

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische

Diagnostik und Intervention

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

## **Ein neues Verfahren zur quantitativen CT-basierten Messung der Wasseraufnahme ischämischer Läsionen: Verhältnis von Dichte und direkter Volumetrie**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von

Gabriel Broocks  
aus Göttingen

Hamburg 2016

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.03.2016**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Jens Fiehler**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. Götz Thomalla**

Eine Einreichung der Publikation mit dem unten aufgeführten Titel und Autoren findet in Kürze statt.

Betreuung: Dr. med. André Kemmling

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Fiehler

**CT based imaging of voxel wise lesion water uptake in ischemic brain:  
relationship between density and direct volumetry**

Broocks G.<sup>1</sup>, Kamalian S.<sup>2</sup>, Ernst M.<sup>1</sup>, Flottmann F.<sup>1</sup>, Minnerup J.<sup>3</sup>,  
Psychogios M.<sup>4</sup>, Langner S.<sup>5</sup>, Eckert B.<sup>6</sup>, Lev MH.<sup>2</sup>, Fiehler J.<sup>1</sup>, Kemmling A.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Diagnostic and Interventional  
Neuroradiology, Hamburg

<sup>2</sup>Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Radiology, Boston

<sup>3</sup>University Medical Center Münster, Department of Neurology, Münster

<sup>4</sup>University Medical Center Göttingen, Department of Neuroradiology, Göttingen

<sup>5</sup>Greifswald University Hospital, Department of Radiology, Greifswald

<sup>6</sup>Asklepios Hamburg Altona, Department of Neuroradiology, Hamburg

<sup>7</sup>University Medical Center Schleswig-Holstein, Department of Neuroradiology, Lübeck

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>6</b>
<b>ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL .....	10
<i>Ätiologie und Klassifikation</i> .....	12
<i>Therapie</i> .....	16
BILDGEBUNG BEIM SCHLAGANFALL .....	18
<i>Computertomographie</i> .....	19
<i>Magnetresonanztomographie</i> .....	24
DAS ISCHÄMISCHE ÖDEM .....	26
<i>Grundlagen zur Volumenregulation der Neurone</i> .....	26
<i>Pathophysiologie des ischämischen Ödems</i> .....	28
<i>Bildgebung des ischämischen Ödems</i> .....	32
ZIEL DER STUDIE .....	37
<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>38</b>
METHODISCHER HINTERGRUND UND HYPOTHESE .....	38
<i>IN VITRO</i> VALIDIERUNG UND MESSUNGEN .....	40
<i>Materialliste der in vitro-Studie</i> .....	42
<i>IN VIVO</i> VALIDIERUNG UND MESSUNGEN .....	44
<i>Patienten</i> .....	44
<i>Bildgebungsprotokoll</i> .....	45
<i>Bildbearbeitung</i> .....	46
<i>Densitometrie</i> .....	46
<i>Volumetrie</i> .....	49
STATISTISCHE ANALYSE .....	52
<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>53</b>
ERGEBNISSE DER <i>IN VITRO</i> -MESSREIHE .....	53
ERGEBNISSE DER <i>IN VIVO</i> -STUDIE .....	57
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>64</b>
<i>IN VITRO</i> -STUDIE .....	64
<i>IN VIVO</i> -STUDIE .....	65
PROBLEMATIK DER PUBLIZIERTEN KORRELATIONEN ZWISCHEN WASSERGEHALT UND CT-DICHTE .....	66
UNTERSCHIEDE ZWISCHEN VOLUMETRISCHER SEGMENTIERUNG UND MESSUNG DER RELATIVEN DICHTEÄNDERUNG .....	67
POTENZIELLE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN UND KLINISCHE RELEVANZ .....	68
LIMITATIONEN .....	71
<b>FAZIT UND SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>72</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>73</b>
<b>ANHANG</b> .....	<b>74</b>
THEORETISCHE HERLEITUNG .....	74
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>78</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>86</b>

<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>87</b>
<b>KONGRESSBETEILIGUNG .....</b>	<b>88</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>89</b>

## Abkürzungen

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CSF	zerebrospinale Flüssigkeit
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanzbildgebung
ESO	European Stroke Organisation
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
HU	Hounsfield-Units
Imaging	Bildgebung
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
kV	kilovolt
mAs	Miliamperesekunde
M1	1. horizontaler Abschnitt der Arteria cerebri media
M2	2. Arterienabschnitt der Arteria cerebri media im Inselbereich (Pars insularis)
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetresonanzbildgebung
MTT	mittlere Transitzeit
NCCa	nonselektiver Kationen-Calcium-Kanal in Astrozyten

NECT	Nativ-CT
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PET	Positronenemissionstomographie
ROI	Region of Interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SUR1	Sulfonylurea-Rezeptor
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator (Lysetherapeutikum)
T-Gabel	Aufteilung der Arteria carotis interna in die Arteria cerebri media und Arteria cerebri anterior
TOAST-Kriterien	Trial of Org in Acute Stroke Treatment – Einteilung der Infarktätologie
TTD	time to drain
TTP	time to peak
VEGF	vascular endothelial growth factor
Vol	Volumen
WC	Wassergehalt

## Arbeitshypothese und Fragestellung

Das physiologische Kennzeichen des infarzierenden Hirngewebes ist das ischämische Ödem, infolge von Energiemangel und der daraus resultierenden Störung der Homöostase des Wassers und osmotischen Drucks. So strömt Wasser entlang des Gradienten durch gestörte Ionenhomöostase zunächst in das intrazelluläre und im weiteren Verlauf in das interzelluläre Kompartiment und es erfolgt eine Nettoaufnahme von Wasser aus dem Blut in das ischämische Gehirnparenchym (1). Eine elementare Herausforderung stellt diesbezüglich der Mangel an validierten Biomarkern in der Bildgebung des Hirnödems dar.

Der erhöhte Wassergehalt infolge des ischämischen Ödems steht in direkter Beziehung zur reduzierten spezifischen Dichte des ödematösen Gewebes und zeigt in der Computertomographie (CT) eine zunehmend reduzierte Dichte in Hounsfield-Units (HU) über die Zeit (2, 3). Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Dichteabnahme und der Erhöhung des Wassergehaltes in Infarkten genauer, so wurde dieser in der Literatur bis dato meist als linear beschrieben. So würde die CT-Dichte für einen Prozent erhöhten Wassergehaltes um ca. 1,3 HU abnehmen (4). Dieser postulierte lineare Zusammenhang ist jedoch problematisch. Er impliziert erstens, dass es möglich wäre mit zunehmender Wasseraufnahme in das Gewebe, negative Dichtewerte durch Erhöhung des Wassergehaltes zu erreichen. Nach dem Absorptionsgesetz für ionisierende Strahlen hat Wasser per definitionem eine CT-Zahl von 0 HU, womit folglich die Erhöhung des Wassergehaltes eine asymptotische Annäherung an diesen HU-Wert bewirken würde und ein Gewebe mit dem Wassergehalt von 100 % daher 0 HU besitzen würde (5-7). Zweitens ist das Verhältnis des ansteigenden prozentualen Wassergehaltes im Gewebe zur sinkenden CT-Dichte keine Konstante, sondern variiert deutlich in Abhängigkeit der unterschiedlichen prä-ischämischen Gewebedichte in grauer und weißer Hirnsubstanz (8).

Wir stellten demnach folgende Hypothesen auf:

1. Die direkte Messung der CT- Dichte zur quantitativen Erfassung des Wassereinstroms in den Infarkt muss adjustiert werden, da sich die Dichte im CT nicht absolut mit Erhöhung des Wassergehaltes ändert, sondern relativ zum Ausgangswert.
2. Die Netto-Wasseraufnahme pro Volumen des ischämisch infarzierten Hirngewebes im CT kann durch die relative Dichteabnahme quantitativ gemessen werden.

Ziel unserer Studie war es dem zufolge, das theoretische Verhältnis zwischen CT-Dichteabnahme und Wasseraufnahme im Gewebe ischämischer Infarktläsionen zu entwickeln und durch volumetrische Messungen *in vitro* und *in vivo* zu überprüfen.

Die Entwicklung dieses bildbasierten Biomarkers wäre ein vielversprechendes prognostisches Kriterium in der Bewertung akuter Schlaganfälle, insbesondere in Bezug auf das Infarktalter.

# Einleitung

## Der ischämische Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion. Die anschließenden Symptome, die 24 Stunden oder länger dauern, oder gar zum Tode führen, haben außer einer vaskulären, keine weitere erkennbare Ursache (Definition nach WHO) (9).

Definiert nach seiner Ätiologie, ist ein ischämischer vom hämorrhagischen Schlaganfall zu differenzieren. Zerebrale Ischämien stellen mit ca. 80-85 % die Mehrheit aller Schlaganfälle dar, mit einer mannigfaltigen Bandbreite an unterschiedlichen Ursachen. 15 – 20 % der Schlaganfälle stellen die vaskulären Hirnblutungen dar, also intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen (10).

Der ischämische Schlaganfall, eine akut einsetzende Mangeldurchblutung des Gehirns, ist in Deutschland nach Herzinfarkt und Malignomerkrankungen, mit 15% aller Todesfälle, die dritthäufigste Todesursache. Zudem stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für erworbene Behinderung im Erwachsenenalter dar sowie die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit im Alter. Die Inzidenz wird für Deutschland auf 182 je 100.000 Einwohner angegeben (11). Dabei trat der ischämische Schlaganfall mit einer Inzidenz von 137 pro 100.000; die intrazerebrale Blutung mit 24 je 100.000 und die Subarachnoidalblutung mit 6 je 100.000 Einwohner auf (12). In absoluten Zahlen ausgedrückt sind im Jahr 2013 nach ICD-10 Diagnose 18.883 Patienten in Deutschland an einem Schlaganfall verstorben. Zum Vergleich: Im selben Jahr sind in Deutschland 18.797 Patienten an einer Pneumonie und 18.009 Patienten an Brustkrebs, verstorben (12). Aufgrund der demographischen Entwicklung, werden die absoluten Zahlen tendenziell zunehmen, da der Schlaganfall mehrheitlich den älteren Menschen betrifft.

Prognostisch betrachtet versterben etwa 20 % aller Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis, wobei 50 % der Todesfälle auf internistische Komplikationen, wie Lungenembolie, Pneumonie oder Sepsis, zurückzuführen sind (10). Nur ein Drittel der Patienten kann im Verlauf wieder eine geregelte Tätigkeit aufnehmen; jeder zweite Schlaganfall-Patient stirbt innerhalb von 5 Jahren an einem Rezidiv oder an einem Herzinfarkt (10).

Die klinischen Symptome, die im Kontext eines ischämischen Schlaganfalls auftreten hängen maßgeblich davon ab welche der zerebralen Endarterien betroffen ist.

Bei einer Ischämie im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior entwickelt sich initial eine schlaffe, später zunehmend spastische, beinbetonte Hemiparese. In 50 % der Fälle treten zusätzlich Sensibilitätsstörungen auf, in 25% der Fälle eine Inkontinenz infolge einer Läsion im kortikalen Blasenzentrum (13).

Bei Infarzierung des Balkens und des mesialen Frontallappens lässt sich das „Alienlimb-Syndrom“ beobachten. Dabei nimmt der Patient, z.B. seine Hand, nicht mehr als die eigene wahr („Alien-Hand“), sodass beispielsweise auch nicht mehr die Konturen von Gegenständen erkannt werden (13, 14).

Betrifft die Ischämie den Versorgungsbereich der A. cerebri media dominiert klinisch eine kontralaterale, schlaffe, brachiofazial betonte Hemiparese. Außerdem kann initial eine „Déviation conjugée“ (vereinte Abweichung) zur Seite der Läsion bestehen (auch „Prévost-Zeichen“, sog. „Herdblick“). Im Verlauf kann eine zentrale Hemiparese und Beugespastik im Arm auftreten, sowie Streckspastiken im Bein. Außerdem ist das Auftreten einer Hemihypästhesie, eines Hemineglectes, oder einer Hemianopsie möglich; ist die dominante Hemisphäre betroffen, auch eine Aphasie (13).

Ischämien im Gebiet der A. cerebri posterior haben in über 90 % der Fälle eine Hemianopsie beziehungsweise Quadrantenanopsie der Gegenseite zur Folge.

In 30% der Fälle lassen sich kontralaterale Hemihypästhesien und seltener Hemiparesen beobachten.

Bei doppelseitigen Infarkten der Aa. cerebri posteriores infolge Basilarisspitzenembolien, kann es zur Prosopagnosie, also zum nicht mehr Erkennen einer vertrauten Physiognomie, kommen sowie zu kortikaler Blindheit mit Anosognosie (Anton-Syndrom, das Verleugnen der Erkrankung) (13).

## **Ätiologie und Klassifikation**

Frühere Klassifikationen zur Einteilung der ischämischen Schlaganfälle beruhten primär auf dem Risikoprofil der Patienten, der klinischen Symptomatik und den morphologischen Veränderungen in der zerebralen Bildgebung (15, 16). Durch die Einteilung der Infarktsubtypen versuchte man das Rezidivrisiko abzuschätzen und eine klinische Prognose zu geben (16). Erst danach setzte sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass die Ätiologie des Schlaganfalls ganz entscheidend für das therapeutische Management ist (17).

Der Schweregrad von Hirninfarkten wird anhand klinischer Scores wie zum Beispiel der „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) eingeteilt. Er dient der standardisierten Früherkennung und der Verlaufsbeobachtung eines Schlaganfalls und wird auch als Grundlage für die Indikationsstellung einer Therapie herangezogen. Die Summe der Werte aus den jeweiligen neurologischen Untersuchungen ergeben hierbei maximal 42. Je höher die Punktzahl (Score) desto ausgedehnter ist der Schlaganfall (18).

Zerebrale Ischämien können außerdem nach dem zeitlichen Verlauf eingeteilt werden. Die neurologische Symptomatik des kompletten Hirninfarkt („completed stroke“) setzt akut oder subakut ein, schreitet dann nicht mehr fort und bildet sich nicht oder nur unvollständig zurück. Oft gehen dem Schlaganfall transitorisch ischämische Attacken (TIA) voraus, die durch kurz andauernde Episoden charakterisiert sind (19).

Seltener ist ein progredienter Schlaganfall („progressive stroke“), bei dem die Symptomatik kontinuierlich oder schubweise zunimmt. Er kann sich partiell zurückbilden oder in einen kompletten Hirninfarkt übergehen (10). Ätiopathogenetisch unterscheidet man eine Makroangiopathie mit Territorial-, Grenzzonen- und Endstrominfarkten von einer Mikroangiopathie mit lakunären Infarkten und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie (SAE) (10).

Mit dem Ziel der Identifikation von Patientensubgruppen, die von einer bestimmten Behandlung besonders profitieren, wurde Anfang der Neunzigerjahre die „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) entwickelt (17). Diese hat sich mittlerweile als Standard für die ätiologische Zuordnung ischämischer Schlaganfälle etabliert. Die TOAST-Kriterien nennen fünf Untertypen: den atherosklerotischen Infarkt, den kardioembolischen Infarkt, den lakunären Infarkt und den Infarkt mit einer unklaren, bzw. seltenen Ursache (17).

Atherosklerotische Veränderungen sind in ca. 50 % Ursache eines Hirninfarkts, 20 % sind kardioembolisch bedingt. Die Ursache der Atherosklerose selbst ist multifaktorieller Natur; als wichtige Riskofaktoren gelten z.B. Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und endotheliale Schäden. Bei jüngeren Patienten ist die Dissektion der A. carotis, meist traumatisch bedingt, die Hauptursache eines Hirninfarkts (20, 21).

Abbildung 1 gibt einen tabellarischen Überblick über die Klassifikationsmöglichkeiten der ischämischen Schlaganfälle. Abbildung 2 geht auf wichtige seltene Ursachen von Schlaganfällen ein und Abbildung 3 zeigt die qualitative Verteilung der Ursachen von Schlaganfällen aufgeteilt nach unterschiedlichen Referenzen.

## Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle

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

### Abbildung 1: Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle

Aus: Wolff, S., Nedeltchev, K.: „Ursachen und Grundtypen der Hirnfarkte“ – Psychiatrie und Neurologie 3/2010. (22)

## Wichtige seltenere Schlaganfallursachen

<b>nicht atherosklerotische Arteriopathien</b>	Dissektion fibromuskuläre Dysplasie Vaskulitis CADASIL Sneddon-Syndrom Moya-Moya-Syndrom posteriore Leukenzephalopathie Morbus Fabry
<b>hämatologische Erkrankungen und Gerinnungsstörungen</b>	Polyzythämie Thrombozytenfunktionsstörungen Antiphospholipid-Antikörpersyndrom disseminierte intravasale Gerinnung Gerinnungsfaktormangel Protein C Protein S Antithrombin III
<b>mitochondriale Zytopathien</b>	MELAS-Syndrom
<b>Migräne</b>	
<b>Thrombose zerebraler Venen oder duraler Sinus</b>	

### Abbildung 2: Wichtige seltenere Schlaganfallursachen

Aus: Wolff, S., Nedeltchev, K.: „Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte“ – Psychiatrie und Neurologie 3/2010. (22)

## Häufigkeit von Schlaganfallursachen nach TOAST-Kriterien (in %)

	Kolominski-Rabas 2001	Weimar 2003	Bejot 2008	Dietl 2009
<b>Makroangiopathie</b>	13	20,9	35,8	12
<b>Kardiale Embolie</b>	27	25,6	24,4	26
<b>Mikroangiopathie</b>	23	20,5	26,8	24
<b>Andere Ursachen</b>	2	keine Angaben	13	2
<b>Unklare Ätiologie</b>	35	keine Angaben	13	37

**Abbildung 3:** Häufigkeit von Schlaganfallursachen nach TOAST-Kriterien (in %) Aus: Wolff, S., Nedeltchev, K.: „Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte“ – Psychiatrie und Neurologie 3/2010. (22)

## Therapie

Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall und sollte in spezialisierten Schlaganfallstationen (Stroke Units) behandelt werden (23). Auf diesen Stationen wird gewährleistet, dass der klinisch-neurologische Status und die Vitalfunktionen regelmäßig durch spezialisiertes Personal überwacht werden. Die Behandlung auf einer Stroke Unit, verglichen mit einer allgemeinen Intensivstation, hat sich als sehr effektiv erwiesen und konnte die Mortalität um 18-46 % reduzieren, unabhängig von Geschlecht und Alter des Patienten (23).

Im Rahmen der Untersuchung eines Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall stellt sich schnell die Frage, ob und welche Therapie man dem Patienten zuführen kann, also ob sich der Patient für eine intravenöse Thrombolyse oder eine neurointerventionelle Prozedur, wie der intra-arteriellen Thrombolyse oder der intra-arteriellen Thrombektomie, eignet.

Dabei spielen eine Reihe von Faktoren eine wichtige Rolle, wie zum Beispiel der Zeitpunkt, zu dem die Symptomatik begonnen hat (Onset), assoziierte Komorbiditäten, Laborkonstellationen und natürlich radiologische Befunde (24).

Um sicherzustellen, dass der Patient von einer möglichen Therapie den maximalen Nutzen bei minimalen Nebenwirkungen erwarten kann, ist es erforderlich, sorgfältige Selektionskriterien für die entsprechende Therapie anzuwenden. So existiert für die intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem, gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) die Leitlinie, dass ein Zeitfenster von 4,5 Stunden einzuhalten ist (Zeitraum zwischen Onset und Applikation). Diese Leitlinie basiert auf der ECASS-3-Studie (European Cooperative Acute Stroke Study) aus dem Jahr 2008 und verlängerte das Zeitfenster, das vormals auf nur 3 Stunden begrenzt war (24). Dabei sollte die Lysetherapie möglichst früh begonnen werden, da sich dadurch die Chance auf einen verbesserten klinischen Ausgang erhöht (23, 25).

In einem Zeitfenster von über 4,5 Stunden darf die intravenöse Lysetherapie nur als individueller Heilversuch unternommen werden. Bei sehr ausgeprägten Infarkten (NIHSS >25) ist die Lysetherapie aufgrund eines deutlich erhöhten Blutungsrisiko in der Regel kontraindiziert (23).

In der Frühphase eines ischämischen Schlaganfalls kann als Sekundärprophylaxe auch die Einleitung einer Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg/d) empfohlen werden (23). Ein erhöhter Blutdruck sollte in der Akutphase nicht behandelt werden, sofern keine kritischen Blutdruckgrenzen überschritten werden. Außerdem sollte die Gabe von Kalziumantagonisten ebenso wie andere Maßnahmen, die zu einem hochgradigen Blutdruckabfall führen könnten, vermieden werden. Bei Vorliegen einer arteriellen Hypotonie sollte eine intravenöse Infusionstherapie erfolgen und gegebenenfalls Katecholamine, zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Druckes, appliziert werden (23).

Ferner sollten Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisungen (Blutglukose über 200 mg/dl) oder Fieber medikamentös behandelt, beziehungsweise korrigiert werden (23, 26).

Da ein bedeutsamer Anteil der Komplikationen und der Mortalität im Verlauf auf Pneumonien oder tiefe Beinvenenthrombosen zurück zu führen ist, sollte zur Vermeidung dessen eine Mobilisation der Patienten möglichst früh begonnen werden (23).

Die intraarterielle Therapie der akuten Verschlüsse von A. carotis interna, A. cerebri media und der A. basilaris mittels mechanischer Thrombektomie kann zu einer signifikanten Verbesserung der Rekanalisationsrate führen (23, 27, 28). Daher spielt die schnelle Verfügbarkeit einer endovaskulären Therapiemöglichkeit eine zunehmend bedeutende Rolle.

Sollte ein maligner Mediainfarkt vorliegen, also ein ausgedehnter Infarkt, bei dem mehr als die Hälfte des Mediaterritoriums betroffen ist, sollte eine chirurgische Dekompressionsbehandlung durch Hemikraniektomie in Erwägung gezogen werden; möglichst innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn. Die Mortalität und Morbidität kann so deutlich gesenkt werden (23, 29-31).

Auch gibt es eine Reihe von konservativen Maßnahmen, die bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck und Hirnödemen angewendet werden können. So sollte eine Oberkörperhochlagerung von 30° erfolgen, eine effektive Analgesie und intravenöse Osmotherapie, zum Beispiel mit Mannitol oder Hyper-HAES. Kortikosteroide sollten hingegen nicht gegeben werden, da sie keinen bewiesenen Einfluss auf das Hirnödem haben (23).

## **Bildgebung beim Schlaganfall**

Die bildgebende Diagnostik liefert die Grundlage für eine spezifische und damit effektive Therapie des Schlaganfalls. Die Computertomographie (CT) ist die weltweit am weitesten verfügbare Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Schlaganfall. Nach Blutungsausschluss ermöglicht sie die Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolyse (32).

Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) mit diffusions- und perfusionsgewichteter Bildgebung, sowie die MR-Angiographie und T2\*-gewichteter Bildgebung liefert darüberhinaus Informationen über das Ausmaß der Ischämie, der Hypoperfusion und über den Gefäßstatus. Die MRT ist jedoch nicht überall verfügbar und ist deutlich zeitaufwendiger als die CT (32). Die Neurosonographie ermöglicht eine Darstellung von atherosklerotischen und nicht-atherosklerotischen Stenosen und Verschlüssen extrakranieller Hirngefäße.

Nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) haben maßgeblich zur Entwicklung von pathophysiologischen Modellen der zerebralen Ischämie beigetragen.

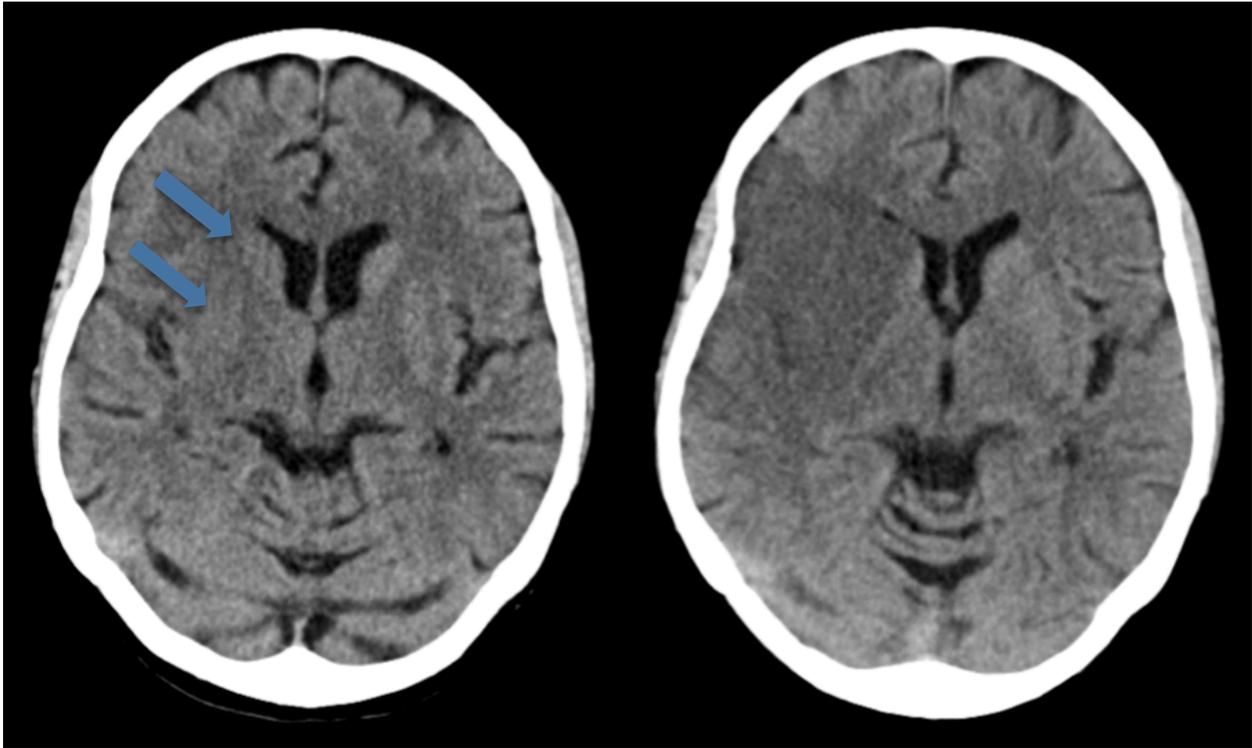
Die besondere Bedeutung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) besteht insbesondere im Zusammenhang der Möglichkeit einer direkten endovaskulären Therapie bei proximalen Verschlüssen hirnversorgender Gefäße. Außerdem lassen sich im Verlauf mögliche Stenosen diagnostizieren (32).

## **Computertomographie**

Die kranielle Computertomographie (CCT) ist die wichtigste apparative Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall und sollte, nach den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie unverzüglich durchgeführt werden (33, 34).

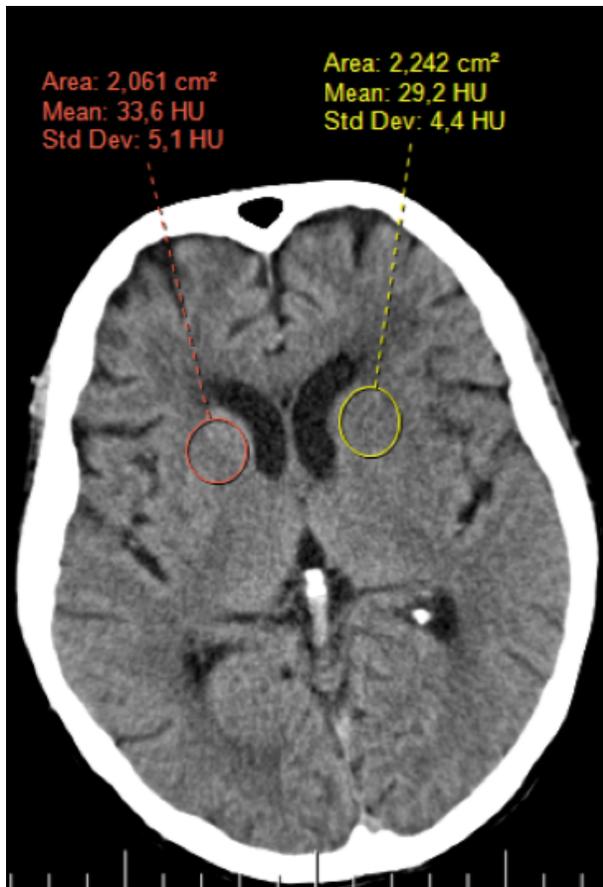
In einem CT-Bild wird die Abschwächung des Parenchyms für das von der Röntgenröhre emittierte Spektrum in Form von Grauwerten dargestellt. Die jeweiligen Schwächungswerte werden anschließend in CT-Zahlen umgerechnet und auf die sogenannte „Hounsfield-Skala“ ausgegeben. Jedes Gewebe hat einen definierten Bereich auf dieser Skala. Die Abschwächung ist dabei auf die Werte von Luft (-1000 Hounsfield-Units) und Wasser (0 Hounsfield-Units) normiert (5).

In der nativen Computertomographie (NECT) sollte primär der Ausschluss einer intrakraniellen oder subarachnoidalen Blutung erfolgen, der auch Voraussetzung für die Durchführung einer intravenösen Lysetherapie ist. Auch die Fragestellung einer möglichen Hirnschwellung, mit Raumforderungszeichen und Gefahr der Herniation kann durch die initiale Bildgebung geklärt werden. Des Weiteren wird nach Ischämiefrühzeichen (siehe Abbildung 4 und 5) Ausschau gehalten, aber auch nach älteren, vorbestehenden Infarkten (35).



**Abbildung 4:** Infarktfrühzeichen im NECT bei einem Patienten mit seit circa 3 Stunden bestehender Symptomatik. Es zeigt sich eine Dichteminderung im Bereich des Linsenkernes und des Kaudatuskopfes rechtshemisphärisch (Pfeile im Bild links). Das rechte Bild zeigt eine Verlaufskontrolle nach 12 Stunden, die nun eine deutliche Demarkierung eines Mediainfarktes zeigt.

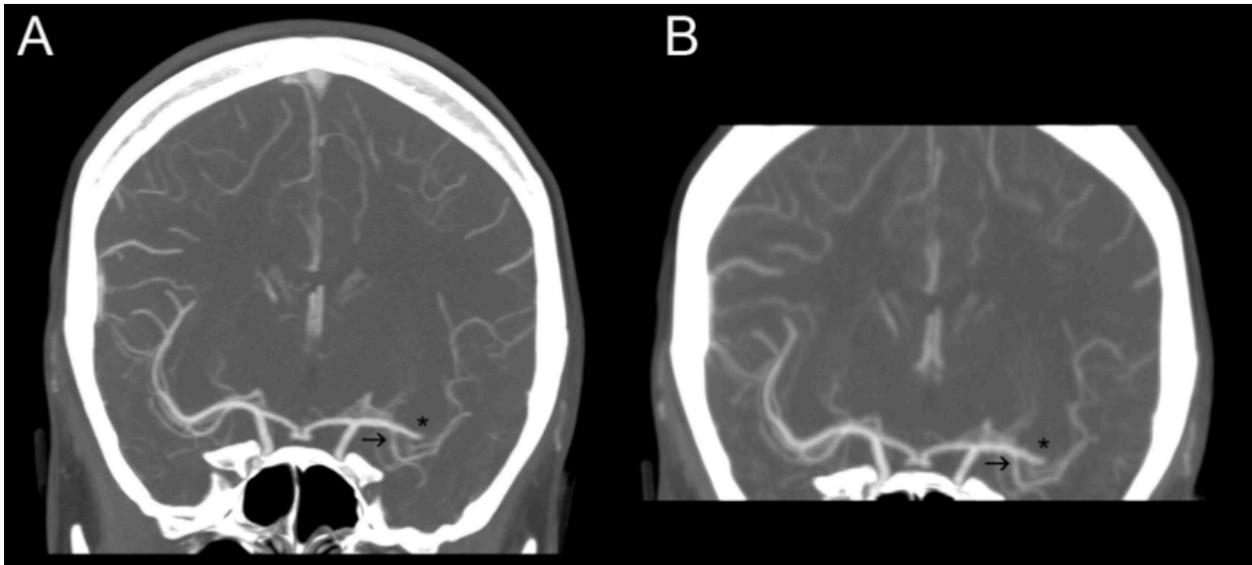
(Aus: Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)



**Abbildung 5:** NECT mit deutlicher Dichteminderung im Bereich der Stammganglien links, insbesondere des Linsenkernes und des Kaudatuskopfes. Die Symptomatik liegt in diesem Fall seit 4,8 Stunden vor. Am oberen Bildrand sind die entsprechenden Dichtewerte in HU angegeben. Der linke Kaudatuskopf (gelb umrandet) zeigt einen reduzierten Dichtewert.

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

Mit Hilfe der kontrastmittelgestützten CT-Angiographie (CTA) gelingt es, den Aortenbogen, die Halsgefäße und die intrakraniellen Gefäße darzustellen. Ziel ist es, einen akuten Gefäßverschluss zu detektieren, gegebenenfalls arterio-arterielle Emboliequellen nachzuweisen sowie weitere mögliche Stenosen und potenzielle Kollateralen zu zeigen. Die Sensitivität für Infarktdemarkierung innerhalb der ersten zwölf Stunden wird ferner, im Vergleich zum Nativ-CT, erhöht und sollte daher zur Beurteilung mit herangezogen werden (70 % versus 48 % Sensitivität) (35). Abbildung 6 zeigt ein Beispiel für eine CTA.



**Abbildung 6:** Beispiel einer CTA. A zeigt eine koronare maximum intensity projection (MIP)-Rekonstruktion eines linksseitigen Verschlusses der A. cerebri media. B zeigt korrespondierend eine 4D-CTA Rekonstruktion.

(Aus: Frölich A., Schramm P., et al. „Angiographic Reconstructions From Whole-Brain Perfusion CT for the Detection of Large Vessel Occlusion in Acute Stroke“, Stroke 2012; 43: 97-102)(36)

Die CT-Perfusion (CTP) ermöglicht die quantitative Bestimmung verschiedener Parameter. Der zerebrale Blutfluss (CBF) ist der wichtigste Parameter der Hirndurchblutung und zeigt die Blutmenge an, die in einer bestimmten Zeit durch das Hirnparenchym fließt. Normalerweise liegt dieser Parameter bei 50-80 ml Blut je 100 g Hirngewebe je Minute (35). Bei einem zerebralen Blutfluss von unter 20 ml/100 g/ min sistiert der Funktionsstoffwechsel der Neuronen aufgrund von Energiemangel. Dies hat potenziell reversible, neurologische Ausfällen zur Folge („Penumbra“, „tissue-at-risk“) (35). Sinkt der CBF auf unter 10-15 ml/100 g/ min, so kann der Strukturstoffwechsel der Neurone nicht mehr aufrecht gehalten werden. Sistiert der CBF für 2-10 Minuten unterhalb dieser Schwelle kommt es zur irreversiblen Zellschädigung („Infarct core“) (37).

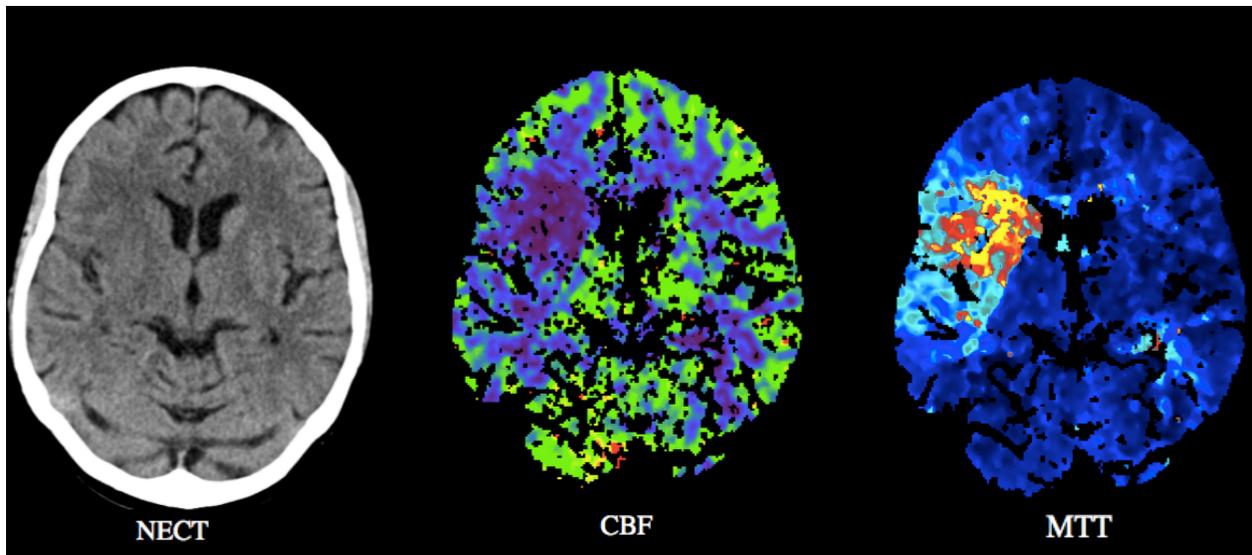
Das zerebrale Blutvolumen (CBV) wird bestimmt durch den Anteil der Gefäße in definierten Gewebevolumina. Im Infarktkern ist das CBV vermindert, da im irreversibel geschädigten Gewebe keine funktionierende Autoregulation mehr stattfinden kann.

Im darum liegenden Gewebe, der Penumbra, ist das CBV hingegen meist erhöht, durch reaktive Weitstellung der Gefäße als Ausgleich zum sinkenden CBF (33). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Gebiete, die sich CBV-gemindert darstellen, in der Regel irreversibel geschädigt sind (37).

Weitere CTP-Parameter zeigen eine Perfusionsverzögerung an. Schon geringe Beeinträchtigungen der zerebralen Blutversorgung führen zu einer Verlängerung der mittleren Transitzeit (Mean Transit Time – MTT). Rechnerisch ist der CBF der Quotient aus CBV und MTT ( $CBF = CBV / MTT$ ). Parameter wie die MTT sind zwar sensitive Indikatoren für eine fokale Störung der Hirndurchblutung, jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer Ischämie (33).

Insbesondere durch Nutzung von 128- und 265-Zeilen-Scannern ermöglicht die CTP eine quantitative Aussage zur Ganzhirnperfusion und kann so ein nützliches Werkzeug in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls sein (33).

Abbildung 7 zeigt ein Beispiel eines NECT mit CTP von einem Patienten mit akutem Schlaganfall aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.



**Abbildung 7:** Native Computertomographie mit Perfusionsbildgebung bei einem Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall und unbekanntem Beginn der Symptomatik (Onset) (CBF: 0-80 ml/ 100 mg/min, MTT: 0-16 s). Das Nativ-CT (NECT) zeigt diskrete Dichteminderungen im Bereich der Stammganglien rechtshemisphärisch, insbesondere des Linsenkernes. In der Mitte ist der CBF dargestellt, der rechtshemisphärisch im Mediaterterritorium vermindert ist (dunkelblau). Gut nachvollziehbar ist auch, dass der CBF in der Rinde (grün) höher als im Mark (blau) ist. Rechts in der Abbildung ist die MTT dargestellt, die korrespondierend verlängert ist. Die Region mit der höchsten Verlängerung der MTT ist dabei Gelb-orange, gefolgt von hellblau. Physiologisch stellt sich der dunkelblaue Bereich dar.

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

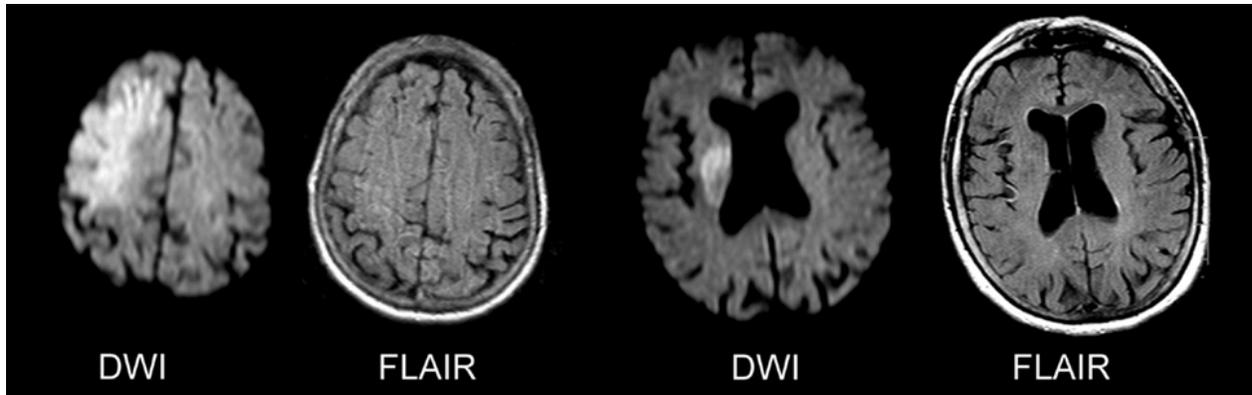
## Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann eine CCT theoretisch ersetzen, wenn sie rasch zur Verfügung steht und eine geeignete Sequenz zum Ausschluss einer Blutung durchgeführt wird (z.B. T2\*w) (38). Vorteile der MRT ergeben sich unter anderem aus der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI), welche derzeit die sensitivste Methode zum frühen Nachweis einer Ischämie ist (33, 39).

Mit einer T2- und einer FLAIR-gewichteten Sequenz lassen sich subakute und ältere ischämische Läsionen darstellen. Auch eine Gefäßdarstellung kann sinnvolle Informationen und weitere ätiologische Informationen liefern, wie beispielsweise Stenosen der hirnersorgenden Gefäße. Hier bietet sich eine kontrastmittelgestützte Magnetresonanzangiographie (MRA) an. Insbesondere hinsichtlich der Detektion ischämischer Läsionen in der hinteren Schädelgrube ist die MRT der CT deutlich überlegen (33). Ein weiterer Vorteil der MRT liegt in der bereits erwähnten DWI-Sequenz, die in der Lage ist, das zytotoxische Ödem darzustellen, das bereits Minuten nach Auftreten der Ischämie entsteht. Die Sensitivität, eine hyperakute Ischämie nachzuweisen, beträgt mit dieser Sequenz 95 % (40).

Auch in der MRT lässt sich die Perfusion darstellen, mit den bereits beschriebenen Parametern, die jedoch in der MRT lediglich eine semiquantitative Bestimmung zulassen, also keine absoluten Werte liefern (33). Mikroblutungen, bzw. Einblutungen in ein Infarktreal lassen sich besonders sensitiv in der susceptibilitäts-gewichteten Sequenz (SWI) nachweisen. Thrombusmaterial erscheint hier stark hypointens („gradient-echo susceptibility-vessel sign“) (41). Nachteilhaft hingegen ist ein höherer zeitlicher und logistischer Aufwand bei engem Zeitfenster (33).

Abbildung 8 zeigt ein Beispiel einer MRT-Diagnostik bei vorliegendem Schlaganfall.



**Abbildung 8:** MRT-Diagnostik bei einem Patienten mit akutem Schlaganfall. Es zeigt sich eine Hyperintensität in der DWI-Sequenz im rechten Mediaterritorium. Die FLAIR-Sequenz stellt sich unauffällig dar, sodass von einem hyperakuten Geschehen ausgegangen werden kann (42) .

(Aus: Rimmele DL, Thomalla G (2014) Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front. Neurol.* 5:35. doi: 10.3389/fneur.2014.00035) (43)

## Das ischämische Ödem

### Grundlagen zur Volumenregulation der Neurone

Über 70 % der Flüssigkeit des zentralen Nervensystems befindet sich im intrazellulären Kompartiment. Im Vergleich zur interstitiellen und zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) hat diese einen sehr viel höheren Gehalt an Kalium (K) bei gleichzeitig geringerem Gehalt an Natrium (Na) und Calcium (Ca). Aufgrund dieser Ionengradienten wird unter physiologischen Bedingungen der Fluss von Natrium und Calcium ins Zellinnere und der Fluss von Kalium nach extrazellulär bedingt.

Durch aktive, energieabhängige Ionenpumpen, wie die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , oder die  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$  wird der Fluss der Ionen gegen ihren elektrochemischen Gradienten realisiert (44). Dadurch wird der hohe intrazelluläre Kaliumanteil aufrechterhalten.

Die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  verhindert eine intrazelluläre Ansammlung von Natriumionen und verhindert somit einen Einstrom von gelösten Ionen und Wasser, in dessen Folge es zur Zellschwellung, Verlust der zytoskeletalen Integrität und onkotischem Zelltod kommen würde. Darüberhinaus generiert die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  den elektrochemischen Gradienten, der für den sekundär-aktiven und passiven Ionentransport von Nöten ist.

Das intrazelluläre Kompartiment ist das erste Flüssigkeitskompartiment des Gehirns, das durch einen ischämischen Insult betroffen ist. Störungen in energieabhängigen Prozessen, welche die Volumen- und Teilchenzusammensetzung regulieren, sind die primären Triebkräfte eines ischämischen Ödems. Wie auch in anderen Geweben, ist Wasser im thermodynamischen Gleichgewicht zwischen den Plasmamembranen aller Gehirnzellen (44). Folglich ist die osmotische Konzentration von intrazellulärer und extrazellulärer Flüssigkeit unter unveränderten Bedingungen konstant. Da die Zellmembranen permeabel für Wasser sind, bewirken intra- oder extrazelluläre Änderungen im Teilchenhaushalt einen dementsprechenden transmembranösen osmotischen Gradienten, der einen Ein- oder Ausstrom von Wasser in, bzw. aus den Zellen hervorruft – bis zum Erreichen eines thermodynamischen Gleichgewichtes (44).

Zellmembrane sind nicht in der Lage dem transmembranösen osmotischen Gradienten einen ausreichenden hydrostatischen Druck entgegenzusetzen, sodass dieser Gradient den Ein- oder Ausfluss von Wasser mit entsprechender Zellschwellung oder -schrumpfung bewirkt (44).

Variationen des Zellvolumens können beispielsweise durch Änderung des Gehaltes an intra- oder extrazellulär gelösten Stoffen verursacht werden. Der resultierende transmembranöse Ionengradient bewirkt so eine Passage von Wasser in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus. Unter physiologischen Bedingungen sind Zellen jedoch vor solchen wesentlichen anisoosmotischen Volumenänderungen durch hypothalamische Regulationsvorgänge und Regulation der Plasmaosmolalität durch die Niere geschützt (44).

## Pathophysiologie des ischämischen Ödems

Die Entwicklung eines ischämischen Ödems ist ein komplexer, schrittweise ablaufender Prozess, der klassischerweise in drei Komponenten unterteilt wird. Er leitet sich initial vom zytotoxischen Ödem der neuroglialen Zellen ab bis zur anschließenden Ausprägung des ionischen und letztlich des vasogenen Ödems (1, 42). Die wesentlichen, pathophysiologischen Zeichen sind dabei Ischämie-induzierte Permeabilitätsänderungen der Zellmembrane, die durch pathologische Stimulation und transkriptionaler Hochregulierung ionischer Kanäle und Transporter in der Blut-Hirn-Schranke bedingt sind (44).

Der primäre Antrieb der Formation des zytotoxischen Ödems ist die intrazelluläre Ansammlung von Natriumionen, die normalerweise deutlich höher im extrazellulären Raum konzentriert sind, aufgrund der selektiven Permeabilität der Plasmamembrane und der Aktivität der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase. Hieraus resultiert eine Zellschwellung und die Alteration der Ionengradienten, was wiederum die transendotheliale Passage von Wasser in den extrazellulären Raum begünstigt (44, 45). Verantwortlich für den vermehrten Einstrom von Natrium in die Zelle sind verschiedene, durch die Ischämie bedingte Faktoren, die Einfluss auf Natriumkanäle und -transporter haben, beispielsweise ein erhöhter Gehalt an extrazellulärem Kalium, Protonen, inflammatorische Mediatoren und exzitatorische Neurotransmitter (46).

Ein erhöhter Einstrom von Natrium bewirkt außerdem einen konsekutiven Einstrom von Chloridionen durch Chloridkanäle und Wasser durch Aquaporin-Kanalproteine, um die elektrische und osmotische Neutralität zu erhalten (42).

Da Astrozyten im menschlichen Gehirn zwanzigmal häufiger sind als Neurone, bedingen diese maßgeblich das zytotoxische Ödem. Ein Grund dafür ist, dass Astrozyten einen hohen Expressionsgrad von Aquaporin-4 aufweisen, ein integrales Membranprotein, das Wasser durch die Zellmembran in die Zelle leitet (47, 48).

Signalwege, die physiologischerweise die Aufgabe der Natriumregulation haben, zeigen eine pathologisch erhöhte Aktivität, wie z.B. der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Signalweg (NKCC1), welcher der Resorption von Natrium, Kalium und Chlorid dient (49).

Die Regulation des Natrium- und Chloridtransportes wird auch durch die exzitatorische Aminosäure Glutamat beeinträchtigt. Studien haben gezeigt, dass es 30 Minuten nach Beginn der Ischämie zu einem deutlichen Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration kommt, welches wiederum den Einstrom von Natrium- und Chloridionen in die Zelle stimuliert. Dieser Netto-Einstrom von Kationen und Chlorid schafft eine osmotische Kraft, die den Einstrom von Wasser bewirkt und die Zellen schwellen lässt (50).

Das zytotoxische Ödem der Gehirnzellen beeinflusst das zerebrale Netto-Volumen per se nicht, da es lediglich die Umverteilung von Flüssigkeit vom Extra- in den Intrazellulärraum bedeutet. Zur eigentlichen Volumenzunahme bedarf es zusätzlicher Flüssigkeit, die durch den Extrazellulärraum eintritt. Da es durch das zytotoxische Ödem zum Einstrom von Ionen in den intrazellulären Raum gekommen ist, fehlen jene Bestandteile nun im extrazellulären Raum und etablieren so einen Gradienten von Natrium und anderen osmotisch wirksamen Substanzen zwischen dem intravaskulären Raum und dem extrazellulären Raum. Diese Gradienten bewirken die transendotheliale Bewegung der Ödemflüssigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke (51). Eine erhöhte Permeabilität der Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke für Natrium, Chlorid und Wasser bewirkt so die Entstehung des ionischen Ödems (44).

Das ionische Ödem kennzeichnet die früheste Phase der endothelialen Dysfunktion und geht dem vasogenen Ödem voraus. Insbesondere die Aktivität der NKCC1, die besonders zahlreich in den Endothelzellen exprimiert ist, spielt eine bedeutende Rolle für die Entwicklung des ionischen Ödems in der frühen Phase des Wassereinstroms, in der das ischämische Gewebe noch perfundiert wird.

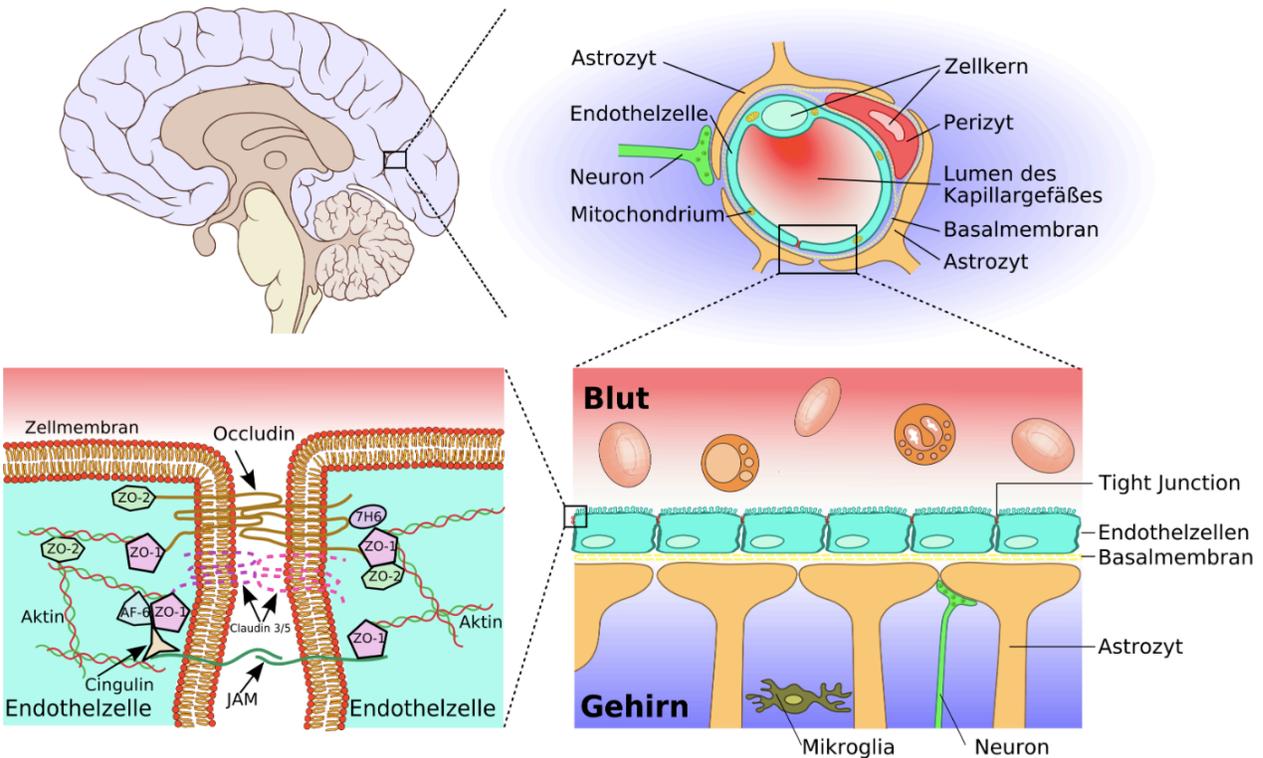
Das durch die Perfusion bereitgestellte ATP ist essentiell notwendig für die Aktivität der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , die wiederum den Natriumgradienten herstellt, der für die Aktivität der NKCC1 essentiell ist (44). Dieser Kreislauf versagt im weiteren Verlauf durch Mangel an ATP.

Im Rahmen des Ischämie-bedingten ATP-Mangels spielen weitere Kanäle eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Ödems, beispielsweise die Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR1)-regulierten, nonselektiven Kationen- $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-kanäle (NCCa), die bei ATP-Mangel öffnen und passiven, ATP-unabhängigen, Transport von Wasser und gelösten Substanzen bewirken und somit zur Mediation des Ödems beitragen (44, 46, 52).

Die dritte Komponente und nächste Phase der endothelialen Dysfunktion bei Ischämie ist das vasogene Ödem, das schließlich durch das Versagen der Tight-Junctions innerhalb der Blut-Hirn-Schranke gekennzeichnet ist. Diese neu entstandenen, permeablen Poren ermöglichen Makromolekülen des Plasmas die Passage durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke. Hieraus resultiert eine Ansammlung von Flüssigkeit im interstitiellen Raum (44).

Neben dem Versagen der Tight-Junctions spielt auch die Formation von interendothelialen Gaps, bedingt durch Ischämie-induzierte Thrombinwirkung und enzymatischer Schädigung der endothelialen Zellbasismembrane, eine maßgebliche Rolle zur Entstehung des vasogenen Ödems (53).

Der „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF), ein wichtiges Signalmolekül der Vaskulo- und Angiogenese, bewirkt, ebenfalls Ischämie-induziert, eine Störung der physischen Integrität der endothelialen Tight-Junctions und trägt so zur Bildung des vasogenen Ödems bei (54). In Abbildung 9 ist die Blut-Hirn-Schranke, mit seinen bedeutenden Strukturen, schematisch dargestellt.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Blut-Hirn-Schranke.

Vom linken oberen Bild ausgehend ist hier im Uhrzeigersinn eine schematische Vergrößerung eines Gehirnausschnittes gezeigt zur Verdeutlichung des Aufbaus der Blut-Hirn-Schranke (rechts unten) sowie der bedeutsamen interzellulären Strukturen (links unten).

(Aus: Kübelbeck A., Lynch PJ., Dezember 23, 2006: [https://wikimedia.org/wiki/file:brain\\_human\\_sagittal](https://wikimedia.org/wiki/file:brain_human_sagittal)) (55)

## **Bildgebung des ischämischen Ödems**

Vorherige Arbeiten haben bereits verschiedene Biomarker der Bildgebung des ischämischen Ödems diskutiert (2-4, 46, 52, 56-59). Derartige Biomarker könnten nicht nur maßgeblich zu einer optimierten Diagnostik des Schlaganfalles beitragen, sondern auch Informationen zu Prognose und Outcome liefern, oder gar zur Therapieentscheidung beitragen. Das wird unter anderem daran deutlich, dass die maligne Variante des Ödems, als eine wichtige und häufige ernsthafte Komplikation des Schlaganfalls in Erscheinung treten kann. Dessen raumfordernde Wirkung kann durch Mittellinienverlagerung und Herniation zum Tode führen (60).

Bereits durchgeführte Studien haben versucht, das ischämische Ödem in seiner Dynamik zu beschreiben, beispielsweise im Rattenmodell (57, 58, 61). Eine Möglichkeit der Quantifizierung des Ödems ist beispielsweise die Ermittlung des Wassergehaltes einer Läsion. Dieser nimmt Infarkt-induziert mit der Zeit zu und kann so mittels neuroradiologischer Bildgebung dargestellt werden (57). Der präzise Wassergehalt ist per se nur histologisch zu messen und wurde in Vergangenheit oft in postmortalen humanen Studien oder Tierstudien gemessen (59, 62, 63).

Aktuell steht hingegen die noninvasive, apparative Quantifizierung des Wassergehaltes im Fokus. Gerriets et al. (2004) haben mittels MRT-Messungen den Wassergehalt in Infarktläsionen bei Ratten nach Verschluss der A. cerebri media bestimmt und mittels histologischen Messungen validiert. Hierbei lag der Wassergehalt der imponierenden Läsionsvolumina bei circa 30 % nach 24 Stunden sowie circa 20 % nach 6 Stunden (57).

In der Vergangenheit wurde entgegenhalten, dass das vasogene Ödem, welches für die Netto-Wasseraufnahme einer Infarktläsion verantwortlich ist, erst relativ spät im Verlauf der Ischämie (>4-6 h) stattfinden würde (64).

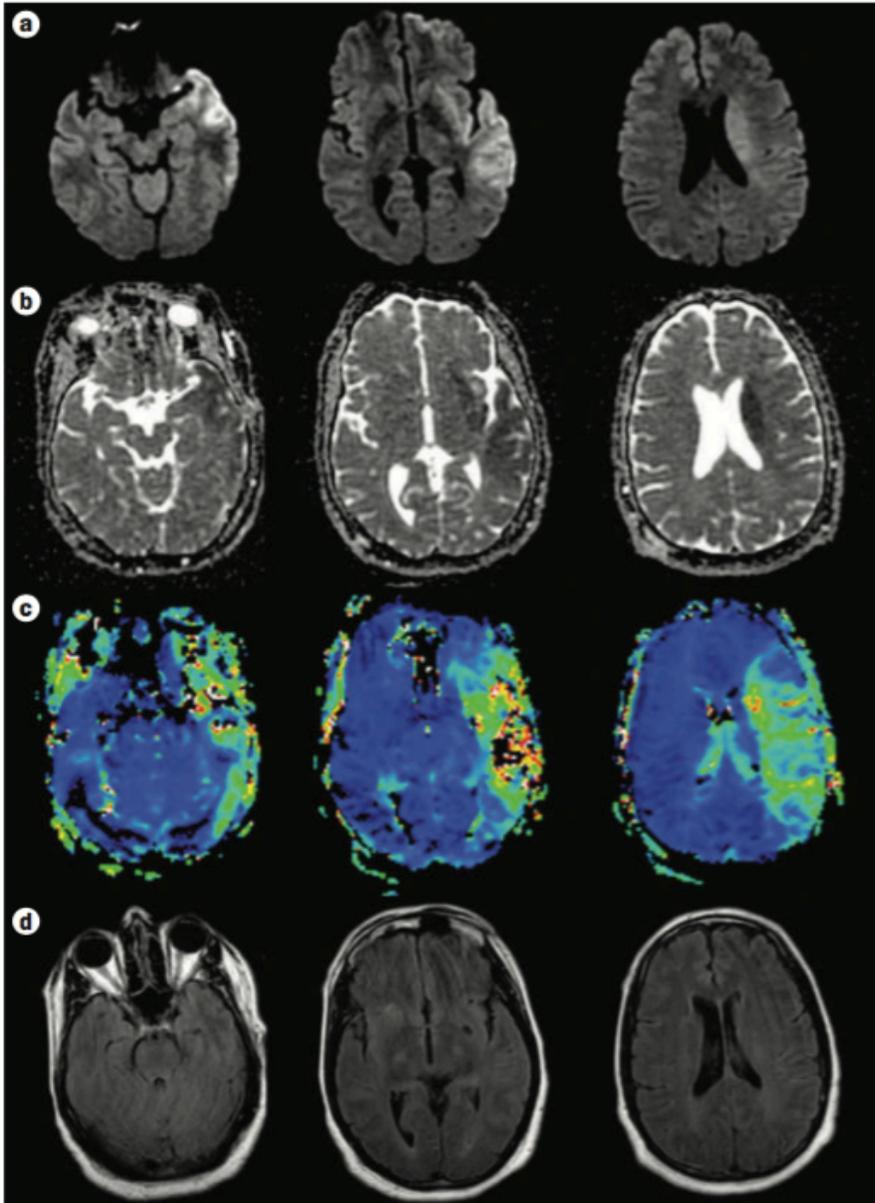
So würden Methoden der Quantifizierung klinisch keine hohe Bedeutung haben, da der Zeitraum, in dem Patienten die Akutdiagnostik bei Verdacht auf Schlaganfall durchlaufen, in der Regel früher stattfindet und somit keine signifikante Änderung des Wassergehaltes ermittelt werden könnten (65).

Neuere Studien konnten zeigen, dass die Identifikation des ischämischen Ödems bereits in der Akutphase möglich ist. Das zytotoxische Ödem kann innerhalb kurzer Zeit nach Onset, mithilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung in der MRT, identifiziert werden (66-68). Das verminderte Angebot an ATP, bedingt durch ungenügende Perfusion, resultiert im Versagen der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase, mit der Folge eines intrazellulären Flüssigkeitsshift und Schwellen der Zellen, die wiederum zur Abschwächung der Braun'schen Bewegung führt und sich als verminderter „Apparent Diffusion Coefficient“-Wert (ADC) in der entsprechenden MR-Sequenz zeigt. Dieses zytotoxische Ödem, dargestellt mittels DWI, kann innerhalb Minuten bis einigen Stunden mit einer Sensitivität von 88 % -100 %, bzw. Spezifität von 86 %-100 %, detektiert werden (39).

Kuroiwa et al. (2007) nutzten zur Darstellung des ischämischen Ödems ebenfalls die MR-Tomographie. Es wurde resümiert, dass in der DWI-Sequenz bereits 15 Minuten nach Gefäßverschluss ein Ödem detektierbar sei. Der ADC falle proportional zum Ausmaß der intrazellulären Wasseransammlung, korrespondierend zum frühen zytotoxischen Ödem (69).

Gerriets et al. (2009) berichteten, dass das vasogene Ödem nach Verschluss der A. cerebri media (MCA) viel früher als angenommen auftritt und zur Netto-Wasseraufnahme führt, zumindest im Rattenmodell. Eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke konnte mittels Applikation eines Farbstoffes (Evans blue dye) bereits 20-45 Minuten nach Okklusion der MCA, nachgewiesen werden. Darüberhinaus würden auch aktive Transportmechanismen und andere Kanäle, wie die Aquaporine, zur erhöhten Netto-Wasseraufnahme beitragen (1, 68).

Abbildung 10 zeigt ein Beispiel einer MRT-Untersuchung bei hyperakutem Schlaganfall.

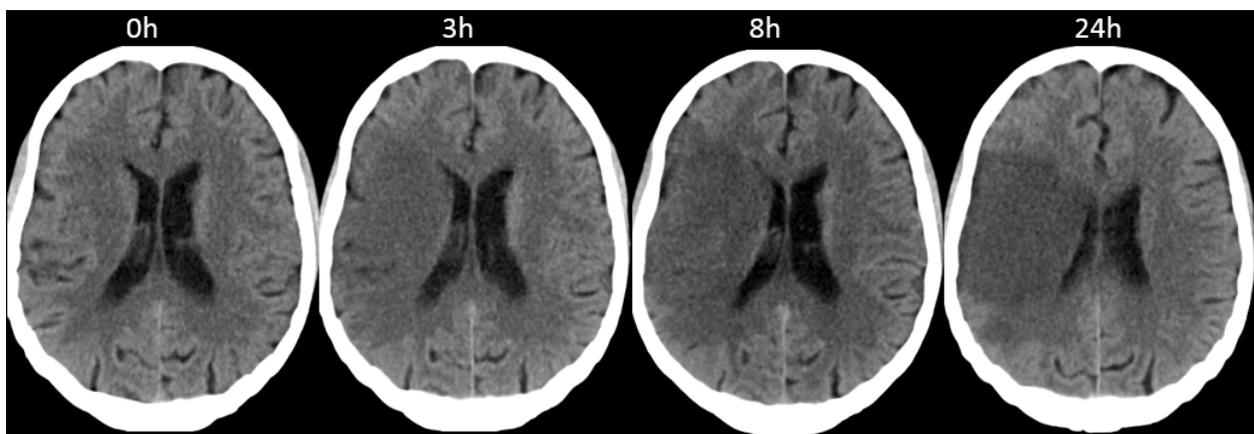


**Abbildung 10:** Beispiel einer multimodalen MRT-Untersuchung mit Darstellung eines zytotoxischen Ödems bei einem Patienten mit akutem Schlaganfall und Onset der Symptomatik 60 Minuten vor dieser MR-Bildgebung. a) zeigt eine DWI-Sequenz mit Hyperintensität im Lobus temporalis, insularis und frontalis der linken Hemisphäre mit korrespondierender ADC-Minderung in b). Die Perfusion ist in c) dargestellt und zeigt korrelierend zur DWI-Sequenz ein deutliches Defizit. Außerdem liegt ein DWI-FLAIR-Mismatch vor, was für ein hyperakutes Geschehen spricht, da in der FLAIR-Sequenz (d) keine korrespondierende Läsion zur Darstellung kommt (42).

(Aus: Merino JG. et al: „*Imaging of acute stroke*“, Nature 10/2010, S. 564) (70)

Auch in der Computertomographie lässt sich das ischämische Ödem nachweisen. Die fortschreitende Netto-Wasseraufnahme steht in direkter Beziehung zur reduzierten spezifischen Dichte des ödematösen Gewebes und zeigt zunehmend reduzierte HU über die Zeit, was in der Computertomographie nachvollziehbar wird (2, 71).

Ein Beispiel, das den Zusammenhang zwischen Dichteminderung und zunehmenden Wassergehalt im CT zeigt ist in Abbildung 11 dargestellt.

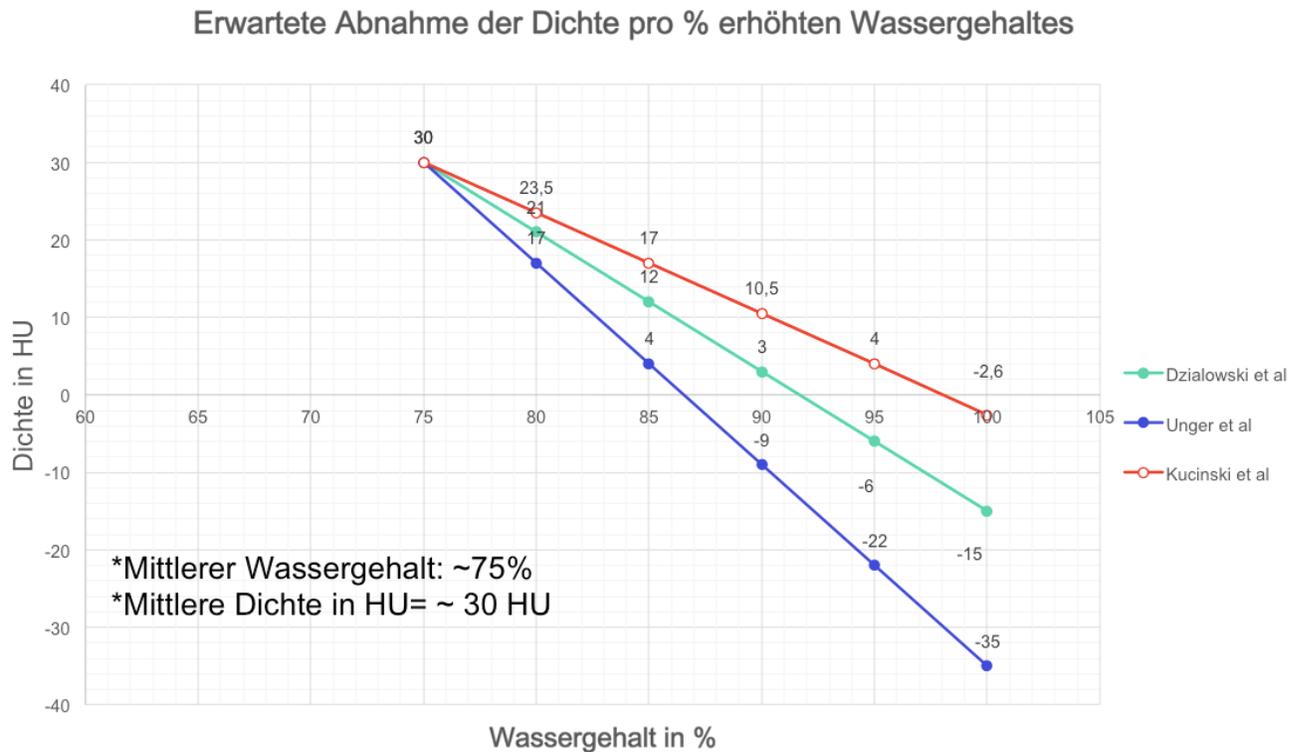


**Abbildung 11:** Patient mit akutem rechtshemisphärischen Schlaganfall bei proximalem Verschluss der A. cerebri media rechts und unbekanntem Onset der Symptomatik. Gut veranschaulicht ist hier der Zusammenhang zwischen Dichteminderung und Erhöhung des Wassergehaltes. Die unidirektionale Wasseraufnahme in die ischämische Läsion mit der Zeit führt zu hier gut sichtbarer Volumenvermehrung der Läsion bei gleichzeitiger Dichtabnahme.

(Aus: Abteilung für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster)

Diese inverse Korrelation zwischen steigendem Wassergehalt des Hirnparenchyms und zunehmender Dichteminderung kann quantifiziert werden. Vorherige Arbeiten haben versucht den prozentual erhöhten Wassergehalt mit der absoluten Reduktion der Dichte in HU zu korrelieren (3, 4, 56, 61, 72). Dzialowski et al. konstatierten, dass ein Prozent erhöhter Wassergehalt mit einer Dichteminderung von 1,8 HU einher geht (3).

Das Korrelieren des erhöhten Wassergehaltes mit einer absoluten Dichtereduktion ist jedoch problematisch und kann letztlich nicht vollständig korrekt sein. Folgendes Schema soll diese Hypothese verdeutlichen:



**Schema 1:** Erwartete hypothetische Abnahme der Dichte je Prozent erhöhten Wassergehaltes orientierend an drei verschiedenen Referenzen im Vergleich (jeweils farblich aufgetragen).

In Schema 1 wird von einem potenziellen Hirnparenchym mit dem physiologischen Wassergehalt von 75 % und einer mittleren Dichte von 30 HU ausgegangen, was den üblichen, in der Literatur angegebenen, Referenzwerten entspricht (8, 63, 73, 74). Dieser Ausgangspunkt entspricht dem ersten Punkt im obigen Ordinatensystem. Anschließend erfolgt die hypothetische Erhöhung des Wassergehaltes bis 100 % (reines Wasser besitzt im CT die Dichte 0 HU) (5). Mit zunehmenden Wassergehalt fällt die Dichte in HU (Y-Achse) kontinuierlich-linear ab, mit der negativen Steigung der jeweiligen Referenzen, die entsprechend farblich markiert sind (3, 4, 56).

Würde ein Parenchym nun 100% Wassergehalt aufweisen, so müsste es einen Dichtewert von circa 0 HU zeigen. Das Schema stellt eindrücklich dar, dass das jedoch nicht der Fall ist, sondern zeigt stattdessen, dass negative Dichtewerte erreicht werden, was physikalisch nicht möglich ist.

## **Ziel der Studie**

Wir stellten die Hypothese auf, dass sich die Dichte im CT nicht absolut mit Erhöhung des Wassergehaltes ändert, sondern relativ zum Ausgangswert. Ziel unserer Studie war es, darauf aufbauend ein Verhältnis von CT-Dichteabnahme zur Wasseraufnahme pro Volumen Infarktgewebe zu entwickeln. Dieses Verhältnis sollte dann experimentell auf seine Richtigkeit und Präzision überprüft werden, um dann letztlich zu untersuchen, ob es möglich ist, im Schlaganfall-CT die Netto-Wasseraufnahme der ischämischen Läsion zu quantifizieren mittels Messung der relativen Dichteänderung. Abschließend sollte beurteilt werden, ob sich die Netto-Wasseraufnahme in Infarkten, ermittelt via CT-Dichtemessungen, als neuer Biomarker des Hirnödems eignet und damit zukünftig klinisch anwendbar ist.

## Material und Methoden

Wir entwickelten eine theoretische Rationale zur Untersuchung des Verhältnisses von Volumen- und Dichteänderung im CT mit dem Ziel, eine Gleichung zur Errechnung der Netto-Wasseraufnahme in ischämischen Läsionen herzuleiten, basierend auf einem volumetrischen und einem densitometrischen Ansatz.

Anschließend wurden die Präzision der aufgestellten Gleichungen in einer *in vitro*-Versuchsreihe getestet, um den Zusammenhang zwischen prozentualer Volumenzunahme und korrespondierender Dichteabnahme im CT experimentell zu überprüfen und damit auch die erste Hypothese zu untersuchen, nach der sich die Dichte im CT nicht absolut mit Erhöhung des Wassergehaltes ändern sollte, sondern relativ zum Ausgangswert.

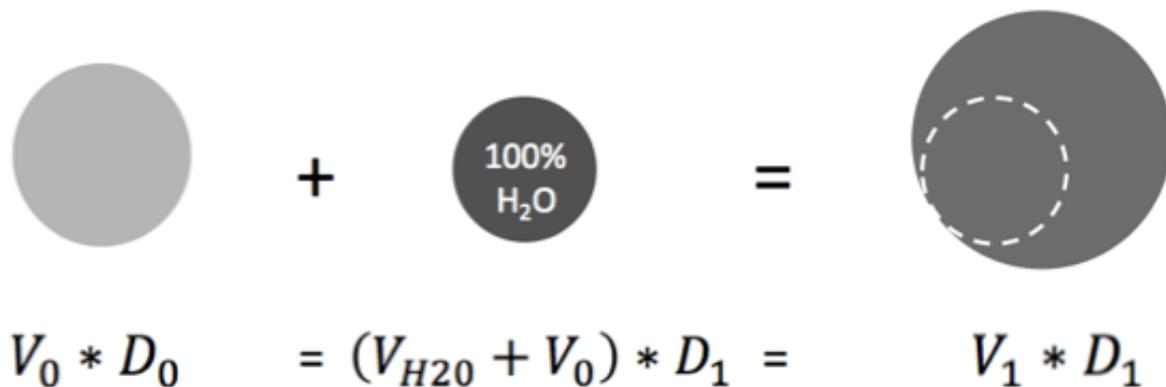
Letztlich führten wir eine multizentrische, retrospektive Studie durch, welche die Fragestellung *in vivo* an 50 CT-Datensätzen von Schlaganfall-Patienten untersuchte. Ziel war die Überprüfung der zweiten Hypothese, ob die absolute Wasseraufnahme pro Volumen der Infarktläsion im CT durch eine korrigierte Dichterelation quantitativ erfasst werden kann. Vergleichend erfolgten manuelle volumetrische Messungen derselben Datensätze zur Validierung.

### Methodischer Hintergrund und Hypothese

Aus dem Absorptionsgesetz für ionisierende Strahlen ergibt sich ein universelles Gesetz: Das Produkt aus Volumen und seiner Dichte bleibt konstant, unabhängig der Menge hinzugefügten Wassers (5).

Schema 2 zeigt den theoretischen Grundgedanken und Ausgangspunkt unserer Studie. Es wird schematisch gezeigt, dass das Produkt aus Volumen ( $V_1$ ) und seiner Dichte ( $D_1$ ) unabhängig von der Menge hinzugefügten Wassers ( $V_{H_2O}$ ) konstant bleibt.

Dementsprechend ist das Produkt aus  $V_0 \times D_0$  (erstes Objekt ganz links) gleich dem Produkt aus  $V_1 \times D_1$  (drittes Objekt ganz rechts). Optisch erkenntlich ist, dass, durch Hinzufügen einer definierten Menge Wasser ( $V_{H_2O}$ ) mit der Dichte ( $D_{H_2O}$ )= 0 HU, das resultierende Objekt ein größeres Volumen aufweist und gleichzeitig eine geringe Dichte.



**Schema 2:** Theoretischer Zusammenhang zwischen Dichte- und Volumenänderung. Gezeigt ist die Verdünnung eines Ausgangsobjektes mit definierter Dichte und Volumen (links oben) mit 100% Wasser (mittleres Objekt mit Dichte  $D=0$  HU). Resultierend ist das rechte Objekt nach Verdünnung.

Nach dieser Hypothese, müsste sich die Dichte nicht absolut mit Erhöhung des Volumens ändern, sondern relativ zum Ausgangswert. Da das Produkt aus Volumen und Dichte gleich bleibt, müsste der prozentuale Volumenzuwachs der prozentualen Dichteabnahme entsprechen. Die absoluten Dichtewerte in HU müssten demnach asymptotisch fallen und sich mit zunehmender Verdünnung 0 HU annähern.

Gleichung 1: 
$$V_0 * D_0 = (V_{H_2O} + V_0) * D_1 = V_1 * D_1$$

(aus Schema 2)

Als nächster Schritt lässt sich aus Gleichung 1 der Anteil des hinzugefügten Wassers im resultierenden Objekt (rechter Term) berechnen. Dieser ist gleich  $V_{H_2O} / V_1$  und entspricht nach mathematischer Umstellung dem Quotienten aus finaler Dichte und Ausgangsdichte (Gleichung 2).

Gleichung 2: 
$$V_{H_2O} / V_1 = 1 - \frac{D_1}{D_0}$$

Nach Gleichung 2 ist es möglich, das Volumen der Netto-Wasseraufnahme durch die relative Dichteänderung zu bestimmen.  $D_1$  entspricht der gemessenen Dichte der ischämischen Läsion und  $D_0$  stellt die ermittelte Ausgangsdichte, bzw. die kontralateral gemessene, normale Dichte dar.

Eine weiterführende theoretische Herleitung des Prinzips in Gleichung 1 ist im Anhang zu finden.

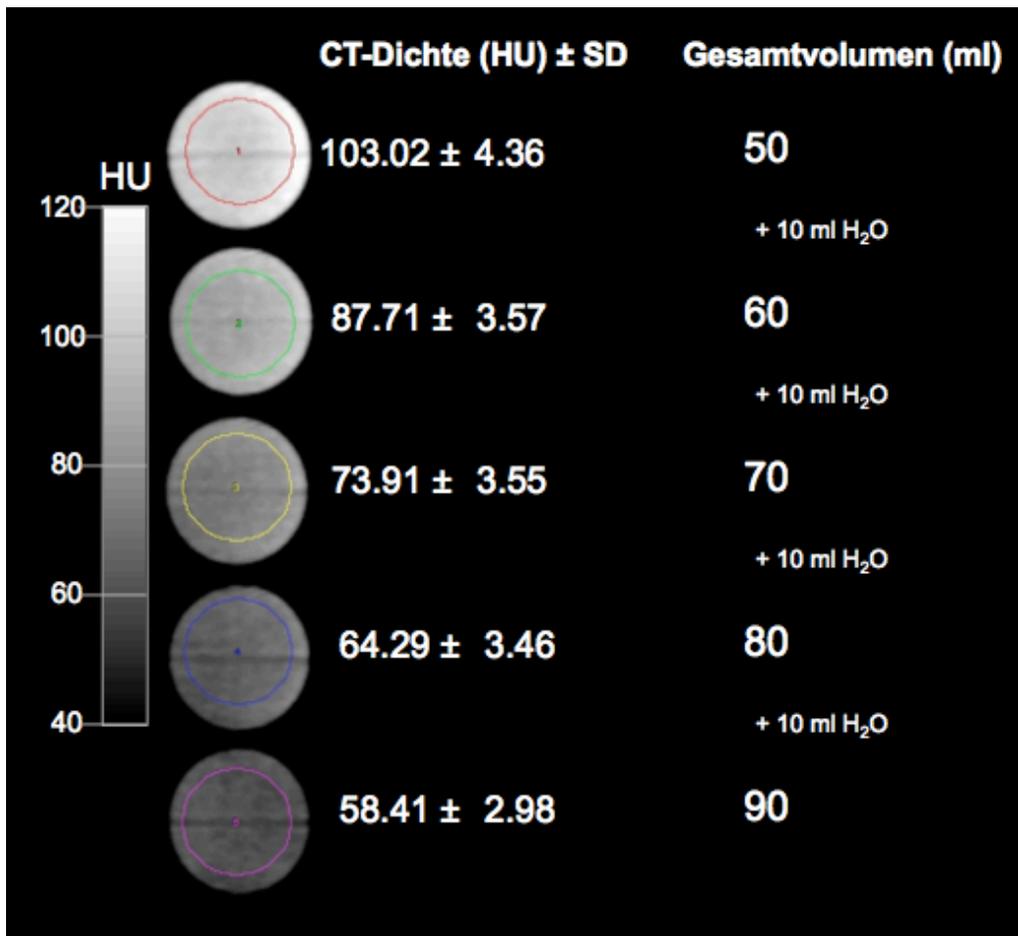
### ***In vitro* Validierung und Messungen**

Die Gleichungen und ihre Präzision wurden mittels *in vitro* CT-Dichtemessungen getestet, indem wir eine Verdünnungsserie durchführten. Hierbei wurde einem bekannten Ausgangsvolumen schrittweise definierte Volumina von destilliertem Wasser hinzugefügt. Die Ausgangslösung bestand aus 1000 ml Volumen destilliertem Wasser, welcher mittels 1 ml-Pipette jodhaltiges Kontrastmittel zugeführt wurde. Schrittweise wurde mit einer 1 ml-Pipette Kontrastmittel pipettiert und anschließend jeweils die Dichte im CT gemessen bis die Ausgangsdichte der Lösung 100 HU betragen hat.

Anschließend wurde wie folgt eine Verdünnungsreihe durchgeführt: 50ml Volumen der Ausgangslösung mit 100 HU wurde mit 10 ml destilliertem Wasser sukzessive bis zu einem Volumen von 300 ml aufgefüllt (siehe Abbildung 12).

Nach jeder einzelnen Verdünnung wurde die CT-Dichte und das Gesamtvolumen in einem Reagenzglas (siehe Materialliste) gemessen und die Menge an zugefügten Wassers vermerkt. Die CT-Messungen erfolgten in einem 256 Zeilen-CT (Philips Briliance iCT 256, 120 kV, 4 mm Schichtdicke, 0 mm Inkrement, H30s weicher Kern, 223 mA) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Tabelle 1 zeigt die Daten der Verdünnungsserie mit den gemessenen Volumina und CT-Dichte. Das Produkt des Gesamtvolumens und der gemessenen Dichte wurde nach jedem Verdünnungsschritt gemessen und berechnet. Abbildung 4 zeigt beispielhaft einen Auszug aus der Verdünnungsreihe. Der Zusammenhang zwischen abnehmender Dichte und zunehmendem Volumen ist ersichtlich.



**Abbildung 12:** Auszug aus der Verdünnungsreihe.

Die runden Objekte links sind die Reagenzgläser in der Computertomographie mit zunehmender Verdünnung von oben nach unten mit korrespondierendem Dichteabfall.

## Materialliste der *in vitro*-Studie

### Verbrauchsmaterialien:

Eppendorftubes verschiedene Größen	Eppendorf
Falcontubes verschiedene Größe	SARSTEDT
Pipetten 1ml	eppendorf research
Pipetten 10ml	eppendorf research
Pipettenspitzen 1ml	SARSTEDT
Pipettenspitzen 10ml	SARSTEDT
Spritzen Injekt 10ml	BRAUN
Spritzen Injekt 1ml	BRAUN
Spritzen Micro-Fine	BD

### Kontrastmittel und Verdünnung:

Destilliertes Wasser nach VDE-Vorschrift 0510	C + V
Imeron® 300mg Jod/ml	Bracco

### Computertomographie:

Briliance iCT 256	Philips
-------------------	---------

### Workstation und Analysesoftware:

Syngo VE52A mit VPCT-Neuro	Siemens Healthcare
Analyze 11.0	Biomedical Imaging Resource

Verdünnung		Gesamtvolumen in ml	CT-Dichte in (HU) ± SD
	Ausgangslösung	50	103,02
1	+ 10 ml	60	87,71
2	+ 10 ml	70	73,91
3	+ 10 ml	80	64,29
4	+ 10 ml	90	58,41
5	+ 10 ml	100	51,63
6	+ 10 ml	110	47,46
7	+ 10 ml	120	43,27
8	+ 10 ml	130	39,91
9	+ 10 ml	140	37,24
10	+ 10 ml	150	34,19
11	+ 10 ml	160	32,69
12	+ 10 ml	170	30,69
13	+ 10 ml	180	29,19
14	+ 10 ml	190	27,86
15	+ 10 ml	200	26,02
16	+ 10 ml	210	25,20
17	+ 10 ml	220	23,72
18	+ 10 ml	230	23,15
19	+ 10 ml	240	22,44
20	+ 10 ml	250	20,99
21	+ 10 ml	260	20,41
22	+ 10 ml	270	19,39
23	+ 10 ml	280	19,03
24	+ 10 ml	290	18,78
25	+ 10 ml	300	17,64

**Tabelle 1:** Daten der Verdünnungsreihe

Dargestellt ist die nach jeder Verdünnung im CT gemessene Dichte in Korrelation zum jeweiligen Volumen.

## ***In vivo* Validierung und Messungen**

### **Patienten**

Vollständig anonymisierte Daten wurden retrospektiv aus Datenbanken von vier primären Schlaganfallzentren, gemäß der Vorgaben der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, gewonnen. Eingeschlossen wurden insgesamt 50 Patienten mit der Erstdiagnose Schlaganfall, aufgrund einer proximalen Okklusion im vorderen Kreislauf, bei denen die Möglichkeit einer endovaskulären Therapie bestand, im Zeitraum 01/2009 bis 01/2015.

Die Selektion der Datensätze erfolgte nach a priori gesetzten Inklusionskriterien:

- dokumentierte Zeit des Symptombeginns
- NIHSS über 3
- Vorhandensein eines multimodalen CT-Protokolls mit Follow-Up nach 48 Stunden bis 7 Tage.
- Proximaler Gefäßverschluss der A. cerebri media, bestätigt durch eine CTA
- Visuell nachvollziehbare Infarktläsion im NECT
- Vollständig vorhandene und dokumentierte Basisinformationen:
  - Alter
  - Geschlecht
  - initialer NIHSS-Score
  - Behandlungszeitpunkt und -dauer (wenn erfolgt, Zeitpunkt der Rekanalisation in der DSA)
  - Finales Infarktvolumen nach 48 Stunden

Sofern alle Inklusionskriterien erfüllt waren erfolgte die visuelle Evaluation des akquirierten Materials. Jeder Fall wurde ausführlich dokumentiert mit besonderem Augenmerk auf Dichteminderungen im NECT und Art des Gefäßverschlusses in der CT-Angiographie. Ziel war dabei Patienten auszuschließen, bei denen eine intrakranielle Blutung bestand oder bei denen im NECT keine Infarktläsion nachvollzogen werden konnten. Maligne Infarkte mit hämorrhagischer Imbibierung wurden ebenso ausgeschlossen. Lagen Probleme mit der Qualität oder störende Artefakte vor, führte auch das zum Ausschluss aus der Studie. Wurden im NECT ältere Infarkte gesehen oder Infarkte in Stromgebieten abseits der A. cerebri media, so wurden diese Datensätze ausgeschlossen.

## **Bildgebungsprotokoll**

Alle Patienten durchliefen initial ein umfangreiches Bildgebungsprotokoll mit nativer CT, CTA und hochauflösender CTP in gleicher Reihenfolge an 64, 128 oder 256 dual slice Scannern:

- Siemens Somatom AS+; Siemens Definition Flash; Philips Brilliance 64, Brilliance iCT 256)
  - CT: 120 kV, 280-320 mA, 4.0 oder 5.0 mm Schichtrekonstruktion, 1.0 mm Inkrement, 0.6 mm Kollimator, 0.8 Pitch, H30s soft kernel
  - CTA: 100-120 kV, 260-300 mA, 1.0 mm Schichtrekonstruktion, 5 mm MIP Rekonstruktion mit 1 mm Inkrement, Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel mit 350 mg Jod/ml (max. 400 mg/ml) mit 30 ml NaCl-Lösung und einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s. Der Start des Scans erfolgte circa 6 Sekunden nach Injektion (Kontrastmittel dabei ungefähr auf Höhe der Aorta ascendens).
  - CTP: 80 kV, 200-250 mA, 5 mm Schichtrekonstruktion (max. 10 mm), slice sampling rate 1.50 s (min. 1.33 s), Scandauer 45 s (max. 60 s), biphasische Injektion mit 30 ml (max. 40 ml) jodhaltigem Kontrastmittel mit 350 mg Jod/ml (max. 400 mg/ml) injiziert mit mindestens 4 ml/s (max. 6 ml/s) gefolgt von 30 ml NaCl-Lösung.

Alle CT-Datensätze wurden auf ihre Qualität untersucht und bei signifikanten Bewegungsartefakten ausgeschlossen.

## **Bildbearbeitung**

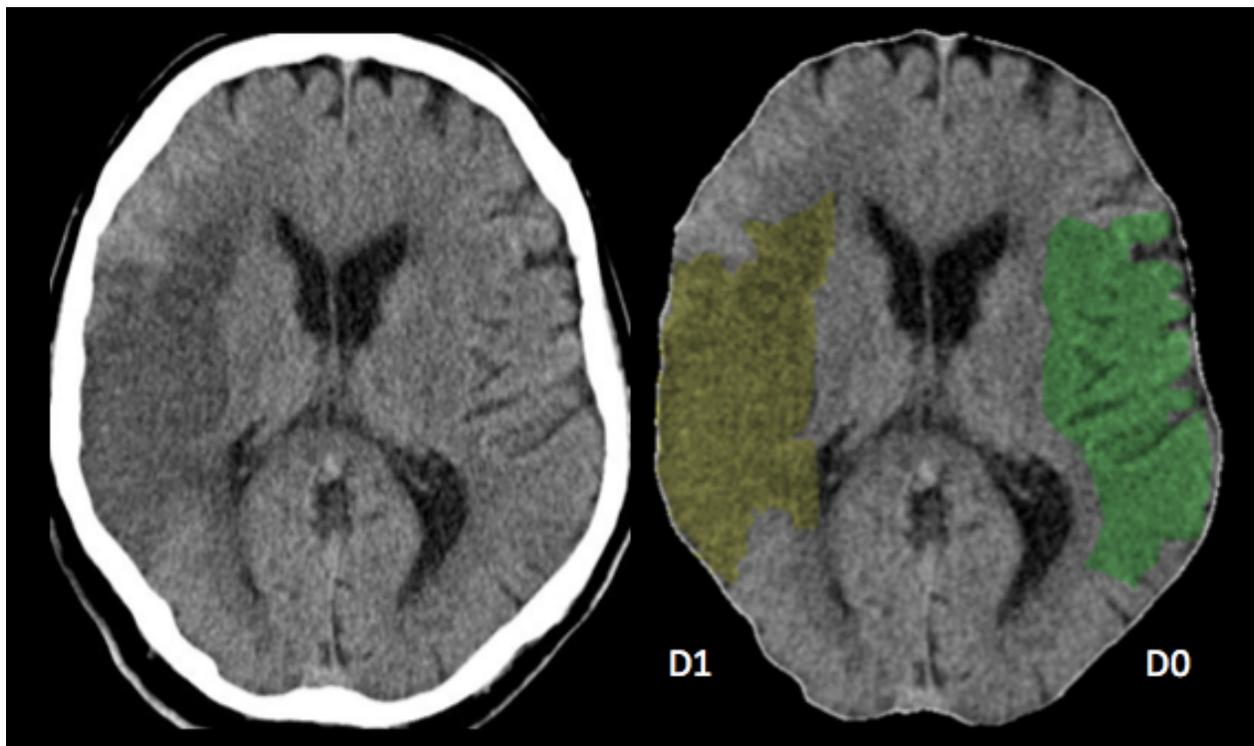
Alle CT-Rohdaten wurden in einem zentralen Labor bearbeitet. Alle anonymisierten Daten wurden auf Inklusions- und Exklusionskriterien untersucht und anschließend mit der Software Analyze 11.0 bearbeitet. Primär wurden dann die ossären Strukturen semiautomatisch extrahiert mittels skull stripping. Auch die zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) wurde mittels „Thresholding“ heraus segmentiert. Das Thresholding ist ein Schwellenwertverfahren, mit dem Voxel über oder unterhalb eines definierten Grenzwertes exkludiert werden können. Setzt man also einen Schwellenwert, oberhalb dessen alle Voxel ausgeschlossen werden, auf über 500 HU, so werden selektiv ossäre Strukturen ausgeschlossen. Zur optimalen Extraktion des CSF-Volumens wurde ein Zielthreshold von 20 HU gewählt und manuell angepasst.

## **Densitometrie**

Als Erstes wurde die Dichte der ischämischen Läsion ( $D_1$ ) bestimmt, indem manuell eine Region of Interest (ROI) in die hypodens imponierende Region gesetzt wurde. Anschließend wurde die normale Dichte ( $D_0$ ) ermittelt, welche definiert wurde als die aus der ischämischen Läsion symmetrisch nach kontralateral gespiegelte und anatomisch angepasste ROI (siehe Abbildung 13). Die innerhalb der ROI befindlichen subarachnoidalen Räume wurden nicht in der Dichtemessung erfasst, da mittels Thresholding die Voxel unter 20 HU exkludiert wurden (zur Erfassung des Liquors). In die Messungen wurden nur die Voxel zwischen 20 und 80 HU eingeschlossen.

Aus den Dichtewerten  $D_1$  und  $D_0$  wurde die relative Dichteänderung, entsprechend dem Anteil des hinzugefügten Wassers am Infarktvolumen ( $V_{H2O} / V_1$ ), nach Gleichung 2 berechnet.

Gleichung 2: 
$$V_{H2O} / V_1 = 1 - \frac{D_1}{D_0}$$



**Abbildung 13:** Beispiel einer CT-Dichtemessung.

Links im Bild befindet sich das unbearbeitete Ausgangs-CT. Auf der rechten Seite ist die Messung der relativen Dichteminderung verdeutlicht. In Gelb ist rechtshemisphäriell die deutlich erkennbare ischämische Läsion ersichtlich (D1). Diese ROI wurde im zweiten Schritt zur Ermittlung der Ausgangsdichte (D0) auf die gesunde, kontralaterale Hemisphäre gespiegelt und anatomisch angepasst (grün).

Kasus	D1 (infarkt)	SD	D0 (norm)	SD
1	23,4	7,5	32,6	5,2
2	30,2	6,3	38,6	5,8
3	33,0	6,1	39,7	7,3
4	31,2	7,3	36,1	6,2
5	27,9	8,1	38,3	6,4
6	27,3	7,2	33,8	6,2
7	30,0	7,4	36,5	7,0
8	26,4	8,1	34,4	5,1
9	27,3	7,0	34,4	5,1
10	32,9	7,3	38,7	7,0
11	26,2	7,9	37,3	6,6
12	29,7	8,3	38,2	6,3
13	25,7	7,9	36,1	5,6
14	29,4	8,7	39,5	7,1
15	31,6	6,7	35,0	5,5
16	30,9	6,7	36,2	6,4
17	28,9	7,6	33,7	6,0
18	32,1	6,6	37,8	7,1
19	29,5	8,5	36,7	7,2
20	23,1	6,0	32,7	7,5
21	28,4	6,5	38,6	8,2
22	30,6	6,0	41,8	7,2
23	21,4	8,3	29,2	7,3
24	20,3	8,8	25,3	6,7
25	21,8	8,9	30,3	7,2
26	22,2	6,8	25,8	7,9
27	24,6	7,4	29,6	7,5
28	29,2	7,9	34,4	8,1
29	27,4	6,9	34,7	6,6
30	28,0	8,9	38,7	7,8
31	32,6	9,2	39,0	8,2
32	28,6	8,6	36,3	7,0
33	24,7	9,0	35,7	6,9
34	27,5	6,0	31,4	6,7
35	24,8	6,2	31,2	6,2
36	23,7	5,7	29,9	6,0
37	26,4	6,3	30,2	5,1
38	24,3	5,3	32,4	5,6
39	21,2	5,5	30,3	5,2
40	22,5	4,7	31,6	6,7
41	20,9	6,1	31,2	6,5
42	22,9	6,1	32,7	5,8
43	32,2	5,0	35,4	5,8
44	30,7	5,2	37,5	6,9
45	30,2	5,4	35,9	6,0
46	26,6	6,0	37,6	6,6
47	27,8	5,6	33,8	5,9
48	23,4	6,2	32,8	7,4
49	26,6	4,0	29,8	5,8
50	23,1	3,6	29,1	4,7

**Tabelle 2:** Densitometrische Messreihe

Die Spalte „D1“ zeigt die Dichte der jeweiligen ischämischen Läsion. „D0“ entspricht der Ausgangsdichte, gemessen in einer kontralateralen ROI.

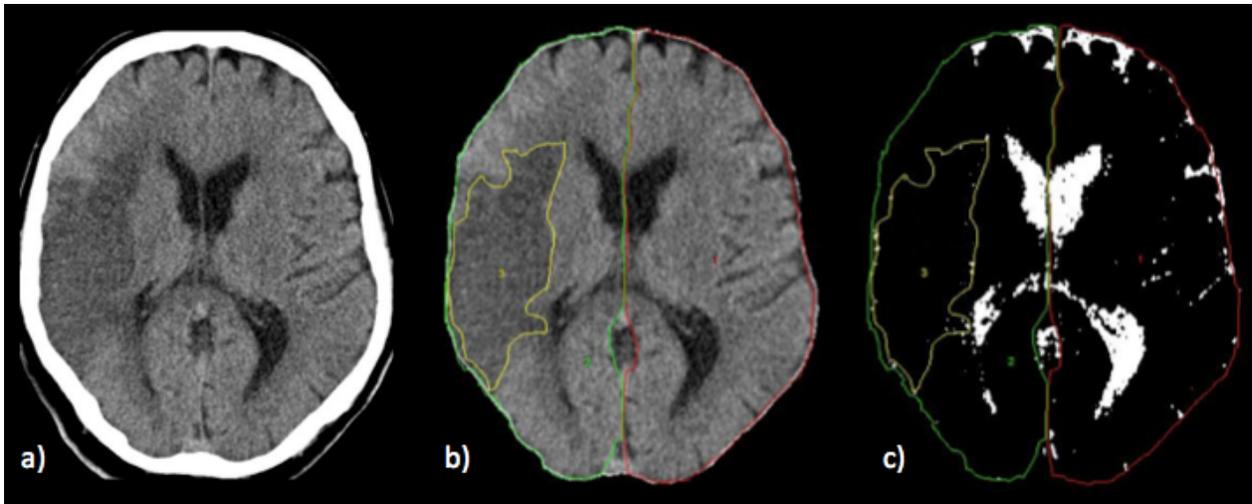
## Volumetrie

Der Anteil des eingeströmten Wassers am Läsionsvolumen lässt sich errechnen, indem man die Differenz der Hemisphärenvolumina bestimmt, da in der betroffenen ischämischen Hemisphäre ein entsprechendes Plus an Volumen zu erwarten ist. Die physiologische, kontralaterale Hemisphäre müsste hingegen ein unverändertes, bzw. ein im Vergleich geringeres, Volumen aufweisen. Diese Differenz wurde dann durch das Läsionsvolumen geteilt, gemäß Gleichung 3, um den relativen Anteil der Wasseraufnahme zu erhalten.

Das Hirnvolumen der Hemisphären (normale Hemisphäre =  $V_{norm}$ , ischämische Hemisphäre =  $V_{ischämie}$ ) wurde unter Ausschluss der ossären Strukturen, des Kleinhirns, des Mesenzephalons und der zerebrospinalen Flüssigkeit manuell bestimmt. Dazu kam erneut das Thresholding mittels Analyze 11.0 zum Einsatz. Zunächst wurde das supratentorielle intrakranielle Volumen segmentiert. Alle Voxel der inneren und äußeren Liquorräume wurden dann präzise nach CSF-Thresholding vom segmentierten intrakraniellen Volumen subtrahiert, um schließlich das supratentorielle Hirnvolumen pro Hemisphäre zu erlangen. Des Weiteren wurde das Volumen der Infarktläsion ( $V_{infarkt}$ ) bestimmt, ebenfalls durch manuelle Segmentierung (siehe Abbildung 14). Um nun auf die Netto-Wasseraufnahme ( $\Delta V$ ) in den Infarkt schließen zu können dividieren wir, wie beschrieben, die Differenz der Hemisphärenvolumina ( $V_{ischämie}-V_{norm}$ ) durch das Infarktvolumen ( $V_{infarkt}$ ).

Gleichung 3: Wasseraufnahme in das Infarktvolumen  $\Delta V = \frac{V_{ischämie}-V_{norm}}{V_{infarkt}}$

Tabelle 3 zeigt die volumetrischen Messungen. In Abbildung 14 ist ein Beispiel einer volumetrischen Messung dargestellt.



**Abbildung 14:** Beispiel einer volumetrischen Messung. Ausgangs-CT vor volumetrischer Segmentierung (a). Im zweiten Bild (b) ist die ischämische, rechte Hemisphäre grün umrandet, die darin befindliche Infarktläsion ist gelb umrandet und die kontralaterale, linke Hemisphäre ist rot umrandet. Im rechten Bildabschnitt (c) ist die CSF in weiß dargestellt. Das Volumen der CSF wurde für jede Hemisphäre bestimmt und in der jeweiligen Volumenberechnung berücksichtigt.

Kasus	Vinfarkt	Vischämie	Vnorm
1	228172,7	642949,5	574845,1
2	183246,7	444457,3	399173,5
3	84809,1	540206,9	525121,3
4	164530,2	607309,7	593264,0
5	235550,0	667969,7	592674,5
6	84765,3	269887,4	250779,3
7	199986,1	362016,9	329650,0
8	38832,8	233471,1	226110,7
9	271486,4	566660,4	510839,3
10	205193,6	460414,4	422714,2
11	143162,1	634325,9	595781,6
12	247980,9	660567,0	596377,4
13	170571,1	621534,3	569131,5
14	221807,1	620107,7	551824,1
15	167476,3	660696,0	642414,8
16	384069,9	755817,4	682249,7
17	180651,2	598100,5	571395,1
18	298704,1	535661,9	466819,9
19	451543,6	607817,5	500402,9
20	398393,0	684288,8	596285,6
21	157473,8	446157,0	404651,2
22	280943,3	518553,4	423144,3
23	251358,1	492833,7	416700,5
24	204625,5	498861,5	445272,8
25	275283,2	531930,6	429292,0
26	91953,4	560429,1	550843,5
27	197780,3	411537,8	371056,3
28	276036,5	571576,8	522848,6
29	140455,8	466955,7	407816,2
30	372621,5	585326,7	491462,1
31	334077,5	610721,3	550583,8
32	270969,3	506158,5	438812,9
33	196586,9	649466,8	581658,8
34	57260,6	429847,1	388190,4
35	122077,7	424788,3	400654,6
36	212028,6	489854,1	429962,8
37	40037,6	409646,0	405963,2
38	75497,2	454845,3	434357,5
39	134833,8	607306,6	561568,8
40	44422,6	402578,0	388901,1
41	208901,4	500382,8	433814,5
42	94081,5	526461,7	495562,2
43	247980,9	660567,0	596377,4
44	60617,1	547420,9	543000,0
45	195367,2	553984,5	514397,0
46	56575,0	534004,0	527673,6
47	174938,8	586057,5	560117,7
48	219442,0	620555,9	548352,9
49	110989,6	591464,0	572699,7
50	75398,4	338095,3	315894,9

**Tabelle 3:** Volumetrische Messreihe, Einheit: mm<sup>3</sup>.

In der zweiten Spalte ist das Infarktvolumen ( $V_{\text{infarkt}}$ ) dargestellt; in Spalte drei und vier die jeweiligen Volumina der Hemisphären ( $V_{\text{norm}}$  und  $V_{\text{ischämie}}$ ).

## Statistische Analyse

Die statistische Analyse unserer Studien erfolgte mit MedCalc (version 11.5.1.0; Mariakerke, Belgium). Eine statistische Signifikanz wurde akzeptiert unterhalb eines *P*-Wertes von 0,05. Die Korrelation von prozentualer Volumenänderung zur relativen Dichteänderung wurde durch den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman getestet. Zur Testung der Übereinstimmung beider Verfahren zur Bestimmung der Wasseraufnahme, Volumetrie und Densitometrie, wurde ein Bland-Altman-Plot durchgeführt, der statistische Goldstandard zur Überprüfung der Kongruenz von zwei Verfahren. Es wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Die statistischen Verfahren und Ergebnisse wurden gemeinsam mit Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, analysiert.

# Ergebnisse

## Ergebnisse der *in Vitro*-Messreihe

Die folgenden Tabellen und Diagramme geben die Ergebnisse der experimentellen *in vitro*-Versuchsreihe wieder. In Tabelle 4 sind die nach jeder Verdünnung gemessenen Dichten und Volumina ersichtlich. %V am Gesamtvolumen beschreibt den prozentualen Anteil des hinzugefügten Wassers am gesamten Volumen. Die beschriebenen Dichteänderungen in Tabelle 4 entsprechen den relativen Dichterminderungen zur Ausgangsdichte.

Das Produkt zwischen absolutem Volumen und gemessenen CT-Dichten betrug 5151 ml HU und blieb konstant nach jeder Verdünnung mit einer Standardabweichung von  $\pm 73,36$  ml HU (Abbildung 15). 95 % der Ergebnisse lagen dabei im Bereich von 1,96 Standardfehlern um den wahren Wert (siehe Fehlerbalken als Konfidenzintervall).

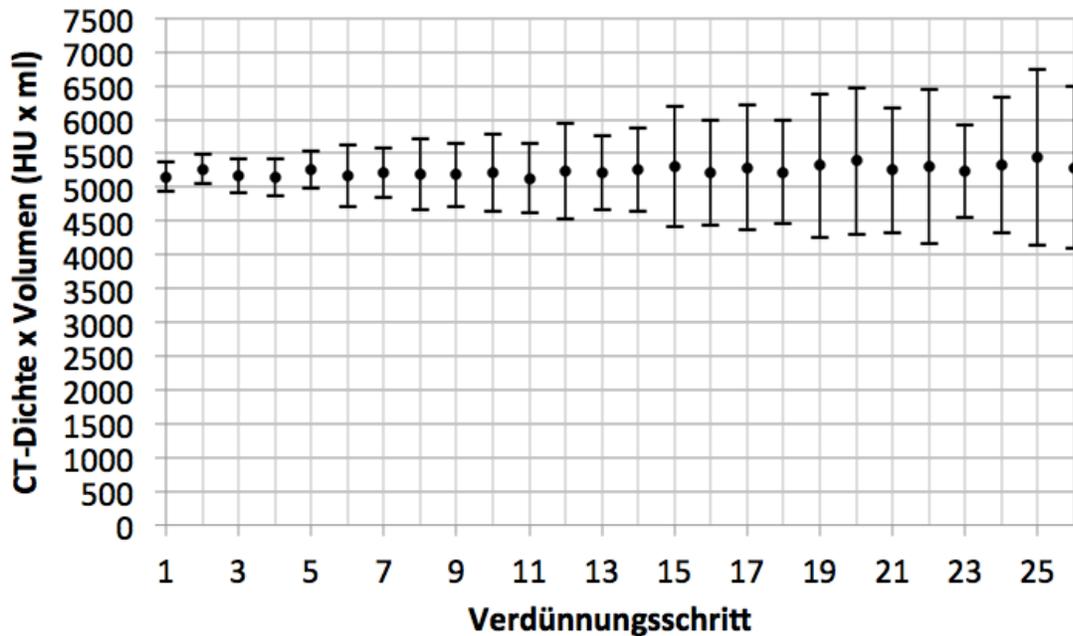
Die absoluten Dichtewerte nahmen mit zunehmender Verdünnung ab. Dabei stellte sich die resultierende Kurve nicht-linear und asymptotisch fallend dar (Abbildung 16).

Abschließend wurde die Korrelation aus relativer Dichteänderung und dem Anteil der des hinzugefügten Wassers am Gesamtvolumen untersucht. Diese ist in Abbildung 17 dargestellt.

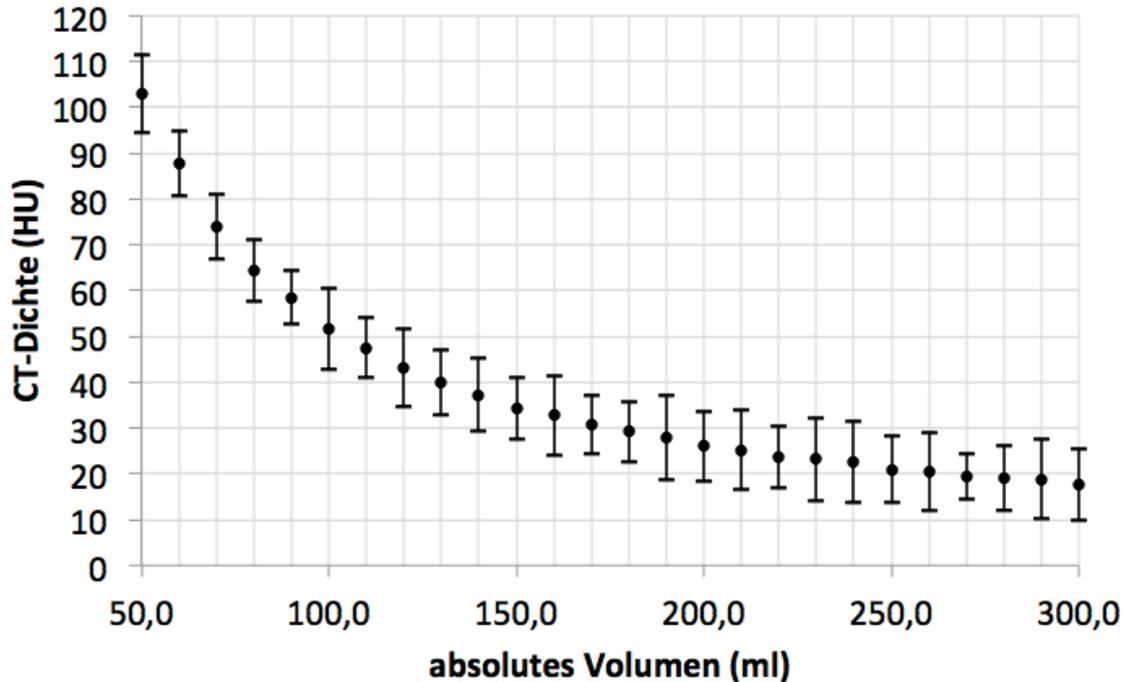
			%V / Gesamtvolumen	Dichteänderung	
Verdünnung	V x D in ml x HU	SD	H20/V1	1-D1/D0	SD
	5151,00	218,00	0,00	0,00	0,00
+ 10 ml	5262,60	214,20	0,17	0,15	0,06
+ 10 ml	5173,70	248,50	0,29	0,28	0,06
+ 10 ml	5143,20	276,80	0,38	0,38	0,07
+ 10 ml	5256,90	268,20	0,44	0,43	0,07
+ 10 ml	5163,00	450,00	0,50	0,50	0,10
+ 10 ml	5220,60	361,90	0,55	0,54	0,08
+ 10 ml	5192,70	520,80	0,58	0,58	0,11
+ 10 ml	5188,20	466,70	0,62	0,61	0,10
+ 10 ml	5212,90	578,20	0,64	0,64	0,12
+ 10 ml	5129,00	508,50	0,67	0,67	0,11
+ 10 ml	5230,60	704,00	0,69	0,68	0,14
+ 10 ml	5216,70	552,50	0,71	0,70	0,11
+ 10 ml	5255,08	612,00	0,72	0,72	0,12
+ 10 ml	5294,03	889,20	0,74	0,73	0,17
+ 10 ml	5204,29	776,00	0,75	0,75	0,15
+ 10 ml	5292,91	924,00	0,76	0,76	0,18
+ 10 ml	5218,87	763,40	0,77	0,77	0,15
+ 10 ml	5323,63	1062,60	0,78	0,78	0,20
+ 10 ml	5385,97	1084,80	0,79	0,78	0,21
+ 10 ml	5248,33	925,00	0,80	0,80	0,18
+ 10 ml	5305,84	1133,60	0,81	0,80	0,22
+ 10 ml	5235,06	693,90	0,81	0,81	0,14
+ 10 ml	5327,87	994,00	0,82	0,82	0,19
+ 10 ml	5445,83	1293,40	0,83	0,82	0,24
+ 10 ml	5291,82	1194,00	0,83	0,83	0,23

**Tabelle 4:** Ergebnisse der *in Vitro*-Studie

Neben dem Produkt aus Dichte und Volumen in der zweiten Spalte ist hier der Anteil des hinzugefügten Wassers am Gesamtvolumen (%V / Gesamtvolumen) im Vergleich zur relativen Dichterminderung aufgetragen.

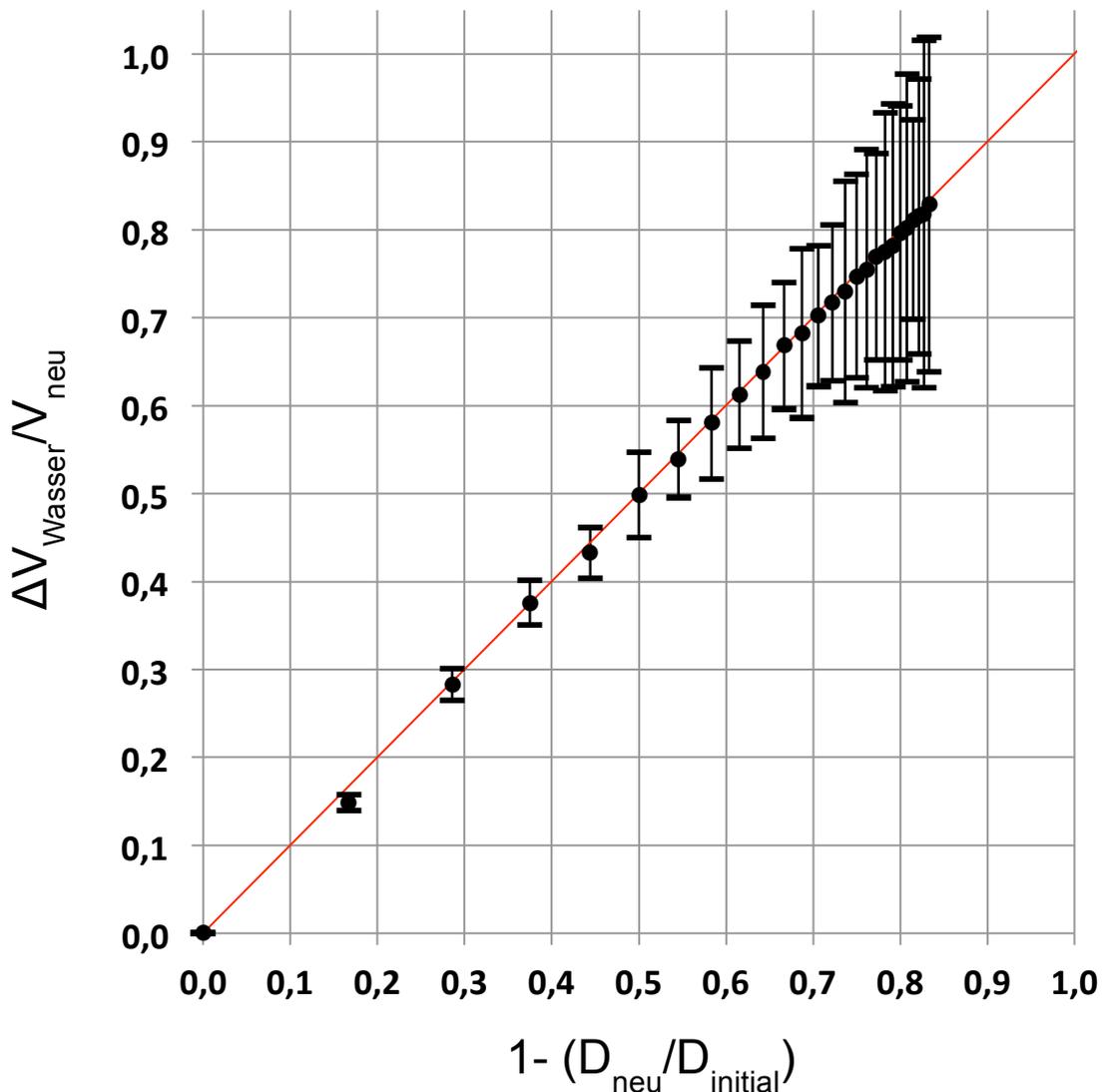


**Abbildung 15:** Das Produkt aus Volumen und Dichte blieb konstant nach jedem Verdünnungsschritt mit einer Standardabweichung von  $\pm 73,36$  ml HU. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall ( $1,96 \times SD$ ).



**Abbildung 16:** Absolute CT-Dichtewerte bei zunehmenden Volumina. Der Abfall der Dichte stellte sich nicht-linear dar und zeigte ein asymptotisches negatives Wachstumsverhalten. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall ( $1,96 \times SD$ ).

Beide Achsen in Abbildung 17 repräsentieren Verfahren zur Ermittlung der Netto-Wasseraufnahme. Die X-Achse zeigt die relative Dichteminderung (Dichte nach Verdünnung geteilt durch die Ausgangsdichte). Die Y-Achse zeigt den Anteil des hinzugefügten Wassers am Gesamtvolumen, basierend auf den bekannten Volumina. Die Korrelation von errechneter relativer Dichteänderung und dem Anteil des hinzugefügten Wassers am Gesamtvolumen war signifikant ( $r= 0.995$ ,  $p<0.0001$ ).



**Abbildung 17:** Das Verhältnis von Wasseraufnahme zum Gesamtvolumen (Y-Achse), bestimmt durch volumetrische Messungen, unterschied sich nicht signifikant von der CT-Densitometrie (X-Achse). Die Gleichheitslinie ist in Rot dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall (1,96 x SD).

## Ergebnisse der *in vivo*-Studie

Nach Analyse aller anonymisierter Datensätze und Anwendung der Inklusions- und Exklusionskriterien konnten die CT-Datensätze von 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patientencharakteristik ist in Abbildung 18 dargestellt. Abbildungen 19 a und b zeigen die Anwendung der Exklusionskriterien.

Der Mittelwert der berechneten absoluten Wasseraufnahme betrug 45,9 ml ( $\pm$  2,3 ml, Spanne 3,6 ml – 107,4 ml). Das entsprach einer relativen Volumenzunahme von 23,0 % ( $\pm$  7,8 %, Spanne 7,3 % - 40,9 %). Das Infarktvolumen belief sich auf 190,8 cm<sup>3</sup> ( $\pm$  97.6 cm<sup>3</sup>).

Der Mittelwert der Dichteabnahme beträgt 7,4 HU ( $\pm$  3,7 HU). Die relative Dichterminderung bezifferte sich auf 21,5 % ( $\pm$  6,7 %, Spanne 8,8 % - 37,4 %).

Alle Ergebnisse der *in vivo*-Studie sind in Tabelle 6 aufgeführt. Einen Überblick über alle Messungen zeigt die Tabelle 5, in der die Mittelwerte der volumetrischen und densitometrischen Messungen aufgeführt sind.

<u>Volumetrische Messungen (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</u>	
Volumen der ischämischen Hemisphäre:	531,9 $\pm$ 109,3 cm <sup>3</sup>
Volumen der kontralateralen Hemisphäre:	486,0 $\pm$ 99,2 cm <sup>3</sup>
Netto-Wasseraufnahme (abs.):	45,9 $\pm$ 27,9 cm <sup>3</sup>
prozentuale Volumenzunahme:	23,0 $\pm$ 7,8 %
<u>Densitometrische Messungen (Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung)</u>	
Dichte der kontralateralen ROI:	34,4 $\pm$ 3,7 HU
Dichte der ischämischen Läsion:	27,0 $\pm$ 3,7 HU
Dichteabnahme (abs.):	7,4 $\pm$ 3,7 HU
prozentuale Dichteabnahme:	21,5 $\pm$ 6,7 %

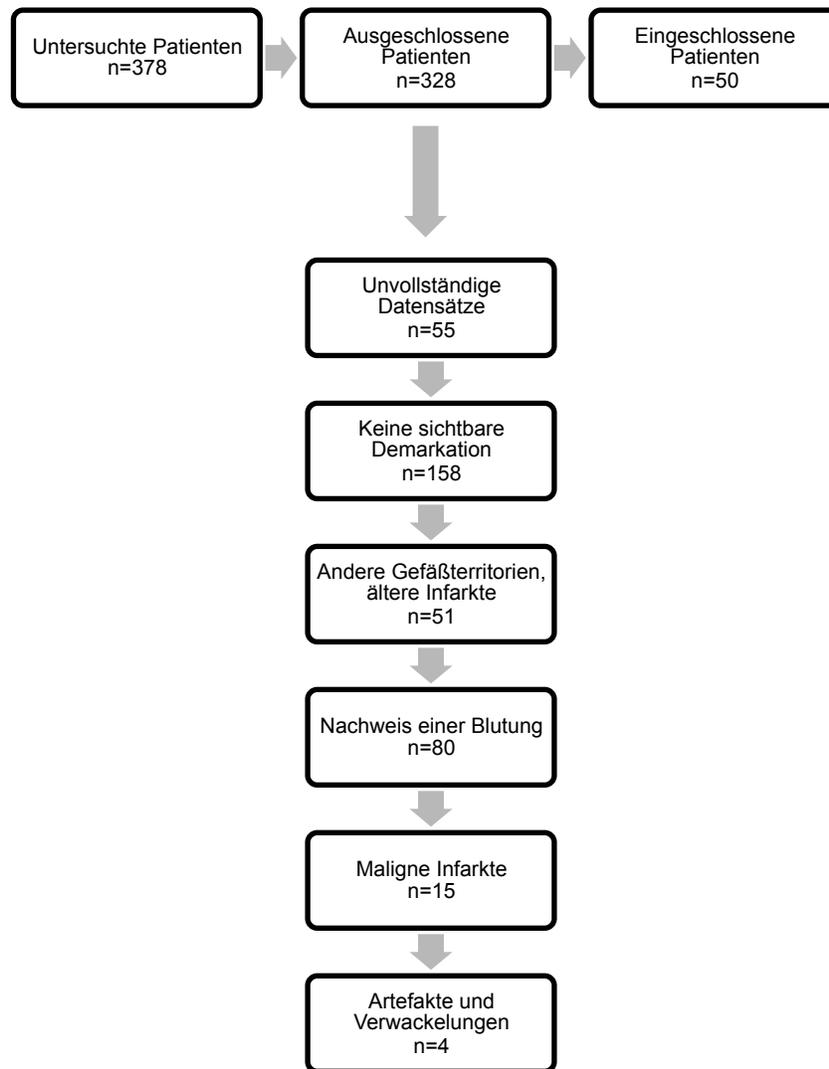
**Tabelle 5:** Ergebnisse der *in vivo*-Studie.

<b>Patientencharakteristik</b>	<b>n=50</b>
<u>Demographie</u>	
Alter, Mittelwert (SD)	65,7 (15,3)
Männer %	57,9
NIHSS bei Aufnahme, Mittelwert (SD)	14,1 (5,3)
<u>Komorbiditäten, n (%)</u>	
Bluthochdruck	25 (50)
Diabetes mellitus	8 (16)
Hyperlipidämie	9 (18)
Vorhofflimmern	19 (38)
Rauchen	8 (16)
Koronare Herzerkrankung	13 (26)
<u>Ätiologie, n (%)</u>	
Atherothrombotisch	5 (10)
Kardioembolisch	26 (52)
Nicht bestimmt	17 (34)
Andere	2 (4)
Onset zu Bildgebung, Mittelwert in Stunden	12:37
Onset zu Bildgebung, Spannweite in Stunden	1:35 - 45:29
Läsionsvolumen, Mittelwert in ml (SD)	190,8 (97,6)
Läsionsvolumen, Median in ml	195,9
Läsionsvolumen, Spanne in ml	38,8-451,5

**Abbildung 18:** Patientencharakteristik

<b>Anwendung der Exklusionskriterien</b>	<b>n</b>
Gesamtzahl untersuchte Patienten	378
Gesamtzahl ausgeschlossene Patienten	328
<u>Grund für Ausschluss:</u>	
Unvollständige Datensätze	55
Unvollständige Basisinformationen	158
Keine sichtbare Demarkation	51
Andere Gefäßterritorien, ältere Infarkte	80
Nachweis einer Blutung	19
Maligne Infarkte	15
Artefakte und Verwackelungen	4

**Abbildung 19a:** Anwendung der Exklusionskriterien



**Abbildung 19b:** Flussdiagramm der Anwendung der Exklusionskriterien

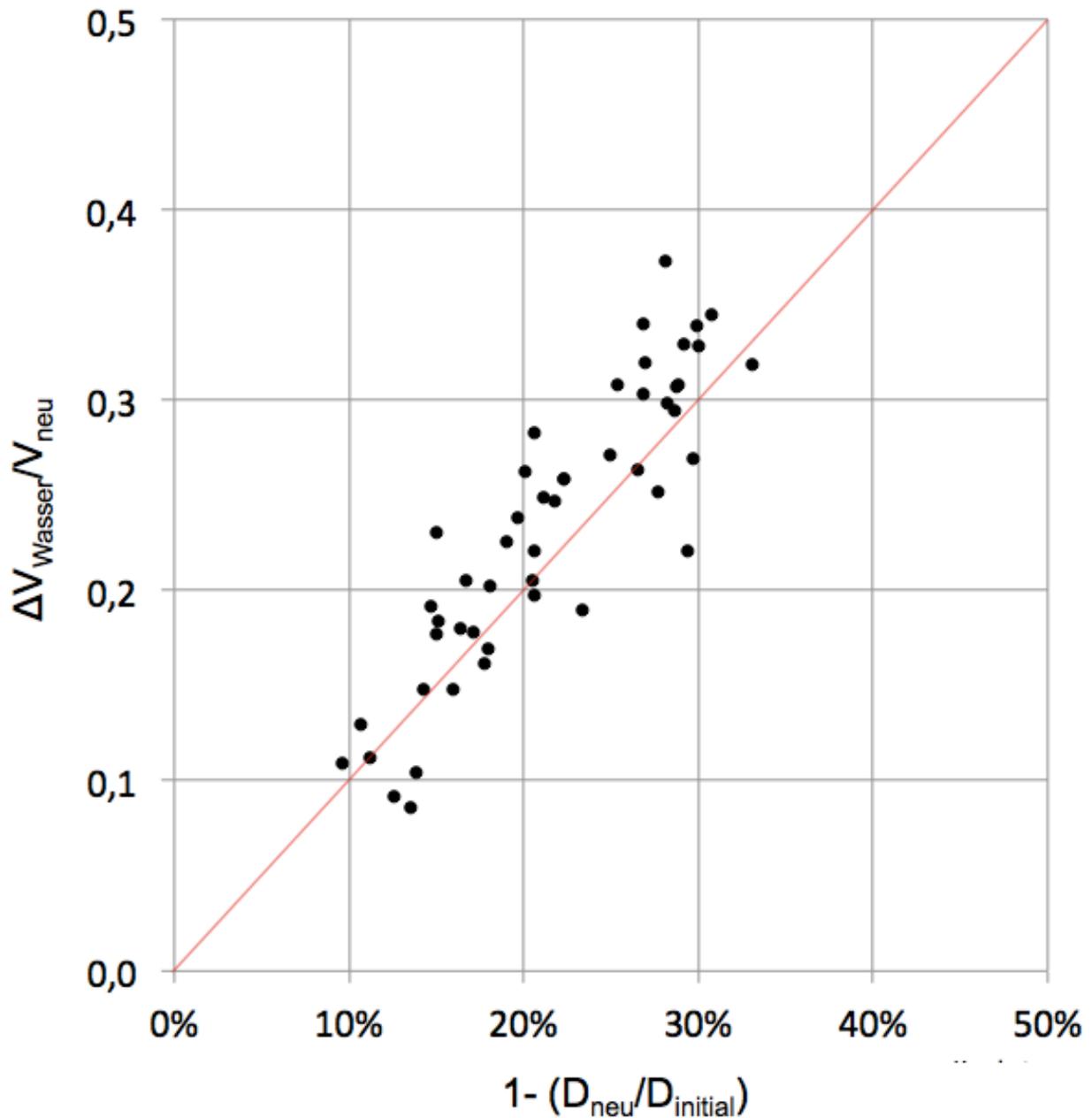
Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der *in vivo*-Messungen aller 50 CT-Datensätze. „ $V_{\text{ischämie}} - V_{\text{norm}}$ “ beschreibt die Differenz der Hemisphärenvolumina. In Relation zum Infarktvolumen ergibt sich daraus der Anteil des eingeströmten Wassers an der Infarktläsion also die Netto-Wasseraufnahme. In der letzten Spalte zeigt sich dazu vergleichend die relative Dichteänderung.

Kasus	Vischämie-Vnorm in mm3	Anteil eingeströmtes Wasser / Infarkt volumen	relative Dichteänderung
		$\Delta V / V_i$	1-D1/D0
1	68104,36	0,30	0,28
2	45283,79	0,25	0,22
3	15085,60	0,18	0,17
4	14045,71	0,09	0,14
5	75295,21	0,32	0,27
6	19108,09	0,23	0,19
7	32366,93	0,16	0,18
8	7360,44	0,19	0,23
9	55821,09	0,21	0,21
10	37700,20	0,18	0,15
11	38544,26	0,27	0,30
12	64189,55	0,26	0,22
13	52402,80	0,31	0,29
14	68283,57	0,31	0,25
15	18281,19	0,11	0,10
16	73567,76	0,19	0,15
17	26705,41	0,15	0,14
18	68842,07	0,23	0,15
19	107414,67	0,24	0,20
20	88003,18	0,22	0,29
21	41505,84	0,26	0,27
22	95409,12	0,34	0,27
23	76133,23	0,30	0,27
24	53588,62	0,26	0,20
25	102638,65	0,37	0,28
26	9585,57	0,10	0,14
27	40481,45	0,20	0,17
28	48728,20	0,18	0,15
29	93864,61	0,25	0,28
30	60137,59	0,18	0,16
31	67345,54	0,25	0,21
32	67808,05	0,34	0,31
33	24133,73	0,20	0,21
34	59891,24	0,28	0,21
35	3682,89	0,09	0,13
36	20487,86	0,27	0,25
37	45737,83	0,34	0,30
38	13676,87	0,31	0,29
39	66568,34	0,32	0,33
40	30899,49	0,33	0,30
41	64189,55	0,26	0,22
42	39587,48	0,20	0,18
43	6330,39	0,11	0,11
44	25939,79	0,15	0,16
45	72203,03	0,33	0,29
46	18764,32	0,17	0,18
47	22200,36	0,29	0,29
48	14212,01	0,13	0,11
49	25375,32	0,22	0,21
50	106712,67	0,41	0,37

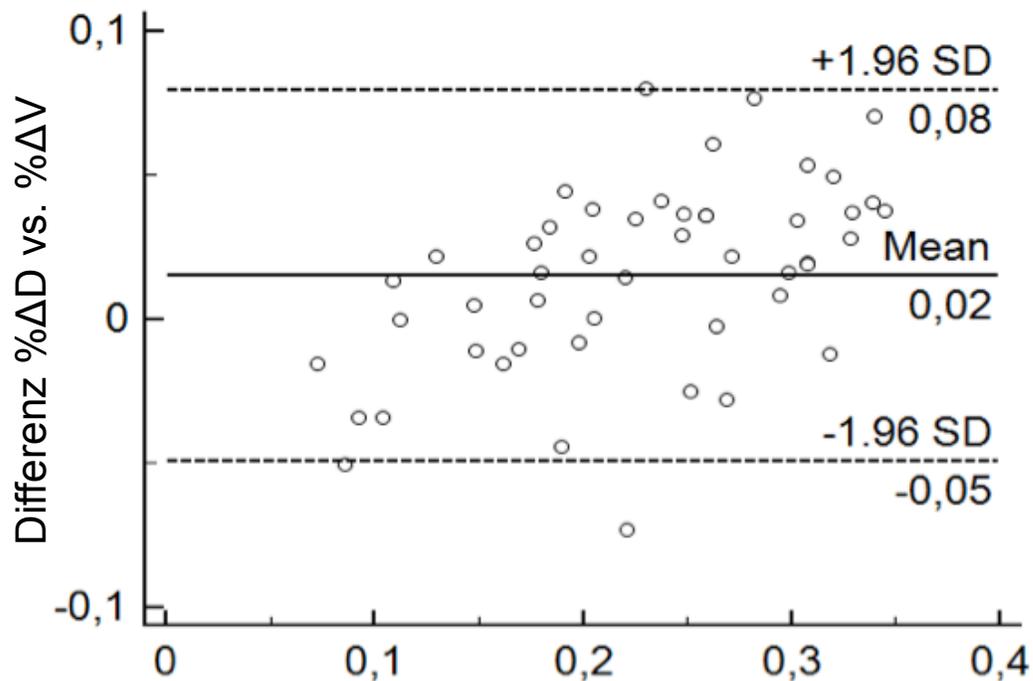
**Tabelle 6:** Ergebnisse der *in vivo*-Studie

Vergleichend aufgetragen ist die Differenz der Hemisphärenvolumina, der volumetrisch berechnete Anteil des eingeströmten Wassers am Infarkt volumen, sowie die relative Dichteänderung.

In Abbildung 20 ist die relative Dichteänderung gegen den Anteil des eingeströmten Wassers am Infarktvolumen dargestellt, um deren Korrelation zu untersuchen und damit die Frage beantworten zu können, ob man anhand der Dichteänderung auf die Netto-Wasseraufnahme einer Infarktläsion schließen kann. Korrespondierend zur Abbildung 17 konnte auch *in vivo* festgestellt werden, dass beide Methoden zur Ermittlung der Wasseraufnahmen signifikant miteinander korrelierten ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,0001$ ). Der Bland-Altman-Plot zeigte signifikante Übereinstimmung zwischen beiden Verfahren (Mittelwert = 0,02) (Abbildung 21).



**Abbildung 20:** Das Verhältnis der Netto-Wasseraufnahme bestimmt durch Volumetrie (Y-Achse) und CT-Dichtemessungen (X-Achse). Beide Verfahren korrelieren signifikant. Die Gleichheitslinie ist in Rot dargestellt ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.0001$ ).



Mittelwerte für  $\% \Delta D$  vs.  $\% \Delta V$

**Abbildung 21:** Bland-Altman-Plot der Ergebnisse der *in vivo*-Studie.

Je größer der errechnete Mittelwert wäre, umso kleiner würde die Übereinstimmung beider getesteter Verfahren sein. Bei einem Mittelwert von 0,02 ( $p=0,0013$ ) kann eine signifikante Übereinstimmung zwischen den überprüften Verfahren zur Bestimmung der Netto-Wasseraufnahme (hier vereinfacht abgekürzt:  $\% \Delta D$  für Densitometrie und  $\% \Delta V$  für Volumetrie) festgestellt werden. Die Y-Achse zeigt die jeweilige Differenz beider Verfahren, aufgetragen gegen die entsprechenden Mittelwerte (X-Achse).

## Diskussion

Ziel dieser Studie war es ein adjustiertes theoretisches Verhältnis zwischen dem ischämischen Ödem und der CT-Dichte zu belegen, um daraus einen neuen Ansatz zur Darstellung der Wasseraufnahme in Infarktläsionen zu entwickeln. Sowohl in den *in vitro*- als auch in den *in vivo*-Versuchen konnte gezeigt werden, dass die relative Dichteminderung signifikant mit der volumetrisch ermittelten Netto-Wasseraufnahme, also dem Anteil des eingeströmten Wassers am Infarktvolumen, korreliert. Es ist daher möglich, durch Bestimmung der Dichteminderung auf die Netto-Wasseraufnahme einer Infarktläsion zu schließen.

### ***In vitro*-Studie**

Die experimentelle *in vitro*-Studie konnte bestätigen, dass das Produkt aus dem Volumen und seiner Dichte konstant ist und unabhängig von der Menge hinzugefügten Wassers auch konstant bleibt. So konnte das Prinzip der theoretisch hergeleiteten Gleichung bestätigt werden.

Unsere erste Hypothese lautete, dass bei steigendem Wasseranteil die Dichtewerte nicht linear sinken, sondern sich asymptotisch dem Dichtewert von Wasser (0 HU) nähern. Dieser Zusammenhang konnte in der *in vitro*-Verdünnungsreihe demonstriert werden. Der Abfall der absoluten Dichtewerte zeigte ein negativ asymptotisches Wachstumsverhalten und näherte sich bei zunehmender Verdünnung mit destilliertem Wasser einem theoretischen Wassergehalt von 100 % mit der Dichte 0 HU (siehe Abbildung 16). Dies bestätigte unsere Hypothese vom Zusammenhang von Dichte- und Volumenänderung.

Als zweites stellten wir die Hypothese auf, dass die absolute Wasseraufnahme pro Volumen der Infarktläsion im CT durch die relative Dichtemessung quantitativ erfasst werden kann. *In vitro* sollte zunächst das Verhältnis des hinzugefügten Wassers mit den relativen Dichteänderungen verglichen werden, um die Frage zu beantworten, ob diese korrelieren und ob anhand der Dichteänderung auf die Wasseraufnahme geschlossen werden kann. In der *in vitro* Messreihe ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Wasseraufnahme pro Volumen und Dichteminderung, sodass diese Fragestellung anschließend *in vivo* überprüft werden konnte.

### ***In vivo*-Studie**

Wir untersuchten 50 CT-Datensätze von Schlaganfallpatienten indem wir zunächst die relative Dichteänderung der Infarktläsion im Vergleich zum Ausgangszustand errechneten und haben anschließend, zur Validierung der Methode, volumetrische Messungen zur Bestimmung der Netto-Wasseraufnahme der Infarktläsion durchgeführt. Zusammengefasst zeigten auch die Ergebnisse unserer *in vivo*-Messungen eine signifikante Korrelation von Volumetrie und Densitometrie. Es ist also möglich, durch Bestimmung der Dichteänderung auf die Wasseraufnahme der Infarktläsion zu schließen (siehe Abbildung 20). Somit konnte die zweite Hypothese *in vivo* bestätigt werden.

Diese Erkenntnis wurde im Bland-Altman-Diagramm unterstützt. Es zeigte sich, dass lediglich ein Kasus außerhalb von  $\pm 1,96$  Standardabweichungen liegt, bei einem Mittelwert von 0,02. Es lässt sich daher resümieren, dass die Bestimmung der relativen Dichteänderung mit guter Präzision die Netto-Wasseraufnahme im Infarktödem quantitativ erfasst (siehe Abbildung 21).

Die Ergebnisse der Volumetrie zeigten einen Mittelwert der Netto-Wasseraufnahme von 23 % und lagen damit ca. 1,5 % über dem mittleren Ergebnis der CT-Dichtemessungen. Es besteht die Möglichkeit, dass dies durch einen systematischen Fehler bei der Auswertung ausgelöst wurde, ebenso denkbar ist, dass das volumetrische Verfahren den wahren Wert der Wasseraufnahme überschätzt.

Grund dafür ist vermutlich im Thresholding der CSF mittels des Programms Analyze 11.0 begründet. Bei Anwendung der volumetrischen Verfahren zeigte sich während des Thresholdings der ischämischen Hemisphäre, dass die CSF nicht immer voll erfasst wurde, eine Anpassung des Thresholds zur Optimierung führte aber bei einigen Fällen zur Miteinbeziehung von Voxel des benachbarten Infarktolumens in das Volumen der CSF. Folglich war die Differenz der Hemisphärenvolumina kleiner und somit letztlich der prozentuale Volumenanstieg zu groß.

Die Bedeutung dieser Abweichung ist jedoch nicht als hoch einzuschätzen. Die Differenz von 1,5 % würde umgerechnet, bei einer hypothetischen Dichte des Parenchyms von 30 HU, einer absoluten Dichtedifferenz von 0,45 HU entsprechen (2).

So kann festgehalten werden, dass diese neue CT- basierte Methode zur Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme sowohl als Grundlage zu weiteren präklinischen Fragestellungen als auch im klinischen Alltag als neues prognostisches Kriterium in der Bewertung akuter Schlaganfälle genutzt werden könnte.

## **Problematik der publizierten Korrelationen zwischen Wassergehalt und CT-Dichte**

In der Vergangenheit gab es bereits einige Ansätze, das ischämische Ödem zu quantifizieren. So haben vorherige Arbeiten versucht, den Wassergehalt im CT mit der Dichteabnahme in Folge einer Ischämie zu korrelieren (2-4, 56, 57).

Dzialowski et al. konnten zeigen, dass die Minderung der CT-Dichte signifikant mit der Erhöhung des Wassergehaltes korreliert. Untersucht wurden Ratten mit experimentellen Verschluss der A. cerebri media, an denen die Dichte im CT gemessen wurde und anschließend, nach Entnahme des Gehirns, der Wassergehalt histologisch bestimmt wurde. In der Studie wurde geschlussfolgert, dass eine Reduktion der Dichte des infarzierten Gewebes mit einer absoluten Dichteabnahme von 1,8 HU korreliert (3).

Kucinski et al. beschrieben hingegen, dass diese Korrelation eher 1,3 HU Dichteminderung je Prozent erhöhten Wassergehalt entsprechen würde. In dieser Studie ist die Dichtemessung an CT-Bildmaterial von Patienten mit akutem Schlaganfall in einem Zeitfenster von bis zu sechs Stunden erfolgt (4).

Eine lineare Korrelation zwischen der Änderung des Wassergehaltes und der Dichte mag für eine jeweilig beschränkte Spanne an HU-Werten korrekt sein, dennoch ist sie nicht präzise, wie in Schema 1 dargestellt worden ist. Ein hypothetisches Hirnparenchym mit einem Wassergehalt von 100% würde unter Anwendung des linearen Koeffizienten der zitierten Referenzen negative Dichtewerte aufweisen, was nicht möglich ist, da reines Wasser im CT die Dichte 0 HU aufweist. Die absolute Abnahme der Gewebedichte reflektiert daher nicht präzise die Änderung des Wassergehaltes, auch weil diese variiert, je nach unterschiedlichem prä-ischämischen Wassergehalt und der Dichte in grauer und weißer Substanz (4, 8). Stattdessen repräsentiert eine relative Änderung der Gewebedichte die prozentuelle Erhöhung des Wassergehaltes präziser, wie in unserer Studie gezeigt werden konnte (siehe Tabelle 6 und Abbildung 20).

### **Unterschiede zwischen volumetrischer Segmentierung und Messung der relativen Dichteänderung**

Eine alleinige volumetrische Segmentierung zur Bestimmung der Wasseraufnahme in Infarkten würde sich theoretisch eignen, allerdings wurde im Rahmen der Durchführung unserer Studie deutlich, dass die volumetrischen Messverfahren deutlich zeitaufwändiger sind und intensiver manueller Bearbeitung des akquirierten Materials erfordern. Außerdem ist die Volumetrie von frühen, schwach hypodensen und im Randbereich nicht klar definierten Infarktläsionen relativ ungenau. Praktisch-klinisch angewandt als bildbasierter Biomarker für die Bestimmung der Wasseraufnahme wäre sie daher ungeeignet.

Dichtemessungen hingegen sind vergleichsweise einfach, können mit Hilfe von semi-automatischen ROI's durchgeführt werden und liefern eine gute Präzision zur Messung der Wasseraufnahme.

## **Potenzielle Anwendungsmöglichkeiten und klinische Relevanz**

Theoretisch wäre es möglich, selbst bei Patienten mit akutem Schlaganfall, die Netto-Wasseraufnahme zügig zu bestimmen. Daraus ergeben sich viele Anwendungsmöglichkeiten, die künftige Studien untersuchen könnten.

Im ischämischen Gehirn steht der sich erhöhende Wassergehalt in direkter Beziehung zur fallenden Dichte des ödematösen Gewebes über die Zeit. Zukünftige Studien könnten die Korrelation zwischen Netto-Wasseraufnahme und der Zeit des Onsets (Zeitpunkt der den Beginn des Schlaganfalls repräsentiert) zur Abschätzung des Läsionsalters ermitteln.

Eine Studie aus dem Jahr 2004 konnte einen derartigen Zusammenhang für die MRT feststellen. In Ratten wurde dabei die A. cerebri media permanent verschlossen, um einen Schlaganfall zu simulieren.

Anschließend wurde nach 6 und 24 Stunden die Änderung des Wassergehaltes mittels eines MRT-basierten Verfahrens errechnet und mittels eines histologischen Verfahrens kontrolliert. Es wurde festgestellt, dass dieser nach 6 Stunden um 20,3 % und nach 24 Stunden um 29,6 % gestiegen sei (57).

Ein CT-basierter Ansatz, der in der Lage wäre das Läsionsalter zu bestimmen ist bis dato nicht etabliert und könnte von hoher klinischer Relevanz sein, da nach wie vor die Mehrheit der Patienten mit akutem Schlaganfall aufgrund seiner sehr guten Verfügbarkeit und Schnelligkeit mittels Computertomographie untersucht wird (10, 35, 75).

Im Gegensatz zum Kernspinsignal (MRT) ist die CT-Dichte intrinsisch quantitativ und durch Kalibrierung des Dichtekoeffizienten von Wasser in allen Scannern standardisiert, sodass CT-basierte Messungen eine bessere Vergleichbarkeit aufzeigen können (5). Die Bestimmung des Läsionsalters wäre für zwei bestimmte Patientengruppen von ganz besonderer Bedeutung.

Von circa 150.000 Schlaganfällen, die sich jährlich in Deutschland mit steigender Tendenz ereignen, ist bei etwa 20 % dieser Patienten der Beginn dieses Ereignisses (Onset) im Schlaf und wird so zu den sogenannten Wake-up Strokes gezählt– die Symptome werden also erst nach dem Erwachen bemerkt (75-77). Das ergibt eine relevante Gruppe für den klinischen Alltag, bei denen derzeit eine Thrombolyse nicht infrage kommt, obwohl sie gegebenenfalls davon profitieren würde. Schließlich muss sich der behandelnde Arzt nach dem Zeitpunkt richten, zu dem zuletzt eine sichere Symptombefreiung herrschte; in der Regel vor dem Schlafengehen, also meistens bereits viele Stunden vorher. Dabei existiert mit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA eine effektive Therapie zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls, jedoch erwiesenermaßen nur in den ersten 4,5 Stunden nach Onset (25, 76).

Bereits durchgeführte Bildgebungsstudien bei Patienten mit Wake-up Stroke, legen nahe, dass es einen relevanten Anteil von Patienten gibt, dessen Ischämie erst kurz vor Erwachen eingesetzt hat, die also bei Vorstellung in der Notaufnahme noch durchaus im Zeitfenster einer Thrombolyse liegen würden (76, 77).

Die Entwicklung neuer Biomarker, die zur verbesserten Triage von Wake-up Stroke Patienten beitragen würde mit dem Ziel, zusätzlichen Patienten eine Therapie zu ermöglichen, hätte eine herausragende Bedeutung (76, 77).

Neben den Wake-up Strokes gibt es eine weitere, besonders vital bedrohte, Patientengruppe. Bis zu 10 % aller Schlaganfälle und circa 30 % aller Schlaganfälle mit proximalem Verschluss der A. cerebri media entwickeln einen sogenannten „malignen Infarkt“. Dies ist ein besonders großflächiger Infarkt (>50 % des Mediaterritoriums), der aufgrund raumfordernder Effekte eine akute Lebensgefahr darstellt (60, 78, 79).

Trotz Ausschöpfung der therapeutischen Optionen liegt die Mortalität zwischen 40 % und 80% (80). Daher ist die möglichst frühe Stratifikation von Patienten mit diesem potenziell fatalen Verlauf hoch relevant. Es gibt bereits Prädiktionsfaktoren, insbesondere die Infarktgröße, oder ein Läsionsvolumen in der DWI-Sequenz von >145 ml innerhalb der ersten 14 Stunden, die auf einen solchen Verlauf hindeuten können (79, 81).

Künftige Studien könnten untersuchen, ob sich die Netto-Wasseraufnahme als ein neuer CT-basierter Biomarker eignet, der in der Lage wäre einen möglichen malignen Verlauf vorherzusagen. Es ist vorstellbar, dass ein maligner Infarkt bereits in der Frühphase eine erhöhte Netto-Wasseraufnahme zeigt und sich von „nicht-malignen“ Infarkten abgrenzen ließe. Das könnte wiederum frühzeitig bei der Einleitung einer intensivierten Therapie helfen, zum Beispiel die Vorbereitung einer chirurgischen Dekompression.

Ferner könnte auch ermittelt werden, wie hoch die maximale Wasseraufnahme maligner Infarktläsionen ist und in welchem Zeitraum sich dieser Prozess abspielt. Diese Informationen könnten dazu beitragen, den klinischen Verlauf besser vorherzusagen.

Ein weiterer Aspekt mit hoher klinischer Relevanz, der auch durch vorherige Arbeiten diskutiert wurde, ist die frühe Abschätzung des irreversibel geschädigten Gewebes. Das ist insbesondere bedeutsam, wenn Entscheidungen bezüglich einer Therapie zur Reperfusion getroffen werden müssen (2). Die Autoren einer früheren Studie argumentierten, dass die Region eines Hirngewebes, in der eine Dichteminderung von mindestens 4 HU gemessen wurde, durchweg irreversibel infarzierte (2).

Eine Dichteminderung von kleiner 4 HU sei jedoch nicht durch das menschliche Auge zu sehen, sodass geschlussfolgert wurde, dass jede sichtbare Dichteminderung, irreversibel geschädigtes Gewebe repräsentieren würde (2).

Die Bestimmung der Netto-Wasseraufnahme via relativer Dichtemessungen könnte hier in der Lage sein, präzisere und objektivere Informationen zu liefern. Von 50 eingeschlossenen Patienten zeigten sechs Patienten in unserer Studie eine absolute Dichteminderung von unter 5 HU.

Rein visuelle Abschätzungen der Dichteminderung sind unpräzise und oft subjektiv, sodass an dieser Stelle Messungen der relativen CT-Dichteabnahme wertvolle Informationen zum ischämischen Ödem beitragen können.

Weiterführende Studien sollten untersuchen, ob sich ein Grenzwert der Netto-Wasseraufnahme bestimmen ließe, der beschreibt, oberhalb welcher Schwelle ein Gewebe irreversibel infarziert.

Nicht nur für diagnostische Verfahren ist die Anwendung dieser Methode denkbar, sondern auch um die Auswirkungen einer Therapie beim Schlaganfall vergleichend zu betrachten. Die CT-basierte Messung der Netto-Wasseraufnahme kann an verschiedenen Endpunkten erfolgen und entsprechend verglichen werden, zum Beispiel im Rahmen der initialen Bildgebung, unmittelbar nach Therapie, sowie nach Follow-Up-Kontrolle. Künftige Studien könnten den Therapieeffekt auf die Entwicklung des ischämischen Ödems somit direkt vergleichen.

## **Limitationen**

Die Limitationen unserer Studie sind zum einen die relativ geringe Zahl der Patienten, aufgrund von strengen Inklusions- und Exklusionskriterien, sowie die eingeschränkte Sensitivität von CT-Dichtemessungen. Ferner sollte auch beachtet werden, dass die Ödemformation einer gewissen interindividuellen Variabilität unterliegt, da es eine Reihe an beeinflussenden Faktoren gibt, z.B. die Aquaporin-4-Expression, oder gar der Vitamin-D-Spiegel im Serum (1, 52, 82-85).

In dieser Studie wurden ausschließlich Infarkte eingeschlossen, die eine im CT nachvollziehbare Hypodensität aufwiesen, unabhängig vom dokumentierten Zeitfenster. In hyperakuten Schlaganfällen ist es oft schwierig, geeignete ROI's für die Dichtemessungen zu definieren, da zum Teil noch gar keine, für das menschliche Auge sichtbare, Dichteminderung vorliegt.

An dieser Stelle könnte der Einsatz der CT-Perfusion hilfreich sein, da bei unauffälligem Nativ-CT hier bereits regionale Perfusionsdefizite zu detektieren sein könnten. Anschließend könnte die Messung der Dichte im Nativ-CT in einer ROI erfolgen, die durch eine CTP-Maske zuvor definiert wurde.

## **Fazit und Schlussfolgerung**

Die Validierung von neuen Biomarkern des ischämischen Ödems bleibt eine Herausforderung und hat eine hohe klinische Relevanz. Das wurde an vier Beispielen verdeutlicht, die künftig untersucht werden könnten: die Abschätzung des Läsionsalters in Wake-Up Strokes, die Stratifikation von potenziellen malignen Infarkten, die Bestimmung des irreversibel geschädigten Gewebes und der Vergleich von Therapieeffekten auf den Wassergehalt.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass das Volumen der Netto-Wasseraufnahme in Infarktläsionen durch Messungen der relativen CT-Dichte ermittelt werden kann. Die *in vitro*- und *in vivo*-Studien konnten zeigen, dass die Bestimmung der relativen Dichteminderung im CT präzise sind und praktisch deutlich schneller, simpler und objektiver durchführbar sind als volumetrische Messungen der Wasseraufnahme.

Die quantitative CT-basierte Messung der Wasseraufnahme kann als Biomarker für eine Reihe an aufbauenden Fragestellungen genutzt werden. Zukünftig könnte dieser Biomarker weiterentwickelt werden, sodass er im klinischen Alltag nutzbar wäre und unmittelbar Informationen zur Netto-Wasseraufnahme vorliegen würden, gegebenenfalls unter Nutzung von CTP-Masken in der Akutsituation bei hyperakuten Schlaganfällen und Wake-up Strokes.

Die Netto-Wasseraufnahme sollte daher insbesondere weiterführend im Verhältnis zum Läsionsalter untersucht werden. Die Abschätzung des Läsionsalters würde eine hohe Bedeutung haben und könnte helfen, geeigneten Wake-up Stroke Patienten einer Therapie zuzuführen, die derzeit noch keine Therapie erhalten können (43, 86-88).

# Zusammenfassung

## Ein neues Verfahren zur quantitativen CT-basierten Messung der Wasseraufnahme ischämischer Läsionen: Verhältnis von Dichte und direkter Volumetrie

### Fragestellung:

In Infarktläsionen korreliert die abnehmende Dichte in der Computertomographie (CT) mit dem Anstieg des prozentualen Wassergehaltes infolge des ischämischen Ödems. Dabei wurde diese Korrelation in früheren Arbeiten meist als linear beschrieben. Da sich die Dichte im CT jedoch nicht absolut mit Erhöhung des Wassergehaltes ändert, sondern relativ zum Ausgangswert, war unser Ziel ein korrigiertes, theoretisches Verhältnis vom ischämischen Ödem und CT-Dichte zu beschreiben und *in vitro* zu belegen. Darauf aufbauend sollte überprüft werden, ob sich *in vivo* durch die prozentuale Dichteminderung auf die Netto-Wasseraufnahme einer Infarktläsion schließen lässt zur Entwicklung eines neuen Biomarkers der Bildgebung im akuten Schlaganfall.

### Methoden:

Wir entwickelten eine theoretische Rationale zur Errechnung der Netto-Wasseraufnahme in Infarktläsionen basierend auf einem densitometrischen Verfahren. Die Präzision dieser Rationale wurde *in vitro* in einem Verdünnungsexperiment getestet, indem zu einer Ausgangslösung mit definierter Dichte und Volumen, kontinuierlich destilliertes Wasser hinzu pipettiert wurde. Im CT wurde dabei nach jedem Verdünnungsschritt die Dichte gemessen. Ziel war dabei, den Zusammenhang zwischen relativer Dichteänderung und Volumenanstieg zu ermitteln. Anschließend wurde, in einer multizentrischen, retrospektiven Studie an den CT-Datensätzen von 50 Schlaganfallpatienten, *in vivo* die Netto-Wasseraufnahme in die Infarktläsion mittels Densitometrie bestimmt und zur Validierung mit einem volumetrischen Verfahren korreliert.

### Ergebnisse:

Die Korrelation von errechneter relativer Dichteminderung und dem Anteil des hinzugefügten Wassers in der *in vitro*-Studie war signifikant ( $r = 0.995$ ,  $p < 0.0001$ ). Die mittlere Netto-Wasseraufnahme der Infarktläsion in der *in vivo*-Studie, ermittelt durch Volumetrie, betrug 45,9 ml ( $\pm 27,9$  ml), was einem mittleren prozentualen Anstieg des Wassergehaltes von 23 % ( $\pm 7,8$  %) entspricht. Die relativen Dichtemessungen zeigten eine mittlere prozentuale Dichteabnahme von 21,5 % ( $\pm 6,7$  %). Die Korrelation beider Verfahren zur Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme war signifikant ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.0001$ ). Der Bland-Altman Plot zeigte eine signifikante Übereinstimmung (Mittelwert: 0,02).

### Schlussfolgerung:

Das Volumen der Netto-Wasseraufnahme in Infarktläsionen kann durch relative CT-Dichtemessungen bestimmt werden. Die voxelweise Bildgebung der Wasseraufnahme eignet sich als pathophysiologischer Biomarker des ischämischen Schlaganfalls.

# Anhang

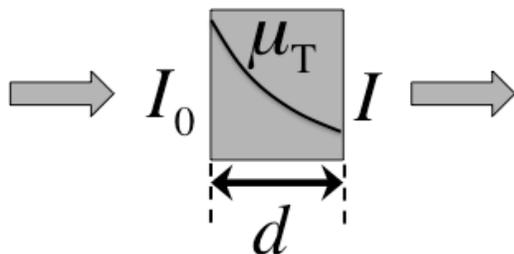
## Theoretische Herleitung

Die CT-Dichte (D) eines Gewebes T (Tissue) mit dem Dichtekoeffizienten  $\mu_T$  ist kalibriert zum Dichtekoeffizienten von Wasser  $\mu_{H_2O}$ , sodass pures Wasser einer Dichte von 0 HU entspricht. Somit ist das Prinzip der ersten Gleichung leicht nachvollziehbar, beachtet man, dass durch kontinuierliches Hinzufügen von Wasser zu einem Volumen, sich der mittlere CT-Wert 0 HU annähern wird.

Die erste Gleichung kann ferner abgeleitet werden aus der Beziehung zwischen einkommender Strahlung  $I_0$ , die abgeschwächt wird in einem Voxel mit der Weite  $d$  und dem linearen Dichtekoeffizienten  $\mu_T$  und resultierender Intensität  $I$  (Gleichung a und b) (5).

Gleichung a: 
$$D = \frac{(\mu_T - \mu_{\text{water}})}{\mu_{\text{water}}} \cdot 1000 \text{ HU}$$

Gleichung b: 
$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_T \cdot d}$$



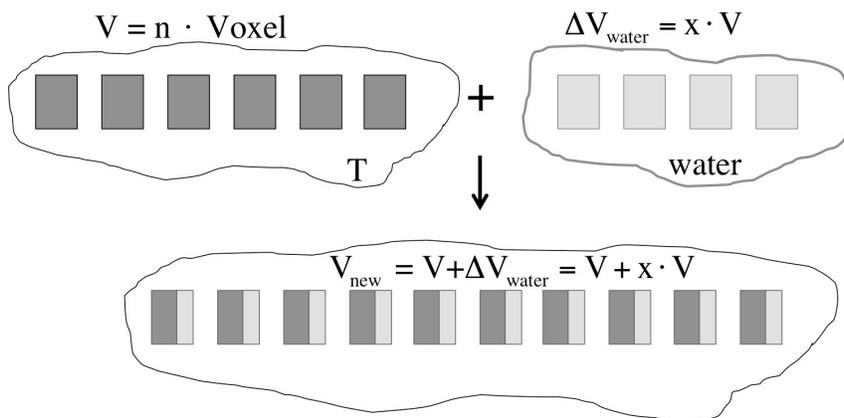
**Abbildung 22:** Die Intensität der einkommenden Strahlung  $I_0$  wird abgeschwächt durch einen Voxel der Weite  $d$  mit resultierender Intensität  $I$ , die den Voxel verlässt. Das Ausmaß der Intensitätsabschwächung ist vom linearen Dichtekoeffizienten des Gewebes  $\mu_T$  abhängig (Gleichung c).

Gleichung c: 
$$\Rightarrow \mu_T = \frac{1}{d} \cdot \ln \frac{I_0}{I}$$

Wenn das Volumen  $V$  eines Körpers  $T$ , der aus  $n$  Voxeln besteht, erhöht wird durch Hinzufügen von Wasser mit dem Volumen  $V_{H_2O}$  (Abbildung 23), dann ist die proportionale Menge der Netto-Wasseraufnahme von Wasser definiert durch  $x$  (Gleichung d).

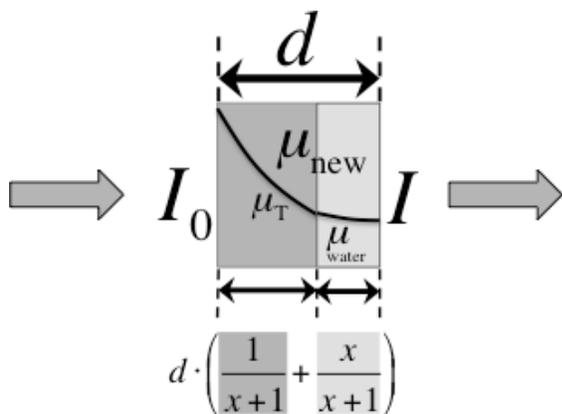
Gleichung d: 
$$x = \frac{\Delta V_{\text{water}}}{V} \quad (\times 100 \text{ für prozentualen Wert})$$

Hierbei beschreibt  $\Delta V_{\text{water}}$  das Volumen des hinzugefügten Wassers,  $V$  das Ausgangsvolumen und  $x$  die prozentuale Menge der Netto-Wasseraufnahme.



**Abbildung 23:** gleichmäßig verteilte Wasseraufnahme in einen Körper mit dem Volumen  $V$  vergrößert das Volumen und Anzahl der Voxel. Der Anteil des hinzugefügten Wassers innerhalb eines jeden Voxels ist definiert durch  $x$ .

Für den vergrößerten Körper mit dem Volumen  $V_{\text{new}}$  gilt, dass  $x$  Prozent des Volumens eines jeden Voxel mit  $\mu_T$  ersetzt wird durch Wasser mit  $\mu_{H_2O}$  (Abbildung 24). Die Abschwächung der einkommenden Strahlung  $I_0$  durch  $d$  steht nun in Beziehung zum Dichtekoeffizienten  $\mu_{\text{new}}$ , der als Kombination von  $\mu_T$  und  $\mu_{\text{water}}$  ausgedrückt werden kann, in Abhängigkeit von  $x$ .



**Abbildung 24:** Der Anteil des hinzugefügten Wassers innerhalb des Voxels ändert den Dichtekoeffizienten zu  $\mu_{\text{new}}$ , der eine Kombination aus  $\mu_T$  und  $\mu_{\text{water}}$  ist, in Abhängigkeit von  $x$ .

Der resultierende neue Dichtekoeffizient  $\mu_{\text{new}}$  pro Voxel (Abbildung 24) mit der Weite  $d$  korrespondiert mit einer verringerten CT-Zahl ( $D_{\text{new}}$ ) pro Voxel (Gleichung e bis g).

Gleichung e: 
$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_T \cdot d \cdot \left(\frac{1}{x+1}\right) - \mu_{\text{water}} \cdot d \cdot \left(\frac{x}{x+1}\right)}$$

nach Kalender, Khadivi et al., 2006 (5)

Gleichung f: 
$$\Rightarrow \mu_{\text{new}} = \mu_T \cdot \left(\frac{1}{x+1}\right) + \mu_{\text{water}} \cdot \left(\frac{x}{x+1}\right) = \frac{1}{d} \cdot \ln \frac{I_0}{I}$$

Daraus abgeleitet ist Gleichung g:

$$D_{\text{new}} = \frac{(\mu_{\text{new}} - \mu_{\text{water}})}{\mu_{\text{water}}} \cdot 1000 \text{ HU} = \frac{\left(\mu_T \cdot \left(\frac{1}{x+1}\right) + \mu_{\text{water}} \cdot \left(\frac{x}{x+1}\right) - \mu_{\text{water}}\right)}{\mu_{\text{water}}} \cdot 1000 \text{ HU} = D \cdot \left(\frac{1}{x+1}\right)$$

$D_{new}$  berechnet durch den veränderten Dichtekoeffizienten  $\mu_{new}$  in Gleichung g entspricht dem Prinzip der 1. Gleichung, also:

Gleichung h:

$$D_{new} = D \cdot \left( \frac{1}{\frac{\Delta V_{water}}{V} + 1} \right) = D \cdot \left( \frac{1}{x + 1} \right)$$

Die Netto-Wasseraufnahme in ein definiertes Volumen (Experimentell oder in ein Volumen Gehirnparenchym in der *in vivo*-Studie) kann durch die Messung der relativen Dichteänderung definiert werden.

Vereinfacht in Bezug auf Gleichung 2 (Methoden) entspricht  $D_{new}$  hierbei  $D_1$ , also der Dichte des ischämischen Gewebes.  $D$  ist die Ausgangsdichte  $D_0$ , also die Dichte des prä-ischämischen Zustands des Gewebes.

Gleichung i:

$$\text{Netto-Wasseraufnahme pro Volumen} = \frac{V_{H2O}}{V_{new}} = 1 - \frac{D_{new}}{D}$$

## Literaturverzeichnis

1. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatric nephrology*. 2007;22(6):778-84.
2. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, Von Kummer R. Brain Tissue Water Uptake after Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed with CT. *Journal of Neuroimaging*. 2004;14(1):42-8.
3. Dzialowski I, Klotz E, Goericke S, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Ischemic brain tissue water content: CT monitoring during middle cerebral artery occlusion and reperfusion in rats. *Radiology*. 2007;243(3):720-6.
4. Kucinski T, Majumder A, Knab R, Naumann D, Fiehler J, Vaterlein O, et al. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. 2004;46(9):716-22.
5. Kalender W. KKO. *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*, 2nd edition. *Medical Physics - MED PHYS*. 2006;33(8).
6. Brooks RA. A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning. *J Comput Assist Tomogr*. 1977;1(4):S. 487-93.
7. Buzug TM. *Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. Springer, editor. Berlin/Heidelberg /New York: Springer; 2002. 1 p.
8. Kucinski T, Vaterlein O, Glauche V, Fiehler J, Klotz E, Eckert B, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(7):1786-91.
9. Linn J, al e. *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Heidelberg: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011; 2011.
10. Masuhr K, Masuhr F., Neumann, M. *Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2013.
11. Hermann DM, Steiner T, Diener HC. : *Ischämischer Schlaganfall. Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz: Thieme-Verlag, 1. Auflage, Juni 2010. ISBN 978-3-13-146111-7; 2010. p. S. 191.*
12. *Todesursachenstatistik 2013*  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>, am 06.01.2016, Statistisches Bundesamt; 2013.
13. Masuhr KF, Neumann M. *Duale Reihe - Neurologie*. Stuttgart: Thieme; 2005.

14. S. B, Jedynak CP. Revista de neurologia. 1972, Apr;126(4):257-66
15. Weisberg LA. Diagnostic classification of stroke, especially Lacunes. Stroke. 1988;19(9):1071-3.
16. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337(8756):1521-6.
17. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
18. Yang N, Zhang B, Gao C. The baseline NIHSS score in female and male patients and short-time outcome: a study in young ischemic stroke. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2014;37(4):565-70.
19. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009;40(6):2276-93.
20. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. American heart journal. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
21. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233-41.
22. Wolff S. NK. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte: Klassifikationsmöglichkeiten ischämischer Schlaganfälle. Psychiatrie und Neurologie 2010;3/2010.
23. Diener HC WC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
24. Barrett KM MJ, Gross RG, Mink JW, Antonios N, Silliman S. Neurology in Practice - Stroke - Treatment of Acute Ischemic Stroke. In: Sons JW, editor. Neurology in Practice - Stroke. 1. 1 ed. Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2013. p. 78-102.
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2008;359(13):1317-29.

26. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996;347(8999):422-5.
27. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
28. Broderick JP, Berkhemer OA, Palesch YY, Dippel DW, Foster LD, Roos YB, et al. Endovascular Therapy Is Effective and Safe for Patients With Severe Ischemic Stroke: Pooled Analysis of Interventional Management of Stroke III and Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Data. *Stroke*. 2015;46(12):3416-22.
29. Doerfler A, Forsting M, Reith W, Staff C, Heiland S, Schabitz WR, et al. Decompressive craniectomy in a rat model of "malignant" cerebral hemispheric stroke: experimental support for an aggressive therapeutic approach. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(5):853-9.
30. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29(9):1888-93.
31. Huttner HB, Juttler E, Schwab S. Hemicraniectomy for middle cerebral artery infarction. *Current neurology and neuroscience reports*. 2008;8(6):526-33.
32. Thomalla G, Audebert H.J., K. Berger, J. B. Fiebach, J. Fiehler, M. Kaps, T. Neumann-Haefelin, P. D. Schellinger, M. Siebler, J. Sobesky, A. Villringer, O. W. Witte, J. Röther. Imaging in Stroke ± An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Akt Neurol*. 2009;36:354-67.
33. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. *Vaskuläre Erkrankungen*. 2011:90-7.
34. Neurologie LfDuTid. Leitlinie Ischämischer Schlaganfall: Akuttherapie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
35. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. *Vaskuläre Erkrankungen*. 2011:77-192.
36. Frolich AM, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Knauth M, Schramm P. Angiographic reconstructions from whole-brain perfusion CT for the detection of large vessel occlusion in acute stroke. *Stroke*. 2012;43(1):97-102.
37. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006;37(4):979-85.

38. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502-6.
39. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(1):63-74.
40. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2206-10.
41. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66(2):165-71.
42. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. 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*. 2011;10(11):978-86.
43. Rimmele D, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol*. 2014;5:35(doi: 10.3389/fneur.2014.00035).
44. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology*. 2009;24:257-65.
45. Ito U, Ohno K, Nakamura R, Suganuma F, Inaba Y. Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke*. 1979;10(5):542-7.
46. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):258-68.
47. Rash JE, Yasumura T. Direct immunogold labeling of connexins and aquaporin-4 in freeze-fracture replicas of liver, brain, and spinal cord: factors limiting quantitative analysis. *Cell and tissue research*. 1999;296(2):307-21.
48. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(6):1051-9.
49. Beck J, Lenart B, Kintner DB, Sun D. Na-K-Cl cotransporter contributes to glutamate-mediated excitotoxicity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(12):5061-8.

50. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1992;3(1):12-27.
51. Mori K, Miyazaki M, Iwase H, Maeda M. Temporal profile of changes in brain tissue extracellular space and extracellular ion (Na(+), K(+)) concentrations after cerebral ischemia and the effects of mild cerebral hypothermia. *Journal of neurotrauma*. 2002;19(10):1261-70.
52. Simard JM, Chen M, Tarasov KV, Bhatta S, Ivanova S, Melnitchenko L, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nature medicine*. 2006;12(4):433-40.
53. Castejon OJ. Formation of transendothelial channels in traumatic human brain edema. *Pathology, research and practice*. 1984;179(1):7-12.
54. Weis SM, Cheresch DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005;437(7058):497-504.
55. Kübelbeck A. LP. Schematische Darstellung der Blut-Hirn-Schranke: Kübelbeck A.; 2006. Available from: [http://www.commons.wikimedia.org/wiki/file:brain\\_human\\_sagittal](http://www.commons.wikimedia.org/wiki/file:brain_human_sagittal) am 6. Januar 2016
56. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1988;9(4):687-91.
57. Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Muller C, Kluge A, Bachmann A, et al. Noninvasive quantification of brain edema and the space-occupying effect in rat stroke models using magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2004;35(2):566-71.
58. Slivka A, Murphy E, Horrocks L. Cerebral edema after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke*. 1995;26(6):1061-5; discussion 5-6.
59. Ito U, Ohno K, Nakamura R, Suganuma F, Inaba Y. Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke*. 1979;10(5):542-7.
60. Adams H. Neurological worsening from brain edema after hemispheric stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 1996;6(1):2-3.
61. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2004;14(1):42-8.
62. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke*. 1980;11(6):593-601.

63. Torack RM, Alcala H, Gado M, Burton R. Correlative assay of computerized cranial tomography CCT, water content and specific gravity in normal and pathological postmortem brain. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1976;35(4):385-92.
64. Loubinoux I, Volk A, Borredon J, Guirimand S, Tiffon B, Seylaz J, et al. Spreading of Vasogenic Edema and Cytotoxic Edema Assessed by Quantitative Diffusion and T2 Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 1997;28(2):419-27.
65. Fang J, Yan W, Jiang GX, Li W, Cheng Q. Time interval between stroke onset and hospital arrival in acute ischemic stroke patients in Shanghai, China. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(2):85-8.
66. Kunst MM, Schaefer PW. Ischemic stroke. *Radiologic clinics of North America*. 2011;49(1):1-26.
67. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyasaka N, Akimoto H, et al. Different Apparent Diffusion Coefficient : Water Content Correlations of Gray and White Matter During Early Ischemia Editorial Comment: Water Content Correlations of Gray and White Matter During Early Ischemia. *Stroke*. 1998;29(4):859-65.
68. Gerriets T, Walberer M, Ritschel N, Tschernatsch M, Mueller C, Bachmann G, et al. Edema formation in the hyperacute phase of ischemic stroke. Laboratory investigation. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(5):1036-42.
69. Kuroiwa T, Miyasaka N, Fengyo Z, Yamada I, Nakane M, Nagaoka T, et al. Experimental ischemic brain edema: morphological and magnetic resonance imaging findings. *Neurosurgical focus*. 2007;22(5):E11.
70. Merino JG, Warach S. Imaging of acute stroke. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(10):660-71.
71. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*. 2001;219(1):95-100.
72. Rieth KG, Fujiwara K, Di Chiro G, Klatzo I, Brooks RA, Johnston GS, et al. Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema. *Radiology*. 1980;135(2):343-8.
73. Alcala H, Gado M, Torack RM. The effect of size, histologic elements, and water content on the visualization of cerebral infarcts. *Archives of neurology*. 1978;35(1):1-7.
74. Takagi S, Shinohara Y. Internal carotid occlusion: volume of cerebral infarction, clinical findings, and prognosis. *Stroke*. 1981;12(6):835-9.
75. Neurologie KLdDGf. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.

76. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2012;7(1):74-80.
77. Kang DW, Sohn SI, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): a prospective multicenter study. *Stroke*. 2012;43(12):3278-83.
78. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Archives of neurology*. 1996;53(4):309-15.
79. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(1-2):176-84.
80. Walcott BP, Kuklina EV, Nahed BV, George MG, Kahle KT, Simard JM, et al. Craniectomy for malignant cerebral infarction: prevalence and outcomes in US hospitals. *PloS one*. 2011;6(12):e29193.
81. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31(9):2175-81.
82. Liu X, Nakayama S, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Bhardwaj A. Arginine-vasopressin V1 but not V2 receptor antagonism modulates infarct volume, brain water content, and aquaporin-4 expression following experimental stroke. *Neurocritical care*. 2010;12(1):124-31.
83. Shin JA, Choi JH, Choi YH, Park EM. Conserved aquaporin 4 levels associated with reduction of brain edema are mediated by estrogen in the ischemic brain after experimental stroke. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1812(9):1154-63.
84. Henninger N TA, Goddeau RP. Low vitamin D predicts more severe strokes, poor health post-stroke. *International Stroke Conference (ISC), 11. bis 13. Februar 2015 Nashville/Tennessee American Stroke Association Meeting Report Abstract W MP62, 2015*.
85. Afshari L, Amani R, Soltani F, Haghighizadeh MH, Afsharmanesh MR. The relation between serum Vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: A case-control study. *Advanced biomedical research*. 2015;4:213.
86. Serena J, iacute, aacute, valos A, Segura T, aacute, et al. Stroke on Awakening: Looking for a More Rational Management. *Cerebrovascular diseases*. 2003;16(2):128-33.

87. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovascular diseases*. 2006;21(5-6):367-71.

88. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(8):e286-92.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens Fiehler für die Überlassung des Themas, die Begutachtung der Dissertation und für die kontinuierlich gute Betreuung und Unterstützung.

Besonders danken möchte ich auch meinem Betreuer, Herrn Dr. med. André Kemmling, für die Unterstützung und die gute Zusammenarbeit und insbesondere für das Ermöglichen eines Auslandsaufenthaltes.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Sabine Irena Christiansen für die Hilfe bei der Korrektur und die andauernde Unterstützung.

Für die aufmunternde Unterstützung danke ich meiner Familie und besonders meinem Vater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Broocks.

## Lebenslauf

Name: Gabriel Broocks  
Staatsbürgerschaft: Deutsch  
Geburtsdatum: 07.08.1990  
Geburtsort: Göttingen

### Schulischer/beruflicher Werdegang:

1997-2001 Grundschule In Göttingen und Lübeck  
2001-2009 Gymnasium in Lübeck und Schwerin  
Juli 2009 Abitur am Goethe-Gymnasium Schwerin (Note: 1,3)  
2009-2015 Studium der Humanmedizin am UKE Hamburg  
November 2015 Erhalt der ärztlichen Approbation

#### Praktisches Jahr

1. Tertial Allgemein- und Viszeralchirurgie  
(Helios Kliniken Schwerin)  
  
Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Bundeswehrkrankenhaus Hamburg)

2. Tertial Neuroradiologie  
(Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)

3. Tertial Innere Medizin: Schwerpunkte Nephrologie und  
Kardiologie  
(Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)

#### Famulaturen

August 2012 Neuroradiologie  
(Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)

September 2012 Neurochirurgie, Wirbelsäulenchirurgie  
(Helios Kliniken Schwerin)

August/September 2013 Neuroradiology, Interventional Radiology  
(Massachusetts General Hospital, Boston, USA)

April/Mai 2014 Radiologie, Nuklearmedizin  
(Klinik Dr. Hancken, Stade)

## Forschung/Promotion

seit Oktober 2012

Schwerpunkt: Imaging of the Acute Stroke

August / September 2013

Visiting Research, Division of Neuroradiology  
(Harvard Medical School und Massachusetts General  
Hospital, Boston, USA)

## Kongressbeteiligung

DGN 2014: Wake-up Stroke: Multimodal CT based Measurement of %-Water-Increase in Ischemic Lesions as possible Surrogate Marker for Time of Onset

Kemmling A, **Broocks G**, Niederstadt T, Spaniol J, Fiehler J, Minnerup J

ASNR 2014: Wake up strokes – multimodal CT based measurement of lesion water-content as possible surrogate marker of time of onset

Kemmling A, **Broocks G**, Niederstadt T, Spaniol J, Minnerup J, Fiehler J

DGNR 2014: Infarct risk depends on time interval between stroke CT and mechanical recanalization therapy

Kemmling A, Flottmann F, **Broocks G**, Minnerup J, Niederstadt T, Eckert B, Knauth M, Psychogios M, Langner S, Fiehler J

DGNR 2014: Multivariate infarct prediction in stroke: a unified model combining multiple perfusion parameters with normal tissue maps and clinical data predicts therapy dependent outcome.

Flottmann F, **Broocks G**, Minnerup J, Fiehler J, Kemmling A

DGNR 2014: CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional thresholding

Flottmann F, **Broocks G**, Ernst M, Brehmer L, Fiehler J, Kemmling A

DGNR 2015: CT based imaging of voxel wise lesion water uptake in ischemic brain:

Relationship between density and direct volumetry.

**Broocks G**, Kamalian S, Flottmann F, Ernst M, Minnerup J, Psychogios M, Langner S, Eckert B, Lev MH, Fiehler J, Kemmling A

DGNR 2015: Feasibility study on Myelin Water Imaging in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls at 3 Tesla

Faizy T, Thaler C, Kumar D, **Broocks G**, Heese C, Stellmann J, Fiehler J, Siemonsen S

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

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

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

Unterschrift: .....

Gabriel Broocks, Hamburg den 27. Januar 2016