm \sigma$			Rel. MW
ADC in ADC Läsion	0,66 \pm 0,13	0,64 \pm 0,06	0,72	0,73
TTP in TTP Läsion	1,15 \pm 0,05	1,20 \pm 0,18	0,43	1,15
TTP in rOEF Läsion	1,12 \pm 0,10	1,17 \pm 0,15	0,36	1,11
rOEF in rOEF Läsion	2,26 \pm 0,42	2,08 \pm 0,77	0,51	2,51
rOEF in TTP Läsion	1,21 \pm 0,28	1,45 \pm 0,57	0,23	2,35
rOEF in ADC Läsion	1,55 \pm 0,66	1,53 \pm 0,72	0,92	2,30
rOEF in TTP-ADC Läsion	1,17 \pm 0,20	1,42 \pm 0,47	0,16	2,93

Man sieht auch, dass es weder für HAI noch AI einen signifikanten Unterschied zwischen den rel. rOEF MW im Infarktkern (der ADC Läsion) und den rel. rOEF MW in der operationalisierten Penumbra in Form der TTP-ADC Läsion gab (Abbildung 20).

3.6 Zusatzbetrachtung: Stenose-Patienten

Bei vier Patienten, die mit Verdacht auf akuten Schlaganfall untersucht wurden, zeigten sich klinisch relevante Stenosen mit Perfusionsdefiziten, aber ohne frische Ischämie (d.h. ohne DWI bzw. ADC Läsion).

Ein Patient (SV) zeigte Seitendifferenzen zwischen rOEF und TTP MW bei ACI-Verschluss links und leichter ACI-Stenose rechts. Hier konnte der Seitenvergleich zwar nicht mit gesundem Gewebe erfolgen, jedoch zwischen verschiedenen Schweregraden einer Gefäßpathologie (Verschluss versus leichte Stenose).

Drei Patienten (SG) zeigten unilaterale Stenosen, so dass ein Wertevergleich zwischen Stenose-Areal und gesunder Gegenseite möglich war.

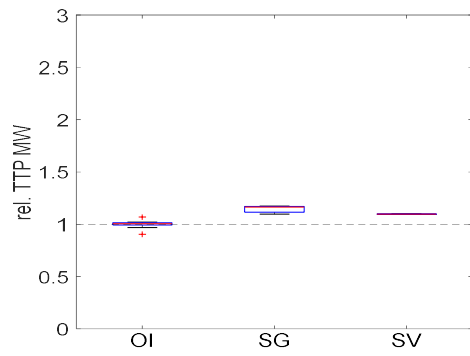
Bei allen vier Patienten (SG und SV) zeigten sich Seitendifferenzen zwischen der Stenose-Seite und der gesunden Seite (SG) bzw. zwischen der Verschluss-Seite und der Stenose-Seite (SV), wie in Abbildung 21 daran zu erkennen ist, dass die TTP und rOEF Werte über der Indifferenzlinie beim Wert 1 liegen. In Abbildung 21 sind im Gegensatz zu den vorherigen Abbildungen keine Notches eingezeichnet, weil das Konfidenzintervall für SG Patienten wegen der geringen Fallzahl extrem groß und für den einen SV Patienten nicht sinnvoll definiert wäre.

Bei den drei SG Patienten zeigten sich im bilateralen Vergleich rOEF Erhöhungen und TTP Verlängerungen im markierten Stenose-Areal gegenüber dem Spiegelvolumen in der gesunden Gegenseite wie aus den rel. rOEF MW und rel. TTP MW in Tabelle 8 zu sehen ist.

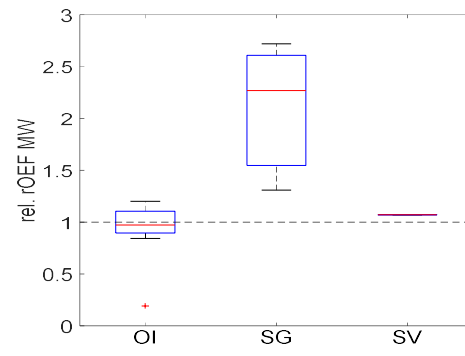
Aufgrund der extrem geringen Fallzahl von drei SG und einem SV Patienten waren statistische Tests, z.B. bezüglich bestehender Seiten- oder Gruppenunterschiede, nicht sinnvoll.

Tabelle 8 Relative Mittelwerte und Standardabweichungen von SG, SV und OI Patienten

MW \pm σ für	OI (n=15)	SG (n=3)	SV (n=1)
Rel. rOEF	0,95 \pm 0,2	2,1 \pm 0,7	1,1
Rel. TTP	0,99 \pm 0,04	1,1 \pm 0,04	1,1



(a) Rel. TTP MW



(b) Rel. rOEF MW

Abbildung 21 Relative TTP und rOEF Mittelwerte bei Patienten ohne Ischämie (OI) und mit Stenosen bzw. Gefäßverschluss (SG und SV)

4 Diskussion

Das Ziel unserer Studie war die klinische Anwendung und Bewertung einer neu entwickelten Methode zur semiquantitativen Messung der Sauerstoffextraktion (rOEF) im menschlichen Gehirn bei Patienten mit akutem Schlaganfall. Es sollte die Aussagekraft der rOEF Parameterwerte bezüglich der Erkennung von ZNS-Gewebe, das von Infarzierung bedroht ist, eingeschätzt werden. Hierzu wurde u.a. ein Vergleich mit der weit verbreiteten TTP durchgeführt. Insbesondere wurden der Infarktkern (d.h. die ADC Läsionen), die geschätzte Penumbra (TTP-ADC), die Areale mit Perfusionsverzögerungen (d.h. die TTP Läsionen) und die hypoxischen Areale mit erhöhter relativer Sauerstoffextraktion (rOEF Läsionen) analysiert.

4.1 MRT Signal- und Parameterwerte in ischämischen Läsionen

Zur Sicherung der Diagnose und zur primären Charakterisierung der ischämischen Läsionen wurde untersucht, wie sich die Mittelwerte der verschiedenen Parameter in ihren jeweiligen Läsionen bei FI Patienten oder in den für gesundes Gewebe repräsentativen VOIs bei OI Patienten im Seitenvergleich verhielten. Bei den FI Patienten zeigten sich – wie bei akuten Schlaganfällen zu erwarten – Seitenunterschiede in den markierten Läsionen in allen vier Sequenzen.

In den ADC Läsionen (also im Infarktkern) zeigten sich passend zur Ischämie signifikant abgesenkte relative Mittelwerte (Lutsep, Albers et al. 1997). Eine korrekte Erkennung der ADC Läsion und somit des Infarktkerns durch visuelle Markierung der ADC Läsionen war wichtig, da diese für eine valide Beschreibung der TTP-ADC sowie rOEF-ADC Läsionen und die TTP/ADC und rOEF/ADC Volumen Mismatches essentiell war. Die Tatsache, dass sich alle vier untersuchten Parameterwerte (ADC, TTP, CBV und rOEF) im bilateralen Vergleich in der ADC Läsion, wie bei einem Schlaganfall zu erwarten, verhielten (Abbildung 14a-d), spricht für eine korrekte Markierung. In einer Studie von Schlaug et al. waren die relativen ADC Werte in der ADC Läsion im Vergleich zur gesunden Gegenseite stark reduziert, während die relativen ADC Werte in der Penumbra PWI-DWI im Seitenvergleich nur leicht reduziert waren (Schlaug, Benfield et al. 1999). Dies entspricht auch unseren Ergebnissen und den Erwartungen bei einem akuten ischämischen Schlaganfall (Lutsep, Albers et al. 1997), (Le Bihan, Breton et al. 1988).

Auch die Signal- bzw. Parameterwerte der FLAIR, TTP und rOEF in ihren originären Läsionen waren, wie bei einer Ischämie zu erwarten, im Vergleich zur gesunden Gegenseite signifikant erhöht bzw. verlängert (Takasawa, Jones et al. 2008), (Derdeyn, Grubb et al. 1999), (Kamran, Bates et al. 2000). Diese Befunde für FLAIR, ADC und TTP stimmten mit bekannten Ergebnissen aus der Literatur überein und zeigten, dass unsere Aufnahmeverfahren und Auswertemethoden dazu geeignet sind, ischämische Areale bei Patienten zu detektieren.

Die Konsistenz der Ergebnisse bestätigte sich auch bei den OI Patienten, die nur minimale, nicht signifikante Seitendifferenzen zeigten. Dies entsprach den Erwartungen, da beidseitig gleichermaßen gesundes ZNS-Gewebe mit vergleichbarem Anteil weißer und grauer Substanz verglichen wurde, was durch Spiegelung entlang der Mittellinie sichergestellt wurde.

Ein neues Ergebnis dieser Arbeit war dagegen, dass der rOEF Wert von allen untersuchten Parametern die stärkste Änderung im bilateralen Vergleich, wenn auch mit der höchsten Varianz zeigte. Dies weist darauf hin, dass der rOEF Wert zur spezifischeren Beurteilung ischämischer Läsionen geeignet sein könnte.

4.2 Charakterisierung von Infarktkern und Penumbra

4.2.1 rOEF in Infarktkern und Penumbra

Die relativen rOEF Mittelwerte waren in unserer Studie in der ADC Läsion (also dem Infarktkern) und der TTP-ADC Läsion (entsprechend der Penumbra) signifikant gegenüber der gesunden Gegenseite erhöht (Abbildung 14). Ferner fanden wir in unserer Studie im Gegensatz zu Heiss et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den rOEF Werten in der ADC Läsion und den rOEF Werten in der TTP-ADC Läsion (Abbildung 14). Möglicherweise zeigte sich nur aufgrund der geringen Fallzahl kein signifikanter Unterschied zwischen den rOEF Werten in der ADC Läsion und der TTP-ADC Läsion.

Die von uns gemessene rOEF Erhöhung im Infarktkern entspricht den Ergebnissen von Furlan et al. und Heiss et al. (Furlan, Marchal et al. 1996), (Heiss, Graf et al. 1994). Da die ADC Läsion nicht nur irreversibel geschädigtes ZNS-Gewebe enthält (Fiehler, Kucinski et al. 2004), (Robertson, McCabe et al. 2015), (Baron 1999), kann eine Erhö-

hung der rOEF in der ADC Läsion durch eine unvollständige Nekrosenbildung im Infarktkern erklärt werden. Auch könnten aufgrund der relativ geringen Auflösung der rOEF Parameterkarten Areale mit artifiziell erhöhter rOEF (z.B. der eisenhaltigen Basalganglien) bei der visuellen Markierung der rOEF Läsionen enthalten sein und somit zu einer zusätzlichen, nicht Hypoxie-bedingten Erhöhung der gemessenen rOEF geführt haben. Auch der Einfluss des CBV kann wesentlich zu einer artifiziellen rOEF Erhöhung bei fehlender oder stark verminderter Durchblutung in einem Areal beitragen (wegen $rOEF = R2' / rCBV$, Gleichung 1). Im nekrotischen Gewebe müsste die tatsächliche OEF jedoch den Wert Null haben, da die nekrotischen Zellen keinen Sauerstoff mehr aus dem Blut extrahieren können.

Eine erhöhte OEF wird allgemein als ein wesentliches Merkmal der Penumbra betrachtet (Schlaug, Benfield et al. 1999), (Furlan, Marchal et al. 1996), da sie per definitionem ischämisch ist und eine erhöhte OEF einen Kompensationsmechanismus des gefährdeten, aber noch funktionsfähigen Hirngewebes darstellt (Sobesky, Weber et al. 2005). Allerdings entspricht die rOEF Läsion in unserer Studie nicht der Penumbra, da die rOEF Läsion auch Teile des Infarktkerns enthält. Außerdem können Areale mit benigner Oligämie enthalten sein (Furlan, Marchal et al. 1996).

Sobesky et al. (Sobesky, Weber et al. 2005) fanden die OEF (und $CMRO_2$) Werte im Infarktkern erniedrigt und in der Penumbra stark schwankend (bei normaler $CMRO_2$). Gebiete mit benigner Oligämie hatten mit gesundem Gewebe vergleichbare Werte von OEF (und $CMRO_2$) (Sobesky, Weber et al. 2005).

Die rOEF Werte in unserer Studie zeigten eine große Varianz in der TTP-ADC Läsion (rel. rOEF MW: $1,38 \pm 0,54$) und die TTP-ADC Läsion zeigte keine vollständige Überlappung mit der rOEF Läsion. Unsere Daten stützen somit die These von Sobesky et al. (Sobesky, Weber et al. 2005), dass die TTP-ADC Läsion nicht zuverlässig als Penumbra definiert werden kann.

Die rOEF Werte zeigten auch in den anderen Läsionen eine deutlich größere Varianz im Vergleich zu den TTP Werten. Dies weist darauf hin, dass die Definition eines absoluten Schwellenwerts, ab der ein rOEF Wert als kritisch erhöht gelten könnte, schwierig sein könnte. Dies liegt vor allem daran, dass die physiologische Varianz der OEF durch die

gemessenen rOEF Werte zusätzlich durch Artefakte aufgrund oxygenierungsunabhängiger Suszeptibilitätsstörungen (Blutungen, Eiseneinlagerungen, magnetische Hintergrundgradienten) erhöht sein kann (Hirsch, Toth et al. 2014), (Toth, Forschler et al. 2013).

Bei FI Patienten waren in unserer Studie die rel. rOEF MW in der TTP-ADC Läsion um durchschnittlich 38 % erhöht. Berücksichtigt man die unterschiedlichen Bildgebungsverfahren (PET vs. MRT), passt unser Befund gut zu Ergebnissen von Heiss et al., die eine OEF Erhöhung von ca. 25 % im von Infarzierung bedrohten Gewebe im Vergleich zum kontralateralen Spiegelvolumen fanden (Heiss, Huber et al. 1992).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass unsere semiquantitative MRT-Methode zur rOEF Bestimmung – bei einer relativ kurzen zusätzlichen Messzeit von 3,5 Minuten – mit deutlich geringerem Aufwand als z.B. PET-Untersuchungen Ergebnisse liefern kann, die mit der Literatur in Einklang stehen.

4.2.2 TTP in Infarktkern und Penumbra

Die in unserem Kollektiv von Patienten mit frischer Ischämie (FI) gemessene TTP war in der ADC Läsion sowie in der TTP-ADC Läsion gegenüber der gesunden Gegenseite verlängert (Abbildung 14b).

Wir fanden keine Unterschiede der TTP Werte zwischen Infarktkern und Penumbra, was auch dem Ergebnis einer Studie von Koenig et al. entspricht (Koenig, Kraus et al. 2001).

Die Läsionen wurden in unserer Studie nicht anhand von festen Schwellenwerten, sondern rein visuell markiert. Dabei ergab sich in den TTP Läsionen ein Mittelwert von $5,35 \pm 0,99$ Sekunden (Tabelle 5). Das ist im Einklang mit einer Studie von Heiss et al., in der die TTP Läsionen als Areale mit einer TTP $> 4,0$ Sekunden definiert wurden und die zu dem Ergebnis kam, dass TTP Werte zwischen 4 und 6 Sekunden geeignet wären, um minderperfundierte Areale zu erkennen (Heiss, Sobesky et al. 2004).

Allerdings besteht in der Literatur keine Einigkeit bezüglich eines Schwellenwertes für die TTP, oberhalb dessen man von einer kritischen Hypoperfusion ausgeht, die für die Penumbra charakteristisch wäre: So wurden TTP Werte von > 4 Sekunden (Thomalla, Kucinski et al. 2003), von 4–6 Sekunden (Heiss, Sobesky et al. 2004), (Sobesky, Weber et al. 2005) oder auch > 6 Sekunden (Lansberg, Straka et al. 2012), (Ozenne, Cho et al. 2015) als jeweils bestmögliche Schwellenwerte für die Definition einer operationalen Penumbra in Studien genannt. Neumann-Haefelin et al. empfahlen in einer Studie TTP

Verlängerungen über 6 Sekunden als Kennwert für gefährdetes Hirngewebe und meinten, dass TTP Verlängerungen zwischen 4 und 6 Sekunden zwar wesentlich für die akuten neurologischen Beeinträchtigungen, aber wenig prädiktiv für das Infarktwachstum seien (Neumann-Haefelin, Wittsack et al. 1999).

Somit lagen unsere TTP Werte im von der Literatur empfohlenen Bereich für die Definition der Penumbra, was die Validität unserer Ergebnisse stützt.

4.2.3 CBV in Infarktkern und Penumbra

Im Infarktkern war das CBV signifikant gegenüber der gesunden Gegenseite reduziert, was den Erwartungen und Ergebnissen einer Studie von Wintermark et al. entspricht (Wintermark, Flanders et al. 2006). Damit erscheint ein erniedrigtes CBV geeignet zu sein, den Infarktkern zu charakterisieren. Dies steht im Einklang mit Schramm und Schellinger et al. sowie mit Koenig und Kraus et al., die ein deutlich reduziertes CBV als relevanten Marker für nicht mehr zu rettendes, ischämisches Gewebe fanden (Schramm, Schellinger et al. 2004), (Koenig, Kraus et al. 2001).

Ebenso passt das von uns im Infarktkern reduzierte CBV zu einer artifiziell erhöhten rOEF im Infarktkern, was mit der von uns im Infarktkern gemessenen rOEF Erhöhung in Einklang steht (Gleichung (1)), wobei die rOEF Erhöhung auch partiell durch noch rettbares Gewebe zu erklären sein könnte.

Wir fanden allerdings eine Reduktion des CBV auch in der TTP-ADC Läsion im Seitenvergleich, die nur knapp nicht signifikant war (Abbildung 14c). Dies stützt die These von Schlaug et al., dass ein erniedrigtes CBV ein signifikantes Kennzeichen der Penumbra ist (Schlaug, Benfield et al. 1999). Dieses Ergebnis passt weiterhin zu der von uns in der TTP-ADC gemessenen rOEF Erhöhung, da das CBV im Nenner der rOEF Berechnung steht (Gleichung (1)).

Auch in den TTP und rOEF Läsionen lagen die rel. CBV MW signifikant unter der Indifferenzlinie passend zu den antiproportionalen und signifikant über der Indifferenzlinie liegenden rel. rOEF MW in diesen Läsionen.

Ferner zeigten sich beim CBV – wie auch bei der rOEF und TTP (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) – keine signifikanten Unterschiede zwischen Infarktkern und Penumbra, so dass eine Abgrenzung von Infarktkern und Penumbra anhand der Höhe der Werte von TTP

und CBV (sowie rOEF) somit nicht möglich wäre. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Koenig et al., die signifikante CBV Unterschiede zwischen Infarktkern und Penumbra fanden (Koenig, Kraus et al. 2001).

Allerdings ist dies im Einklang mit einer Feststellung von Cvoro et al., dass eine Differenzierung von Infarktkern und Penumbra zur Abgrenzung von irreversibel und reversibel geschädigtem Gewebe anhand von Schwellenwerten schwierig ist (Cvoro, Marshall et al. 2010).

Außerdem waren in unserer Studie die rel. CBV MW in der TTP Läsion signifikant höher als in der rOEF Läsion. Da ein reduziertes CBV als Marker für von Infarktzug bedrohtes Gewebe betrachtet wird (Schlaug, Benfield et al. 1999), spricht das signifikant niedrigere CBV in der rOEF Läsion im Vergleich zur TTP Läsion dafür, dass die rOEF Läsion besser als die TTP Läsion geeignet sein sollte, um gefährdetes Gewebe zu identifizieren. Auch waren die rel. CBV MW in der TTP-ADC Läsion signifikant höher als in der rOEF Läsion, während kein signifikanter Unterschied zwischen den rel. CBV MW in der TTP Läsion und TTP-ADC Läsion gefunden wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in den Abschnitten 4.2.1–4.2.3 diskutierten Ergebnisse dafür sprechen, dass die rOEF Läsion das gefährdete Gewebe besser beschreibt als die TTP Läsion und die TTP-ADC Läsion.

4.3 Zusammenhang zwischen rOEF und TTP

Innerhalb der TTP Läsionen zeigten sich signifikant erhöhte rOEF Werte im Vergleich zur gesunden Gegenseite. Ebenso – wenn auch in geringerem Maße – waren die rel. TTP MW in den rOEF Läsionen signifikant verlängert.

Da die Läsionen mit TTP Verlängerungen Gebiete mit Perfusionsstörungen darstellen, wird eine erhöhte Sauerstoffextraktion rOEF erwartet (Herold, Brozovic et al. 1986), (Kuwabara, Ichiya et al. 1990).

Eine signifikant positive Korrelation der rel. rOEF MW in den rOEF Läsionen mit den rel. TTP MW in den TTP Läsionen (Korrelationskoeffizient $r = 0,65$, $p \leq 0,001$, Abbildung 16b), legt die Vermutung nahe, dass die rOEF mit dem Grad der Perfusionsverzögerung zunimmt. Eine Differenzierung verschiedener Grade einer Perfusionsstörung

wäre bedeutend für die Erkennung von Gewebe, das final infarziert wird oder das nur reversibel geschädigt und somit noch rettbar ist (Koenig, Kraus et al. 2001).

Die in unserer Studie (12 hyperakute, 11 akute, 1 subakute Ischämie) gefundene Korrelation zwischen rel. rOEF und rel. TTP MW ähnelt derjenigen, die in einer Studie (6 akute, 7 subakute Ischämien) von Sobesky et al. gefunden wurde ($r = 0,52$, $p < 0,005$) und bestätigt somit die Erwartungen (Sobesky, Weber et al. 2005).

Allerdings gilt das beim aktuellen Stand der Technik nur im Seitenvergleich, da die absoluten Werte von rOEF und TTP in ihren jeweiligen Läsionen keine Korrelation zeigten ($r = -0,124$, $p\text{-Wert} \leq 0,564$, Abbildung 16a). Dies ist ein Indiz dafür, dass entweder systematische Fehler oder systematische physiologische Unterschiede zwischen den Patienten vorliegen. Beides erschwert die Definition absoluter Schwellenwerte für rOEF und TTP.

Deswegen gibt es bisher noch keine zuverlässige Definition für Schwellenwerte, die eine sichere Abgrenzung von irreversibel geschädigtem zu reversibel geschädigtem Gewebe mittels Perfusionsparametern erlauben würden (Cvoro, Marshall et al. 2010) und auch die Korrelationen der relativen rOEF und TTP Werte in unserer Studie erlauben keine direkten Rückschlüsse auf einen kritischen Schwellenwert der rOEF.

Aber nicht nur der Grad der Perfusionsminderung bzw. der Grad der Hypoxie (in unserer Studie abgeschätzt anhand der TTP bzw. rOEF) sollten relevant für die Bewertung von frischen Ischämien sein, sondern auch die Volumengröße der perfusionsgestörten TTP Läsionen bzw. der hypoxischen rOEF Läsionen, da es für den Outcome des Patienten wesentlich ist, wieviel Hirngewebe geschädigt ist.

In unserer Studie waren die Volumina der rOEF Läsionen signifikant kleiner als die Volumina der TTP Läsionen, wobei die Größen die Volumina stark positiv miteinander korrelierten ($r = 0,73$, $p\text{-Wert} \leq 0,001$, Abbildung 15b). Der Größenunterschied der TTP (Median $22,1 \text{ cm}^3$) und rOEF Volumina (Median $6,8 \text{ cm}^3$, damit $30,8 \%$ des TTP Volumens) entsprach unseren Erwartungen und den Ergebnissen einer Studie von Heiss et al., bei der die OEF Volumina $8\text{--}58 \%$ (Median 33%) der TTP Volumina ausmachten (Heiss, Sobesky et al. 2004). Allerdings ist eine Vergleichbarkeit zwischen OEF und TTP Volumina zwischen verschiedenen Studien schwierig: neben methodischen Unterschieden bei der OEF Messung liegt dies vor allem an unterschiedlich gesetzten Schwellenwerten für erhöhte Parameter und an unterschiedlichen Methoden bei der Läsionsmarkierung (z.B.

anhand von Schwellenwerten automatisiert bzw. semiautomatisiert vorgenommene Läsionsmarkierungen versus rein visuell durchgeführte Läsionsmarkierungen).

Unser Ergebnis, dass die TTP Läsionen deutlich größer als die rOEF Läsionen waren, unterstützt aber die Annahme, dass die rOEF in der Lage ist, die kritisch minderperfunden, ischämischen Areale und unterschiedlichen Grade einer Hypoperfusion genauer zu detektieren. Je nach Schwellenwertsetzung für die TTP und rOEF könnten sich allerdings gegebenenfalls unterschiedliche Korrelationsstärken von rOEF und TTP Volumina und Werten ergeben. Bei höherem Schwellenwert der TTP würden sich die rOEF und TTP Volumina in ihrer Größe annähern, d.h. die Größe der TTP Läsion würde sich durch einen höheren Schwellenwert reduzieren. Analog würde die Schwellenwertsetzung bei der rOEF die entsprechenden rOEF Mittelwerte der Läsionen, Volumengrößen und Zusammenhänge beeinflussen.

4.4 Vergleich von HAI und AI Patienten

Um mögliche Veränderungen der gemessenen Parameter in Abhängigkeit vom Alter der Ischämie zu untersuchen, wurde überprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Patientengruppen mit hyperakuter (HAI) und akuter Ischämie (AI) gab (Abbildung 20).

In unserer Untersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den relativen ADC Werten in der ADC Läsion im Vergleich der HAI und AI Patienten. Gleiches galt für die relativen TTP Mittelwerte in der rOEF bzw. in der TTP Läsion. Auch existierte bei keiner dieser Patientensubgruppen eine signifikante Differenz zwischen den rOEF Werten in der ADC Läsion (im Infarktkern) und in der TTP-ADC Läsion (geschätzte Penumbra).

Allerdings gab es, wie in Abbildung 20 an den Verteilungen der rOEF Werte in TTP-ADC ersichtlich ist, (nicht signifikante) Unterschiede zwischen den Verteilungen der rOEF Werte im Zeitverlauf (HAI zu AI), die auf eine Erhöhung der rOEF in der geschätzten Penumbra (TTP-ADC) im Zeitverlauf deuten: Wir fanden in der TTP-ADC Läsion einen Unterschied (nicht signifikant, $p < 0,16$) der rel. rOEF MW von HAI und AI (HAI: $1,17 \pm 0,20$, AI: $1,42 \pm 0,47$). Eine Erhöhung der rOEF in der TTP-ADC Läsion würde im Einklang mit einer Untersuchung von Heiss et al. (Heiss, Graf et al. 1994) stehen.

Die rel. rOEF MW von HAI und AI in der ADC Läsion waren erhöht, unterschieden sich aber kaum (HAI: $1,55 \pm 0,66$, AI: $1,53 \pm 0,72$, $p < 0,92$). Es konnte somit keine Änderung der rOEF Werte im Infarktkern mit zunehmenden Infarktalter im Vergleich zwischen unseren HAI und AI Patienten festgestellt werden. Die von uns im Infarktkern gemessenen, erhöhten rOEF Werte könnten dadurch erklärt werden, dass wir im Wesentlichen hyperakute und akute Ischämien betrachteten. In der sehr frühen Infarktphase hat meist noch keine wesentliche Nekrosenbildung mit OEF Absenkung stattgefunden und es kann somit noch ein größerer Anteil an rettbarem Gewebe im Infarktkern bestehen. Dies würde mit den Ergebnissen von Heiss et al. (Heiss, Graf et al. 2001) im Einklang stehen. Im weiteren Zeitverlauf würde man aufgrund der Nekrotisierung im Infarktkern wieder eine sekundäre rOEF Absenkung erwarten, wenn kein zu rettendes Gewebe mehr vorhanden ist (Heiss, Graf et al. 1994), (Sobesky, Weber et al. 2005).

Andererseits könnte die MRT-basierte rOEF (Gleichung (1)) auch artifiziell erhöhte rOEF Werte in nicht durchblutetem Gewebe zeigen, da ein rCBV nahe Null zu sehr hohen rOEF Werten führt, obwohl das möglicherweise bereits zugrunde gegangene Gewebe gar keinen Sauerstoff mehr aufnimmt (Toth, Forschler et al. 2013), (Hirsch, Toth et al. 2014). Beim Vergleich der rOEF Werte in den verschiedenen Läsionen innerhalb einer Patientengruppe fiel bei HAI bzw. AI Patienten folgendes auf:

Die rel. rOEF MW waren bei den HAI Patienten im Infarktkern deutlich, aber nicht statistisch signifikant höher ($1,55 \pm 0,66$) als in der TTP Läsion ($1,21 \pm 0,28$) und TTP-ADC Läsion ($1,17 \pm 0,20$) (Tabelle 7).

Bei den AI Patienten waren diese Differenzen deutlich geringer als bei den HAI Patienten. Die rel. rOEF MW bei AI im Infarktkern ($1,53 \pm 0,72$) waren nur leicht höher als in der TTP Läsion ($1,45 \pm 0,57$) und TTP-ADC Läsion ($1,42 \pm 0,47$).

Mit zunehmendem Infarktalter (d.h. bei den AI Patienten) fanden wir also in Infarktkern und geschätzter Penumbra ähnlich hohe rOEF Werte, die auch den rOEF Werten im Infarktkern von HAI Patienten entsprachen. Dies spricht für eine Ausweitung des geschädigten Gewebes bei den AI Patienten. Diese These würde den Ergebnissen einer PET-Studie von Heiss et al. bei akuten Infarkten entsprechen, die nach 24 Stunden im gesamten Gehirn rOEF Erhöhungen fanden, die als entsprechende Gehirnschädigung zu deuten waren (Heiss, Graf et al. 1994).

Wir konnten zwar in unserer Studie keine statistisch signifikante Veränderung der rOEF Werte mit zunehmendem Infarktalter zeigen. Trotzdem stützen unsere Ergebnisse die These, dass sich die rOEF mit der Zeit in der Infarktperipherie zunächst erhöht, solange noch zu rettendes Gewebe vorhanden ist. Im weiteren Zeitverlauf wäre dann aufgrund einer Nekrotisierung eine rOEF Absenkung zu erwarten, wenn kein zu rettendes Gewebe mehr vorhanden ist (Heiss, Graf et al. 1994), (Sobesky, Weber et al. 2005).

4.5 Prognostische Aussagekraft bezüglich des Infarktwachstums und der finalen Infarktgröße

Zum Vergleich der prognostischen Aussagekraft von TTP und rOEF bezüglich des finalen Infarktwachstums, wurden in unserer Studie sowohl der TTP/ADC Volumen Mismatch als auch der rOEF/ADC Volumen Mismatch verglichen. Dabei gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem TTP/ADC Volumen Mismatch und dem Infarktwachstum ADC_2/ADC_1 . Dieses Ergebnis steht im Einklang mit mehreren Studien (Siemonsen, Fitting et al. 2012), (Butcher, Parsons et al. 2005, Rivers, Wardlaw et al. 2006). Daraus folgerten Butcher et al., dass es keine absoluten und allgemein für alle Patienten gültigen PWI Schwellenwerte gäbe, die eine Identifikation der Penumbra erlauben, u.a. weil die TTP zeitabhängig variabel ist. Folglich könne auch keine Mismatch-Definition, die aus PWI-DWI (und daraus abgeleitet TTP-ADC) abgeleitet wäre, das Schicksal des von Infarzierung bedrohten Gewebes sicher für jeden Patienten vorhersagen (Butcher, Parsons et al. 2005).

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die eine positive Korrelation zwischen der Größe des TTP/ADC Volumen Mismatches und dem Ansprechen auf eine Reperfusionstherapie fanden (Kakuda, Lansberg et al. 2008), DEFUSE-2 Studie (Lansberg, Straka et al. 2012), (Fisher and Albers 2013), (Hacke, Albers et al. 2005), Abschnitt 1.3.3). Dies zeigt, dass die Definition und Auswertung von Parametern bezüglich ihrer Vorhersagekraft für ein Infarktwachstum noch nicht ausreichend geklärt sind und weiterer Forschungsbedarf besteht.

In unserer Studie zeigte sich eine sehr stark positive Korrelation zwischen dem rOEF/ADC Volumen Mismatch und dem Infarktwachstum ADC_2/ADC_1 . Demnach könnte der rOEF/ADC Volumen Mismatch ein deutlich besserer Prädiktor für die finale

Infarktgröße sein als der TTP/ADC Volumen Mismatch. Somit scheint die Vorhersagekraft der rOEF bezüglich des Infarktwachstums deutlich besser zu sein als die der TTP und als der derzeit häufig in der Klinik verwendete PWI/DWI Mismatch, da die rOEF anscheinend den tatsächlichen metabolischen Zustand des von Infarzierung bedrohten Gewebes besser darstellen kann (Abschnitt 3.4). Dieses Ergebnis unterstützt die Ansicht von Baron sowie Tsuchida et al., dass Areale mit hoher OEF die Penumbra besser beschreiben würden, als der häufig verwendete PWI-DWI Mismatch (Baron 1999), (Tsuchida, Kimura et al. 2000).

Siemonsen et al. verglichen die Volumen Mismatches T2'-ADC und TTP-ADC bezüglich ihrer Vorhersagekraft und fanden heraus, dass das T2'-ADC Volumen Mismatch der bessere Prädiktor für die Prognose des Infarktwachstums ist (Siemonsen, Fitting et al. 2008). Dies passt zu unserer Erkenntnis, dass der TTP/ADC Mismatch kein gut geeigneter Prognosefaktor für das Infarktwachstum zu sein scheint – im Gegensatz zum rOEF/ADC Mismatch.

In einer Studie von Siemonsen et al. führte die visuelle Beurteilung der TTP Läsion zu einer Überschätzung und die visuelle Beurteilung der ADC Läsion zu einer Unterschätzung der Infarktgrößen (Siemonsen, Fitting et al. 2012). Möglicherweise waren die Problematik der visuellen Beurteilung der TTP Läsion sowie die generelle Tendenz des TTP/DWI (bzw. entsprechend bei uns TTP/ADC) Mismatches, die Penumbra zu überschätzen (Sobesky, Weber et al. 2005), Gründe für die fehlende Korrelation zwischen dem TTP/ADC Volumen Mismatch und dem Infarktwachstum in unserer Studie. Die bei Siemonsen gefundene Problematik der visuellen Beurteilung der ADC Läsionen betrafte allerdings auch den rOEF/ADC Volumen Mismatch.

Weder die abs. TTP MW noch die abs. rOEF MW in der markierten TTP-ADC Läsion zeigten signifikante Korrelationen mit dem Infarktwachstum (Abbildung 18c, d). Somit scheinen nicht höhere rOEF oder TTP Werte in der Penumbra mit einem schlechteren Outcome, d.h. mit einer signifikant größeren, finalen Infarktgröße einherzugehen, sondern die Größe des initialen rOEF Läsionsvolumens scheint wesentlich für die Vorhersage des finalen Infarktwachstums zu sein. Die Höhe des rOEF Wertes scheint vor allem wesentlich für die Erkennung der rOEF Läsion.

Wie in Abbildung 19a und b zu erkennen ist, korrelierten sowohl die Volumina der TTP Läsionen ($r = 0,70$, $p \leq 0,006$) als auch der rOEF Läsionen ($r = 0,87$, $p \leq 0,001$) positiv

mit dem finalen Infarkt volumen ADC2. Für die Größe der rOEF Läsionsvolumina zeigte sich dabei eine etwas stärkere Korrelation. Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass die rOEF als metabolischer Parameter der TTP überlegen ist hinsichtlich ihrer Aussagekraft über den tatsächlichen Zustand des Gehirngewebes und bezüglich der Erkennung der Penumbra.

4.6 Stenosepatienten

Es wurden nur drei Stenosepatienten sowie ein Patient mit einseitigem Verschluss und gegenseitiger Stenose untersucht. Diese sehr geringe Fallzahl erlaubt keine statistisch signifikanten Aussagen und ist somit nur eine Einzelfallbetrachtung. Allerdings zeigten die VOIs im Stenose-Areal neben TTP Verlängerungen auch rOEF Erhöhungen gegenüber der gesunden Gegenseite bzw. im Verschluss-Areal gegenüber dem weniger stark ischämischen Stenose-Areal. Generell entspricht eine rOEF Erhöhung im Bereich von Gefäßstenosen und -verschlüssen den Erwartungen. Allerdings fanden z.B. Yamauchi et al. in einer PET-Studie an 40 Patienten mit symptomatischen ACI oder ACM Stenosen nur bei 7 Patienten OEF Erhöhungen und bei 33 Patienten einen normalen Perfusionsstatus vor, wobei die Patienten mit OEF Erhöhung im Rahmen eines einjährigen Follow-Ups deutlich häufiger einen ischämischen Schlaganfall erlitten: 5 von 7 Patienten mit OEF Erhöhung im Gegensatz zu nur 2 von 33 Patienten ohne OEF Erhöhung waren von einem Schlaganfall betroffen (Yamauchi, Fukuyama et al. 1999).

Der Vergleich zwischen Gefäßverschluss und leichter Stenose zeigte eine relative rOEF Erhöhung und relative TTP Verlängerung auf der Verschlussseite. Bei den unilateralen Stenosen zeigten sich sowohl rOEF Erhöhungen als auch TTP Verlängerungen im Vergleich zur gespiegelten Gegenseite.

Dies weist darauf hin, dass die rOEF Messung grundsätzlich in der Lage ist, zwischen verschiedenen Graden der Hypoperfusion zu unterscheiden und zwar nicht nur bei Patienten mit akutem Schlaganfall, sondern auch bei Stenosen. Allerdings wäre eine Untersuchung an einer größeren Anzahl von Patienten nötig, um diesen Zusammenhang statistisch zu belegen.

Es scheint mittels der Messung der rOEF Werte gegebenenfalls auch eine Aussage über den Schweregrad der Stenose bzw. das Ausmaß der Ischämie möglich zu sein. Das passt auch zu unseren Ergebnissen bei FI Patienten, wo sich eine positive Korrelation zwischen

dem Grad der TTP Verlängerung und dem Grad der rOEF Erhöhung im jeweiligen Seitenvergleich zeigte. Koenig et al. unterstreichen, dass die Erkennung unterschiedlicher Grade der Hypoperfusion entscheidend für die Erkennung von Gewebe, das von Infarzierung bedroht ist, sei (Koenig, Kraus et al. 2001). Dies spricht für die prinzipielle Eignung der rOEF zur Erkennung von entsprechend gefährdetem Gewebe und für die Eignung der rOEF in der Bewertung von Ischämien – sowohl beim akuten Schlaganfall als auch bei Stenosen.

4.7 Stärken, Limitationen und Schwächen dieser Studie

Eine Stärke dieser Studie ist, dass sie eine prospektive Untersuchung und nicht lediglich eine retrospektive Analyse bereits vorhandener Daten darstellt. Somit konnte das Studiendesign genau passend für die Untersuchung unseres neuen MRT Protokolls gewählt werden und wir konnten die benötigten Daten erheben ohne Beschränkung auf präexistentes, weniger passendes Datenmaterial.

Unsere Studie war eine prospektive Single-Center Studie mit einer Fallzahl von 46 Patienten. Eine größere Patientenzahl und größere regionale Verteilung der Patienten hätten im Allgemeinen aussagekräftigere und statistisch signifikantere Ergebnisse liefern können.

Eine Schwäche unserer Studie ist, dass visuelle Beurteilungen untersucherabhängiger sind als automatisierte Verfahren zur Volumendefinition anhand des Setzens von Schwellenwerten. Die Läsionen in den Parameterkarten wurden anhand visueller Beurteilung markiert, wobei durch einen engen Abgleich zwischen den Parameterkarten weitestgehend sichergestellt werden konnte, dass die Läsionen mit dem Infarktareal in Zusammenhang standen. Bei einer automatisierten Läsionsmarkierung müsste hier eine zusätzliche visuelle Kontrolle der Areale erfolgen, um zu gewährleisten, dass nicht fälschlicherweise Areale eingeschlossen werden, die unabhängig vom Infarktgeschehen Parameterwerte aufweisen, welche die Schwellenwertkriterien erfüllen. Dafür würden dann innerhalb einer Läsion nur diejenigen Voxel als pathologisch berücksichtigt, die die Kriterien des Schwellenwertes erfüllen. Dies würde zu abweichenden Arealen und somit zu potentiell unterschiedlich großen Läsionsvolumina und Parametermittelwerten führen und damit die Ergebnisse beeinflussen. Auch die exakte Schwellenwertdefinition wäre ein Problem, da bisher keine allgemein akzeptierten Schwellenwertdefinitionen existieren – weder für

Perfusionswerte noch für die ADC (Robertson, McCabe et al. 2015), (Butcher, Parsons et al. 2005), (Cvoro, Marshall et al. 2010).

Die Läsionen wurden nur von einer Person manuell markiert und nicht doppelblind von verschiedenen Personen mit Untersuchung der Variabilität zwischen den Untersuchern. Allerdings erfolgte eine unabhängige Kontrolle und Korrektur der markierten Läsionen durch eine erfahrene Ärztin in der Neuroradiologie. Dies gewährleistete die Reliabilität der VOI Definitionen.

Ein Nachteil unserer rOEF Parameterkarten ist die relativ schlechte räumliche Auflösung im Vergleich zu den Parameterkarten des Standard-Schlaganfall-MRT Protokolls wie z.B. der ADC Parameterkarte. Eine höhere Auflösung würde die Abgrenzung von Artefaktarealen und die Identifikation der ischämischen Läsionen erleichtern. Allerdings würde dies die zusätzliche Messzeit deutlich verlängern, so dass wir einen Kompromiss aus akzeptabler Auflösung und möglichst geringer, zusätzlicher Messzeit wählten (3,5 Minuten zusätzlich zum Standard-MRT-Protokoll für Schlaganfall). Diese nur kurze zusätzliche Messzeit ist allerdings gleichzeitig eine wesentliche Stärke dieses Protokolls, da trotz ihrer relativ geringen räumlichen Auflösung aussagekräftige Ergebnisse anhand der rOEF Parameterkarten gewonnen werden konnten und die Identifikation der ischämischen und von Infarzierung gefährdeten Areale gelang. Allerdings müssen bei der Auswertung der rOEF Parameterkarten Artefakte aufgrund von Blutungen, Eiseneinlagerungen und magnetischer Hintergrundgradienten berücksichtigt werden, um einen Einfluss artifiziell erhöhter rOEF Werte zu vermeiden (Toth et al. 2013; Hirsch et al. 2014)

Die automatisierte Spiegelung der Werte entlang der Mittellinie mittels der Software *iPlan* von *Brainlab* sorgte für eine gute Vergleichbarkeit der Gewebe in den manuell markierten Läsionen und deren Spiegelläsionen dank weitestgehend gleicher Zusammensetzung an grauer und weißer Substanz in der linken und rechten Hemisphäre. Die dadurch ermöglichte Untersuchung von relativen Mittelwerten anstatt von absoluten Werten hatte eine höhere Aussagekraft zur Folge, da absolute Mittelwerte zwar auch die Effekte zeigen können, jedoch eine deutlich höhere Variabilität aufweisen würden (Heiss, Graf et al. 1994). So heben sich patientenbezogene oder methodenspezifische, systematische Fehler wie z.B. Skalierungen der gesamten Parameterkarte bei der Berechnung der relativen Mittelwerte auf, da sie sowohl den Zähler als auch den Nenner gleichermaßen beeinflussen. Ein Nachteil an absoluten Werten ist ferner, dass es keine standardisierten

Schwellenwerte für Perfusions- und Diffusionsparameter gibt (Robertson, McCabe et al. 2015).

Eine wesentliche Schwäche unserer Studie ist, dass Nachuntersuchungen nicht von allen Patienten vorhanden waren und diese auch nicht zu einem einheitlichen Zeitpunkt stattfanden. Aufgrund klinischer Abläufe konnten nur von 14 der 24 Patienten (58,3 %) mit frischer Ischämie Nachuntersuchungen aufgenommen werden, wobei 6 der Nachuntersuchungen mittels CT und 8 mittels MRT durchgeführt wurden. Für eine bessere Vergleichbarkeit und Aussagekraft bezüglich des finalen Infarktwachstums, das mit Hilfe des Volumens der finalen Infarktgröße (ADC2 Läsion) berechnet wurde, sollten die Nachuntersuchungen einheitlich am MRT, zu einem definierten Zeitpunkt oder Zeitraum und möglichst bei allen Patienten durchgeführt werden. In dieser Studie wurden alle vorhandenen Nachuntersuchungen berücksichtigt, um eine möglichst große Datenmenge zu erhalten. Daher wurden sowohl CT als auch MRT Untersuchungen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Symptombeginn aufgenommen wurden, berücksichtigt. Zu bevorzugen wären MRT Untersuchungen, da ein Vergleich von CT und MRT Untersuchungen die Vergleichbarkeit verschlechtert. Weiterhin wären Nachuntersuchungen zu einem festgelegten und daher vergleichbareren Zeitpunkt, z.B. immer am 7. Tag (Shih, Saver et al. 2003) oder innerhalb des 7.–10. Tages nach Symptombeginn wie z.B. bei einer Studie von Lewandowski (Lewandowski, Frankel et al. 1999) zu bevorzugen. Es gibt jedoch durchaus auch größere Studien mit ebenso variablen Zeiträumen der Nachuntersuchungen wie z.B. 13–25 Tage nach Symptombeginn bei einer PET-Studie von Heiss (Heiss, Huber et al. 1992), die unter anderem ebenso die OEF bei ischämischen Schlaganfällen untersuchte.

4.8 Ausblick und Schlussfolgerung

Die in dieser Studie untersuchte, neue semiquantitative MRT-Methode zur rOEF Messung zeigt vielversprechende Ergebnisse bei der Anwendung an Patienten mit akutem Schlaganfall. Für Therapieentscheidungen beim akuten Schlaganfall ist neben dem Infarktalter und der Infarktgröße vor allem das Penumbra-Areal entscheidend, dessen Erkennung und bestmögliche operationale Definition ebenso wie die Prognose des Infarktwachstums eine Herausforderung darstellen. Die OEF könnte hier als metabolischer Parameter wertvolle zusätzliche Informationen liefern, die über die etablierte Bildgebung beim Schlaganfall deutlich hinausgehen.

Bevor die neue, im Rahmen dieser Studie untersuchte, semiquantitative Methode zur rOEF Messung mittels MRT Teil eines klinischen Standards werden kann, müssen weitere Studien zur Validierung durchgeführt werden. Insbesondere die Vorhersagekraft des rOEF/ADC Volumen Mismatches, der rOEF Werte sowie des rOEF Volumens bezüglich eines späteren Infarktwachstums sollte in entsprechenden Studien weiter getestet werden.

Eine Validierung der untersuchten semiquantitativen Methode zur rOEF Bestimmung anhand von PET-basierten OEF Messungen (als Goldstandard) sowie histologischen Auswertungen mittels Hypoxiemarkern wäre wünschenswert.

Weitere Studien sollten größere Patientenzahlen mit feinerer Untergliederung auf Subgruppen beinhalten. Mögliche Subgruppen könnten eingeteilt werden nach Infarktalter (mit feinerer Aufgliederung der Zeiträume), nach Lage und Größe des vom Infarkt betroffenen Areals oder nach der Art einer erfolgten Therapie bzw. nicht erfolgten Therapie, da die finale Infarktgröße sowie das Infarktwachstum bei Patienten mit erfolgreicher Therapie geringer ist als bei nicht (erfolgreich) behandelten Patienten. Auch könnten Subgruppen nach den TOAST-Kriterien gebildet werden, da die verschiedenen Subtypen relevant für die Prognose und Therapieentscheidung scheinen (Adams, Bendixen et al. 1993). Auch sollten einheitliche und vollständige MRT-Nachuntersuchungen durchgeführt werden zur Bestimmung der finalen Infarktgröße, um die statistische Signifikanz und Prognoseeignung der rOEF weiter zu klären.

Sollten in Zukunft schnellere MRT-Aufnahmetechniken verfügbar sein, so wäre mit dem gleichen zusätzlichen Zeitaufwand eine höhere Auflösung der rOEF Parameterkarten

möglich. Dies würde die klinische Anwendbarkeit und möglicherweise auch die Prognosekraft der rOEF beim akuten Schlaganfall weiter verbessern.

Ferner wäre eine Automatisierung der in unserer Studie aufwändig manuell durchgeführten Auswertung notwendig. So wurden unsere rOEF Parameterkarten mittels einiger manueller Schritte an verschiedenen Systemen unter einem wesentlichen Zeitaufwand erstellt. Auch die manuelle Läsionsmarkierung ist für die klinische Routine aufgrund des erheblichen Zeitaufwandes keine praktikable Möglichkeit. Bei der Läsionsmarkierung wäre gegebenenfalls eine automatisierte Auswertung anhand noch zu definierender Schwellenwerte für die rOEF denkbar. Hierzu sollten weitere Studien zur Prüfung eines möglichen Schwellenwertes für die rOEF zur Erkennung des gefährdeten Gewebes folgen.

Nach erfolgreicher Automatisierung könnte gegebenenfalls eine Integration der rOEF Messungen in ein Standard-MRT-Protokoll bei akutem Schlaganfall erfolgen, inklusive Einbindung in bestehende IT-Systeme für die Weiterverarbeitung.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass die rOEF zukünftig ein zusätzlicher, relevanter Parameter für die Patientenselektion für bestimmte Therapieformen sein könnte, da sie wertvolle Zusatzinformationen über den metabolischen Zustand des von Infarzierung gefährdeten Gewebes liefert und so besser zwischen reversibel und irreversibel geschädigtem Gewebe unterscheiden lässt.

Insbesondere sind unsere Ergebnisse ein Beleg dafür, dass die untersuchten Studiensequenzen mit ihrer auf 3,5 Minuten beschränkten zusätzlichen Messzeit (zum Standard-MRT-Protokoll bei akutem Schlaganfall) und der damit einhergehenden geringen räumlichen Auflösung geeignet sind, aussagekräftige und konsistente Ergebnisse zu liefern, die mit der Literatur im Einklang sind – ohne auf die zum Teil deutlich aufwändigeren Messverfahren aus der Literatur zurückzugreifen.

Wir schließen daraus, dass unsere neue, semiquantitative MRT Methode zur rOEF Bestimmung wertvolle Informationen für die Einschätzung akuter Schlaganfälle liefert und möglicherweise in Zukunft individualisierte Therapieentscheidungen bei akutem Schlaganfall ermöglichen kann.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war zu testen, ob unsere neue semiquantitative MRT-Methode der rOEF Messung geeignet ist, um die Penumbra mit dem von Infarzierung bedrohten Gewebe zu beschreiben und das Infarktwachstum vorherzusagen.

Es gelang trotz der auf 3,5 Minuten begrenzten, zusätzlichen MRT-Messdauer und der damit einhergehenden beschränkten räumlichen Auflösung, die ischämischen Läsionen anhand unserer rOEF Parameterkarten visuell zu identifizieren. Dies wurde auch durch das bei einer akuten Ischämie erwartete Verhalten der relativen Mittelwerte von vier Parametern (ADC, TTP, CBV und rOEF) in den rOEF Läsionen bestätigt.

Ferner waren die rOEF Werte in den rOEF, TTP und ADC (Infarktkern) sowie TTP-ADC (geschätzte Penumbra) Läsionen gegenüber der gesunden Gegenseite signifikant erhöht. Erhöhte relative rOEF Werte nahmen mit verlängerten TTP Werten zu, was darauf hindeutet, dass die rOEF verschiedene Grade der Hypoperfusion detektieren kann. Allerdings zeigten die relativen rOEF Werte der rOEF Läsionen eine deutlich höhere Varianz als die entsprechenden TTP Werte. Ähnlich wie bei den TTP Werten scheint eine absolute Schwellenwertdefinition für rOEF Werte, die zur Erkennung des von Infarzierung bedrohten Gewebes geeignet wäre, schwierig.

Mit zunehmendem Infarktalter, d.h. im Vergleich von Patienten mit hyperakuter oder akuter Ischämie, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Parameter in den untersuchten Läsionen zwischen den beiden Patientengruppen. Allerdings gab es Hinweise, dass die rOEF Werte im Zeitverlauf von hyperakuten zu akuten Ischämien in der TTP-ADC Läsion zunächst ansteigen, solange noch zu rettendes Gewebe vorhanden ist.

Der rOEF/ADC Volumen Mismatch korrelierte stark positiv mit dem finalen Infarktwachstum, wohingegen der häufig verwendete TTP/ADC Volumen Mismatch nicht mit dem finalen Infarktwachstum korrelierte. Gewebe außerhalb des Infarktkerns mit erhöhter rOEF scheint also von Infarzierung bedrohtes Gewebe zu enthalten. Dies zeigt die Eignung der rOEF für die Erkennung von Gewebe, das von Infarzierung bedroht ist, sowie ihre mögliche Überlegenheit gegenüber dem derzeit klinisch verwendeten PWI/DWI Mismatch.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere semiquantitative Methode zur rOEF Messung mit einer im Vergleich zum Standard-MRT-Protokoll nur um 3,5 Minuten verlängerten Untersuchungsdauer bei akutem Schlaganfall wertvolle, zusätzliche Informationen zur Beurteilung des von Infarzierung bedrohten Gewebes liefern könnte.

6 Literaturverzeichnis

Adams, H. P., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." Stroke **24**(1): 35-41.

An, H. and W. Lin (2000). "Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging." J Cereb Blood Flow Metab **20**(8): 1225-1236.

Astrup, J., B. K. Siesjo and L. Symon (1981). "Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra." Stroke **12**(6): 723-725.

Baron, J. C. (1999). "Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment." Cerebrovasc Dis **9**(4): 193-201.

Baudrexel, S., S. Volz, C. Preibisch, J. C. Klein, H. Steinmetz, R. Hilker and R. Deichmann (2009). "Rapid single-scan T2*-mapping using exponential excitation pulses and image-based correction for linear background gradients." Magn Reson Med **62**(1): 263-268.

Benjamin, E. J., M. J. Blaha, S. E. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo, S. D. de Ferranti, J. Floyd, M. Fornage, C. Gillespie, C. R. Isasi, M. C. Jiménez, L. C. Jordan, S. E. Judd, D. Lackland, J. H. Lichtman, L. Lisabeth, S. Liu, C. T. Longenecker, R. H. Mackey, K. Matsushita, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, L. Palaniappan, D. K. Pandey, R. R. Thiagarajan, M. J. Reeves, M. Ritchey, C. J. Rodriguez, G. A. Roth, W. D. Rosamond, C. Sasson, A. Towfighi, C. W. Tsao, M. B. Turner, S. S. Virani, J. H. Voeks, J. Z. Willey, J. T. Wilkins, J. H. Wu, H. M. Alger, S. S. Wong and P. Muntner (2017). "Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation.

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 and D. W. Dippel (2015). "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke." N Engl J Med **372**(1): 11-20.

Bhatia, R., M. D. Hill, N. Shobha, B. Menon, S. Bal, P. Kochar, T. Watson, M. Goyal and A. M. Demchuk (2010). "Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke." Real-World Experience and a Call for Action **41**(10): 2254-2258.

Brott, T., H. P. Adams, C. P. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle and V. Hertzberg (1989). "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale." Stroke **20**(7): 864-870.

- Burghart, G. and C. A. Finn (2012). Handbook of MRI Scanning - E-Book, Elsevier Health Sciences.
- Butcher, K. S., M. Parsons, L. MacGregor, P. A. Barber, J. Chalk, C. Bladin, C. Levi, T. Kimber, D. Schultz, J. Fink, B. Tress, G. Donnan and S. Davis (2005). "Refining the Perfusion–Diffusion Mismatch Hypothesis." Stroke **36**(6): 1153-1159.
- 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): 1009-1018.
- Chalela, J. A., C. S. Kidwell, L. M. Nentwich, M. Luby, J. A. Butman, A. M. Demchuk, M. D. Hill, N. Patronas, L. Latour and S. Warach "Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison." The Lancet **369**(9558): 293-298.
- Cvoro, V., I. Marshall, P. A. Armitage, M. E. Bastin, T. Carpenter, C. S. Rivers, M. S. Dennis and J. M. Wardlaw (2010). "MR diffusion and perfusion parameters: relationship to metabolites in acute ischaemic stroke." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(2): 185-191.
- D'Olhaberriague, L., I. Litvan, P. Mitsias and H. H. Mansbach (1996). "A Reappraisal of Reliability and Validity Studies in Stroke." Stroke **27**(12): 2331-2336.
- Dani, K. A. and S. Warach (2014). "Metabolic Imaging of Ischemic Stroke: The Present and Future." American Journal of Neuroradiology **35**(6 suppl): S37-S43.
- De Silva, D. A., L. Churilov, J.-M. Olivot, S. Christensen, M. G. Lansberg, M. Mlynash, B. C. V. Campbell, P. Desmond, M. Straka, R. Bammer, G. W. Albers, S. M. Davis, G. A. Donnan and E.-D. I. on behalf of the (2011). "Greater effect of stroke thrombolysis in the presence of arterial obstruction." Annals of Neurology **70**(4): 601-605.
- Derdeyn, C. P., R. L. Grubb, Jr. and W. J. Powers (1999). "Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk." Neurology **53**(2): 251-259.
- Derdeyn, C. P., T. O. Videen, K. D. Yundt, S. M. Fritsch, D. A. Carpenter, R. L. Grubb and W. J. Powers (2002). "Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited." Brain **125**(3): 595-607.
- Donnan, G. A., J.-C. Baron, H. Ma and S. M. Davis (2009). "Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy." The Lancet Neurology **8**(3): 261-269.
- Fiebach, J. B. and P. D. Schellinger (2002). "Moderne Kernspintechniken beim Schlaganfall." Der Nervenarzt **73**(2): 104-117.
- Fiebach, J. B., P. D. Schellinger, A. Gass, T. Kucinski, M. Siebler, A. Villringer, P. Ölkens, J. G. Hirsch, S. Heiland, P. Wilde, O. Jansen, J. Röther, W. Hacke and K. Sartor (2004). "Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage." A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging **35**(2): 502-506.
- Fiehler, J., T. Kucinski and H. Zeumer (2004). "[Stroke MRI: pathophysiology, potential and perspectives]." Rofo **176**(3): 313-323.

- Fisher, M. and G. W. Albers (2013). "Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke." Annals of Neurology **73**(1): 4-9.
- Floris, R., V. Cozzolino, A. Meschini, F. Garaci, D. Konda, S. Marziali, F. Sallustio, S. Di Legge, G. Claroni, E. Fanucci, G. Simonetti and P. Stanzione (2014). "Efficacy of systemic thrombolysis within 4.5 h from stroke symptom onset: a single-centre clinical and diffusion-perfusion 3T MRI study." Radiol Med **119**(10): 767-774.
- Friedrich, B., O. Kertels, D. Bach, S. Wunderlich, C. Zimmer, S. Prothmann and A. Forschler (2014). "Fate of the penumbra after mechanical thrombectomy." AJNR Am J Neuroradiol **35**(5): 972-977.
- Furlan, M., G. Marchal, J.-M. Derlon, J.-C. Baron and F. Viader (1996). "Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra." Annals of Neurology **40**(2): 216-226.
- 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. Dowlatshahi, 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): 1019-1030.
- Hacke, W., G. Albers, Y. Al-Rawi, J. Bogousslavsky, A. Davalos, M. Eliasziw, M. Fischer, A. Furlan, M. Kaste, K. R. Lees, M. Soehngen and S. Warach (2005). "The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase." Stroke **36**(1): 66-73.
- Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, 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." New England Journal of Medicine **359**(13): 1317-1329.
- Hankey, G. J. (2006). "Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke." What Is Their Potential? **37**(8): 2181-2188.
- Heiss, W.-D., M. Huber, G. R. Fink, K. Herholz, U. Pietrzyk, R. Wagner and K. Wienhard (1992). "Progressive Derangement of Periinfarct Viable Tissue in Ischemic Stroke." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **12**(2): 193-203.
- Heiss, W.-D., J. Sobesky and V. Hesselmann (2004). "Identifying Thresholds for Penumbra and Irreversible Tissue Damage." Stroke **35**(11 suppl 1): 2671-2674.
- Heiss, W. D., R. Graf and K. Wienhard (2001). "Relevance of experimental ischemia in cats for stroke management: a comparative reevaluation." Cerebrovasc Dis **11**(2): 73-81.
- Heiss, W. D., R. Graf, K. Wienhard, J. Löttgen, R. Saito, T. Fujita, G. Rosner and R. Wagner (1994). "Dynamic Penumbra Demonstrated by Sequential Multitracer PET after Middle Cerebral Artery Occlusion in Cats." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **14**(6): 892-902.

- Heiss, W. D., L. W. Kracht, A. Thiel, M. Grond and G. Pawlik (2001). "Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia." Brain **124**(Pt 1): 20-29.
- Heiss, W. D. and O. Zaro Weber (2017). "Validation of MRI Determination of the Penumbra by PET Measurements in Ischemic Stroke." J Nucl Med **58**(2): 187-193.
- Helenius, J., J. Perkio, L. Soenne, L. Ostergaard, R. A. Carano, O. Salonen, S. Savolainen, M. Kaste, H. J. Aronen and T. Tatlisumak (2003). "Cerebral hemodynamics in a healthy population measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging." Acta Radiol **44**(5): 538-546.
- Herold, S., M. Brozovic, J. Gibbs, A. A. Lammertsma, K. L. Leenders, D. Carr, J. S. Fleming and T. Jones (1986). "Measurement of regional cerebral blood flow, blood volume and oxygen metabolism in patients with sickle cell disease using positron emission tomography." Stroke **17**(4): 692-698.
- Hirsch, N. M. and C. Preibisch (2013). "T2* mapping with background gradient correction using different excitation pulse shapes." AJNR Am J Neuroradiol **34**(6): E65-68.
- Hirsch, N. M., V. Toth, A. Forschler, H. Kooijman, C. Zimmer and C. Preibisch (2014). "Technical considerations on the validity of blood oxygenation level-dependent-based MR assessment of vascular deoxygenation." NMR Biomed **27**(7): 853-862.
- Hossmann, K. A. (1994). "Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia." Annals of Neurology **36**(4): 557-565.
- Jauch, E. C., J. L. Saver, H. P. Adams, A. Bruno, J. J. Connors, B. M. Demaerschalk, P. Khatri, P. W. McMullan, A. I. Qureshi, K. Rosenfield, P. A. Scott, D. R. Summers, D. Z. Wang, M. Wintermark and H. Yonas (2013). "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke." A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association **44**(3): 870-947.
- 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): 2296-2306.
- Kakuda, W., M. G. Lansberg, V. N. Thijs, S. M. Kemp, R. Bammer, L. R. Wechsler, M. E. Moseley, M. P. Parks and G. W. Albers (2008). "Optimal Definition for PWI/DWI Mismatch in Acute Ischemic Stroke Patients." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **28**(5): 887-891.
- Kamran, S., V. Bates, R. Bakshi, P. Wright, W. Kinkel and R. Miletich (2000). "Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke." Neurology **55**(2): 265-269.
- Kane, I., P. Sandercock and J. Wardlaw (2007). "Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **78**(5): 485-491.
- Kharitonova, T., N. Ahmed, M. Thorén, J. M. Wardlaw, R. von Kummer, J. Glahn and N. Wahlgren (2009). "Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign on Admission CT Scan

– Prognostic Significance for Ischaemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register." Cerebrovascular Diseases **27**(1): 51-59.

Kidwell, C. S., J. R. Alger and J. L. Saver (2003). "Beyond Mismatch." Evolving Paradigms in Imaging the Ischemic Penumbra With Multimodal Magnetic Resonance Imaging **34**(11): 2729-2735.

Koenig, M., M. Kraus, C. Theek, E. Klotz, W. Gehlen and L. Heuser (2001). "Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT." Stroke **32**(2): 431-437.

Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer and P. U. Heuschmann (2001). "Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria." Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study **32**(12): 2735-2740.

Kuwabara, Y., Y. Ichiya, M. Otsuka, T. Tahara, R. Gunasekera, K. Hasuo, K. Masuda, T. Matsushima and M. Fukui (1990). "Cerebral hemodynamic change in the child and the adult with moyamoya disease." Stroke **21**(2): 272-277.

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): 860-867.

Le Bihan, D., E. Breton, D. Lallemand, M. L. Aubin, J. Vignaud and M. Laval-Jeantet (1988). "Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging." Radiology **168**(2): 497-505.

Leenders, K. L. (1994). "PET: blood flow and oxygen consumption in brain tumors." J Neurooncol **22**(3): 269-273.

Lewandowski, C. A., M. Frankel, T. A. Tomsick, J. Broderick, J. Frey, W. Clark, S. Starkman, J. Grotta, J. Spilker, J. Khoury and T. Brott (1999). "Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke." Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial **30**(12): 2598-2605.

Linn, J., M. Wiesmann and H. Brückmann (2011). Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns, Springer Berlin Heidelberg.

Lutsep, H. L., G. W. Albers, A. Decrespigny, G. N. Kamat, M. P. Marks and M. E. Moseley (1997). "Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke." Annals of Neurology **41**(5): 574-580.

Menon, B. K., B. C. V. Campbell, C. Levi and M. Goyal (2015). "Role of Imaging in Current Acute Ischemic Stroke Workflow for Endovascular Therapy." Stroke **46**(6): 1453-1461.

Minnerup, J., A. Schmidt, C. Albert-Weissenberger and C. Kleinschnitz (2013). Stroke: Pathophysiology and Therapy, Biota Publishing.

Moseley, M. E., J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, Y. Cohen, J. Kurhanewicz, N. Derugin, H. Asgari and D. Norman (1990). "Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats." American Journal of Neuroradiology **11**(3): 423-429.

- Muir, K. W., A. Buchan, R. von Kummer, J. Rother and J.-C. Baron (2006). "Imaging of acute stroke." The Lancet Neurology **5**(9): 755-768.
- Muir, K. W., C. J. Weir, G. D. Murray, C. Povey and K. R. Lees (1996). "Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis." Stroke **27**(10): 1817-1820.
- Neumann-Haefelin, T., H.-J. Wittsack, F. Wenserski, M. Siebler, R. J. Seitz, U. Mödder and H.-J. Freund (1999). "Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI." The DWI/PWI Mismatch Region in Acute Stroke **30**(8): 1591-1597.
- Nitz, W. R. (2007). Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele, Thieme.
- Ogawa, S., T. M. Lee, A. R. Kay and D. W. Tank (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-9872.
- Ozenne, B., T. H. Cho, I. K. Mikkelsen, M. Hermier, L. Ribe, G. Thomalla, S. Pedraza, J. C. Baron, P. Roy, Y. Berthezene, N. Nighoghossian, L. Ostergaard and D. Maucort-Boulch (2015). "Evaluation of Early Reperfusion Criteria in Acute Ischemic Stroke." J Neuroimaging **25**(6): 952-958.
- Perkins, C. J., E. Kahya, C. T. Roque, P. E. Roche and G. C. Newman (2001). "Fluid-Attenuated Inversion Recovery and Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Abnormalities in 117 Consecutive Patients With Stroke Symptoms." Stroke **32**(12): 2774-2781.
- Powers, W. J., L. W. Tempel and R. L. Grubb, Jr. (1989). "Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: one-year follow-up of 30 medically treated patients." Ann Neurol **25**(4): 325-330.
- Preibisch, C., S. Volz, S. Anti and R. Deichmann (2008). "Exponential excitation pulses for improved water content mapping in the presence of background gradients." Magn Reson Med **60**(4): 908-916.
- Pulsinelli, W. (1992). "Pathophysiology of acute ischaemic stroke." The Lancet **339**(8792): 533-536.
- Rabinstein, A. A. and S. J. Resnick (2009). Practical Neuroimaging in Stroke E-Book: A Case-Based Approach, Elsevier Health Sciences.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard and G. L. Shulman (2001). "A default mode of brain function." Proceedings of the National Academy of Sciences **98**(2): 676-682.
- Rapela, C. E. and H. D. Green (1964). "AUTOREGULATION OF CANINE CEREBRAL BLOOD FLOW." Circ Res **15**: Suppl:205-212.
- Raynaud, C., G. Rancurel, N. Tzourio, J. P. Soucy, J. C. Baron, S. Pappata, H. Cambon, B. Mazoyer, N. A. Lassen, E. Cabanis and et al. (1989). "SPECT analysis of recent cerebral infarction." Stroke **20**(2): 192-204.
- Ringelstein, E. B. and D. G. Nabavi (2007). Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, Kohlhammer.

Rivers, C. S., J. M. Wardlaw, P. A. Armitage, M. E. Bastin, T. K. Carpenter, V. Cvorovic, P. J. Hand and M. S. Dennis (2006). "Do Acute Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Lesions Identify Final Infarct Volume in Ischemic Stroke?" Stroke **37**(1): 98-104.

Robertson, C. A., C. McCabe, M. R. Lopez-Gonzalez, G. A. Deuchar, K. Dani, W. M. Holmes, K. W. Muir, C. Santosh and I. M. Macrae (2015). "Detection of ischemic penumbra using combined perfusion and T2* oxygen challenge imaging." Int J Stroke **10**(1): 42-50.

Sacco, R. L., S. E. Kasner, J. P. Broderick, L. R. Caplan, J. J. Connors, A. Culebras, M. S. V. Elkind, M. G. George, A. D. Hamdan, R. T. Higashida, B. L. Hoh, L. S. Janis, C. S. Kase, D. O. Kleindorfer, J.-M. Lee, M. E. Moseley, E. D. Peterson, T. N. Turan, A. L. Valderrama and H. V. Vinters (2013). "An Updated Definition of Stroke for the 21st Century." A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association **44**(7): 2064-2089.

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 **39**(11): 2986-2992.

Schellinger, P. D., R. N. Bryan, L. R. Caplan, J. A. Detre, R. R. Edelman, C. Jaigobin, C. S. Kidwell, J. P. Mohr, M. Sloan, A. G. Sorensen and S. Warach (2010). "Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **75**(2): 177-185.

Schlaug, G., A. Benfield, A. E. Baird, B. Siewert, K. O. Lovblad, R. A. Parker, R. R. Edelman and S. Warach (1999). "The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI." Neurology **53**(7): 1528-1537.

Schlaug, G., A. Benfield, A. E. Baird, B. Siewert, K. O. Lövblad, R. A. Parker, R. R. Edelman and S. Warach (1999). "The ischemic penumbra: Operationally defined by diffusion and perfusion MRI." Neurology **53**(7): 1528.

Schramm, P., P. D. Schellinger, E. Klotz, K. Kallenberg, J. B. Fiebach, S. Külkens, S. Heiland, M. Knauth and K. Sartor (2004). "Comparison of Perfusion Computed Tomography and Computed Tomography Angiography Source Images With Perfusion-Weighted Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke of Less Than 6 Hours' Duration." Stroke **35**(7): 1652-1658.

Shih, L. C., J. L. Saver, J. R. Alger, S. Starkman, M. C. Leary, F. Vinuela, G. Duckwiler, Y. P. Gobin, R. Jahan, J. P. Villablanca, P. M. Vespa and C. S. Kidwell (2003). "Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue." Stroke **34**(6): 1425-1430.

Siemonsen, S., T. Fitting, G. Thomalla, P. Horn, J. Finsterbusch, P. Summers, C. Saager, T. Kucinski and J. Fiehler (2008). "T2' Imaging Predicts Infarct Growth beyond the Acute Diffusion-weighted Imaging Lesion in Acute Stroke." Radiology **248**(3): 979-986.

Siemonsen, S., T. Fitting, G. Thomalla, A. Krutzmann and J. Fiehler (2012). "Visual assessment of magnetic resonance imaging perfusion lesions in a large patient group." Clin Neuroradiol **22**(4): 305-313.

Smith, W. S., G. Sung, J. Saver, R. Budzik, G. Duckwiler, D. S. Liebeskind, H. L. Lutsep, M. M. Rymer, R. T. Higashida, S. Starkman and Y. P. Gobin (2008). "Mechanical

Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke." Final Results of the Multi MERCI Trial **39**(4): 1205-1212.

Sobesky, J., O. Z. Weber, F.-G. Lehnhardt, V. Hesselmann, M. Neveling, A. Jacobs and W.-D. Heiss (2005). "Does the Mismatch Match the Penumbra?" Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography in Early Ischemic Stroke **36**(5): 980-985.

Stroke Unit Trialists' Collaboration (1997). "How Do Stroke Units Improve Patient Outcomes?" A Collaborative Systematic Review of the Randomized Trials **28**(11): 2139-2144.

Sulter, G., C. Steen and Jacques De Keyser (1999). "Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials." Stroke **30**(8): 1538-1541.

Takasawa, M., P. S. Jones, J. V. Guadagno, S. Christensen, T. D. Fryer, S. Harding, J. H. Gillard, G. B. Williams, F. I. Aigbirio, E. A. Warburton, L. Østergaard and J.-C. Baron (2008). "How Reliable Is Perfusion MR in Acute Stroke?" Validation and Determination of the Penumbra Threshold Against Quantitative PET **39**(3): 870-877.

Thomalla, G., B. Cheng, M. Ebinger, Q. Hao, T. Tourdias, O. Wu, J. S. Kim, L. Breuer, O. C. Singer, S. Warach, S. Christensen, A. Treszl, N. D. Forkert, I. Galinovic, M. Rosenkranz, T. Engelhorn, M. Köhrmann, M. Endres, D.-W. Kang, V. Dousset, A. G. Sorensen, D. S. Liebeskind, J. B. Fiebach, J. Fiehler and C. Gerloff (2011). "DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study." The Lancet Neurology **10**(11): 978-986.

Thomalla, G., C. Schwark, J. Sobesky, E. Bluhmki, J. B. Fiebach, J. Fiehler, O. Zaro Weber, T. Kucinski, E. Juettler, P. A. Ringleb, H. Zeumer, C. Weiller, W. Hacke, P. D. Schellinger and J. Rother (2006). "Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials." Stroke **37**(3): 852-858.

Thomalla, G. J., T. Kucinski, V. Schoder, J. Fiehler, R. Knab, H. Zeumer, C. Weiller and J. Rother (2003). "Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Early Perfusion- and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging." Stroke **34**(8): 1892-1899.

Thrift, A. G., T. Thayabaranathan, G. Howard, V. J. Howard, P. M. Rothwell, V. L. Feigin, B. Norrving, G. A. Donnan and D. A. Cadilhac (2017). "Global stroke statistics." International Journal of Stroke **12**(1): 13-32.

Toth, V., A. Forschler, N. M. Hirsch, J. den Hollander, H. Kooijman, J. Gempt, F. Ringel, J. Schlegel, C. Zimmer and C. Preibisch (2013). "MR-based hypoxia measures in human glioma." J Neurooncol **115**(2): 197-207.

Tsuchida, C., H. Kimura, N. Sadato and T. Tsuchida (2000). "Evaluation of brain metabolism in steno-occlusive carotid artery disease by proton MR spectroscopy: a correlative study with oxygen metabolism by PET." The Journal of Nuclear Medicine **41**(8): 1357.

von Kummer, R., U. Meyding-Lamadé, M. Forsting, L. Rosin, K. Rieke, W. Hacke and K. Sartor (1994). "Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk." American Journal of Neuroradiology **15**(1): 9-15.

Weishaupt, D., J. M. Froehlich, D. Nanz, V. D. Köchli, K. P. Prübmann and B. Marincek (2006). Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer Berlin Heidelberg.

Wintermark, M., A. E. Flanders, B. Velthuis, R. Meuli, M. van Leeuwen, D. Goldsher, C. Pineda, J. Serena, I. v. d. Schaaf, A. Waaijer, J. Anderson, G. Nesbit, I. Gabriely, V. Medina, A. Quiles, S. Pohlman, M. Quist, P. Schnyder, J. Bogousslavsky, W. P. Dillon and S. Pedraza (2006). "Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra." Receiver Operating Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke **37**(4): 979-985.

Yablonskiy, D. A. and E. M. Haacke (1994). "Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime." Magn Reson Med **32**(6): 749-763.

Yamaguchi, T., I. Kanno, K. Uemura, F. Shishido, A. Inugami, T. Ogawa, M. Murakami and K. Suzuki (1986). "Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging." Stroke **17**(6): 1220-1228.

Yamamoto, Y. L., A. M. Hakim, M. Diksic, R. P. Pokrupa, E. Meyer, J. Tyler, A. C. Evans, K. Worsley, C. J. Thompson and W. H. Feindel (1985). Focal Flow Disturbances in Acute Strokes: Effects on Regional Metabolism and Tissue pH. Functional Mapping of the Brain in Vascular Disorders. W.-D. Heiss. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 85-105.

Yamauchi, H., H. Fukuyama, Y. Nagahama, H. Nabatame, K. Nakamura, Y. Yamamoto, Y. Yonekura, J. Konishi and J. Kimura (1996). "Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **61**(1): 18-25.

Yamauchi, H., H. Fukuyama, Y. Nagahama, H. Nabatame and H. Shio (1999). "[Cerebral hemodynamics and risk for recurrent stroke in symptomatic internal carotid artery occlusion]." Rinsho Shinkeigaku **39**(5): 513-519.

Internet-Quellen

Brainlab AG, München. „iPlan“ <https://www.brainlab.com/> (Stand: 14.01.2018)

Center for Information Technology, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. „MIPAV (Medical Image Processing, Analysis, and Visualization)“ <https://mipav.cit.nih.gov/> (Stand: 14.01.2018)

Digital Image Solutions, Frechen. “Stroketool” <http://www.digitalimagesolutions.de/> (Stand: 14.01.2018)

National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. “ImageJ: Image Processing and Analysis in Java”, <https://imagej.nih.gov/ij/> (Stand 14.01.2018)

Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln. „VINCI (Volume Imaging in Neurological Research, Co-Registration and ROIs included”,

<http://www.nf.mpg.de/vinci3> (Stand: 14.01.2018)

Mayo Foundation, Rochester, Minnesota. “Analyze 7.5 File Format”. <https://web.archive.org/web/20070927191351/http://www.mayo.edu/bir/PDF/ANALYZE75.pdf>

(Stand: 14.01.2018)

Rorden, Chris. „MRIcron“. www.mccauslandcenter.sc.edu/cnml/mricron/ (Stand: 14.01.2018)

The FIL Methods Group, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK.

“SPM8 Manual”. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm8_manual.pdf

(Stand 14.01.2018)

The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA. “Matlab Simulink”.

<https://de.mathworks.com/products/matlab.html> (Stand: 14.01.2018)

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientengruppen und Übersicht der verwendeten Definitionen zur Klassifikation der Patienten	26
Tabelle 2 Betrachtete VOIs und Bildkontraste für die verschiedenen Patientengruppen FI, OI, SG und SV	31
Tabelle 3 Demographische Merkmale und NIHSS bei initialer Untersuchung des ausgewerteten Patientenkollektivs	44
Tabelle 4 Übersicht und wesentliche Merkmale der Patienten sortiert nach Untersuchungsdatum.	45
Tabelle 5 Abs. und rel. MW und Standardabweichungen (σ) von rOEF und TTP in rOEF bzw. TTP Läsionen sowie im Infarktkern (ADC Läsion) und in der operationalisierten Penumbra (TTP-ADC Läsion) für FI Patienten.	51
Tabelle 6 Mittelwert und Median der rel. rOEF MW und abs. TTP MW und Median (nach TTP Clustern für alle Patienten)	54
Tabelle 7 Vergleich der Mittelwerte der rel. MW für verschiedene Läsionen bei HAI und AI.....	59
Tabelle 8 Relative Mittelwerte und Standardabweichungen von SG, SV und OI Patienten	60

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung verschiedener Areale beim akuten Schlaganfall	10
Abbildung 2 Schema der VOI-Auswertung in <i>iPlan (Brainlab)</i>	30
Abbildung 3 Spiegelung der VOI entlang der Mittellinie	30
Abbildung 4 Manuelle Läsionsmarkierung einer HAI	33
Abbildung 5 Spiegelung von Läsionen in <i>iPlan</i>	34
Abbildung 6 Bildung des Subtraktionsvolumens rOEF-ADC in <i>iPlan</i>	35
Abbildung 7 Volumenmarkierung einer gesunden Referenzregion	36
Abbildung 8 Volumenmarkierung bei einer OI Patientin im Kleinhirn bei Pathologie oberhalb der Ventrikelebene.....	37
Abbildung 9 Volumenmarkierung SG in TTP und rOEF.....	38
Abbildung 10 Volumenmarkierung SV	39
Abbildung 11 Aufteilung der 46 untersuchten Patienten auf die verschiedenen Subgruppen.	42
Abbildung 12 Bildbeispiele für die verschiedenen Patientengruppen OI, HAI, AI, SG und SV	46
Abbildung 13 Relative FLAIR, ADC, TTP und rOEF Mittelwerte in ihrem jeweiligen VOI für FI bzw. OI Patienten.....	47
Abbildung 14 Relative ADC, TTP, CBV und rOEF Mittelwerte jeweils für die ADC, TTP und TTP-ADC Läsionen für FI Patienten	50
Abbildung 15 Vergleich der Volumina von TTP, rOEF und ADC Läsionen sowie Zusammenhang der rOEF und TTP Läsionsvolumina bei FI Patienten.....	52
Abbildung 16 Zusammenhänge zwischen abs. bzw. rel. rOEF MW in der rOEF Läsion und der abs. bzw. rel. TTP MW in der TTP Läsion bei FI Patienten.....	52
Abbildung 17 Clusterung der rel. rOEF MW nach TTP Schwellenwerten.....	53
Abbildung 18 Zusammenhänge verschiedener Parameter mit dem Infarktwachstum	56
Abbildung 19 Zusammenhang zwischen Volumina der TTP Läsion bzw. Volumina der rOEF Läsion mit dem finalen Infarktvolumen ADC2.....	57
Abbildung 20 Vergleich der rel. MW verschiedener Parameter in verschiedenen Läsionen für HAI, AI und SAI	58
Abbildung 21 Relative TTP und rOEF Mittelwerte bei Patienten ohne Ischämie (OI) und mit Stenosen bzw. Gefäßverschluss (SG und SV).....	61

9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. Christine Preibisch für die Überlassung des sehr interessanten Themas, die ausgezeichnete Betreuung und ihre sehr hilfreichen fachlichen und allgemein motivierenden Tipps, die äußerst nette und angenehme Zusammenarbeit sowie dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für alle anstehenden Fragen hatte.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Alexandra Gersing sehr herzlich für ihre sehr hilfreiche methodische und inhaltliche Unterstützung der Arbeit aus klinisch-ärztlicher Sicht sowie – in Zusammenarbeit mit der ganzen Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München – für die Rekrutierung der an der Studie teilnehmenden Patienten.

Bei Herrn Prof. Dr. Claus Zimmer bedanke ich mich sehr herzlich für die Unterstützung des Themas in der Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München.

Frau Dr. Silke Wunderlich sowie der Neurologischen Klinik und Poliklinik danke ich sehr für die Unterstützung des Themas aus neurologischer Sicht.

Frau Dr. Nuria Hirsch gilt mein besonderer Dank für die sehr gute Einarbeitung in einige Auswertungsprogramme für die MRT Bilder sowie Herrn Gabriel Castellón für die sehr hilfreiche Verbesserung eines Auswerteprogrammes.

Allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München gilt weiterhin mein Dank für Ihre Unterstützung. Auch gilt mein herzlicher Dank allen teilnehmenden Patienten, da ohne sie diese Arbeit natürlich nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich nicht zuletzt auch noch von ganzem Herzen bei meiner Familie für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht sowie ihre Begleitung in allen Höhen und Tiefen bedanken.

10 Veröffentlichungen

10.1 Vortrag

Ankenbrank M., Gersing A., Tóth V, Hirsch N., Wunderlich S., Zimmer C., Preibisch C. "BOLD-based characterization of relative oxygen extraction fraction in patients with stroke or severe arterial stenosis"

Vorgestellt von M. Ankenbrank auf der ESMRMB 2013 in Toulouse, Frankreich

10.2 Paper/Zeitschriftenartikel

Gersing, A. S., (2015), Ankenbrank M., Schwaiger B., Tóth V., Janssen I., Kooijman H., Wunderlich S., Bauer JS., Zimmer C., Preibisch C., "Mapping of cerebral metabolic rate of oxygen using dynamic susceptibility contrast and blood oxygen level dependent MR imaging in acute ischemic stroke." Neuroradiology **57**(12): 1253-1261.