

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

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

Anwendung einer neuen CT-basierten Methode zur Ödem- Quantifizierung im akuten Schlaganfall als Biomarker zur Prädiktion eines malignen Infarktes

Dissertation

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

vorgelegt von:

Alexandra Carolin Scheibel
aus Geesthacht

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.02.2021**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. Gabriel Broocks

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
Arbeitshypothese und Fragestellung	8
Einleitung.....	10
Der maligne Mediainfarkt.....	10
Epidemiologie.....	10
Pathophysiologie	12
Therapie	21
Bisherige Prädiktoren	29
Prädiktion mittels Computertomographie.....	29
Prädiktion mittels Magnetresonanztomographie.....	36
Nuklearmedizinische Verfahren und weitere Prädiktoren	40
CT-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme	43
Theoretische Grundlagen.....	43
Bisherige Anwendungsgebiete.....	44
Ziel der Studie.....	45
Material und Methoden.....	46
Theoretischer Hintergrund der Netto-Wasseraufnahme	46
Konzept der Studie	48
Patienten.....	49
Bildgebungsprotokoll	50
Bildbearbeitung.....	51
Densitometrie und Volumetrie.....	51
Statistik	55
Ergebnisse	58
Deskriptive Statistik	58
ROC-Kurven-Analyse	62
Binäre logistische Regressionsanalyse	67
Diskussion	68
CT-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme	68
Weitere Prädiktoren	70
Wahl der Grenzwerte	73
Anwendbarkeit.....	75
Problematik der Vergleichbarkeit bereits publizierter Prädiktoren.....	77
Limitationen	79
Fazit und Schlussfolgerung	81
Zusammenfassung.....	83

Abstract.....	84
Anhang.....	85
Erhobene radiologische Daten.....	85
Erhobene demographische und klinische Daten.....	89
Kreuztabellen.....	93
Literaturverzeichnis	96
Danksagung	106
Lebenslauf.....	107
Eidesstattliche Versicherung.....	108

Abkürzungen

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
CBF	Zerebraler Blutfluss
CBV	Zerebrales Blutvolumen
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DASH-Score	Score aus DWI-Bild, ACA-Beteiligung, Susceptibility vessel sign und Hyperglykämie
DECIMAL	Controlled Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction
DESTINY	Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (Trial)
df	Anzahl der Freiheitsgrade
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGNI	Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv-und Notfallmedizin
DHC	Dekompressive Hemikraniektomie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanzbildgebung
et al.	et alii/und andere
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
HAMLET	The Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery Infarction with Life-threatening Edema Trial
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
hdr	High Dynamic Range

HU	Hounsfield-Einheiten
ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Ausgabe 10
ICP	Intrakranieller Druck
ID	Identifikationsnummer
IL-6	Interleukin 6
IQR	Interquartil Range
iv	intravenös
J	Youden-Index
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
ln	Natürlicher Logarithmus
m	männlich
M1	Pars sphenoidalis der Arteria cerebri media
mAs	Milliamperesekunden
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCA	Arteria cerebri media
MMI	Maligner Mediainfarkt
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	Modifizierte Rankin-Scala
MTT	Mean Transit Time
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
ne	nicht erfasst
NECT	Computertomographie ohne Kontrastmittel
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NO	Stickstoffmonoxid
NWU	Netto-Wasseraufnahme
PWI	Perfusionsgewichtete Magnetresonanzbildgebung
rtPA	Rekombinanter Tissue-Plasminogen-Activator
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
ROI	Region of Interest

SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
TICI-Score	Treatment-in-Cerebral-Infarction-Score
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
TTP	Time to Peak
vEGF	vascular Endothelial Growth Factor
w	weiblich

Arbeitshypothese und Fragestellung

Der maligne Mediainfarkt (MMI) ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation des ischämischen Schlaganfalls, insbesondere nach Okklusionen der proximalen Arteria cerebri media (MCA) oder der distalen Arteria carotis interna (ICA) mit einer Letalität von bis zu 80% unter konservativer Therapie. Die Patienten entwickeln innerhalb weniger Tage nach dem Schlaganfall ein massives Hirnödem, welches den intrakraniellen Druck auf bis zu 80 mmHg steigern kann und versterben infolge einer transtentoriellen Herniation mit Kompression des Mittelhirns (1). Chirurgische Therapien wie die dekompressive Hemikraniektomie zielen darauf ab, dem schwellenden Hirn Platz zu schaffen und konnten die Letalität auf 22% senken (2), allerdings sind sie am effektivsten, wenn sie innerhalb von maximal 48 Stunden und vor dem Eintreten des fatalen Ödems angewendet werden (3, 4). Die besondere Schwierigkeit liegt somit in der Selektion von letal bedrohten Patienten, möglichst bevor sie erste klinische Anzeichen ihrer schweren Erkrankung zeigen und in der gleichzeitigen Differenzierung von ungefährdeten Patienten, um diese nicht den Risiken einer invasiven Therapie auszusetzen. Valide Biomarker sind daher für die Prädiktion des malignen Mediainfarktes dringend erforderlich.

Bisherige Prädiktoren konzentrierten sich vor allem auf das initiale Infarktvolume (5, 6), die Schwere der Perfusionsstörung (7, 8), den kollateralen Blutfluss (9, 10) oder eventuell vorhandene Reservevolumina (11, 12), bislang konnte sich jedoch keiner als Goldstandard etablieren. Die Entscheidung zur Therapie wird nach wie vor individuell getroffen (2).

Die Computertomographie(CT)-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme eignet sich für die Bestimmung der ischämischen Wasseraufnahme von Infarktläsionen mittels relativer Dichtemessungen (13). Das ischämische Ödem ist die Schlüsselkomponente in der Entwicklung eines malignen Mediainfarktes und kann so präzise quantifiziert werden. Die Erkenntnisse der Pathophysiologie sowie der schnelle Verlauf unterstützen die Annahme, dass bereits zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung eine Netto-Wasseraufnahme vom Symptombeginn bis zur Bildgebung stattgefunden hat (14), die somit quantitativ messbar sein müsste. Ein CT-basierter Biomarker

wäre zudem aufgrund der weiten Verbreitung dieser Bildgebungsmodalität universell und kostengünstig anwendbar (15).

Wir stellten daher folgende Hypothese auf:

Die CT-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme verbessert die Vorhersage eines MMI im Vergleich zu etablierten Prädiktoren und kann die Entwicklung eines malignen Ödems indizieren.

Wir konzipierten daher eine retrospektive, klinische Studie mit dem Ziel unsere Hypothese in vivo zu verifizieren.

Einleitung

Der maligne Mediainfarkt

Der Begriff des malignen Mediainfarktes (MMI) wurde erstmals 1996 von Hacke, Schwab et al. verwendet. In ihrer Studie untersuchten sie 55 Patienten mit Hirninfarkten, die das gesamte Territorium der A. cerebri media betrafen. Die Patienten präsentierten sich den Untersuchern mit massiven neurologischen Ausfällen wie beispielsweise einer schweren Hemiparese oder -plegie. Innerhalb von zwei Tagen verschlechterte sich der Bewusstseinszustand von 49 Patienten so gravierend, dass sie beatmungspflichtig wurden, 45 entwickelten eine Anisokorie. In den folgenden CT-Untersuchungen zeigten alle Patienten eine Mittellinienverlagerung und Zeichen eines schweren Hirnödems, der intrakranielle Druck stieg deutlich an. Letztendlich verstarben 43 Patienten (78%) innerhalb von sieben Tagen an den Folgen ihres Schlaganfalls, die übrigen 12 überlebten mit moderater bis schwerer Behinderung. Die Todesursache war in allen Fällen eine transtentorielle Herniation, die zum Hirntod führte. Aufgrund des schnellen und fatalen Verlaufs, titulierten die Autoren diese Art des Infarktes der Arteria cerebri media als „malignen“, sprich bösartigen, Mediainfarkt (1). Im angloamerikanischen Sprachgebrauch ist außerdem der Begriff „large hemispheric infarction“ (großer Hemisphäreninfarkt) verbreitet (3).

Epidemiologie

Pro Jahr erleiden schätzungsweise 270.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall, bei ca. 200.000 handelt es sich um ein erstmaliges Ereignis (16). Die jährliche Inzidenz liegt somit bei 182 pro 100.000 Einwohner (17). Der Begriff „Schlaganfall“ fasst mehrere zerebrovaskuläre Erkrankungen zusammen, sie alle haben eine akute Schädigung von Hirngewebe sowie ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit gemeinsam. In etwa 80% der Fälle ist eine Ischämie, eine Minderdurchblutung des Gehirns, die Ursache der Hirnschädigung, ausgelöst durch Stenosen oder Verschlüsse der Kopf-Hals-Gefäße oder einem Blutgerinnsel in den hirnversorgenden Arterien (18); die Inzidenz für den Hirninfarkt liegt bei 137 pro 100.000 (17). In Deutschland

verstarben im Jahr 2015 insgesamt 15.352 Menschen an einem ischämischen Schlaganfall (19), im Jahr 2010 waren es ca. 2,8 Millionen Menschen weltweit (20). Der Hirninfarkt liegt damit auf Platz 2 der häufigsten Todesursachen in Deutschland und auch global, außerdem ist er einer der Hauptgründe für Behinderung bei Erwachsenen (18, 20). Da der Schlaganfall vornehmlich eine Erkrankung des älteren Menschen darstellt, ist in Zukunft davon auszugehen, dass die absoluten Zahlen weiter steigen werden, vor allem durch den demographischen Wandel der Bevölkerung (21).

Die Gründe für das Versterben nach einem ischämischen Schlaganfall sind vielfältig. 11,5% der Patienten versterben innerhalb von 28 Tagen nach einem Hirninfarkt (17), eine Studie mit über 13.000 eingeschlossenen Patienten in Deutschland ergab, dass ca. 4,9% aller Patienten noch im Krankenhaus ihrer Erkrankung erliegen bei einem durchschnittlichen Aufenthalt von 11 Tagen. Die häufigsten Ursachen für den Tod waren Pneumonie, erhöhter intrakranieller Druck (ICP), Schlaganfall-Rezidiv, epileptische Anfälle und Lungenarterienembolie (22). Ein erhöhter ICP stellt somit eine relevante Todesursache in den ersten Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall dar und ist zudem typisch für das Krankheitsbild des malignen Mediainfarktes. Letztendlich wird die Inzidenz des MMI auf 10 bis 20 pro 100.000 geschätzt (1, 23, 24), analog dazu wird davon ausgegangen, dass ungefähr 1 bis 10% aller supratentoriellen Infarkte betroffen sind (2, 25-27). Die Letalität unter konservativer Therapie ist hoch, ca. 80 % der Patienten versterben innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn, die Überlebenden tragen oft schwere neurologische Einschränkungen davon (1, 28). Zum Zeitpunkt der Namensgebung des malignen Mediainfarktes gab es jedoch keine therapeutischen Ansatzpunkte. Ein fundiertes Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie ist somit unabdingbar für die Abwendung eines fatalen Verlaufs und die Untersuchung möglicher Behandlungsoptionen.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch unterscheidet sich der maligne Mediainfarkt zunächst nicht von anderen Schlaganfällen. Unter physiologischen Bedingungen halten Neurone ihre Wasser- und Elektrolythomöostase und damit auch ihr Transmembranpotential durch ein ausgeklügeltes System von Energie-abhängigen Ionenpumpen, wie beispielsweise die Natrium-Kalium- oder Kalzium-Adenosintriphosphat(ATP)ase, sekundär aktiven Transportern und passiven Ionenkanälen aufrecht. Im ischämischen Schlaganfall bilden sich in stetiger Sequenz verschiedene Arten von Ödemen aus (29):

Kommt es zu einem Verschluss oder Teilverschluss einer Hirnarterie, so hat dies Konsequenzen für das empfindliche Gleichgewicht in dem betroffenen Hirnabschnitt. Zunächst gelangen weniger lebenswichtige Substrate wie Sauerstoff oder Glukose in das Gebiet, die die primären Energielieferanten darstellen; eine Mangelversorgung entsteht. Außerdem werden anfallende Stoffwechselprodukte nicht mehr abtransportiert (29, 30). Fällt der zerebrale Blutfluss auf unter 20% des präokklusiven Wertes, kommt es zu Zellnekrosen und zum Versagen des aktiven Transportes (14). Durch das Fehlen von ATP beschränkt sich die treibende Kraft der Ionenverteilung nun auf zuvor aktiv aufgebaute Konzentrationsgradienten und den passiven Transport (29). Die intrazelluläre Konzentration von Natrium sowie die extrazelluläre Konzentration von Kalium erhöhen sich, Kalzium strömt in die Zellen (14, 31). Vor allem das Natrium stellt einen wesentlichen Faktor dar, liegt es normalerweise in hohen extrazellulären Konzentrationen vor, erhöht die Ischämie die Permeabilität der Zellmembranen für Natrium und führt zu einer erhöhten intrazellulären Osmolarität. Chlorid-Ionen diffundieren durch Chlorid-Kanäle nach intrazellulär, dem osmotischen Gradienten folgend, ebenso wie das Wasser, welches passiv durch Aquaporine in die Zellen strömt. Verstärkt wird der Vorgang unter anderem durch infolge der Ischämie frei werdende Substanzen wie exzitatorische Neurotransmitter und inflammatorische Mediatoren (29). Das gestörte ionische Gleichgewicht lässt das Membranpotential zusammenbrechen, die Folge ist eine terminale Depolarisation und Funktionslosigkeit der Neurone (14). Insgesamt kommt es zu einer Umverteilung von Wasser, Chlorid und Kationen aus dem schrumpfenden

Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum. Dies führt zum Anschwellen der Zellen. Dieses innerhalb von Minuten nach dem Gefäßverschluss entstandene Ödem wird als zytotoxisches Ödem bezeichnet. Es erhöht den Wassergehalt des Gehirns nicht per se, die Umverteilungen führen aber zu einer Verminderung vor allem von Natrium und Wasser im Extrazellulärraum und der somit etablierte osmotische Gradient begünstigt das Übertreten von Wasser und Ionen aus dem endovaskulären in den extrazellulären Raum (29, 31).

Während sich das zytotoxische Ödem unabhängig von der Perfusion des infarzierten Hirnabschnitts bildet, kommt es bereits bei minimal residuellem Blutfluss (zum Beispiel über Kollateralen) zu einer Netto-Wasseraufnahme (32). Dies geschieht durch den schrittweisen Verlust der Integrität der Blut-Hirn-Schranke, maßgeblich beeinflusst durch die Funktion der vaskulären Endothelzellen. Die Ischämie führt in den besagten Zellen zu einer erhöhten Expression von Ionenkanälen, Transportmolekülen und Aquaporinen; so können Wasser, Natrium und Chlorid teils passiv, teils durch aktiven Transport und Pinozytose aus den Blutgefäßen in den Extrazellulärraum übertreten (14, 29). Große Moleküle und Proteine können die Blut-Hirn-Schranke jedoch noch nicht überwinden (31). Auf diese Weise entsteht das ionische Ödem (29).

Vier bis sechs Stunden nach dem Gefäßverschluss ist die Nekrotisierung des Gewebes soweit fortgeschritten, dass es zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke kommt. Getriggert durch ischämisch-induzierte Transmitter wie Thrombin, vascular Endothelial Growth Factor (vEGF), Matrix-Metalloproteinasen und Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase degenerieren die Basallamina der Endothelzellen und ihre Tight junctions lösen sich (14, 29, 30, 33). Makromoleküle und Plasmaproteine strömen zusammen mit Wasser in das zerebrale Interstitium. Innerhalb von einem bis mehreren Tagen nach dem Schlaganfall erreicht die dritte Komponente der Ödembildung, das vasogene Ödem, seinen Höhepunkt (14, 29).

Neben dem initial durch schwere Ischämie von Ödemen und Nekrose betroffenen Hirngebiet, dem sogenannten Infarktkern, gibt es weitere Regionen, deren Blutfluss mit ca. 25 bis 35 % des präokklusiven Wertes zwar

kritisch reduziert ist, die aber in der akuten Phase noch nicht irreversibel geschädigt sind. Sie werden als „Penumbra“ bezeichnet (1, 14). Die Entwicklung dieser Regionen ist zunächst ungewiss, im Falle einer Reperfusion können sie sich erholen, bleibt die Minderversorgung jedoch bestehen, breitet sich der irreversible Schaden abhängig von Dauer und Ausmaß des reduzierten Blutflusses innerhalb von vier bis sechs Stunden vom Kern der Ischämie bis an ihre Grenzen aus (34, 35). Dieser Prozess wird durch Störungen der Mikrozirkulation, die Ausbreitung der Depolarisation, die Exzitotoxizität von Glutamat sowie den hohen intrazellulären Kalziumkonzentrationen vorangetrieben und resultiert in schweren Störungen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums, die wiederum Nekrose und Apoptose induzieren (25, 30, 35). Ein ohnehin schon großer Infarkt kann auf diese Weise weiter anwachsen und die Ödembildung verstärken.

Die Ödembildung und die Transformation der Penumbra treten in beschränktem Maße bei jedem ischämischen Schlaganfall auf (29, 31, 34). Der knöcherne Schädel weist jedoch nur ein begrenztes Volumen auf, dieser Umstand ist für die Entstehung eines malignen Mediainfarktes ein entscheidender Faktor. Das intrakranielle Volumen wird nach der Monro-Kellie-Doktrin im Wesentlichen von drei Kompartimenten in Anspruch genommen: dem Gehirn, dem intrakraniellen Blut sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF). Kommt es nun zu einem Anstieg des Volumens einer der drei Komponenten, zum Beispiel des Gehirns infolge einer Ödembildung, müssen die anderen zwei Komponenten den Anstieg durch verminderte Volumina kompensieren. Sind diese geringen Kompensationsmechanismen ausgeschöpft, kommt es zu einer Steigerung des intrakraniellen Drucks (ICP). Allerdings beeinflusst der intrakranielle Druck maßgeblich den zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Er beschreibt die Differenz zwischen mittlerem arteriellen Druck (MAP) und intrakraniell Druck (siehe Gleichung 1) und gibt Aufschluss über den Druckgradienten im zerebralen Gefäßbett (36).

Gleichung 1: $CPP = MAP - ICP$

Übersteigt der ICP den MAP, ist der zerebrale Perfusionsdruck gleich null oder negativ, das bedeutet die Durchblutung des Gehirns kommt zum Erliegen. Abbildung 1 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Volumenanstieg und steigendem ICP: Sind ausreichend Kompensationsmechanismen vorhanden, führen Schwankungen des zerebralen Blutvolumens (und somit auch des Gesamtvolumens) auch ihrerseits nur zu geringen Veränderungen des ICP („Flat part“, linker Teil der Kurve). Je stärker der ICP jedoch ansteigt, desto größer und gravierender sind auch die durch bereits kleine Volumensteigerungen verursachten Veränderungen („Steep part“, mittlerer Teil der Kurve). Bei Erschöpfung der Kompensationsmechanismen kommt es zur Umkehr der Verhältnisse: Durch den hohen ICP kollabieren die Blutgefäße passiv, sodass jede weitere Steigerung des Drucks zu einer Verdrängung von Blutvolumen führt und die Pulscurve kaum noch zu Veränderungen des ICP führt („Exhausted compensatory reserve“).

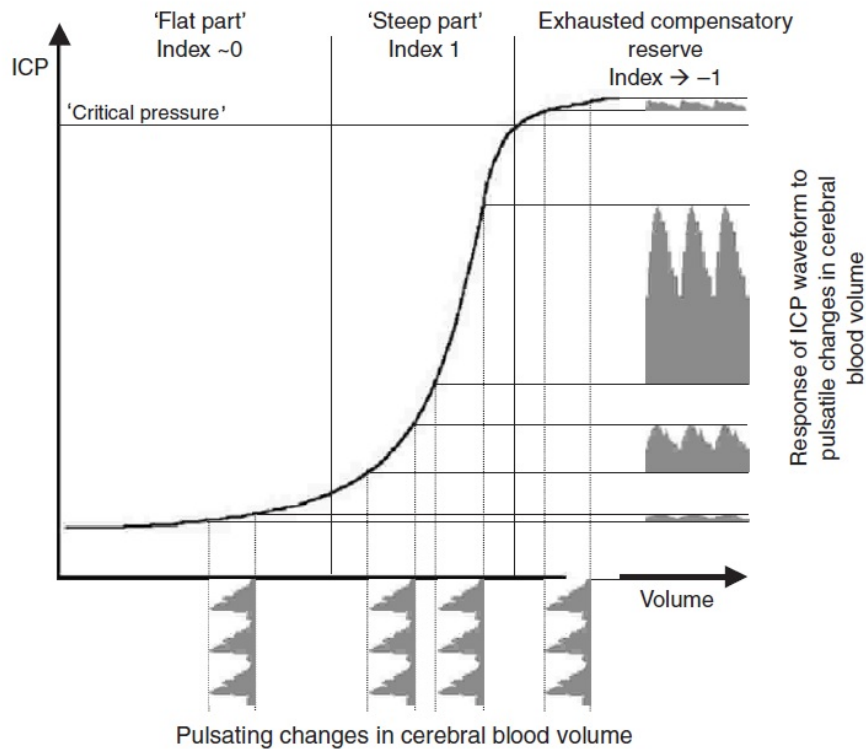


Abbildung 1: Zusammenhang von ICP und (Blut-)Volumen. Der angegebene Index beschreibt die Korrelation zwischen ICP und den pulsatilen Änderungen des zerebralen Blutvolumens.

Ein Index von 0 impliziert einen nicht bis kaum vorhandenen Zusammenhang zwischen Volumenzunahme und ICP-Steigerung. Ein Index von 1 bedeutet einen proportionalen, in diesem Fall exponentiellen Zusammenhang, während das Überschreiten eines kritischen Wertes auf der Druckkurve („Critical pressure“) zu einem antiproportionalen Verhältnis führt, beschrieben durch einen Index von -1.

(Aus: Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. Br J Anaesth. 2006;97(1):26-38. (36))

Das Schlaganfall-Areal und das sich bildende Ödem üben eine mechanische Kraft auf das umgebende Gewebe aus und erhöhen somit zunächst lokal den Druck. Auf diese Weise kommt es zur Minderdurchblutung von vormals gesunden Gewebe, das infolge ebenfalls infarziert und zur Ödembildung beiträgt. Außerdem wird die Durchblutung von Arealen mit bereits kritisch reduziertem Blutfluss noch weiter vermindert, die dann ebenfalls zugrunde gehen. Unabhängig von dem primären Gefäßverschluss entstehen sekundäre Ischämien (14, 36).

Ein weiteres Kompartiment trägt zusätzlich zur intrakraniellen Druckerhöhung bei: Das Gehirn ist physiologisch in seiner Durchblutung autoreguliert. Im Falle von Sauerstoffmangel im gesunden Gehirn steigt der mittlere arterielle Druck und die Blutgefäße dilatieren, um das Sauerstoffangebot und den zerebralen Perfusionsdruck zu erhöhen (37). Ein erhöhter intrakranieller Druck steigert ebenfalls den MAP, diese physiologische Reaktion wird als Cushing-Reflex bezeichnet (38). Neben dem durch das Ödem erhöhtem Hirnvolumen wird also zusätzlich auch das Blutvolumen gesteigert und dadurch der intrakranielle Druck erhöht. Das zusätzliche Angebot von Flüssigkeit und Ionen fördert zudem die Ödembildung. Zwar ist bekannt, dass die Autoregulation bei Ischämie zunehmend versagt, das bedeutet allerdings, dass der gesteigerten Blutdruck ungefiltert auf das ohnehin schon vulnerable Gehirn einwirkt (39).

Zusammenfassend kommt es beim malignen Mediainfarkt zu einem Circulus vitiosus: Im Infarktgebiet kommt es zu einer massiven und schnellen Ödementwicklung, die zunächst lokal mechanischen Druck auf das umliegende Gewebe erzeugt und damit zum Infarzieren der Penumbra sowie zu sekundären Ischämien beiträgt. Als Folge nimmt die Ödembildung mit globalen Auswirkungen weiter zu, der intrakranielle Druck steigt, was weitere Ischämien und Ödeme zur Folge hat, bis es schließlich zur transtentoriellen Herniation mit Kompression des Mittelhirns kommt, an der die Patienten versterben (1, 25, 26). Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Verlauf eines MMI in der kraniellen CT, Hirnschwellung und Ödementwicklung sind deutlich erkennbar. Abbildung 3 illustriert den Circulus vitiosus mit der Wechselwirkungen zwischen Ödembildung und Druckerhöhung schematisch.

Die Pathophysiologie des malignen Mediainfarktes bestimmt außerdem entscheidend die Möglichkeiten von Therapie und Diagnostik dieses lebensbedrohlichen Krankheitsbildes.

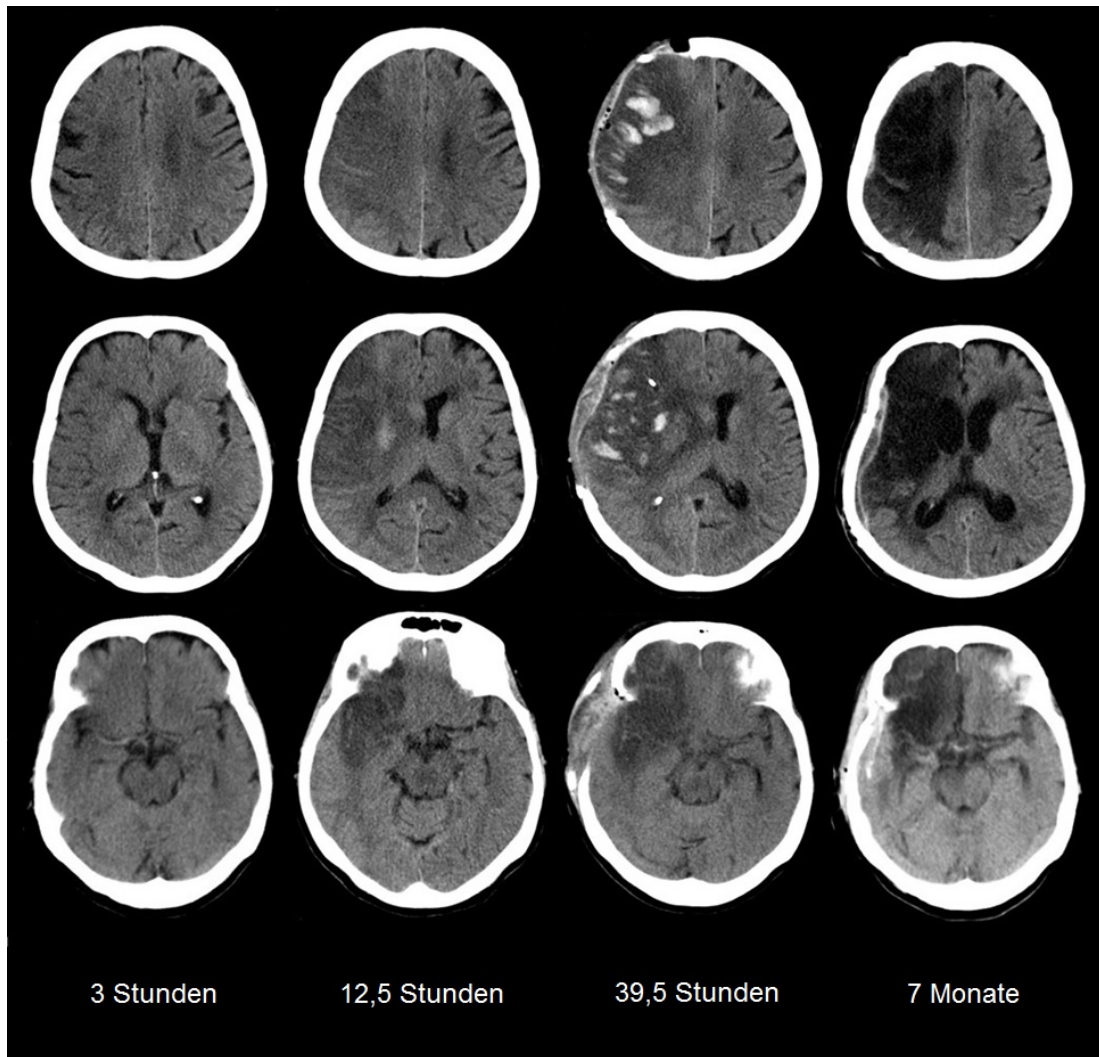


Abbildung 2: Die Evolution eines malignen Mediainfarktes in der kraniellen CT. Zu sehen sind die Schnittbilder einer 69-jährigen Patientin, die einen akuten Verschluss des Pars sphenoidalis (M1) der MCA rechts erlitt, zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Symptombeginn (siehe Beschriftung). Dargestellt sind 3 verschiedenen Höhen von apikal bis basal (von oben nach unten). Nach 3 Stunden waren bereits Frühzeichen zu erkennen, nach 12,5 Stunden hat sich der Infarkt durch das entstehende Ödem deutlich hypodens demarkiert. Innerhalb von 39,5 Stunden erfolgte die Hemikraniektomie. Sieben Monate nach dem Ereignis konnte der entnommen Knochendeckel wieder eingesetzt werden. Außerdem ist zu erkennen, dass neben dem Media-Gebiet auch Teile des Territoriums der Arteria cerebri anterior rechts infolge des Infarktgeschehens infarziert sind.

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

Pathophysiologie des malignen Mediainfarktes

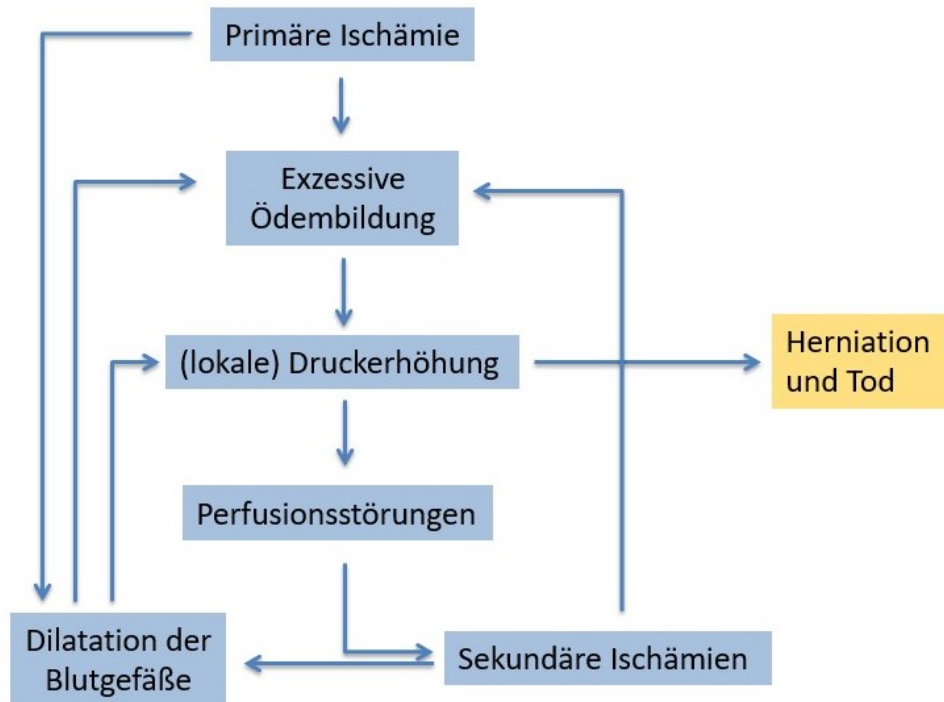


Abbildung 3: Pathophysiologie des malignen Mediainfarktes, schematisch dargestellt.

Primäre Ischämien durch Gefäßokklusionen führen zur Ausbildung von raumfordernden Ödemen, die zunächst lokal Druck auf das umliegende Gewebe und die Penumbra ausüben, wodurch es zu Störungen der (Mikro-) Perfusion kommt, die sekundäre Ischämien verursachen. Diese tragen ihrerseits im Sinne einer positiven Rückkopplung zur Ödembildung bei und verursachen außerdem eine Vasodilatation, die zusätzlich den intrakraniellen Druck steigert.

Im ungünstigsten Fall setzt sich der Kreislauf bis zum Eintreten von Herniation und/oder Tod fort.

Therapie

Im akuten ischämischen Schlaganfall ist heute die Behandlung mit intravenöser (iv) Lyse oder mechanischer Thrombektomie (endovaskuläre kathetergestützte Entfernung des Thrombus aus der Arterie im Rahmen einer digitalen Subtraktionsangiographie) Goldstandard, wobei die Verfahren auch kombiniert eingesetzt werden können. Beide Therapien sollten so schnell wie möglich durchgeführt werden, die intravenöse Lyse mittels rekombinanten Tissue-Plasminogen-Activator (rtPA) jedoch maximal 4,5 Stunden nach Symptombeginn, während die mechanische Thrombektomie auch nach 6 Stunden und darüber hinaus noch wirksam sein kann (40). Zur Evaluation des Erfolges der mechanischen Thrombektomie dient der Treatment-in-Cerebral-Infarction (TICI)-Score (siehe Tabelle 1)(41). Die Abbildungen 4a und 4b zeigen die prä- und post-interventionellen Bilder der erfolgreichen Rekanalisation eines MCA-Verschlusses, die mit einem TICI-Score von 3 bewertet wurde. Die besondere Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit malignem Mediainfarkt liegt allerdings in der mittel- und längerfristigen Versorgung.

Tabelle 1: Erläuterung des Treatment-in-Cerebral-Infarction (TICI)-Scores.

Verwendete Abkürzungen: KM: Kontrastmittel.

(Inhaltlich aus: Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. Stroke. 2013;44(9):2650-63. (41))

TICI	Beschreibung
0	Keine Perfusion. Kein antegrader Blutfluss distal des Gefäßverschlusses.
1	Minimale Perfusion. KM gelang hinter den Gefäßverschluss, füllt das Gefäßbett aber nicht vollständig.
2	Partielle Perfusion. KM füllt das Gefäßbett distal des Gefäßverschlusses, KM-Eintritt und/oder –Auswaschung sind jedoch gegenüber nicht betroffenen Gefäßterritorien verlangsamt.
2a	Partielle Perfusion mit Füllung von <1/2 des betroffenen Gefäßterritoriums.
2b	Komplette Füllung des gesamten betroffenen Gefäßterritoriums , jedoch langsamer als zu erwarten wäre.
3	Komplette Perfusion. Antegrader Blutfluss im Gefäßbett distal des vormaligen Verschlusses und identische Geschwindigkeit der KM-Auswaschung wie in nicht betroffenen Gefäßenterritorien.



Abbildung 4a und 4b: Digitale Subtraktionsangiographie in nahezu koronarer Ansicht.

Zu erkennen ist ein proximaler M1-Verschluss der rechten Arteria cerebri media (links) sowie die erneute Perfusion nach mechanischer Thrombektomie mit TIC13-Revaskularisation (rechts).

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

Bei Hacke, Schwab et al. erhielten Schlaganfall-Patienten beim Auftreten eines malignen Ödems oder erhöhtem intrakraniellen Drucks zwar die bestmögliche medizinische Versorgung, in Ermangelung von Therapieoptionen unterschied sich diese jedoch nicht wesentlich von der anderer Schlaganfall-Patienten (1). Die Entwicklung suffizienter Behandlungsoptionen war somit Gegenstand der Forschung der letzten 20 Jahre, wobei es stets das erklärte Ziel war, die Mortalität zu senken ohne gleichzeitig die Anzahl von schwerst behinderten Überlebenden in die Höhe schießen zu lassen (2).

2015 veröffentlichten die Neurocritical Care Society und die Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI) konsensbasierte Leitlinien für die Behandlung des malignen Mediainfarktes (3, 4). Während in der Vergangenheit oft ein Missverhältnis zwischen aufwendiger Versorgung und schlechter Prognose postuliert wurde, ist aus heutiger Sicht eine intensivmedizinische Versorgung der betroffenen Patienten unabdingbar. Diese beinhaltet die Intubation bei Zeichen respiratorischer Insuffizienz oder neurologischer Verschlechterung, Dysphagiediagnostik und –management, eine moderate Einstellung des Blutzuckerspiegels, das Anstreben eines Hämoglobin-Wertes >7 g/dl, eine frühzeitige Mobilisation und Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularem Heparin, Antikoagulation als Sekundärprophylaxe bei Patienten mit hohem thrombembolischen Risiko, Blutdruckeinstellung mit systolischen Werten >140 jedoch <220 mmHg sowie Analgesiedierung bei Zeichen von Schmerzen, Angst oder Agitation. Der Oberkörper sollte bei Patienten mit MMI prinzipiell horizontal gelagert werden, um einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck zu gewährleisten. Erst bei steigendem ICP sollte eine Oberkörperhochlagerung bis zu 30° erfolgen, optimalerweise unter Neuromonitoring (3).

Der Nutzen von osmotischen Therapien ist umstritten. Die Leitlinien der DGNI und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfehlen bei bestehendem erhöhtem intrakraniellen Druck den bedarfsweisen Einsatz von gängigen Osmotherapeutika wie Mannitol oder hypertoner NaCl-Lösung, ihre Wirksamkeit zur Reduktion des Hirnödems reicht in der Regel aber nicht aus, um einen malignen Verlauf abzuwenden, dasselbe gilt für Glycerol (3, 40). Die

genannten Substanzen senken zwar vorübergehend den erhöhten ICP (3, 14), eine langfristige Verbesserung von Mortalität und Funktionsniveau der Patienten konnte aber nicht nachgewiesen werden (42-44). Somit kommen sie am ehesten als überbrückende Therapie bis zur chirurgischen Intervention in Frage, wobei nicht erst auf einen Anstieg des ICP gewartet werden sollte (14, 40).

Kortikosteroide sind theoretisch wirksam gegen das vasogene Ödem im ischämischen Schlaganfall und wurden daher als Therapieoption diskutiert. Studien zeigten jedoch keinen zusätzlichen Nutzen, da möglicherweise die Effekte des zytotoxischen Ödems überwiegen. Gleichzeitig traten jedoch unerwünschte Wirkungen wie gastrointestinale Blutungen oder Infektionen auf (45). Eine Therapie mit Steroiden wird daher im MMI nicht empfohlen (3). Auch von einer ICP-Senkung mittels Barbituraten, TRIS-Puffer, Diuretika oder Hyperventilation wird aufgrund von fehlender Evidenz und relevanten Nebenwirkungen abgeraten (3).

Eine der wenigen Therapien, die nachgewiesenermaßen die Mortalität im MMI senken können, ist induzierte Hypothermie, die gezielte Abkühlung von Patienten mit kalten Infusionen, Waschungen oder Kühldecken. Im Tiermodell reduziert sie Hirnödem, neuronale Schäden, postischämische Hyperperfusion sowie Störungen der Blut-Hirn-Schranke (46). Außerdem senkt sie den Gehirnmetabolismus, die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern und die postischämische Inflammation (25). Eine Körperkerntemperatur von 33°C für 48-72 Stunden konnte die Mortalität auf 44% reduzieren mit einem Barthel-Index von 70 nach drei Monaten (47), im direkten Vergleich schneidet sie allerdings mit einer Mortalität von 47% und einer höheren Komplikationsrate schlechter ab als die dekompressive Hemikraniektomie (12% Mortalität) (48). Die Hypothermie stellt damit vor allem für Patienten, bei denen eine Hemikraniektomie nicht durchgeführt werden kann, eine Therapieoption dar (3). Der Nutzen einer kombinierten Behandlung aus Hypothermie und Hemikraniektomie wird derzeit noch untersucht (49).

Die wichtigste Therapiesäule in der Behandlung von Patienten mit malignem Mediainfarkt ist die dekompressive Hemikraniektomie (DHC). Nachdem

zunächst mehrere Fallserien den potentiell lebensrettenden Effekt der chirurgischen Therapie nahelegten, gelang 2007 mit der gepoolten Analyse von drei europäischen randomisierten kontrollierten Studien (DECIMAL, DESTINY und HAMLET) ein Durchbruch in der Behandlung des fatal verlaufenden malignen Mediainfarktes. Um dem anschwellenden Hirn Platz zu schaffen und somit sekundäre neurologische Schäden und eine transtentorielle Herniation zu vermeiden, wird dem Patienten operativ ein Knochendeckel von mindestens 12 cm Durchmesser entfernt, der temporale, parietale und frontale Anteile des Craniums umfasst. Anschließend wird die Dura mater eröffnet und mittels Hochnähten und einem Patch wieder verschlossen, um einen maximalen dekompressiven Effekt zu erzielen. Zum Abschluss der Operation werden Muskulatur und Haut über dem Patch readaptiert und vernäht. Der entnommene Knochendeckel kann gelagert und nach einigen Wochen wieder eingesetzt werden. Exemplarisch kann das Verfahren an Abbildung 2 nachvollzogen werden. Die chirurgische Intervention konnte die Mortalität für Patienten zwischen 18 und 60 Jahren von 80% unter konservativer Therapie auf 22% senken (2, 50-52).

Der Effekt auf das funktionelle Ergebnis ist jedoch nach wie vor umstritten: Zwar konnten die Studien ein signifikant besseres Resultat 12 Monaten nach der Operation in den DHC-Gruppen nachweisen, allerdings wurde als ein erstrebenswertes Ergebnis ein Wert von 0-4 auf der modifizierten Rankin-Scala (mRS, siehe Tabelle 2) definiert, entgegen der in der Schlaganfallforschung gängigen Definition von 0-3. Dichotomisierte man die Patienten nach der gängigen Variante, verschwand der signifikante Effekt. Es überleben demnach zwar nicht mehr Patienten mit schwersten Behinderungen (mRS=5), aber doch mehr mit moderat schweren Einschränkungen. Trotz allem sah man die Überlegenheit der chirurgischen Therapie als erwiesen an, was zum vorzeitigen Abbruch von 2 der 3 Studien führte (2).

Tabelle 2: Modifizierte Rankin Skala (mRS).

(Inhaltlich aus: Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6(3):215-22. (2))

mRS	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine Behinderung , Symptome, aber keine Beeinträchtigung im Alltag
2	Leichte Behinderung , Einschränkungen im Alltag, aber Selbstversorgung möglich
3	Moderate Behinderung , einige Hilfe wird benötigt, aber gehen ohne Hilfe möglich
4	Moderat schwere Behinderung , Pat. ist nicht in der Lage zu laufen oder seinen Körper zu pflegen ohne Hilfe
5	Schwere Behinderung , Bettlägerigkeit, Inkontinenz, kontinuierliche Pflege nötig
6	Tod

Weitere Studien aus China und Europa bestätigten die Ergebnisse und lieferten zusätzlich Evidenz für den Nutzen der DHC auch bei Patienten, die über 60 Jahre alt waren, diese hatten jedoch ein höheres Risiko für schwere oder moderat schwere Behinderung und ein schlechtes funktionelles Ergebnis. Außerdem konnte ein Nutzen der Therapie auch noch 48 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden (53, 54).

Die Leitlinie der DGNI empfiehlt die dekompressive Hemikraniektomie unabhängig vom Alter und der betroffenen Hemisphäre; bei älteren Patienten sei der Nutzen aufgrund des höheren Risikos für ein Überleben mit einer relevanten Behinderung allerdings individuell abzuwägen. Die Operation sollte innerhalb von 24-48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen, um ein bestmögliches funktionelles Ergebnis zu erzielen, bei Zeichen von Herniation gegebenenfalls auch früher. Ein Anstieg des ICP sollte allerdings nicht abgewartet werden. Des Weiteren sei das Narkose- und Komplikationsrisiko zu

berücksichtigen, da MMI-Patienten häufig multiple Komorbiditäten aufweisen würden, die den Verlauf entscheidend beeinflussen können (3).

Der potentiell schnelle und lebensbedrohliche Verlauf des MMI auf der einen und die deutliche Verbesserung der Prognose durch zügige Therapie auf der anderen Seite machen geeigneten Prädiktoren zur Vorhersage dieses fatalen Krankheitsbildes dringend erforderlich. Je mehr Erkenntnisse über die Pathophysiologie und Therapie des MMI gewonnen werden, desto größer wird die Notwendigkeit.

Bisherige Prädiktoren

Bereits 1996 versuchten Hacke, Schwab et al. Unterschiede zu anderen Schlaganfällen zu identifizieren, die einen malignen Mediainfarkt ankündigen könnten. Aus ihrer Sicht waren besonders Patienten gefährdet, die bei Aufnahme eine schwere klinischen Symptomatik zeigten, frühe und große Hypodensitäten in der initialen CT auswiesen sowie einen distalen ICA- oder MCA-Verschluss mit schlechtem kollateralen Blutfluss hatten (1). In den folgenden Jahrzehnten bemühte man sich im Anschluss intensiv darum, weitere geeignete Prädiktoren zu finden und zu spezifizieren. Radiologische Diagnostik stand dabei stets im Vordergrund, da sie ein entscheidender Bestandteil in der Diagnostik und Therapie von Schlaganfällen ist (4).

Prädiktion mittels Computertomographie

Die Computertomographie ist eine Hauptsäule in der modernen Schlaganfalldiagnostik. Für jeden Patienten mit Verdacht auf einen Hirninfarkt besteht die dringende Indikation einer kraniellen CT, um intrakranielle Blutung und zerebrale Ischämie als Ursache sicher voneinander unterscheiden und eine adäquate Therapie einleiten zu können (40). Die Computertomographie beruht auf Röntgenstrahlen, die je nach Dichte des untersuchten Gewebes unterschiedlich stark abgeschwächt werden und auf diese Weise Kontraste erzeugen. Zu diesem Zweck rotiert eine gekoppelte Einheit aus Röntgenröhre und Detektoren um den Patienten und erzeugt auf diese Weise ca. 1400 Projektionen pro 360° Rotation (55). Die gemessenen Abschwächungen der Strahlung werden durch Grauwerte repräsentiert, die anhand von Hounsfield-Units (HU) quantifiziert werden. Die Normierung der Skala erfolgt per Definition anhand der Dichtewerte für Luft (-1000 HU) und Wasser (0 HU) (56). Ein großer Vorteil der CT besteht vor allem in der weiten Verbreitung und kürzeren Scan-Zeit gegenüber der Magnetresonanztomographie (57, 58).

Es ist daher nur sinnvoll und logisch, die CT auch für die Vorhersage eines malignen Mediainfarktes zu nutzen. Das einströmende Wasser des sich formierenden Ödems sorgt dabei für visuell und digital objektivierbare

Schwächungen der Röntgendichte (Hypodensitäten), wobei bekannt ist, dass relative Dichteunterschiede den prozentualen Wassergehalt präziser quantifizieren als absolute (13). Betreffen die Hypodensitäten über 50% (57, 59) beziehungsweise über 2 Drittel des jeweiligen MCA-Gebietes, erhöht sich das Risiko für die Entwicklung eines MMI deutlich (8, 60).

In der nativen CT ohne Kontrastmittel (NECT) kann der semiquantitativen Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) zur Prädiktion des MMI genutzt werden. Für dessen Erhebung werden in zwei standardisierten Schichten der axialen NECT (auf Höhe des Thalamus und der Basalganglien sowie auf Höhe der Seitenventrikel unmittelbar über den Basalganglien) 10 definierte ROIs im Versorgungsgebiet der MCA auf ischämische Frühzeichen wie Hypodensitäten, verminderte Mark-Rinden-Differenzierbarkeit und Verstärken der Sulci analysiert. Im Anschluss wird für jede ROI mit Frühzeichen einer Ischämie ein Punkt von einem Ausgangswert von 10 Punkten abgezogen. Eine Hypodensität des gesamten MCA-Territoriums würde folglich 0 Punkte erreichen (61). In einer Studie mit 226 Patienten präzedierte ein ASPECTS ≤ 7 Punkte einen MMI mit 50% Sensitivität und 86% Spezifität (62).

In Abbildung 5 sind ischämische Frühzeichen entsprechend eines ASPECT-Scores von 6 Punkten zu sehen.

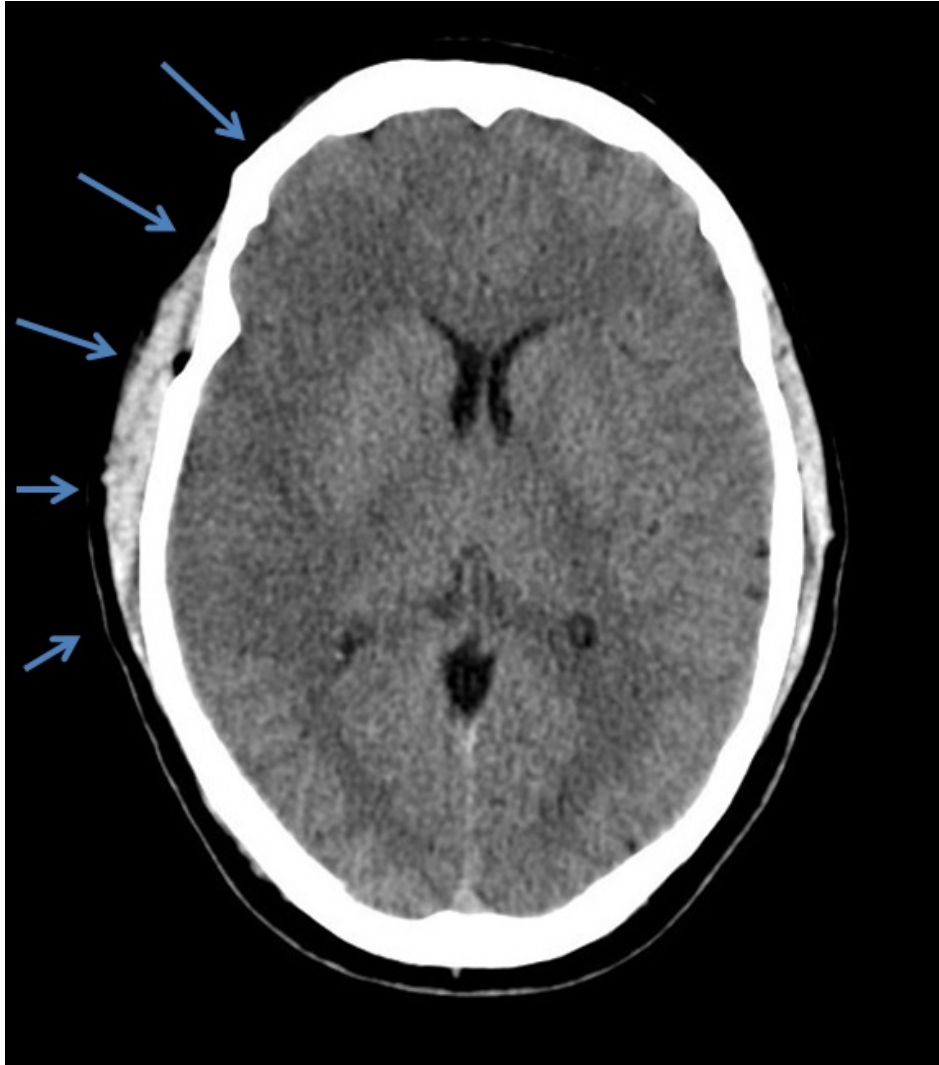


Abbildung 5: Schlaganfall-Frühzeichen in der nativen Computertomographie. Die Abbildung zeigt das CT-Bild eines 38-jährigen Patienten vier Stunden nach Symptombeginn. Sehr deutlich erkennbar ist das hypodense Infarktareal im Bereich der rechten Arteria cerebri media (Hirnparenchym auf Höhe der blauen Pfeile). Bewertet wurden die Frühzeichen mit einem ASPECT-Score von 6 Punkten. Der Patient entwickelte im Verlauf einen MMI.

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

Auch hyperdense Areale können für die Vorhersage des MMI von Nutzen sein. Geht man von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke im Krankheitsgeschehen aus, so könnte man schließen, dass gefährdete Patienten nach Applikation von Kontrastmittel, zum Beispiel im Rahmen einer mechanischen Thrombektomie, vermehrt Paravasate aufzeigen. 2015 konnte eine Studie zeigen, dass ein Anteil der Hyperdensitäten von >20% an der gesamten betroffenen Hemisphäre auf Höhe des Foramen monroi signifikant mit der Entwicklung einer MMI korreliert (63).

Neben der NECT rückte auch die CT-Perfusion (CTP) zunehmend in den Fokus. Nach der intravenösen Applikation von Röntgenkontrastmittel werden Aufnahmen des Gehirns innerhalb definierter Zeitabstände angefertigt, was es ermöglicht Anfluten, Kontrastierung und Auswaschen des Kontrastmittels in Gefäßen und Parenchym zu beobachten. Der Vorteil der Methode besteht darin, dass sie direkte Aufschlüsse über den zerebralen Blutfluss (CBF) und das zerebrale Blutvolumen (CBV) gibt, sowie die Dauer bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung im Gewebe (Time to Peak, TTP) und die Transitzeit des Kontrastmittels erfasst (Mean Transit Time, MTT). Die Kombination der verschiedenen Parameter können Aufschluss über das Vorliegen und die Ausprägung eines Perfusionsdefizits beziehungsweise einer Perfusionsverzögerung geben (64), wie auch anhand von Abbildung 6 nachvollzogen werden kann.

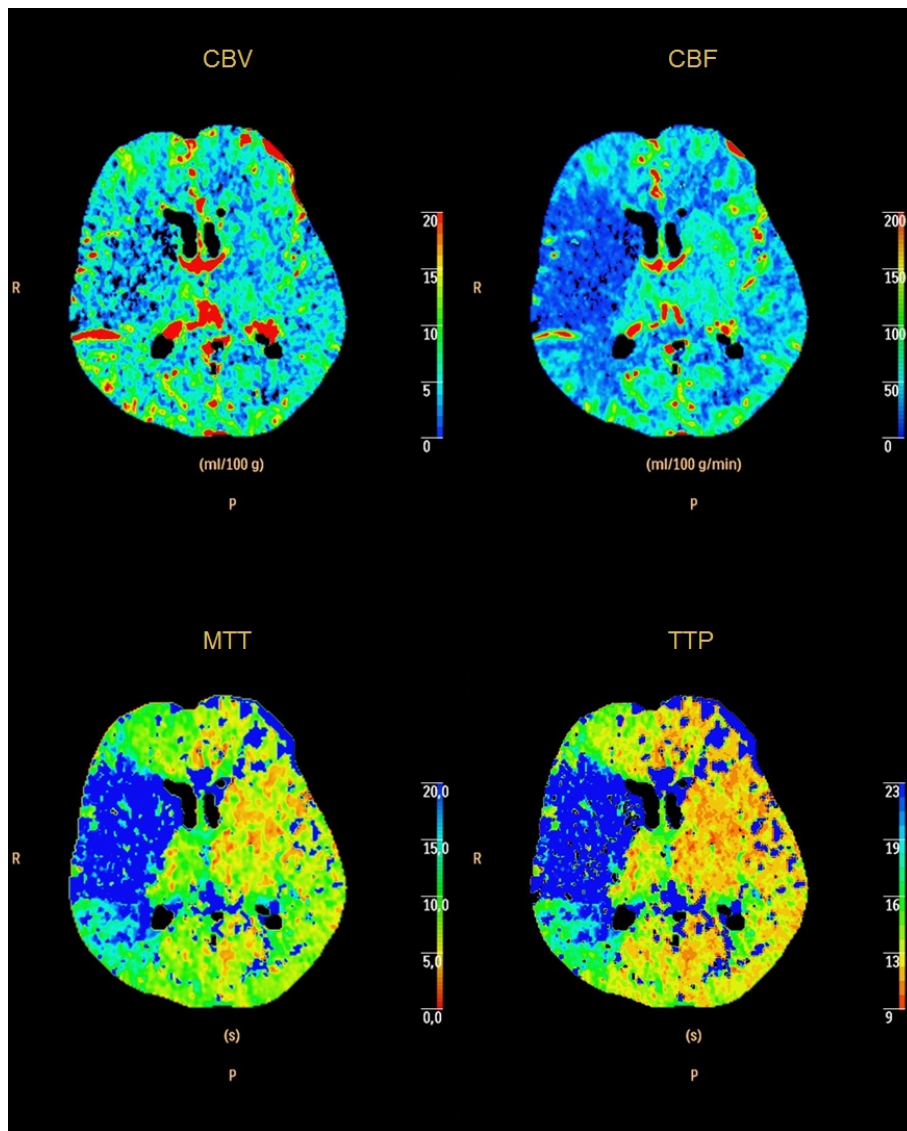


Abbildung 6: Perfusionsbildgebung im ischämischen Schlaganfall mittels Computertomographie.

Es zeigen sich die hämodynamischen Auswirkungen eines akuten rechtsseitigen MCA-Verschlusses:

MTT und TTP sind verlängert und verweisen somit auf eine verlangsamte Perfusion (untere Reihe, dunkelblaue Areale rechtshemisphäriell).

Auch der CBF ist als Zeichen eines absoluten Perfusionsdefizites deutlich erniedrigt (Abbildung rechts oben, dunkelblaues Areal rechtshemisphäriell), während das CBV am ehesten als Folge von autoregulatorischer Prozess noch die geringsten Einschränkungen zeigt (Abbildung links oben).

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

Studien konnten zeigen, dass die CTP die Prädiktion des MMI im Vergleich zur klassischen Interpretation der NECT verbessert (8, 15, 60). Die Perfusionsdefizite in der CTP werden in der Regel anteilig zur betroffenen Hemisphäre berechnet und erreichen dabei hohe Sensitivitäten und moderate Spezifitäten (15). Langsamer, kollateraler Blutfluss lasse sich laut Ryoo et al. mit den Methoden der CTP ebenfalls gut darstellen (60). Das Vorliegen von Perfusionsdefiziten in weiteren arteriellen Stromgebieten in der CTP korreliert ebenfalls mit einer malignen Ödembildung (8).

Neben der Analyse des Infarktgebietes ist es auch möglich potentielle Schutzfaktoren mittels NECT und CTP zu evaluieren. So untersuchten Minnerup et al. einen Quotienten aus Infarktkern und CSF-Volumen, um die Entwicklung eines MMI vorherzusagen. Der Infarktkern stellt den Bereich des irreversibel geschädigten Hirngewebes dar und wurde anhand von CBV-Maps mittels zuvor publizierter Grenzwerte ermittelt (65). Das CSF-Volumen hingegen diene als Surrogatmarker für eventuell vorhandene Hirnatrophie und somit einer zusätzlichen Platzreserve, die vor sekundären Hirnschäden schützen soll. Der CBV-CSF-Quotient präzidierte den MMI mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 96,2% und auch ein absolutes CBV-Volumen von >161,6 ml konnte als Prädiktor identifiziert werden (12).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit der CT ist die CT-Angiographie (CTA). Nach einer intravenösen Gabe von Röntgenkontrastmittel wird nach einer kurzen zeitlichen Verzögerung (Delay) ein Scan vom Aortenbogen bis zum Scheitel erstellt, um den Zeitpunkt der ersten Passage des Kontrastmittels durch die hirnversorgenden Gefäße abzugleichen, welche sich nun hyperdens vom umgebenden Parenchym abheben. Auf diese Weise eignet sich die CTA hervorragend zur dreidimensionalen Darstellung der Kopf-Hals-Gefäße, beispielsweise können Stenosen und Verschlüsse dargestellt oder kollateraler Blutfluss beurteilt werden (66). Abbildung 7 zeigt eine CTA mit einem akuten M1-Verschluss.

Trotz des Verschlusses einer oder mehrerer Arterien im ischämischen Schlaganfall ist das betroffene Versorgungsgebiet häufig nicht komplett von der Blutversorgung abgeschnitten. Über Anastomosen mit anderen Arterien ist es

weiterhin möglich, dass Blut das hypoperfundierte Gewebe erreicht, wenn auch deutlich langsamer als physiologisch. Das Ausmaß dieser residuellen Blutversorgung ist individuell sehr verschieden, scheint aber einen wichtigen Einfluss insbesondere auf die Entwicklung eines MMI zu haben. Vor allem Patienten mit einer geringen Restversorgung sind gefährdet. Verschiedenen CTA-Scores zur Bestimmung des kollateralen Blutflusses wie der Calgary Score und der Collateral Score erwiesen sich als unabhängige prädiktive Faktoren und sagten einen MMI mit moderater Sensitivität und Spezifität vorher (9, 10).



Abbildung 7: CT-Angiographie in konventioneller axialer Schnitfführung. Der blaue Pfeil markiert den Abbruch der rechten MCA, während sich die Gegenseite unverändert darstellt.

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

Prädiktion mittels Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die zweite wichtige radiologische Methode in der Schlaganfall-Bildgebung. Sie ist der CT im Nachweis früher Ischämien überlegen, allerdings nicht überall sofort verfügbar (40). Auch wenn sie langsamer ist als die CT, kommt die MRT inzwischen auf Scan-Zeiten von <15 Minuten und wird damit für die Schlaganfall-Diagnostik, in der Zeit ein wesentliches Kriterium darstellt, attraktiver (6). Physikalisch beruht die MRT auf der Kernspinresonanz von Wasserstoffprotonen. Mit Hilfe von starken Magnetfeldern und Radiofrequenzimpulsen werden diese ausgerichtet und schwingen zurück, wobei sie selbst ein Signal emittieren (67). Typisch für den akuten Schlaganfall ist eine Signalanhebung in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) und eine Signalschwächung in der Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Map, mit der sich insbesondere die Umverteilung von Wasser und Ionen im zytotoxischen Ödem innerhalb von Minuten nach Symptombeginn nachweisen lässt (14, 68). Mittels der Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)-Sequenz ist es außerdem möglich, Rückschlüsse auf den Beginn der Ischämie zu ziehen: In ihr demarkiert sich der Infarkt typischerweise innerhalb von drei bis sechs Stunden, sodass man davon ausgehen kann, dass Patienten ohne Demarkation von einer Therapie profitieren (69). Abbildung 8 zeigt Befunde eines akuten Schlaganfalls in der MRT.

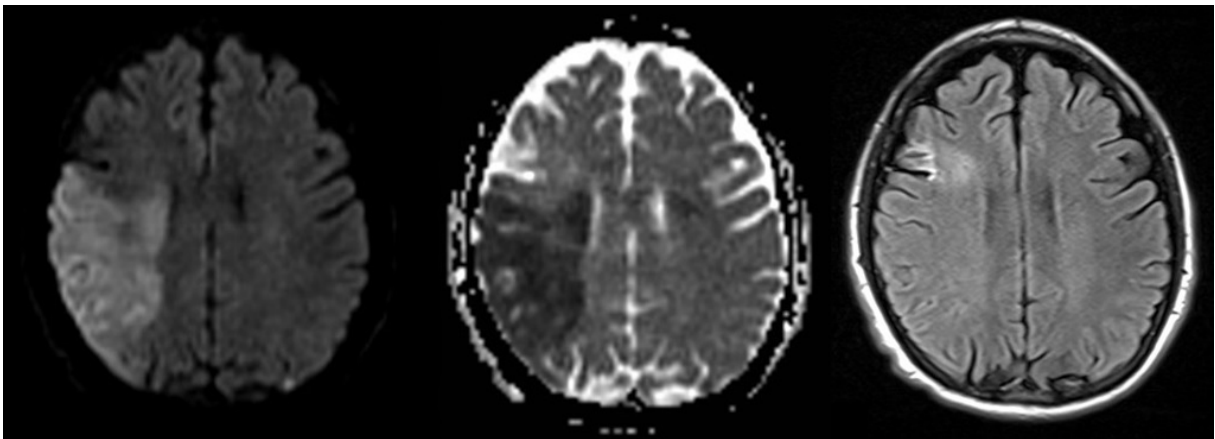


Abbildung 8: MRT-Bildgebung eines Patienten, der mit Schlaganfall-Symptomatik erwachte (Wake-up-Stroke).

In der DWI zeigt sich eine Diffusionsrestriktion im temporalen, parietalen und okzipitalen MCA-Stromgebiet (links, hyperintenses Areal) mit einer entsprechenden Signalalteration in der ADC-Map (Mitte, hypointenses Areal), passend zu einem ischämischen Geschehen. In der FLAIR-Sequenz zeigt sich der Infarkt größtenteils noch nicht demarkiert, sodass die Therapieentscheidung zugunsten der mechanischen Thrombektomie fiel.

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

Die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) kann außerdem Aufschluss über Gefäßverengungen, Dissektionen oder anatomische Besonderheiten geben, beispielsweise mittels der Time-of-Flight (TOF)-Angiographie, wie sie in den Abbildungen 9a und 9b zu sehen ist. Perfusions-gewichtete Sequenzen (PWI) verweisen außerdem auf regionale Unterschiede der zerebralen Durchblutung (70).

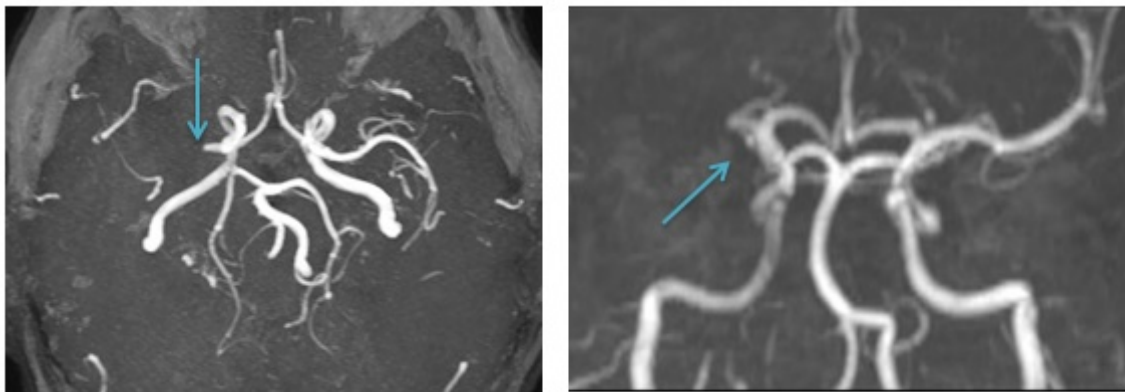


Abbildung 9a und 9b: 3D-Rekonstruktion einer Time-of-Flight-Angiographie in axialer (links) und koronarer (rechts) Ebene.

Der blaue Pfeil markiert auf beiden Abbildungen den Verschluss des M1-Segmentes der rechten MCA.

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

Vor allem absolute Grenzwerte des initialen DWI-Volumens wurden intensiv als mögliche Prädiktoren des MMI untersucht, mit dem Ergebnis, dass Patienten mit großen Schlaganfällen ein deutlich höheres Risiko haben einen MMI zu entwickeln. Oppenheim et al. ermittelten im Jahr 2000 eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 94% für einen Grenzwert von >145 ml (5). Allerdings wurden Patienten bis zu 14 Stunden nach Symptombeginn untersucht und einzelne Fallstudien zeigten, dass die Sensitivität von 100% im hyperakuten Zeitfenster (<3 Stunden) nicht haltbar sei (71). Eine weitere wichtige Studie stammt von Thomalla et al. aus dem Jahre 2010. 140 Schlaganfall-Patienten wurden prospektiv mit einer multimodalen MRT untersucht. Ein DWI-Volumen von >82 ml erwies sich als der beste Prädiktor

mit einer Spezifität von 98%, die Sensitivität lag allerdings nur bei 52%. Erklärt wurde dies vor allem mit dem frühen Zeitpunkt der Bildgebung nach Symptombeginn. Auch ein nachgewiesener kombinierter MCA- und ICA-Verschluss eignet sich in Ergänzung zum DWI-Volumen für die Prädiktion, der kollaterale Blutfluss sei dadurch besonders eingeschränkt (6). In den folgenden Jahren wurde das Kollektiv mehrfach retrospektiv nachuntersucht, durch eine Kombination von einem DWI-Volumen ≥ 78 ml und einem NIHSS ≥ 22 Punkte konnte die Sensitivität auf 79% gesteigert werden (72). Basierend auf denselben Gedanken wie bei Minnerup et al. testete man außerdem den Einfluss von Hirnatrophie auf die Entwicklung eines MMI. Als Surrogat-Marker verwendete man den minimalen Abstand des Caudatuskopfes der nicht betroffenen Hemisphäre zur Mittellinie auf Höhe des Foramen monroi. Die Ergänzung dieser Messung zum DWI-Volumen steigerte die Sensitivität auf 67% bei einer Spezifität von 99%.

Ebenfalls auf Hirnatrophie bei älteren Patienten konzentriert sich eine weitere Studie von Goto et al., in der aus den gemessenen absoluten DWI-Infarkt volumina sowie dem jeweilige Gesamtvolumen des Gehirns in der NECT ein Quotient gebildet wurde. Wie erwartet zeigte sich, dass ältere Patienten im Durchschnitt kleinere Hirnvolumina aufweisen, während die MMI-Patienten signifikant größere absolute DWI-Volumina und höhere DWI-Läsion-Hirnvolumen-Quotienten hatten. Die Sensitivität lag bei 85% für ein DWI-Volumen > 102 ml und bei 86% für einen Quotienten $> 7,8\%$, die Spezifitäten lagen bei 91% beziehungsweise 87%. Neben der zuvor bereits erwähnten Problematik für das optimale Zeitfenster der Bildgebung stellte sich somit die Frage nach der Altersabhängigkeit absoluter Grenzwerte. Die Autoren sahen einen Vorteil bei den relativen im Vergleich zu den absoluten Prädiktoren (73).

Um der komplexen Pathophysiologie des MMI besser zu entsprechen, testeten Shimoyama et al. 2014 einen semiquantitativen Score aus mehreren unabhängigen radiologischen und klinischen Variablen. Der DASH-Score umfasst eine Kombination aus ASPECTS ≤ 3 , erhoben in der DWI-Map, eine Beteiligung des arteriellen Stromgebietes der Arteria cerebri anterior (ACA), dem Susceptibility vessel sign (ein hypointenses Signal im M1-Abschnitt der

MCA in der T2w-Gradienten-Echo-Sequenz) sowie einem Blutzucker-Wert von ≥ 145 mg/dl (**Hyperglykämie**). Für die Erfüllung jedes Kriteriums wird je ein Punkt vergeben. Die Autoren empfehlen einen Grenzwert von 3 Punkten, die Wahrscheinlichkeit für einen MMI könne dann auf 94,7% geschätzt werden. Der Score fasse verschiedene Aspekte zusammen, die für die Entstehung eines MMI wesentlich seien: Zum einen sei der DWI-ASPECTS ein Surrogatmarker für das Infarktvolumen, die Involvierung des ACA-Territoriums ein Zeichen von mangelndem kollateralem Blutfluss und das Susceptibility vessel sign bilde eine fehlende Rekanalisierung ab. Die Hyperglykämie verursache außerdem oxidativen Stress und erhöhe die Aktivität von Matrixmetalloproteasen, was insgesamt zu einer verstärkten Ödembildung führe (74).

Neben DWI- und Perfusionssequenzen rückt zunehmend auch die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) der MRT in den Vordergrund, die sich besonders zur Darstellung von desoxygeniertem Blut eignet. Eine hohe Sauerstoffextraktion könnte für ein Perfusionsdefizit von großem Ausmaß sprechen und sich entsprechend darstellen lassen. Erste Analysen ergaben in der Tat einen Zusammenhang zwischen hypointensen Gebieten in der SWI und einer erhöhten Mortalität (75).

Nuklearmedizinische Verfahren und weitere Prädiktoren

Während es sich bei CT und MRT in der Schlaganfall-Diagnostik um eher konventionelle Verfahren handelt, wurden für die Prädiktion des MMI auch seltener verwendete Methoden getestet. Maßgeblich zur Aufklärung der Pathophysiologie haben dabei vor allem nuklearmedizinische Verfahren wie die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beigetragen, die durch radioaktiv markierte Substanzen Rückschlüsse auf den Hirnmetabolismus zulassen (76). So konnte mittels PET gezeigt werden, dass nicht nur die absolute Größe des Infarktvolumens für die Entstehung eines MMI wesentlich ist, sondern das Ausmaß der Areale mit schwerster Hypoperfusion (7) und somit das Ausmaß des irreversibel geschädigten Gewebes (76, 77). Diese Erkenntnis deckt sich

mit den Ergebnissen der CT- und MRT-Studien, die einen fehlenden Blutfluss über Kollateralen oder die Beteiligung weiterer arterieller Stromgebiete als Risikofaktor identifizieren und unterstreicht den Wert der Perfusionsbildgebung. In der klinischen Routine sind diese Verfahren bislang allerdings wenig praktikabel (76).

Zudem gab es immer wieder Versuche, die Diagnose des MMI mit Hilfe von klinischen oder laborchemischen Parametern zu stellen. Zwar konnte gezeigt werden, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Molekülen wie Substanz-P oder Malondialdehyd mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (78, 79) und dass Biomarker für Exzitotoxizität und inflammatorische Reaktionen wie Glutamat, GABA, IL-6, TNF- α , Ferritin und ICAM-1 eine neurologische Verschlechterung des Patienten anzeigen können (30, 79), allerdings sind sie einerseits durch Komorbiditäten verfälschbar und zeigen andererseits häufig erst dann ein positives Testergebnis, wenn das Zeitfenster für aggressive Therapien bereits abgelaufen ist (76, 78). Das gleiche gilt für invasive Messungen des zerebralen Perfusions- und Sauerstoffpartialdrucks, die Aufschluss über eine gestörte Autoregulation geben sollen (39) sowie eine Verminderung von Animosäuren im Peri-Infarktgewebe als Zeichen eines vasogenen Ödems (32). Auch Proteine, die eine schwere Störung der Blut-Hirn-Schranke nachweisen sollen, konnten sich bislang nicht etablieren (30, 33).

Weitere klinische Befunde, beispielsweise Hypertonie, Hyperglykämie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Übelkeit oder Leukozytose, liefern inkonklusive Ergebnisse. In einigen Studien konnte eine Korrelation mit dem MMI nachgewiesen werden (32, 59, 74, 75, 78, 80), in anderen wiederum nicht. Ein Selektionsfehler in den betroffenen Studien ist daher nicht auszuschließen. Langsame Delta-Wellen in der Elektroenzephalographie sollen einen MMI zwar voraussagen (81), sind bei intensivpflichtigen Schlaganfall-Patienten aber häufig nicht zu interpretieren, da sie zu viele Artefakte aufweisen (3). Lediglich für ein jüngeres Alter der Patienten (5, 6, 15, 25, 82) und einen höheren NIHSS (5, 6, 9, 10, 12, 25, 60, 83) findet sich wiederholt Evidenz, wobei anzunehmen ist, dass sowohl Alter als auch NIHSS lediglich ein statistisches Abbild der zugrunde liegende Pathomechanismen darstellen, genauer der Hirnatrophie als

Volumenreserve (11, 12) beziehungsweise der Schwere der Perfusionsstörung (25, 83), was wiederum ihre Präzision als Prädiktoren einschränkt.

CT-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme

Bereits 1997 wurde beschrieben, dass ischämische Hirnläsionen im akuten oder subakuten Schlaganfall bedingt durch das einströmende Ödem in der NECT hypodens imponieren. Eine solche Minderung der Röntgendichte ist visuell ab einer Wasseraufnahme von 1,5 bis 2% erkennbar, was einer Dichteminderung um ca. 4 HU entspricht (57). 2018 zeigten Brooks et al. allerdings, dass relative Dichteänderungen besser mit der Netto-Wasseraufnahme (NWU) korrelieren und eine valide Quantifizierung des ischämischen Ödems erlauben (13, 84).

Theoretische Grundlagen

Per Definition ist die CT-Dichte eines jeden Gewebes, die in Hounsfield-Units (HU) gemessen wird, kalibriert nach dem Absorptionskoeffizient für ionisierende Strahlung von Wasser (85). Die CT-Dichte des Hirngewebes vor dem Schlaganfall D_{normal} wird daher bestimmt durch seinen Absorptionskoeffizienten μ_{normal} und dem Absorptionskoeffizienten von Wasser μ_{Wasser} (84):

$$\text{Gleichung 2: } D_{normal} = \frac{(\mu_{normal} - \mu_{Wasser})}{\mu_{Wasser}}$$

Nach dem Schlaganfall nimmt das ischämische Hirngewebe Wasser mit dem Volumen V_{Wasser} in Form des Ödems auf, wodurch sich seine CT-Dichte zu $\mu_{ischämisch}$ verringert (57). Das neue Läsionsvolumen $V_{ischämisch}$ ergibt sich aus der Addition des Volumens des vormals gesunden Gewebes und V_{Wasser} , der Anteil der Netto-Wasseraufnahme %w folgt aus Gleichung 2 (84).

$$\text{Gleichung 3: } \%w = \frac{\Delta V_{Wasser}}{V_{ischämisch}} \text{ (x100 für einen prozentualen Anteil)}$$

In der infarzierenden Läsion repräsentiert %w den Anteil der Netto-Wasseraufnahme, während demzufolge $1 - \%w$ Ausdruck des verbleibenden Hirngewebes ist. Der Absorptionskoeffizient der Läsion setzt sich daher aus dem Absorptionskoeffizienten des gesunden Gewebes und dem

Absorptionskoeffizienten von Wasser zusammen und kann daher ausgedrückt werden durch:

$$\text{Gleichung 4: } \mu_{\text{ischämisch}} = \%W * \mu_{\text{Wasser}} + (1 - \%W) * \mu_{\text{normal}} \quad (84)$$

Entsprechend zu Gleichung 2 kann auch die Dichte $D_{\text{ischämisch}}$ der Läsion berechnet werden (84):

$$\text{Gleichung 5: } D_{\text{ischämisch}} = \frac{(\mu_{\text{ischämisch}} - \mu_{\text{Wasser}})}{\mu_{\text{Wasser}}}$$

Setzt man nun Gleichung 4 in Gleichung 5 ein, so erhält man:

$$\begin{aligned} \text{Gleichung 6: } D_{\text{ischämisch}} &= \frac{(\%W * \mu_{\text{Wasser}} + (1 - \%W) * \mu_{\text{normal}}) - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} = \\ &= \frac{\mu_{\text{normal}} - \mu_{\text{normal}} * \%W - \mu_{\text{Wasser}} + \mu_{\text{Wasser}} * \%W}{\mu_{\text{Wasser}}} = \\ &= \frac{\mu_{\text{normal}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} * (1 - \%W) = (1 - \%W) * D_{\text{normal}} \end{aligned}$$

Stellt man diese Gleichung nach $\%W$ um, ergibt sich:

$$\text{Gleichung 7: } \%W = 1 - \frac{D_{\text{ischämisch}}}{D_{\text{normal}}} \quad (13, 84).$$

Die prozentuale Netto-Wasseraufnahme im ischämischen Schlaganfall kann somit anhand von Gleichung 7 berechnet werden.

Bisherige Anwendungsgebiete

Auch in anderen Gebieten der Schlaganfall-Forschung kam die NWU-Quantifizierung bereits zum Einsatz. Da die CT-Dichte ischämischer Infarkte über die Zeit progressiv abnimmt, während der Wasseranteil ansteigt, verwendeten sie Minnerup et al. um in einer multizentrischen Studie einen Grenzwert der prozentualen Wasseraufnahme zu ermitteln, der zwischen

Patienten innerhalb und außerhalb des Thrombolyse-Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn unterscheidet. Hierfür untersuchten sie 178 Patienten und ermittelten einen Cut-off-Wert von 11,5 %. Die erzielten hohen prädiktiven Werten erklärten die Autoren vor allem mit der Tatsache, dass eine Wasseraufnahme von >10% ein Surrogatmarker für irreversibel geschädigtes Gewebe sei, während aus pathophysiologischer Sicht eine Thrombolyse nur bei potentielle rettbarern Hirngewebe sinnvoll und das Zeitfenster entsprechend ausgelegt sei (84).

Des Weiteren wurde die NWU-Quantifizierung auch für die Vorhersage des finalen Infarkt volumens nach 24 bis 36 Stunden genutzt, ein häufig in Studien verwendeter primärer Endpunkt. Die Analysen zeigten, dass das Infarkt volumen zu diesem Zeitpunkt in der NECT durch den Anteil des ischämischen Ödems signifikant überschätzt wird und lieferten Hinweise, dass eine erfolgreiche Rekanalisation der okkludierten Arterie die Ödembildung verringern kann (86).

Ziel der Studie

Wir stellten die Hypothese auf, dass sich die NWU-Quantifizierung im Verhältnis zur Zeit zur Vorhersage des malignen Mediainfarktes eignet, da sie in der Lage ist, das ischämischen Ödem als entscheidenden Ausgangspunkt der Kausalkette in der Evolution dieses fatalen Krankheitsbildes quantitativ zu erfassen. Zu diesem Zweck sollte ein Modell entwickelt werden, dass den Zusammenhang von Wasseraufnahme und Zeit im malignen Mediainfarkt möglichst genau erfasst. Die Korrektheit und die Präzision dieses neuen Prädiktors sollte anhand einer klinischen Studie validiert und gleichzeitig mit bisherigen Biomarkern verglichen werden. Weitere Ziele waren außerdem die Evaluierung geeigneter Grenzwerte zur Sicherstellung einer optimalen Vorhersagekraft sowie die Erfassung und der Ausschluss potentieller Störfaktoren durch eine multivariate Analyse.

Material und Methoden

Nachdem die Hypothese aufgestellt worden war, dass sich die NWU-Quantifizierung zur Vorhersage eines malignen Mediainfarkts eignen könnte, galt es theoretischen Überlegungen zu entwickeln, die eine möglichst exakte Vorhersage des MMI ermöglichen und sie in vivo mittels einer klinischen Studie zu testen.

Theoretischer Hintergrund der Netto-Wasseraufnahme

Im Verlauf eines ischämischen Schlaganfalls kommt es in dem betroffenen Hirngewebe zum Verlust der Volumen- und Elektrolythomöostase (14). Während sich im Zuge des zytotoxischen Ödems der absolute Wassergehalt des Gehirns noch nicht verändert, kommt es durch das später entstehende vasogene Ödem zu einer Steigerung des Wassergehaltes, bedingt durch das Versagen endothelialer Tight-Junctions und dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (29, 33). Dieses Phänomen tritt jedoch bei jedem Schlaganfall auf und ist nicht spezifisch für die Entstehung eines malignen Mediainfarkts. Die beschriebene Pathophysiologie legt aber nahe, dass es sich beim MMI um eine besonders schnelle und aggressive Ödemformation handelt. Um einen MMI von einem weniger bedrohlichen Schlaganfall zu unterscheiden, sollte daher das verwendete Modell, auf dem der Prädiktor beruht, das biologische Geschehen möglichst exakt nachbilden. Zu diesem Zweck testeten wir 3 verschiedene Modelle:

Zunächst bestimmten wir den prozentualen Wasseranteil im Infarktgebiet. Geht man davon aus, dass bei der Entwicklung eines malignen Mediainfarkts das Wasser schneller in das infarzierte Gewebe strömt, müsste ein Patient, der einen MMI entwickelt, einen höheren Wasseranteil aufweisen, als ein Patient, der unauffällig bleibt, vorausgesetzt die Bildgebung findet zum gleichen Zeitpunkt nach Symptombeginn statt. Dieses Verfahren bildet allerdings nur einen Zeitpunkt in der komplexen Evolution eines Schlaganfalls ab.

Um die bisherige Entwicklung und somit auch den zukünftigen Verlauf besser abschätzen zu können, erschien es deshalb wesentlich, die Zeit als Komponente mit einzubeziehen, um MMI- und nicht-MMI-Infarkte unabhängig vom Zeitpunkt der Bildgebung vergleichbar zu machen. Nimmt man an, dass die Wasseraufnahme vom Symptombeginn bis zur Entstehung eines malignen Mediainfarktes kontinuierlich verläuft, kann man dieses Verhältnis in einer linearen Funktion abbilden. Daher dokumentierten wir die Zeitpunkte der Bildgebung sowie des Symptombeginns, um die prozentuale Wasseraufnahme pro Zeiteinheit zu berechnen.

Bei der Formation eines Hirnödems folgt das Wasser dem osmotischen Konzentrationsgradienten der Elektrolyte, deren konstante Verteilung als Folge der Ischämie nicht mehr durch ATP-abhängige Transmembranpumpen aufrechterhalten wird (14). Nach dem ersten Fick'schen Diffusionsgesetz ist die pro Zeiteinheit diffundierte Stoffmenge proportional zur Konzentrationsdifferenz (87), somit ist die Konzentrationsdifferenz der Elektrolyte wesentlich für die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme. Diese Konzentrationsdifferenz sinkt allerdings mit jedem aufgenommenen Wassermolekül und mit ihr die Diffusionsgeschwindigkeit. Während die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme zu Beginn demnach hoch ist, sinkt sie über die Zeit immer stärker ab, was einen exponentiellen Abfall der Wasseraufnahme über die Zeit zur Folge hat oder im Umkehrschluss einen starken Anstieg des prozentualen Wasseranteils zu Beginn, der asymptotisch abflacht. Studien belegen diesen asymptotischen Verlauf (84, 88) mit einem prozentualen Wasseranteil von 20% an dem Gesamtvolumen der Läsion 6 Stunden nach dem Schlaganfall und einer weiteren Steigerung auf 30% innerhalb der folgenden 18 Stunden (88). Aus diesen Überlegungen gelangten wir zu der Theorie, dass eine logarithmische Funktion von prozentualem Wassergehalt in Abhängigkeit zur Zeit als Umkehrfunktion der Exponentialfunktion die exponentiell abfallende Diffusionsgeschwindigkeit beziehungsweise Wasseraufnahme (in diesem Falle die Steigung der Funktion) am besten darstellt und somit den biologischen Verhältnissen am nächsten kommt.

Konzept der Studie

Da es bislang keine einheitliche Definition des malignen Mediainfarktes gibt, war es zu Beginn zunächst notwendig das Krankheitsbild und damit den Endpunkt der Studie festzulegen. Die Studienlage ist diesbezüglich recht inkonsistent und reicht von einem GCS <9 bei Aufnahme (78) bis hin zum Tod innerhalb von 7 Tagen (60).

Aufgrund des schnellen und fatalen Verlaufs eines malignen Mediainfarkts sowie der (zeitlich) begrenzten Therapiemöglichkeiten sollte ein optimaler Prädiktor die Diagnose zum frühestmöglichen Zeitpunkt erlauben.

Radiologische Parameter kommen daher nur in Betracht, wenn sie sich aus der initialen Bildgebung ableiten lassen. Folglich überprüften wir die Hypothese anhand der bei Aufnahme der Patienten angefertigten CT-Daten. Zur Beurteilung des Verlaufs wurden Follow-up-CT-Bilder herangezogen und analysiert.

Ein neuer Prädiktor ist zudem wenig nützlich, wenn er sich nicht als besser erweist als bereits bekannte Prädiktoren. Besser bedeutet in diesem Fall vor allem exakter in der Diskriminierung von Patienten mit MMI, denen eine lebensbedrohliche Erkrankung droht und Patienten ohne MMI, die sich in Falle einer Fehleinschätzung einer extrem invasiven Therapie unterziehen würden, ohne dass diese notwendig gewesen wäre. Aus diesem Grund sollten weitere, aus der Literatur bekannte Biomarker erhoben und ausgewertet werden, um einen Vergleich mit der NWU-Quantifizierung zu ermöglichen. Dazu zählten zum Beispiel Alter, NIHSS und initiales Infarktvolume.

Während zudem die natürliche Pathophysiologie des malignen Mediainfarktes grundlegend bekannt ist, so weiß man doch recht wenig über den Einfluss verschiedener moderner Therapieverfahren wie Lyse oder mechanischer Thrombektomie auf den Verlauf gefährdeter Patienten. Um mögliche Störfaktoren auszuschließen wurden daher auch Therapie und etwaige Rekanalisierungserfolge anhand des Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Scores dokumentiert und zwischen der MMI- und nicht-MMI-Patientengruppe verglichen.

Patienten

Insgesamt sollten 150 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, hierzu wurden die im Zeitraum von Januar 2014 bis Juni 2016 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgenommen Patienten mit der Diagnose Schlaganfall auf ihre Eignung untersucht. Die anonymisierten Datensätze wurden retrospektiv aus der Schlaganfall-Datenbank des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf akquiriert. Die Vorgaben der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurden eingehalten.

Folgende Inklusionskriterien wurden a priori angewendet:

- Akuter ischämischer Schlaganfall mit nachgewiesenem proximalem Verschluss der Arteria cerebri media und/oder Carotis-T-Verschluss, nachgewiesen in der CTA
- Multimodale CT innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn (NECT, CTA, gegebenenfalls CTP)
- Früh erkennbares Infarktareal bei Aufnahme, definiert als Hypodensität in der NECT und/oder als Verminderung des zerebralen Blutvolumens in der CTP
- Vorhandene Follow-up-CT, 24 bis 48 Stunden nach Symptombeginn
- Bekannter Symptombeginn und NIHSS-Score
- Keine hämorrhagische Imbibierung oder Kontrastmittel-Paravasate in der NECT
- Keine weiteren vaskuläre Territorien betroffen
- Keine vorbestehenden Infarktläsionen im betroffenen Media-Gebiet

Die Bilddaten wurden aufgerufen und visuell evaluiert, die Inklusionskriterien wurden mit dem Ziel angewendet die Netto-Wasser-Aufnahme und das Infarktvolumen so exakt wie möglich bestimmen zu können, ohne eventuell störende anderweitige Hypo- oder Hyperdensitäten. Bei unvollständigen Bild- oder demographischen und klinischen Daten erfolgte ein Ausschluss, sowie bei technischen Problemen oder Bildartefakten.

Als Basisinformationen wurden folgende Daten erhoben und gegebenenfalls aus der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ergänzt:

- Alter
- Geschlecht
- Zeitpunkte des Symptombeginns, der Bildgebung und der Follow-up-CT
- NIHSS-Score bei Aufnahme
- Behandlung mit intravenöser Lyse oder mechanischer Thrombektomie
- TICl-Score bei Behandlung mit mechanischer Thrombektomie
- Vorhandensein eines malignen Mediainfarktes
- Follow-up-Infarktvolumen

Als maligner Mediainfarkt wurde ein raumfordernder Schlaganfall definiert, bei dem in der Follow-up-CT mehr als die Hälfte des Versorgungsgebiets der A. cerebri media betroffen war, was in unmittelbarer Folge zur Herniation mit notwendiger dekompensiver Hemikraniotomie und/oder zum Tod aus neurologischer Ursache führte.

Bildgebungsprotokoll

Alle Patienten erhielten eine umfassende multimodale CT-Bildgebung innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn. Das Bildgebungsprotokoll mit NECT, CTA und gegebenenfalls einer CTP erfolgte in identischer Reihenfolge. Es wurde ein dual slice iCT 256™ Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet.

- NECT: 120 kV, 280-340 mA, 5,0 mm Schichtrekonstruktion, 1,0 mm Inkrement, 0,6 Kollimator, Pitch 0,8, H20f soft kernel
- CTA: 120 kV, 175-300 mAs, 1,0 mm Schichtrekonstruktion, 5 mm MIP Rekostruktion mit 1 mm Inkrement, 0,6 Kollimator, Pitch 0,8, H20f soft kernel, Injektion von 80 ml Kontrastmittel mit 370 mg Iod/ml mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s, gefolgt von einem Bolus NaCl-Lösung (50 ml) und anschließendem Start des Scans nach ca. 6

Sekunden (Das Kontrastmittel befindet sich zu diesem Zeitpunkt in etwa auf Höhe der Aorta ascendens.)

- CTP: 80 kV, 200-250 mA, 5,0 mm Schichtkonstruktion (max. 10,0 mm), slice sampling rate 1,50 s (min. 1,33 s), Scandauer 45 s (max. 60 s), biphasische Injektion von 40 ml iodhaltigem Kontrastmittel mit 350 mg Iod/ml (max. 400 mg/ml) injiziert mit mindestens 4 ml/s (max. 6 ml/s) und anschließendem Bolus von 40 ml NaCl-Lösung.

In den Jahren 2015 und 2016 erhielten Patienten mit akutem Schlaganfall standardmäßig eine CTP, sofern keine Kontraindikationen (wie zum Beispiel eine Niereninsuffizienz oder Hyperthyreose) vorlagen. Bei Bewegungsartefakten oder sonstigen störenden technischen Problemen wurden die Datensätze ausgeschlossen.

Bildbearbeitung

Sämtliche CT-Bilddaten wurden anonymisiert in einem zentralen Labor und verblindet im Bezug auf weitere klinische Informationen analysiert. Während der Untersuchung war lediglich der Aufnahmezeitpunkt bekannt, der spätere Verlauf des Schlaganfalls hingegen nicht. Nachdem festgestellt wurde, ob die Daten In- und Exklusionskriterien erfüllen, wurden sie vom DICOM- in das hdr-Format transferiert und mit der Software Analyze 11.0 (Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester, MN) weiter verarbeitet. Für eine optimale visuelle Erkennung des hypodensen Infarktareals wurde eine Fensterung von zwischen 10-20 und 70-80 HU gewählt.

Densitometrie und Volumetrie

Zur Bestimmung der Netto-Wasser-Aufnahme war es notwendig, die Dichte und das Volumen des ischämischen Infarktareals sowie die Dichte von vergleichbarem, gesundem Hirngewebe zu ermitteln. Dies geschah mit Hilfe eines standardisierten Verfahrens:

Da das ischämische Gewebe mehr Wasser enthält als das gesunde, stellt es sich in der NECT hypodens dar. Aus diesem Grund wurde zunächst das visuell abgrenzbare Infarktareal mittels Analyze 11.0 semiautomatisch oder manuell in allen CT-Schichten segmentiert, mit dem Ziel eine ROI zu erzeugen, die die komplette hypodense Läsion erfasst.

Für den Fall, dass in der initialen NECT (noch) kein demarkiertes Infarktareal sichtbar war, wurde die CTP zur Hilfe genommen: Es wurde simultan die NECT sowie die entsprechende CBV-Map mit einer Fensterung von 0 bis 6 ml/100 ml betrachtet, wobei stark CBV-verminderte Areale als Äquivalent zum frühen Infarktkern gesehen wurden. Die auf diese Weise ermittelten Infarktareale wiesen in etwa Perfusionswerte von 0 bis 1,5 (1,2) ml/100 ml auf. Sie lieferten Hinweise auf eventuell vorhandene, sehr dezente Veränderungen in der NECT und wurden ansonsten manuell als ROI auf die NECT übertragen, um eine Volu- und Densitometrie zu ermöglichen. Die CTP wurde (wenn vorhanden) außerdem verwendet, um die visuell ermittelten früh demarkierten Infarktareale zu überprüfen und zu spezifizieren.

Da die Dichte des betroffenen Hirngewebes vor dem Schlaganfall nicht unmittelbar ermittelt werden kann, wurde im Anschluss die entstandene ROI anhand der Mittellinie auf die kontralaterale, gesunde Hemisphäre gespiegelt, damit die durchschnittliche Dichte des nicht-ischämischen Gewebes (D_0) berechnet werden konnte, wobei anatomische Adjustierungen vorgenommen wurden, um zum Beispiel Sulci aus der ROI zu entfernen. Abbildung 10 visualisiert das beschriebene Verfahren.

In die Messung wurden nur Voxel mit einer Dichte zwischen 20 und 80 HU mit einbezogen, um Komponenten wie beispielsweise Liquor cerebrospinalis (mit einer Dichte <20 HU), Kalzifizierungen oder ossäre Strukturen aus den Messungen auszuschließen.

Nachdem sämtliche Segmentationsschritte abgeschlossen waren, wurden mit Hilfe von Analyze 11.0 das Volumen des Infarktareals (V) sowie die durchschnittliche Dichte des Infarktareals (D_1) und des gesunden Referenzgewebes (D_0) ermittelt. Zur Berechnung des prozentualen

Wassergehalts (%w) wurden die dokumentierten Werte in Gleichung 8 eingesetzt.

$$\text{Gleichung 8: } \%w = \left(1 - \frac{D1}{D0}\right) * 100$$

Um die Netto-Wasseraufnahme pro Zeit (NWU/Zeit) zu bestimmen, wurde zunächst die Differenz (Δt) zwischen Symptombeginn und dem Zeitpunkt der initialen Bildgebung berechnet und der prozentuale Wassergehalt %w im Anschluss entsprechend Gleichung 9 durch Δt dividiert.

$$\text{Gleichung 9: } NWU/Zeit = \frac{\%w}{\Delta t}$$

Das Follow-up-Infarktvolumen wurde äquivalent zum initialen Infarktvolumen eruiert.

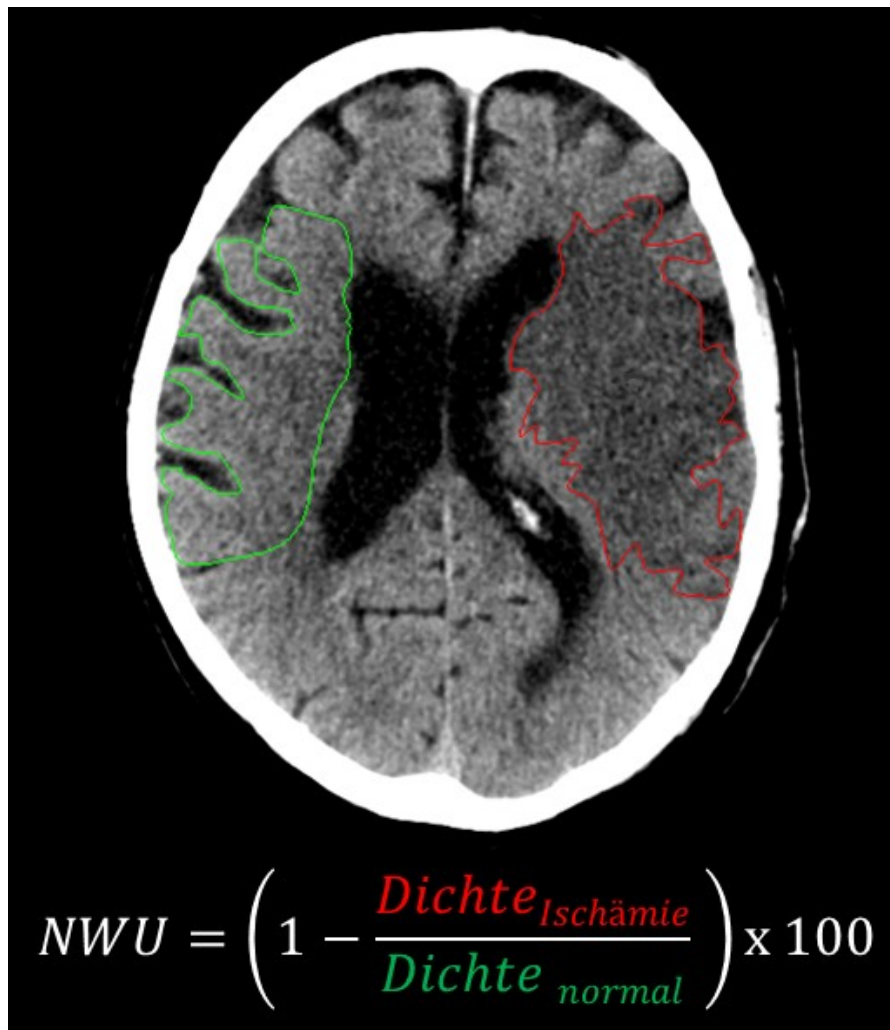


Abbildung 10: Berechnung der Netto-Wasseraufnahme (NWU), beispielhaft in einer Schicht. Das Infarktareal (rot umrandet) sowie ein korrespondierendes Areal auf der kontralateralen Seite (grün umrandet) wurden segmentiert. Das Verfahren wurde in sämtlichen Schichten auf die gleiche Weise wiederholt, bis das komplette Infarktareal erfasst war. Im Anschluss konnte die prozentuale Wasseraufnahme mittels der aufgeführten Formel und außerdem das Infarktvolumen berechnet werden.

Statistik

Die demographischen und klinischen Daten wurden für Patienten mit MMI und ohne MMI dichotomisiert, anschließend wurden die beiden Gruppen auf Unterschiede in Bezug auf die Netto-Wasseraufnahme und die außerdem erhobenen Daten untersucht. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Diskrete oder stetige Parameter wurden mit dem Student's t-Test untersucht, wenn sie normalverteilt und mit dem Mann-Whitney-U-Test, wenn sie nicht normal verteilt waren. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Für kategoriale Variablen wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Als Bestätigung der statistischen Signifikanz wurden p-Werte $<0,05$ angesehen.

Ziel der Studie war es unter anderem, die NWU-Quantifizierung als Prädiktor des malignen Mediainfarkts gegen andere bekannte Prädiktoren zu testen. Hierfür wurden die Parameter der NWU-Quantifizierung mit den folgenden klinischen und radiologischen Biomarkern verglichen:

- Alter
- NIHSS bei Aufnahme
- initiales Infarktvolumen
- Ausmaß der therapeutisch erzielten Gefäßrekanalisation, gemessen am Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Score

Geschlecht und TICI-Score wurden als kategoriale Variablen erfasst, wobei ein TICI-Score ≥ 2 als erfolgreiche Rekanalisation gewertet und mit 1 kodiert wurde, niedrigere Scores mit 0. NIHSS und Alter wurden als diskrete Variablen ausgewertet, während das initiale Infarktvolumen sowie die Parameter der NWU-Quantifizierung als stetige Variable analysiert wurde. Die Daten wurden zur Übersicht als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Mediane \pm Interquartil-Range angegeben.

Zum Vergleich der Vorhersagekraft der NWU-Quantifizierung mit den alternativen Prädiktoren wurden Sensitivität und 1 - Spezifität in Form einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) aufgetragen und die entsprechende Area Under the Curve (AUC) als Integral berechnet. Die

Bestimmung geeigneter Cut-off-Werte erfolgte mittels des Youden-Index (J), berechnet mit Gleichung 10:

$$\text{Gleichung 10: } J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Bei diskreten Variablen wie Alter oder NIHSS sind außerdem nur ganzzahlige Ergebnisse für die tatsächliche Anwendung als Prädiktor geeignet. Für den Fall, dass die ROC-Kurven-Analyse einen nicht ganzzahligen Cut-off-Wert hervorbringt, wurden die angrenzenden ganzzahligen Ergebnisse mittels Kreuztabellen untersucht, um zu bestimmen, welcher Wert den höheren Youden-Index erzielt und sich damit besser als Prädiktor eignet. Gleiches galt für den dichotomisierten TICl-Score.

Um der komplexen Dynamik der Ödembildung im Verlauf eines Schlaganfalls gerecht zu werden, wurde nicht nur der prozentuale Wassergehalt des Gewebes in die Analysen mit einbezogen sondern außerdem die Netto-Wasseraufnahme pro Zeit. Bei der bereits erläuterten Berechnung von NWU/Zeit handelt es sich um eine lineare Beschreibung, die von einem Zusammenhang im Sinne von Gleichung 11 ausgeht.

$$\text{Gleichung 11: } \%w = b * \Delta t$$

Es wird daher zugrunde gelegt, dass der prozentuale Wassergehalt konstant über die Zeit ansteigt. Da es allerdings wahrscheinlicher ist, dass es sich um einen nicht-linearen Zusammenhang mit einem schnellen Wassereinstrom zu Beginn und einem langsamen Abfall der Wasseraufnahme handelt, wenn sich das System in Richtung eines Equilibriums bewegt, testeten wir zusätzlich einen nicht-linearen Zusammenhang von Wasseraufnahme und Zeit, als Regression dargestellt durch Gleichung 12 mit ln als natürlichen Logarithmus.

$$\text{Gleichung 12: } \%w = b * \ln(\Delta t + 1).$$

Der Term „+1“ stellt dabei sicher, dass die entstandene Funktion auch zum Zeitpunkt null, also ab Symptombeginn, bereits definiert ist und eine Ursprungsgerade entsteht.

Zur Eruiierung multivariater Zusammenhänge zwischen der Netto-Wasseraufnahme und den weiteren potentiellen Einflussfaktoren wurde die logistische Regressionsanalyse als geeignetes Testverfahren für Relationen zwischen einer abhängigen binären Variable (MMI vs. kein MMI) und mehreren unabhängigen Variablen verwendet. Um eine realistische Odds Ratio bei einem Anstieg der Variable um eine Einheit zu erhalten, wurde die Netto-Wasseraufnahme in Prozent anstelle einer Dezimalzahl angegeben.

Die statistische Analyse und Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen SPSS (Version 24, Armonk, New York, USA) und MedCalc (Version 12.7; Ostend, Belgien), sowie mit Unterstützung der Mitarbeiter des Institutes für Medizinischen Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Von 264 ermittelten Patienten in unserer Datenbank erfüllten 153 die Inklusionskriterien, von denen 2 im Nachhinein ausgeschlossen wurden, da Informationen zur Therapie fehlten. Bei 7 Patienten konnte das finale Infarktvolumen nicht erhoben werden, es handelte sich bei ihnen nicht um maligne Mediainfarkte. Tabelle 7 im Anhang zeigt die erhobenen radiologischen Daten, während die erhobenen klinischen und demographischen Parameter in Tabelle 8 im Anhang aufgeführt sind.

Die stetigen und diskreten Daten wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Für die Zeit bis zur initialen CT-Bildgebung betrug die Signifikanz 0,200, das heißt die Nullhypothese (N_0 : Die Werte sind normalverteilt.) konnte angenommen werden. Die übrigen metrischen Parameter waren nicht normal verteilt. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

Tabelle 3: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests. n steht für die Anzahl der jeweils eingegangenen Werte.

Tests auf Normalverteilung		
	n	Signifikanz
Kolmogorov-Smirnov		
Patienten-Charakteristika		
Alter	151	0,030
NIHSS bei Aufnahme	151	0,002
Zeit bis zur Bildgebung	151	0,200
Bildgebungsdaten		
Infarktvolumen bei Aufnahme	151	0,000
Netto-Wasseraufnahme	151	0,000
Netto-Wasseraufnahme pro Stunde	151	0,000
Netto-Wasseraufnahme/ $\ln(\text{Zeit}+1)$	151	0,000
Finales Infarktvolumen	144	0,000

Anschließend wurden die erhobenen Datensätze dichotomisiert in Patienten mit und ohne malignen Mediainfarkt. Für beide Gruppen wurden die Mittelwerte der demographischen, klinischen sowie radiologischen Parameter verglichen und es wurde mit den beschriebenen Signifikanztests geprüft, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Die demographischen und klinischen Charakteristika aufgeteilt nach dem späteren Verlauf der Schlaganfälle sind in Tabelle 4a aufgeführt.

Von insgesamt 151 Schlaganfall-Patienten mit A. cerebri media- und/oder Carotis-T-Infarkt erlitten 29 (19,2%) einen malignen Mediainfarkt. Die MMI-Patienten waren signifikant jünger als die Patienten ohne MMI, mit einem Durchschnittsalter von 59,4 beziehungsweise 68,8 Jahren. Bezüglich der Geschlechterverteilung gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der NIHSS betrug 16 in der Gruppe der MMI-Patienten und 15 in der Gruppe der nicht malignen Mediainfarkte, diese Differenz war jedoch nicht signifikant. Die Therapie mittels mechanischer Thrombektomie erfolgte häufiger bei Patienten ohne MMI (92,6% vs. 65,5%), im Falle einer Behandlung wurde außerdem signifikant häufiger eine gute Rekanalisierung im Sinne eines TICI-Scores von 2b oder höher erzielt. Hinsichtlich der Therapie mit intravenöser Lyse unterschieden sich die Gruppen nicht.

Die Zeit zur initialen CT-Bildgebung war mit 3,4 (kein MMI) und 3,3 Stunden (MMI) nach Symptombeginn nahezu identisch. Patienten, die später einen malignen Mediainfarkt entwickelten, hatten allerdings bereits initial ein deutlich größeres Infarktvolumen als die nicht-MMI-Patienten (64,2 ml vs. 20,0 ml). Ebenso betrug das finale Infarktvolumen in der Follow-up-CT im Mittel 54,9 ml bei Patienten ohne MMI und 175,6 ml bei Patienten mit MMI. Auch bezüglich der Netto-Wasseraufnahme gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Absolut lag sie bei der MMI-Gruppe bei 18,0% und bei 7,1% in der nicht-MMI-Gruppe, gerechnet auf die Zeit bei 5,1 beziehungsweise 2,3 Prozent pro Stunde. Betrachtet man die nicht-lineare Korrelation so ergab sich eine

Netto-Wasseraufnahme von 12,8 5/ln(h) für die MMI-Patienten und 5,0 %/ln(h) für die Patienten ohne MMI, ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Tabelle 4b zeigt die radiologischen Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 4a: Demographische und klinische Charakteristika. Verwendete Abkürzungen: n: Anzahl, SD: Standardabweichung, IQR: Interquartil-Range.

Patientencharakteristika	kein MMI	MMI	p-Wert
Demographische Daten			
Anzahl der Patienten	122 (80,8)	29 (19,2)	
Weibliches Geschlecht, n (%)	60 (49,2)	12 (41,4)	0,537
Alter, Mittelwert (SD)	68,6 (14,7)	59,41 (13,1)	0,001
Klinische Daten			
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR)	15 (12-19)	16 (15-18)	0,054
Iv-Lyse erhalten, n (%)	94 (77,0)	18 (62,1)	0,105
Mechanische Thrombektomie erhalten, n (%)	113 (92,6)	19 (65,5)	0,000
Bei erhaltener Thrombektomie: TICI \geq 2b, n (%)	79 (69,9)	6 (31,6)	0,000

Tabelle 4b: Radiologische Charakteristika. Verwendete Abkürzungen: SD: Standardabweichung

Radiologische Daten	kein MMI	MMI	p-Wert
Zeit bis zur initialen CT in h, Mittelwert (SD)	3,4 (\pm 1,7)	3,3 (\pm 1,4)	0,880
Initiales Infarktvolumen in ml, Mittelwert (SD)	20,0 (\pm 22,8)	64,2 (\pm 39,5)	<0,001
Netto-Wasseraufnahme in %, Mittelwert (SD)	7,1 (\pm 5,3)	18,0 (\pm 5,7)	<0,001
NWU/Zeit in %/h, Mittelwert (SD)	2,3 (\pm 1,6)	5,1 (\pm 2,2)	<0,001
NWU/ \ln (Zeit+1) in %/ \ln (h), Mittelwert (SD)	5,0 (\pm 3,1)	12,8 (\pm 3,4)	<0,001
Finales Infarktvolumen in ml, Mittelwert (SD)	54,9 (\pm 59,1)	175,6 (\pm 62,1)	<0,001

ROC-Kurven-Analyse

In der Analyse der ROC-Kurven erreichten die Parameter der NWU-Quantifizierung die höchsten AUC-Werte (0,926 bis 0,954), wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Modellen gering waren. Das initiale Infarktvolumen erzielte einen AUC-Wert von 0,846, gefolgt von einem TICI-Score $\leq 2b$ mit 0,72 und dem Alter der Patienten mit 0,697. Am niedrigsten war der AUC-Wert des NIHSS mit 0,615. Im Falle von Alter der Patienten und TICI-Score korrelierten niedrige Werte mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einen MMI zu entwickeln, während bei den übrigen Parametern eine Korrelation mit hohen Werten vorlag.

Für Alter, NIHSS und TICI-Score erbrachte die ROC-Kurven-Analyse mit SPSS keine ganzzahligen Ergebnisse. Der Cut-off-Wert lag für den NIHSS bei 13,5 Punkten, beim Alter bei 71,5 Jahren, beim TICI-Score bei 0,5. Daher wurden ein NIHSS von 13 und 14 sowie das Alter von 71 und 72 Jahren in Kreuztabellen untersucht (siehe Tabelle 9a bis 10b Anhang). Als Ergebnis erreichte der NIHSS >13 Punkte einen Youden-Index von 0,328 (vs. 0,272 für einen NIHSS >14 Punkte) und ein Alter <72 Jahren 0,354 im Gegensatz zu einem Alter <71 Jahren mit einem Youden-Index von 0,301. Somit wurden ein NIHSS >13 Punkte und ein Alter <72 Jahre als Cut-off-Werte gewählt. Da für den dichotomisierten TICI-Score nur zwei Ausprägungen ($0 = \text{TICI} < 2b$, $1 = \text{TICI} \geq 2b$) erfasst wurden, genügte für seine Analyse eine einzelne Kreuztabelle (siehe Tabelle 11 im Anhang).

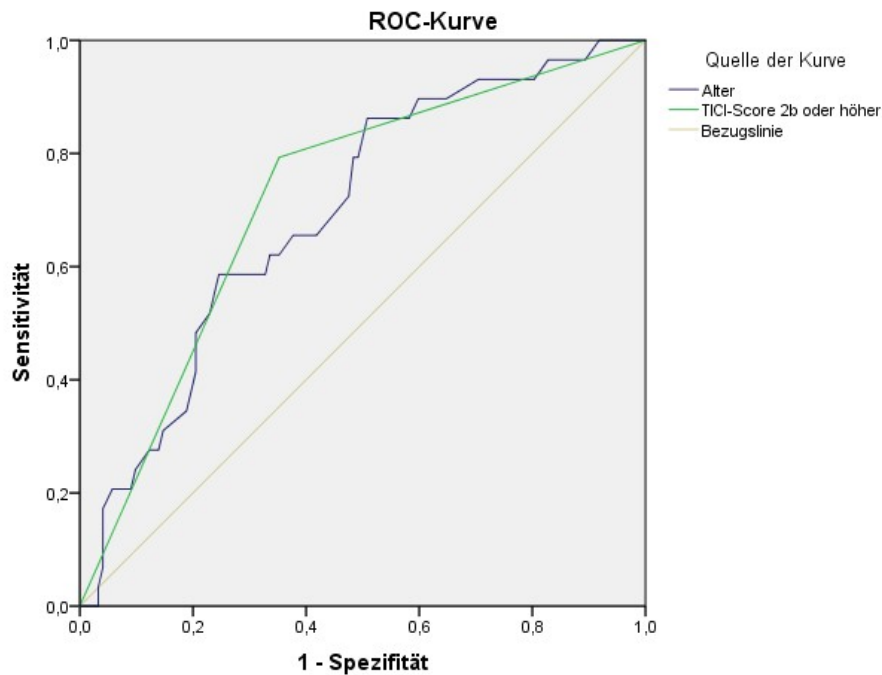
Der NIHSS erreichte mit einer Punktzahl von >13 eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 32,8%, ein Alter der Patienten <72 Jahre 86,2% und 49,2% und ein TICI-Score von weniger als 2b 79,3% sowie 64,8% Sensitivität und Spezifität. Ein initiales Infarktvolumen von $\geq 37,15$ ml klassifizierte 75,9% der MMI richtig sowie 86,9% der nicht-malignen Mediainfarkte, wenn der Wert darunter lag. Die höchsten Youden-Indizes und entsprechend hohe Vorhersage-Parameter erreichten die Modelle der Netto-Wasseraufnahme: Eine Netto-Wasseraufnahme von $\geq 3,7$ ml pro Stunde kennzeichnete 93,1% der malignen Mediainfarkte und 86,9% der nicht gefährdeten Patienten bei einem niedrigeren Wert. Eine Netto-Wasseraufnahme von $\geq 12,0\%$ sagte den MMI mit

einer Sensitivität von 89,7% sowie einer Spezifität von 89,3% voraus, während das nicht-lineare Modell einen Cut-off von $\geq 7,1\%/ln(h)$, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 81,1% erzielte.

Tabelle 5 fasst die AUC-Werte sowie die jeweiligen Cut-off-Werte und die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten zusammen. Die Abbildungen 11a und 11b zeigen die ROC-Kurven der jeweiligen Prädiktoren. Einen Überblick über die Verteilung der initialen Infarktvolumina und die Lage des ermittelten Grenzwertes verschafft Abbildung 12, während Abbildung 13 einen Eindruck über die Netto-Wasseraufnahme im Verhältnis zur Zeit seit Symptombeginn sowie die Diskrimination der drei getesteten Modelle vermittelt.

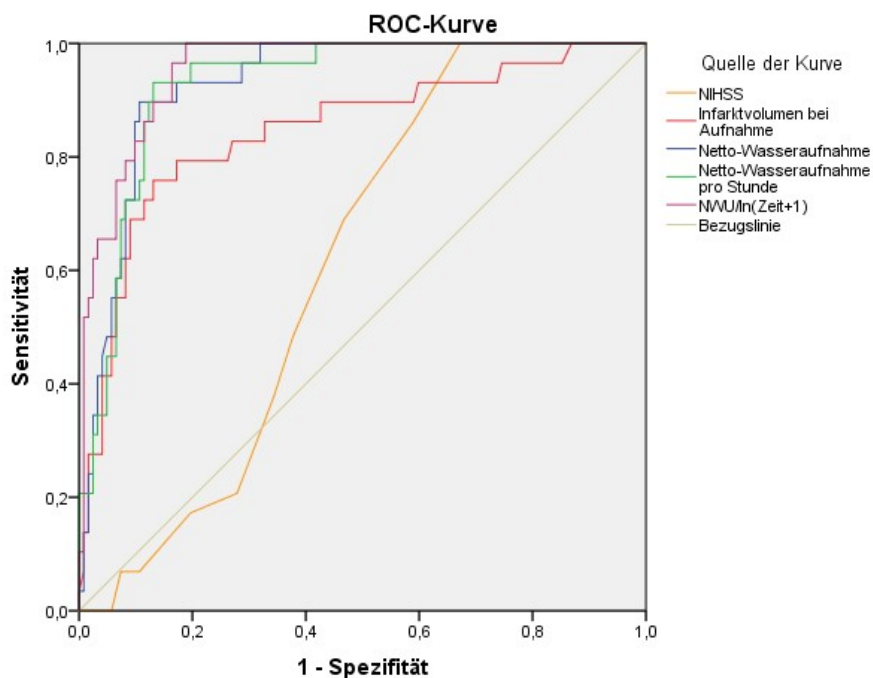
Tabelle 5: Optimale Cut-off-Werte nach Youden-Index, Sensitivitäten und Spezifitäten aufsteigend geordnet nach AUC-Werten. Verwendete Abkürzungen: AUC: Area under the Curve, SE: Standardfehler.

Daten der ROC-Kurven	AUC (\pm SE)	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
NIHSS in Punkten	0,615 (\pm 0,046)	>13	1	0,328	0,328
Alter in Jahren	0,697 (\pm 0,051)	<72	0,862	0,492	0,354
TICI-Score	0,720 (\pm 0,051)	<TICI 2b	0,793	0,648	0,441
Initiales Infarktvolumen in ml	0,846 (\pm 0,044)	$\geq 37,15$	0,759	0,869	0,628
Netto-Wasseraufnahme/ Zeit in %/h	0,926 (\pm 0,022)	$\geq 3,7$	0,931	0,869	0,800
Netto-Wasseraufnahme in %	0,928 (\pm 0,021)	$\geq 12,0$	0,897	0,893	0,790
Netto-Wasseraufnahme/ ln(Zeit+1) in %/ln(h)	0,954 (\pm 0,016)	$\geq 7,1$	1	0,811	0,811



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 11a: ROC-Kurven von Alter und TICI-Score. Niedrigere Werte korrelieren mit einem höheren Risiko für einen MMI. Die Bezugslinie beschreibt einen Youden-Index $J=0$.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 11b: ROC-Kurven von NIHSS, initialem Infarkt volumen, Netto-Wasseraufnahme, Netto-Wasseraufnahme pro Stunde und nicht-linearer Netto-Wasseraufnahme. Höhere Werte korrelieren mit einem höheren Risiko für einen MMI. Die Bezugslinie beschreibt einen Youden-Index $J=0$.

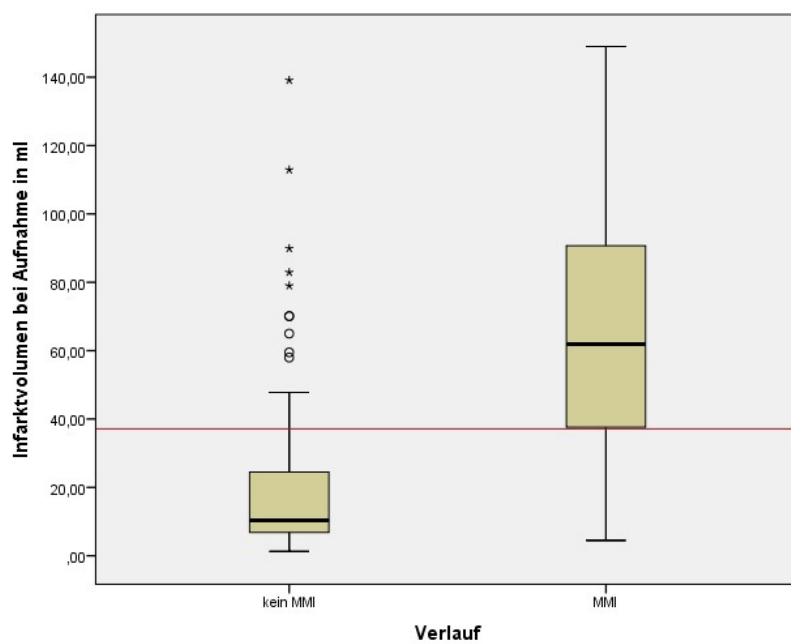


Abbildung 12: Boxplot eingeteilt nach Verlauf der Patienten und initialem Infarktvolumen bei Aufnahme. Auf der linken Seite zu sehen sind die Infarktvolumina der Patienten, die keinen MMI entwickelten, auf der rechten Seite die der Patienten, die ebendies taten. Als rote Gerade dargestellt ist der durch die ROC-Kurven-Analyse ermittelte Grenzwert.

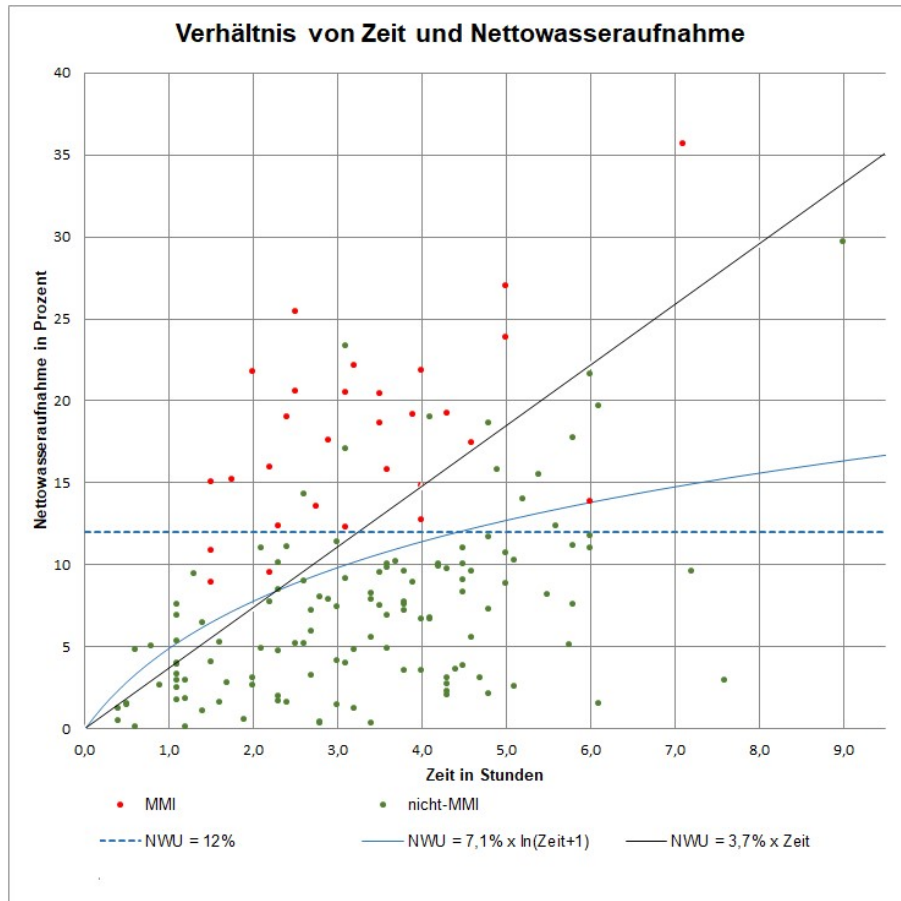


Abbildung 13: Diagramm mit Zeit seit Symptombeginn und Netto-Wasseraufnahme. In rot dargestellt sind die später malignen Infarkte, in grün die nicht-malignen Schlaganfälle. Die blau gestrichelte Linie zeigt den Grenzwert der absoluten Netto-Wasseraufnahme, die schwarze Linie die lineare Funktion der Netto-Wasseraufnahme pro Zeit und die blaue durchgezogene Linie die nicht-lineare logarithmische Funktion. Fälle, die oberhalb beziehungsweise links der Graphen liegen werden folglich als maligne klassifiziert; Fälle, die unterhalb oder rechts liegen, als nicht-maligne.

Binäre logistische Regressionsanalyse

In der binären logistischen Regressionsanalyse erwies sich die Netto-Wasseraufnahme in Prozent als ein unabhängiger Prädiktor des malignen Mediainfarktes mit einer Signifikanz von $<0,001$ und einer Odds Ratio von 1,492.

Weitere unabhängige Surrogatmarker waren das Infarktvolumen bei Aufnahme sowie die Zeit vom Ereignis bis zur Bildgebung mit Odds Ratios von 1,041 beziehungsweise 0,265.

Andere Variablen waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant. Tabelle 6 zeigt die weiteren Ergebnisse.

Tabelle 6: Ergebnisse der binären logistischen Regression. Verwendete Abkürzungen: SE: Standardfehler, df: Anzahl der Freiheitsgrade, 95% KI:95%-Konfidenzintervall.

Variablen	SE	df	Signifi- -kanz	Regressions- koeffizient β	Odds Ratio (95% KI)
Nettowasserauf- nahme in Prozent	0,091	1	$<0,001$	0,400	1,492 (1,249-1,781)
Infarktvolumen bei Aufnahme	0,015	1	0,007	0,040	1,041 (1,011-1,071)
Zeit bis zur Bild- gebung	0,346	1	$<0,001$	-1,327	0,265 (0,135-0,523)
iv-Lyse	0,911	1	0,595	0,485	1,624 (0,272-9,691)
mechanische Thrombektomie	1,168	1	0,421	0,939	2,557 (0,259-25,214)
TICI-Score $\geq 2b$	0,974	1	0,074	-1,743	0,175 (0,026-1,181)
NIHSS	0,082	1	0,350	0,077	1,080 (0,919-1,268)
Alter	0,027	1	0,422	-0,021	0,979 (0,929-1,031)
Geschlecht	0,817	1	0,654	-0,367	0,693 (0,140-3,441)

Diskussion

Das Ziel dieser Studie bestand darin zu untersuchen, ob sich die NWU-Quantifizierung als Prädiktor für den malignen Mediainfarkt eignet. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Netto-Wasseraufnahme von frühen Läsionen bei 151 Patienten mit MCA- oder Carotis-T-Gefäßokklusionen in der initialen CT gemessen, anschließend erfolgte die Dichotomisierung in maligne und nicht-maligne Mediainfarkte. Als wichtigstes Ergebnis ergaben die Analysen, dass das Ausmaß der Netto-Wasseraufnahme absolut sowie im Verhältnis zur Zeit signifikant und mit hohen prädiktiven Werten mit der Entwicklung eines malignen Mediainfarkts korreliert und somit geeignet ist, Patienten mit schnell anwachsenden Ödemen zu selektieren.

CT-basierte Quantifizierung der Netto-Wasseraufnahme

Auf der Grundlage von theoretischen Überlegungen testeten wir drei verschiedene Modelle, um die Netto-Wasseraufnahme im ischämischen Schlaganfall möglichst exakt darzustellen. In einem Modell bestimmten wir den absoluten prozentualen Wasseranteil an der Infarktläsion, in einem zweiten den Wasseranteil in einem linearen Verhältnis zur Zeit. Außerdem untersuchten wir ein drittes Modell mit einem logarithmischen Zusammenhang von Wasseraufnahme und Zeit. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse korrelierte die Netto-Wasseraufnahme signifikant mit der Entwicklung eines MMI. Die Odds Ratio lässt erkennen, dass eine Zunahme der prozentualen Netto-Wasseraufnahme um 1% das Risiko für die Entwicklung eines malignen Mediainfarkts um das 1,492-fache steigert. Das 95%-Konfidenzintervall von 1,249-1,781 bestätigt einen Effekt, der sich eindeutig von einer Odds Ratio gleich eins unterscheidet, was keinen Effekt bedeuten würde (siehe auch Tabelle 6).

Alle drei Modelle erreichten hohe Sensitivitäten und Spezifitäten (siehe Tabelle 5), wobei das logarithmische Verhältnis von Wasseraufnahme und Zeit mit einem Youden-Index von 0,811 und einer AUC von 0,954 statistisch am besten

abschnitt. Kein MMI wurde übersehen, jedoch wurden auch 23 Fälle falsch-positiv als solche klassifiziert (siehe Abbildung 13). Auch das absolute und das lineare Modell präzedierten den malignen Mediainfarkt mit annähernd so hohen Werten wie das logarithmische Modell (siehe Tabelle 5). Während bei einem Grenzwert von 3,7% Wasseraufnahme pro Stunde 3 spätere MMI missklassifiziert wurden, wurde in 16 Fällen die Diagnose fälschlicherweise gestellt. Bei 12,0% Netto-Wasseraufnahme unabhängig vom Zeitpunkt des Symptombeginns fielen 3 MMI falsch-negativ aus und die Zahl der falsch-positiven Klassifikationen lag bei 13, womit das absolute Modell die höchste Spezifität erreichte.

Wie theoretisch erwartet, lieferte das logarithmische Modell die besten Ergebnisse, wobei die Unterschiede nicht wesentlich groß waren. Pathophysiologisch ist dieses Modell plausibel und belegt (84, 88, 89). Erklären lassen sich die fehlenden Unterschiede möglicherweise mit dem frühen Zeitpunkt der Bildgebung: Diese erfolgte im Durchschnitt 3,3 (MMI-Gruppe) beziehungsweise 3,4 (nicht-MMI-Gruppe) Stunden nach Symptombeginn. Bildet man die Grenzwerte der Modelle als Funktionen mit der Zeit als unabhängige und der Netto-Wasseraufnahme als abhängige Variable (siehe Abbildung 13), so erkennt man, dass sich die Graphen der Funktionen innerhalb dieses Zeitfensters noch sehr ähneln; die Schnittpunkte liegen bei 2,3, 3,3 beziehungsweise 4,4 Stunden. Innerhalb der ersten 4 Stunden verlaufen die Graphen des linearen und logarithmischen Modells nahezu parallel, dementsprechend ähnlich ist die Prädiktion. Erst ca. 7 Stunden nach Symptombeginn weichen die Kurven deutlich auseinander. Zur Optimierung der ohnehin guten prädiktiven Werte oder um die Dynamik der Ödemformation noch genauer zu untersuchen, könnten daher weitere Studien mit Patienten mit unterschiedlichen und vor allem späteren Zeitfenstern beitragen.

Minnerup et al. identifizierten in ihrer Studie anhand einer Netto-Wasseraufnahme von maximal 11,5 % Patienten, deren Schlaganfall noch keine 4,5 Stunden zurückliegt (84). Berechnet man die Wasseraufnahme im Verhältnis zur Zeit, erhält man 2,6 %/h beziehungsweise 6,75 %/ln(h). Die publizierten Werte für den „durchschnittlichen“ Schlaganfall liegen damit

unterhalb, aber in vergleichbaren Bereichen wie die Grenzwerte für einen malignen Mediainfarkt. Eine weitere Studie von Broocks et al. untersuchte die Netto-Wasseraufnahme im Follow-up-CT. Es wurde für 37 Patienten eine mittlere Wasseraufnahme von 20,7% innerhalb von 27,8 Stunden ermittelt, hieraus folgen relative Wasseraufnahmen von 0,74 %/h und 6,2 %/ln(h), außerdem erfolgte der Ausschluss von MMI-Patienten (86). Dass die absolute Netto-Wasseraufnahme nach 24 Stunden deutlich über dem ermittelten Grenzwert von 12,0% liegt, war bereits aus anderen Studien bekannt (88), dieser eignet sich demnach vor allem für die akute Phase des Schlaganfalls. Gleichzeitig zeigen die beiden Studien, dass auch der Grenzwert der linearen Netto-Wasseraufnahme mit fortschreitender Zeit ungenau wird, während der Grenzwert des logarithmischen Modells auch nach über 24 Stunden oberhalb, aber nicht unrealistisch weit entfernt von den Werten unauffälliger Patienten liegt. Die Studien bestätigen das theoretische Konzept der logarithmischen Netto-Wasseraufnahme, ebenso sein Abschneiden als bester Prädiktor eines MMI.

Weitere Prädiktoren

Neben den Parametern der NWU-Quantifizierung war das initiale Infarktvolumen mit einer AUC von 0,846 der zuverlässigste Prädiktor des MMI (siehe Tabelle 5). Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine Steigerung des Infarkt Volumens um 1 ml mit einem 1,041-fach erhöhten Risiko für einen MMI einher ging (siehe Tabelle 6).

Der errechnete Grenzwert von 37,1 ml lag dabei deutlich unter den bisher publizierten Grenzwerten von 82-161,6 ml (5, 6, 12, 73), wobei in zwei Studien das Zeitfenster von Symptombeginn bis zur Bildgebung deutlich größer war (5, 73). Aus Fallstudien ist im Übrigen bekannt, dass diese hohen Cut-off-Werte im hyperakuten Stadium des Schlaganfalls (<3 Stunden) ungenau sind (71).

Minnerup et al. ermittelten ihren Cut-off-Wert außerdem anhand der CBV-Map der CTP, was bedeutet, dass sowohl Infarktkern als auch Penumbra mit eingeschlossen wurden. Die Penumbra ist in der initialen NECT allerdings noch nicht sichtbar, was den Unterschied erklärt (12). Thomalla et al. entschieden

sich zudem bewusst für einen höheren Grenzwert, um die Spezifität zu steigern (siehe auch: Wahl der Grenzwerte) (6). Der von ihnen errechnete Grenzwert von 82 ml würde in diesem Kollektiv ebenfalls eine Spezifität nahe 100% (genauer 96,7%) und eine niedrige Sensitivität (27,6%) erreichen.

Insgesamt wurden 7 MMI-Patienten durch das initiale Infarktvolumen falsch-negativ klassifiziert. Das logarithmische Modell der Netto-Wasseraufnahme ordnet alle diese Patienten richtig ein, während lineare Netto-Wasseraufnahme einen und die absolute NWU 2 Patienten falsch-negativ gruppieren. Auf der anderen Seite identifizierte das frühe Infarktvolumen 16 Patienten ohne MMI falsch-positiv. In diesen Fällen ergibt die absolute Netto-Wasseraufnahme 14 richtig-negative Ergebnisse, die lineare 13 und die logarithmische 12. Lediglich bei einem Patienten waren alle Parameter der Netto-Wasseraufnahme ebenfalls falsch-positiv. Die geschilderten Analysen zeigen hervorragend, dass ein einzelner absoluter Grenzwert kaum in der Lage sein wird, der komplexen Evolution eines MMI Rechnung zu tragen. Das Einbeziehen zusätzlicher Informationen in die Prädiktion ist daher dringend erforderlich.

Widersprüchliche Informationen liefert hingegen die Analyse der Zeitspanne vom Schlaganfall bis zur CT-Bildgebung. Ließ sich in der univariaten Analyse noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen, war sie in der logistischen Regressionsanalyse ein unabhängiger Prädiktor des MMI. Eine Verlängerung der Zeitspanne um eine Stunde verringert demnach das Risiko für einen MMI um das 0,265-fache. Auf der einen Seite lassen die Modelle der Netto-Wasseraufnahme und die Pathophysiologie wenig Zweifel daran, dass die Zeit eine wesentliche Rolle in der Evolution eines MMI spielt. Auf der anderen Seite ist es evident, dass frühe Diagnostik (und damit auch frühe Therapie) das funktionelle Ergebnis von Schlaganfall-Patienten verbessert und nicht verschlechtert (90). Es könnte auch ein Zeichen sein, dass besonders schwer betroffene Patienten, die dementsprechend auch ein hohes Risiko für die Entwicklung eines MMI haben, besonders zügig der Diagnostik zugeführt wurden. Die differierenden Analyseergebnisse sowie die homogenen Werte und geringen Standardabweichungen (siehe Tabelle 4b) sprechen jedoch dafür, dass es sich dabei am ehesten um einen Confounder handelt.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Entstehung eines MMI war die Gefäßrekanalisation. Lediglich bei 6 von 29 Patienten mit MMI wurde ein TICl-Score von 2b oder 3 erreicht, im Gegensatz zu 79 von 122 Patienten in der Gruppe der nicht-malignen Infarkte, ein hoch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4a). Die Diskrepanz beginnt allerdings schon bei den Zahlen der mechanischen Thrombektomie. So erhielten signifikant weniger Patienten, die im Verlauf einen MMI entwickelten, eine Thrombektomie als Patienten ohne MMI (65,5% vs. 96,2%). Die genannten Tatsachen könnten Hinweis auf eine systematische Verzerrung in dieser Studie sein: So werden Patienten, die bereits in der initialen Bildgebung eine frühe Infarktdemarkation (und somit eine visuell evidente hohe Netto-Wasseraufnahme und rasche Ödemformation) zeigen, eventuell nicht mehr für eine endovaskuläre Therapie in Betracht gezogen, da man bereits von einem irreversiblen Gewebsschaden ausgeht. Der spätere Verlauf bedingt also möglicherweise die Therapieentscheidung. Andererseits hatten auch bei Hacke et al. signifikant weniger MMI-Patienten eine erfolgreiche Rekanalisation (1), dies war allerdings vor der Zeit der mechanischen Thrombektomie.

Ebenfalls interessant ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis der multivariaten Analyse: Zwar war der Rekanalisationsstatus kein signifikanter Prädiktor, allerdings lag das 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,026 und 1,181. Eine erfolgreiche Rekanalisation könnte daher das Risiko für die Entwicklung eines MMI um das 0,026-fache senken, was einer Risikoreduktion um >97% entspräche. Das Potential dieser Therapie ist also unter Umständen enorm. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind daher notwendig um zu zeigen, ob ein gutes Rekanalisationsergebnis gegebenenfalls schützend wirkt und inwiefern sich Verlauf und Therapie gegenseitig beeinflussen. Bisher konnte indessen nicht gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen erfolgreicher Reperfusion und einem erhöhten Risiko für einen MMI im Sinne eines Reperfusionstraumas besteht (91).

Das Alter der Patienten hingegen ist eine bekannte Covariable. MMI-Patienten sind in der Regel signifikant jünger als Patienten ohne MMI. Diverse Studien belegen eine Korrelation (5, 6, 15, 25, 82), auch in diesem Fall scheinen ältere

Patienten ein geringeres Risiko aufzuweisen. Zusätzliche Untersuchungen konnten allerdings zeigen, dass es sich hierbei eher um einen Störfaktor handelt als um belastbaren Prädiktor: Patienten mit einem Alter von 75 Jahren oder älter haben signifikant kleinere Hirnvolumina als jüngere (73), anders formuliert je älter ein Patient ist, desto wahrscheinlicher ist eine altersentsprechende Hirnatrophie, die den tatsächlichen Schutzfaktor darstellt (11, 12). Erkrankten ältere Patient trotz allem an einem MMI, ist ihr Verlauf hingegen ähnlich schlecht wie der jüngerer Patienten (73).

Der NIHSS ist ebenfalls als Prädiktor des MMI in vielen Studien belegt (5, 9, 10, 12, 15, 60, 72, 76). In dieser Studie prädizierte er mit einer AUC von 0,615 in der ROC-Kurven-Analyse den MMI bestenfalls moderat und zudem mit einer sehr niedrigen Spezifität (siehe Tabelle 5). Diese Ergebnis stimmt mit denen anderer Untersuchungen überein (5, 6, 12, 15), wobei eine genaue Aussage schwierig ist, da der NIHSS auch immer wieder für die Definition des MMI herangezogen wird (siehe Problematik der Vergleichbarkeit bereits publizierter Prädiktoren), was folglich die Prädiktion verfälscht. Insgesamt liegt aber die Vermutung nahe, dass es sich bei einem hohen NIHSS eher um einen Indikator für eine schwere Perfusionsstörung handelt, die den eigentlichen Risikofaktor darstellt (7).

Wahl der Grenzwerte

Verwendet man Surrogatmarker für die prädiktive Vorhersage von Krankheitsbildern, ist die Bestimmung geeigneter Grenzwerte essentiell. So ist es in der Regel nicht möglich sowohl für Sensitivität als auch für Spezifität 100 Prozent zu erreichen. Eine Abwägung muss zwangsläufig erfolgen. In dieser Studie verwendeten wir daher den Youden-Index, um die optimale Kombination aus höchstmöglicher Sensitivität und höchstmöglicher Spezifität zu ermitteln. Das Ergebnis waren Sensitivitäten von 89,7-100%, Spezifitäten von 81,1-89,3% und Youden-Indizes von 0,79 bis 0,811 für die drei Modelle der NWU-Quantifizierung sowie eine Sensitivität von 75,9%, eine Spezifität von 86,9% und einen Youden-Index von 0,628 für das initiale Infarktvolumen (siehe Tabelle

5). Die Modelle der NWU-Quantifizierung lagen somit näher an einen optimalen Index von 1,0, woraus folgt, dass sie einen malignen Mediainfarkt zuverlässiger vorhersagen. Die klinischen Variablen Alter, NIHSS und TICI-Score erreichten ebenfalls hohe Sensitivitäten von 79,3-100%, die Spezifitäten waren mit 32,8-64,8% allerdings bestenfalls moderat. Thomalla et al. bezeichnen im Vergleich eine von ihnen berechnete Sensitivität von 52% bereits als „niedrig“ (6).

Das Risiko für einen malignen Mediainfarkt steigt mit der Netto-Wasseraufnahme oder dem initialen Infarktvolumen, trotz allem sind aber auch einzelne Fälle mit verhältnismäßig niedrigen Werte in der initialen Bildgebung vorhanden. So hatte Patient Nr. 102 nur eine Netto-Wasseraufnahme von 9,5% und Patient Nr. 62 ein initiales Infarktvolumen von 4,5 ml; beide entwickelten trotzdem einen MMI. Eine Absenkung der Grenzwerte würde folglich zu einer höheren Sensitivität führen, eine Erhöhung die Spezifität steigern. Laut Thomalla et al. seien aus klinischer Sicht allerdings „konservativere“ prädiktive Werte mit höherer Spezifität aufgrund der frühen und aggressiven Therapiemaßnahmen von Vorteil, auch wenn sie auf Kosten der Sensitivität gingen. Um die niedrigere Sensitivität auszugleichen, könne man auf eine frühe Follow-up-Bildgebung zurückgreifen um zusätzliche Patienten zu identifizieren (6).

An diesem Beispiel wird sehr gut deutlich, dass die Güte von Prädiktoren in den meisten Fällen auch immer eng mit den klinischen Konsequenzen verbunden ist. Möchte man den Patienten vor einer übereilten Diagnose schützen, die möglicherweise aggressive und risikoreiche therapeutische Maßnahmen nach sich zieht, wählt man wie im Beispiel geschildert einen hohen Grenzwert mit einer hohen Spezifität. Handelt es sich um ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild, so möchte man keine Patienten übersehen und den Zeitpunkt, an dem rettende Therapien noch effizient sind, nicht verpassen. Hier wäre ein niedrigerer Grenzwert mit einer möglichst hohen Sensitivität erstrebenswert. Auf den malignen Mediainfarkt treffen beide Forderungen zu, wir wählten daher eine möglichst gute Kombination aus beidem. Es empfiehlt sich trotz allem, gefährdete Patienten engmaschig zu kontrollieren und Therapien mit Bedacht umzusetzen.

Anwendbarkeit

In der Prädiktion des malignen Mediainfarkts konnte sich bisher kein Parameter als Goldstandard etablieren. Die Komplexität des Krankheitsbildes macht die Vorhersage schwierig und führt häufig zu dementsprechend komplizierten Prädiktoren. Der Vorteil der NWU-Quantifizierung besteht daher in ihrer Einfachheit: Für andere Prädiktoren sind häufig eine aufwendige Prozessierung der Daten, skull stripping (84), Berechnungen des CSF-Volumens (12) oder das Vermessen der gesamten betroffenen Hemisphäre (12, 15, 63) notwendig, wodurch eine Umsetzung im Notfall schwierig wird. Die Netto-Wasseraufnahme hingegen kann theoretisch in einer einzigen Schicht mit nur zwei ROIs berechnet werden, was normalerweise ohne spezielle Software weder für die Datenverarbeitung noch für die Berechnung möglich sein sollte. Während beispielsweise für nuklearmedizinische Verfahren zudem Scan-Zeiten von bis zu 60 Minuten hinzukommen können (76) und daher selten klinisch angewendet werden, macht die simple Methodik in Kombination mit der CT die Bestimmung der Netto-Wasseraufnahme durch einen geübten Untersucher in weniger als 5 Minuten möglich und somit wesentlich effizienter.

Weniger komplizierte oder aufwendige Prädiktoren des MMI haben hingegen häufig den Nachteil, dass sie an Prädiktionsstärke einbüßen. So können Kontrastmittel-Paravasate, die Aufschluss über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke geben sollen, mit kleineren Hämorrhagien verwechselt werden (63) oder subtile Veränderungen in der NECT, die zur Vorhersage mittels des ASPECT-Score evaluiert werden sollen, potentiell übersehen werden (10, 62). Die NWU-Quantifizierung bietet dagegen ein objektivierbares, quantitatives Verfahren, mit dem auch nicht visuell wahrnehmbare Veränderungen in der NECT detektiert werden können, vorausgesetzt es gibt zum Beispiel Hinweise aus der CTP. Der quantitative Charakter ermöglicht zudem eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den betroffenen Patienten als qualitative Scores sowie eine potentielle Verwendung in computergestützter automatisierter Bildauswertung (92).

Des Weiteren ist die kraniale CT nach wie vor die wichtigste apparative Untersuchung im akuten Schlaganfall (40), die NWU-Quantifizierung würde sich

allerdings problemlos in die klinische Routine integrieren lassen, ohne dass Bildgebungsprotokolle verändert werden müssten. Die Messung würde daher keinen zusätzlichen technischen Aufwand bedeuten, sie müsste lediglich bei der Befundung bedacht werden. Aufgrund des geringen Zeitaufwands könnte sie hier eventuell auch routinemäßig durchgeführt werden.

Ein häufig herangezogener Prädiktor ist außerdem das Infarktvolumen bei Aufnahme (5, 6), das auch in dieser Studie signifikant größere Volumina bei gefährdeten Patienten aufwies. Allerdings erwies sich auch die vermeintlich einfache Bestimmung des Infarktvolumens als erheblich zeitaufwendiger als die der Netto-Wasseraufnahme, zudem gibt es Schwierigkeit bei der Definition des optimalen Zeitfensters zur Erhebung des initialen Infarktvolumens. So können Patienten, bei denen die Bildgebung im hyperakuten Stadium (<3 Stunden) durchgeführt wurde, als nicht gefährdet eingestuft werden, da sie zu diesem frühen Zeitpunkt noch unterhalb der publizierten Grenzwerte liegen (71). Auch Thomalla et al. begründeten die niedrige Sensitivität von 52% des von ihnen veröffentlichten DWI-Cut-off-Werts von >82ml mit dem frühen Zeitpunkt der Bildgebung, der mit 132 (nicht-MMI-Patienten) beziehungsweise 153 (MMI-Patienten) Minuten in einem vergleichbaren Bereich liegt wie in unserer Studie (6). Alle Modelle der Netto-Wasseraufnahme erreichten höhere Sensitivitäten und konnten damit bereits zu einem frühen Zeitpunkt gefährdete Patienten identifizieren. Bei einem Krankheitsbild, bei dem Zeit einen entscheidenden Einfluss auf Mortalität und Morbidität hat, ist dies ein nicht zu vernachlässigendes Argument. Wie bereits erwähnt, könnten zudem weitere Untersuchungen mit Bildgebungen zu späteren Zeitpunkten helfen, die zeitlich korrelierten Modelle zu präzisieren und damit die Vorhersage auch zu frühen Zeitpunkten weiter zu verbessern.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die NWU-Quantifizierung schnell, einfach und präzise durchzuführen ist und dabei quantitative und damit objektivierbare Ergebnisse liefert, ohne dass Änderungen in der Bildgebung notwendig wären. Diese Eigenschaften qualifizieren sie für den klinischen Alltag, auch in Notfällen.

Problematik der Vergleichbarkeit bereits publizierter

Prädiktoren

Ein wesentliches Problem in der Forschung zum malignen Mediainfarkt ist die Inhomogenität der Studien. Schon bei den Inklusionskriterien zeigen sich Unterschiede, ein MCA-Infarkt ist obligatorisch, in der Regel werden aber eher schwer betroffene Patienten mit Infarkten von >50% (2, 75, 76) oder >2/3 (6, 60, 74) des betroffenen Media-Gebietes inkludiert. Alternativ dient zur Beurteilung der Schwere der Perfusionsstörung auch ein NIHSS ≥ 15 (8, 91) oder ein GCS ≤ 12 (62), abhängig von der verwendeten Methodik werden außerdem Patienten mit besonderen Merkmalen ein- oder ausgeschlossen (zum Beispiel bei erhaltener mechanischer Thrombektomie (63), intravenöser Lyse (60) oder ältere Patienten (73)). Auch die Anzahl der eingeschlossenen Patienten variiert stark von n=17 (7) bis zu 140 (6). Mit 151 Patienten handelt es sich bei der vorgestellten Studie nach unserem Wissen um eines der größten jemals zu diesem Thema untersuchten Kollektive.

Beim MMI handelt es sich zudem nicht um eine offizielle ICD-10-Diagnose und entsprechend unterschiedlich wird das Krankheitsbild in den verschiedenen Studien definiert. Während bei Hacke et al. noch der schnelle und fatale Verlauf im Vordergrund stand (1), hat im Laufe der Jahre eine Vielzahl von Definitionen Eingang in die Literatur gefunden. Wir wählten als Endpunkt unserer Studie große Schlaganfälle, die über zwei Drittel des A.-cerebri-media-Territoriums betrafen und außerdem zur dekompressiven Hemikraniektomie oder zum Tod des Patienten aus neurologischer Ursache führten. Ein vergleichbarer Endpunkt wurde bei Oppenheim et al. (5) verwendet, in anderen Studien wurde die dekompressive Hemikraniektomie zumindest als Teil der Definition verwendet (8, 15, 76), ebenso das Versterben der betroffenen Patienten, wobei hier die betrachteten Zeiträume stark divergieren: Während in unserer Studie nur Schlaganfälle als MMI gewertet wurden, an denen die Patienten unmittelbar, sprich innerhalb weniger Tage verstarben, wird der Zeitraum in anderen Studien auf bis zu drei Monate erweitert (77). Wieder andere Untersucher beschränken

die Definition lediglich auf das Versterben und lassen andere Kriterien außen vor (60).

Eine häufig verwendete Definition des MMI ist auch die sekundäre neurologische Verschlechterung der Patienten gemessen an der GCS (62, 63, 73) oder am NIHSS (6, 9, 12, 74), wobei sich auch die Grenzwerte, zum Beispiel mit einem NIHSS >15 (2) oder einem NIHSS >18 (6), unterscheiden. Kombiniert oder ergänzt wird die sekundäre Verschlechterung oft mit einer Mittellinienverlagerung von >5 mm auf Höhe des Foramen monroi (9, 63, 74). Als Surrogatmarker für ein „schweres Hirnödem“ (8) werden außerdem steigender intrakranieller Druck, Anisokorie oder Herniation verwendet (8, 12, 74, 76). Auch die Größe des Infarktgebietes findet Eingang in die Definition, sie schwankt zwischen >50% (2) und >2/3 (6, 10, 11) des betroffenen Media-Gebiets. Die geschilderten Kriterien treten dabei in diversen Kombinationen auf, verwendet entweder in Disjunktion oder Konjunktion. Einige Studien verwenden demzufolge einen früheren Endpunkt als in unserem Fall, allerdings handelt es sich bei der Hemikraniektomie oder dem Tod um harte Kriterien, objektiv und nahezu zweifelsfrei messbar, sowie dem Verlauf eines malignen Mediainfarktes entsprechend.

Die unterschiedlichen Definitionen und Patientenzahlen sowie In- und Exklusionskriterien resultieren logischerweise auch in verschiedenen Prävalenzen des malignen Mediainfarktes, die von 10% (77) bis zu 50% (12, 76) reichen, was folglich auch Auswirkungen auf die prädiktiven Werte der getesteten Variablen hat. Vahedi et al. (2) schätzen die Prävalenz des malignen Mediainfarktes auf 1-10% aller ischämischen supratentoriellen Infarkte. Mit einer Prävalenz von 19,2% stimmen unsere Daten mit denen ähnlich selektierter Kollektive überein (15, 63).

Bei allen Unterschieden scheint die Bildgebungsmodalität wenig Einfluss auf die Prädiktion des MMI zu haben. Wesentliche Parameter stellen immer wieder die Infarktgröße (5, 6, 8, 11, 12, 15, 60) und die Schwere der Perfusionsstörung, evaluiert durch PET (7), kollateralen Blutfluss (9, 10) oder die Involvierung weiterer arterieller Stromgebiete (5, 8, 25, 82) dar, während Hirnatrophie und

die damit verbundene intrakranielle Volumenreserve schützend wirkt (11, 12), unabhängig ob mit CT, MRT oder nuklearmedizinischen Verfahren gemessen. Zudem bestätigen Untersuchungen, dass multiphasische CTP und Diffusionsbeziehungweise Perfusions-MRT auch im hyperakuten Schlaganfall vergleichbare Ergebnisse liefern (93). Für die Zukunft wären einheitlichere Definitionen und Inklusionskriterien wünschenswert um neue und alte Prädiktoren adäquat evaluieren zu können. Die NWU-Quantifizierung könnte hierbei eine Rolle spielen, da sie mit der Ödemformation eine Schlüsselkomponente des MMI abbildet und als quantitativer Biomarker in der Lage wäre, die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander zu erhöhen.

Limitationen

Wie jede Studie hat auch diese Limitationen: Einerseits könnte es methodisch bedingt zu einer Verfälschung der Messwerte durch eine unpräzise Densito- und/oder Volumetrie gekommen sein, insbesondere bei kleinen, hyperakuten Infarkten lassen sich die Grenzen der Läsion visuell in der NECT nicht immer zweifelsfrei bestimmen. Andererseits wurde der Einfluss dieser Schwäche durch die zusätzliche Einbeziehung der CTP minimiert. In der klinischen Umsetzung bedeutet dies daher vor allem ein Problem bei Patienten ohne sichtbare Infarktdemarkation in der frühen Phase, die keine CTP erhalten haben. Maligne Mediainfarkte sind allerdings neben ihren großen Infarktvolumina auch durch die Schwere der Perfusionsstörung sowie den daraus bereits im frühen Stadium resultierenden Hypodensitäten charakterisiert (7, 94), daher wäre die Entwicklung eines MMI bei den betroffenen Patienten eher unwahrscheinlich. Stuft man den Patienten trotzdem als gefährdet ein, könnte man in Betracht ziehen die CTP zügig nachzuholen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Auch das Vorliegen einer CTP garantiert allerdings keine absolute Präzision der Messung. Zum einen wurde die CBV-Läsion lediglich als visueller Hinweis auf den Infarktkern verwendet und nicht exakt übertragen. Zum anderen gibt es die Vermutung, dass die CBV-Läsion den Infarktkern in einigen Fällen überschätzt,

insbesondere bei Patienten, die eine Thrombektomie erhalten (95).

Nichtsdestotrotz sind wir überzeugt, dass unser Konzept der Methodik, wie sie auch im klinischen Alltag verwendet werden würde, am nächsten kommt und daher auch auf diese Weise getestet werden sollte.

Eine weitere Limitation stellt das Design der Studie dar: Zum einen handelt es sich um eine monozentrische Studie, durchgeführt an einer Klinik der Maximalversorgung, wo insbesondere schwerst betroffene Patienten behandelt werden. Diese Tatsache könnte zu einer Verzerrung der Daten im Hinblick auf besonders extreme Konstellationen geführt haben. Zum anderen ist dies eine retrospektive Studie, wodurch sich die Beurteilung kausaler Zusammenhänge schwierig gestaltet und Störfaktoren nicht endgültig ausgeschlossen werden können (96). Auch war die absolute Anzahl an MMI-Patienten mit $n=29$ relativ gering, andererseits handelt es bei unserem Patientenkollektiv von $n=151$ Patienten um eine der größten Studienpopulationen, die je zu dem Thema untersucht wurden.

Zudem wirft das Konzept der logarithmischen Netto-Wasseraufnahme die Frage auf, ob es nur bei Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Schlaganfalls möglich sein wird einen MMI zu prädictieren, schließlich ist für dieses Modell die Zeit von entscheidender Bedeutung. Zu einem sagt jedoch auch die absolute Netto-Wasseraufnahme den MMI im akuten Stadium zuverlässig voraus, zum anderen können zusätzliche Daten beispielsweise aus der CTP das Gesamtbild, mit dem sich der Patient präsentiert, ergänzen und somit zu einer sinnvollen Einordnung des Infarktes führen.

Nicht zuletzt ist zu bedenken, dass recht strenge Inklusionskriterien bei der Auswahl der Patienten angewendet wurden. Daraus lässt sich, vor allem in Kombination mit dem monozentrischen Ansatz, schließen, dass das Kollektiv nicht unbedingt die typische Population von Schlaganfall-Patienten abbildet. Beispielsweise sind ca. 8% der Patienten, die eine mechanische Thrombektomie erhalten, von intrazerebralen Hämorrhagien betroffen (97, 98) und wären somit nicht in die Studie eingeschlossen worden, da hyperdense Blutanteile die Densitometrie beeinträchtigen. Eine pragmatische Lösung für

den klinischen Alltag wäre es in diesem Fall die hyperdensen Areale bei der Bestimmung der Netto-Wasseraufnahme außen vor zu lassen, was problemlos möglich wäre, da für diese Art der Prädiktion eine exakte Volumetrie nicht erforderlich ist.

Fazit und Schlussfolgerung

Die Vorhersage der Transformation eines akuten ischämischen Schlaganfalls in einen malignen Mediainfarkt ist nach wie vor keine einfache Aufgabe. Mit der NWU-Quantifizierung der Läsionen in der NECT gibt es erstmals einen Biomarker, der physikalisch basiert Aufschluss über die aggressive Ödemformation in diesem Krankheitsbild gibt.

Kaum ein medizinischer Test präzediert das von ihm vorher gesagte Krankheitsbild mit perfekten prädiktiven Werten, und falls doch wird er rasch von Realität widerlegt (71). Das ist auch bei den von uns getesteten Prädiktoren nicht anders. Die erzielten Werte sind jedoch hoch genug, um im klinischen Kontext anwendbar zu sein. Wir sind daher davon überzeugt, dass die Netto-Wasseraufnahme einer ischämischen Läsion neben dem initialen Infarktvolumen ein entscheidender Prädiktor für die Entwicklung eines malignen Mediainfarktes ist. Sie besticht dabei vor allem durch die Kombination der Abbildung eines pathophysiologischen Grundprinzips mit einer extrem einfachen Anwendbarkeit, einem niedrigen Aufwand und hohen prädiktiven Werten, die es so in keinem anderen Biomarker gibt. Sie hätte daher gute Chancen in der klinischen Routine Anwendung zu finden.

Als erster Prädiktor bezieht sie nach unserem Wissen den zeitlichen Verlauf mit ein, der zweifelsohne bei einer derart komplexen Erkrankung nicht zu vernachlässigen ist. Als CT-basierte Messung erlaubt sie außerdem eine frühe Diagnosestellung auch in kleineren Kliniken und schafft so Zeit für einen möglicherweise notwendigen Transport zu einem neurochirurgischen Zentrum. Des Weiteren könnte sie dazu beitragen, dass Verständnis von der Evolution des malignen Ödems weiter zu verbessern und die Auswirkungen von

verschiedenen Therapien wie der mechanischen Rekanalisation zu evaluieren. Die NWU-Quantifizierung ist somit insgesamt in der Lage, den Verlauf erkrankter Patienten durch eine rechtzeitige Diagnose entscheidend zu beeinflussen und ihren potentiellen Tod zu verhindern.

Zusammenfassung

Anwendung einer neuen CT-basierten Methode zur Ödem-Quantifizierung im akuten Schlaganfall als Biomarker zur Prädiktion eines malignen Infarktes

Fragestellung:

Der maligne Mediainfarkt ist ein potentiell lebensbedrohliches und rasch verlaufendes Krankheitsbild infolge eines ischämischen Schlaganfalls. Pathophysiologisch steht eine exzessive Ödembildung des infarzierten Gewebes mit sekundärer Hirnschädigung bis hin zu Herniation und Tod im Vordergrund. Einen suffizienten Therapieansatz zur Verbesserung von Mortalität und Morbidität bieten bislang nur schnelle, aggressive Therapien wie die dekompressive Hemikraniektomie, wobei belastbare Prädiktoren rar sind. Die CT-Netto-Wasseraufnahme-Quantifizierung ist mit dem ischämischen Ödem in der Lage eine Schlüsselkomponente der Infarkt-Evolution abzubilden. Wir testeten daher, inwieweit sie sich zur frühen Vorhersage des malignen Mediainfarktes eignet.

Methoden:

Zunächst entwickelten wir drei theoretische Modelle zur möglichst exakten Darstellung der ischämischen Ödembildung. Anschließend untersuchten wir in einer retrospektiven Studie die radiologischen, klinischen und demographischen Daten von 151 Patienten und bestimmten den prozentualen Wassergehalt der Läsionen absolut sowie im linearen und logarithmischen Verhältnis zur Zeit. Es erfolgte die Dichotomisierung der Patienten in maligne und nicht-maligne Infarkte und die Untersuchung der erhobenen Daten mittels deskriptiver Statistik und logistischer Regression auf signifikante Korrelationen. Cut-off-Werte, Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelten wir mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic-Kurven sowie anhand von Youden-Indices.

Ergebnisse:

Von 151 Patienten entwickelten 29 (19,2%) einen malignen Mediainfarkt. Zwischen den beiden Gruppen gab es signifikante Unterschiede bezüglich der bestimmten Wasseraufnahme. Als Cut-off-Werte bestimmten wir eine absolute Wasseraufnahme von $\geq 12,0\%$, eine lineare Wasseraufnahme von $\geq 3,7\%/h$ und eine logarithmische Wasseraufnahme von $\geq 7,1 \%/ \ln(h)$. Sie sagten den malignen Mediainfarkt mit Sensitivitäten von 100-89,7% und Spezifitäten von 89,3-81,1% voraus, wobei das logarithmische Modell am besten abschnitt. Ein weiterer unabhängiger Prädiktor war ein initiales Infarktvolumen von $\geq 37,15$ ml, es erreichte jedoch nur eine Sensitivität von 75,9% und eine Spezifität von 86,9%.

Schlussfolgerung:

Die CT-Netto-Wasseraufnahme-Quantifizierung sagt den malignen Mediainfarkt mit hohen prädiktiven Werten voraus. Hervorzuheben sind vor allem die einfache, schnelle und frühe Anwendbarkeit, die sie für den klinischen Einsatz qualifizieren.

Abstract

Application of a new CT-based method of edema-quantification in acute stroke as predictor of malignant infarction

Purpose:

Malignant middle cerebral artery infarction is a potential life-threatening and rapidly progressing event in acute ischemic stroke. Pathophysiologically based on excessive edema formation with secondary ischemia it can lead to transtentorial herniation and death. To improve mortality and morbidity, only aggressive and early performed therapies, such as decompressive hemicraniectomy are suitable, whereas reliable predictors are rarely available. With ischemic edema CT net water uptake quantification it is possible to indicate a key component of infarct evolution. We therefore investigated whether it can be used for an early prediction of malignant middle cerebral artery infarction.

Methods:

First, we developed three hypothetical approaches for modelling ischemic edema as exact as possible. Second, we analysed a retrospective single-center study to examine radiological, clinical and demographical data of 151 patients and calculated precentual net water uptake of ischemic lesions as absolute and also linear and logarithmic time-dependent values. Third, we dichotomized patients in malignant and non-malignant infarctions and analyzed significant correlation with descriptive statistics and logistic regression. Cut-off-values, sensitivities and specificities have been determined based on Youden-Indexes.

Results:

Out of 151 patients 29 (19,2%) developed malignant middle cerebral artery infarction. There have been significant differences in net water uptake between the two groups. We identified $\geq 12,0\%$ for absolute, $\geq 3,7\%/h$ for linear and $\geq 7,1\%/ln(h)$ for logarithmic water uptake as cut-off values. They predicted malignant middle cerebral artery infarction with sensitivities of 100-89,7% and specificities of 89,3-81,1%, with the logarithmic model performing best.

Other independent predictors have been an initial infarct volume of $\geq 37,5$ ml, though it only reached a sensitivity of 75,9% and a specificity of 86,9%.

Conclusions:

CT net water uptake quantification anticipates malignant middle cerebral artery infarction with high predictive values. It's simple, quick and early applicability qualifies it for clinical usage.

Anhang

Erhobene radiologische Daten

Tabelle 7: Erhobene radiologische Daten. Verwendete Abkürzungen: ID: Identifikationsnummer, NWU: Netto-Wasseraufnahme, ne: nicht erfasst.

Patienten-ID	MMI	Zeit Symptom- beginn bis Bildgebung	NWU	Infarkt- volumen bei Aufnahme	CTP	finale Infarktvolumen in ml
MMI_001	nein	4,9	0,15809	3,9	nein	5,0
MMI_002	nein	2,5	0,05159	1,3	nein	ne
MMI_003	nein	3,5	0,07491	9,4	nein	ne
MMI_004	nein	3,6	0,04870	9,2	nein	9,4
MMI_005	nein	3,8	0,03521	4,2	nein	6,3
MMI_006	nein	1,4	0,06468	21,9	nein	36,1
MMI_007	nein	4,4	0,03606	8,9	nein	9,6
MMI_008	nein	5,1	0,02528	9,9	nein	10,7
MMI_009	ja	3,1	0,12287	23,5	nein	135,7
MMI_010	nein	4,3	0,02696	23,3	nein	52,6
MMI_011	nein	3,8	0,07574	6,3	ja	23,2
MMI_012	nein	2,4	0,11042	6,3	nein	9,3
MMI_013	nein	4,3	0,09732	70,1	nein	193,7
MMI_014	nein	1,1	0,03289	8,5	nein	13,8
MMI_015	nein	2,7	0,07219	9,7	ja	17,8
MMI_016	nein	4,6	0,09606	5,4	nein	ne
MMI_017	nein	4,1	0,06771	24,5	nein	103,1
MMI_018	nein	4,0	0,06641	14,1	ja	18,9
MMI_019	nein	1,1	0,02498	5,4	nein	14,5
MMI_020	ja	2,2	0,15945	6,9	ja	167,4
MMI_021	nein	1,1	0,03970	6,7	nein	38,1
MMI_022	nein	1,2	0,02925	9,7	nein	99,4
MMI_023	nein	3,4	0,05582	13,4	nein	41,9
MMI_024	nein	2,8	0,07995	3,9	nein	6,9
MMI_025	nein	4,3	0,02019	3,9	nein	ne
MMI_026	nein	2,3	0,10105	10,4	nein	10,5
MMI_027	nein	2,1	0,11027	7,9	nein	199,0
MMI_028	nein	3,8	0,07216	14,1	nein	33,6
MMI_029	nein	1,1	0,07554	2,4	nein	102,2
MMI_030	nein	2,1	0,04908	8,6	nein	9,6
MMI_031	nein	1,1	0,02953	6,8	nein	8,5
MMI_032	nein	1,1	0,05297	45,6	nein	55,3
MMI_033	nein	1,1	0,06856	8,2	ja	15,5
MMI_034	nein	0,9	0,02646	14,3	ja	19,7
MMI_035	nein	4,8	0,07292	70,1	nein	77,9
MMI_036	nein	0,5	0,01429	4,5	nein	ne
MMI_037	nein	6,0	0,21595	8,9	nein	25,3

Patienten-ID	MMI	Zeit Symptombeginn bis Bildgebung	NWU	Infarkt volumen bei Aufnahme	CTP	finale Infarkt volumen in ml
MMI_038	nein	3,0	0,11337	82,9	nein	89,1
MMI_039	nein	1,6	0,05279	12,5	nein	4,7
MMI_040	nein	2,0	0,02626	35,1	ja	86,3
MMI_041	nein	5,1	0,10264	12,6	ja	40,6
MMI_042	ja	3,5	0,20434	52,1	ja	261,7
MMI_043	nein	3,0	0,04157	7,9	ja	5,9
MMI_044	nein	2,6	0,09003	24,4	ja	24,8
MMI_045	nein	3,4	0,00339	6,7	ja	4,8
MMI_046	nein	0,5	0,01483	1,4	nein	1,6
MMI_047	nein	2,7	0,05920	35,1	nein	71,1
MMI_048	nein	0,8	0,05015	5,1	nein	22,0
MMI_049	nein	7,6	0,02901	8,3	ja	4,8
MMI_050	nein	2,6	0,05188	34,9	nein	25,5
MMI_051	nein	4,3	0,03082	10,1	nein	15,9
MMI_052	nein	4,7	0,03053	7,9	ja	7,5
MMI_053	nein	2,4	0,01569	11,3	nein	80,6
MMI_054	nein	1,2	0,01782	36,7	ja	74,3
MMI_055	nein	3,8	0,07741	23,5	nein	112,9
MMI_056	nein	1,7	0,02751	42,0	nein	12,4
MMI_057	ja	2,3	0,12335	71,2	nein	93,5
MMI_058	nein	0,6	0,04768	15,1	ja	32,4
MMI_059	nein	4,8	0,02128	3,8	ja	3,8
MMI_060	ja	1,5	0,08912	4,5	ja	178,1
MMI_061	nein	6,1	0,01542	4,2	ja	5,3
MMI_062	nein	1,5	0,04060	23,3	nein	59,6
MMI_063	nein	3,6	0,06923	21,5	ja	22,3
MMI_064	nein	3,8	0,09614	11,1	nein	15,4
MMI_065	nein	2,8	0,00379	10,2	ja	17,5
MMI_066	nein	3,1	0,09146	25,1	ja	130,1
MMI_067	nein	1,4	0,01068	5,6	nein	4,4
MMI_068	nein	3,1	0,03954	4,4	nein	6,1
MMI_069	nein	5,0	0,10737	33,4	nein	55,5
MMI_070	nein	4,6	0,05564	4,1	nein	24,0
MMI_071	nein	4,0	0,03508	4,8	nein	4,8
MMI_072	nein	5,5	0,08156	11,3	ja	15,4
MMI_073	nein	3,2	0,01220	5,4	ja	43,8
MMI_074	nein	3,6	0,09773	25,6	ja	55,6
MMI_075	nein	3,7	0,10171	9,2	nein	36,5
MMI_076	nein	4,5	0,03865	3,2	ja	5,2
MMI_077	nein	3,5	0,09541	8,4	ja	22,4
MMI_078	nein	5,6	0,12310	6,9	ja	8,5
MMI_079	nein	5,8	0,07580	46,0	ja	71,5
MMI_080	nein	2,0	0,03115	4,3	ja	4,8
MMI_081	nein	3,9	0,08893	79,0	ja	125,1

Patienten-ID	MMI	Zeit Symptombeginn bis Bildgebung	NWU	Infarkt volumen bei Aufnahme	CTP	finale Infarkt volumen in ml
MMI_082	ja	3,1	0,20478	61,9	ja	228,1
MMI_083	nein	1,6	0,01581	6,1	ja	79,3
MMI_084	nein	2,8	0,00328	4,1	ja	ne
MMI_085	ja	4,0	0,21822	46,2	nein	128,4
MMI_086	nein	0,4	0,00495	12,2	nein	15,4
MMI_087	nein	3,0	0,01472	4,1	ja	8,8
MMI_088	ja	1,5	0,10836	75,5	ja	210,0
MMI_089	nein	2,7	0,03204	9,1	ja	7,2
MMI_090	nein	1,2	0,00123	4,9	ja	5,5
MMI_091	nein	0,4	0,01224	9,3	ja	119,5
MMI_092	nein	2,3	0,04733	3,7	ja	39,7
MMI_093	nein	5,2	0,14021	13,5	ja	16,1
MMI_094	nein	1,1	0,03882	7,9	nein	6,2
MMI_095	nein	4,8	0,11702	21,3	nein	101,6
MMI_096	nein	1,1	0,01722	7,8	ja	11,6
MMI_097	nein	2,9	0,07860	12,6	ja	68,1
MMI_098	nein	4,3	0,02270	21,2	nein	82,6
MMI_099	nein	5,0	0,08855	11,6	nein	ne
MMI_100	ja	2,2	0,09499	9,1	ja	218,0
MMI_101	nein	4,1	0,06686	17,6	nein	25,6
MMI_102	nein	5,8	0,11184	10,3	ja	14,8
MMI_103	nein	5,4	0,15453	7,1	ja	10,6
MMI_104	nein	3,4	0,08267	13,5	ja	11,9
MMI_105	nein	3,4	0,07857	7,8	nein	26,8
MMI_106	nein	2,3	0,08475	4,5	ja	15,3
MMI_107	nein	3,2	0,04768	19,4	ja	52,3
MMI_108	nein	3,6	0,10042	47,8	nein	211,9
MMI_109	nein	1,9	0,00570	28,9	ja	158,2
MMI_110	nein	2,2	0,07736	7,5	ja	68,9
MMI_111	nein	0,6	0,00065	8,9	ja	9,5
MMI_112	ja	3,6	0,15763	67,8	nein	143,9
MMI_113	ja	1,75	0,15156	13	nein	205,2
MMI_114	ja	4	0,12721	31,7	nein	76
MMI_115	ja	2,4	0,19000	91,4	nein	246,2
MMI_116	ja	6	0,13855	68,6	nein	89,2
MMI_117	ja	2,5	0,25393	37,6	nein	221,8
MMI_118	ja	2,9	0,17556	73,8	nein	104
MMI_119	ja	5	0,26992	149	nein	235,5
MMI_120	ja	3,2	0,22119	112,1	nein	154,7
MMI_121	ja	4,3	0,19221	122,6	nein	145,6
MMI_122	ja	3,9	0,19111	74,4	nein	93,1
MMI_123	ja	4	0,14785	90,7	nein	180,1
MMI_124	ja	7,1	0,35649	59,9	nein	60,8
MMI_125	ja	4,6	0,17424	104	nein	180

Patienten-ID	MMI	Zeit Symptom- beginn bis Bildgebung	NWU	Infarkt- volumen bei Aufnahme	CTP	finales Infarktvolumen in ml
MMI_126	ja	5	0,23851	139,1	nein	232
MMI_127	ja	2	0,21773	52	nein	183,3
MMI_128	ja	2,75	0,13542	44,9	nein	164,5
MMI_129	ja	1,5	0,15022	47	nein	298,7
MMI_130	ja	2,5	0,20529	19,3	nein	271,5
MMI_131	ja	3,5	0,18601	113,2	nein	184,4
MMI_132	nein	3	0,07423	14,2	nein	79
MMI_133	nein	4,5	0,09091	58	nein	62,3
MMI_134	nein	4,5	0,09994	28	nein	169,7
MMI_135	nein	4,8	0,18601	18,2	nein	184,4
MMI_136	nein	6	0,11731	139,1	nein	298,7
MMI_137	nein	3,1	0,23345	18,1	nein	38,8
MMI_138	nein	7,2	0,09577	28,4	nein	167,5
MMI_139	nein	4,1	0,19017	8,9	nein	84,7
MMI_140	nein	2,6	0,14298	59,5	nein	180,6
MMI_141	nein	4,2	0,10056	46	nein	95,5
MMI_142	nein	6	0,11019	28,9	nein	29,9
MMI_143	nein	1,3	0,09431	10,2	nein	15,2
MMI_144	nein	5,75	0,05112	42,1	nein	71,4
MMI_145	nein	4,5	0,08282	28,5	nein	140,1
MMI_146	nein	4,2	0,09902	112,9	nein	185,2
MMI_147	nein	3,1	0,17086	29,5	nein	84,8
MMI_148	nein	9	0,29675	65	nein	143,1
MMI_149	nein	6,1	0,19684	17	nein	90,4
MMI_150	nein	5,8	0,17731	30,6	nein	199,9
MMI_151	nein	4,5	0,11000	89,9	nein	105,9

Erhobene demographische und klinische Daten

Tabelle 8: Erhobene demographische und klinische Daten. Verwendete Abkürzungen: ID: Identifikationsnummer, m: männlich, w: weiblich.

Patienten-ID	MMI	Alter in Jahren	NIHSS in Punkten	Geschlecht	iv-Lyse	mechanische Thrombektomie	TICI \geq 2b
MMI_001	nein	54	13	m	ja	ja	nein
MMI_002	nein	62	11	w	ja	ja	nein
MMI_003	nein	72	15	m	ja	ja	nein
MMI_004	nein	83	14	m	ja	ja	ja
MMI_005	nein	55	16	m	ja	ja	ja
MMI_006	nein	68	22	w	ja	ja	ja
MMI_007	nein	78	20	w	ja	ja	nein
MMI_008	nein	82	24	w	ja	ja	nein
MMI_009	ja	57	18	m	ja	ja	nein
MMI_010	nein	56	19	w	ja	ja	ja
MMI_011	nein	86	20	w	ja	ja	nein
MMI_012	nein	79	6	m	ja	ja	ja
MMI_013	nein	75	29	m	ja	ja	nein
MMI_014	nein	53	20	m	ja	ja	ja
MMI_015	nein	50	16	m	ja	ja	ja
MMI_016	nein	76	10	m	ja	ja	nein
MMI_017	nein	71	18	m	ja	ja	ja
MMI_018	nein	73	15	w	ja	ja	ja
MMI_019	nein	76	17	m	ja	ja	nein
MMI_020	ja	56	20	m	ja	ja	nein
MMI_021	nein	77	20	m	ja	ja	ja
MMI_022	nein	86	16	m	ja	ja	nein
MMI_023	nein	59	14	m	ja	ja	ja
MMI_024	nein	22	9	w	ja	ja	ja
MMI_025	nein	55	20	m	ja	ja	ja
MMI_026	nein	72	20	w	ja	ja	ja
MMI_027	nein	68	12	w	ja	ja	ja
MMI_028	nein	68	14	w	nein	ja	nein
MMI_029	nein	77	33	w	ja	ja	ja
MMI_030	nein	68	12	m	ja	ja	ja
MMI_031	nein	62	11	m	ja	ja	ja
MMI_032	nein	50	24	m	ja	ja	ja
MMI_033	nein	84	18	w	ja	ja	ja
MMI_034	nein	79	17	w	ja	ja	nein
MMI_035	nein	53	18	m	ja	ja	ja
MMI_036	nein	66	6	m	ja	ja	nein
MMI_037	nein	85	26	w	nein	ja	nein
MMI_038	nein	38	15	w	ja	ja	nein
MMI_039	nein	77	8	m	ja	ja	ja

Patienten-ID	MMI	Alter in Jahren	NIHSS in Punkten	Geschlecht	iv-Lyse	mechanische Thrombektomie	TICI≥2b
MMI_040	nein	50	20	m	ja	ja	nein
MMI_041	nein	84	18	w	ja	ja	nein
MMI_042	ja	48	18	m	ja	ja	nein
MMI_043	nein	65	9	w	nein	ja	ja
MMI_044	nein	27	10	w	nein	ja	ja
MMI_045	nein	62	8	m	ja	ja	ja
MMI_046	nein	74	17	m	ja	ja	ja
MMI_047	nein	83	7	w	ja	ja	ja
MMI_048	nein	61	11	m	nein	ja	nein
MMI_049	nein	68	20	w	ja	ja	ja
MMI_050	nein	62	12	m	ja	ja	ja
MMI_051	nein	77	20	m	ja	ja	ja
MMI_052	nein	76	15	w	ja	ja	ja
MMI_053	nein	77	19	w	ja	ja	ja
MMI_054	nein	58	10	m	ja	ja	nein
MMI_055	nein	74	14	w	ja	ja	nein
MMI_056	nein	16	14	m	ja	ja	ja
MMI_057	ja	45	15	m	ja	ja	nein
MMI_058	nein	61	29	w	ja	ja	ja
MMI_059	nein	76	12	w	nein	ja	ja
MMI_060	ja	82	18	w	ja	ja	nein
MMI_061	nein	68	15	m	ja	ja	ja
MMI_062	nein	48	20	m	nein	ja	ja
MMI_063	nein	67	27	w	ja	ja	ja
MMI_064	nein	85	27	m	ja	ja	ja
MMI_065	nein	77	15	m	ja	ja	ja
MMI_066	nein	62	11	m	ja	ja	ja
MMI_067	nein	80	16	w	ja	ja	ja
MMI_068	nein	83	19	w	ja	ja	ja
MMI_069	nein	51	9	m	ja	ja	ja
MMI_070	nein	64	18	m	ja	ja	ja
MMI_071	nein	84	14	w	ja	ja	ja
MMI_072	nein	60	17	m	ja	ja	ja
MMI_073	nein	65	19	w	ja	ja	ja
MMI_074	nein	61	7	m	ja	ja	nein
MMI_075	nein	79	16	m	nein	ja	nein
MMI_076	nein	81	22	w	nein	ja	ja
MMI_077	nein	48	19	m	ja	ja	ja
MMI_078	nein	94	19	w	ja	ja	ja
MMI_079	nein	56	11	m	ja	ja	ja
MMI_080	nein	64	22	w	ja	ja	ja
MMI_081	nein	87	25	w	nein	ja	ja
MMI_082	ja	69	24	w	ja	ja	ja
MMI_083	nein	63	9	w	ja	ja	nein
MMI_084	nein	58	10	m	ja	ja	ja

Patienten-ID	MMI	Alter in Jahren	NIHSS in Punkten	Geschlecht	iv-Lyse	mechanische Thrombektomie	TICI≥2b
MMI_085	ja	38	14	m	ja	ja	ja
MMI_086	nein	80	12	w	nein	ja	ja
MMI_087	nein	84	10	w	ja	ja	ja
MMI_088	ja	55	20	w	nein	ja	nein
MMI_089	nein	77	14	w	ja	ja	ja
MMI_090	nein	72	18	w	ja	ja	ja
MMI_091	nein	52	16	w	nein	ja	ja
MMI_092	nein	79	16	w	nein	ja	ja
MMI_093	nein	89	15	m	ja	ja	ja
MMI_094	nein	52	13	w	ja	ja	ja
MMI_095	nein	84	15	w	ja	ja	nein
MMI_096	nein	82	19	w	ja	ja	ja
MMI_097	nein	73	15	m	nein	ja	nein
MMI_098	nein	97	19	w	ja	ja	nein
MMI_099	nein	86	19	m	nein	ja	ja
MMI_100	ja	71	18	m	nein	ja	nein
MMI_101	nein	55	9	w	ja	ja	ja
MMI_102	nein	58	4	m	nein	ja	nein
MMI_103	nein	55	8	m	ja	ja	ja
MMI_104	nein	62	10	m	ja	ja	ja
MMI_105	nein	86	13	m	ja	ja	nein
MMI_106	nein	66	20	m	ja	ja	ja
MMI_107	nein	81	16	m	nein	ja	ja
MMI_108	nein	75	16	w	ja	ja	ja
MMI_109	nein	85	16	m	ja	ja	ja
MMI_110	nein	82	21	m	ja	ja	ja
MMI_111	nein	78	7	w	ja	ja	ja
MMI_112	ja	39	14	m	ja	ja	ja
MMI_113	ja	58	14	w	nein	ja	nein
MMI_114	ja	85	15	w	ja	ja	nein
MMI_115	ja	77	16	m	ja	nein	nein
MMI_116	ja	32	17	m	ja	nein	nein
MMI_117	ja	56	18	w	ja	ja	nein
MMI_118	ja	60	16	w	ja	nein	nein
MMI_119	ja	43	17	m	ja	nein	nein
MMI_120	ja	69	24	m	ja	ja	ja
MMI_121	ja	63	16	w	nein	nein	nein
MMI_122	ja	57	19	w	ja	ja	nein
MMI_123	ja	65	15	m	nein	ja	ja
MMI_124	ja	68	15	m	nein	nein	nein
MMI_125	ja	71	14	w	nein	nein	nein
MMI_126	ja	68	20	m	nein	nein	nein
MMI_127	ja	51	16	m	nein	ja	nein
MMI_128	ja	54	15	m	nein	ja	nein
MMI_129	ja	52	16	w	nein	nein	nein

Patienten-ID	MMI	Alter in Jahren	NIHSS in Punkten	Geschlecht	iv-Lyse	mechanische Thrombektomie	TICI≥2b
MMI_130	ja	59	17	m	ja	nein	nein
MMI_131	ja	75	16	w	ja	ja	ja
MMI_132	nein	67	15	w	ja	ja	ja
MMI_133	nein	61	15	w	ja	nein	nein
MMI_134	nein	87	19	w	ja	ja	nein
MMI_135	nein	76	16	m	ja	ja	nein
MMI_136	nein	65	18	m	nein	nein	nein
MMI_137	nein	71	15	m	ja	nein	nein
MMI_138	nein	72	13	w	nein	ja	nein
MMI_139	nein	87	14	w	ja	nein	nein
MMI_140	nein	70	14	m	nein	ja	nein
MMI_141	nein	69	15	m	nein	nein	nein
MMI_142	nein	50	12	m	ja	ja	ja
MMI_143	nein	76	11	m	nein	ja	ja
MMI_144	nein	74	18	w	nein	ja	ja
MMI_145	nein	55	9	w	ja	ja	ja
MMI_146	nein	52	15	m	nein	nein	nein
MMI_147	nein	80	9	w	nein	ja	nein
MMI_148	nein	22	14	w	nein	ja	nein
MMI_149	nein	66	12	w	nein	nein	nein
MMI_150	nein	80	13	m	ja	nein	nein
MMI_151	nein	68	15	w	nein	nein	nein

Kreuztabellen

Tabellen 9a und 9b: Kreuztabellen zur Bestimmung des optimalen, ganzzahligen Cut-off-Wertes des NIHSS. Die Summe von Sensitivität und Spezifität (rot markiert) und somit der Youden-Index von einem NIHSS >13 (Tabelle 9a, oben) ist größer als für einen NIHSS >14 (Tabellen 9b, unten) und eignet sich daher besser als Grenzwert.

Verlauf x NIHSS>13 Kreuztabelle

			NIHSS>13		Gesamt
			NIHSS 13 oder kleiner	NIHSS>13	
Verlauf	kein MMI	Anzahl	40	82	122
		% innerhalb von Verlauf	32,8%	67,2%	100,0%
	MMI	Anzahl	0	29	29
		% innerhalb von Verlauf	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		40	111	151
	% innerhalb von Verlauf		26,5%	73,5%	100,0%

Verlauf x NIHSS>14 Kreuztabelle

			NIHSS>14		Gesamt
			NIHSS 14 oder kleiner	NIHSS>14	
Verlauf	kein MMI	Anzahl	50	72	122
		% innerhalb von Verlauf	41,0%	59,0%	100,0%
	MMI	Anzahl	4	25	29
		% innerhalb von Verlauf	13,8%	86,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		54	97	151
	% innerhalb von Verlauf		35,8%	64,2%	100,0%

Tabellen 10a und 10b: Kreuztabellen zur Bestimmung des optimalen, ganzzahligen Cut-off-Wertes des Alters. Die Summe von Sensitivität und Spezifität (rot markiert) und somit der Youden-Index für ein Alter <72 Jahre (Tabelle 10a, oben) ist größer als für einen Alter <71 Jahre (Tabellen 10b, unten) und eignet sich daher besser als Grenzwert.

Verlauf x Alter<71 Kreuztabelle

			Alter<71		Gesamt
			Alter<71	Alter 71 oder älter	
Verlauf	kein MMI	Anzahl	60	62	122
		% innerhalb von Verlauf	49,2%	50,8%	100,0%
	MMI	Anzahl	23	6	29
		% innerhalb von Verlauf	79,3%	20,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		83	68	151
	% innerhalb von Verlauf		55,0%	45,0%	100,0%

Verlauf x Alter<72 Kreuztabelle

			Alter<72		Gesamt
			Alter<72	Alter 72 oder älter	
Verlauf	kein MMI	Anzahl	62	60	122
		% innerhalb von Verlauf	50,8%	49,2%	100,0%
	MMI	Anzahl	25	4	29
		% innerhalb von Verlauf	86,2%	13,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		87	64	151
	% innerhalb von Verlauf		57,6%	42,4%	100,0%

Tabelle 11: Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität eines TICI-Scores $\geq 2b$. Aufgrund der binären Kodierung der Daten erbrachte die ROC-Kurven-Analyse kein ganzzahliges Ergebnis für den TICI-Score, sodass Sensitivität und Spezifität (rot markiert) in einer Kreuztabelle errechnet wurden.

Verlauf x TICI-Score 2b oder höher Kreuztabelle

			TICI-Score 2b oder höher		Gesamt
			TICI <2b	TICI 2b oder höher	
Verlauf	kein MMI	Anzahl	43	79	122
		% innerhalb von Verlauf	35,2%	64,8%	100,0%
	MMI	Anzahl	23	6	29
		% innerhalb von Verlauf	79,3%	20,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	66	85	151
		% innerhalb von Verlauf	43,7%	56,3%	100,0%

Literaturverzeichnis

1. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol.* 1996;53(4):309-15.
2. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):215-22.
3. Bosel J, Schonenberger S, Dohmen C, Juttler E, Staykov D, Zweckberger K, et al. [Intensive care therapy of space-occupying large hemispheric infarction. Summary of the NCS/DGNI guidelines]. *Der Nervenarzt.* 2015;86(8):1018-29.
4. Torbey MT, Bosel J, Rhoney DH, Rincon F, Staykov D, Amar AP, et al. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocritical care.* 2015;22(1):146-64.
5. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2000;31(9):2175-81.
6. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, Singer OC, Lehnhardt FG, Kohrmann M, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol.* 2010;68(4):435-45.
7. Dohmen C, Galdiks N, Bosche B, Kracht L, Graf R. The severity of ischemia determines and predicts malignant brain edema in patients with large middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(1):1-7.
8. Lee SJ, Lee KH, Na DG, Byun HS, Kim YB, Shon YM, et al. Multiphasic helical computed tomography predicts subsequent development of severe brain edema in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2004;61(4):505-9.
9. Kim H, Jin ST, Kim YW, Kim SR, Park IS, Jo KW. Predictors of malignant brain edema in middle cerebral artery infarction observed on CT angiography. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):554-60.

10. Flores A, Rubiera M, Ribo M, Pagola J, Rodriguez-Luna D, Muchada M, et al. Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies. *Stroke*. 2015;46(11):3149-53.
11. Beck C, Kruetzelmann A, Forkert ND, Juettler E, Singer OC, Kohrmann M, et al. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume. *J Neurol*. 2014;261(6):1097-103.
12. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, Heindel W, Niederstadt T, Schilling M, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke*. 2011;42(12):3403-9.
13. Brooks G, Flottmann F, Ernst M, Faizy TD, Minnerup J, Siemonsen S, et al. Computed Tomography-Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain: Relationship Between Density and Direct Volumetry. *Investigative radiology*. 2018;53(4):207-13.
14. Heiss WD. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):1-7.
15. Dittrich R, Kloska SP, Fischer T, Nam E, Ritter MA, Seidensticker P, et al. Accuracy of perfusion-CT in predicting malignant middle cerebral artery brain infarction. *J Neurol*. 2008;255(6):896-902.
16. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M et al. (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37(07):333-340
17. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2002;70(12):657-62.
18. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. S. 43-49 Berlin 2015 [17.04.2018]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.

19. Gesundheit, Todesursachen in Deutschland, 2015. Statistisches Bundesamt 2017, Fachserie 12, Reihe 4, S. 23
20. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
21. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54.
22. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Archives of internal medicine*. 2004;164(16):1761-8.
23. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H. Mechanisms and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke*. 1981;12(4):474-7.
24. Balzer B, Stober T, Huber G, Schimrigk K. Space-occupying cerebral infarct. *Der Nervenarzt*. 1987;58(11):689-91.
25. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):949-58.
26. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke*. 1984;15(3):492-6.
27. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology*. 1998;50(2):341-50.
28. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive care medicine*. 1998;24(6):620-3.
29. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:257-65.
30. Castellanos M, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:7-15.

31. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke*. 1980;11(6):593-601.
32. Bosche B, Dohmen C, Graf R, Neveling M, Staub F, Kracht L, et al. Extracellular concentrations of non-transmitter amino acids in peri-infarct tissue of patients predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 2003;34(12):2908-13.
33. Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y, Vivancos J, Moro MA, et al. The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke*. 2005;36(9):1921-6.
34. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke*. 1983;14(3):329-31.
35. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26(7-8):1057-83.
36. Steiner LA, Andrews PJ. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):26-38.
37. Waltz AG. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology*. 1968;18(7):613-21.
38. Wan WH, Ang BT, Wang E. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci*. 2008;15(3):223-8.
39. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Reithmeier T, Ernestus RI, Brinker G, et al. Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 2007;38(1):56-61.
40. Diener HC, Weimar C. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
41. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
42. Bereczki D, Fekete I, Prado GF, Liu M. Mannitol for acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd001153.

43. Hauer EM, Stark D, Staykov D, Steigleder T, Schwab S, Bardutzky J. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease. *Critical care medicine*. 2011;39(7):1766-72.
44. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(2):Cd000096.
45. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(2):Cd000064.
46. Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, Weinstein PR. Mild intras ischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1994;14(4):620-7.
47. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29(12):2461-6.
48. Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(6):1584-8.
49. Neugebauer H, Kollmar R, Niesen WD, Bosel J, Schneider H, Hobohm C, et al. DEcompressive surgery Plus hypoThermia for Space-Occupying Stroke (DEPTH-SOS): a protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial and a literature review. *Int J Stroke*. 2013;8(5):383-7.
50. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007;38(9):2506-17.
51. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):326-33.

52. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007;38(9):2518-25.
53. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1091-100.
54. Li YP, Hou MZ, Lu GY, Ciccone N, Wang XD, Dong L, et al. Neurologic Functional Outcomes of Decompressive Hemispherectomy Versus Conventional Treatment for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;99:709-25 e3.
55. Hofer M. CT-Kursbuch: ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, 9. Auflage: Didamed-Verlag, Düsseldorf; 2008; 6-7.
56. Hofer M. CT-Kursbuch: ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, 9. Auflage: Didamed-Verlag, Düsseldorf; 2008; 16.
57. von Kummer R, Weber J. Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. *Neurology*. 1997;49(5 Suppl 4):S52-5.
58. Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2017; 35-38.
59. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jaus M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(2):287-92.
60. Ryoo JW, Na DG, Kim SS, Lee KH, Lee SJ, Chung CS, et al. Malignant middle cerebral artery infarction in hyperacute ischemic stroke: evaluation with multiphasic perfusion computed tomography maps. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):55-62.
61. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(8):1534-42.
62. MacCallum C, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Low Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) associated with malignant middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):39-45.

63. Song SY, Ahn SY, Rhee JJ, Lee JW, Hur JW, Lee HK. Extent of Contrast Enhancement on Non-Enhanced Computed Tomography after Intra-Arterial Thrombectomy for Acute Infarction on Anterior Circulation: As a Predictive Value for Malignant Brain Edema. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(4):321-7.
64. Heit JJ, Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke.* 2016;47(4):1153-8.
65. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke.* 2006;37(4):979-85.
66. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. *Wie funktioniert CT? Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 2011; 68-71.
67. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, 6. Auflage: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2009; 1-4.
68. Hennerici MG, Kern R. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*; 2017 [27.08.2019] [Available from: www.dgn.org/leitlinien].
69. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krutzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol.* 2009;65(6):724-32.
70. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 2009; 63.
71. Neumann-Haefelin T, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Lanfermann H. Prediction of malignant MCA infarction with DWI: pitfalls in hyperacute stroke. *Stroke.* 2001;32(2):580-3.
72. Krutzelmann A, Hartmann F, Beck C, Juettler E, Singer OC, Kohrmann M, et al. Combining magnetic resonance imaging within six-hours of symptom

- onset with clinical follow-up at 24 h improves prediction of 'malignant' middle cerebral artery infarction. *Int J Stroke*. 2014;9(2):210-4.
73. Goto Y, Kumura E, Watabe T, Nakamura H, Nishino A, Koyama T, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Elderly Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1389-95.
74. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Yamashita S, Saji N, Shibazaki K, et al. The DASH score: a simple score to assess risk for development of malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-2):102-6.
75. Chao SP, Chen CY, Tsai FY, Chan WP, Chen CI. Predicting Mortality in Patients With "Malignant" Middle Cerebral Artery Infarction Using Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging: Preliminary Findings. *Medicine*. 2016;95(8):e2781.
76. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Staub F, Kracht L, Sobesky J, et al. Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke*. 2003;34(9):2152-8.
77. Berrouschot J, Barthel H, von Kummer R, Knapp WH, Hesse S, Schneider D. 99m technetium-ethyl-cysteinate-dimer single-photon emission CT can predict fatal ischemic brain edema. *Stroke*. 1998;29(12):2556-62.
78. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Ramos L, Argueso M, Sole-Violan J, et al. Serum malondialdehyde levels in patients with malignant middle cerebral artery infarction are associated with mortality. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125893.
79. Lorente L, Martin MM, Almeida T, Perez-Cejas A, Ramos L, Argueso M, et al. Serum Levels of Substance P and Mortality in Patients with a Severe Acute Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
80. Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Comes E, Sanchez MJ, Massons J. Malignant middle cerebral artery infarction: a clinical study of 32 patients. *Rev Invest Clin*. 2015;67(1):64-70.
81. Burghaus L, Hilker R, Dohmen C, Bosche B, Winhuisen L, Galldiks N, et al. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(1):45-9.
82. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2117-23.

83. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(1-2):176-84.
84. Minnerup J, Broocks G, Kalkoffen J, Langner S, Knauth M, Psychogios MN, et al. Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies patients within 4.5 hours of stroke onset: A multicenter observational study. *Ann Neurol*. 2016;80(6):924-34.
85. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *The British journal of radiology*. 1973;46(552):1016-22.
86. Broocks G, Hanning U, Faizy TD, Scheibel A, Nawabi J, Schon G, et al. Ischemic lesion growth in acute stroke: Water uptake quantification distinguishes between edema and tissue infarct. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019:271678x19848505.
87. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*, 6. Auflage: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 2010; 23.
88. Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Muller C, Kluge A, Bachmann A, et al. Noninvasive quantification of brain edema and the space-occupying effect in rat stroke models using magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2004;35(2):566-71.
89. Gonzalez RG, Silva G, He J, Sadaghiani S, Wu O, Singhal AB. Abstract t p30: Logarithmic growth of ischemic lesions in major anterior circulation ischemic strokes. *Stroke*. 2015;46(suppl_1):ATP30-ATP.
90. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009;73(13):1066-72.
91. Firlik AD, Yonas H, Kaufmann AM, Wechsler LR, Jungreis CA, Fukui MB, et al. Relationship between cerebral blood flow and the development of swelling and life-threatening herniation in acute ischemic stroke. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(2):243-9.
92. Nowinski WL, Gupta V, Qian G, He J, Poh LE, Ambrosius W, et al. Automatic detection, localization, and volume estimation of ischemic infarcts in noncontrast computed tomographic scans: method and preliminary results. *Investigative radiology*. 2013;48(9):661-70.

93. Na DG, Ryoo JW, Lee KH, Moon CH, Yi CA, Kim EY, et al. Multiphasic perfusion computed tomography in hyperacute ischemic stroke: comparison with diffusion and perfusion magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(2):194-206.
94. Haring HP, Dilitz E, Pallua A, Hessenberger G, Kampfl A, Pfausler B, et al. Attenuated corticomedullary contrast: An early cerebral computed tomography sign indicating malignant middle cerebral artery infarction. A case-control study. *Stroke.* 1999;30(5):1076-82.
95. Boned S, Padroni M, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Romero N, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: the ghost infarct core concept. *Journal of neurointerventional surgery.* 2017;9(1):66-9.
96. Tenny S, Bhimji SS. *Case Control Studies.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2018.
97. Sadeh-Gonik U, Tau N, Friehmann T, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, et al. Thrombectomy outcomes for acute stroke patients with anterior circulation tandem lesions: a clinical registry and an update of a systematic review with meta-analysis. *European journal of neurology.* 2018;25(4):693-700.
98. Jansen IGH, Mulder M, Goldhoorn RB. Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). *BMJ (Clinical research ed).* 2018;360:k949.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Gabriel Brooks für die gewissenhafte Betreuung und Begutachtung der Dissertation sowie für das Ermöglichen einer Kongressbeteiligung. Des Weiteren danke ich ihm für die stets konstruktive und zuverlässige Zusammenarbeit und Unterstützung, auch über die Dissertation hinaus bei weiteren wissenschaftlichen Arbeiten.

Ebenfalls danken möchte ich meinem Kommilitonen und Freund Sebastian Graeger für die Hilfe bei der Korrektur von Orthographie und Semantik. Zudem danke ich meiner Familie für die ermutigenden Gespräche, die mir häufig einen zusätzlichen Blickwinkel auf die zu lösenden Probleme ermöglichten.

Besonders danke ich außerdem meinem Lebenspartner Marco Denker für seinen unermüdlichen Zuspruch, sein Verständnis und seine Zuversicht.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift:

.....

Alexandra Carolin Scheibel