

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Hermann Zeumer

**„Fehlende Rekanalisation des Gefäßverschlusses beim akuten
Schlaganfall – Hirnperfusionsminderung und Lokalisation
des Gefäßverschlusses determinieren das Infarktwachstum“**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Dirk Naumann

aus Hamburg

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 15.07.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Zeumer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. Th. Kucinski

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Ch. Gerloff

Inhaltsverzeichnis:

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG:	- 4 -
2. EINLEITUNG:	- 5 -
3. MATERIAL UND METHODEN:	- 8 -
3.1 Patientenkollektiv:	- 8 -
3.1.1. Einschlusskriterien:	- 8 -
3.2 Bildvorverarbeitung:	- 11 -
3.2.1. Generierung der Perfusionsbilder:.....	- 11 -
3.2.2. Generierung der ADC und qT2 Bilder:	- 13 -
3.2.3. Normalisierung der generierten Bilder:.....	- 14 -
3.3. Auswertung der normalisierten Datensätze mit MRVision:	- 16 -
3.3.1. Erstellen der ROIs:	- 16 -
3.3.2. Messen der ROIs:	- 17 -
3.4 Statistische Auswertung:	- 17 -
4. ERGEBNISSE:	- 19 -
5. DISKUSSION:	- 33 -
5.1. Schlussfolgerungen:	- 39 -
6. ZUSAMMENFASSUNG:	- 40 -
7. GLOSSAR:	- 41 -
8. LITERATURVERZEICHNIS:	- 43 -
9. DANKSAGUNG:	- 50 -
10. LEBENSLAUF:	- 51 -
11. ERKLÄRUNG:	- 52 -

1. Arbeitshypothese und Fragestellung:

Hypothese:

Schlaganfallpatienten mit einem Gefäßverschluss und einer fehlenden Rekanalisation weisen eine Größenzunahme des Infarktes im Verlauf auf. Bei diesen Patienten nimmt die Infarktgröße von Tag 0 nach Tag 1 und auch nach Tag 7 noch einmal zu. Sie unterscheiden sich hinsichtlich der Lokalisation des Gefäßverschlusses.

Fragestellungen:

- Wie groß ist das Infarktwachstum von Tag 0 auf Tag 1 und Tag 7?
- Welcher Gefäßverschlusstyp lag jeweils vor und inwieweit bestimmte diesen Verlauf?
- Wie waren die Perfusionsparameter initial am Tag 0 für die Gewebeanteile, die jeweils bereits infarziert waren, bis Tag 1 und Tag 7 infarzierten oder trotz Perfusionsminderung nicht infarzierten?
- Kann ein Schwellenwert für die Entstehung eines progredienten Infarktes bei persistierendem Gefäßverschluss bis Tag 1 für die unterschiedlichen Perfusionsparameter angegeben werden?

2. Einleitung:

Der Schlaganfall ist laut WHO definiert, als ein „...Krankheitsbild, bei dem die klinischen Zeichen einer fokalen oder globalen Störung einer cerebralen Funktion sich rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden kann“.

Die Inzidenz beträgt in den Industrieländern ca. 150-200 Schlaganfälle pro 100000 Einwohner pro Jahr. Er stellt in diesen Ländern die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache von frühzeitiger Invalidität dar. Dadurch entstehen immense Folgekosten durch Versorgung und Pflege der Betroffenen, wodurch der Schlaganfall die teuerste Erkrankung in unserem Gesundheitssystem ist [11].

Den weitaus meisten plötzlichen cerebralen Funktionsstörungen liegt eine fokale cerebrale Ischämie als Folge eines Verschlusses einer Hirnarterie zugrunde (ca. 80%). Weiterhin entfallen ca. 15% der Erkrankungsfälle auf intrazerebrale Blutungen, meist als Folge eines arteriellen Hypertonus. Die restlichen ca. 5% der plötzlichen cerebralen Defizite entfallen auf Subarachnoidalblutungen, Thrombosen der Hirnvenen oder duralen Sinus und chronische Subduralhämatome. [11].

Da es seit der Einführung der intravenösen Thrombolysetherapie eine ursächliche und innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen gut wirksame Behandlungsmöglichkeit für die Schlaganfälle, die auf einem Hirnarterienverschluss beruhen, gibt [37], ist es essentiell geworden, diese schnell von den Schlaganfällen anderer Genese zu unterscheiden, zumal eine intrakranielle Blutung sowohl eine Kontraindikation für eine Thrombolyse als auch deren gefürchtete Komplikation darstellt. Der Blutungsausschluss kann wahlweise mittels einer CT oder einer MRT geschehen. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass bei geeigneten Untersuchungsparametern die MRT einer CT leicht überlegen ist [32, 40, 48, 54]. Hierzu ist jedoch sowohl geschultes Personal als auch ein MRT nötig, welches 24 Stunden am Tag eingesetzt werden müsste.

Wichtig ist weiterhin nicht nur der Ausschluss einer Blutung, sondern auch die Darstellung des infarzierten Gewebes selbst und die Differenzierung von bedrohtem Gewebe mit kritischer Perfusionsminderung, so dass im Idealfall für jeden Patienten eine möglichst genaue Nutzen- Risikoabwägung erstellt werden kann. Dieses ist umso wichtiger bei Patienten, die sich nicht mehr im 3 Stunden Lysezeitfenster befinden, da bisher keine Studie statistisch signifikant einen Vorteil für eine nicht selektierte

Lysetherapie bei diesen Patienten zeigen konnte [1, 7, 18, 19]. Somit ist eine genauere, pathophysiologisch orientierte Selektion der Patienten notwendig [5, 8, 17].

Dieser Risiko- Nutzenabwägung liegt das so genannte Penumbra-Konzept zugrunde [3]. Dieses besagt, dass es initial nicht nur bereits infarziertes und normales Gewebe bei einem ischämischen Infarkt gibt, sondern zusätzlich zwischen diesen oligämisches Gewebe liegt, die so genannte Penumbra. Diese Penumbra infarziert unumgänglich, wenn der Gefäßverschluss bestehen bleibt. Somit stellt die Penumbra gleichzeitig das gefährdete bzw. zu rettende Gewebe dar.

Der Kern des Hirninfarktes lässt sich seit Einführung der diffusionsgewichteten Untersuchungstechniken (und des daraus berechenbaren „scheinbaren“ Diffusionskoeffizienten (englisch = apparent diffusion coefficient = ADC)) Mitte der 90er Jahre besser und früher im MRT als im CT nachweisen [10, 15, 23, 24, 26, 28, 29, 34, 45, 56, 57]. Mittlerweile konnte auch gezeigt werden, dass es unter bestimmten Umständen sogar zu einer Normalisierung des diffusionsgeminderten Areals kommen kann [12, 13]. Diese Normalisierung bedeutet allerdings nicht zwangsläufig, dass dort keine neuronalen Schäden mehr vorhanden sind bzw. waren [30, 41].

Das zusätzlich von einer Infarzierung bedrohte Gewebe lässt sich jedoch wesentlich schwerer bestimmen. In experimentellen Studien fand man einen cerebralen Blutfluss zwischen 12-22 ml/min/100g Gewebe als kritischen Wert zwischen einer irreversiblen Schädigung und einer Oligämie ohne akute Bedrohung bzw. Funktionseinschränkung des Gewebes [14, 20, 21, 35]. Doch leider ist es nicht möglich, in der klinischen Routine absolute Perfusionsmessungen vorzunehmen.

Ein großer Nachteil aller bisherigen Untersuchungen, die sich um eine Diskriminierung von infarziertem vs. bedrohtem vs. nicht bedrohtem Gewebe beim ischämischen Schlaganfall bemüht haben, ist, dass diese immer Daten von Patienten enthielten, deren Gefäßverschluss nicht zwangsläufig persistieren musste. Somit sind die gewonnenen Daten immer auch durch eine zu einem ungewissen Zeitpunkt evtl. stattgefundenen Rekanalisierung des Gefäßverschlusses beeinflusst [36]. Das Konzept dieser Arbeit ist nun, durch die Untersuchung von Patienten ohne rekanalisierten Gefäßverschluss genau diese Beeinflussung zu eliminieren. Deswegen wurden nur Patienten mit mindestens für 24h bestehendem Verschluss ohne jede Zeichen einer Rekanalisation eingeschlossen.

Ein weiteres Problem vieler bisheriger Studien, welche relative Perfusionswerte im Vergleich zur Gegenseite benutzt haben, ist, dass theoretisch dieser Seitenvergleich

eine exakt symmetrische Ausrichtung der beiden Hirnhälften voraussetzt. Des Weiteren sollten auch alle Datensätze (verschiedene Bildmodalitäten, Voxel- und Volumengrößen und Untersuchungszeiten) untereinander die gleiche räumliche Orientierung besitzen. Hierzu wurde bisher allenfalls eine so genannte Koregistrierung benutzt, welche einen Datensatz als Zielvolumen nimmt und alle anderen durch verschiedene Berechnungen daran angleicht. Damit ist zwar in guter Näherung eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Datensätze eines Patienten gewährleistet, eine Vergleichbarkeit der beiden Hirnhälften ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Koregistrierung keine Spiegelsymmetrie herbeiführt. Dieses kann nur durch eine so genannte Normalisierung der Datensätze hergestellt werden. Dabei dient als Zielvolumen ein symmetrischer Datensatz, welcher in unserer Arbeit ein aus vielen Einzeldatensätzen gemitteltes Volumen darstellt, an das die Ausrichtung aller Datensätze erfolgt.

3. Material und Methoden:

3.1 Patientenkollektiv:

3.1.1. Einschlusskriterien:

Einschlusskriterium in diese Arbeit war zunächst die Symptomatik eines Schlaganfalls im Carotisterritorium, welche innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn kernspintomographisch untersucht wurde. Der Gefäßverschluss musste auch noch nach 24 Stunden bzw. in der ersten Kontrolluntersuchung in der Kernspintomographie nachweisbar sein (jeweils TIMI 0, d.h. kompletter Gefäßverschluss ohne Restperfusion [6]). Leider war es nicht möglich nur Patienten einzuschließen, welche auch bis zur Kontrolluntersuchung nach mehreren Tagen nicht rekanalisierten, da die Fallzahl dadurch von 19 auf 5 Patienten gesunken wäre (siehe Tabelle 1). Nur bei 5 Patienten lag bei der abschließenden Untersuchung nach mehreren Tagen ein TIMI-Grad 0 vor, so dass bei den anderen Patienten irgendwann nach 24h zumindest eine teilweise Rekanalisation stattgefunden haben musste.

Die Rekanalisation wurde in Grade nach den „modified Thrombolysis in Myocardial Infarction“ Kriterien (TIMI) mit Hilfe der Perfusionswichtung eingeteilt [44, 55], wobei Grad 0 keine, Grad 1 eine minimale (<20%), Grad 2 eine inkomplette und Grad 3 eine komplette Rekanalisation bzw. Reperfusion bedeuten.

Am Tag des Schlaganfalles (d_0 bzw. Tag 0), innerhalb von 24 h bis 72 h danach (d_1 bzw. Tag 1) und innerhalb von 4 d bis 30 d (d_7 bzw. Tag 7) wurde eine multimodale Magnetresonanztomographie (MRT) mit einem 1,5 Tesla Ganzkörperscanner und einer Standardkopfspule (Magnetom Symphony, Siemens Medical, Erlangen) durchgeführt, die folgende Techniken beinhaltete:

Es wurden jeweils bei allen Untersuchungen T2-Bilder (Sequenz in Turbospinecho Technik mit einer Repititionszeit (Englisch = Time to Repetition = TR) von 3000 ms und Echozeiten (Englisch = Time to Echo = TE) von 15/75/135 ms) und diffusionsgewichtete Bilder (Sequenz in echoplanarer Technik (Englisch = Echoplanar Imaging= EPI) mit einer TR von 4800ms und einer TE von 105,3ms und den b-Werten 0, 500 und 1000 s/mm² (der b-Wert ist ein Maß für die Stärke der Diffusionsgewichtung)) erstellt. Jedes Bild einer Schicht entsprach einer Fläche von

240 x 240 mm² (Englisch = Field of View = FOV). Die interpolierte Matrix entsprach 256 x 256 Voxel pro Schicht. Bei einer Schichtdicke von jeweils 6 mm und einem Schichtabstand von 10% bzw. einer Schichtdicke von 7 mm ohne Schichtabstand, ergibt sich damit für die T2- und diffusionsgewichteten Bilder eine Voxelgröße von 0,9375 x 0,9375 x 6,6 bzw. x 7 mm³.

Des Weiteren wurde bei allen Untersuchungen auch noch die cerebrale Blutperfusion mitgemessen, wobei diese bei der letzten Untersuchung (d_7), auch fehlen konnte. Dazu wurde ein intravasales paramagnetisches Kontrastmittel (15 mL Gadolinium-DTPA 0,5 mmol/L, Magnevist, Schering, oder äquivalente Produkte anderer Hersteller) mittels eines Injektors mit 5 ml/s über eine flexible Kanüle (mit 1,2 bis 1,4 mm Durchmesser) in eine Unterarmvene injiziert. Die Injektion des Bolus begann unmittelbar nach dem Start der Untersuchung und darauf folgte eine Injektion von 20 ml isotoner Kochsalzlösung mit ebenfalls 5 ml/s.

Durch die paramagnetischen Eigenschaften führt das Kontrastmittel nach rascher intravenöser Applikation zu einer Schwächung des im MRT gemessenen Signals, welches mit der Menge an Kontrastmittel im Hirngewebe und somit auch der Blutperfusion korreliert (wobei keine direkte Messung der Perfusionsparameter in absoluten Werten möglich ist). Die Signalschwächung wurde mittels einer Gradienten Echo (GE) EPI-Sequenz erstellt. Die TE betrug dabei 45,3 ms und die TR 1500 ms bzw. 2000 ms. Das FOV war mit 240 x 240 mm² ebenso wie die Schichtdicken und Abstände gleichgroß wie bei den oben genannten Sequenzen. Da die Voxelmatrix 128 x 128 betrug, ergeben sich bei den perfusionsgewichteten Bildern Voxelgrößen von 1,875 x 1,875 x 6,6 bzw. 7 mm³.

Zusätzlich wurde eine Magnetresonanzangiographie (MRA) in der „Time-of-Flight“ Technik mittels einer 3D FISP-Sequenz (Englisch = Fast Imaging with Steady State Precession = FISP) mindestens an Tag 0 erstellt. Die Aufnahmen wurden mit einer TE von 6 ms und einer TR von 29 ms durchgeführt. Das FOV entsprach 150 x 200 mm² bei einer Voxelmatrix von 144 x 256.

Die Einteilung der Verschlusstypen zeigt Abbildung 1.

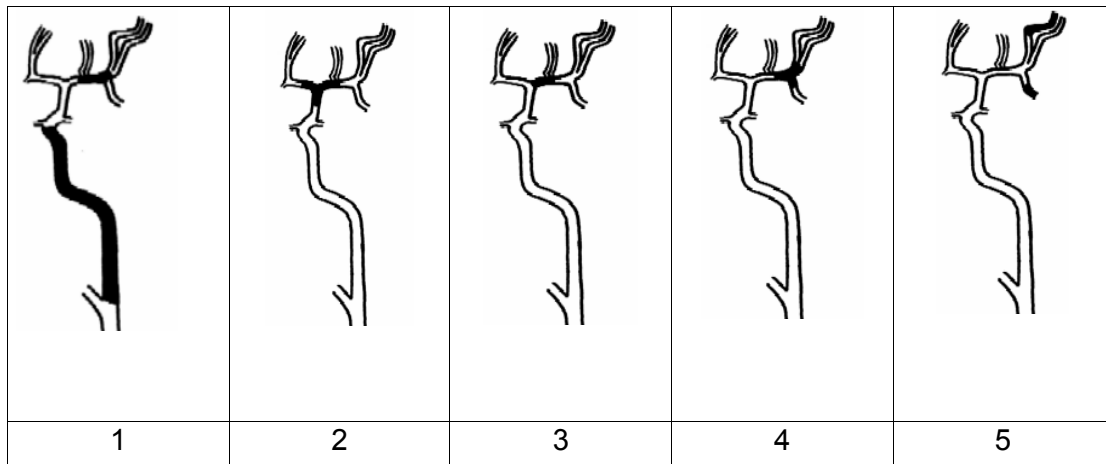


Abbildung 1: Darstellung der Aufzweigungen der A. carotis interna (ICA) und der Verschlusslokalisationen (schwarz). Bild 1: ICA-Verschluss mit sek. Embolie in dem A. Cerebri media (MCA)-Hauptstamm (ICA/MCA); Bild 2: Karotis-T-Verschluss (CTO); Bild 3 (bzw. 4): medialer (bzw. lateraler) MCA-Hauptstamm (M1/2 bzw. MCA Trunk und MCA Trif.); Bild 5: periphere Ästen der MCA (MCA Branch). Quelle: UKE, Neuroradiologie.

Fehlten bei einem Patienten die T2-Bilder einer Untersuchung, so konnten stattdessen auch die Diffusionsgewichteten mit dem B-Wert 0 s/mm^2 benutzt werden.

3.2 Bildvorverarbeitung:

3.2.1. Generierung der Perfusionsbilder:

Zur Generierung der Perfusionsbilder wurde das Programm „Makeperf!“ (Massachusetts General Hospitals, Charlestown, USA) benutzt, welches auf dem Ansatz von Østergaard et. al. [39] beruht.

Bevor die Berechnung der Perfusionsbilder erfolgen konnte, mussten jedoch die Bilddateien der jeweiligen MRT-Untersuchung in ein Datenformat konvertiert werden, welches das „Makeperf!“ Programm verarbeiten kann. Hierbei wurden die Programme „MRicro“ (Autor: Chris Rorden, www.mricro.com und <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html>) und „MRVision“ (MRVision Co., P.O. Box 912, Winchester, MA 01890, USA, <http://www.mrvision.com>) benutzt. Mittels „MRicro“ konnten die Rohdaten der jeweiligen MRT-Untersuchung ins ANALYZE™-7 Format (Mayo Clinic, Rochester, USA, <http://www.mayo.edu/bir/Software/Analyze/Analyze.html> und <http://www.mayo.edu/bir/PDF/ANALYZE75.pdf>) konvertiert werden. Dieses Format wiederum konnte dann mittels „MRVision“ ins bfloat Format (<http://airto.loni.ucla.edu/BMCweb/HowTo/FileFormats.html>) überführt werden. Bei diesen beiden Konvertierungsschritten war darauf zu achten, dass man die Reihenfolge der Bilder so veränderte, dass alle Bilder einer Schicht chronologisch, mit dem frühesten Bild beginnend, in jeweils einer Datei gespeichert wurden. Diese Dateien wurden dann mit einem fortlaufenden Index benannt (z.B.: prefix00.bfloat,..., prefixN.bfloat mit $N = (\text{Anzahl_aufgenommene_Schichten}) - 1$). Dabei musste man beachten, dass in den ersten 6 Schichten (prefix05.bfloat) eine Schicht dabei war, die es ermöglichte eine gute „arterial input function“ (AIF im Folgenden genannt) zu finden. Näheres dazu siehe unten.

Für den Fall, dass in den Rohdaten noch Text eingeblendet war, musste dieser vor der „Makeperf!“ Berechnung bearbeitet werden, da die Schrift sehr hohe Pixelintensitäten besaß, die die Berechnung mit dem „Makeperf!“ Programm verfälscht hätten. Das Programm hätte sonst zwar pixelweise die Daten berechnet, dabei jedoch unter anderem den globalen Mittelwert aller Pixel inklusive der Schrift benutzt. Dieses geschah nach Konvertierung ins Analyze Format mithilfe eines

Maskierungsprogrammes, welches freundlicherweise von Herrn René Knab aus der Abteilung für Neurologie des UKEs zur Verfügung gestellt wurde. Es basiert auf dem Programm „Matlab“ (The MathWorks, Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760-2098, USA, <http://www.mathworks.com/>) als Plattform und setzt alle Pixel oberhalb eines Grenzwertes auf den Wert 0. Da der Unterschied der Pixelintensitäten zwischen dem eingeblendeten Text und den gemessenen Pixeln sehr groß ist, lieferte diese Methode ein sinnvolles Ergebnis.

Nach diesen Schritten konnte man das Programm „Makeperf!“ starten.

Nach dem Akzeptieren der Nutzungsbedingungen erscheint die Aufforderung eine AIF auszuwählen. Gleichzeitig erscheinen 6 neue Fenster auf dem Bildschirm, wobei in jedem Fenster eine der ersten 6 Schichten der Untersuchung dargestellt werden. Nachdem man sich für eine geeignete Schicht mit einem Anschnitt der „arteria cerebri media“ (MCA) entschieden hatte, konnte man sich den zeitlichen Signalverlauf des Pixels unter dem Mauszeiger als Kurve in einem weiteren Fenster anzeigen lassen. So konnten Pixel in der oder in unmittelbarer Nähe zur MCA, der nicht vom Schlaganfall betroffenen Hirnhälfte, ausgewählt und markiert werden, in denen sich eine gute Kurve des Signalintensitätsverlaufes zeigte. Eine gute Kurve zeichnete sich durch folgende Eigenschaften aus: Sie hatte einen steilen Signalabfall bei Anflutung des paramagnetischen Kontrastmittels und einen langsameren Wideranstieg auf die ursprüngliche Signalintensität.

Da jedoch jede einzelne Kurve eines Pixels meist deutliche „Zacken“ und „Beulen“ wegen Fehlregistrierung durch Patientenbewegungen während der Bildaquisition aufwies, war es sinnvoll, mehrere Pixel (5-15 Pixel) zu markieren und diese dann gemittelt dem „Makeperf!“ Programm als AIF zuzuweisen. In dieser AIF musste man sich nun noch den Zeitpunkt des Signalintensitätsabfalls (sichtbar als Knick nach unten in der Kurve) merken und später als Parameter „number of baseline images“ „Makeperf!“ angeben. Zusätzlich wurde auch noch eine „Region Of Interest“ (ROI) markiert, in der keine großen Gefäße durch das Hirnparenchym verliefen, um in der gemittelten Kurve des Signalintensitätsverlaufes den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem der Wideranstieg des Signals im Gewebe beendet war. Auch diesen Zeitpunkt gab man „Makeperf!“ als Parameter „last image to use for CBF and MTT“ an.

Nun konnte man zurück auf das Befehlszeilenfenster, in dem „Makeperf!“ ausgeführt wurde, wechseln und die weiteren Parameter angeben.

Als „noise threshold“ wurde der vorgegebene Default Wert von 0.4 verwendet. Ansonsten wurden die jeweils abgefragten Parameter eingegeben, wie z.B. „Time to Repetition“ (TR), „Time to Echo“ (TE), die Anzahl der Schichten, Name der berechneten Bilder etc.

Falls bei der Untersuchung des Patienten einzelne Zeitpunkte erheblich verwackelt waren, konnte man diese für die Berechnungen ausschließen. Dieses machte aber nur Sinn, wenn die Lage des Kopfes vor und nach dem Wackeln annähernd identisch war oder das Wackeln vor oder nach dem Anfluten des paramagnetischen Kontrastmittels passierte.

Nun ließen sich mittels des „Makeperf!“ Programms die „mean transit time“ (MTT), „time to peak“ (TTP), „relative cerebral blood flow“ (rCBF), „uncorrected cerebral blood volume“ (uCBV) und die „corrected cerebral blood Volume“ (cCBV) Bilder des Patienten berechnen, wobei cCBV um Veränderungen in der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke korrigierte uCBV Bilder sind.

Diese lagen nun als .bfloat Dateien vor und wurden mit „MRVision“ ins Analyze Format konvertiert.

3.2.2. Generierung der ADC und qT2 Bilder:

Die ADC und die qT2 Bilder wurden mittels der Fittingfunktionen von „MRVision“ berechnet.

Bei den ADC Bildern handelt es sich um Bilder, in denen der „anscheinende Diffusionskoeffizient“ (ADC, „apparent diffusion coefficient“) quantifiziert wird (in mm^2/s).

Bei den qT2 Bildern handelt es sich um Bilder, in denen die T2 Relaxationszeiten des in dem von dem Pixel repräsentierten Voxels (Volumeneinheit) quantifiziert werden (in Millisekunden).

Für die ADC Bildberechnung wurde eine Serie von diffusionsgewichteten Bildern mit unterschiedlichen b-Werten benutzt, welche vorher noch ins Analyze Format mit „MRIcro“ konvertiert werden mussten. Bei den Patienten, die im UKE untersucht wurden, gab es pro Schicht 3 Bilder isotroper (d.h. bereits von der Richtung des Diffusionsgradienten unabhängige, berechnete Bilder) b-Werte (0, 500 und $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$). Die beiden Patienten aus dem Berliner Charité Krankenhaus wurden mit einem Bild pro Schicht mit dem b-Wert $0 \text{ s}/\text{mm}^2$ gemessen und mit drei Bildern mit jeweils in

einem der drei Raumrichtungen geschalteten Diffusionsgradienten (die Richtung des Vektors in dessen Richtung die Diffusion gemessen wurde) und einem b-Wert von 1000s/mm^2 untersucht.

In beiden Fällen konnte „MRVision“ mit der Fittingfunktion ADC: $m=m_0 \exp(-b \text{ ADC})$ die ADC Bilder berechnen, im Falle der Berliner Patienten wurden zunächst isotrope Bilder generiert. Als „noise threshold“ für die Berechnung wurde 100 verwendet.

Für die qT2 Bildberechnung wurde eine Serie von mehreren Turbospinecho-Bildern mit unterschiedlichen Echozeiten (TE) verwendet. Hier lagen 3 verschiedene Echozeiten pro Schicht vor (15ms, 75ms und 125ms oder 15ms, 75ms und 126ms) und die Bilder mussten ins Analyze Format konvertiert werden. Die Fittingfunktion von „MRVision“ war T2: $m=m_0 \exp(-TE/T2)$. Der „noise threshold“ wurde auf der Einstellung „auto“ belassen.

3.2.3. Normalisierung der generierten Bilder:

Nach den oben genannten Schritten wurden nun für d_0 und d_1 jeweils ADC, qT2, rCBF, uCBV, cCBV, MTT und TTP Bilder und für d_7 ADC und qT2 berechnet. Alle diese Datensätze lagen im Analyze Format vor.

Bei den Perfusionsbildern war jedoch die Information über die jeweiligen Voxelgrößen (x-,y- und z-Dimension des Voxels in mm), durch die Konvertierung vom Analyze ins bfloat Format und die anschließende Konvertierung zurück ins Analyze Format, verloren gegangen und mussten in SPM99 (s.u.) wieder eingegeben werden.

Für die Auswertung der Daten ist es wichtig sowohl ROIs an der Hirnmittellinie zu spiegeln als auch mit einer ROI dieselben Regionen des Gehirns in verschiedenen Bildqualitäten und Untersuchungsserien verschiedener Tage zu messen. Somit ist eine räumliche Normalisierung der generierten Bilder unumgänglich. Bei der gewählten Normalisierungsmethode werden, mittels des auf „Matlab“ basierenden Programms „SPM99“ (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, England, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm99.html>), die Schichtbilder eines Datensatzes dreidimensional betrachtet. Während der Berechnung der Normalisierung versucht „SPM99“ durch Verschieben und Drehen des jeweiligen Datensatzes diesen in bestmögliche Deckung mit einem Referenzdatensatz („Template“) zu bringen. Dieses

„Template“ ist im „Talarach-Raum“ [52] orientiert und hat somit definitionsgemäß seine Ursprungskoordinate ($x=0, y=0, z=0$) in der „commisura anterior“ (CA).

Die Normalisierung funktioniert allerdings nur mit Bildern, für die es zum einen ein „Template“ gibt und zum anderen nur mit Bildern, die ausreichende anatomische Informationen enthalten, welche zudem durch das Krankheitsgeschehen nicht stark verändert werden dürfen. So wäre z.B. eine Normalisierung direkt mit einem TTP Bild unmöglich, da dieses weder anatomische Strukturen hinreichend abbildet noch durch die Krankheit einigermaßen unverändert bleibt.

Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass nur die ADC Bilder eines Untersuchungstages für die Bestimmung der Normalisierungsparameter verwendet wurden und anschließend diese auf alle anderen Bilder derselben MRT-Untersuchung angewendet wurden. Zuvor wurde jedoch bei allen generierten Bildern (ADC, $qT2$ und evtl. die Perfusionsbilder) einer Untersuchung die Ursprungskoordinate manuell auf die CA verschoben. Hierbei wurden auch Lageunterschiede zwischen den einzelnen Sequenzen einer Untersuchung ausgeglichen, falls dies erforderlich war. Hilfreich war dabei die Funktion „Check Reg“ von „SPM99“, die es erlaubte, mehrere Datensätze gleichzeitig zu betrachten und sich jeweils dieselben Koordinaten in beiden Datensätzen anzeigen zu lassen. Besonders die Perfusionsbilder ließen sich ohne diese Funktion nur sehr schwer auf das ADC räumlich anpassen, da diese zum einen die geringe Auflösung von 128×128 Pixel pro Schicht (zum Vergleich ADC Bilder 256×256 Pixel/Schicht) und zum anderen auch meistens deutlich weniger Schichten hatten.

Bei der Berechnung der Normalisierungsparameter wurden folgende Einstellungen verwendet:

```
Defaults/defaults for parameter estimation /# nonlinear basis functions = none
                                         /# nonlinear iterations = 12
                                         /nonlinear regularisation = medium
                                         /mask brain when register ng = no brain
mask
                                         /mask object... = do not mask object
defaults/defaults for writing normalised/bounding box= default (-78:78-112:76-50:85)
                                         /voxel sizes = customise (1 1 6)
```

Es wurden keine nicht linearen Basisfunktionen benutzt, da diese nicht nur Verschiebungen des gesamten Datensatzes erlauben, sondern auch Scherungen und Stauchungen innerhalb des Datensatzes verursachen würden. Dadurch würden allerdings auch die Intensitätswerte der einzelnen Voxel verändert werden, was unbedingt vermieden werden musste.

Die Voxelgröße wurde auf $1*1*6\text{mm}^3$ gesetzt, da diese der Voxelgröße der ADC-Bilder entsprach.

Als „Template“ diente das „EPI Image“, welches „SPM99“ in seiner Datenbank vorrätig hat.

Nachdem nun die Parameter der Normalisation berechnet wurden, konnte man diese Parameter auf die jeweiligen Bilder anwenden. Als Interpolationsmethode während der Berechnung der normalisierten Bilder wurde die bilineare Methode benutzt, da diese die besten Ergebnisse lieferte. Die „nearest neighbor“ Interpolation war deutlich ungenauer und die „sync“ Interpolation führte zu vielen Fehlern, welche sich durch einen sehr unregelmäßigen und anatomisch verfälschten Datensatz bemerkbar machten.

3.3. Auswertung der normalisierten Datensätze mit MRVision:

3.3.1. Erstellen der ROIs:

Es wurden folgende „Regions of Interest“ (ROIs) manuell definiert und aufeinander aufbauend (L0→LG1→LG7→ST7)- in den jeweiligen Bildern fortlaufend eingezeichnet. Nachdem die ROI der Läsionsseite gezeichnet war, wurde sie an der Mittellinie des Gehirns gespiegelt. Die gespiegelte und die ungespiegelte ROI wurden fusioniert. Dadurch erhält man eine ROI, die aus sämtlichen ROIs beider Seiten besteht (siehe auch: Abbildung 2).

Definierte ROIs (L = Lession, LG = Lesion Growth, ST = Surviving Tissue):

L0: Initiale Läsion (in ADC_d0)

LG1: Läsionsgrößenzunahme bis Untersuchung d_1 (in ADC_d1 und qT2_d1)

LG7: Läsionsgrößenzunahme von d_1 bis d_7 (in qT2_d7)

ST7: initial perfusionsgemindertem Gewebe ohne Infarzierung (in CBF_d0)

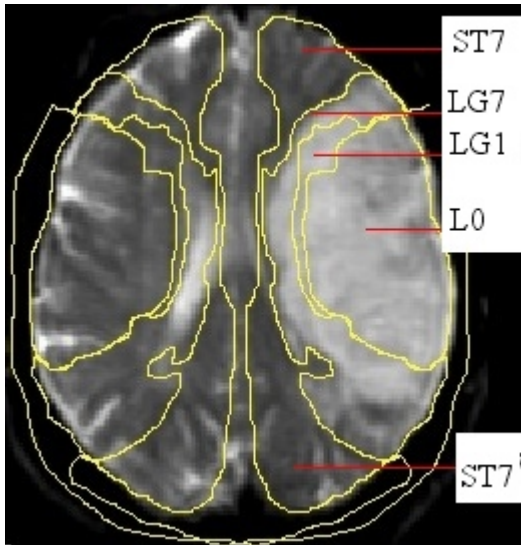


Abbildung 2: Beispiel einer fertig gezeichneten ROI

3.3.2 Messen der ROIs:

Die Messung der ROIs erfolgte im Threshold-Modus von MRVision (mit den Versionen 1.5.7. und 1.6.4.a möglich), der es ermöglicht, Grenzwerte für die zu messenden Pixel zu setzen. Dies war nötig, weil „Makeperf!“ in den uCBV, cCBV und MTT Bildern negative Pixelwerte generiert, wenn die Signalintensitätsunterschiede während der Perfusionsmessung zu gering für eine verlässliche Berechnung sind. Da dies häufig im Zentrum der Durchblutungsstörung vorkommt und dort den gemessenen Mittelwert und die Standardabweichung stark verändern würde, wurden negative Pixel nicht mitgemessen. Es wurden jeweils die ADC, CBF, TTP, uCBV und MTT Werte von d_0 und d_1 der verschiedenen Regionen gemessen.

Als Messwerte wurden dabei die Anzahl der gemessenen Pixel, als auch deren Mittelwerte und Standardabweichungen in einer Tabelle festgehalten.

3.4. Statistische Auswertung:

Zunächst wurden die Messwerte von MRVision manuell in einer Excel Tabelle (www.microsoft.com, USA) erfasst und statistisch ausgewertet im Sinne einer Berechnung des Mittels der Messwerte und der Standardabweichung. Hierbei wurde zum einen die Verteilung der einzelnen Messwerte der Patienten (Graph 1) als auch die Mittelwerte und Standardabweichungen eines fiktiven Gesamtvolumens, welches sich aus der Gesamtheit der einzelnen Einzelvolumina bildet, berechnet (Graph 2). Bei letzterer Rechnung wurde die Standardabweichung nach dem

Fehlerfortpflanzungsgesetz ermittelt. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte nach Übertragung der Daten in SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA und www.SPSS.com). Mit diesem Programm wurde ein Großteil der Analysen gemacht (siehe Tabellen 1-3)

Der Wilcoxon Test bei gepaarten Stichproben erfolgte mit einem Perl Skript (<http://www.perl.com/perl>) von Rob van Son (Institute of Phonetic Sciences, Faculty of Humanities, University of Amsterdam, Spuistraat 210,1012 VT Amsterdam, Niederlande,

Rob.van.Son@hum.uva.nl und <http://www.fon.hum.uva.nl/Service/Statistics.html>). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Die Berechnung von Schwellenwerten der Perfusionsparameter und deren Sensitivitäten bzw. Spezifitäten erfolgte mit dem Programm ROCKIT (Charles E. Metz, Department of Radiology, University of Chicago, USA, c-metz@uchicago.edu).

4. Ergebnisse:

Von August 1999 bis März 2003 wurden 189 Patienten mit akuten Symptomen eines Schlaganfalls im Carotisterritorium mit einem standardisierten Kernspinuntersuchungsprotokoll innerhalb von 6 h nach Symptombeginn untersucht. Das Kernspinprotokoll folgte dabei der „Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5“ Studie [44]. Von diesen 189 Patienten konnten insgesamt jedoch nur 19 für diese Arbeit ausgewertet werden, wobei die häufigsten Ausschlusskriterien unvollständige Folgeuntersuchungen (n=96) gemäß oben genannten Einschlusskriterien und partielle oder vollständige Rekanalisation innerhalb der ersten 24 h nach Symptombeginn (n=71) waren. Die restlichen mussten aufgrund von zu stark verwackelten Datensätzen (n=2) und nicht behebbaren Programmabstürzen bei der Berechnung der Perfusionsdaten ausgeschlossen werden (n=1).

2 dieser Patientendatensätze wurden von der Neurologie der Berliner Charité (Charitéplatz 1, 10117 Berlin und <http://www.charite.de>) zur Verfügung gestellt. Die anderen wurden in der Neuroradiologie des UKE untersucht.

Das mittlere Lebensalter der 12 männlichen und 7 weiblichen Patienten beträgt 61 Jahre (min 27a, max 79a, Standardabweichung 14,2a).

Die erste Untersuchung (d_0) erfolgte im Mittel nach 2,8 h, Median 2,7 h (min 1,7h, max 4,7h).

Die letzte Untersuchung (d_7) erfolgte im Mittel nach 8, Median 7 Tagen (min 4d, max 18d).

Der Median der ADC Läsion an Tag 0 (L0) betrug 18,2 ml und wuchs auf 39,4 bzw. 43,8 ml in den T2 Bildern an Tag 1 bzw. Tag 7. Das Volumen des perfusionsgeminderten, aber überlebenden Gewebes war ca. um den Faktor 3 größer als das endgültig infarzierte Gewebe und betrug 148,5 ml.

Eine systemische Lyse mit rekombinantem Gewebefibrinolytischen Aktivator (rt-PA) wurde bei 13 Patienten durchgeführt. Sie hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die späteren Läsionsvolumina. Es ergeben sich im Kruskal-Wallis-Test folgende Signifikanzen zwischen den Volumina der mit systemischer Lyse behandelten und der nicht behandelten Patienten: Volumen LG1 $p=0,136$; Volumen LG7 $p=0,054$ und Volumen ST7 $p=0,054$. Damit verfehlen die Werte von LG7 und ST7 nur knapp das

Signifikanzniveau. Wobei die Mittelwerte der Volumina von L0, LG1, LG7 und auch ST7 bei den nicht mit r-TPA behandelten Patienten kleiner waren als die Läsionsvolumina der lysierten Patienten.

Bei 5 Patienten war der Gefäßverschluss auch in der abschließenden Untersuchung an Tag 7 nicht rekanalisiert. Das Auftreten einer Rekanalisation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Läsionsgrößenzunahme von LG1 ($p=0,80$) und LG7 ($p=0,64$).

Es zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied im Kruskal-Wallis-Test bei den Läsionsvolumina LG7 ($p=0,011$) und ST7 ($p=0,008$) für die verschiedenen Verschlusstypen (Einteilung wie in Abbildung 1) CTO, M1/2 und MCA-Branch (ICA/MCA wegen nur eines Patienten weggelassen). Dies gilt nicht für L0 ($p=0,443$) und LG1 ($p=0,151$).

Dabei zeigt sich eine größere Läsionszunahme nach Tag 1 bei zentralerem Verschlusstyp (CTO > M1/2 > MCA-Branch).

Die Volumina der Infarktzunahme LG7 und der Perfusionsminderung ST7 sind besonders bei den peripheren MCA-Branch Verschlüssen am geringsten. Siehe dazu auch Tabelle 2.

Patient	Alter [a]	Geschlecht	Zeit bis Mrt Tag 0 [h]	Tage bis Mrt Tag 7	Verschlussstyp	Lyse mit rt-PA	TIMI Grad an Tag 7	Volumen L0 [cm ³]	Volumen LG1 [cm ³]	Volumen LG7 [cm ³]	Volumen ST7 [cm ³]
20551	66	männlich	3,0	8	CTO	Ja	0	80,3	36,8	58,4	68,3
50108	60	männlich	2,0	7	MCA-Trif.	Nein	0	7,0	3,4	1,2	94,8
51859	40	männlich	3,0	8	MCA-Branch	Nein	3	32,3	6,8	1,5	57,1
53145	59	weiblich	3,8	8	MCA-Branch	Ja	3	0,1	0,3	0,7	11,1
53168	42	männlich	Unbekannt	7	CTO	Ja	3	3,3	15,3	13,4	176,2
53340	40	männlich	3,5	7	MCA-Trunk	Ja	0	18,0	1,7	0,2	148,5
55130	71	männlich	3,4	6	MCA-Branch	Nein	2	34,1	20,2	0,0	97,0
55192	79	männlich	3,1	12	CTO	Ja	3	0,6	43,2	71,6	92,6
57714	65	männlich	2,3	18	MCA-Trunk	Ja	2	17,6	34,1	16,2	180,6
57847	27	weiblich	4,7	12	CTO	Ja	0	17,7	128,4	34,8	150,9
3	73	weiblich	2,0	4	MCA-Branch	Nein	2	27,9	30,2	0,3	13,1
4	71	männlich	2,0	6	MCA-Branch	Nein	1	27,0	7,9	1,2	26,2
39188	62	weiblich	2,0	6	MCA-Trunk	Ja	3	21,5	17,9	4,4	166,3
55607	74	männlich	2,5	7	MCA-Trunk	Ja	3	78,8	32,8	13,9	170,7
57346	56	männlich	2,0	8	MCA-Trif.	Ja	3	31,9	44,1	1,6	168,3
58920	75	weiblich	2,8	15	MCA-Trunk	Nein	3	13,0	4,9	6,6	160,9
60205	71	weiblich	1,7	7	CTO	Ja	2	16,3	11,7	10,1	177,0
64187	61	männlich	3,7	7	ICA/MCA	Ja	0	18,2	10,5	4,8	197,5
67301	67	weiblich	2,0	6	MCA-Branch	Ja	2	70,9	11,4	2,6	58,1

Tabelle 1: Übersicht über die einzelnen Patienten. Patient 3 und 4 sind die beiden Datensätze, welche von der Berliner Charité zur Verfügung gestellt wurden. Abkürzungen: Gefäßverschlussstypen siehe Abbildung 1; rt-PA: rekombinanter Gewebeplasminogen Aktivator; TIMI: „modified Thrombolysis in Myocardial Infarction“, Grad 0 keine, Grad 1 eine minimale (<20%), Grad 2 eine inkomplette und Grad 3 eine komplette Rekanalisation bzw. Reperfusion; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.

Verschlussstyp	Häufigkeit	rt-PA Lyse	Rekanalisation an Tag 7	L0 [cm ³]	LG1 [cm ³]	LG7 [cm ³]	ST7 [cm ³]
ICA/MCA	1	1	0	18,2	10,5	4,8	197,5
CTO	5	5	3	16,3 (0,6-80,3)	36,8 (11,7-128,4)	34,8 (10,1-71,6)	150,9 (68,3-177,0)
M1/2	7	4	5	18 (7,0-78,8)	17,9 (1,7-44,1)	4,4 (0,2-16,2)	166,3 (94,8-180,6)
MCA-branch	6	3	5	30,1 (0,1-70,9)	9,7 (0,3-30,2)	1 (0,0-2,6)	41,7 (11,1-97)

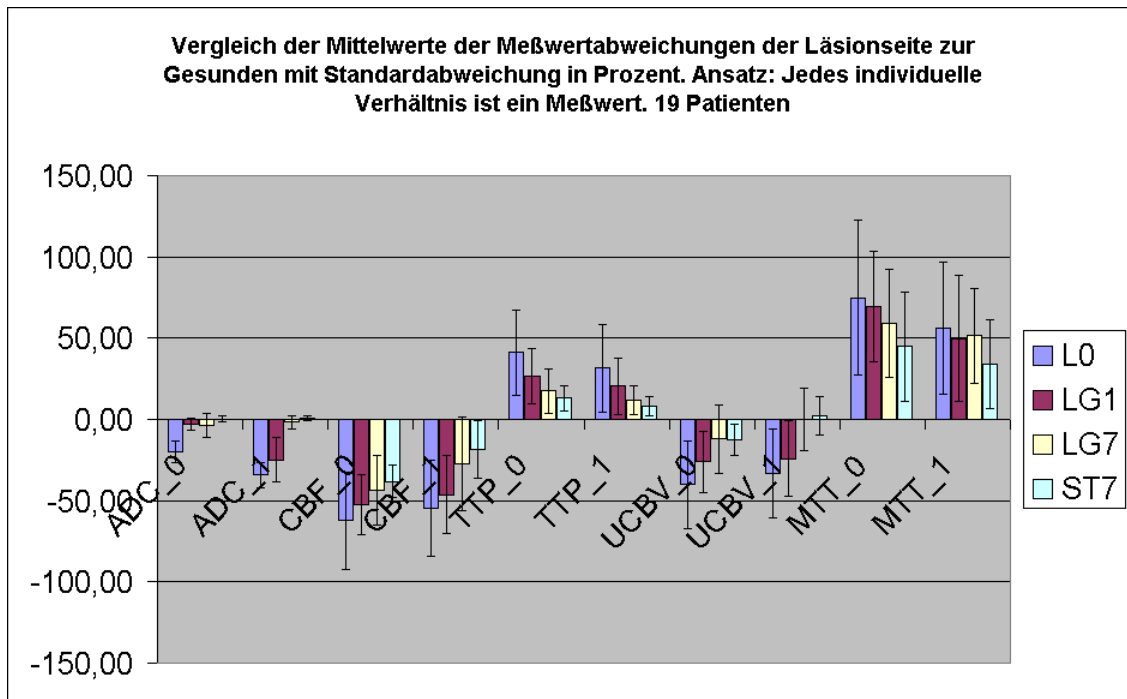
Tabelle 2: Übersicht der Verschlussstypen, ihrer Häufigkeiten und der Läsionsvolumina. Die Volumina sind die Mediane und die jeweiligen Minima und Maxima; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.

Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Verschlussstypen in den Regionen	P-Wert
L0	0,443
LG1	0,151
LG7	0,011
ST7	0,008

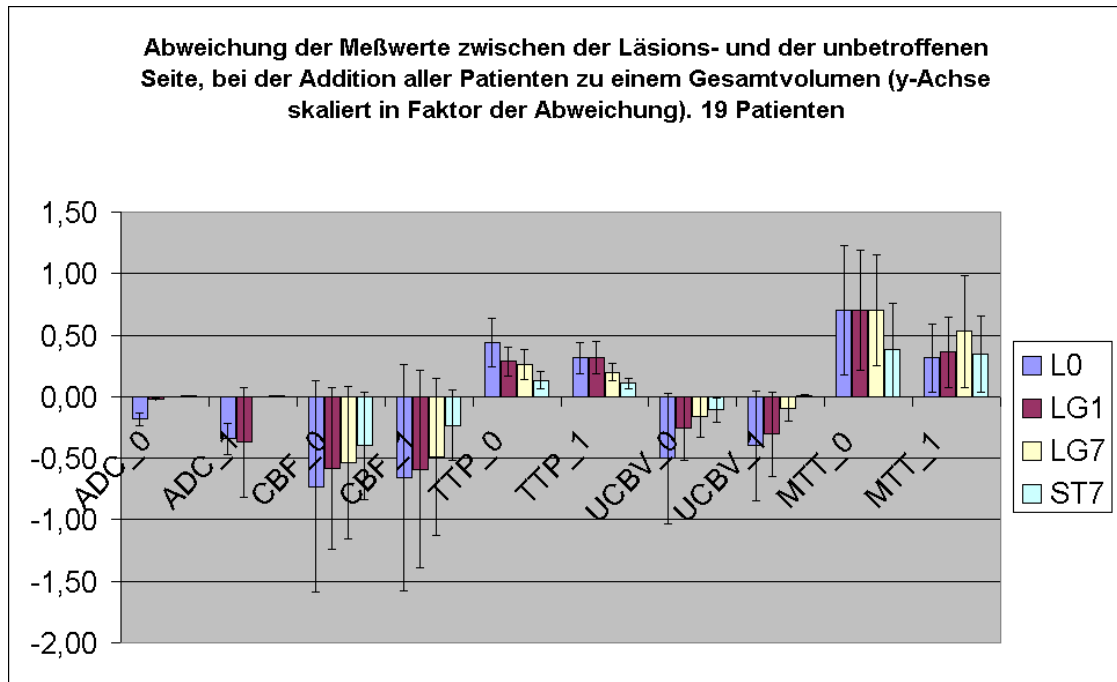
Tabelle 3: Kruskal-Wallis-Test. Hypothese: die Mittelwerte der Größen der Regionen unterscheiden sich je nach Verschlussstyp. ICA/MCA Verschlussstyp wurde nicht mit berücksichtigt, da nur einmalig aufgetreten. L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.

	L0		LG1		LG7		ST7	
	MW [%]	SD [%]	MW [%]	SD [%]	MW [%]	SD [%]	MW [%]	SD [%]
rADC_0	79,95	6,41	97,04	3,42	96,27	7,72	100,35	2,05
rADC_1	65,87	7,68	75,19	13,86	98,25	4,07	100,70	1,58
rCBF_0	37,59	29,65	47,42	18,68	56,54	21,33	61,89	10,17
rCBF_1	45,31	29,28	53,70	24,23	72,78	28,58	81,45	17,86
rTTP_0	141,21	26,29	126,73	17,11	117,46	13,77	113,01	7,88
rTTP_1	131,57	26,77	120,58	17,43	111,83	9,01	107,94	5,87
rCBV_0	59,94	26,83	74,00	18,76	87,87	20,91	87,32	9,68
rCBV_1	66,92	27,43	75,83	23,18	99,90	19,36	102,44	11,93
rMTT_0	174,97	47,50	169,55	34,18	159,09	33,51	144,76	33,60
rMTT_1	156,46	40,62	149,71	38,90	151,46	29,33	134,04	27,33

Tabelle 4: Mittelwerte der relativen Perfusionsparameter im Verhältnis zur nicht infarzierten Seite des jeweiligen Patienten in Prozent. *_0 bzw. *_1 steht jeweils für den Zeitpunkt der Messung. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; rADC = relative apparent diffusion coefficient; rCBF: relative cerebral blood flow; rTTP: relative time to peak; rCBV: relative cerebral blood volume; rMTT: relative mean transit time; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.



Graph 1: ADC_0 bezeichnet den Messwert der jeweiligen Regionen an Tag 0, ADC_1 an Tag 1; ADC = apparent diffusion coefficient; CBF: cerebral blood flow; TTP: time to peak; UCBV: uncorrected cerebral blood volume; MTT: mean transit time; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.



Graph 2: ADC_0 bezeichnet den Messwert der jeweiligen Regionen an Tag 0, ADC_1 an Tag 1 usw. Es gelten folgende Formeln: $x_{ges} = \sum n_i \cdot x_i / n_{ges}$; $n_{ges} = \sum n_i$; $s_{ges} = [(\sum ((n_i - 1) \cdot s_i^2) + \sum n_i \cdot (x_i - x_{ges})^2) / (\sum n_i - 1)]^{0.5}$ mit x = Mittelwert, n = Anzahl gemessener Pixel und s = Standardabweichung; ADC = apparent diffusion coefficient; CBF: cerebral blood flow; TTP: time to peak; UCBV: uncorrected cerebral blood volume; MTT: mean transit time; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertetes Gewebe, welches nicht infarziert

Die Mittelwerte der Messungen der jeweiligen Parameter in den verschiedenen Regionen zeigt Tabelle 4. Graphisch veranschaulicht stellen Graph 1 und Graph 2 diese Verhältnisse dar. Man kann die erwartete „zwiebelschalenartige“ Verteilung der Perfusionswerte mit der größten Perfusionsbeeinträchtigung im Zentrum des Infarktes erkennen.

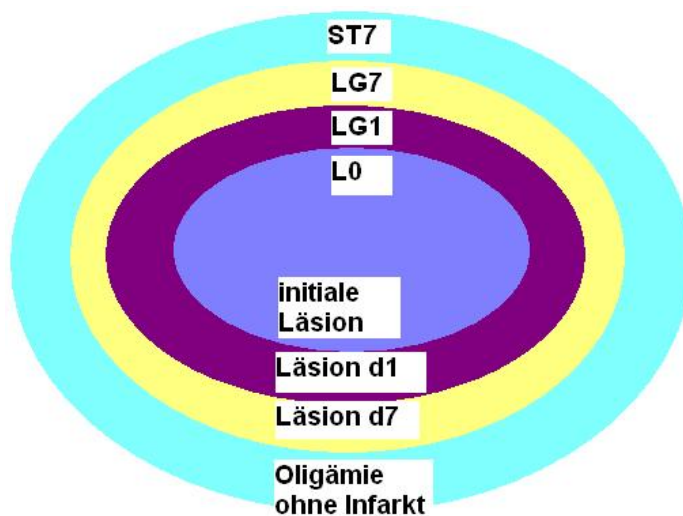


Abbildung 3: Beispielzeichnung für einen zwiebelschalenartigen Querschnitt eines Schlaganfalles gemäß dem Penumbra-Konzept. Bezeichnungen analog dieser Arbeit.

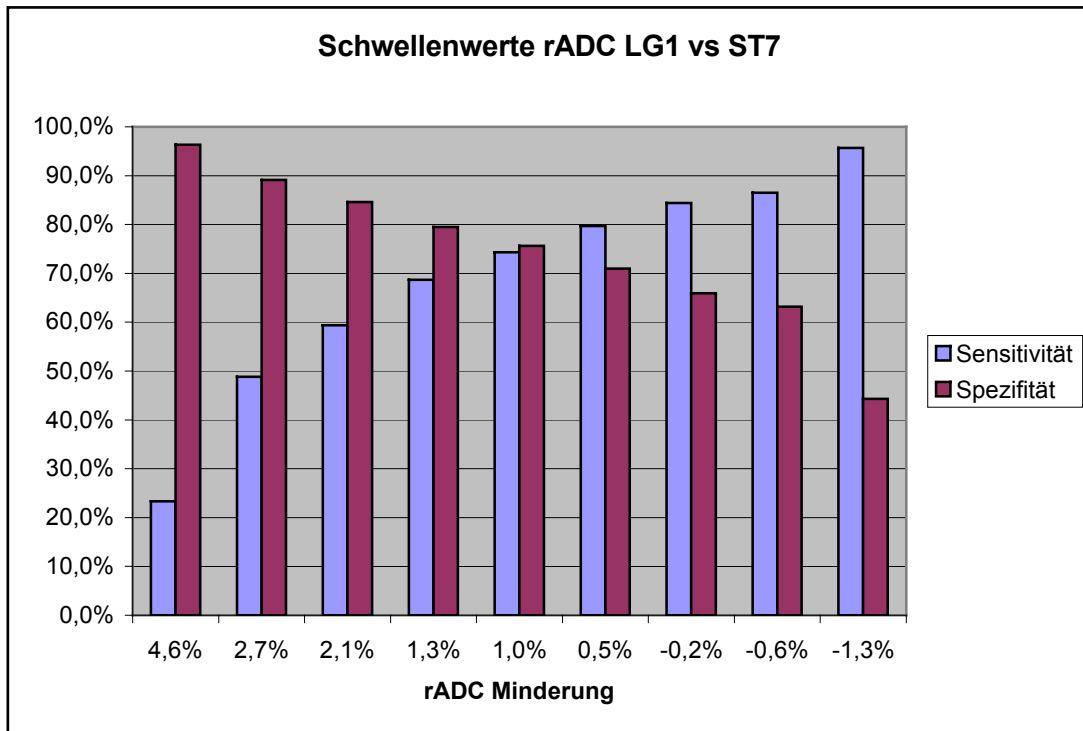
Weiterhin zeigen sich jedoch auch die starken interindividuellen Schwankungen in den relativ großen Standardabweichungen. Somit stellt sich die Frage, welche Parameter der einzelnen Regionen sich überhaupt statistisch signifikant unterscheiden lassen. Die 2-seitige Fehlerwahrscheinlichkeit für den Fehler erster Ordnung bei der Überprüfung der Hypothese, dass sich die beiden jeweils getesteten Mittelwerte der Regionen gemessen an Tag 0 nicht unterscheiden, mittels des Wilcoxon-Tests zeigt Tabelle 5.

Tag 0	L0 vs. ST7	LG1 vs. ST7	LG7 vs. ST7
rADC	0,000	0,001	0,002
rCBF	0,002	0,003	0,327
rCBV	0,002	0,003	0,845
rMTT	0,007	0,020	0,248
rTTP	0,001	0,001	0,184

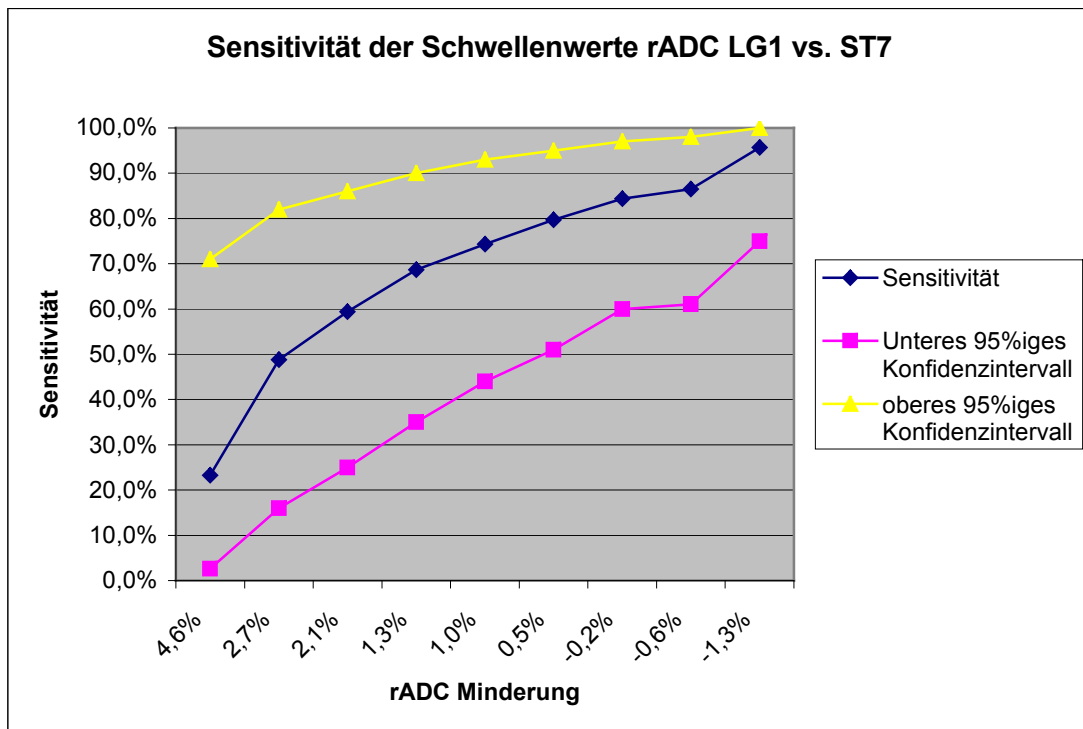
Tabelle 5: 2-seitige P-Werte, Wilcoxon Test bei gepaarten Stichproben. H0: Die gepaarten Mittelwerte unterscheiden sich nicht. rADC = relative apparent diffusion coefficient; rCBF: relative cerebral blood flow; rTTP: relative time to peak; rCBV: relative cerebral blood volume; rMTT: relative mean transit time; L0: Initiale Läsion; LG1 bzw. 7: Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 bzw. 7; ST7: Initial perfusionsgemindertes Gewebe, welches nicht infarziert.

Wie man deutlich erkennen kann, unterscheidet sich jeder der erhobenen Parameter statistisch signifikant zwischen L0 und ST7 bzw. LG1 und ST7. Allerdings zeigt nur die relative ADC Minderung zwischen LG7 und ST7 einen signifikanten Unterschied.

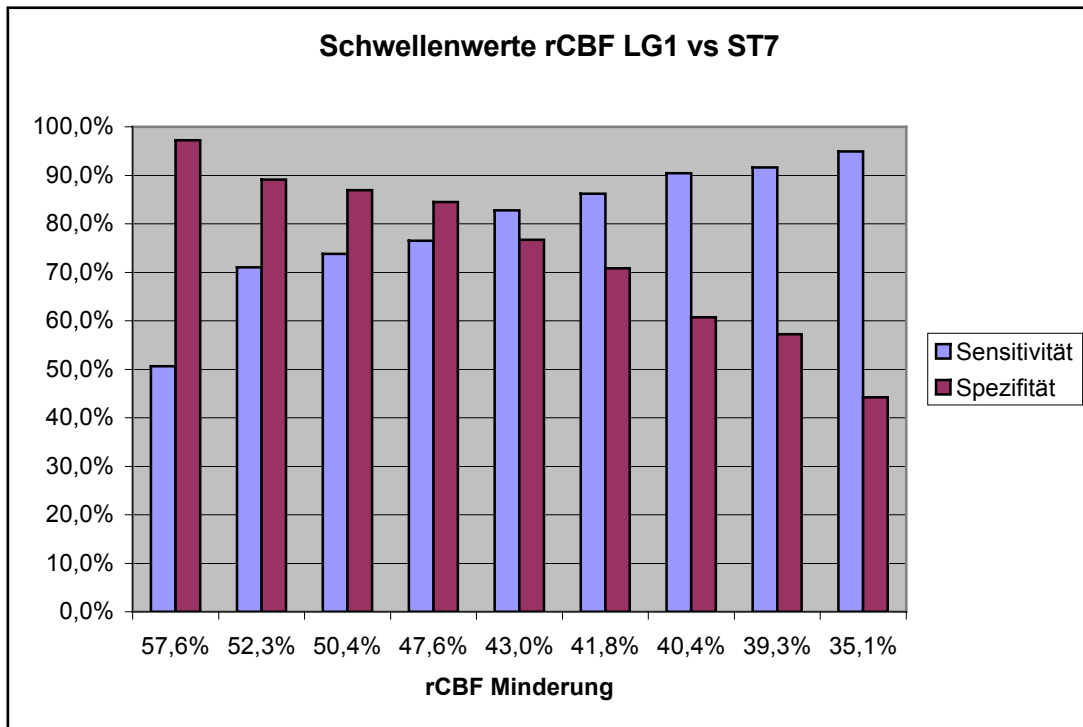
Eine Schwellenwertberechnung zwischen LG1 und ST7 wurde mit ROCKIT durchgeführt. Es ergeben sich für die einzelnen Parameter folgende Verhältnisse. Das 95%-Konfidenzintervall der Sensitivitäten konnte nur geschätzt werden. Eine ähnlich große Spanne müsste für die Spezifität gelten.



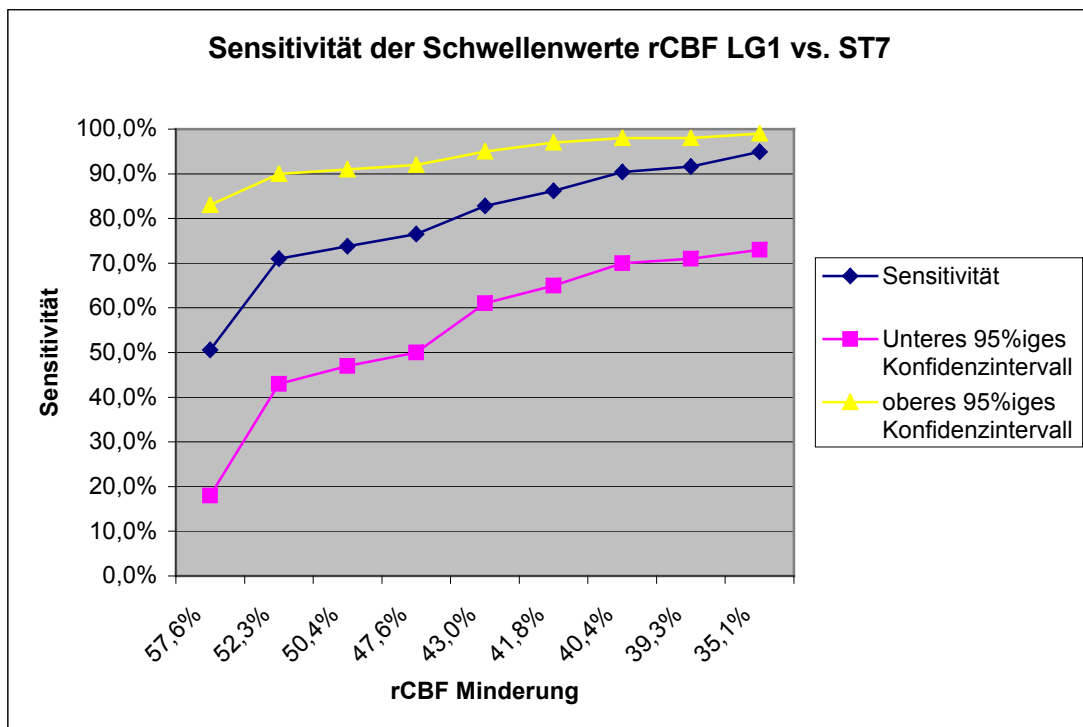
Graph 3: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rADC Minderungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



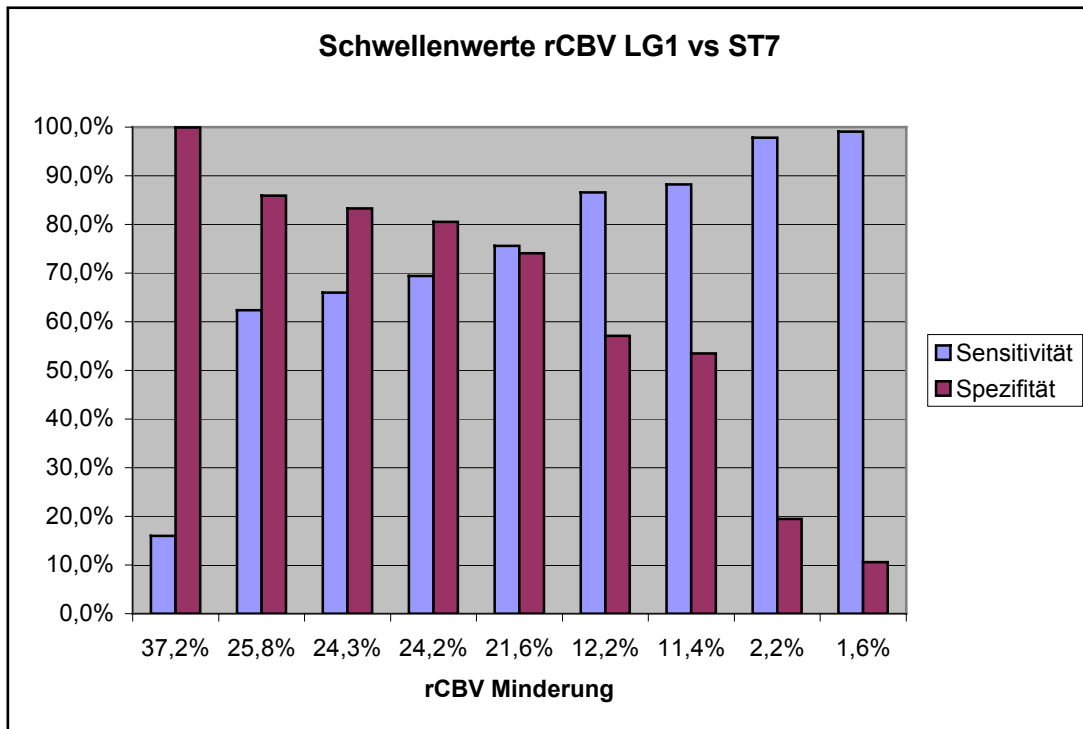
Graph 4: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 3 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rADC Schwellenwerte.



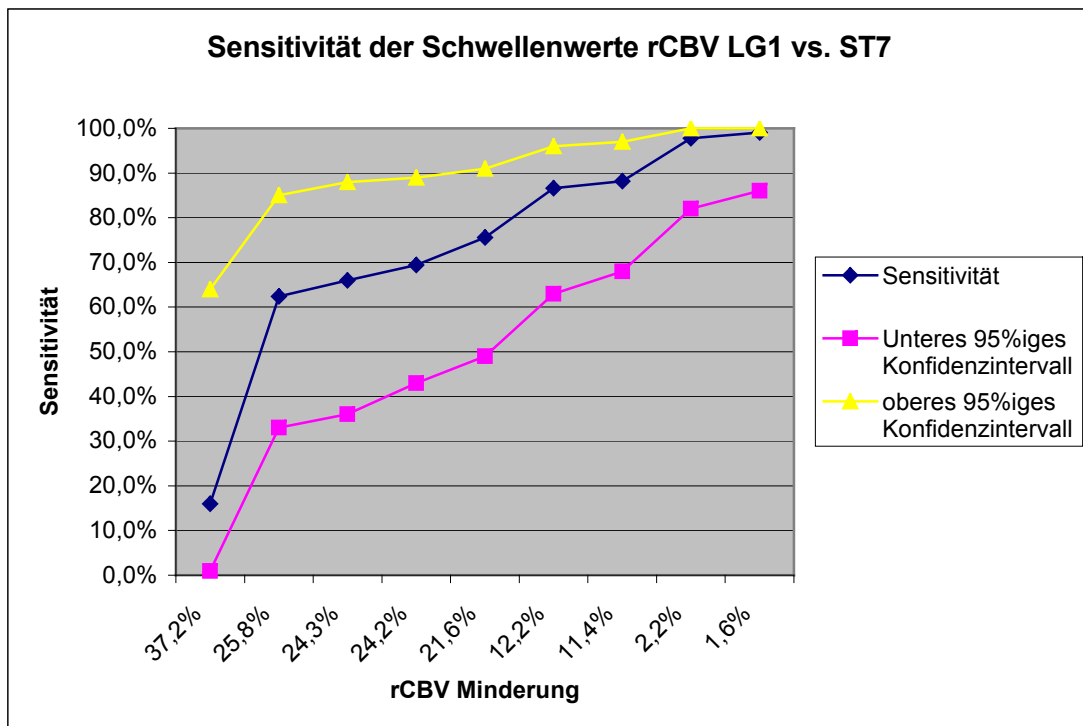
Graph 5: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rCBF Minderungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



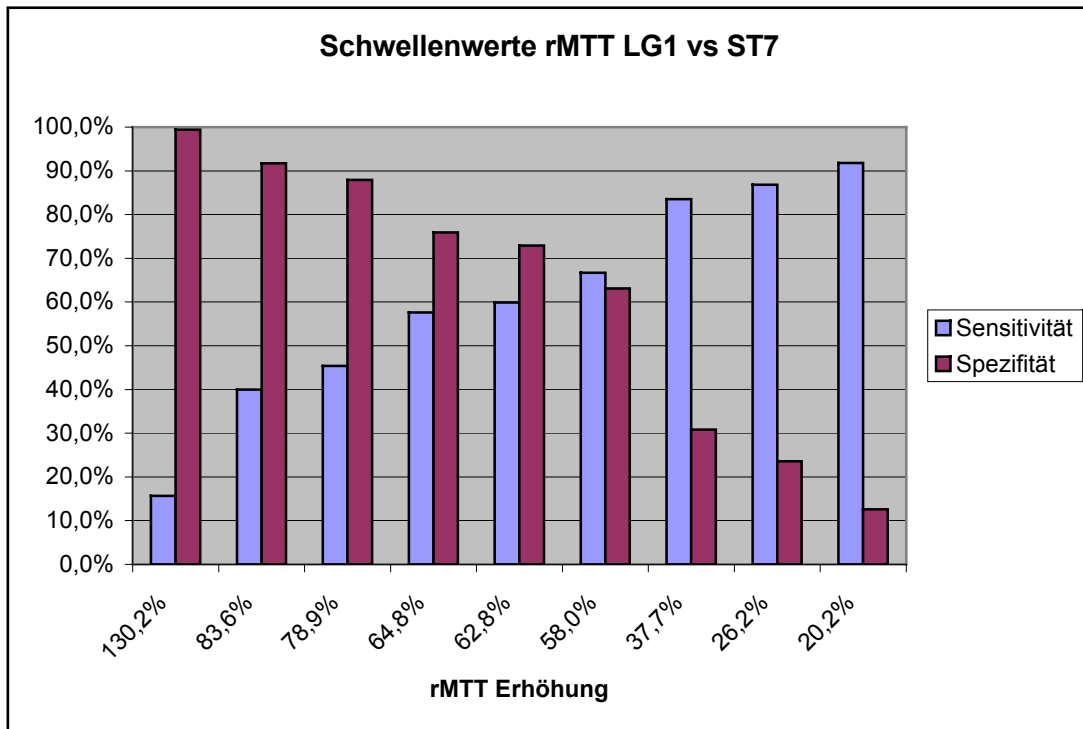
Graph 6: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 5 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rCBF Schwellenwerte.



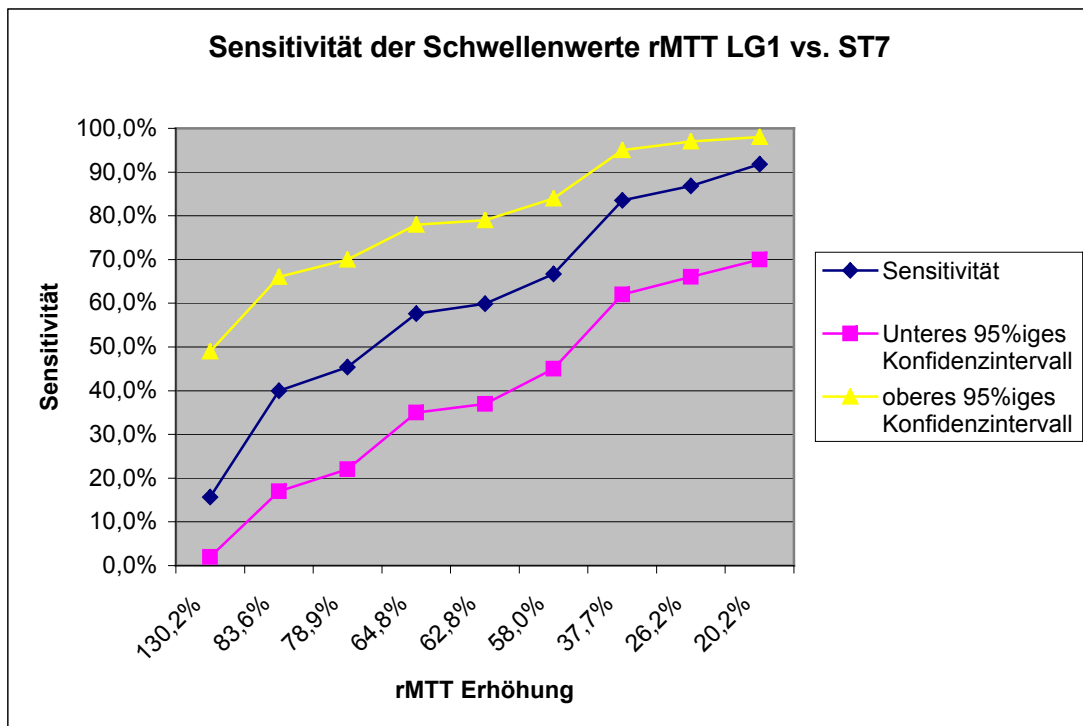
Graph 7: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rCBV Minderungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



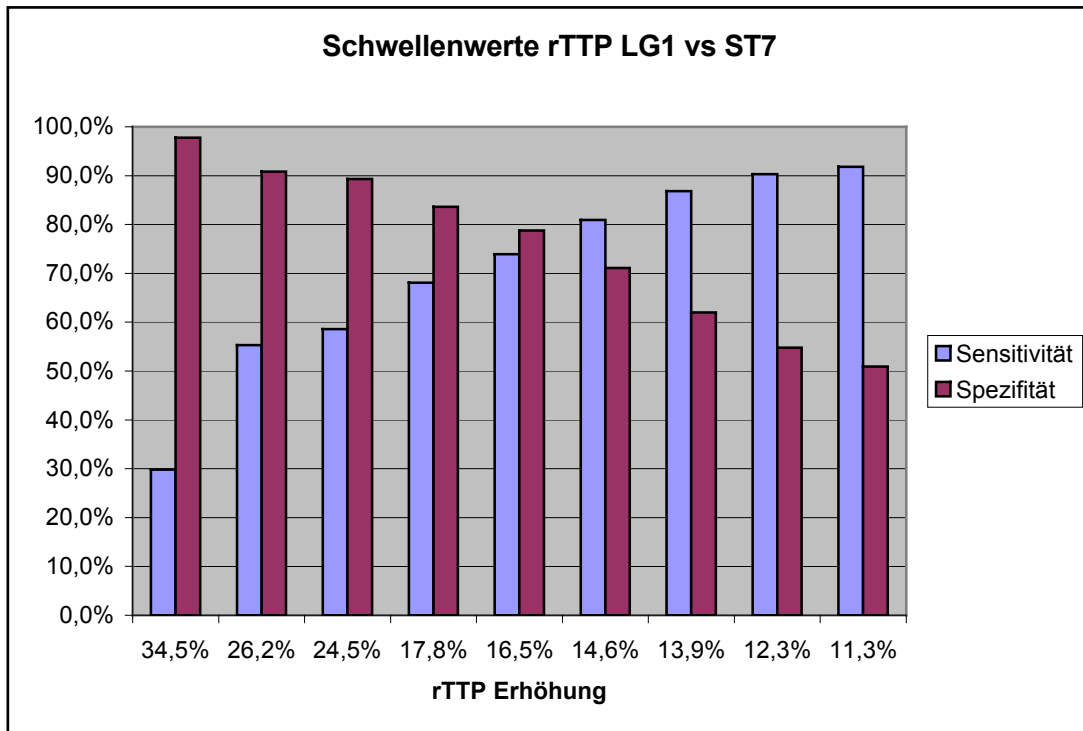
Graph 8: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 7 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rCBV Schwellenwerte.



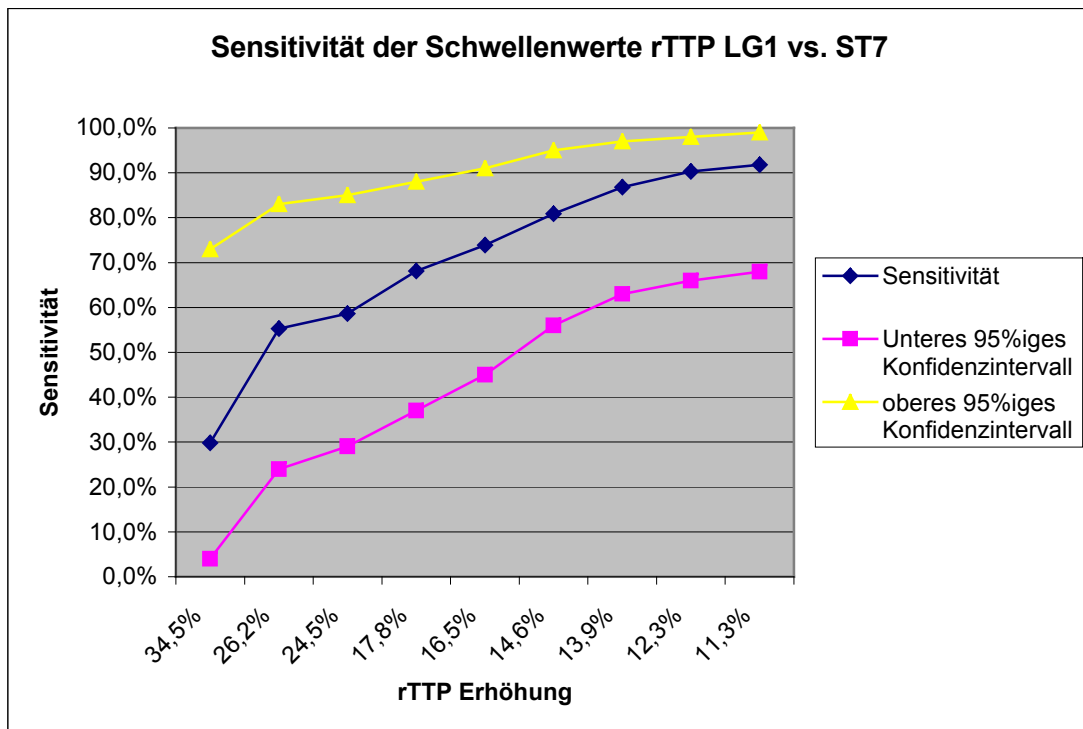
Graph 9: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rMTT Erhöhungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



Graph 10: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 9 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rMTT Schwellenwerte.



Graph 11: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rTTP Erhöhungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme bis Tag 1 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



Graph 12: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 11 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rTTP Schwellenwerte.

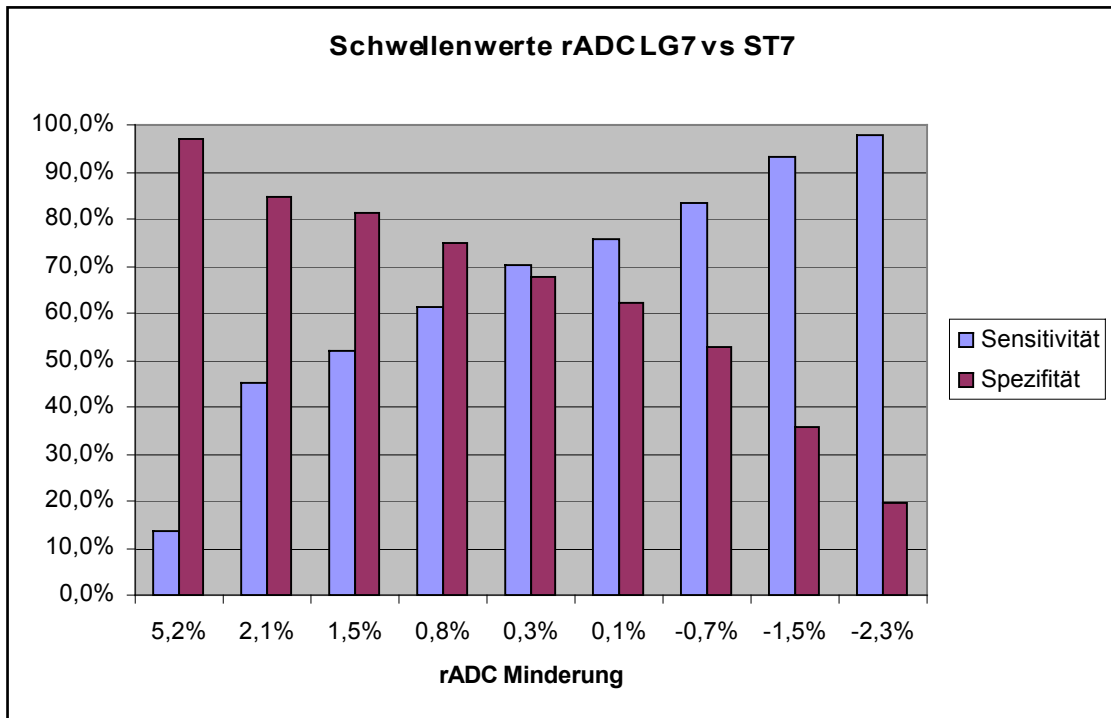
Wie man aus den Graphen erkennen kann, ist es möglich für die Läsionszunahme innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Infarkt ereignis Schwellenwerte für jeden der einzelnen Perfusionsparameter als auch des rADC zu ermitteln. Weiterhin ist jedoch auch ersichtlich, dass das 95%-Konfidenzintervall der Sensitivität jeweils recht groß ist.

Parameter	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
rADC Minderung	1%	74,30%	75,60%
rCBV Minderung	21,60%	75,60%	74,10%
rCBF Minderung	47,60%	76,50%	84,50%
rMTT Erhöhung	58%	66,70%	63,10%
rTTP Erhöhung	16,50%	73,90%	78,80%

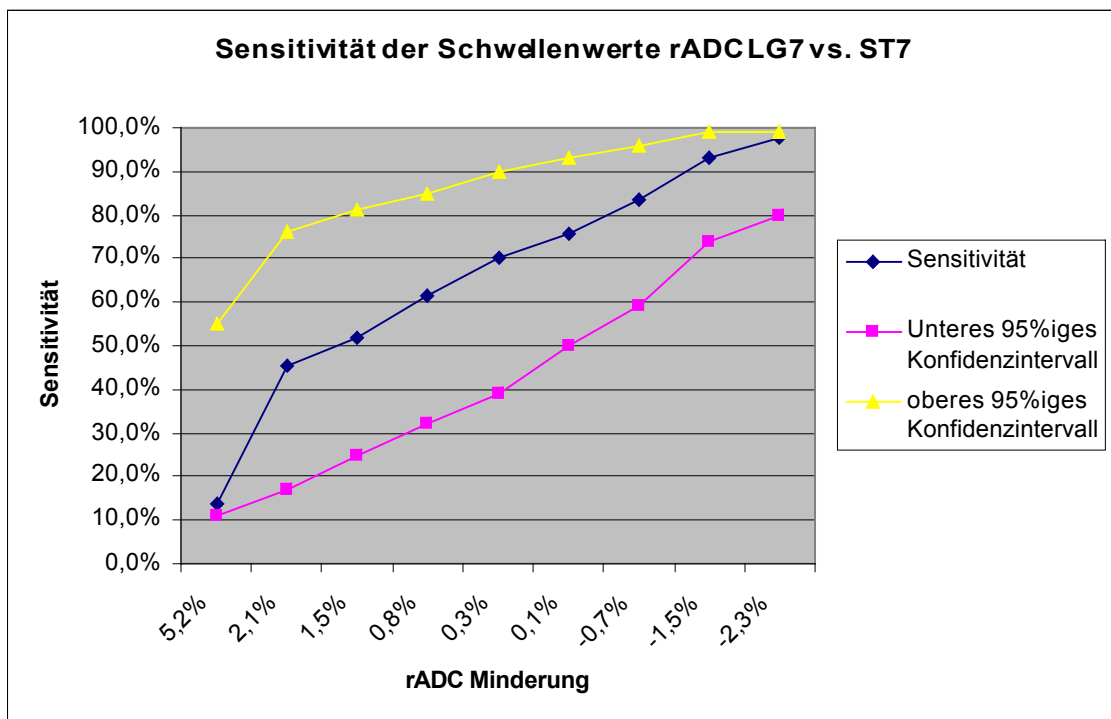
Tabelle 6: Auswahl jeweils eines exemplarischen Schwellenwertes mit ausgewogenem Verhältnis von Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen LG1 und ST7. rADC = relative apparent diffusion coefficient; rCBF: relative cerebral blood flow; rTTP: relative time to peak; rCBV: relative cerebral blood volume; rMTT: relative mean transit time.

Wie Tabelle 6 zeigt, ist bereits eine einprozentige rADC Minderung ein guter Schwellenwert, bzgl. Sensitivität und Spezifität. Jedoch wird diese Minderung nicht für den Untersucher erkennbar sein, wohingegen die prozentualen Unterschiede von 16,5%-58% in den Perfusionsbildern leichter erkennbar sind. Insbesondere der Schwellenwert für den rCBF sticht sowohl mit einer deutlichen Minderung von fast 50% als auch mit einer sehr hohen Sensitivität (77%) und Spezifität (85%) hervor.

Wie Tabelle 5 zeigt, gibt es einen signifikanten Unterschied des rADCs zwischen LG7 und ST7. Auch hier wurde eine Schwellenwertberechnung mit ROCKIT durchgeführt.



Graph 13: Sensitivität und Spezifität für prozentuale rADC Minderungen, welche zwischen Läsionsgrößenzunahme von Tag 1 bis Tag 7 und nicht infarziertem Gewebe unterscheiden.



Graph 14: Angabe des geschätzten 95%-Konfidenzintervalles für in Graph 13 angegebene Sensitivitäten der einzelnen rADC Schwellenwerte

Wie man Graph 13 entnehmen kann, bietet bereits ein Schwellenwert einer rADC Minderung um 0,3% mit einer Sensitivität von 70,1% und einer Spezifität von 67,8% ein ausgewogenes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. Dieser Schwellenwert wird aber genauso wenig für einen Untersucher erkennbar sein wie der Schwellenwert von rADC für LG1 vs. ST7 (1%).

Somit wurde kein anwendbarer Schwellenwert gefunden, der in der initialen Bildgebung beim Schlaganfall aufgrund der relativen Perfusionswerte eine hinreichend genaue Abschätzung des tatsächlich von der Infarzierung bedrohten Gewebes am äußeren Rand der kritischen Perfusionsminderung ermöglichen würde. Aber zumindest das innerhalb des ersten Tages gefährdete Gewebe bei persistierendem Gefäßverschluss in dieser Zeit lässt sich mit oben angegebenen Schwellenwerten definieren. Der Schwellenwert für den rCBF ist mit seiner fast 50%igen Minderung bei gleichzeitig hoher Sensitivität und Spezifität am besten für diese Unterscheidung geeignet.

5. Diskussion:

In anderen Studien sind diverse Grenzwerte für den Gewebetod aus einzelnen Perfusionsparametern oder deren Kombination veröffentlicht worden [14, 16, 17, 22, 33]. Hierbei wurde jedoch nie zuvor eine räumliche Normalisierung und der Ausschluss von Patienten mit Rekanalisationen innerhalb von 24h nach Symptombeginn vorgenommen. Deswegen bestand ursprünglich die Hoffnung, mit dieser Arbeit einen Grenzwert für das maximal bedrohte Gewebe (den maximalen, äußeren Rand der Penumbra) errechnen zu können. Die definitive Grenze zwischen dem sterbenden und dem überlebenden Gewebe liegt zwischen LG7 und ST7 und stellt damit die wesentliche Grenze zwischen dem potentiell vor dem Infarkt zu rettenden und dem lediglich harmlos perfusionsgeminderten Gewebe dar.

Auch wenn dieses, wie unten ausführlicher dargestellt wird, nicht ohne Einschränkung gelungen ist, so konnte anhand der Differenzierung der Gefäßverschlüsse ein wichtiger prognostischer Faktor für das Infarktwachstum gefunden werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Volumen der harmlosen Perfusionsminderung oftmals wesentlich größer ist als das des tatsächlich bedrohten Gewebes.

Wenn man die verschiedenen Läsionsvolumina getrennt nach den einzelnen Verschlusstypen (ICA/MCA-Verschlüsse werden im folgenden nicht mit betrachtet, da dieser Typus nur bei einem Patienten vorgelegen hat) betrachtet (Tabelle 2), fällt auf, dass, je peripherer der Gefäßverschluss liegt, der initiale Infarkt umso größer und die weitere Infarktzunahme umso kleiner ist. Statistisch signifikant ist dies jedoch nur bei LG7 (Tabelle 3). Das Fehlen der Signifikanz könnte aber sehr gut durch eine zu geringe Stichprobengröße erklärt werden. Es erscheint aber, dass der Unterschied zwischen den Verschlusstypen besonders im längeren Verlauf hervortritt, da insbesondere Carotis-T Verschlüsse dann noch eine deutliche Größenzunahme erfahren.

Die Größe von überlebendem Gewebe mit initialer Perfusionseinschränkung (ST7) variiert statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Gefäßverschlüssen (Tabelle 2 und Tabelle 3). Bei den peripheren MCA-Astverschlüssen ist diese am kleinsten. Insgesamt war der Anteil des überlebenden Gewebes an dem perfusionsgeminderten Gewebe mit ungefähr 3,1:1 deutlich größer als der infarzierte Anteil (Läsionsvoluminamittelwerte von $ST7/(LG1+LG7)=3,14$). Gleiches ergab auch die Studie von Röther et. al. [44], in der zum Teil die gleichen Patienten eingeschlossen

wurden wie in dieser Arbeit. Dort war die Fallzahl mit 139 Patienten wesentlich größer, aber es wurde keine detaillierte Analyse der Ischämie durchgeführt, wie in der vorliegenden Arbeit. Das Verhältnis des perfusionsgemindertem zu dem bis Tag 7 infarzierten Gewebevolumen betrug in der Arbeit von Röther et. al 3,5:1.

Sobesky et al. [51] zeigten, dass das perfusionsgeminderte Volumen in der MRT deutlich größer ist als die Darstellung einer erhöhten Sauerstoffextraktion in einer Positron-Emissions-Tomographie (PET), welches ebenfalls dafür sprechen würde, dass die Perfusionsminderung im MRT ein großes Volumen nicht von Infarzierung bedrohtes Gewebe enthält, also den Grad der Ischämie deutlich überschätzt.

Den Unterschied im Verhalten von CTO, M1/2 Verschlüssen und MCA-Branch Verschlüssen könnte man wie folgt erklären. Es bestehen Kurzschlussverbindungen zwischen den unterschiedlichen Territorien in Form von leptomeningealen Anastomosen (LMA), welche auch zwischen der arteria cerebri anterior (ACA) und der arteria cerebri posterior (PCA) und jeweils zur MCA eine Kollateraldurchblutung ermöglichen [4, 27, 31]. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass es jenseits eines Verschlusses einen oder mehrere Kurzschlüsse gibt ist umso größer, je länger die Gefäßstrecke zum Kapillarbett und somit die Einmündungsmöglichkeit von Blutfluss aus anastomosierenden Gefäßen ist. Daraus lässt sich folgern, dass bei einem distalen Verschluss weniger Kollateralfluss möglich ist und somit eine Infarzierung schneller in dem betroffenen Gebiet abläuft. Bei einem proximalen Verschluss könnte ein größerer Gewebeanteil durch Kollateralfluss noch in dem Zustand der kritischen Restperfusion existieren und somit potentiell gerettet werden. Dies würde sowohl die größere Initialläsion bei MCA-branch Verschlüssen als auch die größere Infarktzunahme bei M1/2 und CTO Verschlüssen plausibel machen.

Gestützt wird diese Deutung durch klinische Beobachtungen von Schellinger et. al. [49], und von Röther et. al. [44], in denen gezeigt werden konnte, dass je proximaler der Gefäßverschluss ist, umso größer das gefährdete Gewebe ist.

Wie man in Graph 1 und Graph 2 sowie in Tabelle 4 erkennen kann, sind die Beträge der relativen Abweichungen der einzelnen Parameter von der nicht betroffenen Seite im initialen Infarkt am größten und nehmen dann sukzessive nach peripher ab. Dieses entspricht dem erwarteten Ergebnis und ist vereinbar mit dem Penumbra Konzept. Dieses besagt, dass es um das bereits infarzierte Gewebe des Schlaganfalls herum

angrenzendes Gewebe gibt, welches zwar perfusionsgemindert und aktuell funktionsgestört ist, jedoch bei Rekanalisation überleben und sich funktionell erholen kann. Dieses ist sowohl von der Dauer als auch der Schwere der Perfusionsminderung abhängig. Für dieses Konzept spricht, dass bei allen verschiedenen Gefäßverschlüssen das Läsionsvolumen im Verlauf größer wurde und im Mittel das Volumen des durchblutungsgeminderten aber überlebenden Gewebes deutlich größer war als das insgesamt infarzierte Volumen (siehe Tabelle 2). Somit zeigte sich die Existenz aller im Penumbrakonzept geforderten Gewebezustände.

Ziel dieser Arbeit war es unter persistierendem Gefäßverschluss in den ersten 24 Stunden nach Infarktereignis Perfusionsparameter zu identifizieren, welche eine Unterscheidung zwischen absterbendem und überlebendem mangeldurchblutetem Gewebe ermöglichen.

Wie jedoch leicht zu erkennen ist, ist sowohl die intra- (Graph 2) als auch die interindividuelle (Graph 1) Streuung der Messwerte sehr groß. Diese große Streuung der Perfusionswerte ist auch bei der Studie von Rose et. al. [43] bemerkt worden.

Dessen ungeachtet war es möglich, signifikante Unterschiede für alle Parameter zwischen L0 und ST7 bzw. LG1 und ST7 zu finden (siehe Tabelle 5). Dieses bedeutet, dass das Gewebe in L0 als auch in LG1 eindeutig schlechter perfundiert ist, als das überlebende Gewebe in ST7. Aus diesem Umstand erwächst sehr schnell das Bedürfnis einen Grenzwert für die Perfusionsminderung zu bestimmen, der definitiv zwischen dem vom Gewebetod bedrohten und dem nicht bedrohten Gewebe unterscheiden kann. Dieser wäre in dieser Arbeit der Unterschied zwischen LG7 und ST7. Ein signifikanter Unterschied der Perfusionswerte zwischen LG7 und ST7 war jedoch nicht messbar.

Es ergaben sich jedoch sinnvolle Grenzwerte für eine Unterscheidung von infarzierendem Gewebe innerhalb der ersten 24 Stunden von überlebendem Gewebe (Tabelle 6).

Diese Grenzwerte zeigen eine Abweichung von mindestens 16,5% und bieten dabei einen befriedigenden Kompromiss zwischen hoher Sensitivität und Spezifität. Wobei insbesondere der relative zerebrale Blutfluss (rCBF) bei einer Minderung um 48% eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 85% besitzt und somit als Schwellenwert sehr gut geeignet ist.

Wegen der großen Streuung der Messwerte ist jedoch das 95%-ige Konfidenzintervall der Sensitivitäten recht groß.

Nur eine signifikante Minderung des ADC im Bereich des endgültig im Verlauf zwischen Tag 1 und 7 infarzierenden Gewebes war nachweisbar, jedoch ist die relative ADC Minderung mit 3-4% nur sehr gering ausgeprägt. Da sie in dem Grundrauschen eines ADC Bildes gelegen ist und eine deutliche Überlappung der Standardabweichungen besteht, hat diese ADC Minderung momentan keine klinische Relevanz. Diese geringen Änderungen im Prozentbereich sind mit dem bloßen Auge nicht erkennbar. Eine signifikante relative ADC Minderung in dem von Infarzierung bedrohtem Gewebe (LG1+LG7) ist in der Literatur bereits beschrieben worden [9] [38]. Bei Oppenheim et. al. zeigte sich eine Minderung von 6% (\pm 8%) in einem LG1 und LG7 entsprechendem Gewebe. Als Grenzwert wurde in dem Falle eine Minderung von 3% mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 92% errechnet. In Graph 3 sieht man die Werte von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen rADC Grenzwerten zwischen LG1 und ST7. Zwischen LG7 und ST7 lässt sich in unserer Arbeit folgender rADC Grenzwert ermitteln. Bei einer Minderung des rADC um 0,3% beträgt die Sensitivität 70,1% und die Spezifität 67,8% um zwischen Untergang und Überleben von Gewebe zu unterscheiden.

Durch die Tatsache, dass die kleine rADC Minderung zwischen LG7 und ST7 im Bild nicht erkennbar ist, erscheint eine Verwendung des Grenzwertes für rADC wenig nützlich. Für die Perfusionsparameter TTP, MTT, CBF und CBV ließen sich wegen der großen Überlappung und Streuung überhaupt keine Grenzwerte bestimmen.

Weiterhin fiel bei dieser Arbeit auf, dass das rCBV in sämtlichen hypoperfundierten Arealen gemindert war. Dies war umso stärker, je früher das Gewebe infarzierte, jedoch war es auch in ST7 an Tag 0 gemindert. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen von Schaefer et. al. [46, 47]. Jedoch widerspricht es einigen Studien, in denen das rCBV nicht vermindert, sondern vergrößert war [5, 22, 43, 53]. Dabei wird argumentiert, dass sich die Gefäße im hypoperfundierten Gewebe (mit verlangsamtem Blutfluss, welcher sich in einer verlängerten MTT zeigt) erweitern, um dadurch den zerebralen Blutfluss möglichst lange aufrecht zu erhalten (cerebrale Autoregulation). Des Weiteren konnte Woitzek et. al. zeigen, dass sich unter Hypoxie die Durchmesser der LMA erweitern [58]. Dies führt zwangsläufig zu einer Zunahme des rCBV.

Sowohl eine Minderung als auch eine Erhöhung von rCBV fanden sich in folgenden Studien [2, 50, 59]. In diesen Studien wird wiederum argumentiert, dass es zwar zunächst zu oben beschriebener Gefäßerweiterung kommt, mit zunehmender

Mangeldurchblutung sich jedoch die Kapazität der Autoregulation erschöpft und es zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses als auch des Blutvolumens kommt.

Singer et. al. [50] fanden eine rCBV-Minderung bei einer rCBF-Minderung auf unter 30%. Bei einer geringeren rCBF-Minderung auf über 30% war das rCBV normal bis erhöht.

Im Übrigen ergibt der Vergleich der ermittelten Grenzwerte für MTT, TTP CBF und CBV mit den in der Literatur vorbeschriebenen eine gute Übereinstimmung:

In der Arbeit von Arakawa et. al. [2] wurden bei 21 Patienten Grenzwerte zwischen Absterben und Überleben von mangeldurchblutetem Gewebe ermittelt (Vergleichzeitpunkte: Erste 24h nach Infarkt und 3 Monate später). Es wurde zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz unterschieden und die relativen Perfusionswerte wurden in absolute Werte durch eine Schätzung überführt. Somit sind die Werte nur eingeschränkt vergleichbar. Trotzdem findet sich auch hier eine Minderung von rCBF zwischen 33% bzw. 41% (graues bzw. weißes Hirngewebe) als Grenzwert mit einer Sensitivität und Spezifität um je ca. 65%-67%. Für das rCBV wurde eine Minderung von 10% bzw. 17% mit einer Sensitivität und Spezifität von 60%-65% ermittelt. Für die rMTT ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden. Beim rADC war eine Minderung von 3% bzw. 8% mit einer Sensitivität und Spezifität von 57%-62% ermittelbar. Vergleicht man nun diese Schwellenwerte mit denen in Tabelle 6, so sieht man, dass diese bzgl. rCBF und rCBV in dieser Arbeit stärker vermindert sind. Eine mögliche Erklärung wäre, dass sich die Werte in Tabelle 6 nur auf den Gewebeuntergang in den ersten 24h nach Infarktbeginn beziehen und nicht auf die höheren Mittelwerte von LG7.

In der Arbeit von Igarashi et. al. [22] konnte für die rCBF Minderung ein Grenzwert von 39% mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 91% ermittelt werden. Die initiale Untersuchung fand in den ersten 12h nach Symptombeginn statt, die Verlaufsuntersuchung nach 8-20 Tagen. Insgesamt wurden 17 Patienten untersucht.

Liu et al. [33] fanden für den rCBF einen Grenzwert von 52% mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 66%. Für rCBV betrug der Grenzwert 13% bei einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 82%. Es wurden 19 Patienten initial

innerhalb der ersten 24h nach Symptombeginn untersucht. Die Verlaufsuntersuchung fand nach einer Woche statt.

Røhl et. al. [42] ermittelten bei 11 Patienten für rCBF und rMTT folgende Grenzwerte: Bei einer rCBF Minderung um 41% beträgt die Sensitivität 91% und die Spezifität 73%. Eine Erhöhung der rMTT um 63% ermöglicht eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 64%. Die initiale Untersuchung fand innerhalb von 6h nach Symptombeginn statt. Die Verlaufsuntersuchung erfolgte nach einem Monat.

Die Grenzwerte in den oben genannten Arbeiten von Arakawa, Igarashi, Liu und Røhl et. al. berücksichtigen jeweils keine eventuelle Rekanalisation und nur bei Arakawa et. al. fand eine räumliche Normalisierung der Untersuchungsdaten und somit Herstellung einer Spiegelsymmetrie statt. Man erkennt jedoch, dass die Grenzwerte sich dennoch in dem Bereich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit befinden.

Somit liefert diese Arbeit Hinweise zur Einschätzung der Prognose des perfusionsgeminderten Gewebes. Für den Verlauf innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarkt ereignis ließen sich für jeden ermittelten Perfusionsparameter sinnvolle Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen Infarzierung und Überleben erheben. Für den weiteren Verlauf ließen sich zwar keine signifikanten Grenzwerte ermitteln, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation des Gefäßverschlusses entscheidenden Einfluss auf das insgesamt infarzierte Gewebe hat und somit eine prognostische Einschätzung erlaubt.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass der größte Anteil (3,1:1) des initial perfusionsgeminderten Gewebes nicht von Infarzierung bedroht ist.

5.1. Schlussfolgerungen:

Beim Abwägen der verschiedenen Therapieoptionen beim ischämischen Insult sollte das Maß der Perfusionsminderung, insbesondere die rCBF Minderung, für die Abschätzung des innerhalb der ersten 24 Stunden bedrohten Gewebes berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung der Verschlusslokalisation ist hilfreich zur Abschätzung des prinzipiell im Verlauf der folgenden Tage bedrohten Gewebes. Daran könnte sich die notwendige Therapie individuell orientieren. So erscheint ein aggressiveres Vorgehen bei einer rCBF Minderung um mehr als 47,6% und einem proximal gelegenen Verschluss, besonders bei einem CTO-Verschluss, eher indiziert zu sein. Dies gilt in besonderem Maße, wenn die initiale ADC-Läsion noch sehr klein ist, da der zu erwartende Nutzen dann am größten ist.

6. Zusammenfassung:

Beim akuten ischämischen Schlaganfall steht mit der systemischen Lysetherapie eine wirksame, aber potentiell komplikationsreiche Therapieoption zur Verfügung. Die Gefahr besteht dabei hauptsächlich in Blutungen im Gehirn und anderen Organen. Um diese Therapie gezielter einsetzen zu können, ist eine möglichst genaue Risiko- und Nutzenabwägung erforderlich. Mit den modernen bildgebenden Verfahren ist zunächst der Ausschluss einer Blutung im Hirnparenchym möglich. Ebenso kann man den Ort des Gefäßverschlusses bestimmen. Die Darstellung der Blutversorgung ermöglicht eine ungefähre Abschätzung der Ischämie. Jedoch ist die Aussagekraft dahingehend eingeschränkt, dass nicht sicher vorhersagbar ist, welches Gewebe wirklich vital bedroht ist und welches nur minderperfundierte ist, ohne eine Gefahr der Infarzierung.

In dieser Arbeit wurden erstmals ausschließlich Patienten ohne Rekanalisierung des Gefäßverschlusses innerhalb von 24h untersucht. Dadurch ist es möglich, retrospektiv diejenigen Hirnregionen zu bestimmen, in denen es zusätzlich zum bereits sichtbaren Infarktkern zu einem manifesten Infarkt kommt, bzw. diejenige Minderperfusion zu messen, die trotz fehlender zeitnaher Rekanalisation dennoch keinen Infarkt induziert. Dadurch sollte es möglich sein, einen Schwellenwert zu bestimmen, unterhalb dessen das Gewebe sicher von einer Infarzierung bedroht ist.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass es deutlich perfusionsgemindertem Gewebe gibt, welches nicht im Verlauf infarziert und um 215% größer als der endgültige Infarkt ist. Es konnte ferner bestätigt werden, dass es auch noch nach mehr als 24h potentiell gefährdetes bzw. rettbares Gewebe beim ischämischen Insult gibt.

Weiterhin war eine Grenzwertbestimmung zwischen Überleben und Untergang innerhalb der ersten 24h nach Symptombeginn von minderperfundierte Hirnparenchym möglich. Hervorzuheben ist eine rCBF Minderung von 47,6% als Grenzwert mit einer Sensitivität von 75,6% und Spezifität von 84,5%. Eine sinnvolle Unterscheidung mittels Grenzwerten der initialen Perfusionsparameter von Gewebe, welches nach 24h noch infarziert und überlebendem Gewebe, war nicht möglich.

Prognostisch relevant für den Infarktverlauf nach 24h lässt sich jedoch der Gefäßverschlusstyp als Unterscheidungsmerkmal identifizieren. So konnte gezeigt werden, dass je proximaler der Verschluss ist, desto größer ist das bedrohte Gewebenvolumen.

Teile dieser Arbeit sind bereits 2005 veröffentlicht worden [25].

7. Glossar:

Abb. Abbildung

ACA Anterior Cerebral Artery = Arteria Cerebri Anterior

ACI-Verschluss und M1/2-Embolie Verschluss der A. Carotis Interna und einzusätzlicher Verschluss der mittleren Gehirnarterie (A. cerebri media)

ADC Apparent Diffusion Coefficient

bzgl. bezüglich

bzw. beziehungsweise

Carotis-T-Verschluss = CTO = carotid T occlusion Verschluss in der Endaufzweigung der vorderen Halsschlagader (A. Carotis Interna)

CBF zerebraler Blutfluss

CBV zerebrales Blutvolumen

CCT Cranielle Computertomographie zur Darstellung von Hirn und Schädelknochen

CT Computertomographie

d.h. das heißt

DWI = diffusion weighted imaging Diffusionsgewichtete Aufnahme in der Kernspintomographie. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht die sehr frühe Darstellung des irreversibel geschädigten Hirnareals (Infarktkern)

EPI = echoplanar imaging Echoplanare Bildgebung

ICA Internal Carotid Artery = Arteria Carotis Interna

I.v.-Lyse = systemische Lyse Intravenöse Lyse. In diesem Fall wird das fibrinolytische Medikament intravenös z.B. in eine Armvene verabreicht.

L0 Initiale Läsion

LG1 Läsionsgrößenzunahme bis zur ersten Verlaufsuntersuchung nach einem Tag

LG7 Läsionsgrößenzunahme zwischen erster und zweiter Verlaufsuntersuchung

LMA leptomeningeale Anastomosen

MCA Middle Cerebral Artery = Arteria Cerebri Media

MRA Magnetresonanzangiographie

MRT Magnetresonanztomographie

MTT Mittlere Transitzeit

M1/2-Verschluss Proximaler Verschluss der A. cerebri media

MCA-branch-Verschluss Peripherer Verschluss der A. cerebri media

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale: 0 bis 36 Punkte

Penumbra Befunddiskrepanz zwischen PWI und DWI. Das durchblutungsgestörte Hirnareal in der perfusionsgewichteten Aufnahme ist mehr als 20 Prozent größer als die Läsion in der diffusionsgewichteten Aufnahme. Diese Diskrepanz wird als Mismatch bezeichnet. Das perfusionsgestörte, aber noch nicht diffusionsgestörte Hirnareal ist nur funktionell (Zellstoffwechsel ist erhalten, die Funktion der Zelle jedoch gestört) geschädigt. Dieses Hirnareal in der Umgebung des irreversibel geschädigten Infarktkernes wird als Penumbra bezeichnet. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn und erfolgreicher Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes kann diese Penumbra vor dem Untergang bewahrt werden.

PCA Posterior Cerebral Artery = Arteria Cerebri Posterior

PET Positronenemissionstomographie

Pixel zweidimensionaler Bildpunkt beziehungsweise Messwert

PWI = *perfusion weighted imaging* Perfusionsgewichtete Aufnahme in der Kernspintomographie. Diese Untersuchung ermöglicht die Darstellung des gesamten minderdurchbluteten (perfusionsgeminderten) Hirnareals.

rCBF relativer CBF im Vergleich zum kontralateralen Hirngewebe

rCBV relatives CBV im Vergleich zum kontralateralen Hirngewebe

rMTT relative MTT im Vergleich zum kontralateralen Hirngewebe

ROI Region of interest

rTTP relative TTP im Vergleich zum kontralateralen Hirngewebe

rt-PA rekombinanter Gewebe-Plasminogen Aktivator

SD Standardabweichung

ST7 initial perfusionsgemindertem Gewebe ohne Infarzierung im Verlauf

SVD Singular value decomposition, Berechnungsformel für Perfusionsparameter CBF, CBV, MTT und TTP

TTP Time to peak

u.a. unter anderem

vs. versus

v.a. vor allem

Voxel dreidimensionaler Bildpunkt beziehungsweise Messwert

z.B. zum Beispiel

8. Literaturverzeichnis:

1. Albers GW, *Expanding the Window for Thrombolytic Therapy in Acute Stroke The Potential Role of Acute MRI for Patient Selection*. Stroke, 1999. **30**: p. 2230-2237.
2. Arakawa S, Wright PM, Koga M, et al., *Ischemic Thresholds for Gray and White Matter A Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Study*. Stroke, 2006. **37**: p. 1211-1216.
3. Astrup J, Siesjo BK, and Symon L, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. **12**: p. 723-725.
4. Brozici M, van der Zwan A, and Hillen B, *Anatomy and Functionality of Leptomeningeal Anastomoses: A Review*. Stroke, 2003. **34**: p. 2750-2762.
5. Butcher K, Parsons MW, Baird AE, et al., *Perfusion Thresholds in Acute Stroke Thrombolysis*. Stroke, 2003. **34**: p. 2159-2164.
6. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, et al., *ACC Clinical Data Standards*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**: p. 2114-2130.
7. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al., *The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g) Resultst of a Duoble-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study*. Stroke, 2000. **31**: p. 811-816.
8. Davis SM, Donnan GA, Butcher K, et al., *Selection of thrombolytic therapy beyond 3 h using magnetic resonance imaging*. Curr Opin Neurol, 2005. **18**: p. 47-52.
9. Desmond PM, Lovell AC, Rawlinson AA, et al., *The Value of Apparent Diffusion Coefficient Maps in Early Cerebral Ischemia*. AJNR, 2001. **22**: p. 1260-1267.

10. Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, et al., *Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke*. *Neuroradiology*, 2001. **43**: p. 628-632.
11. Fiebach JB and Schellinger P, *Moderne Kernspintechniken beim Schlaganfall*. *Nervenarzt*, 2002. **73**: p. 104-117.
12. Fiehler J, Fiebach J, Gass A, et al., *Diffusion-Weighted Imaging in Acute Stroke - A Tool of Uncertain Value?* *Cerebrovasc Dis*, 2002. **14**: p. 187-196.
13. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, et al., *Severe ADC Decrease Do Not Predict Irreversible Tissue Damage In Humans*. *Stroke*, 2002. **33**: p. 79-86.
14. Fiehler J, von Bezold M, Kucinski T, et al., *Cerebral Blood Flow Predicts Lesion Growth in Acute Stroke Patients*. *Stroke*, 2002. **33**: p. 2421-2425.
15. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al., *Diffusion-weighted MR Imaging: Diagnostic Accuracy in Patients Imaged within 6 Hours of Stroke Symptom Onset*. *Radiology*, 1999. **210**: p. 155-162.
16. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, et al., *Usefulness of Magnetic Resonance-Derived Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow and Volume on Prediction of Infarct Growth in Hyperacute Stroke*. *Stroke*, 2001. **32**: p. 1147-1153.
17. Grandin CB, *Assessment of brain perfusion with MRI: methodology and application to acute stroke*. *Neuroradiology*, 2003. **45**: p. 755-766.
18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke*. *Journal of the American Medical Association*, 1995. **274**: p. 1017-1025.
19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II)*. *Lancet*, 1998. **352**: p. 1245-1251.

20. Hakim AM, Evans AC, Berger L, et al., *The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**: p. 523-534.
21. Hossmann KA, *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann Neurol, 1994. **36**: p. 557-565.
22. Igarashi H, Hamamoto M, Yamaguchi H, et al., *Cerebral Blood Flow Index Dynamic Perfusion MRI Delivers a Simple and Good Predictor for the Outcome of Acute-Stage Ischemic Lesion*. J Comput Assist Tomogr, 2003. **27**: p. 874-881.
23. Kelly PJ, Hedley-Whyte ET, Primavera J, et al., *Diffusion MRI in ischemic stroke compared to pathologically verified infarction*. Neurology, 2001. **56**: p. 914-920.
24. Kucinski T, Väterlein O, Glauche V, et al., *Correlation of Apparent Diffusion Coefficient and Computed Tomography Density in Acute Ischemic Stroke*. Stroke, 2002. **33**: p. 1786-1791.
25. Kucinski T, Naumann D, Knab R, et al., *Tissue at Risk Is Overestimated in Perfusion-Weighted Imaging: MR Imaging in Acute Stroke Patients without Vessel Recanalization*. AJNR, 2005. **26**: p. 815-819.
26. Kuhn S, Reith W, Ertl-Wagner B, et al., *Vergleich der Wertigkeit der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der akuten intrazerebralen Blutung*. Radiologie, 1999. **39**: p. 855-859.
27. Kulenovic A and Dilberovic F, *Significance of establishing collateral circulation by leptomenigeal anastomoses in the occlusion of arteriae cerebri mediae*. Bosn J Basic Med Sci, 2004. **4**: p. 59-62.
28. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, et al., *Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke*. Neurology, 2000. **54**: p. 1557-1561.

29. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, et al., *Evolution of Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion-weighted, and T2-weighted Signal Intensity of Acute Stroke*. AJNR, 2001. **22**: p. 637-644.
30. Li F, Liu K-F, Silva MD, et al., *Acute Postischemic Renormalization of the Apparent Diffusion Coefficient of Ater is not Associated with Reversal of Astrocytic Swelling and Neuronal Shrinkage in Rats*. AJNR, 2002. **23**: p. 180-188.
31. Liebeskind DS, *Collateral Circulation*. Stroke, 2003. **34**: p. 2279-2284.
32. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, et al., *MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset*. Stroke, 1999. **30**: p. 2263-2267.
33. Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, et al., *Cerebral Hemodynamics in Human Acute Ischemic Stroke: A Study With Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and SPECT*. J Cereb Blood Flow Metab, 2000. **20**: p. 910-920.
34. Lövblad KO, Laubach H-J, Baird AE, et al., *Clinical Experience with Diffusion-Weighted MR in Patients with Acute Stroke*. AJNR, 1998. **19**: p. 1061-1066.
35. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, et al., *Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis*. Stroke, 1996. **27**(599-606).
36. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al., *Baseline Magnetic Resonance Imaging Parameters and Stroke Outcome in Patients Treated by Intravenous Tissue Plasminogen Activator*. Stroke, 2003. **34**: p. 458-463.
37. NINDS, *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1995. **333**: p. 1581-1587.

38. Oppenheim C, Grandin, C., Samson, Y., Smith, A., Duprez, T., Marsault, C., Cosnard, G., *Is There an Apparent Diffusion Coefficient Threshold in Predicting Tissue Viability in Hyperacute Stroke?* *Stroke*, 2001. **32**: p. 2486-2491.
39. Østergaard L, Sorensen GA, Kwong KK, et al., *High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow Using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part II: Experimental Comparison and Preliminary Results.* *Magnetic Resonance Imaging*, 1996. **36**: p. 726-736.
40. Patel MR, Edelman RR, and Warach S, *Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging.* *Stroke*, 1996. **27**: p. 2321-2324.
41. Ringer TM, Neumann-Haefelin T, Sobel RA, et al., *Reversal of Early Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Experimental Cerebral Ischemia.* *Stroke*, 2001. **32**: p. 2362-2369.
42. Røhl L, Østergaard L, Simonsen CZ, et al., *Viability Thresholds of ischemic Penumbra of Hyperacute Stroke Defined by Perfusion-Weighted MRI and Apparent Diffusion Coefficient.* *Stroke*, 2001. **32**: p. 1140-1146.
43. Rose SE, Chalk JB, Griffin MP, et al., *MRI based diffusion and perfusion predictive model to estimate stroke evolution.* *Magnetic Resonance Imaging*, 2001. **19**: p. 1043-1053.
44. Röther J, Schellinger P, Gass A, et al., *Effect of Intravenous Thrombolysis on MRI Parameters and Functional Outcome in Acute Stroke <6 Hours.* *Stroke*, 2002. **33**: p. 2438-2445.
45. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, et al., *Sensitivity and Interrater Agreement of CT and Diffusion-Weighted MR Imaging in Hyperacute Stroke.* *AJNR*, 2003. **24**: p. 878-885.

46. Schaefer PW, Hunter GJ, He J, et al., *Predicting Cerebral Ischemic Infarct Volume with Diffusion and Perfusion MR Imaging*. AJNR, 2002. **23**: p. 1785-1794.
47. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, et al., *Assessing Tissue Viability with MR Diffusion and Perfusion Imaging*. AJNR, 2003. **24**: p. 436-443.
48. Schellinger P, Jansen O, Fiebach J, et al., *A Standardized MRI Protocol: Comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage*. Stroke, 1999. **30**: p. 765-768.
49. Schellinger P, Fiebach J, Jansen O, et al., *Stroke Magnetic Resonance Imaging Within 6 Hours after Onset of Hyperacute Cerebral Ischemia*. Ann Neurol, 2001. **49**: p. 460-469.
50. Singer OC, du Mesnil de Rochemont R, Foerch C, et al., *Relation Between Relative Cerebral Blood Flow, Relative Cerebral Blood Volume, and Mean Transit Time in Patients With Acute Ischemic Stroke Determined by Perfusion-Weighted MRI*. J Cereb Blood Flow Metab, 2003. **23**: p. 605-611.
51. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt F-G, et al., *Does the Mismatch Match the Penumbra? Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography in Early Ischemic Stroke*. Stroke, 2005. **36**: p. 980-985.
52. Talairach J and Tournoux P, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988: Thieme, Stuttgart.
53. Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T, et al., *Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution*. Neurology, 2001. **57**: p. 1205-1211.
54. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al., *Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected*

- stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials.* Stroke, 2006. **37**: p. 852-858.
55. Timi_Study_Group, *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*. N Engl J Med, 1985. **321**: p. 932-936.
56. Urbach H, Flacke S, Keller E, et al., *Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI.* Neuroradiology, 2000. **42**: p. 722-727.
57. Weber J, Mattle HP, Heid O, et al., *Diffusion-weighted imaging in ischemic stroke: a follow-up study.* Neuroradiology, 2000. **42**: p. 184-191.
58. Woitzik J, Hecht N, Schneider UC, et al., *Increased vessel diameter of leptomeningeal anastomoses after hypoxic preconditioning.* Brain Res, 2006. **1115**: p. 209-212.
59. Wu O, Koroshetz WJ, Ostergaard L, et al., *Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging.* Stroke, 2001. **32**: p. 933-942.

9. Danksagung:

Herrn Professor Dr. med. Hermann Zeumer danke ich für die Vergabe der Arbeit und für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. med. Thomas Kucinski, welcher mich stets äußerst kompetent, freundlich, geduldig und engagiert bei dieser Arbeit unterstützt hat.

Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Neuroradiologischen und Neurologischen Abteilung des UKE für die Hilfe bei der Erstellung der Daten bzw. der Programme danken.

Weiterhin gilt mein Dank der Neurologie der Berliner Charité, welche mir 2 Datensätze von Patienten zur Verfügung stellten.

Ganz besonders möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für die geistige und moralische Unterstützung bedanken.

10. Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Geboren am 28.2.1977 in Hamburg

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Wohnort: Forstweg 25, 25746 Heide

Familienstand: Ledig

Beruflicher Werdegang:

1996 Abitur am Alstertal Gymnasium in Hamburg

1997 – 1998 Zivildienst mit Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Arbeiter Samariter Bund in Hamburg

1998 – 1999 Studium der Physik auf Diplom an der Universität Hamburg

1999 Studienfachwechsel zum Fach der Humanmedizin an der Universität Hamburg

2000 Ärztliche Vorprüfung

2002 Erstes Staatsexamen

2004 Zweites Staatsexamen

2005 Drittes Staatsexamen

8.05 – 7.06 Assistenzarzt in der medizinischen Klinik im Westküstenklinikum Heide

seit 08.2006 Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Klinikums Itzehoe

Veröffentlichungen:

Thomas Kucinski, Dirk Naumann et al.: *Tissue at Risk is Overestimated in Perfusion Weighted Imaging: MR Imaging in acute Stroke Patients without Vessel Recanalization*. Am J Neuroradiology 26:815-819, April 2005

11. Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quelle 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.

Unterschrift: