

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie,  
Radiologisches Zentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. Hermann Zeumer

**Quantifizierung der Durchblutungsstörung im MRT in Regionen mit  
Diffusionsstörung und früher CT-Dichteminderung beim akuten Schlaganfall**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der  
Universität Hamburg vorgelegt

von  
Amitava Majumder  
aus Hamburg

Hamburg 2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Zeumer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: PD Dr. med. C. Weber

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Liepert

## **Inhaltsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Arbeitshypothese und Fragestellung  | 3            |
| 1. Einleitung   |              |
| 1.1 Allgemeines zum Schlaganfall  | 4            |
| 1.2 Blutversorgung und Ischämietoleranz des Hirns                               | 6            |
| 1.3 Therapie  | 7            |
| 1.4 Bildgebung  | 10           |
| 1.5 Ziel  | 13           |
| 2. Patienten und Methoden   | 15           |
| 2.1 Angaben zum Untersuchungsgut: Patientengruppe und<br>Untersuchungsprotokoll | 15           |
| 2.2 Technische Daten und verwendete Programme                                   | 16           |
| 2.3 Aufgabenstellung  | 18           |
| 2.4. Details MRT-Datenverarbeitung  | 18           |
| 2.4.1 Berechnung der T2- und ADC-Bilder   | 18           |
| 2.4.2 Berechnung der PWI-Bilder   | 19           |
| 2.5 Details zur CT-Datenverarbeitung  | 21           |
| 2.6 Auswerten der normalisierten Bilder in MRVision                             | 23           |
| 2.6.1 Reihenfolge und Wertebereich  | 23           |
| 2.6.2 Region-of-Interest (ROI), statistische Auswertung                         | 24           |
| 3. Ergebnisse   | 26           |
| 3.1 Ergebnisse zu der ersten Aufgabe  | 26           |
| 3.2 Ergebnisse zu der zweiten Aufgabe   | 33           |
| 4. Diskussion   | 36           |
| 4.1. Ergebnis der ersten Aufgabe  | 36           |
| 4.1.1. CT-Dichteminderung, ADC-Abnahme und die Durchblutungs-<br>minderung      | 36           |
| 4.1.2. MTT und TTP  | 39           |
| 4.1.3. Patientenkollektiv, Bildbearbeitung                                      | 41           |
| 4.2. Ergebnis der zweiten Aufgabe   | 41           |
| 4.3. Schluss  | 43           |
| 5. Zusammenfassung  | 44           |
| 6. Glossar  | 45           |
| 7. Literaturverzeichnis   | 48           |
| 8. Danksagung   | 60           |
| 9. Lebenslauf   | 61           |
| 10. Erklärung   | 62           |
| 11. Bild- und Tabellenanhang  | 63           |

## **Arbeitshypothese und Fragestellung**

Die raschen Veränderungen im CT sind Zeichen des frühen ischämischen Ödems und wurden 1980 von Inoue beschrieben, 1988 (Tomura) bzw. 1989 (Bozzao) klassifiziert und 1994 (von Kummer/Pexman) quantifiziert. Die Perfusionsstörung in diesem Gebiet wurde bislang nicht genau untersucht. Es gibt lediglich eine Arbeit von Grond et al., die PET-Daten (Positron-Emissions-Tomographie) mit dem CT verglich. Eine Quantifizierung der Durchblutungsstörung in Regionen mit frühen CT-Dichteminderung wurde jedoch nicht vorgenommen.

In der Arbeit von Kucinski et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Korrelation zwischen der CT-Dichteminderung und ADC-Abnahme in der Läsion auf die regionale Blutflussabnahme, als gemeinsamen Faktor, zurückzuführen ist. Eine Fragestellung dieser Arbeit wird sich mit dieser Hypothese beschäftigen und einen quantitativen Zusammenhang zwischen den perfusionsgewichteten MRT-Parametern CBF, CBV, TTP und MTT und der CT-Dichteminderung beziehungsweise (bzw.) der ADC-Minderung auf ihre Richtigkeit überprüfen (Aufgabe 1). Die zweite Aufgabe überprüft, ob Patienten mit geringen frühen Dichteminderung im CT und geringen T2-Verlängerungen im T2-gewichteten MR über einen besseren morphologischen und klinischen Verlauf aufweisen. Dafür werden diese Bilder in unterschiedlichen Regionen (Läsions-, Infarkt- und der dazwischen liegenden Differenzregion der Infarktgrößenzunahme) ausgewertet und die Werte der initialen Bilder mit dem späteren Infarktvolumen verglichen.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Allgemeines zum Schlaganfall**

Der Schlaganfall (Synonym: Insult) ist eine der häufigsten Ursachen für Tod oder Pflegebedürftigkeit mit bleibender Behinderung [15] in Deutschland, wobei statistisch gesehen jeder fünfte Schlaganfallpatient an den unmittelbaren Folgen dieses Ereignisses verstirbt. Von den rund 350.000 [24] Menschen, die pro Jahr in Deutschland einen Schlaganfall erleiden, sind meistens ältere Männer betroffen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten nach heutigen Kenntnissen ein erhöhter Blutdruck, kardiale Emboliequellen (z.B. bei absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit atrialem Thrombus) sowie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen [7, 58, 74, 104, 114].

Eine zerebrale Ischämie ist die Ursache von 85% der Schlaganfälle, wobei arterielle Thrombosen und kardiale Embolien als Hauptursache gelten [9, 37]. Bei den restlichen 15% der Fälle handelt es sich um eine intrakranielle Blutung. Von diesen beiden Erscheinungsformen des Schlaganfalls wird die sogenannte (sog.) transitorische ischämische Attacke (TIA) abgegrenzt. Sie zeichnet sich durch eine reversible neurologische Störung innerhalb von 24 Stunden aus, sollte jedoch als ein Vorbote auf einen kommenden ischämischen Insult ernst genommen werden [53, 98].

Mittels der Computertomographie (CT) kann zwischen den beiden Hauptformen des Schlaganfalls, zerebrale Ischämie oder Hirnblutung, unterschieden werden. Bei den zerebralen Ischämien können sich in der CT sog. „frühe Infarktzeichen“ bereits in den ersten sechs Stunden demarkieren, zu denen unter anderem Dichteminderungen des Hirngewebes gelten, die sich beispielsweise im Verlust der Abgrenzbarkeit zwischen Mark und Hirnrinde [12, 56, 110, 111, 116] widerspiegeln können. Die Ausdehnung der Frühzeichen kann nach den Ergebnissen einiger Studien [76, 117] prognostisch für den weiteren Verlauf eines Infarktes entscheidend sein. Zudem wurde in der europäischen Studie zur Thrombolyse des akuten Schlaganfalls (ECASS I) eine erhöhte Rate an tödlichen Blutungen bei Vorliegen ausgedehnter Frühzeichen in mehr als einem Drittel des Territoriums der Arteria cerebri media gefunden, so dass daher vorgeschlagen wurde, eine Lysetherapie an das Fehlen solcher ausgedehnten frühen ischämischen Veränderungen zu knüpfen. Zu einem sehr frühen Untersuchungszeitpunkt besteht jedoch das Problem, dass die oben genannten klaren

Ischämiezeichen fehlen können und nur ein geringer Läsionskontrast ([42], siehe Abbildung 1) die Abgrenzung zum nicht betroffenen Hirngewebe erschwert. In verschiedenen Forschungsarbeiten [41, 57, 100, 112] wurde nachgewiesen, dass die frühen Veränderungen abhängig vom Zeitintervall zwischen Auftreten der Schlaganfallsymptome und der CT-Untersuchung, von Größe, Typ und Lokalisation des Infarktes sowie der Untersuchererfahrung unterschiedlich gut erkannt werden. Die Resultate früherer Arbeiten zum Thema „frühe Veränderungen in der CT“ ergaben, wie beispielsweise in der amerikanischen „National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)“-Schlaganfallstudie von 1995 [82],

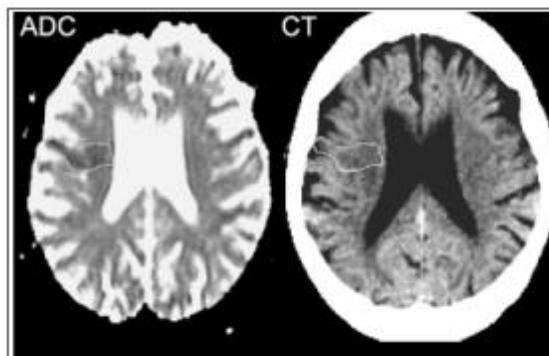


Abbildung 1: Links das ADC-Parameterbild mit der gelb umkreisten Läsion. Im rechten CT-Bild ist im selben Areal keine Dichteminderung sichtbar.

innerhalb der ersten drei Stunden keine prognostische Relevanz für diese. In einer neueren Studie [89] korrelierten zudem retrospektiv erhobene CT-Frühzeichen nicht mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Blutungen und schlechterem klinischem Outcome nach einer rt-PA-Lyse. Da wegen der schnelleren Krankenhauseinlieferung mehr Schlaganfallpatienten zunehmend früher untersucht werden können, ist die Abschätzung dieser radiologischer Zeichen für eine sichere Patientenselektion zur Thrombolyse richtungweisend, denn eine unkritische Anwendung von Thrombolytika wie rt-PA (rekombinanter Gewebe-Plasminogen Aktivator) birgt die Gefahr schwerwiegender Hirnblutungen mit Todesfolge [42].

Typische Leitsymptome des ischämischen Insultes sind der plötzliche Beginn, eine halbseitige Lähmung sowie eine mögliche Sprachstörung (Aphasie). Abhängig vom betroffenen Gebiet können die sensomotorischen Paresen auch nur auf eine Extremität oder eine Gesichtshälfte beschränkt sein. Zu den allgemeinen Symptomen gehören Übelkeit, Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Daher sollten Patienten mit einem Schlaganfall immer so schnell wie möglich in eine Klinik gebracht werden, falls möglich, in eine mit einer Stroke-Unit. Eine Stroke-Unit sollte von erfahrenen Neurologen in enger Kooperation mit (Neuro-)Radiologen

betreut werden, da bei adäquater und frühzeitiger Behandlung die Chancen für eine Rückbildung neurologischer Ausfälle erheblich verbessert werden können. Vor Beginn der Thrombolyse müssen zusätzlich zum Blutungsausschluss die häufigsten Differentialdiagnosen abgeklärt werden. Zu ihnen zählen unter anderem eine mögliche Sinusvenenthrombose und andere neurologische Erkrankungen wie Hirntumore, Enzephalitiden oder Multiple Sklerose ebenso wie metabolische Störungen und psychogene Lähmungen.

## 1.2 Blutversorgung und Ischämietoleranz des Hirns

Die Regulation der Blutversorgung des Hirns weist im Vergleich mit anderen Organen Besonderheiten auf: Beispielsweise liegt der Anteil am Herzzeitvolumen (HZV) bei

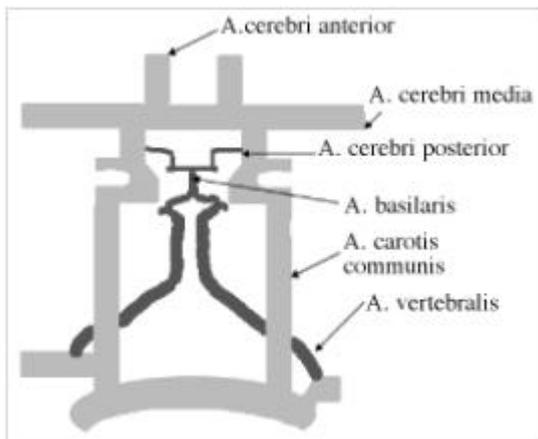


Abbildung 2: Schematische Darstellung der hirnversorgenden Arterien

rund 20 Prozent, obwohl das Gehirn nur circa zwei Prozent zum Gesamtkörpergewicht beiträgt [105]. Zum anderen verfügt das Hirn über extra- und intrakranielle Anastomosen, die in weiten Bereichen des Hirns eine Durchblutungskonstanz von durchschnittlich 50 ml/100 g Hirngewebe/min und einer Sauerstoffaufnahme von 3,0 ml/100 g Gesamthirngewebe/min aufrechterhalten [4,

5]. Die arteriellen Zuflüssen aus den beiden Arteriae carotides internae sowie den Arteriae vertebrales sorgen für den Hauptzufluß und garantieren eine normale zerebrale Durchblutung. Ihre Aufzweigungen, die Arteria cerebri anterior (ACA), A. cerebri media (MCA) und die A. cerebri posterior (PCA, siehe Abbildung 2) versorgen bestimmte Hirnareale, die sich bei einem Verschluss einer oder mehrerer Arterien kennzeichnend in der Klinik widerspiegeln.

Die Ischämietoleranz des Hirngewebes ist sehr gering. Die Erkenntnisse über die komplexe zum Zelltod führende Interaktion zwischen biochemischen, molekularen und zirkulatorischen Störungen basieren wesentlich auf tierexperimentellen Untersuchungen [49, 96, 101]. In den Studien wurde auch nachgewiesen, dass vitales Gewebe für

mehrere Stunden im Randbereich der Ischämie überleben kann. Dieses Gewebe wird der sog. Penumbra [3] zugerechnet. Die Durchblutung liegt in diesem Gewebeareal zwischen 12 und 20ml/100g Hirngewebe/ min und damit unterhalb der Schwelle für die Aufrechterhaltung der Funktion, aber noch oberhalb der Schwelle für die Aufrechterhaltung der Zellintegrität. Je nachdem, ob die Durchblutungsstörung weiterbesteht oder sich die Durchblutung verbessert, kann das Gewebe zugrunde gehen oder sich wieder erholen ([48], siehe Abbildung 3). Mitentscheidend für den Schlaganfallverlauf ist die Dauer der Mangelversorgung und das Ausmaß der Restdurchblutung [32]. Vorrangige Therapieziele sind deswegen zum einen die Beseitigung des Gefäßverschlusses durch eine Thrombolyse und zum anderen der Erhalt der ischämischen Penumbra.

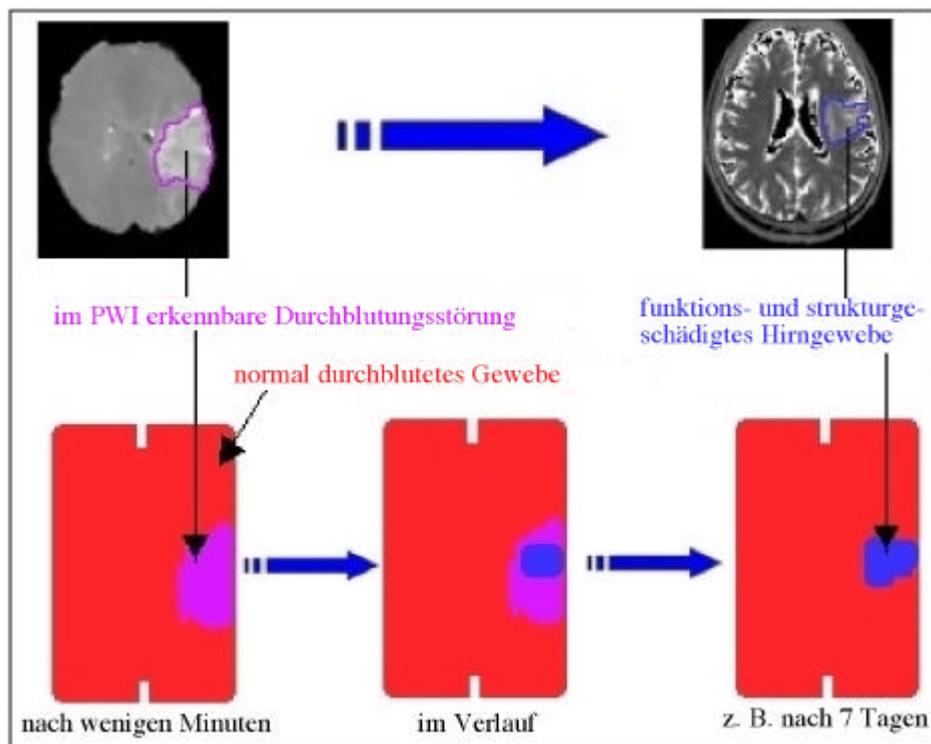


Abbildung 3: möglicher Verlauf einer Ischämie mit Darstellung der verschieden stark durchbluteten Areale

### 1.3 Therapie

Die notwendigen Therapieschritte werden nach der Diagnosestellung eingeleitet: War eine Hirnblutung die Ursache für den Schlaganfall steht neben der operativen Ausräumung einer Blutung (ortsabhängig, z.B. bei oberflächlichen möglich) derzeit nur

eine antiödematöse Therapie, zum Beispiel mit Kortikoiden (Dexamethason 40 mg im Bolus, dann 4 x 8 mg [14]), beim immobilisierten Patienten zur Verfügung. Für den ischämischen Schlaganfall gibt es mehrere Therapieoptionen. Da die Thrombose eines arteriellen Hirngefäßes die Hauptursache für ischämische Gehirnfarkte darstellt, ist die adäquate und nachweislich wirksame Therapie die Thrombolyse (z.B. mit rekombinierte Gewebefibrinolyse-Aktivator: rt-PA oder Urokinase). Zusätzlich erfolgt die Sekundärprophylaxe mittels antithrombotischer Medikation. Diese kann prinzipiell mit Heparin, Marcumar, Hirudin, Thrombinantagonist Ximilagatran und/oder einer Plättchenhemmung (ASS, Clopidogrel, GP IIb/IIIa-Antagonist Abciximab) erfolgen, wobei letzteren wegen des besseren Risiko-Nutzen-Verhältnisses zunehmend der Vorzug gegeben wird [21]. In der Basistherapie wird beim Patienten zudem auf eine hochnormale Blutdruckeinstellung, eine Normoglykämie, Normothermie und Normokapnie geachtet. In schwereren Fällen kann eine neuroprotektive Therapie in Form einer Kraniotomie (Schädeleröffnung) zur Druckentlastung des Hirns durchgeführt werden.

Für den Erfolg einer Thrombolyse spielt nach neueren Erkenntnissen das Penumbrevolumen, der Verschlusstyp, das Perfusionsdefizit, die Größe des initial schwer betroffenen Hirngewebes (Diffusionsstörung, CT-Frühzeichen) und das Ausmaß des neurologischen Defizits eine Rolle. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos sind neben den genannten Faktoren auch die bereits verstrichene Zeit seit Symptombeginn, das Lebensalter, die Gerinnung, die eingenommenen Medikamente und der Blutdruck wichtig. Für eine intraarterielle oder intravenöse Lyse sind Urokinase, Pro-Urokinase, Streptokinase und rt-PA in Studien verwendet worden, aber nur rt-PA ist für eine systemische, intravenöse Therapie innerhalb von drei Stunden zugelassen [1, 23, 28, 33, 42, 43, 82]. Bei der aufwändigeren intraarteriellen Lyse wird das Medikament mittels eines im verschlossenen Hirngefäß platzierten Mikrokatheters direkt an bzw. in den Thrombus appliziert, während die Substanz bei der intravenösen Lyse in eine periphere Vene gespritzt und infundiert wird.

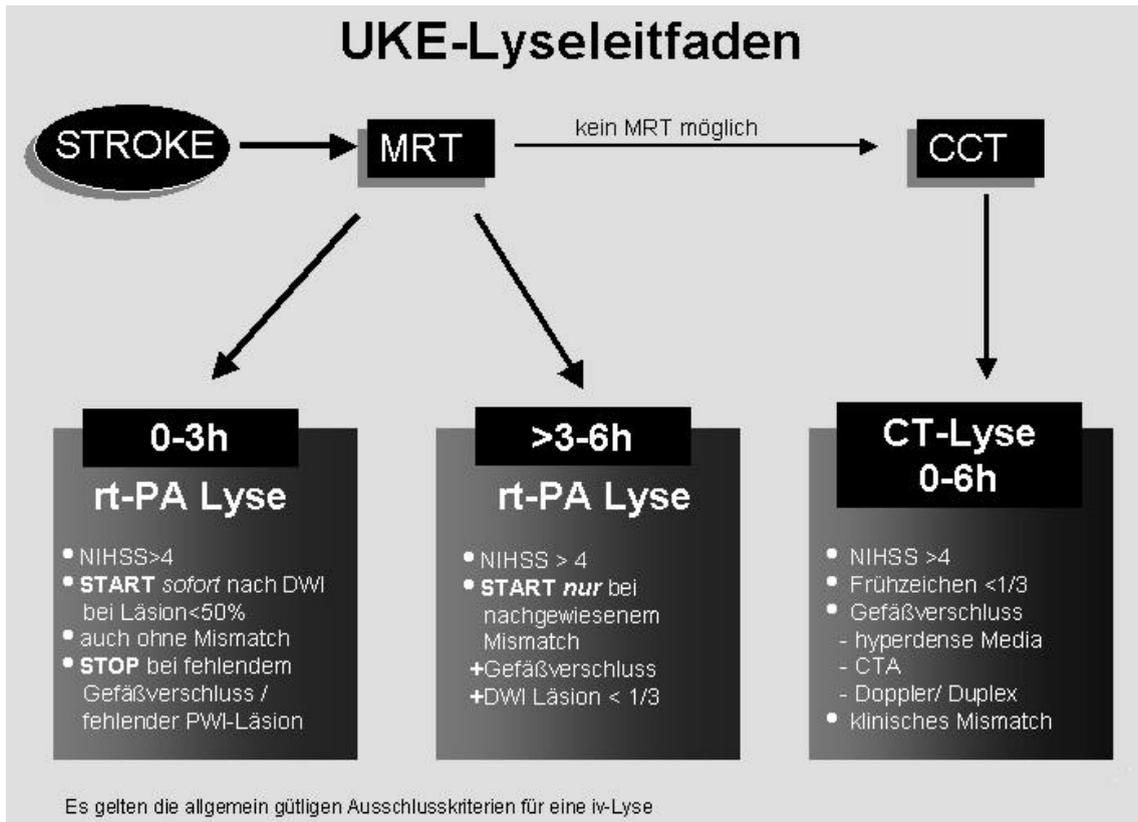


Abbildung 4: Entscheidungsbaum für die Behandlung von Schlaganfallpatienten in Hamburg, Stand 12/02, CCT (Cranielle Computertomographie), CTA (Computertomographische Angiographie), MRT (Magnetresonanztomographie), DWI (Diffusionsgewichtete MR-Aufnahme), PWI (Perfusionsgewichtete MR-Aufnahme), Mismatch (Befunddiskrepanz zwischen PWI- und DWI-Läsion), NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale: 0 bis 36 Punkte, je höher die Punktzahl, desto schwerer die Folgen des Schlaganfalls. Bearbeitete Abb., Quelle: UKE, Neurozentrum [54]

Das Therapiezeitfenster der ischämischen Schlaganfällen liegt derzeit nach den Zulassungskriterien in Deutschland bei drei Stunden [42, 82]. Im Rahmen von kontrollierten Studien und bei der intraarteriellen Thrombolyse kann das Zeitfenster auf sechs Stunden ausgedehnt werden, wenn einige morphologische, radiologisch zu erhebende Voraussetzungen erfüllt sind: Frühe ischämische Veränderungen umfassen nicht mehr als ein Drittel des Mediaterritoriums, ein arterieller Gefäßverschluss wurde nachgewiesen und es liegt prinzipiell rettbares Hirngewebe (radiologisch: Perfusions-Diffusions-Mismatch, siehe Lyseschema [Abbildung 4]) vor. Nach sechs Stunden sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos keine Lyse vorgenommen werden. Eine absolute Kontraindikation für jede Art der Thrombolyse ist immer die primäre intrakranielle Blutung. Das Risiko einer intrazerebralen Blutung unter oraler Antikoagulation erhöht sich laut einigen Studien bei Patienten über 70 Jahren, bei einer Leukoariosis, einer INR

über 3 (internationale Wert zur Kontrolle der Blutgerinnung unter Antikoagulation), bei bekannter zerebraler Amyloidangiopathie oder einem zu frühen Beginn der Antikoagulation. In der NINDS-Studie hatten 6,4 Prozent der Patienten eine symptomatische Blutung nach einer intravenösen Lyse bereits innerhalb des Drei-Stunden-Zeitfensters [82]. Patienten mit multiplen Insulten in der Vorgeschichte haben zudem noch ein erhöhtes Rezidivrisiko eines ischämischen Insultes, ebenso Patienten mit Bluthochdruck, Nikotinabhängigkeit oder einem Diabetes Mellitus [22, 26]. Bei Patienten mit Dichteminderungen, die über ein Drittel des Mediaterritoriums hinausgehen, wurde von Hacke et al. [42] ein signifikant höheres Risiko für eine schwere Einblutung [68] unter einer Thrombolyse und zum anderen eine Neigung zur starken Ödembildung gefunden, letzteres unabhängig davon, ob eine Thrombolyse durchgeführt worden war oder nicht. Diese Patienten sollten dementsprechend nach drei Stunden nicht lysiert werden. [2, 85]. In der neueren DIAS-Phase-2-Studie mit Desmoteplase (spezifischer als rt-PA, DIAS = Desmoteplase in acute stroke) ist das Zeitfenster unter MRT-Selektionskriterien (Perfusions-Diffusions-Mismatch, Diffusionsläsion  $\leq 1/3$  des Mediaterritoriums) auf neun Stunden ausgedehnt worden; publizierte Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

#### **1.4 Bildgebung**

Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sind auf unterschiedlichen Bildentstehungsmechanismen beruhende Schnittbildverfahren. Die CT wurde erstmals 1972 von J.A. Ambrose eingesetzt und ist ein auf der Anwendung von Röntgenstrahlen basierendes Verfahren. Während der schichtweisen Untersuchung rotiert die Röntgenröhre um den Patienten. Durch die unterschiedliche Strahlenabsorption des durchdrungenen Gewebes werden die Strahlen unterschiedlich stark intensitätsgemindert. Die der Röntgenröhre gegenüberliegenden Detektoren messen diese abgeschwächten Strahlen, die per Computer als Bild dargestellt werden. Dieses Bild besteht aus einer Zusammensetzung vieler Bildelemente (Pixel, unter Berücksichtigung der Schichtdicke Volumenelemente, Voxel, siehe Abb. 5, S.10), die den entsprechenden Dichtewerten des Gewebes zugeordnet sind und das Bild aufbauen.

Die Stärken der CT liegen in ihrer überlagerungsfreien Detailerkennbarkeit, ihre ständige und schnelle Einsatzbereitschaft in der Akutdiagnostik und ihre Verfügbarkeit auch in kleineren Krankenhäusern. Zu ihren Schwächen zählen die Gewebedifferenzierung und die Strahlenbelastung bei bestimmten Untersuchungsverfahren. Neben Hirninfarkten gelten Tumorlokalisation, Traumen, die Darstellung von knöchernen Veränderungen, die Gefäßdarstellung (CT-Angiographie) und die Hirnperfusion zu den Anwendungsbereichen der CT [6, 34, 77].

Die Kernspintomographie verwendet statt ionisierender Strahlung Radiowellen und magnetische Felder. Sie nutzt vor allem die magnetischen Eigenschaften (Kernresonanzen) von Wasserstoffatomkernen zur Erzeugung von Bildern. Werden diese Kerne in ein starkes Magnetfeld gebracht, ordnen sich die Kerne parallel zum Magnetfeld aus. Durch zusätzliches Einstrahlen von Energie (Hochfrequenzimpuls) werden die Protonen angeregt und klappen aus ihrer Gleichgewichtslage heraus. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses geben sie ihrerseits während der sogenannten Kernrelaxation die zugeführte Energie als Hochfrequenzwellen ab, die Information unter anderem über die Dichte, die Bindung und über physikalische Eigenschaften des wasserstoffhaltigen Gewebes liefern. Hochempfindliche Meßeinheiten (Spulen) empfangen die Intensität und Sendorte dieser Signale, die von einem Computer zum Bildaufbau verwendet werden.

Seit den 80er Jahren wird die Kernspintomographie im medizinischen Bereich eingesetzt. Ihre Stärken liegen unter anderem in der Qualität der Bilder, der Schnittebenen, der besseren Kontrastauflösung und der Vermeidung von Röntgenstrahlen. Sie wird schwerpunktmäßig bei Fragestellungen am Hirn und Rückenmark sowie im Bereich des Bewegungs- und Stützapparates eingesetzt. Mittels Spezialverfahren lassen sich auch die Diffusions- und Perfusionsverhältnisse im Gehirn indirekt beobachten und Parameter wie den Diffusionskoeffizienten (Apparent Diffusion Coefficient = ADC) oder den zerebralen Blutfluss (Cerebral Blood Flow =

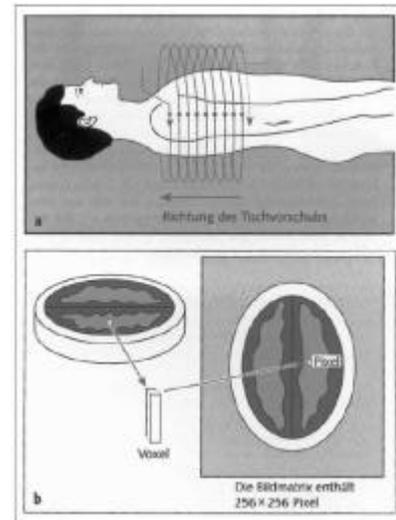


Abb. 5: Unterschied Pixel (zweidimensional)/ Voxel (dreidimensional), [61]

CBF) ermitteln. In der diffusionsgewichteten MRT wird die Brown'sche Molekularbewegung von Wasserprotonen dargestellt, die in der Zelle durch das Zytoskelett, Zellorganellen, Zellmembran und Makromoleküle eingeschränkt wird.

Anhand des ADC können die Gewebeveränderung, wie z.B. dem Anschwellen des intrazellulären Raumes und dem Schrumpfen des Extrazellulär- raumes, während der Ischämie- kaskade mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (Details siehe Diskussion, S. 35 ff.) dargestellt werden. Die

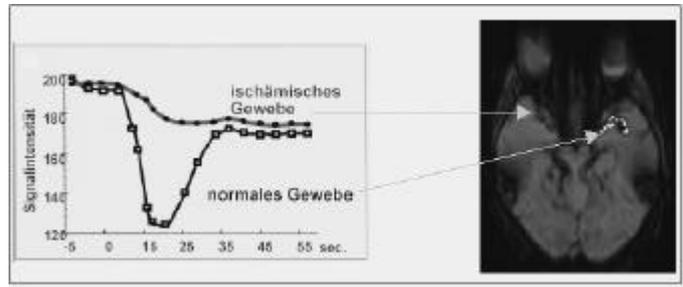


Abbildung 6: Die Passage des Kontrastmittels führt im gesunden Hirngewebe zu einem Signalintensitätsabfall. Im ischämischen Gewebe kann dagegen aufgrund der verminderten Durchblutung nur ein geringer Abfall gemessen werden.

perfusionsgewichteten MRT-Daten MTT (Mean Transit Time), CBV (cerebral blood volume) und CBF geben Auskunft über eine mögliche Störung der Zirkulation des Gehirns [34, 97]. Für die Akquirierung dieser MR-Aufnahmen wird paramagnetisches Kontrastmittel, zum Beispiel Gadolinium-DTPA, eingesetzt, welches bei der Kontrastmittelpassage zum Signalabfall [94] in dem durchbluteten Hirnabschnitt führt. Der Signalabfall fällt dabei umso geringer aus, je schlechter das Gewebe durchblutet ist (siehe Abbildung 6), wodurch Rückschlüsse auf die Perfusion in dem Hirnareal gezogen werden können. Für die einzelnen Parameter zeigt sich dies zum Beispiel bei der MTT aufgrund der verlängerten Kontrastmittelpassage in erhöhten Signalwerten, beim CBV wegen des verminderten Volumens in einem niedrigeren Signalwert.

Mathematisch lässt sich der Signalverlauf der Kontrastmittelpassage für jeden Bildpunkt anhand des algebraischen „singular value decomposition (SVD)“-Verfahrens nach Ostergaard [86, 87] von einer Signalintensitätskurve in eine dimensionslose Konzentrations-Zeitkurve [95, 119] umwandeln und die verschiedenen Perfusionsparameter berechnen: Das relative zerebrale Blutvolumen (rCBV, siehe Abbildung 7, S. 12) ist direkt proportional zum Integral der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve und beschreibt das Blutvolumen in den Kapillaren und den venösen Gefäßen pro Hirnvolumen. Abgeleitet aus dem zentralen Volumentheorem lässt sich die mittlere Passagezeit des Kontrastmittels anhand der Formel

$MTT = CBV / CBF$  ermitteln oder anhand der Dekonvultionskurve als Anstiegssteilheit berechnen. Die MTT gibt dabei die Zeitdauer eines definierten Blutvolumens während der Passage durch das zerebrale Kapillarnetz wieder. Der letzte ermittelte Parameter, die „time-to-Peak (TTP)“, beschreibt die Zeit zwischen Bolusinjektionsbeginn und Bolusmaximum und ist invers mit dem zerebralen Blutfluß (CBF) verbunden. Eine Reduktion des CBF führt zu einer langsameren Anschwemmung des Kontrastmittels, wodurch dementsprechend das Bolusmaximum später erreicht wird. Der zerebrale Blutfluss selbst wird

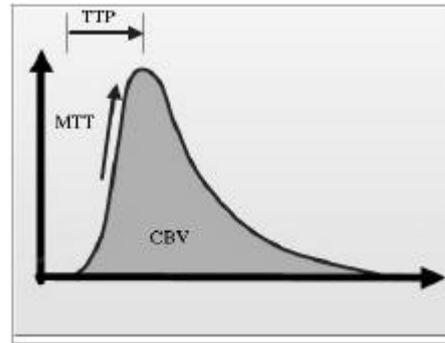


Abbildung 7: Darstellung der hämodynamischen Parameter. Dabei kann aus der Kurve die Anstiegssteilheit (~ Mittlere Transitzeit), aus der Fläche unter der Kurve das zerebrale Blutvolumen sowie die Time-To-Peak abgeleitet bzw. abgelesen werden.

mittels Bestimmung der arteriellen Inputfunktion berechnet und nicht direkt aus dem zentralen Volumentheorem abgeleitet. Er repräsentiert den momentanen vorhandenen kapillaren Fluss im Hirngewebe bei der Untersuchung des Hirngewebes.

### 1.5 Ziel

Die raschen Veränderungen im CT sind Zeichen des frühen ischämischen Ödems und wurden 1980 von Inoue [56] beschrieben, 1988 (Tomura [110]) bzw. 1989 (Bozzao[12]) klassifiziert und 1994 (von Kummer [116]/Pexman [91]) quantifiziert. Die Perfusionsstörung in diesem Gebiet wurde bislang nicht genau untersucht. Es gibt lediglich eine Arbeit von Grond et al. [40], die PET-Daten (Positron-Emissions-Tomographie) mit dem CT verglich. Eine Quantifizierung der Durchblutungsstörung in Regionen mit frühen CT-Dichteminderung wurde jedoch nicht vorgenommen.

In der Arbeit von Kucinski [64] et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Korrelation zwischen der CT-Dichteminderung und ADC-Abnahme in der Läsion auf die regionale Blutflussabnahme, als gemeinsamen Faktor, zurückzuführen ist. Eine Fragestellung dieser Arbeit wird sich mit dieser Hypothese beschäftigen und einen quantitativen Zusammenhang zwischen den perfusionsgewichteten MRT-Parametern CBF, CBV, TTP und MTT und der CT-Dichteminderung beziehungsweise (bzw.) der

ADC-Minderung auf ihre Richtigkeit überprüfen (Aufgabe 1). Die zweite Aufgabe überprüft, ob Patienten mit geringen frühen Dichteminderung im CT und geringen T2-Verlängerungen im T2-gewichteten MR über einen besseren morphologischen und klinischen Verlauf aufweisen. Dafür werden diese Bilder in unterschiedlichen Regionen (Läsions-, Infarkt- und der dazwischen liegenden Differenzregion der Infarktgrößenzunahme) ausgewertet und die Werte der initialen Bilder mit dem späteren Infarktvolumen verglichen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Angaben zum Untersuchungsgut: Patientengruppe/Untersuchungsprotokoll**

Mit Zustimmung der örtlichen Ethikkommission und der jeweiligen Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2000 bis September 2001 71 Schlaganfallpatienten nach einem standardisierten Protokoll innerhalb der ersten sechs Stunden nach Symptombeginn eines akuten Schlaganfalls untersucht:

- ein Schlaganfall-CCT,
- ein Schlaganfall-MRT mit einer perfusions-, diffusions-, T2-gewichteten und einer FLAIR-Sequenz sowie zur Verschlussortbestimmung eine TOF-MR-Angiographie,
- die Erhebung der klinischen Rangskalen (TIMI, NIHSS, Barthel-Index) von verschiedenen Untersuchungstagen von Neuroradiologen bzw. Neurologen,
- nach rund sieben Tagen zur Kontrolle und Infarktgrößenbestimmung eine Nachuntersuchung mit Wiederholung des Schlaganfall-MRTs.

Von den 29 Patienten, die für den ersten Aufgabenteil der Arbeit eingeschlossen werden konnten, wiesen alle ein MR-angiographisch ermittelten Verschluss im Arteria Carotis Interna/ Arteria Cerebri Media-Versorgungsbereich auf. Zehn von ihnen wurden konservativ, 16 mit rekombinantem Gewebefibrinolyse-Aktivator (rt-PA) behandelt. Ein Patient musste zur Dekompression des Hirns wegen der Entwicklung eines raumfordernden Hirnödems hemikraniektomiert werden, zwei weitere Patienten nahmen an einer randomisierten Studie teil. Die restlichen 42 Patienten wurden aufgrund fehlender Untersuchungen (CT=18 [aus externen Häusern], MR=4) oder Verwicklungen (n=15), fehlender Untersuchungsschichten in den perfusionsgewichteten Bildern (im Schädelbasis- oder Kalottenbereich, n=4), zu kleinem Läsionsvolumen (ADC-Läsionsvolumen < 1,5 ml, n=4) oder wegen mangelhafter 3D-Transformation (= Normalisierung, n=1) von der Untersuchung ausgeschlossen.

Für den zweiten Teil der Arbeit konnten 24 Patienten einbezogen werden. Die Verschlussorte lagen im Arteria Carotis Interna-, Arteria Cerebri Media- und Anterior-Versorgungsbereich. 16 Patienten erhielten eine systemische Lyse (rt-PA), sieben von ihnen wurden konservativ behandelt, bei einem Patienten wurde eine Hemikraniektomie

durchgeführt. Als Kontraindikationen für eine systemische Lyse war bei zwei Patienten kein ausreichendes Mismatch (s. Anhang Glossar) zwischen der Diffusions- und der Perfusionsregion festgestellt worden, so dass angenommen wurde, dass bei ihnen kein potentiell rettbares Gewebe vorlag. Bei zwei Patienten lagen individuelle Kontraindikationen für eine Thrombolyse vor, zwei Patienten besaßen einen NIHSS unter 4 Punkten (keine ausreichend schwere neurologische Symptomatik) und bei einem Patienten wurde das Therapiezeitfenster verpasst. Das Hauptausschlusskriterium stellten jedoch die fehlenden Daten [CT=22 (18 aus externen Häusern), fehlende MR-Aufnahmen von Tag 7 (n=19)] vor den verwackelten Bildern (n=5) dar.

## **2.2 Technische Daten und verwendete Programme**

Die Daten der kranialen Computertomographie (Somatom plus 4, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) wurden schichtweise mit einer Bildmatrix von 512 x 512 Pixeln und einem Ansichtsfeld (FOV = field of view) von 210 x 210 mm<sup>2</sup> erstellt. Infratentoriell (Schichtdicke: 2mm, Schichtabstand: 1mm) betrug der Röhrenstrom 600 mAs bei einer Fensterweite von 30 HE (center=c) und 80 HE (window=w). Supratentoriell wurde in 6 mm/ Schichtdicken und einem Schichtabstand von 0 mm mit einer Röhrenstrommenge von 480 mAs bei einer Fensterweite von c: 35 HE / w: 50 HE gemessen.

Die multimodale Magnetresonanztomographie beinhaltete eine diffusions-, perfusions-, T2-gewichtete, FLAIR-Sequenz sowie eine MR-Angiographie. Die Bilddaten wurde an einem 1,5 Tesla Ganzkörperscanner mit einer Standardkopfspule (Magnetom Symphony, Siemens Medical, Erlangen) erstellt. Die verschiedenen Untersuchungen erfolgten standardisiert in korrespondierenden Schichten (Ausrichtung nach der Schnittlinie Commissura anterior/posterior), um eine vergleichbare Auswertung der Schichten der unterschiedlichen Parameter zu ermöglichen. Auch die genaue Kopfposition wurde notiert, um eine adäquate Nachuntersuchung zu gewähren.

Bei der diffusionsgewichteten Spin-Echo (SE) Echo-Planar-Imaging-(EPI) Sequenz wurden drei unterschiedliche Diffusionsgewichtungen (sog. b-Werte: 0, 500 und 1000 s/mm<sup>2</sup>) pro Schicht isotrop gemessen, d.h. die Bilder wurden bereits als gemittelt Bild aus den Rohbildern in den jeweils drei Raumrichtungen und somit richtungsunabhängig

rekonstruiert. Die mit einer 3-Echo Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz akquirierten T2-gewichteten Aufnahmen hatten eine Repetitionszeit (TR) von 3000 ms und eine Echozeit (TE) von 15/75/135 ms. Die TOF (time-of-flight) MR-Angiographie wurde mit einer 3D FISP-Sequenz (Fast Imaging with Steady State Precession) ausgeführt. Die perfusionsgewichteten Bilder wurden aus den Veränderungen der Relaxationsrate  $R_2^*$  (mit  $R_2^*=1/T_2^*$ ) während der Boluspassage eines paramagnetischen Kontrastmittels (15 ml Gadolinium-DPTA, 0,5 mmol/l, Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland oder ein Generika) mit einer Gradienten Echo (GE) EPI-Sequenz erstellt (weitere Details siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Details zu den MR-Bildmodalitäten

| Modalität | Sequenz | TE/TR                      | Schichtanzahl/-dicke und -abstand | FOV [mm <sup>2</sup> ] | Matrix [Voxel] | Voxel [mm <sup>3</sup> ]       |
|-----------|---------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------|--------------------------------|
| DWI (ADC) | EPI     | 105,3 ms/4800 ms           | 20 / 6 bzw. 7 mm/ 10% bzw. 0%     | 240 x 240              | 256 x 256      | 0,9375 x 0,9375 x 6,6 bzw. x 7 |
| T2        | 3-TSE   | 15/75/135ms/3000ms         | 20 / 6 mm/ 10%                    | 240 x 240              | 256 x 256      | 0,9375 x 0,9375 x 6,6          |
| PWI       | GE-EPI  | 45,3ms/1500ms bzw. 2000 ms | 20 / 6 bzw. 7 mm/ 10 bzw. 0%      | 240 x 240              | 128 x 128      | 1,875 x 1,875 x 6,6 bzw. x 7   |
| MRA       | 3D FISP | 6 ms/29 ms                 | 1,0 mm                            | 150 x 200              | 144 x 256      |                                |

Die Weiterverarbeitung der computer- und magnetresonanztomographischen Bilder erfolgte offline auf einem Linux-PC-Computerarbeitsplatz. Als Programme wurden:

- MRICro ([www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html](http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html)): Konvertierung von Daten ins dreidimensionale Analyze-7-Bildformat,
- MRVision (MRVision Co. Winchester, MA 01890, USA): Berechnung von quantifizierten T2 und ADC-Daten, Umwandeln der PWI-Daten ins bfloat-Format, pixelweise Auswertung mittels ROI,
- Makeperf! (Massachusetts General Hospital, Charlestown, USA): zur Generierung von CBF, CBV, MTT, TTP-Parametern,
- SPM99 (FIL, Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, London, UK): Einbringen verschiedener Bildmodalitäten in einen gemeinsamen dreidimen-

- sionalen Raum, MatLab-Programmplattform (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA),
- sowie das auf Matlab basierende Konvertierungsprogramm für die CT-Datensätze von Volkmar Glauche (UKE, Neurologie) und das Maskierungsprogramm für perfusionsgewichtete Bilder von René Knab (UKE, Neurologie) verwendet.

### 2.3 Aufgabenstellung

Die beiden Teile der Arbeit befassten sich mit der Untersuchung des frühen ischämischen Ödems mittels Vergleich der computer- und kernspintomographisch gewonnenen Daten. In ihnen sollten die Regionen mit Diffusionsstörung und früher CT-Dichteminderung quantifiziert werden (Aufgabe 1) bzw. die Korrelation der Volumenzunahme (Aufgabe 2) in akuten Schlaganfallpatienten mit dem Grad der CT-Dichteminderung (in Hounsfield Units [HU]) und den MRT-Bilderwerten überprüft werden. Neben dem initialen CT, T2, PWI und ADC von Tag 0 wurde dafür der Infarkt im T2-gewichteten Bild vom Tag 7 untersucht. Im Folgenden werden zu den einzelnen Bearbeitungsschritten genauere Ausführungen gegeben.

### 2.4. Details zur MRT-Datenverarbeitung

#### 2.4.1 Berechnung der T2- und ADC-Bilder

Die Berechnung der Bilder der 60 T2-Bilder bzw. diffusionsgewichteten Bilder (jeweils 20 Schichten, drei unterschiedliche TE bzw. b-Werten) erfolgte mittels der Fitting-Funktion des MRVision-Programmes. Aus den T2-gewichteten Bildern wurde nach Anpassen (geringster Abstand der Summenquadrate) und Auflösen der monoexponentiellen Formel ( $M = M_0 \exp(-TE/T_2)$ ) mit  $TE = 15, 75, 135$ ) nach T2 ein quantitativer T2-Bilddatensatz ( $qT_2$ ) ermittelt. Die ADC-Parameterbilder wurden mittels der Stejskal-Tanner-Formel (MRVision software, Wakefield, MA, USA): „ $ADC = \ln(SI_{500}/SI_0)/b_{500}$  und  $ADC = \ln(SI_{1000}/SI_0)/b_{1000}$  mit  $b = \mathbf{g} \mathbf{d} G^{(\Delta - \mathbf{d} / 3)} = 0, 500$  und  $1000 \text{ s}^2/\text{mm}^2$ “ berechnet. Vor der ADC-Berechnung wurden noch folgende Einstellungen vorgenommen:

#### Infobox zur Formel:

$\mathbf{g}$  = gyromagnetische Konstante,  
 $SI$  = Signalintensitäten in den verschieden stark diffusionsgewichteten MR-Bildern;  
 $G$  = Gradientenstärke;  
 $\mathbf{d}$  = Dauer der Gradienten,  
 $b$  = Konstanten der Stärke und Zeitparameter der Diffusionsgradienten;  
 $\Delta$  = der zeitliche Abstand zwischen beiden Diffusionsgradienten,

“M=M0...., Noise treshold:100, b-Werte: 1000, 500, 0). Der ADC- sowie der quantitative T2-Datensatz wurden anschließend im Analyze-7-Format (\*.img) abgespeichert.

## 2.4.2 Berechnung der PWI-Bilder

### 2.4.2.1 Vorarbeiten

Nach Konvertieren der Daten ins ANALYZE-7-Format mittels MRICro wurden die Bildserien schichtweise im bfloat-Format abgespeichert [z.B. bei 407 Bildern:11 Schichten, 37 Zeitpunkte, Informationen im log-File]. Die ersten sechs Schichten sollten hierbei die Arteria Cerebri Media (MCA) für die spätere AIF-Bestimmung beinhalten. Anschließend wurde in Matlab durch ein Maskierungsprogramm (René Knab, UKE Neurologie) die am rechten unteren Bildrand vermerkten Zeitpunkte und Bildnummern entfernt. Ziel war es, eine Verfälschung der MakePerf!- und SPM99-Berechnung durch Eliminieren der hohen Pixelintensitäten (weiße Schrift auf schwarzen Grund) zu vermeiden. Das Programm setzt dabei alle Pixel oberhalb eines Intensitätsgrenzwertes auf den Wert Null (cut off, z.B. bei 1800).

### 2.4.2.2 MakePerf!-Berechnung:

Bei der MakePerf!-Berechnung wurden die Arteria Cerebri Media der gesunden Seite aufgesucht und mittels des Cursors mindestens fünf bis zehn Zeitpunkte für die AIF-Berechnung (Arterial Input Function) bestimmt. Dadurch konnten die durch Kopfbewegungen verursachten Fehlregistrierung ausgeglichen und eine genauere Berechnung der AIF durch Mittelung der Pixel durchgeführt werden. Gesucht wurde eine Signalintensitätskurve, die im Idealfall möglichst schmal mit einer großen Range (siehe Abbildung 8) war. Anhand der Kurve sollte für die Kalkulation der regionalen CBF- und MTT-Maps der Zeitpunkt vor dem scharfen Abfall der Kurve und zum anderen der Zeitpunkt des Wiedererreichens der Kurve auf das Ausgangsniveau

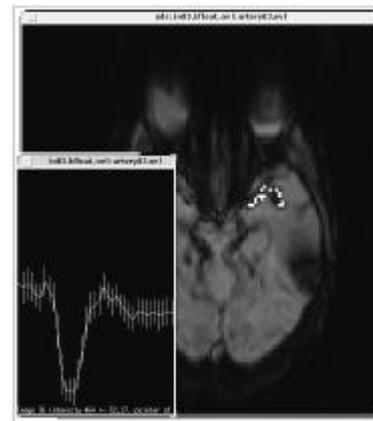


Abbildung 8 aus dem MGH-MakePerf!-Programm: Zehn Zeitpunkte wurden zur AIF-Bestimmung ausgewählt. Links am Rand: die dazugehörige Signalintensitätskurve.

(base-line) abgespeichert und notiert werden. Bei Unsicherheit über den letzten Zeitpunkt konnte eine größere ROI in ein gefäßarmes Hirnareal gezeichnet werden, um den Zeitpunkt nach Abschluss des Wiederanstieges abzulesen. Danach wurden im Befehlszeilen-Fenster die Kontrollnachfrage unter anderem nach den gespeicherten AIF-Verzeichnisse oder der TR beantwortet. Bei den älteren Daten galt eine TR von 1.5 sec, bei den neueren eine TR von 2.0 sec. Da nicht jede Untersuchung perfekt war, das heißt Patienten eventuell während der Aufnahme mit den Kopf gewackelt hatten, konnten einzelne Zeitpunkte aus der Gesamtberechnung der Bilder entfernt werden. Dies wurde nur bei den Patienten in Anspruch genommen, bei denen die Zeitpunkte des Wackelns am Anfang oder am Schluss einer Aufnahme (geringer Einfluss auf die AIF-Berechnung) lagen. Wurde in der Mitte der Aufnahme gewackelt, mussten die Bilder ausgeschlossen werden.

Zusätzlich zur der standardmäßigen Berechnung von rCBF-, rCBV- und rMTT-Mappen wurden rTTP-Parameter generiert und die Dateien zur weiteren Bearbeitung wieder ins Analyze-7-Format überführt.

#### 2.4.2.3 Normalisierung mit SPM

Mit SPM99 erfolgt die sog. Normalisierung, d.h. verschiedene Datensätze werden in einen gemeinsamen dreidimensionalen Raum (Talarach-Raum, [108]) gebracht. Ihre anatomischen Struktur wird bei diesem Vorgang an ein Zielvolumen (Template nach den Kriterien des „International Consortium for Brain Mapping [ICBM, NIH P-20 Project, UCLA, CA, USA]) angenähert, geometrische Distorsionen sowie Bildeinstellung (z.B. Kippwinkel) ausgeglichen und damit eine Analyse gleicher Regionen (Region of interest = ROI) verschiedener Bildqualitäten und Untersuchungstage ermöglicht.

Bevor die Daten normalisiert werden konnten, musste der Nullpunkt der Bilder auf den Nullpunkt des Templates (Commissura anterior) verschoben werden, da sonst SPM99 die Berechnung aufgrund zu verschiedener Ausgangsdaten verweigert. Am ADC-Bild (bzw. rCBF-Bild) wurde die „Commissura anterior“ aufgesucht und anhand des „Reorientate Image-Buttons“ die durchgeführten Änderung auch am qT2-Bild (bzw. rCBV, rMTT, rTTP-Bild) vollzogen. Außerdem wurde bei den Standardeinstellungen die Art der Basisfunktion und die Voxelgröße geändert. Da es bei Verwendung der

nicht-linearen Basisfunktionen zu Scherung, Stauchung und Verschieben des gesamten Datensatzes mit Änderung der Voxelintensität kam, wurde die lineare Basisfunktion verwendet. Desweiteren wurde unter „Default“ das dem ursprünglichen MRI-Voxel ( $0,94 \times 0,94 \times 6,6 \text{ mm}^3$ ) nahekommende Voxel mit den Maßen  $1 \times 1 \times 6 \text{ mm}^3$  eingegeben. Bei den PWI-Bildern gab es die Besonderheit, dass sie in der z-Raumachse entstaucht und die beim Konvertieren der Daten verlorengangene Information über die Voxelgröße manuell angegeben werden mussten.

Mit dem Befehl „Write Normalize and write Parameters“ wurde der Berechnungsvorgang gestartet und die wesentlichen Berechnungsparameter in dem „snd3.mat-File“ abgespeichert, wodurch eine anschließende, schnellere Normalisierung anderer MR-Bilder (T2, PWI) desselben Patienten möglich war. Für den Berechnungsvorgang mussten unter anderem das Zielvolumen (EPI-Template aus der SPM-Datenbank) und die bilineare Interpolation ausgewählt werden. Sie wurde verwendet, da die beiden anderen Interpolationsmöglichkeiten (nearest neighbour bzw. sync-Interpolation) zu schlechteren Ergebnissen führten. Am Ende dieses Berechnungsvorganges entstand ein kontinuierlicher dreidimensionaler 23-schichtiger ADC- und ein elfschichtiger PWI-Datensatz.

## **2.5 Details zur Verarbeitung der CT-Datensätze**

Bevor der CT-Datensatz auf die SPM-Templates normalisiert werden konnte, waren drei Hauptschritte notwendig:

- 1) DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) in ANALYZE konvertieren,
- 2) die ANALYZE-Teilvolumina zusammenfügen und die notwendigen räumlichen, manuellen Vorzentrierungen vornehmen und
- 3) eine räumliche Normalisierung mittels SPM berechnen.

*Schritt 1:* Die DICOM-Daten wurden mittels eines von Volkmar Glauche geschriebenen Programmes in das dreidimensionale ANALYZE-7-Bildformat konvertiert. Durch den Befehl „convert\_ct“ wurde diese Datei in drei Unterdateien mit unterschiedlichen Inhalten aufgespalten: eine \*.img-, eine \*.hdr- und eine \*.mat-Datei. Die \*.img enthält alle wesentlichen Bilddaten, während in der \*.hdr-Datei die Parameter bei der Aufnahme und in der \*.mat alle durchgeführten Schritte abgespeichert wurden.

*Schritt 2:* Danach konnte mit der Zusammenführung der Teilvolumina in SPM99 begonnen werden. Nachdem an einer Vordatei „RV“ die notwendigen räumlichen Vorzentrierungen manuell abgeschlossen wurden, konnte der Nullpunkt der RV-Datei auf Höhe des Nullpunktes des Templates (Commissura Anterior) verschoben und dann eine erneute Zusammenführung der Teilvolumina begonnen werden. Der Datensatz wurde mit 256\*256\*50 Schichten (256 Pixelreihen in der x-Ebene, 256 Pixel in der y-Ebene, 50 Pixel in der z-Ebene) und der Voxelzahl „0.9\*0.9\*3 mm<sup>3</sup>“ berechnet, und der entstandene Datensatz „RN“ für die spätere räumliche Normalisierung verwendet.

Da das ursprüngliche CT im Gegensatz zum Zielvolumen teilweise sehr hohe Intensitätsunterschiede zwischen Knochen und Hirn (2 bis 50fach) aufwies, mussten die Kontrastverhältnisse zwischen dem Transmissions-Template und den vorhandenen CT-Daten angeglichen werden. Dafür wurde die Kopie „Kontrast“ verwendet. Ihr Zweck galt der Generierung der Transmissionsparameter, die im „mat.file“ abgespeichert und bei der Normalisierung der kontrastunveränderten Datei „RN“ wiederverwendet wurden. In der Kopie versuchte man mittels des SPM-„imcalc“-Menüpunkt, dass im Template bestehende Werteverhältnis Kalotte zu Hirn (1,1:1) nachzubilden. Hierbei wurde anhand der Formel  $((i1 > a) * b) + ((i1 \leq a) * i1)$  mit  $a=1075$  und  $b=1183$  ein neuer Bilddatensatz berechnet. Übersetzt bedeutet die Formel: Für alle Bildpixel mit einer Dichte, die größer als die des Hirns ist, soll das Programm die Intensität auf „Hirn mal 1.1“ setzen; für alle höchstens hirndichten Pixel soll jedoch die vorbestehende Intensität beibehalten werden.

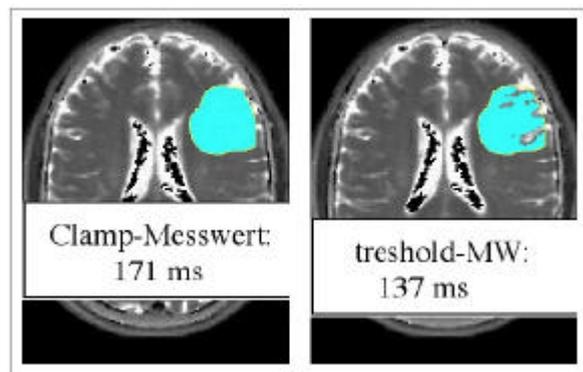
*Schritt 3:* Darauffolgend konnte mit der Normalisierung des manipulierten Datensatzes begonnen werden: Als Zielvolumen wurde das transm.img-Template ausgewählt, die Parameterdatei (mat.file) für die anschließende Normalisierung des unveränderten „RN“-Datensatzes berechnet und mittels einer bilinearen Interpolation ein normalisierter „Kontrast“-Datensatz erstellt. Nach Abschluss der Vorarbeiten konnte die Normalisierung mit der Übertragung der Transmissionsparameter auf den unveränderten „RN“-Datensatz abgeschlossen und ein 23-schichtiger Datensatz generiert werden.

## 2.6 Auswerten der normalisierten Bilder in MRVision

### 2.6.1 Reihenfolge und Wertebereich

Beim ersten Teil der Arbeit wurden die initialen, prätherapeutischen MR- und CT-Bilder im Läsionsbereich ausgewertet, während beim zweiten Teil neben der Läsion die Infarkt- und Differenzregion pixelweise analysiert wurden (siehe Auswertschemata Abbildung 10, Seite 24). Der Wertebereich der Bilder wurde dabei durch bestimmte Funktionen des MRVision-Programmes eingegrenzt. Dieser Vorgang sollte vermeiden, dass es bei der Mittelwertberechnung für eine Auswertfläche durch Partialvolumeneffekte zu falsch hohen bzw. niedrigen oder pseudonormalen Werten kommt. Partialvolumeneffekte kommen dadurch zustande, dass eine Struktur (z.B. Hirngewebe) das Voxel nur zum Teil ausfüllt und die andere Hälfte von einer anderen Struktur (z.B. Knochen) belegt wird. Bei der Intensitätswertberechnung für die Region wirkt sich dies dementsprechend auf den gemittelten Dichtewert aus (hier: höherer CT-Dichtewert als ursprünglich vorhanden).

Bei MRVision kann man zwischen der Fitting-Funktion „clamp“ und der „manuell threshold“-Funktion, die auch als ROI-threshold bezeichnet wird, wählen. Bei der Ersteren werden alle Werte innerhalb der Läsion bzw. des Infarktes gemessen, wobei alle Extremwerte auf einen angegebenen Maximal- bzw. Minimalwert reduziert werden und mit in die Mittelwertberechnung einfließen.



Bei der ROI-threshold werden hingegen nur die Pixel zur Berechnung verwendet, deren Intensität innerhalb des

Abb. 9: Messwerte im T2-gewichteten MR-Bild nach Verwenden der clamp- bzw. der ROI-threshold-Funktion

bestimmten Messwertbereiches liegen (siehe Abb. 9). Da dies die genauere Methode war, wurde die ROI-threshold für die Auswertung verwendet.

Beim CT war jeweils eine individuelle Ermittlung der Grenzwerte nötig. Anhand der nachfolgenden Formeln konnte der Maximalwert =  $1090/y$ -Faktor und der Minimalwert  $1050/y$ -Faktor bestimmt werden, wobei der y-Faktor in der Intensitätsfor-

mel in SPM99 ablesbar war. Die CT-Grenzwerte lagen zwischen 26 - 66 HU, die im T2-Tag 0(7)-Bild bei 80 bzw. 125/135 (200), im ADC-Bild von Tag 0 zwischen  $10^{-8}$  und  $10^{-3}$ . Da beim CBV und MTT negative Pixel im Läsionszentrum vorhanden sein konnten, wurde auch bei den PWI-Parametern Grenzwerte (0,001 bis größter maximaler Wert) eingegeben.

#### 2.6.2 Region-of-Interest (ROI), statistische Auswertung

Der zweite Schritt der Auswertung befasst sich mit der Definition der „Region of Interest“ (ROI). Mittels der Maus wird die Läsion im ADC-Tag 0-Bild beziehungsweise der Infarkt im qT2-Tag7-Bild manuell umgrenzt. Für die zweite Aufgabe wurde mittels der cat-Funktion in MRVision die beiden ROI's fusioniert und dadurch die Differenzregion bestimmt. Die pixelweise Kalkulation des Mittelwertes für die jeweilige Fläche wurde anhand der Integrate-Funktion durchgeführt und die in den verschiedenen Bildmodalitäten gemessenen ROI-Flächengrößen (n), die gemittelten Messwerte (MW) und die Standardabweichungen (SD) für die Infarkt- als auch für die Gegenseite notiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), bei der eine Korrelation nach Spearman mit p-Werten von  $< 0,05$  als signifikant angesehen wurde.

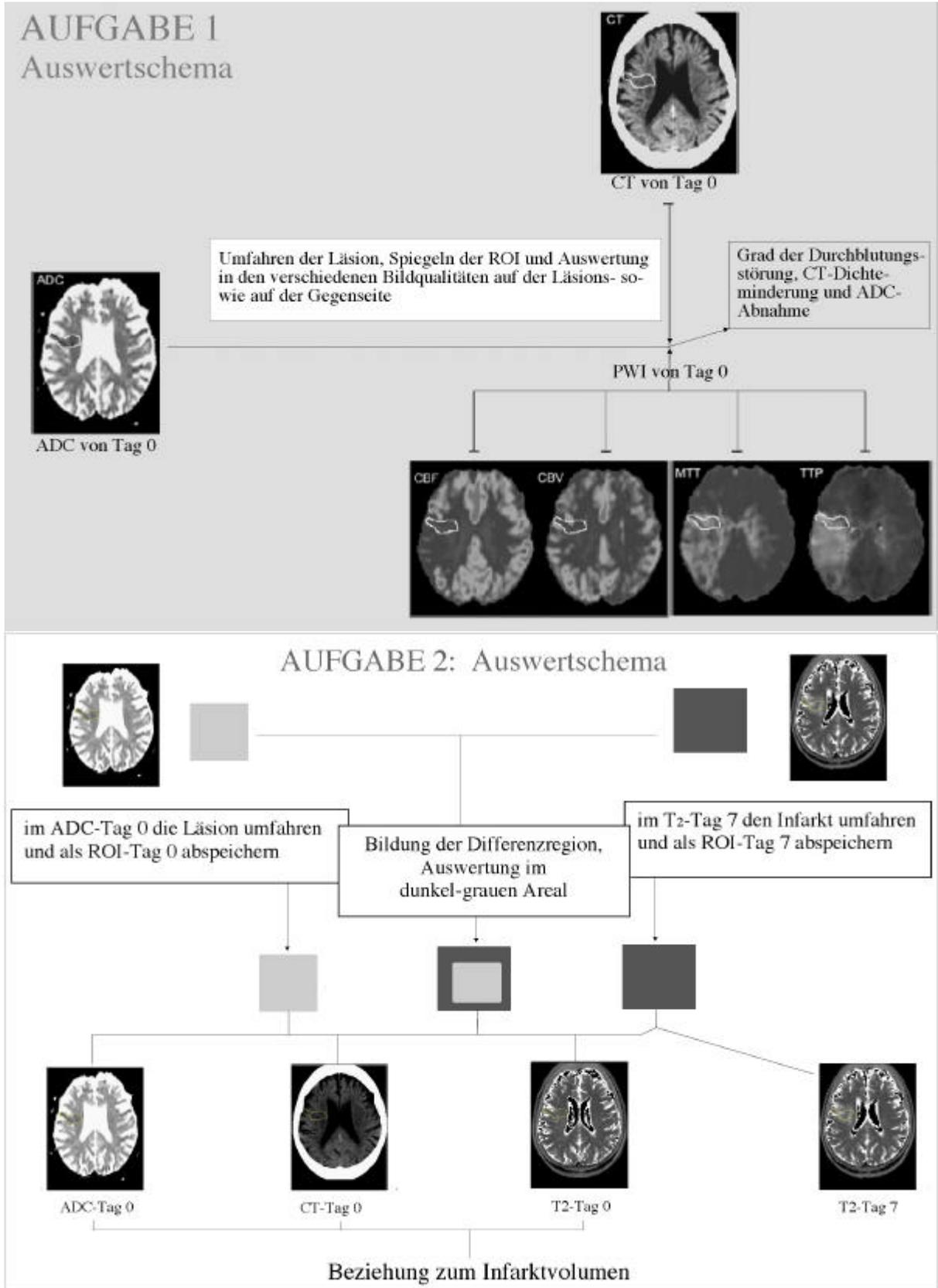


Abb.10: Auswertschemata der beiden Aufgaben. Aufgabe 1 untersucht die Durchblutungsstörung in der im ADC-Tag 0 definierten Läsion sowie den Grad der CT-Dichteminderung. In Aufgabe 2 werden die in den unterschiedlichen Auswertebereichen ermittelten Bildwerte zum Infarktvolumen in Beziehung gesetzt und nach Prognosefaktoren für den Verlauf gesucht.

### 3. Ergebnisse

In den Jahren 2000 und 2001 wurden von 71 Schlaganfallpatienten Datensätze gespeichert. Von diesem Datensatzpool eigneten sich für die ersten Teil der Arbeit (PWI-CT Analyse) 29 und für den zweiten Teil (Infarktgrößenzunahme) 24 Patienten, wobei 21 Patienten sowohl in Aufgabe 1 als auch in Aufgabe 2 der Arbeit eingeschlossen wurden. Die übrigen Patientendaten waren aufgrund fehlender Datensätze oder zu starker Bewegungsartefakte für die Auswertung nicht verwendbar.

#### 3.1 Ergebnisse der ersten Aufgabe

Die 29 Patienten (11 Frauen, 18 Männer, Durchschnittsalter:  $62 \pm 12$  Jahre [zwischen 35-80 Jahren]) wurden innerhalb von sechs Stunden nach Auftreten erster Schlaganfallsymptome untersucht. Die Computertomographie (CT) erfolgte hierbei im Durchschnitt nach  $2,6 \pm 0,9$  Stunden (1,3 – 4,5 Std.), die Magnetresonanztomographie (MRT) nach ca.  $3,0 \pm 0,7$  Stunden (1,8 – 4,5 Std.). Die Zeit zwischen CT und MR-Untersuchung lag bei rund 24 Minuten, wobei bei den meisten Patienten zuerst eine Computertomographie des Gehirns (n=25) vor dem Kernspin durchgeführt worden war. In der MR-Angiographie wurde bei vier Patienten ein extrakranieller Verschluss der Arteria Carotis Interna (ICA) bzw. eine hochgradige Stenose mit einer sekundären Embolie in die Arteria Cerebri Media (MCA, siehe Abbildung 11, Bild 1) festgestellt. Bei drei Patienten lag eine Okklusion der intrakraniellen ICA-Bifurkation (Karotis-T-Verschluss, Bild 2) vor, bei 12 Patienten im medialen oder lateralen MCA-Hauptstamm (Bild 3 + 4), bei neun in peripheren Ästen der MCA (Bild 5) und bei einem Patienten ein simultaner peripherer MCA-Ast- und Arteria Cerebri Anterior-Verschluss (Bild 6).

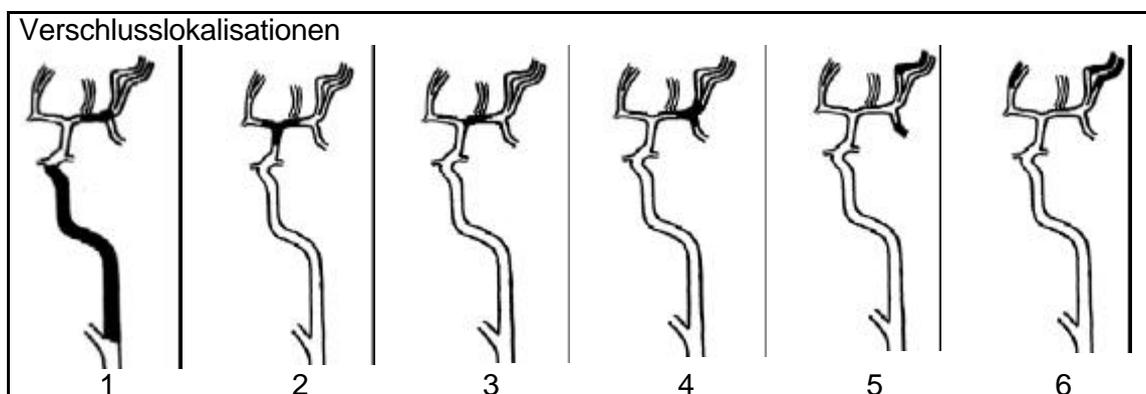


Abb.11: Darstellung der Aufzweigungen der A. carotis interna und der Verschlusslokalisationen (schwarz). Bild 1: ICA-Verschluss mit sek. Embolie in der MCA-Hauptstamm; Bild 2: Karotis-T-Verschluss; Bild 3 (bzw. 4): medialer (bzw. lateraler) MCA-Hauptstamm; Bild 5: periphere Ästen der MCA; Bild 6: simultane periphere MCA- und Art. Cerebri Anterior-Verschlüsse. Quelle: UKE, Neuroradiologie.

Daten bezüglich der neurologischen Symptomatik lagen nicht bei allen Patienten vor; der Grad der Rekanalisation nach TIMI [109] am Tag 1 (erster Tag nach der Untersuchung) konnte bei 24 Patienten klassifiziert werden. Elf Patienten wiesen am Tag 1 keine Rekanalisation (TIMI = 0) auf, drei Patienten eine minimale (TIMI = 1), fünf eine inkomplette (TIMI = 2) und weitere fünf Patienten eine komplette Rekanalisation (TIMI = 3) auf. Der durchschnittliche NIHSS zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung am Tag 0 lag bei 27 Patienten bei  $14,6 \pm 5,0$  (4-22) Punkten. Ein statistischer Zusammenhang zwischen NIHSS bzw. TIMI und dem Grad der Perfusionsminderung fand sich nicht.

Die räumliche Normalisierung ergab bis auf eine Ausnahme vollständig auswertbare Datensätze. Die Unterschiede zwischen CT und MRI bezüglich Kopfposition, Schichtdicke und Bildmatrix wurden bis auf vernachlässigbare Distorsionen kompensiert (siehe Abbildung 17 im Anhang S. 62). Das Läsionsvolumen betrug 27.1 ml (Median; Range: 1,5 – 163,2 ml) und steigerte sich am Tag 7 auf 48 ml (Median; 2,1 – 191 ml). Der Dichtewert lag in der CT-Läsionsseite im Mittel bei  $32,2 \pm 1,7$  HU und für die CT-Kontrollseite bei  $33,4 \pm 1,9$  HU. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Dichteminderung (dCT) von  $1,2 \pm 0,6$  HU. Für die ADC-Läsionsseite wurde der Diffusionskoeffizient mit  $639 \pm 6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , für die Gegenseite mit  $804 \pm 52 \times [10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}]$  gemessen. Die ADC-Minderung betrug bei dieser Aufgabe  $164 \pm 67 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , die relative Änderung der Läsions- zur Kontrollseite wurde mit 0,8 (80%) berechnet. Zwischen der CT-Dichteminderung (dCT) und der ADC-Abnahme (dADC) fand sich eine lineare Korrelation von 0,59 (siehe Abbildung 12, Graph 1), bei einem  $p < 0,01$  und einem  $R^2$  von 0,35.

Die relativen Intensitätswerte der PWI-Parameter CBF, CBV, MTT und TTP lagen in dimensionslosen Größen (abgeleitet aus der Signalintensität der MR-Bilder = Helligkeit) vor, die von MTT- und TTP-Werte können aber auch in Sekunden umgerechnet

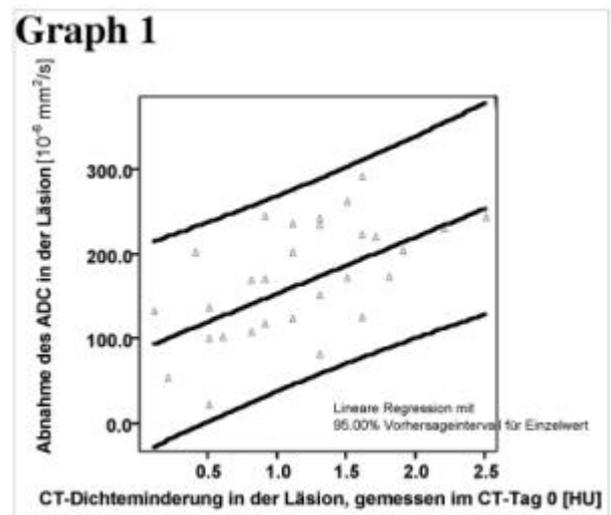


Abb. 12, Graph 1: Korrelation der ADC-Abnahme mit der CT-Dichteminderung in der Läsion am Tag 0.  $R^2 = 0,35$ ;  $r = 0,59$

werden. Für die Auswertung wurde die Läsionsseite mit der Gegenseite in Beziehung gesetzt und daraus für die Läsionsseite folgende Ergebnisse ermittelt: der zerebrale Blutfluss war auf  $42\% \pm 17\%$  des Flusses der Gegenseite reduziert, gleichzeitig nahm das Blutvolumen um 38 Prozent ( $rCBV: 0.62 \pm 0.19$  vom Wert der Kontrollseite) ab und die MTT bzw. TTP verlängerte sich um durchschnittlich 3,8s ( $1,43 \pm 0,41$ ) bzw. 7,4s ( $1,34 \pm 0,22$ ). In den Tabellen 2 bis 4 (S. 28-31) sind die relativen und absoluten Werte, die Differenzen sowie die Änderung zur Kontrollseite aufgelistet. Mittels SPSS 10 wurden die statistischen Zusammenhänge der Werte überprüft. Bei den 29 ausgewerteten Patienten zeigte sich im Läsionsareal eine lineare Korrelation (Pearson, 95 % Konfidenzintervall) zwischen dCT und rCBF ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,01$ ) sowie rCBV ( $0,54$ ,  $p < 0,01$ , Graph 2 und 3), während sich zwischen dCT und rMTT bzw. rTTP kein signifikanter statistischer Zusammenhang fand. Ähnliche Ergebnisse wurden auch im Vergleich ADC-Minderung und PWI-Parametern gefunden. Die ADC-Abnahme korrelierte mit rCBF ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,01$ ) und rCBV ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,01$ ; Graph 4 und 5 auf Seite 28). Die Bonferoni-Korrektur für multiple Tests wies bei allen Korrelationskoeffizienten mit  $p < 0,01$  einen allgemeinen Signifikanzlevel von  $p < 0,05$  auf.

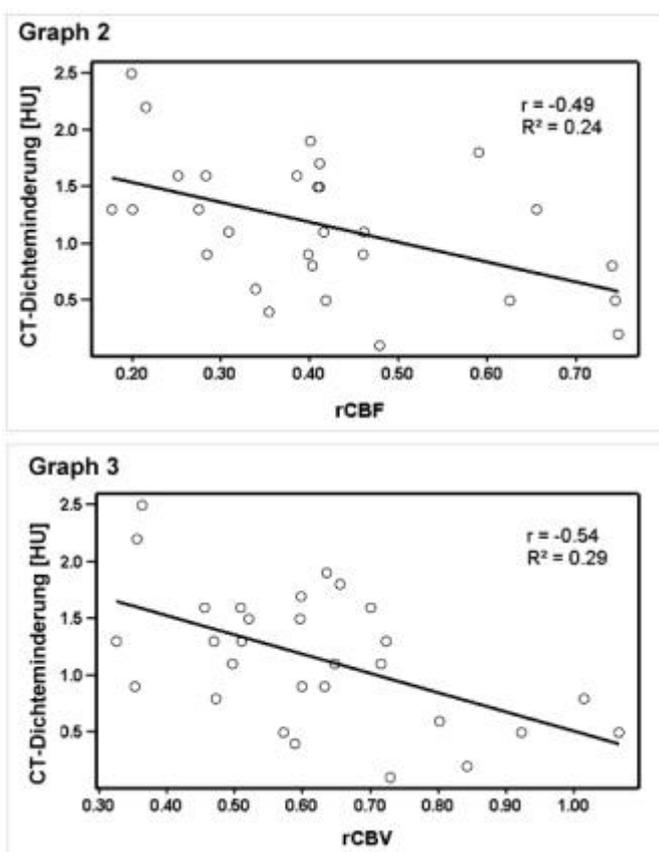


Abb. 13, Graph 2 und 3: Vergleich der CT-Dichteminderung von 29 Patienten mit den rCBF (2) und rCBV (3) rund 4,5 Stunden nach Auftreten erster Schlaganfallsymptome. rCBF sowie rCBV sind relative Werte der kontralateralen Kontrollregion. Lineare Regression, Korrelation Koeffizient ( $r$ ) und der Determinationskoeffizients ( $R^2$ ) sind angegeben.

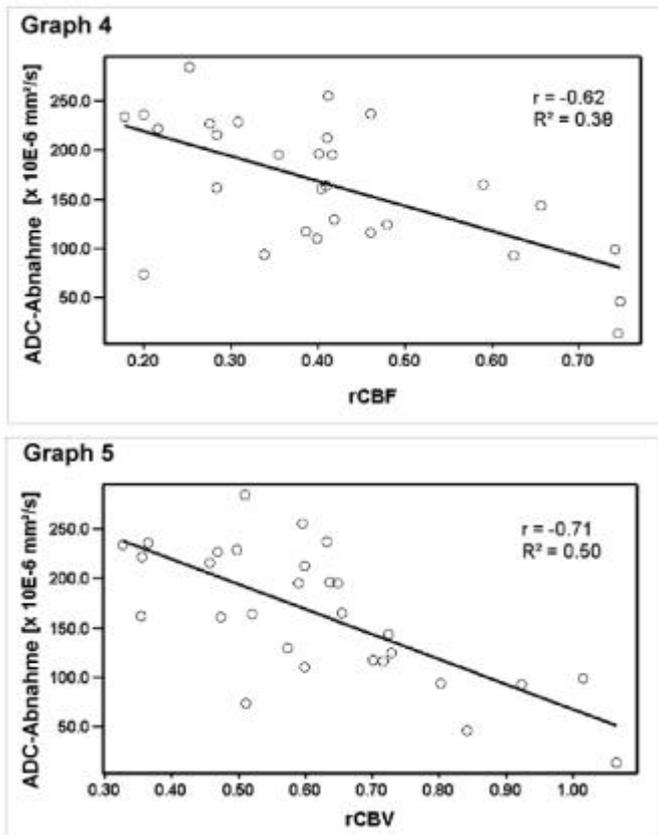


Abb. 14, Graph 4 und 5: Vergleich der ADC-Minderung von 29 Patienten mit der rCBF (4) und rCBV (5) rund 4,5 Stunden nach Auftreten erster Schlaganfallsymptome. rCBF sowie rCBV sind relative Werte der kontralateralen Kontrollregion. Lineare Regression, Korrelation Koeffizient (r) und der Determinationskoeffizients ( $R^2$ ) sind angegeben.

#### Deskriptive Statistik

|   | N  | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|---|----|---------|---------|------------|--------------------|
| ADC-Abnahme [ $\times 10E-6$ mm <sup>2</sup> /s]            | 29 | 14.5    | 284.6   | 164.410    | 67.246             |
| CT-Dichteminderung in der Läsion, gemessen im CT-Tag 0 [HU] | 29 | .1      | 2.5     | 1.155      | .590               |
| relative Abnahme des CBF in der Läsion                      | 29 | .18     | .75     | .4162      | .1647              |
| relative Abnahme des CBV in der Läsion                      | 29 | .33     | 1.07    | .6172      | .1876              |
| relative Zunahme des MTT in der Läsion                      | 29 | .8      | 2,6     | 1,433      | ,411               |
| relative Zunahme des TTP in der Läsion                      | 28 | 1,1     | 2,1     | 1,344      | ,222               |
| Gültige Werte (Listenweise)                                 | 28 |         |         |            |                    |

Tabelle 2a: relative CT-, ADC- und PWI-Parameterwerte mit Angabe von Minimum, Maximum, Mittelwert und der Standardabweichungen aller 29 Patienten.

**Deskriptive Statistik**

|  | N  | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--|----|---------|---------|------------|--------------------|
| ADC-Messwert in der Läsion am Tag 0 [mm <sup>2</sup> /s] | 29 | 514     | 788     | 639,19     | 63,82              |
| CT-Messwert in der Läsion am Tag 0 [HU]                  | 29 | 29,2    | 36,0    | 32,224     | 1,691              |
| CBF-Messwert in der Läsion am Tag 0                      | 29 | 91,4    | 783,7   | 275,541    | 162,777            |
| CBV-Messwert in der Läsion am Tag 0                      | 29 | 721,2   | 3746,6  | 1662,545   | 777,020            |
| MTT-Messwert in der Läsion am Tag 0                      | 29 | 475,7   | 2491,6  | 1286,048   | 583,860            |
| TTP-Messwert in der Läsion am Tag 0                      | 28 | 215,0   | 382,8   | 302,861    | 49,787             |
| Gültige Werte (Listenweise)                              | 28 |         |         |            |                    |

**Deskriptive Statistik**

|   | N  | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|---|----|---------|---------|------------|--------------------|
| ADC in der Läsions-Gegenseite am Tag 0 [mm <sup>2</sup> /s] | 29 | 590,7   | 862,5   | 803,597    | 51,981             |
| CT-Messwert in der Läsions-Gegenseite am Tag 0 [HU]         | 29 | 29,3    | 37,7    | 33,379     | 1,938              |
| CBF in der Läsions-Gegenseite am Tag 0                      | 29 | 239,8   | 1910,9  | 678,452    | 333,211            |
| CBV in der Läsions-Gegenseite am Tag 0                      | 29 | 1302    | 4448    | 2665,76    | 808,32             |
| MTT in der Läsions-Gegenseite am Tag 0                      | 29 | 321,6   | 1910,9  | 908,848    | 370,634            |
| TTP in der Läsions-Gegenseite am Tag 0                      | 28 | 146,4   | 317,9   | 228,754    | 41,530             |
| Gültige Werte (Listenweise)                                 | 28 |         |         |            |                    |

Tabelle 2b: absolute CT-, ADC- und PWI-Parameterwerte der Läsionsseite (obere Tabelle) und Gegenseite (untere Tabelle) mit Angabe von Minimum, Maximum, Mittelwert und der Standardabweichungen aller 29 Patienten

Weitere Details zu den einzelnen Patienten der ersten Aufgabe

| Pat.-Nr. | Allgemeines |         |                        |                         |       |       |                | ADC von Tag 0 [ $\cdot 10^3$ mm <sup>2</sup> /s] |     |     |     |     | CT [HU] von Tag 0          |      |     |      |     |     |
|----------|-------------|---------|------------------------|-------------------------|-------|-------|----------------|--|-----|-----|-----|-----|----------------------------|------|-----|------|-----|-----|
|          | Alter       | Geschl. | t <sub>CT</sub><br>[h] | t <sub>MRT</sub><br>[h] | TIMI  |       | NIHSS<br>Tag-0 | gemessen in der Läsion-ROI (v. Tag 0)            |     |     |     |     | gemessen in der Läsion-ROI |      |     |      |     |     |
|          |             |         |                        |                         | Tag-1 | Tag-7 |                | Vol.[cm <sup>3</sup> ]                           | MW  | SD  | NMW | NSD | Diff.                      | MW   | SD  | NMW  | NSD | d   |
| 1        | 66          | M       | 2,4                    | 3,0                     | 0     | 0     | 22             | 70   | 788 | 110 | 863 | 79  | 75                         | 34,5 | 3,5 | 35,8 | 3,2 | 1,3 |
| 2        | 62          | W       | 1,5                    | 2,0                     | 0     | 3     | 20             | 34   | 734 | 102 | 834 | 74  | 100                        | 34,1 | 3,1 | 34,9 | 3,1 | ,8  |
| 3        | 65          | M       | 2,0                    | 2,5                     | 3     | 3     | 17             | 26   | 684 | 129 | 847 | 77  | 163                        | 32,9 | 2,9 | 33,8 | 3,0 | ,9  |
| 4        | 64          | M       | 4,0                    | 4,3                     | 0     | 2     | 17             | 77   | 514 | 135 | 799 | 89  | 285                        | 32,5 | 2,4 | 34,1 | 2,8 | 1,6 |
| 5        | 40          | M       | 3,6                    | 3,0                     | 0     | 3     | 4              | 27   | 563 | 132 | 792 | 96  | 229                        | 33,7 | 3,2 | 34,8 | 3,1 | 1,1 |
| 6        | 70          | W       | 2,2                    | 2,8                     | 0     | 0     | 11             | 14   | 607 | 114 | 771 | 61  | 164                        | 31,4 | 2,6 | 32,9 | 3,1 | 1,5 |
| 7        | 61          | M       | 1,3                    | 2,0                     | 3     | 3     | 15             | 9  | 640 | 139 | 784 | 78  | 145                        | 32,1 | 3,4 | 33,4 | 3,6 | 1,3 |
| 8        | 45          | W       | 1,5                    | 1,8                     |       |       | 21             | 163  | 634 | 134 | 861 | 78  | 227                        | 33,6 | 3,1 | 34,9 | 3,4 | 1,3 |
| 9        | 60          | M       | 3,5                    | 3,0                     | 2     | 2     | 14             | 22   | 627 | 131 | 792 | 78  | 166                        | 33,2 | 2,4 | 35,0 | 3,2 | 1,8 |
| 10       | 56          | M       | 3,0                    | 3,5                     | 2     | 3     | 10             | 85   | 599 | 153 | 836 | 89  | 237                        | 31,8 | 3,0 | 34,3 | 3,5 | 2,5 |
| 11       | 80          | W       | 2,2                    | 2,8                     | 3     | 3     | 13             | 13   | 670 | 129 | 786 | 96  | 117                        | 33,3 | 2,1 | 34,4 | 2,3 | 1,1 |
| 12       | 52          | M       | 2,3                    | 2,8                     | 2     | 3     | 20             | 28   | 648 | 123 | 809 | 97  | 162                        | 31,9 | 2,8 | 32,7 | 2,8 | ,8  |
| 13       | 49          | W       | 1,8                    | 3,0                     | 3     | 3     | 8              | 10   | 642 | 111 | 839 | 74  | 197                        | 32,5 | 2,1 | 34,4 | 3,1 | 1,9 |
| 14       | 59          | W       | 3,6                    | 3,8                     | 0     | 3     | 8              | 4  | 756 | 51  | 803 | 51  | 47                         | 31,3 | 2,0 | 31,5 | 1,7 | ,2  |
| 15       | 56          | M       | 4,0                    | 4,5                     | 2     | 2     | 22             | 60   | 683 | 141 | 801 | 94  | 118                        | 34,3 | 3,0 | 35,9 | 3,4 | 1,6 |
| 16       | 35          | M       | 1,5                    | 2,0                     | 1     | 3     | 9              | 78   | 554 | 123 | 789 | 62  | 235                        | 34,8 | 2,8 | 36,1 | 2,9 | 1,3 |
| 17       | 51          | M       | 2,0                    | 2,5                     | 3     | 3     | 15             | 7  | 606 | 109 | 736 | 63  | 130                        | 31,3 | 2,7 | 31,8 | 3,0 | ,5  |
| 18       | 49          | M       | 1,7                    | 2,0                     | 1     | 1     | 14             | 4  | 576 | 98  | 591 | 102 | 15                         | 31,5 | 2,9 | 32,0 | 2,8 | ,5  |
| 19       | 77          | M       | 4,0                    | 3,5                     | 1     |       | 15             | 126  | 618 | 184 | 840 | 99  | 222                        | 29,5 | 2,8 | 31,7 | 3,7 | 2,2 |
| 20       | 71          | M       | 2,8                    | 3,4                     | 0     | 2     | 10             | 39   | 633 | 162 | 846 | 80  | 213                        | 36,0 | 2,7 | 37,7 | 2,9 | 1,7 |
| 21       | 51          | W       | 3,3                    | 3,7                     | 0     | 3     | 13             | 2  | 643 | 78  | 754 | 64  | 111                        | 33,4 | 2,3 | 34,3 | 2,7 | ,9  |
| 22       | 75          | W       | 1,8                    | 3,3                     | 0     | 1     | 9              | 9  | 733 | 71  | 827 | 79  | 94                         | 31,0 | 2,6 | 31,5 | 2,9 | ,5  |
| 23       | 63          | W       | 4,5                    | 4,0                     | 2     | 3     | 12             | 40   | 586 | 160 | 842 | 76  | 256                        | 31,0 | 2,5 | 32,5 | 2,7 | 1,5 |
| 24       | 73          | M       |                        |                         | 0     |       | 18             | 141  | 625 | 182 | 863 | 99  | 237                        | 30,7 | 3,4 | 31,6 | 3,4 | ,9  |
| 25       | 78          | M       |                        |                         |       |       |                | 24   | 692 | 104 | 817 | 91  | 125                        | 29,2 | 2,4 | 29,3 | 2,5 | ,1  |
| 26       | 76          | M       | 2,7                    | 3,0                     |       |       | 22             | 99   | 604 | 140 | 799 | 99  | 196                        | 29,2 | 2,0 | 30,3 | 2,6 | 1,1 |
| 27       | 63          | M       |                        | 3,5                     |       | 3     | 16             | 42   | 600 | 129 | 796 | 90  | 196                        | 30,5 | 2,8 | 30,9 | 2,6 | ,4  |
| 28       | 65          | M       | 2,1                    | 2,3                     | 0     | 2     | 19             | 24   | 709 | 124 | 804 | 74  | 95                         | 31,4 | 2,3 | 32,0 | 2,6 | ,6  |
| 29       | 75          | W       | 2,3                    | 2,8                     | 0     | 3     |                | 10   | 570 | 110 | 786 | 72  | 216                        | 31,9 | 2,9 | 33,5 | 3,9 | 1,6 |

Tabelle 3 mit den allgemeinen Daten zu den einzelnen Patienten sowie den ADC- und CT-Werten in der Läsion. Abkürzungen: ADC = Apparent Diffusion Coefficient, Geschl. = Geschlecht, d<sub>CT</sub> = Differenz der CT-Messwerte, Diff. = Differenz der ADC-Messwerte, MW = Messwert, NIHSS = Grad der Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall (je niedriger die Punktzahl, desto besser), NMW = Messwert auf der Normalseite, NSD = Standardabweichung auf der Normalseite, Pat.-Nr. = Patientenummer, ROI = Region of Interest, SD = Standardabweichung, t<sub>CT</sub>/MRT = Zeit bis zur CT- bzw. MRT-Untersuchung, TIMI = Verschlussgrad (siehe Text s. 25ff).

| PNR | PWI-Ergebnisse vom Tag 0, gemessen in der Läsion |     |       |     |            |                      |     |       |     |            |   |       |      |      |            |                      |     |     |     |            |
|-----|--|-----|-------|-----|------------|----------------------|-----|-------|-----|------------|---|-------|------|------|------------|----------------------|-----|-----|-----|------------|
|     | CBF[A.U. *10 <sup>-3</sup> ] von Tag 0           |     |       |     |            | MTT [A.U.] von Tag 0 |     |       |     |            | CBV[A.U. x 10 <sup>-3</sup> ] von Tag 0 |       |      |      |            | TTP [A.U.] von Tag 0 |     |     |     |            |
|     | MW   | SD  | NMW   | NSD | rel. Diff. | MW                   | SD  | NMW   | NSD | rel. Diff. | MW                                      | SD    | NMW  | NSD  | rel. Diff. | MW                   | SD  | NMW | NSD | rel. Diff. |
| 1   | 170  | 102 | 845   | 456 | ,2         | 1.916                | 622 | 815   | 189 | 2,3        | 1.795                                   | 1.196 | 3509 | 1818 | ,51        | 311                  | 118 | 146 | 27  | 2,13       |
| 2   | 585  | 376 | 789   | 476 | ,74        | 967                  | 231 | 707   | 175 | 1,4        | 2.553                                   | 1.310 | 2515 | 1206 | 1,02       | 246                  | 23  | 226 | 11  | 1,09       |
| 3   | 116  | 107 | 406   | 214 | ,28        | 897                  | 467 | 1.072 | 246 | 0,8        | 766                                     | 662   | 2161 | 1054 | ,35        | 371                  | 59  | 272 | 15  | 1,36       |
| 4   | 181  | 118 | 715   | 425 | ,25        | 1.422                | 568 | 996   | 300 | 1,4        | 1.651                                   | 1.199 | 3240 | 1490 | ,51        | 350                  | 73  | 232 | 40  | 1,51       |
| 5   | 219  | 159 | 709   | 463 | ,31        | 774                  | 267 | 550   | 121 | 1,4        | 906                                     | 620   | 1820 | 1131 | ,5         | 297                  | 85  | 212 | 16  | 1,40       |
| 6   | 784  | 715 | 1.911 | 958 | ,41        | 476                  | 145 | 342   | 93  | 1,4        | 1.551                                   | 1.011 | 2977 | 1144 | ,52        | 215                  | 31  | 179 | 9   | 1,20       |
| 7   | 630  | 533 | 959   | 484 | ,66        | 492                  | 340 | 402   | 117 | 1,2        | 1.260                                   | 830   | 1739 | 684  | ,72        | 276                  | 48  | 243 | 10  | 1,14       |
| 8   | 145  | 132 | 525   | 383 | ,28        | 1.390                | 626 | 1.252 | 412 | 1,1        | 1.303                                   | 1.091 | 2774 | 1465 | ,47        | 366                  | 74  | 258 | 48  | 1,42       |
| 9   | 171  | 126 | 290   | 192 | ,59        | 822                  | 378 | 998   | 202 | 0,8        | 854                                     | 508   | 1302 | 551  | ,66        | 291                  | 71  | 232 | 10  | 1,25       |
| 10  | 284  | 337 | 1.420 | 941 | ,2         | 497                  | 226 | 322   | 116 | 1,5        | 810                                     | 752   | 2217 | 1326 | ,37        | 283                  | 80  | 171 | 55  | 1,66       |
| 11  | 275  | 193 | 596   | 289 | ,46        | 1.267                | 435 | 861   | 187 | 1,5        | 1.679                                   | 838   | 2344 | 841  | ,72        | 273                  | 208 | 215 | 7   | 1,27       |
| 12  | 204  | 172 | 504   | 190 | ,4         | 616                  | 221 | 599   | 121 | 1,0        | 810                                     | 747   | 1709 | 738  | ,47        | 323                  | 75  | 220 | 18  | 1,47       |
| 13  | 341  | 226 | 847   | 475 | ,4         | 1.067                | 306 | 627   | 183 | 1,7        | 1.598                                   | 806   | 2510 | 974  | ,64        | 247                  | 36  | 195 | 7   | 1,27       |
| 14  | 449  | 236 | 600   | 268 | ,75        | 673                  | 124 | 630   | 66  | 1,1        | 1.497                                   | 743   | 1776 | 582  | ,84        | 231                  | 25  | 215 | 3   | 1,07       |
| 15  | 183  | 138 | 475   | 215 | ,39        | 1.275                | 487 | 969   | 189 | 1,3        | 1.567                                   | 1.212 | 2234 | 960  | ,7         | 375                  | 51  | 303 | 76  | 1,24       |
| 16  | 98   | 123 | 553   | 303 | ,18        | 1.381                | 661 | 1.035 | 118 | 1,3        | 910                                     | 1.066 | 2784 | 1475 | ,33        | 352                  | 83  | 219 | 8   | 1,61       |
| 17  | 101  | 59  | 240   | 109 | ,42        | 2.363                | 777 | 1.911 | 406 | 1,2        | 1.210                                   | 693   | 2111 | 729  | ,57        | 373                  | 61  | 279 | 14  | 1,34       |
| 18  | 416  | 263 | 558   | 373 | ,75        | 1.763                | 436 | 1.161 | 324 | 1,5        | 3.249                                   | 1.364 | 3047 | 1481 | 1,07       | 265                  | 20  | 240 | 14  | 1,10       |
| 19  | 91   | 104 | 422   | 216 | ,22        | 1.142                | 647 | 883   | 213 | 1,3        | 721                                     | 674   | 2021 | 1165 | ,36        | 327                  | 81  | 266 | 31  | 1,23       |
| 20  | 253  | 263 | 613   | 285 | ,41        | 1.790                | 605 | 1.197 | 199 | 1,5        | 2.065                                   | 1.554 | 3447 | 1400 | ,6         | 383                  | 261 | 318 | 70  | 1,20       |
| 21  | 199  | 160 | 499   | 131 | ,4         | 979                  | 329 | 883   | 113 | 1,1        | 1.317                                   | 817   | 2197 | 622  | ,6         | 332                  | 70  | 260 | 5   | 1,28       |
| 22  | 338  | 198 | 540   | 363 | ,63        | 2.375                | 467 | 1.658 | 242 | 1,4        | 3.747                                   | 1.940 | 4059 | 1481 | ,92        | 247                  | 30  | 228 | 12  | 1,09       |
| 23  | 259  | 222 | 628   | 198 | ,41        | 1.506                | 527 | 737   | 119 | 2,0        | 1.913                                   | 1.486 | 3207 | 1503 | ,6         | 292                  | 72  | 203 | 33  | 1,44       |
| 24  | 246  | 213 | 534   | 228 | ,46        | 1.358                | 647 | 1.133 | 367 | 1,2        | 2.119                                   | 1.544 | 3347 | 1558 | ,63        | 287                  | 104 | 245 | 56  | 1,17       |
| 25  | 214  | 179 | 447   | 229 | ,48        | 1.038                | 336 | 739   | 210 | 1,4        | 1.185                                   | 886   | 1625 | 796  | ,73        | 357                  | 68  | 277 | 26  | 1,29       |
| 26  | 239  | 182 | 574   | 222 | ,42        | 2.027                | 714 | 1.450 | 284 | 1,4        | 2.885                                   | 1.757 | 4448 | 1652 | ,65        |                      |     |     |     |            |
| 27  | 224  | 172 | 631   | 180 | ,35        | 2.492                | 662 | 1.139 | 340 | 2,2        | 2.464                                   | 1.533 | 4175 | 1333 | ,59        | 314                  | 68  | 210 | 14  | 1,49       |
| 28  | 320  | 228 | 942   | 530 | ,34        | 1.784                | 551 | 684   | 147 | 2,6        | 2.508                                   | 1.320 | 3126 | 1693 | ,8         | 258                  | 50  | 168 | 16  | 1,54       |
| 29  | 258  | 228 | 908   | 398 | ,28        | 749                  | 440 | 605   | 117 | 1,2        | 1.321                                   | 1.164 | 2888 | 1235 | ,46        | 239                  | 94  | 173 | 33  | 1,38       |

Tabelle 4 mit den PWI-Werten der einzelnen Patienten in der Läsion, Abkürzungen: siehe vorherige Seite

### 3.2 Ergebnisse zu der zweiten Aufgabe

Bei der zweiten Aufgabe konnten 24 Patienten (9 Frauen, 15 Männer, Durchschnittsalter von  $61,9 \pm 13,1$  Jahren) untersucht werden. Die Computertomographie (CT) erfolgte hierbei im Durchschnitt ca.  $2,5 \pm 0,86$  Stunden (1,3 – 4,0 Std.) nach Auftreten erster Schlaganfallsymptome, die Kernspintomographie (MRT) ca. nach  $2,7 \pm 0,75$  Stunden (1,4 – 4,5 Std.). Das Läsionsvolumen von 15,3 ml (Median; 1,5 -163,2 ml) steigerte sich bei der Nachuntersuchung (ca. acht Tage nach der initialen Untersuchung) auf rund 49,2 ml (Median; Range 2,1 - 314,4 ml).

MR-Angiographisch wurde bei vier Patienten ein extrakranieller Verschluss der Arteria Carotis Interna (ICA) bzw. eine hochgradige Stenose mit einer sekundären Embolie in die Arteria Cerebri Media (MCA, siehe Abbildung 11, Bild 1) ermittelt. Bei vier Patienten lag ein Verschluss der intrakraniellen ICA-Bifurkation (CT-0, Bild 2) vor, bei 10 Patienten im MCA-Hauptstamm entweder proximal (MCA-Trunk, n = 6) oder distal (MCA-trif, n = 4), bei fünf ein MCA-Astverschluss (Bild 5) und bei einem Patienten ein simultaner peripherer MCA-Ast- und Arteria Cerebri Anterior-Verschluß (Bild 6). Hinsichtlich neurologischer bzw. neuroradiologischer Verlaufsuntersuchungen lagen folgende Werte vor: Der Verschlussgrad der MCA, klassifiziert nach TIMI, betrug bei acht Patienten in der ersten Verlaufsuntersuchung null (kompletter Verschluss), bei vier Patienten eins (minimale Perfusion), bei fünf wurde eine Rekanalisation mit Perfusionsverzögerung (TIMI = 2) und bei weiteren fünf Patienten eine komplette Rekanalisation (TIMI = 3) gefunden. Bei der Nachuntersuchung „Tag 7“ hatte nur ein Patient einen kompletten Verschluss, drei eine minimale Reperfusion, fünf noch eine Perfusionsverzögerung und 14 eine komplette Rekanalisation.

Der durchschnittliche NIHSS von 24 Patienten betrug am Tag-0  $13,3 \pm 5,46$  Punkte, bei der ersten Verlaufsuntersuchung (Tag 1) bei 18 Patienten  $6,4 \pm 6,8$  Punkte und am Tag 7 bei 19 Patienten  $4,9 \pm 6,24$  Punkte. Einen statistischen Zusammenhang zwischen den NIHSS-Werten der unterschiedlichen Tage und dem Infarkt volumen fand sich nicht.

Datensätze der Patienten:

Zusammenfassend in den Tabellen 5-8 auf den nachfolgenden Seiten sind die absoluten und relativen Werte für CT, ADC und T2 für alle und für jeden einzelnen Patienten in den Tabellen 9 bis 11 (siehe Anhang, S.65 - 67) aufgelistet. So betrug der CT-

Dichtewerte im Läsionsbereich  $32,5 \pm 1,2$  HU, die Dichteminderung im initialen CT lag bei den 24 Patienten bei  $1,2 \pm 0,5$  HU. Im später gesamten Infarktbereich reduzierte sich die Dichteminderung im initialen CT auf  $0,9 \pm 0,7$  HU, im Infarktzuwachsbereich auf  $0,6 \pm 0,8$  HU. Im ADC wurde eine mittlere Abnahme von  $147,4 \pm 60,4 \cdot 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s im Läsionsareal, eine ADC-Minderung um  $106,6 \pm 67,7 \cdot 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s im späteren gesamten Infarktbereich und im Differenzbereich um  $18,4 \pm 29,8 \cdot 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s berechnet. In der Läsion wurde eine T2-Verlängerung von  $6,4 \pm 3,3$  ms, im Infarktbereich von  $2,7 \pm 1,5$  ms und im Differenzbereich von  $2,0 \pm 2,1$  ms gemessen. Somit wurden noch minimale Änderungen der CT-Dichte und der T2-Werte im initial außerhalb des Infarktkernes gelegenen, später aber infarzierenden Bereich gefunden, allerdings keine initale ADC Verlängerung, was per Definition der initialen Läsion durch ADC-Minderung so sein musste.

Es fand sich keine signifikante lineare Korrelation zwischen den Tag 0-Messwerten (CT-Dichteminderung, T2-Verlängerung, ADC-Minderung) aus den unterschiedlichen Auswerteregionen (Läsions-, Infarkt- und Differenzbereich) und dem endgültigen Infarktvolumen. Somit erscheint es nicht möglich, anhand der Schwere der CT-Dichteminderung, ADC-Abnahme oder T2-Verlängerung eine prognostische Aussage hinsichtlich des Infarktvolumens zu treffen. Zwischen der CT-Dichteminderung und der ADC-Abnahme im Läsions- bzw. Infarktareal fand sich wie auch im ersten Teil der Arbeit, ein statistischer Zusammenhang mit  $r = 0,604$  bzw.  $0,63$ , bei einem  $p < 0,01$ .

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten

| r                  | T2-Verlängerung | ADC-Minderung | CT-Dichteminderung |
|--------------------|-----------------|---------------|--------------------|
| Infarktvolumen     | 0,287           | 0,091         | -0,020             |
| CT-Dichteminderung | 0,180           | 0,604*        | -                  |

Korrelation der Parameter (T2, CT und ADC, gemessen in der Läsion am Tag 0) mit dem späteren Infarktvolumen. \* Die Korrelation (nach Pearson) ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 6: relative und absolute (\*) T2-Werte [ms] in den unterschiedlichen Auswertarealen

|   | N  | Minimum       | Maximum      | Mittelwert       | Standardabweichung |
|---|----|---------------|--------------|------------------|--------------------|
| T2-Verlängerung in der Läsion [ms]                          | 24 | 0<br>* 99     | 11<br>* 130  | 6,41<br>* 115,39 | 3,29<br>* 6,84     |
| T2-Verlängerung im Infarktgebiet, gemessen im T2-Tag 0 [ms] | 23 | -1<br>* 107   | 5<br>* 120   | 2,73<br>* 113,50 | 1,46<br>* 3,83     |
| T2-Verlängerung im Differenzgebiet am Tag 0 [ms]            | 23 | -3<br>* 104,3 | 5<br>* 121,7 | 2,03<br>* 112,98 | 2,10<br>* 3,98     |

Tabelle 7, relative und absolute (\*) CT-Werte [HU] in den unterschiedlichen Auswertarealen

|  | N  | Minimum       | Maximum       | Mittelwert        | Standardabweichung |
|--|----|---------------|---------------|-------------------|--------------------|
| CT-Dichteminderung in der Läsion am Tag 0 [HU]                 | 24 | ,2<br>* 30,8  | 2,5<br>* 34,8 | 1,221<br>* 32,492 | ,547<br>* 1,214    |
| CT-Dichteminderung im Infarktgebiet, gemessen im CT-Tag 0 [HU] | 24 | -,7<br>* 28,0 | 2,6<br>* 35,0 | ,929<br>* 32,32   | ,715<br>* 1,64     |
| CT-Dichteminderung im Differenzgebiet am Tag 0 [HU]            | 23 | -2<br>* 30,5  | 2<br>* 35,4   | ,59<br>* 32,80    | ,81<br>* 1,583     |

Tabelle 8, relative und absolute (\*) ADC-Werte [ $10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s] in den unterschiedlichen Auswertarealen

|   | N  | Minimum          | Maximum          | Mittelwert           | Standardabweichung |
|---|----|------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| Abnahme des ADC in der Läsion [ $10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s]                         | 24 | 14,5<br>* 554,7  | 236,5<br>* 756,0 | 147,383<br>* 643,858 | 60,368<br>* 55,121 |
| Abnahme des ADC im Infarktgebiet, gemessen im ADC-Tag [ $10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s] | 24 | 18,2<br>* 563,5  | 275,8<br>* 864,0 | 106,654<br>* 707,321 | 67,702<br>* 79,757 |
| Abnahme des ADC im Differenzgebiet am Tag 0 [ $10^{-6}$ mm <sup>2</sup> /s]           | 23 | -18,1<br>* 724,0 | 94,0<br>* 879,4  | 18,435<br>* 799,135  | 29,765<br>* 44,178 |

## **4. Diskussion**

### **4.1. Ergebnis der ersten Aufgabe**

#### **4.1.1. CT-Dichteminderung, ADC-Abnahme und die Durchblutungsminde- rung**

In dieser Arbeit wurde eine Korrelation zwischen der CT-Dichteminderung bzw. der ADC-Abnahme mit der CBF- und CBV-Abnahme ermittelt und damit die Hypothese aus der Arbeit von Kucinski et al. [64] bestätigt, dass der Umfang der Durchblutungsminde- rung den Grad der Nettowasserzunahme und der ADC-Minderung bestimmt.

Aus tierexperimentellen Modellen [101] ist nachfolgender pathophysiologischer Ablauf für einen ischämischen Schlaganfall schon lange bekannt. Ein Nachweis einer zentralen Rolle der Blutflussminde- rung für die Entwicklung des frühen ischämischen Ödems im Menschen konnte jedoch bildmorphologisch vor Entwicklung der in dieser Arbeit durchgeführten Methodik noch nicht gezeigt werden: Der reduzierte zerebrale Blutfluss vermindert das Nähr- sowie Sauerstoffangebot und führt durch die Erschöpfung der energiereichen ATP-Speicher zu einer Störung der aktiven Ionenpumpen. Im Folgenden kommt es zu einem den Kaliumverlust übertreffenden Einstrom von Natrium mit resultierender Zunahme des intrazellulären osmotischen Druckes und zum Einstrom von Wasser in die Zelle (sog. zytotoxischen Zellschwellung [8, 30, 113]). Das Gesamtvolumen des betroffenen Gewebes verändert sich in dieser Phase wahrscheinlich nicht wesentlich, da es sich hierbei um eine Verschiebung von Flüssigkeit vom Extrazellulär- in den Intrazellulär- raum handelt. Die erniedrigte Na/K-ATPase-Aktivität konnte in Ratten bereits 30 Minuten nach Beginn der Ischämie und 30 Minuten vor der Nettowasserzunahme detektieren werden [78]. Bildmorphologisch drückt sich das als Signalabfall im ADC-Parameterbild aus, wobei der ADC-Abfall um so höher ausfällt, je größer die metabolische Beeinträchtigung der Zellen ist [52, 70, 83, 84]. Die hierfür beeinflussenden Faktoren sind unter anderem der Gefäßverschlusstyp sowie der effektive kollaterale Zufluss, so dass indirekt aus den ADC-Werten die Schwere einer Perfusionsminde- rung abgelesen werden kann.

In T2-gewichteten MR-Sequenzen und im CT können diese sehr frühen Abläufe nicht so deutlich nachgewiesen werden. Etwas verzögert zur deutlichen metabolischen Beeinträchtigung erfolgt entlang eines osmotischen Gradienten eine messbare Nettozunahme von Wasser und Ionen durch den Einstrom von Blutplasmabestandteilen

(v.a. Natrium-, Chloridionen und Wasser) in das extrazelluläre Kompartiment im Hirngewebe. In der Arbeit von Yang et al. [118] konnte der Ablauf in Tierexperimenten nachverfolgt werden. Rund 60 Minuten nach Induktion einer Ischämie fanden sie eine

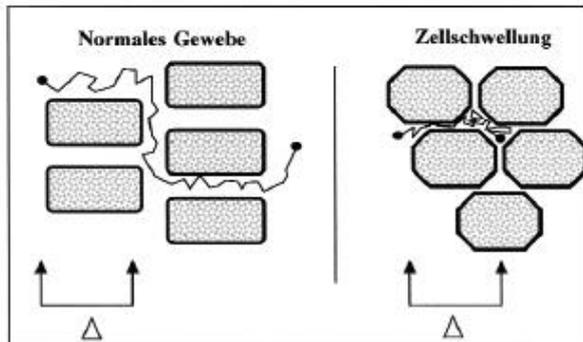


Abb. 15: Während sich im normalen Gewebe die Protonen im extrazellulären Gewebe ungehindert bewegen können, kommt es durch die Zellschwellung zu einer Schrumpfung des Extrazellularraumes und damit zur Bewegungseinschränkung der Protonen. Dies drückt sich im ADC-Parameterbild in einer Minderung aus. [36]

Korrelation zwischen der Nettowasserzunahme im Hirngewebe und der NaK-ATPase-Aktivitätsverminderung. Der zeitliche Abschnitt, indem es bildmorphologisch zu CT-Veränderungen [46, 96] und einen Anstieg der Signalintensität in quantitativen T2 MRT Sequenzen kommt, wird als frühes ischämisches Ödem bezeichnet. Im weiteren Verlauf ist für einen gewissen Zeitraum - bei noch intakter Blut-Hirn-Schranke (BHS) - der Einstrom für große

Moleküle noch nicht möglich. Bei längerem Fortbestehen der Durchblutungsminderung tritt dann eine Störung der BHS auf und es kommt zum vermehrten, unkontrollierten Einstrom von Natriumionen und makromolekularen Plasmabestandteilen in den extrazellulären Raum [3, 35, 83, 102, 103, 113]. Ein weiteres Anschwellen der Zellen und eine starke Zunahme des Ödems sind die Folge (sog. vasogenes Ödem, siehe Abb. 15). Eine Steigerung des intrakraniellen Druckes durch das raumfordernde Ödem sowie die bei gestörter BHS entstandenen Reperfusionstraumata [25] können zu einer massiven Verschlechterung im klinischen Verlauf führen.

Als ein weiteres Resultat des ersten Aufgabenteils geht im Läsionsareal eine mittlere CT-Dichteabnahme von 1,2 HU mit einer Durchblutungsminderung von 21 ml/100g/min einher, wenn man einen normalen zerebralen Blutfluss von 50 ml/100 g Hirn/min annimmt [5]. Ähnliche Ergebnisse mit einem Blutfluss von 21ml/100g/min im ischämischen Parenchym wurden von Gradin [36], Liu [72], Lin [71], Busza [16] oder Hatazawa [47] gefunden. Nach deren Studienergebnissen [u.a. 36, 47, 72] kommt es bei einer Blutversorgung des Hirns unter der Schwelle von etwa 20 ml/100g/min zu einer Störungen der neuronalen Funktion. Das weitere Los des Gewebes hängt dann von

der Dauer der Durchblutungsminderung und der vorhandenen Residualdurchblutung ab: tritt eine Verbesserung der Durchblutung, z.B. durch Rekanalisation, auf, können sich die Zellen erholen und ihre Funktion wieder aufnehmen. Dieses Konzept der noch möglichen Wiederherstellung der Funktion bei inkomplettem oder rasch reversiblen Perfusionsausfall wurde von Astrup 1981 als „Penumbra-Konzept“ eingeführt. Bleibt allerdings die Mangelversorgung über eine kritische Zeitdauer bestehen, kommt es zur irreparablen Schädigung der Zellstruktur. Diese kritische Zeitdauer kann bei einem CBF von 10 ml/100g/min bei rund 40 min liegen, bei einer Reduktion auf unter 8 ml/100g/min ist sie schon nach sehr kurzer Zeit (im Minutenbereich) erreicht. Bei einer weniger starken Blutflussabnahme (zwischen 15 und 20 ml/100g/min) können Teile des betroffenen Gebietes überleben, wenn eine Rekanalisation innerhalb des Zeitfensters von möglicherweise drei bis vier Stunden folgt [44, 45, 48, 51, 75, 99]. Der hier gefundene Wert befindet sich im Bereich der kritischen Blutflussschwelle von 20 bis 22 ml/100g/min [75], die nicht immer zu irreversiblen Schäden führt. Als Schlussfolgerung ließe sich daraus ableiten, dass damit CT-Frühzeichen prinzipiell auch reversibel sein könnten. Dieses wurde jedoch bisher nicht bestätigt [29, 40]. Da bei der gewählten Auswertungsmethode jedoch die CT-Dichtwerte einem Mittel aus im ADC auffälligen Läsionen entsprachen, ist anhand der zentral deutlicheren Beeinträchtigung [31] dort mit einer höheren, dann erkennbaren Dichteminderung zu rechnen, wohingegen leichter betroffene, randständige Regionen dem augenscheinlichen CT-Nachweis einer Dichteminderung wegen der Maskierung dieser geringen Veränderungen im Grundrauschen der Bilder entgehen dürften. Dieses korrespondiert mit der stets kleineren Läsionsgröße im CT verglichen mit dem ADC [64]. Deswegen sind relevante, erkennbare CT-Dichteminderungen wohl irreversibel, wohingegen randständig messbare Dichteminderungen mit entsprechend geringerer Wasserzunahme möglicherweise reversibel sind, aber dem routinemäßigen Nachweis im CT entgehen. Bei den rCBV und rMTT-Werten gibt es vergleichbare Messwerte [106], aber auch höhere [73] bzw. niedrigere [93]. Erklärbar sind solche Unterschiede aufgrund der nicht absoluten Quantifizierbarkeit der perfusionsgewichteten Bilder, zum Beispiel aufgrund der mathematischen Annäherung oder anderer methodischer Probleme wie der Nichtlinearität zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Signalintensität [69]. Als weitere Gründe könnten die Patientenselektion, die untersucherabhängige AIF-

Ermittlung, unterschiedliche PWI-Sequenzen und Bildbearbeitungs- sowie Auswertmethoden in Frage kommen. Beispielsweise wurden bei den letztgenannten Punkten durch die räumliche Normalisierung die im ADC definierten Läsion-ROIs auf die PWI-Bilder übertragen und die Läsion mit der kontralateralen Region in Beziehung gesetzt werden. Bei einer ähnlichen Untersuchung (Sørensen 1999 [107]) mit einem heterogeneren Patientenkollektiv und späteren Untersuchungszeitpunkt (Mittelwert 5,3 Std., 1,5 bis 10 Std.) wurde dies nicht durchgeführt. Im Unterschied zu den Ergebnissen dieser Studie fand Sørensen eine stärkere Perfusionseinschränkung und im Läsionszentrum niedrigere ADC-Werte, jedoch keine Korrelation zwischen der Perfusionsstörung und der Diffusionseinschränkung. Mit einem  $r$  von  $-0,62$  ( $R^2=0,38$ ) bei CBF und einem  $r$  von  $-0,71$  bei CBV ( $R^2=0,5$ ) waren sie in dieser Arbeit sogar deutlicher als die Korrelation mit der CT-Dichteminderung was bislang noch nicht nachgewiesen wurde. Die bessere Korrelation zwischen ADC und PWI wäre aufgrund der etwas genaueren räumlichen Übereinstimmung zwischen den einzelnen MR-Datensätzen untereinander erklärbar.

#### 4.1.2. MTT und TTP

Als Ergebnis fand sich bei den MTT und TTP-Bildern keine statistisch signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern und der CT-Dichteminderung oder der ADC-Minderung. Die nicht vorhandene Korrelation zwischen  $rMTT$  und  $dCT$  wird in erster Linie als Hinweis dafür genommen, dass die Zeitverzögerung der Boluspassage ein relativ schwacher Indikator für die ischämisch bedingten Veränderungen im CT ist. Verschiedene Ursachen kommen dafür in Betracht: Eine mögliche Erklärung hängt mit der Rekrutierung leptomeningealer Zuflüsse im oligämischen Hirnareal zusammen. Dabei weist der Verschlusstyp je nach Verschlusslokalisation (proximale versus distal) eine große Heterogenität bezüglich der Kollateralisierung auf. Sind ausreichend Kollateralen vorhanden, kann durch Vasodilatation und Rekrutment nicht benutzter Umgehungskreisläufe der regionale zerebrale Blutfluss relativ lange auf einem ausreichenden Niveau [19, 29] erhalten bleiben, das zerebrale Blutvolumen erhöht und die Ankunft des Kontrastmittels - mit einer geringen Verlängerung der MTT - verzögert werden. Die Regulationsmechanismen greifen bis zu einem cerebralen Blutfluss von ca.

20 ml/100g/ min und sind unter anderem durch die in dem Läsionsgebiet vorhandene Azidose oder durch Blutdruckschwankungen beeinflusst. Sind die Kollateralen dagegen schlecht oder gar nicht mehr funktionstüchtig, dann verlängert sich die TTP bzw. die MTT weiter, während rCBV und rCBF nun wiederum stark sinken (Gleichung:  $CBF = CBV/MTT$ , zentrales Volumentheorem, siehe Abbildung 16).

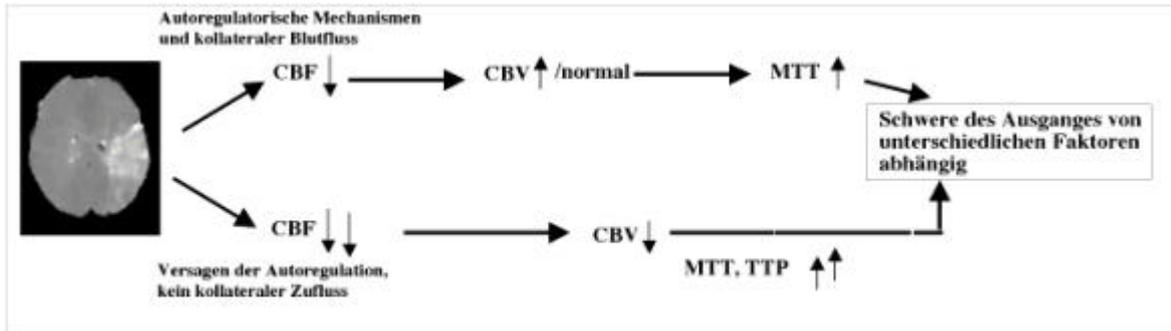


Abbildung 16: Verhalten von Perfusionsparametern beim vorhandenen bzw. fehlenden kollateralen Blutzufluss

Insgesamt scheint es so, dass es bei einem ausreichenden Blutfluss weniger wichtig ist, wie schnell die Erythrozyten in das ischämische Hirngebiet gelangen. Andere klinischen Studien bestätigen diese Einschätzung und fanden desweiteren keine Differenzierbarkeit von versorgendem Kollateralzufluss, der eigentlichen Mangel durchblutung im Ischämiekern und -peripherie anhand des Perfusions-Zeitparameter MTT [88, 90, 92]. Zu den TTP-Bildern liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Neumann-Haefelin [80] oder Shih [103] zeigten, dass eine TTP-Verlängerung von sechs bis acht Sekunden im ischämischen Gewebe ein Hinweis für eine irreversible Infarzierung des Gewebes sein könnte. Unsere Werte liegen mit einer TTP-Verlängerung von 7,4 s im ADC-geminderten Areal in diesem Wertebereich. Bei unterschiedlichen Arbeiten [18, 90] wurde jedoch bei den TTP-Bildern ein ungenauerer Vergleich in intra- und interindividueller Hinsicht, ein Wertebereich mit sehr großen Standardabweichungen (im Vergleich zu den anderen PWI-Daten) und eine Abhängigkeit von anderen Faktoren, wie z.B. des Grades einer vorgeschalteten Carotisstenose und des Herzzeitvolumens [81], festgestellt. Welche Rolle die TTP-Mappen zukünftig spielen werden, bleibt wohl abzuwarten.

#### 4.1.3. Patientenkollektiv, Bildbearbeitung

Als Einschränkung bei dieser Arbeit ist zu bemerken, dass die Studienpopulation selektiert wurde und die ermittelten Aussagen nur für den ischämischen Schlaganfall innerhalb der ersten sechs Stunden im Media-Territorium gelten. Verglichen mit anderen Studien wurden die Patienten bereits circa zwei bis drei Stunden nach Auftreten erster Symptome untersucht. Dadurch konnten einerseits sehr frühe Stadien der Ischämiekaskade beobachtet werden, andererseits wirkt sich dies aufgrund der niedrigen Patientenanzahl auf die Datenlage (z.B. bei den CT-Daten) aus. Zum anderen wurden sekundäre Bildbearbeitungen, wie zum Beispiel das Normalisieren, vorgenommen. Durch diesen Berechnungsvorgang erlangt man bei den diversen Bildmodalitäten bis auf vernachlässigbare Distorsionen deckungsgleiche Schichten, wodurch ein Vergleich von CT und MRT überhaupt erst ermöglicht wird. Diese Distorsionen im CT-Datensatz befinden sich vorwiegend in den apikalen Bereichen, bei den EPI-Bildern (DWI, PWI) entstehen diese durch die Suszeptibilitätsartefakte an den Grenzen zum Übergang von protonenfreien/ - armen Räumen (z.B. Nasennebenhöhlen oder Knochen). In den meisten untersuchten Patienten lagen keine Läsionen in der Nähe dieser Bereiche vor, so dass die Distorsionen insgesamt einen vernachlässigbaren Effekt auf die Datenlage hatten.

Aus statistischer Sicht könnte das Auswerteschema, in dem im CT und anderen Bildqualitäten die ADC-Läsions-ROI zur Ermittlung der Veränderungen verwendet wurde, den Eindruck einer Bias bezüglich der errechneten Werte erwecken. Allerdings gibt es bislang keine objektive, untersucherunabhängige Methode zur Definition der frühen ischämischen Veränderung zu einem sehr frühen Untersuchungszeitpunkt, so dass offen bleibt, wie im CT bei einem Grundrauschen von zwei bis drei HU, visuell oder rechnerunterstützt, eine Dichteminderung von zum Beispiel 1,2 HU detektiert werden könnte. Der umgekehrte Weg, im CT die Läsion zu umfahren und dann auf die anderen Bildqualitäten zu spiegeln, erscheint deswegen nicht möglich.

#### **4.2. Ergebnis der zweiten Aufgabe**

Ausgehend von der im Tierversuch nachgewiesenen Verlängerungen der Spin-Spin-Relaxationskonstanten (T2) bei einer Zunahme von freiem Wasser [10, 50, 59, 60, 115] und der Korrelation zwischen der Hypodensität im CT und der Wasserzunahme [64]

wurde vermutet, dass die CT-Dichteminderung auch mit einer T2-Verlängerung korrelieren müsste. Der Schwerpunkt dieser Aufgabe lag darin zu untersuchen, ob größere Dichteminderungen beziehungsweise T2-Verlängerungen mit dem morphologischen und klinischen Verlauf korrelieren. Als Ergebnis zeigte sich weder ein Zusammenhang zwischen dem Infarktvolumen am „Tag 7“ und der am „Tag 0“ ermittelten T2-Verlängerung bzw. CT-Dichteminderung (gemessen im Läsions-, späteren Infarkt- und Differenzgebiet), noch bestätigte sich eine eindeutige, signifikante Korrelation zwischen der CT-Dichteminderung und der T2-Verlängerung. Das Ausmaß der CT-Dichteminderungen (HU) bzw. T2-Verlängerungen (ms) als Mittelwert in der ADC-Läsion liefert somit keine Informationen über das mögliche klinische Outcome eines Schlaganfallpatienten. Auch in der Differenzregion zwischen dem späteren Infarktgebiet und der initialen Läsion konnten keine wesentliche Ergebnisse gewonnen werden. Ursprünglich bestand die Vorstellung, dass diese Region als Bestandteil der Penumbra Informationen über den initialen Status des Ödems liefern könnte und sich mit entsprechenden Veränderungen in den quantitativen T2 Bildern bzw. in der CT wieder findet. Damit wäre eine retrospektive Abschätzung des Infarktwachstums vom Zentrum in die Peripherie mit Eintreten irreversibler morphologischer Schäden [75] auch bei einem frühen Untersuchungszeitpunkt möglich. Anscheinend ist aber die individuelle Situation so different und komplex, dass letztendlich weder der Verlauf noch ein möglicher Rekanalisationszeitpunkt vorhersehbar ist. Prognosen bezüglich des Gewebes aus den T2-gewichteten und den CT-Bildern können daher nur sehr eingeschränkt getätigt werden, außer dass deutlich demarkierte Läsionen nicht mehr rückbildungsfähig sind und eventuell älter als anhand der Anamnese angenommen.

Ein weiterer Grund für die fehlende Korrelation könnte die Diffusionsstörung selbst sein, da T2-gewichtete Sequenzen ebenfalls gering diffusionsgewichtet sind. Die sich weniger bewegende Spins weisen ein höheres Spinecho auf und rufen damit eine artifizielle Signalanhebung (= T2-Verlängerung) insbesondere im Zentrum der Läsion hervor [11]. Weiterhin fiel auf, dass die T2-Verlängerung in der Differenzzone (Infarktwachstum), verglichen mit dem Läsionszentrum, nur halb so groß wie theoretisch angenommen war. Als Ursache könnte eine Zunahme von paramagnetischem Desoxyhämoglobin [62] in dieser Region in Frage kommen. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass bei Durchblutungsminderung die O<sub>2</sub>-

Extraktionsrate der Zellen in der Infarkttrandzone erhöht ist und diese zu einer erhöhten Desoxyhämoglobin-Konzentration führt. Aufgrund der Anordnung im Hämoglobinmolekül kommt es zu einer T2\* Verkürzung durch Zunahme von lokalen Suzeptibilitätseffekten und damit auch zu geringen T2-Verkürzungen (negativen BOLD-Effekt [13, 17, 38, 39, 62]). Die durch Desoxyhämoglobin verursachte T2-Verkürzung könnte schon im Randgebiet der ADC-Läsion zu unkontrollierbaren Veränderungen führen, so dass sich eine lineare Korrelation zwischen T2 und CT-Dichte nicht mehr nachweisen ließe. Durch aktuelle Arbeiten soll diese Hypothese überprüft werden.

#### **4.3. Schluss**

Die lineare Korrelation zwischen der CBF-Abnahme und der CT-Dichteminderung/ADC-Minderung zeigt eine stärkere Schädigung in demjenigen Läsionsareal, in dem eine starke Durchblutungsstörung zu finden ist. Unterstützt wird dieses Ergebnis von der Korrelation zwischen der CBV-Reduktion und der CT-Dichteminderung/ADC-Minderung, die ein Hinweis für eine schlechte Versorgung des ischämischen Gebietes durch Kollateralen darstellt.

Aufgrund der pathophysiologischen Annahmen über das Auftreten von verschiedenen Phasen des ischämischen Ödems und deren bildmorphologischen Darstellung hat sich gezeigt, dass im CT trotz schwerer Minderperfusion aufgrund des Grundrauschens in den Bilddaten geringe frühe ischämische Zeichen zu einem frühen Zeitpunkt nur schwer detektierbar sind. Sind sie jedoch klar demarkiert, sollte eine Überprüfung des Zeitpunktes des Schlaganfallbeginns erfolgen, da eine Lysetherapie außerhalb des möglichen Zeitfensters ein wesentlich schlechteres Outcome für den Patienten zur Folge haben könnte. Aus den T2-gewichteten Bildern ist zu einem frühen Zeitpunkt keine definitive Prognose für den späteren Infarktverlauf extrahierbar. Insgesamt besitzt daher der ADC wegen der einfachen Akquierung, der klaren Demarkierung, dem sehr frühen Auftreten und der Korrelation mit dem Gewebemetabolismus das ADC die höchste prognostische Bedeutung beim akuten ischämischen Schlaganfall [20, 27, 55, 63, 67, 79].

## 5. Zusammenfassung

Beim akuten Schlaganfall stellen heutzutage die bildgebenden Verfahren neben der klinischen Untersuchung ein entscheidendes Instrument zur Diagnosefindung und Therapieentscheidung dar. Mit ihr kann sowohl die genaue Pathophysiologie als auch das Ausmaß der schon eingetretenen Hirnschädigung innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Symptomatik abgeschätzt werden.

In der Arbeit von Kucinski et al. [64] wurde im Läsionsbereich eine Korrelation zwischen der Nettowasseraufnahme des Gewebes (CT-Dichteminderung) und der Diffusionsabnahme der Wassermoleküle (ADC-Minderung) ermittelt. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese beiden Phänomene nicht direkt ursächlich miteinander im Zusammenhang stehen, sondern dass der Grad der Durchblutungsstörung sowohl die CT-Dichteminderung als auch die Diffusionsstörung bedingt. In dieser Arbeit wurde zum einen die Perfusionsminderung in ischämischen Arealen im perfusionsgewichteten MRT mit der Diffusionsstörung und den CT-Dichtewerten quantifiziert, zum anderen in den initialen T2-gewichteten MR-Aufnahmen und im CT nach Prognostizitätsfaktoren für eine Größenzunahme des Infarktes im Verlauf gesucht.

Als Ergebnis (veröffentlicht im Neuroradiology [65]) fand sich eine lineare Korrelation zwischen der CT-Dichteminderung von 1,2 HU (Mittelwerte) und der relativen Blutflussabnahme (rCBF: 0,42;  $r = 0,49$ ,  $p = 0,01$ ) sowie mit der Blutvolumenreduktion (rCBV: 0,62;  $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ), aber nicht mit der MTT-Verlängerung (rMTT: 1,43) bzw. der TTP-Zunahme (rTTP: 1,34). Ebenso korrelierte eine ADC-Minderung von  $164 \pm 67 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Mittelwerte) mit der Perfusionsminderung (rCBF mit  $r = 0,62$ ,  $p = 0,01$  und rCBV mit  $r = 0,71$ ,  $p = 0,01$ ) und der CT-Dichteminderung ( $r = 0,59$  und  $p < 0,01$ ). Dagegen war der Schweregrad der T2-Verlängerung, CT-Dichte- oder ADC-Minderung nicht mit einer Größenzunahme des Infarktes korreliert.

Als Schlussfolgerung kann aus den Ergebnissen gezogen werden, dass schwerere CT-Dichteminderungen durch eine stärkere Durchblutungsstörung und einer schlechteren Versorgung durch Kollateralen bedingt sind. Diese frühen Dichteminderungen im CT sind aber wegen der geringen Änderungen nur schlecht abgrenzbar und quantifizierbar. Wegen der einfachen Akquisition, der exzellenten Abgrenzung, dem frühen Auftreten und der Korrelation mit dem Gewebemetabolismus hat der ADC derzeit den größten Wert bei der Bildgebung des akuten Schlaganfalls.

## 6. Glossar

*Abb.* Abbildung

*ACA* Anterior Cerebral Artery = Arteria Cerebri Anterior

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

*ADC* Apparent Diffusion Coefficient

*BOLD* blood oxygenation level dependent

*bzgl.* bezüglich

*bzw.* beziehungsweise

*Carotis-T-Verschluss* Verschluss in der Endaufzweigung der vorderen Halsschlagader (A. Carotis Interna),

*CBF* zerebraler Blutfluss

*CBV* zerebrales Blutvolumen

*CT* Computertomographie

*CCT* Cranielle Computertomographie zur Darstellung von Hirn und Schädelknochen

*CTA* Computertomographische Angiographie zur Darstellung der Blutgefäße  
*d.h.* das heißt

*DICOM-Daten* Digital Imaging and Communication in Medicine - Standard für den elektronischen Datenaustausch von medizinischen Bildern

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

*EPI* Echoplanare Bildgebung

*ICA* Internal Carotid Artery = Arteria Carotis Interna

*I.a.-Lyse* Intraarterielle Lyse. Die Verabreichung des gerinnungsaktiven (fibrinolytischen) Medikamentes erfolgt nach superselektiver Katheterisierung über einen Mikrokatheter direkt am Ort des Gefäßverschlusses.

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

*INR* internationaler Wert zur Kontrolle der Blutgerinnung unter Antikoagulation

*Lakune* Kleiner Gehirnfarkt, verursacht durch einen eher chronischen Verschluss einer sehr kleinen Gehirnarterie im Gegensatz zu den anderen embolisch

bedingten Verschlüssen der größeren Hirnarterien.

*MCA* Middle Cerebral Artery = Arteria Cerebri Media

*Mismatch* Befunddiskrepanz zwischen PWI und DWI. Das durchblutungsgestörte Hirnareal in der perfusionsgewichteten Aufnahme (MTT oder TTP) 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.

*MRA* Magnetresonanzangiographie

*MRT* Magnetresonanztomographie

*MTT* Mittlere Transitzeit

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

*M3/4-Embolie* Peripherer Verschluss der A. cerebri media.

*NIHSS* National Institute of Health Stroke Scale: 0 bis 36 Punkte, je höher die Punktzahl, desto schwerer die Folgen des Schlaganfalls, Lit.: Brott T, Adams HP; Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864 – 870, siehe Anlage, S. 63 und 64

*Stejskal-Tanner-Formel*  $ADC = \ln(SI_{500}/SI_0)/b_{500}$  und  $ADC = \ln(SI_{1000}/SI_0)/b_{1000}$  mit  $b = \mathbf{g} \mathbf{d} G^{(\Delta \cdot \mathbf{d} / 3)} = 0, 500 \text{ und } 1000 \text{ s}^2/\text{mm}$ .

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

*PET* Positronenemissionstomographie

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

*ROI* Region of interest

*rt-PA* rekombinanter Gewebe-Plasminogen Aktivator

*SD* Standardabweichung

*TTP* Time to peak

*u.a.* unter anderem

*v.a.* vor allem

*Vertebrobasilärer Verschluss* Verschluss im Bereich der Hirnstammarterien.

*z.B.* zum Beispiel

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, Del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the american stroke association. *Stroke* 2003;34(4):1056-83.
2. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. (1996) Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94(5):1167-74.
3. Astrup J, Siesjö BK, Symon L (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725.
4. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D (1984) Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 4:140-9.
5. Baron JC. (2001) Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 11 Suppl 1:2-8
6. Beauchamp NJ, Jr., Barker PB, Wang PY, van Zijl PC. (1999) Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999;212(2):307-24.
7. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D (1995) Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92:835-841
8. Betz AL, Keep RF, Beer ME, Ren XD. (1994) Blood-brain barrier permeability and brain concentration of sodium, potassium, and chloride during focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:29-37.
9. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F (1988) The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19(9):1083-92
10. Boisvert DP, Handa Y, Allen PS (1990) Proton relaxation in acute and subacute ischemic brain edema. *Adv Neurol* 52:407-413.

11. Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE, Pfeifer LM. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. *Med Phys.* 1984;11:425-48.
12. Bozzao L, Bastianello S, Fantozzi LM, Angeloni U, Argentino C, Fieschi C (1989) Correlation of angiographic and sequential CT findings in patients with evolving cerebral infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 10 (6):1215-22.
13. Bradley WG (1993) MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology* 189:15-16.
14. Braun, J. Dormann, A.; *Klinikleitfaden Innere Medizin, 9. Auflage; Kapitel Neurologie und Psychiatrie (P. Scholz), S.650.*
15. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE (1995) Primary Prevention of Stroke. *N Engl J Med* 23:1392-1400.
16. Busza AL, Allen KL, King MD, van Bruggen N, Williams SR, Gadian DG. (1992) Diffusion-weighted imaging studies of cerebral ischemia in gerbils. Potential relevance to energy failure. *Stroke* 23:1602-1612.
17. Calamante F, Lythgoe MF, Pell GS, Thomas DL, King MD, Busza AL, Sotak CH, Williams SR, Ordidge RJ, Gadian DG (1999) Early changes in water diffusion, perfusion, T1, and T2 during focal cerebral ischemia in the rat studied at 8.5 T. *Magn Reson Med* 41:479-485.
18. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R (1999) Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:701-35.
19. Caramia F, Huang Z, Hamberg LM, Weisskoff RM, Zaharchuk G, Moskowitz MA, Cavagna FM, Rosen BR: Mismatch between cerebral blood volume and flow index during transient focal ischemia studied with MRI and GD-BOPTA. *Magn Reson Imaging* 1998;16:97-103.
20. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. (1999) Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:63-73.

21. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-93.
22. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 24;161(17):2125-8.
23. Del Zoppo GJ, Higshida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998) PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998; 29(1):4-11.
24. Deutsche Schlaganfall-Hilfe (1999) Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und Therapie von Schlaganfällen.
25. Dietrich WD (1994) Morphological manifestations of reperfusion injury in brain. *Ann NY Acad Sci* 723:15-24.
26. E. E. Smith, MD, J. Rosand, MD, K. A. Knudsen, BA, E. M. Hylek, MD MPH and S. M. Greenberg, MD PhD Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:193-197
27. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, Delong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM: Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1869-1875.
28. Empfehlungen der Deutschen Schlaganfallgesellschaft: [www.dsg.de](http://www.dsg.de).
29. Fiebach JB, Schellinger PD (2002) Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall. *Nervenarzt* 73:104-117.
30. Fiehler J, Fiebach JB, Gass A, Hoehn M, Kucinski T, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Villringer A, Rother J: Diffusion-weighted imaging in acute stroke--a tool of uncertain value? *Cerebrovasc Dis* 2002;14:187-196.
31. Jens Fiehler, MD; Mascha Foth, MSt; Thomas Kucinski, MD; Renée Knab, CSc; Michael von Bezold, MSt; Cornelius Weiller, MD; Hermann Zeumer, MD; Joachim Röther, MD Severe ADC Decreases Do Not Predict Irreversible Tissue Damage In Humans (*Stroke*. 2002;33:79-86.)

32. Jens Fiehler, MD; Karina Knudsen, MSt; Thomas Kucinski, MD; Chelsea S. Kidwell, MD; Jeffry R. Alger, PhD; Götz Thomalla, MD; Bernd Eckert, MD; Oliver Wittkugel, MD; Cornelius Weiller, MD; Hermann Zeumer, MD; Joachim Röther, MD: Predictors of Apparent Diffusion Coefficient Normalization in Stroke Patients (Stroke. 2004;35:514-519.)
33. Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. (1999) The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Jama* 1999; 282(21):2003-11.
34. Gass A, Röther J, Busch E (1999) Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 2: Klinische Einsatzmöglichkeiten. *Akt Neurologie* 26 309-317.
35. Go KG. (1997) The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg* 23:47-142.
36. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Mataigne F, Peeters A, Oppenheim C, Cosnard G. (2001) Usefulness of magnetic resonance-derived quantitative measurements of cerebral blood flow and volume in prediction of infarct growth in hyperacute stroke. *Stroke* 32:1147-1153.
37. Grau et al, 2001; Deutsche Schlaganfalldatenbank.
38. Grohn OH, Kettunen MI, Penttonen M, Oja JM, van Zijl PC, Kauppinen RA (2000) Graded reduction of cerebral blood flow in rat as detected by the nuclear magnetic resonance relaxation time T2: a theoretical and experimental approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:316-326.
39. Grohn OH, Lukkarinen JA, Oja JM, van Zijl PC, Ulatowski JA, Traystman RJ, Kauppinen RA (1998) Noninvasive detection of cerebral hypoperfusion and reversible ischemia from reductions in the magnetic resonance imaging relaxation time, T2. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:911-920.
40. Grond M, von Kummer R, Sobesky J, Schmulling S, Rudolf J, Terstegge K, Heiss W. (2000) Early x-ray hypoattenuation of brain parenchyma indicates extended critical hypoperfusion in acute stroke. *Stroke* 31:133-139.
41. Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Haley EC, Jr., Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D. (1999)

- Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 30:1528-1533
42. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. (1995) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274:1017-1025.
  43. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the Second European - Australasian Acute Stroke Study Investigators (1998) Randomised double - blind placebo - controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352:1245-1251.
  44. Hakim AM (1987) The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 14:557-559.
  45. Hakim AM, Evans AC, Berger L, Kuwabara H, Worsley K, Marchal G, Biel C, Pokrupa R, Diksic M, Meyer E, et al (1989) The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:523-34.
  46. Hatashita S, Hoff JT, Salamat SM. (1988) Ischemic brain edema and the osmotic gradient between blood and brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 8:552-559.
  47. Hatazawa J, Shimosegawa E, Toyoshima H, Ardekani BA, Suzuki A, Okudera T, Miura Y. (1999) Cerebral blood volume in acute brain infarction: A combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Stroke* 30:800-806.
  48. Heiss W-D, Graf R (1994) The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurology* 7:11-19.
  49. Heiss W-D, Huber M, Fink G, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K (1992) Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:193-203
  50. Helpert JA, Dereski MO, Knight RA, Ordidge RJ, Chopp M, Qing ZX (1993) Histopathological correlations of nuclear magnetic resonance imaging parameters in experimental cerebral ischemia. *Magn Reson Imaging* 11:241-246.
  51. Hossmann KA (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36:557-565.

52. Hossmann KA, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M: NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:723-731.
53. Howard G, Evans, GW, Crouse JR, Toole JF, Ryu JE, Tegeler C, Frye PJ, Mitchell E, Sanders L (1994) A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke* 25:342-345.
54. <http://www.uke.uni-hamburg.de/kliniken/radiologie/neurorad/therapiekonzepte/lyseleitfaden.html>
55. Hunter GJ, Silvennoinen HM, Hamberg LM, Koroshetz WJ, Buonanno FS, Schwamm LH, Rordorf GA, Gonzalez RG: Whole-brain CT perfusion measurement of perfused cerebral blood volume in acute ischemic stroke: probability curve for regional infarction. *Radiology* 2003;227:725-730.
56. Inoue Y, Takemoto K, Miyamoto T, Yoshikawa N, Taniguchi S, Saiwai S, Nishimura Y, Komatsu T. (1980) Sequential computed tomography scans in acute cerebral infarction. *Radiology* 135:655-662.
57. Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL, Starkman S. (2000) Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* 31:1667-1671
58. Kannel WB (1996) Blood pressure as a cardiovascular risk. *JAMA*. 275:1571-1576.
59. Kato H, Kogure K, Ohtomo H, Izumiyama M, Tobita M, Matsui S, Yamamoto E, Kohno H, Ikebe Y, Watanabe T (1986) Characterization of experimental ischemic brain edema utilizing proton nuclear magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 6:212-221.
60. Kato H, Kogure K, Ohtomo H, Tobita M, Matsui S, Yamamoto E, Kohno H (1985) Correlations between proton nuclear magnetic resonance imaging and retrospective histochemical images in experimental cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 5:267-274.
61. Kaufmann, Moser, Sauer: *Radiologie*; 2. Auflage, S. 96, Abb. 5.15

62. Kavec M, Grohn OH, Kettunen MI, Silvennoinen MJ, Penttonen M, Kauppinen RA (2001) Use of spin echo T(2) BOLD in assessment of cerebral misery perfusion at 1.5 T. *Magma* 12:32-39
63. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. (2001) Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001 32:431-437.
64. Kucinski T, Väterlein O, Glauche V, Fiehler J, Klotz E, Eckert B, Koch C, Röther J, Zeumer H (2002) Correlation of ADC and CT Density in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 1786-91.
65. Kucinski T, Majumder A, et al (2004); Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density and ADC in acute ischemic stroke; *Neuroradiology* 2004; ISSN: 0028-3940 (Paper), 1432-1920 (Online).
66. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyasaka N, Akimoto H (1998). Different apparent diffusion coefficient: water content correlations of gray and white matter during early ischemia. *Stroke* 1998;29:859-65.
67. Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP (2000). Comparison of diffusion-weighted MRI and CT in acute stroke. *Neurology* 2000;54(8):1557-61.
68. Larrue V, von Kummer, del Zoppo G, Bluhmki E (1997) Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28(5):957-60.
69. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G. (2003) Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the council on cardiovascular radiology of the american heart association. *Stroke* 34:1084-1104.
70. Li F, Silva MD, Liu KF, Helmer KG, Omae T, Fenstermacher JD, Sotak CH, Fisher M: Secondary decline in apparent diffusion coefficient and neurological outcomes after a short period of focal brain ischemia in rats. *Ann Neurol* 2000;48:236 –244.
71. Lin W, Lee JM, Lee YZ, Vo KD, Pilgram T, Hsu CY. (2003) Temporal relationship between apparent diffusion coefficient and absolute measurements of cerebral blood flow in acute stroke patients. *Stroke* 34:64-70.

72. Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, Ostergaard L, Roivainen R, Nuutinen J, Perkio J, Kononen M, Hamalainen A, Vanninen EJ, Soimakallio S, Kuikka JT, Aronen HJ. (2000) Cerebral hemodynamics in human acute ischemic stroke: a study with diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging and SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:910-920
73. Lythgoe DJ, Ostergaard L, William SC, Cluckie A, Buxton-Thomas M, Simmons A, Markus HS. (2000) Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 18:1-11.
74. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner BA, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH (1991) A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch of Int Med* 151:1141-1147.
75. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette V, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC (1996) Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis [see comments]. *Stroke* 27:599-606.
76. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J (1999) Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(2):389-92.
77. Marks MP. (1998) CT in ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8(3):515-23.
78. Mintorovitch J, Yang GY, Shimizu H, Kucharczyk J, Chan PH, Weinstein PR. (1994) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:332-336.
79. Nabavi DG, Cenic A, Henderson S, Gelb AW, Lee TY: Perfusion mapping using computed tomography allows accurate prediction of cerebral infarction in experimental brain ischemia. *Stroke* 2001;32:175-183.
80. Neumann Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ. (1999) Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999 30:1591-1597

81. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Modder U, Freund HJ (2000) Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. *Stroke* 31:1311-7.
82. NINDS (1995) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-1587.
83. O'Shea JM, Williams SR, van Bruggen N, Gardner-Medwin AR (2000). Apparent diffusion coefficient and MR relaxation during osmotic manipulation in isolated turtle cerebellum. *Magn Reson Med*. 2000;44:427-32
84. Olah L, Wecker S, Hoehn M. (2001) Relation of apparent diffusion coefficient changes and metabolic disturbances after 1 hour of focal cerebral ischemia and at different reperfusion phases in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:430-439
85. Osborn TM, LaMonte MP, Gaasch WR (1999) Intravenous thrombolytic therapy for stroke: a review of recent studies and controversies. *Ann Emerg Med* 1999;34(2):244-55.
86. Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages, part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med* 36:726-736
87. Østergaard L, Weisskoff RM, Chelsar DA, Gyldensted C, Rosen BR (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages, part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 26:715-725.
88. Parsons MW, Yang Q, Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Davis SM (2001) Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke* 32:1581-7.
89. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC, Jr., Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM (2001) Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *Jama* 286:2830-8.

90. Perthen JE, Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2000) Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution? *Magn Reson Med* 47:61-7.
91. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. (2001) Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1534-1542.
92. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Andersen G, Sakoh M, Le Bihan D, Gyldensted C (2001) Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke* 32:1140-6.
93. Rose SE, Chalk JB, Griffin MP, Janke AL, Chen F, McLachan GJ, Peel D, Zelaya FO, Markus HS, Jones DK, Simmons A, O'Sullivan M, Jarosz JM, Strugnell W, Doddrell DM, Semple J. (2001) MRI based diffusion and perfusion predictive model to estimate stroke evolution. *Magn Reson Imaging* 19:1043-1053.
94. Rosen B, R. W, Belliveau I, Aronen et al (1991) Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magn. Reson. Med.* 22:293-299.
95. Rosen B.R., Belliveau J.M., Vevea J.M. et al (1990) Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson. Med.* 14 249 – 265.
96. Röther J, Gass A, Busch E (1999) Diffusions- und perfusions gewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 1: Tierexperimentelle Ergebnisse. *Akt Neurologie* 26:300-308.
97. Röther J, Gass A, Busch E (1999) Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 1: Tierexperimentelle Ergebnisse. *Akt Neurologie* 26:300-308
98. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA (1989) Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25:382-390
99. Sampaolo S, Nakagawa Y, Iannotti F, Cervos-Navarro J, Bonavita V. (1991) Blood-brain barrier permeability to micromolecules and edema formation in the early phase of incomplete continuous ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 82:107-111
100. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J. (2003) Sensitivity and Interrater Agreement of CT

- and Diffusion-Weighted MR Imaging in Hyperacute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:878-885.
101. Schuier FJ, Hossmann K-A (1980) Experimental brain infarcts in cats. II Ischemic brain edema. *Stroke* 11:93-601.
  102. Sevick RJ, Kanda F, Mintirovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS et al. (1992). Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992;185:687-90.
  103. Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Villablanca JP, Vespa PM, Kidwell CS. (2003) Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke* 34:1425-1430.
  104. Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298:789-794.
  105. Siesjo BK (1989) Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurgery* 60:883-908.
  106. Smith AM, Grandin CB, Duprez T, Mataigne F, Cosnard G. (2000) Whole brain quantitative CBF, CBV, and MTT measurements using MRI bolus tracking: implementation and application to data acquired from hyperacute stroke patients *J Magn Reson Imaging* 12:400-410.
  107. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. (1999) Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology* 210:519-527.
  108. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.
  109. TIMI Study Group (1985) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 312:932-936.
  110. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F (1988) Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 168:463-467.
  111. Torack RM (1982) Computed tomography and stroke edema: case report with an analysis of water in acute infarction. *Comput Radiol* 6:35-41.

112. Urbach H, Klotz S, Solymosi L (1996) Über die Erkennbarkeit ischämischer Großhirninfarkte im CT. *Akt Neurol* 23:146-150.
113. Van der Toorn A, Sykova E, Dijkhuizen RM, Vorisek I, Vargova L, Skobisova E et al. (1996) Dynamic changes in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia. *Magn Reson Med.* 1996;36:52-60.
114. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Reboldi G (1994) Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 24:793-801.
115. Verheul HB, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Tamminga KS, Nicolay K (1992) Temporal evolution of focal cerebral ischemia in the rat assessed by T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Brain Topogr* 5:171-176.
116. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W (1997) Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 205:327-333.
117. von Kummer R, Weber J (1997) Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49(5 Suppl 4):S52-55
118. Yang GY, Chen SF, Kinouchi H, Chan PH, Weinstein PR: Edema, cation content, and ATPase activity after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992;23:1331-1336.
119. Zierler K.L (1962) Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ. Res.* 10 393 – 407.

## **8. 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 Dr. med. Thomas Kucinski für die Idee zu diesem Thema. Seine exzellente, aufgeschlossene und freundlich ermunternde Betreuung sowie seine ständige Diskussionsbereitschaft und Ansprechbarkeit bei Problemen haben diese Arbeit maßgeblich vorangebracht. Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Neuroradiologischen und Neurologischen Abteilung für die Hilfe bei der Erstellung der Daten bzw. der Programme danken.

Ganz besonders möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für die geistige und moralische Unterstützung danken,- ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## 9. Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Amitava Majumder  
Eltern: Dipl.-Ing. (T.U. Hannover) Dayal Majumder  
B.A. (Hons.), M.A. (C.U.) Supriya Majumder,  
geb. Chakravarti  
Geschwister: Nandita Tanja Majumder, Ärztin  
Wohnort: Alaskaweg 30  
22145 Hamburg  
Geburtstag und- ort: 19.03.1977 in Hamburg  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

Schulbildung: 1983 - 1987 Katholische Grundschule Farmsen  
1987 - 1996 Gymnasium Meiendorf  
danach: Zivildienst beim Deutschen Guttempler-Orden e.V.

### Berufsausbildung

Hochschulstudium: WS 1997/98 Beginn des Medizinstudiums  
Sommer 1999 Ärztliche Vorprüfung  
Sommer 2000 Erstes Staatsexamen  
Frühjahr 2003 Zweites Staatsexamen  
April 2003 bis April 2004 Praktisches Jahr  
Mai 2004 Drittes Staatsexamen

Beruf: Assistenzarzt, 1. Medizinische Abteilung, AK Wandsbek

Wissenschaftliche Tätigkeit: Postervortrag „Quantitative correlation of perfusion parameters with CT density decrease in acute stroke patients“ bei der 5. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM 2002 in Hamburg; das Poster wurde von Dr. Kucinski im Jahre 2002 beim XVII. Symposium Neuroradiologicum (P-366) in Paris und von Prof. Dr. Röther bei der 28. International Stroke Conference der American Stroke Association im Jahre 2003 in Phoenix (P-47), USA, vorgestellt.  
Veröffentlichung der Aufgabe 1 der Arbeit unter: Kucinski T, Majumder A, et al (2004); Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density and ADC in acute ischemic stroke; Neuroradiology 2004; ISSN: 0028-3940 (Paper), 1432-1920 (Online)

## **10. 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.

Hamburg, den 20.10.2004

## 11. Bild- und Tabellenanhang

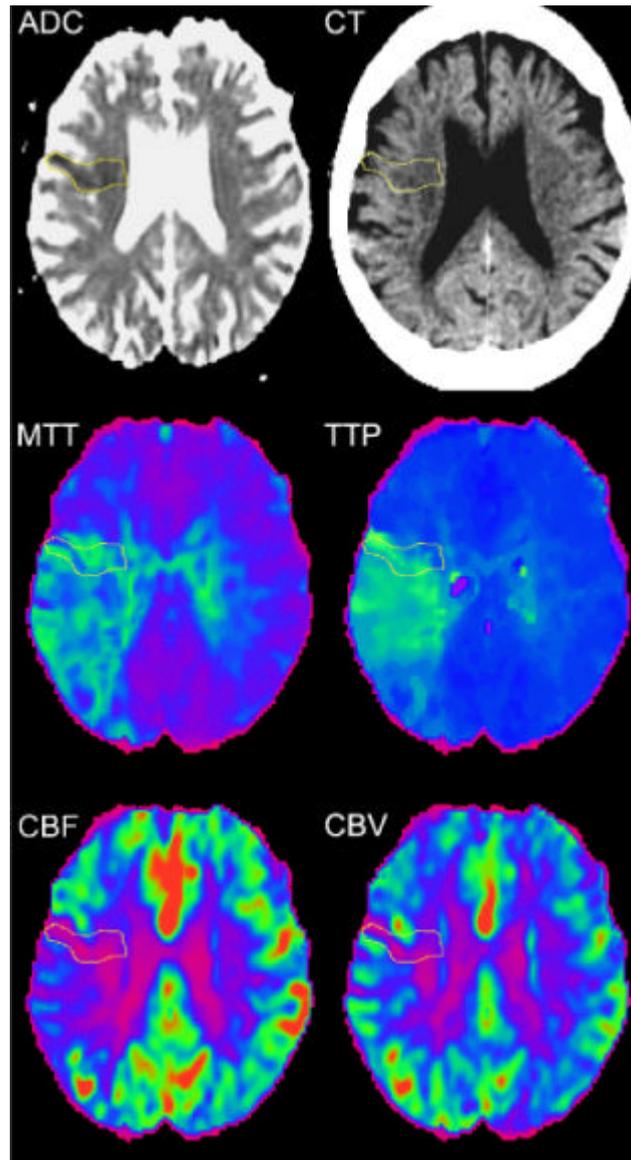


Abbildung 17: CT und MRT-Bilder einer 80-jährigen Patientin mit einer kontralateralen Hemiparese (NIHSS: 13 Punkte), die rund 2,2 Stunden (CT, MRT 36 min später) nach Auftreten der Schlaganfallsymptome angefertigt wurden. Die im ADC erkennbare Läsion (ADC-gemindertem dunklerem Areal) wurde mit der Maus umfahren und auf die anderen Bildqualitäten (CT, MTT, TTP, CBF, CBV) übertragen. Zur Feststellung der Differenz zwischen dem ischämischen Gebiet und dem nicht betroffenen Hirngewebe wurde die kontralaterale Seite mituntersucht. Von den dargestellten Läsionen sind die MTT-, TTP- und die CBF-Läsion wesentlich größer als die ADC-Läsion, während die CBV-Läsion annähernd den Ausmaßen der ADC-Läsion entspricht.

Patientenetikett bitte rechts aufkleben  
Zutreffende Aussagen bitte ankreuzen

### 1a. Bewusstseinszustand

- Wach unmittelbar antwortend \_\_\_\_\_  0
- Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen \_\_\_\_\_  1
- Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) \_\_\_\_\_  2
- Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe \_\_\_\_\_  3

### 1b. Fragen zum Bewusstseinszustand

- Monat, Alter des Patienten
- Beantwortet beide Fragen richtig \_\_\_\_\_  0
- Beantwortet eine Frage richtig \_\_\_\_\_  1
- Beantwortet keine Frage richtig \_\_\_\_\_  2

### 1c. Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes

- Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime
- Führt beide Aufgaben richtig aus \_\_\_\_\_  0
- Führt eine Aufgabe richtig aus \_\_\_\_\_  1
- Führt keine Aufgabe richtig aus \_\_\_\_\_  2

### 2. Blickbewegungen

- Blick folgt dem Finger des Untersuchers
- Normal \_\_\_\_\_  0
- Partielle Blickparese. Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht \_\_\_\_\_  1
- Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann \_\_\_\_\_  2

### 3. Gesichtsfelder

- Visuelle Gesten oder Finger zählen
- Keine Gesichtsfeldeinschränkung \_\_\_\_\_  0
- Partielle Hemianopsie \_\_\_\_\_  1
- Komplette Hemianopsie \_\_\_\_\_  2
- Bilaterale Hemianopsie \_\_\_\_\_  3  
(Blindheit inkl. kortikaler Blindheit)

### 4. Facialisparesie

- Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen
- Normale symmetrische Bewegungen \_\_\_\_\_  0
- Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) \_\_\_\_\_  1
- Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) \_\_\_\_\_  2
- Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts) \_\_\_\_\_  3

### 5. / 6. Motorik von Armen und Beinen

5. Arme \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_ rechts

- Arme in 90° Position bringen
- Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten \_\_\_\_\_  0 \_\_\_\_\_  0
- Absinken, Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett oder eine andere Unterlage wird nicht berührt \_\_\_\_\_  1 \_\_\_\_\_  1
- Anheben gegen Schwerkraft möglich; Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden \_\_\_\_\_  2 \_\_\_\_\_  2
- Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt \_\_\_\_\_  3 \_\_\_\_\_  3
- Keine Bewegung \_\_\_\_\_  4 \_\_\_\_\_  4
- Amputation, Gelenkversteifung \_\_\_\_\_  9 \_\_\_\_\_  9  
Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:

6. Beine \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_ rechts

- Beine in 45° Position bringen
- Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position \_\_\_\_\_  0 \_\_\_\_\_  0
- Absinken, Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht \_\_\_\_\_  1 \_\_\_\_\_  1
- Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden \_\_\_\_\_  2 \_\_\_\_\_  2
- Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett \_\_\_\_\_  3 \_\_\_\_\_  3
- Keine Bewegung \_\_\_\_\_  4 \_\_\_\_\_  4
- Amputation, Gelenkversteifung \_\_\_\_\_  9 \_\_\_\_\_  9  
Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:

Punkte

Punkte

Abbildung 18a, NIHSS-Bogen, UKE Hamburg, Seite 1

### 7. Extremitäten Ataxie

Finger-Nase-Finger bzw. Ferse-Hacke-Versuch

- Fehlend \_\_\_\_\_  0
- In einer Extremität vorhanden \_\_\_\_\_  1
- In zwei Extremitäten vorhanden \_\_\_\_\_  2

Nur das erste Item „Extremitätenataxie“ zählen, die Unterpunkte rechter/linker Arm bzw. rechtes/linkes Bein dienen nur der Information.

Falls vorhanden besteht die Ataxie in

Rechtem Arm

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung  
bitte erklären: \_\_\_\_\_  0

Linkem Arm

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung  
bitte erklären: \_\_\_\_\_  0

Rechtem Bein

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung  
bitte erklären: \_\_\_\_\_  0

Linkem Bein

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung  
bitte erklären: \_\_\_\_\_  0

### 8. Sensibilität

Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht

- Normal; kein Sensibilitätsverlust \_\_\_\_\_  0
- leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr \_\_\_\_\_  1
- Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust, Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr \_\_\_\_\_  2

### 9. Sprache

Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste

- Keine Aphasie; normal \_\_\_\_\_  0
- Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen \_\_\_\_\_  1
- Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Information, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt, der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen \_\_\_\_\_  2
- Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis \_\_\_\_\_  3

### 10. Dysarthrie

Vorlesen der Wortliste

- Normal \_\_\_\_\_  0
  - Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten verstanden werden \_\_\_\_\_  1
  - Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückführende Maß oder Patient ist stumm/ anarthrisch \_\_\_\_\_  2
  - Intubation oder andere mechanische Behinderungen \_\_\_\_\_  9
- Bewertung mit 9 = „Intubation oder andere mechanische Behinderungen“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:

### 11. Auslöschung und Nichtbeachtung (früher: Neglect)

Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen

- Keine Abnormalität \_\_\_\_\_  0
- Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten \_\_\_\_\_  1
- Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums \_\_\_\_\_  2

Punkte 7. + 8.

Punkte 9. - 11.

Gesamtpunkte 1. - 11.

Abbildung 18b: NIHSS-Bogen, UKE Hamburg, Seite 2

| ADC von Tag 0 [ $\cdot 10^{-8}$ mm <sup>2</sup> /s], Messwerte aus verschiedenen Auswertarealen (ROIs) |                                 |      |       |       |         |                                |      |       |       |        |  |        |         |         |          |
|--|---------------------------------|------|-------|-------|---------|--------------------------------|------|-------|-------|--------|--|--------|---------|---------|----------|
| PNR  | ADC-Werte, gemessen i.d. Läsion |      |       |       |         | ADC-Werte, gemessen im Infarkt |      |       |       |        | ADC-Werte, gemessen in der Differenzregion |        |         |         |          |
|  | MW-0                            | SD-0 | NMW-0 | NSD-0 | Diff-MW | MW-7                           | SD-7 | NMW-7 | NSD-7 | d-MW-7 | MW-IZW                                     | SD-IZW | NMW-IZW | NSD-IZW | d-MW-IZW |
| 1  | 563                             | 132  | 792   | 96    | 229     | 564                            | 141  | 791   | 111   | 227    | 741  | 117    | 835     | 166     | 94       |
| 2  | 607                             | 114  | 771   | 61    | 164     | 650                            | 127  | 773   | 61    | 123    | 767  | 65     | 782     | 67      | 15       |
| 3  | 640                             | 139  | 784   | 78    | 145     | 618                            | 132  | 769   | 78    | 152    | 757  | 79     | 756     | 59      | -2       |
| 4  | 634                             | 134  | 861   | 78    | 227     | 585                            | 120  | 861   | 74    | 276    |  |        |         |         |          |
| 5  | 627                             | 131  | 792   | 78    | 166     | 725                            | 160  | 812   | 83    | 87     | 856  | 79     | 838     | 83      | -18      |
| 6  | 599                             | 153  | 836   | 89    | 237     | 618                            | 167  | 833   | 101   | 215    | 737  | 171    | 808     | 131     | 71       |
| 7  | 670                             | 129  | 786   | 96    | 117     | 717                            | 119  | 795   | 87    | 78     | 791  | 80     | 802     | 83      | 11       |
| 8  | 642                             | 111  | 839   | 74    | 197     | 725                            | 120  | 814   | 71    | 89     | 796  | 72     | 808     | 69      | 12       |
| 9  | 756                             | 51   | 803   | 51    | 47      | 752                            | 78   | 802   | 61    | 49     | 850  | 81     | 859     | 60      | 9        |
| 10   | 663                             | 98   | 791   | 83    | 128     | 864                            | 162  | 911   | 99    | 47     | 853  | 114    | 886     | 82      | 33       |
| 11   | 683                             | 141  | 801   | 94    | 118     | 721                            | 151  | 810   | 97    | 89     | 813  | 118    | 836     | 96      | 23       |
| 12   | 555                             | 123  | 789   | 62    | 235     | 602                            | 152  | 794   | 65    | 192    | 724  | 140    | 803     | 71      | 79       |
| 13   | 606                             | 109  | 736   | 63    | 130     | 673                            | 133  | 749   | 79    | 76     | 778  | 91     | 765     | 92      | -13      |
| 14   | 576                             | 98   | 591   | 302   | 15      | 640                            | 121  | 721   | 65    | 82     | 729  | 69     | 727     | 62      | -2       |
| 15   | 721                             | 88   | 826   | 75    | 105     | 811                            | 140  | 874   | 94    | 63     | 784  | 63     | 814     | 94      | 29       |
| 16   | 633                             | 162  | 846   | 80    | 213     | 663                            | 169  | 846   | 80    | 183    | 808  | 113    | 844     | 79      | 36       |
| 17   | 643                             | 78   | 754   | 64    | 111     | 799                            | 105  | 817   | 93    | 18     | 811  | 97     | 822     | 93      | 11       |
| 18   | 662                             | 123  | 836   | 70    | 174     | 784                            | 165  | 881   | 80    | 97     | 879  | 73     | 882     | 62      | 3        |
| 19   | 701                             | 103  | 792   | 85    | 91      | 734                            | 124  | 794   | 99    | 60     | 777  | 94     | 819     | 86      | 42       |
| 20   | 594                             | 105  | 726   | 68    | 132     | 712                            | 143  | 770   | 97    | 58     | 789  | 91     | 776     | 82      | -14      |
| 21   | 668                             | 138  | 823   | 88    | 155     | 755                            | 170  | 859   | 109   | 104    | 831  | 98     | 838     | 87      | 7        |
| 22   | 733                             | 71   | 827   | 79    | 94      | 805                            | 96   | 840   | 89    | 35     | 839  | 89     | 846     | 93      | 7        |
| 23   | 709                             | 124  | 804   | 74    | 95      | 786                            | 125  | 823   | 82    | 36     | 850  | 82     | 835     | 85      | -14      |
| 24   | 570                             | 110  | 786   | 72    | 216     | 674                            | 159  | 799   | 74    | 124    | 820  | 93     | 825     | 75      | 5        |

Details zu den Patienten der zweiten Aufgabe, Tabelle 9 mit den ADC-Werten zu den Patienten. Abkürzungen: ADC = Apparent Diffusion Coefficient, Diff.-MW bzw. D-MW = Differenz der ADC-Messwerte mit MW = Messwert, NIHSS = Grad der Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall (je höher die Punktzahl, desto besser, siehe Anhang), NMW = Messwert auf der Normalseite, NSD = Standardabweichung auf der Normalseite, PNR = Patientenummer, ROI = Region of Interest, SD = Standardabweichung.

| CT von Tag 0 [HU], Messwerte aus verschiedenen Auswertarealen (ROIs) |                                  |      |       |       |        |                               |      |       |       |        |   |        |         |         |          |
|--|----------------------------------|------|-------|-------|--------|-------------------------------|------|-------|-------|--------|---|--------|---------|---------|----------|
| PNR  | CT-Werte, gemessen in der Läsion |      |       |       |        | CT-Werte, gemessen im Infarkt |      |       |       |        | CT-Werte, gemessen in der Differenzregion |        |         |         |          |
|  | MW-0                             | SD-0 | NMW-0 | NSD-0 | d-MW-0 | MW-7                          | SD-7 | NMW-7 | NSD-7 | d-MW-7 | MW-IZW                                    | SD-IZW | NMW-IZW | NSD-IZW | d-MW-IZW |
| 1  | 33,7                             | 3,2  | 34,8  | 3,1   | 1,1    | 32,8                          | 2,6  | 34,2  | 2,9   | 1,4    | 33,6                                      | 2,6    | 34,4    | 2,6     | 0,8      |
| 2  | 31,4                             | 2,6  | 32,9  | 3,1   | 1,5    | 31,1                          | 2,8  | 32,3  | 3,0   | 1,2    | 30,7                                      | 3,0    | 31,7    | 3,0     | 1,0      |
| 3  | 32,0                             | 3,4  | 33,4  | 3,6   | 1,3    | 31,7                          | 3,4  | 33,3  | 3,5   | 1,6    | 30,9                                      | 2,9    | 31,6    | 3,0     | 0,7      |
| 4  | 33,7                             | 3,1  | 34,9  | 3,4   | 1,3    | 32,8                          | 2,5  | 34,5  | 3,1   | 1,7    |   |        |         |         |          |
| 5  | 33,2                             | 2,4  | 35,0  | 3,2   | 1,8    | 34,1                          | 2,7  | 35,1  | 3,0   | 1,0    | 34,9                                      | 2,7    | 35,2    | 2,9     | 0,3      |
| 6  | 31,9                             | 3,0  | 34,3  | 3,5   | 2,5    | 32,1                          | 3,4  | 34,6  | 3,7   | 2,6    | 33,1                                      | 4,2    | 34,5    | 4,5     | 1,4      |
| 7  | 33,3                             | 2,1  | 34,4  | 2,3   | 1,1    | 34,0                          | 2,7  | 34,4  | 2,4   | 0,4    | 34,7                                      | 2,8    | 34,5    | 2,6     | -0,2     |
| 8  | 32,5                             | 2,1  | 34,4  | 3,1   | 1,9    | 34,2                          | 2,7  | 35,5  | 2,7   | 1,3    | 35,0                                      | 2,8    | 35,3    | 2,9     | 0,3      |
| 9  | 31,3                             | 2,0  | 31,5  | 1,7   | 0,2    | 31,3                          | 1,8  | 30,6  | 1,4   | -0,7   | 32,6                                      | 2,3    | 30,4    | 1,7     | -2,2     |
| 10   | 33,7                             | 2,1  | 34,8  | 1,8   | 1,1    | 32,5                          | 4,7  | 32,8  | 4,4   | 0,3    | 31,8                                      | 3,8    | 32,4    | 4,0     | 0,6      |
| 11   | 34,3                             | 3,0  | 35,9  | 3,4   | 1,6    | 34,6                          | 3,2  | 36,3  | 3,6   | 1,8    | 34,9                                      | 3,4    | 36,8    | 3,9     | 1,9      |
| 12   | 34,8                             | 2,8  | 36,1  | 2,9   | 1,3    | 35,0                          | 2,8  | 35,8  | 3,0   | 0,8    | 35,4                                      | 2,9    | 35,4    | 3,5     | 0,0      |
| 13   | 31,3                             | 2,7  | 31,8  | 3,0   | 0,5    | 31,5                          | 2,6  | 32,0  | 2,7   | 0,4    | 31,7                                      | 2,6    | 32,0    | 2,4     | 0,3      |
| 14   | 31,5                             | 2,9  | 32,0  | 2,8   | 0,5    | 30,6                          | 2,1  | 31,6  | 2,4   | 1,1    | 30,5                                      | 1,7    | 31,6    | 2,3     | 1,0      |
| 15   | 31,4                             | 2,3  | 33,2  | 2,5   | 1,8    | 28,3                          | 2,9  | 29,2  | 3,0   | 0,9    | 31,0                                      | 3,2    | 32,2    | 3,6     | 1,2      |
| 16   | 30,8                             | 2,7  | 32,2  | 2,8   | 1,7    | 30,9                          | 2,6  | 32,2  | 2,8   | 1,3    | 31,6                                      | 3,0    | 32,2    | 2,8     | 0,6      |
| 17   | 33,5                             | 2,3  | 34,3  | 2,7   | 0,9    | 34,4                          | 3,6  | 34,5  | 3,5   | 0,1    | 34,4                                      | 3,7    | 34,5    | 3,5     | 0,1      |
| 18   | 31,9                             | 2,0  | 32,8  | 2,5   | 0,9    | 33,6                          | 2,8  | 33,5  | 1,9   | -0,1   | 31,6                                      | 2,5    | 32,4    | 2,8     | 0,8      |
| 19   | 34,7                             | 2,4  | 36,2  | 3,5   | 1,5    | 31,0                          | 3,1  | 32,1  | 3,5   | 1,1    | 34,2                                      | 3,4    | 35,0    | 3,6     | 0,8      |
| 20   | 32,2                             | 2,2  | 33,5  | 2,9   | 1,3    | 33,5                          | 2,7  | 34,1  | 3,1   | 0,6    | 32,5                                      | 2,9    | 32,9    | 3,2     | 0,4      |
| 21   | 32,4                             | 3,1  | 33,2  | 3,9   | 0,8    | 30,3                          | 3,9  | 30,8  | 3,9   | 0,5    | 33,4                                      | 3,4    | 33,9    | 3,4     | 0,5      |
| 22   | 31,0                             | 2,6  | 31,5  | 2,9   | 0,5    | 32,4                          | 3,1  | 32,8  | 3,5   | 0,4    | 32,9                                      | 3,0    | 33,2    | 3,5     | 0,3      |
| 23   | 31,4                             | 2,3  | 32,0  | 2,6   | 0,6    | 31,2                          | 2,5  | 32,1  | 2,8   | 0,9    | 31,1                                      | 2,6    | 32,2    | 3,0     | 1,2      |
| 24   | 31,9                             | 2,9  | 33,5  | 3,9   | 1,6    | 31,8                          | 2,9  | 33,5  | 3,7   | 1,7    | 31,9                                      | 2,9    | 33,6    | 3,6     | 1,8      |

Tabelle 10 mit den CT-Werten zu den Patienten. Abkürzungen entsprechend der oberen Tabellen

| PNR | T2 von Tag 0 [ms], Messwerte aus verschiedenen Auswertarealen (ROIs) |      |       |       |        |                           |      |       |       |          |                               |        |         |         |          |
|-----|--|------|-------|-------|--------|---------------------------|------|-------|-------|----------|-------------------------------|--------|---------|---------|----------|
|     | T2 von Tag 0, Läsions-ROI  |      |       |       |        | T2 von Tag 0, Infarkt-ROI |      |       |       |          | T2 von Tag 0, Differenzregion |        |         |         |          |
|     | MW-0   | SD-0 | NMW-0 | NSD-0 | d-MW-0 | MW-7                      | SD-7 | NMW-7 | NSD-7 | d-MW-INF | MW-IZW                        | SD-IZW | NMW-IZW | NSD-IZW | d-MW-IZW |
| 1   | 116  | 8    | 106   | 9     | 10     | 111                       | 8    | 106   | 8     | 5        | 110                           | 11     | 106     | 10      | 4        |
| 2   | 115  | 9    | 110   | 9     | 5      | 117                       | 10   | 114   | 11    | 3        | 111                           | 11     | 110     | 12      | 1        |
| 3   | 111  | 10   | 104   | 9     | 7      | 110                       | 10   | 111   | 10    | -1       | 115                           | 12     | 116     | 9       | -1       |
| 4   | 118  | 12   | 109   | 13    | 9      |                           |      |       |       |          |                               |        |         |         |          |
| 5   | 114  | 11   | 105   | 10    | 9      | 113                       | 10   | 109   | 11    | 4        | 115                           | 9      | 112     | 10      | 3        |
| 6   | 125  | 9    | 117   | 10    | 8      | 118                       | 10   | 115   | 10    | 3        | 115                           | 11     | 114     | 10      | 1        |
| 7   | 122  | 9    | 111   | 11    | 11     | 112                       | 11   | 109   | 11    | 3        | 109                           | 11     | 108     | 11      | 1        |
| 8   | 113  | 8    | 105   | 9     | 8      | 110                       | 10   | 105   | 11    | 5        | 104                           | 9      | 102     | 9       | 3        |
| 9   | 116  | 8    | 113   | 10    | 3      | 117                       | 8    | 114   | 8     | 3        | 112                           | 8      | 115     | 7       | -3       |
| 10  | 122  | 9    | 111   | 11    | 11     | 120                       | 10   | 119   | 10    | 1        | 122                           | 9      | 120     | 10      | 2        |
| 11  |  |      |       |       |        |                           |      |       |       |          | 120                           | 9      | 115     | 10      | 5        |
| 12  | 118  | 7    | 111   | 9     | 7      | 111                       | 8    | 108   | 8     | 3        | 114                           | 9      | 110     | 10      | 4        |
| 13  | 109  | 13   | 108   | 14    | 2      | 107                       | 11   | 105   | 12    | 2        | 107                           | 10     | 106     | 10      | 0        |
| 14  | 112  | 7    | 106   | 9     | 6      | 109                       | 9    | 106   | 9     | 3        | 113                           | 10     | 108     | 9       | 4        |
| 15  | 111  | 9    | 105   | 9     | 6      | 112                       | 13   | 108   | 12    | 4        | 111                           | 12     | 107     | 12      | 3        |
| 16  | 123  | 10   | 114   | 9     | 9      | 117                       | 9    | 114   | 9     | 3        | 114                           | 10     | 113     | 9       | 2        |
| 17  | 99   | 10   | 93    | 6     | 6      | 116                       | 10   | 115   | 10    | 1        | 111                           | 10     | 110     | 11      | 1        |
| 18  | 112  | 12   | 103   | 11    | 9      | 112                       | 10   | 108   | 10    | 4        | 112                           | 9      | 107     | 9       | 5        |
| 19  | 113  | 10   | 109   | 8     | 4      | 113                       | 9    | 111   | 9     | 2        | 112                           | 10     | 111     | 11      | 1        |
| 20  | 105  | 7    | 99    | 8     | 6      | 108                       | 10   | 104   | 10    | 4        | 110                           | 11     | 105     | 9       | 5        |
| 21  | 120  | 13   | 112   | 12    | 8      | 116                       | 11   | 113   | 11    | 3        | 117                           | 10     | 114     | 10      | 3        |
| 22  | 130  | 19   | 130   | 20    | 0      | 120                       | 12   | 117   | 13    | 3        | 116                           | 9      | 116     | 10      | 1        |
| 23  | 120  | 21   | 111   | 17    | 9      | 117                       | 10   | 114   | 12    | 3        | 117                           | 10     | 113     | 10      | 4        |
| 24  | 110  | 9    | 109   | 11    | 1      | 111                       | 8    | 109   | 11    | 2        | 113                           | 8      | 113     | 10      | 0        |

| PNR | T2 von Tag 7 [ms]                 |      |       |       |         | Volumina [cm <sup>3</sup> ] |          |             |
|-----|-----------------------------------|------|-------|-------|---------|-----------------------------|----------|-------------|
|     | gemessen im Infarkt, ROI v. Tag 7 |      |       |       |         | Läs-Vol.                    | Inf-vol. | d-Vol. [ml] |
|     | 7-MW                              | 7-SD | 7-NMW | 7-NSD | d-7-INF |                             |          |             |
| 1   | 139                               | 22   | 110   | 7     | 29      | 27,1                        | 40       | 13          |
| 2   | 152                               | 35   | 114   | 11    | 38      | 13,5                        | 23       | 9           |
| 3   | 119                               | 15   | 105   | 9     | 14      | 8,9                         | 5        | -4          |
| 4   | 127                               | 15   | 109   | 11    | 17      | 163,2                       | 62       | -101        |
| 5   | 164                               | 37   | 109   | 12    | 55      | 21,8                        | 59       | 37          |
| 6   | 178                               | 30   | 115   | 10    | 63      | 84,6                        | 95       | 10          |
| 7   | 150                               | 32   | 110   | 10    | 40      | 12,5                        | 26       | 13          |
| 8   | 147                               | 23   | 109   | 17    | 38      | 9,6                         | 22       | 12          |
| 9   | 141                               | 16   | 113   | 7     | 28      | 3,8                         | 2        | -2          |
| 10  | 169                               | 38   | 120   | 10    | 49      | 14,0                        | 314      | 300         |
| 11  | 141                               | 24   | 115   | 9     | 26      | 60,0                        | 114      | 54          |
| 12  | 154                               | 23   | 107   | 9     | 47      | 78,0                        | 129      | 51          |
| 13  | 140                               | 22   | 107   | 12    | 34      | 7,2                         | 12       | 5           |
| 14  | 117                               | 11   | 105   | 10    | 12      | 4,3                         | 4        | 0           |
| 15  | 139                               | 26   | 108   | 12    | 31      | 16,2                        | 24       | 7           |
| 16  | 168                               | 33   | 114   | 9     | 54      | 38,7                        | 67       | 28          |
| 17  | 185                               | 34   | 115   | 10    | 70      | 1,5                         | 191      | 190         |
| 18  | 157                               | 32   | 107   | 11    | 50      | 39,2                        | 71       | 32          |
| 19  | 146                               | 33   | 111   | 9     | 35      | 18,1                        | 22       | 4           |
| 20  | 154                               | 32   | 104   | 10    | 50      | 14,4                        | 37       | 22          |
| 21  | 164                               | 29   | 111   | 11    | 53      | 69,6                        | 149      | 80          |
| 22  | 150                               | 29   | 114   | 11    | 36      | 8,5                         | 75       | 66          |
| 23  | 153                               | 28   | 111   | 10    | 42      | 23,7                        | 83       | 59          |
| 24  | 149                               | 24   | 110   | 12    | 39      | 10,4                        | 11       | 1           |

Tabelle 11 mit den T2-Werten und den Volumenangaben zu den Patienten