

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und dem Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln

DISSERTATION

**Untersuchung der MR-PWI Parameter C_{\max} , MS und CBV_{ctc}
hinsichtlich der Detektion der oberen Penumbragrenze
bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall:
Eine Validierung mittels ^{15}O -Wasser PET**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Johanna Reimer

aus Schwerin

Datum der Promotion: 05.03.2021

Anmerkung zur Vorabpublikation

Die Ergebnisse meiner Arbeit sind in folgende Publikation (Peer-Review) eingeflossen:

Reimer J.*, Montag C.*, Schuster A., Moeller-Hartmann W., Sobesky J., Heiss W.-D., Zaro-Weber O.: Is Perfusion MRI without Deconvolution Reliable for Mismatch Detection in Acute Stroke? Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography, Cerebrovascular Diseases, 2018;46:16–23 (DOI:10.1159/000490424)

* J. Reimer und C. Montag teilen sich die Erstautorenschaft.

Das Einverständnis meines Doktorvaters Herrn PD Dr. med. Olivier Zaro Weber für diese Vorabveröffentlichung liegt vor.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	IX
Abstract	X
Introduction	X
Methods	X
Results	XI
Conclusion	XI
Abstrakt	XII
Einführung	XII
Methoden	XII
Ergebnisse	XIII
Schlussfolgerung	XIII
1. Einleitung	1
1.1 Definition des Schlaganfalls	1
1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls	1
1.3 Ätiologie des Schlaganfalls	2
1.3.1 Hämorrhagischer Schlaganfall.....	2
1.3.2 Ischämischer Schlaganfall	2
1.4 Komplikationen des ischämischen Schlaganfalls	3
1.5 Hypoperfundierte Areale nach akutem Schlaganfall	3
1.5.1 Infarktkern	4
1.5.2 Penumbra	5
1.5.3 Benigne Oligämie	8
1.6 Positronenemissionstomographie	9
1.6.1 Physikalische Grundlagen	9
1.6.2 Radionuklide und Tracer.....	11
1.7 Magnetresonanztomographie	12
1.7.1 Physikalische Grundlagen	12
1.7.2 Sequenzen.....	13

1.7.3	Perfusionsgewichtete Bildgebung.....	15
1.7.4	Diffusionsgewichtete Bildgebung.....	16
1.7.5	PWI-DWI Mismatchkonzept.....	17
2.	Fragestellung.....	21
3.	Methodik.....	22
3.1	Patientenkollektiv	22
3.2	¹⁵ O-Wasser PET	23
3.2.1	Messgrößen zur bildlichen Darstellung des Infarktes	23
3.2.2	Herstellung und Verabreichung der Nuklide	23
3.2.3	Bildakquisition mittels PET	24
3.3	MR-PWI.....	25
3.3.1	Perfusionsparameter	25
3.3.2	Bildakquisition mittels MRT.....	27
3.4	Bildverarbeitung	27
3.4.1	PMA	27
3.4.2	Normalisierung.....	30
3.4.3	VINCI	30
3.5	Statistische Auswertung.....	33
3.5.1	ROC Kurvenanalyse	33
3.5.2	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	36
4.	Ergebnisse.....	37
4.1	Patienten.....	37
4.2	ROC Kurvenanalyse	39
4.2.1	Grenzwertunabhängige Performance	39
4.2.2	Optimaler Penumbra­grenzwert.....	43
5.	Diskussion.....	44
5.1	Interpretation der Ergebnisse.....	44
5.1.1	AUC	44
5.1.2	ESST.....	46
5.2	Vorangegangene komparative Studien.....	47
5.2.1	Rein MRT-basierte Studien	47
5.2.2	SPECT-MRT Studien.....	48
5.2.3	PET-MRT Studien.....	49

5.3	Dekonvolierte oder nicht-dekonvolierte Kurven?	49
5.3.1	Studienlage	49
5.3.2	Vorteile nicht-dekonvolierter Parameter	50
5.3.3	Nachteile nicht-dekonvolierter Parameter	53
5.4	Zeitbasierte oder nicht-zeitbasierte Parameter?	54
5.5	Limitationen und methodische Besonderheiten	55
6.	Fazit	60
	Literaturverzeichnis	61
	Eidesstattliche Versicherung	76
	Anteilerklärung an Publikationen	77
	Publikationsliste	78
	Lebenslauf.....	79
	Danksagung.....	81

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADC	apparent diffusion coefficient (Diffusionskoeffizient)
AIF	arterial input function (arterielle Inputfunktion)
ASL	arterial spin labeling
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BGO	Bismutgermanat
CBF	cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CBV	cerebral blood volume (zerebrales Blutvolumen)
CBV _{ctc}	CBV aus der Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve
C _{max}	maximum concentration (maximale Kontrastmittelkonzentration)
CMRO ₂	cerebral metabolic rate of oxygen (Sauerstoffmetabolismus)
C _{O2}	Sauerstoffkonzentration
CT	Computertomographie
CTC	concentration-time-curve (Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSC	dynamic susceptibility contrast
DWI	diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EFTA	European Free Trade Association (Europäische Freihandelsassoziation)
EPI	echo planar imaging
ESST	equal sensitivity and specificity threshold
FFE	fast field echo
FM	first moment
FMISO	Fluoromisonidazol
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FN	falsch negativ
FoV	field of view

FP	falsch positiv
FWHM	full width at half maximum
g	Gramm
GBq	Gigabecquerel
GSO	Gadoliniumorthosilicat
h	Stunden
ICD-10-GM	international classification of diseases 10 - german modification
IQR	interquartile range
keV	Kiloelektronenvolt
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
M1	sphenoidales Segment der ACM
mCi	Millicurie
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MR	Magnetresonanz
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	maximum slope
ms	Millisekunden
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ns	Nanosekunden
OEF	oxygen extraction fraction (Sauerstoffextraktionsfraktion)
oSVD	block-circulant singular value decomposition (with minimization of oscillation of the derived residue function)
PET	Positronenemissionstomographie
PMA	Perfusion Mismatch Analyser
PRESTO	principles of echo-shifting with a train of observations
PWI	perfusion weighted imaging (perfusionsgewichtete Bildgebung)
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
s	Sekunden

SNR	signal to noise ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPECT	single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
sSVD	standard singular value decomposition
T	Tesla
TE	Echozeit
TIC	time-intensity-curve (Zeit-Signalintensität-Kurve)
T _{max}	time to maximum
TR	Repetitionszeit
TTP	time to peak
VINCI	Volume Imaging in Neurological Research. Co-Registration and ROIs included
WHO	World Health Organisation
μmol	Mikromol

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OEF und CMRO ₂ in Abhängigkeit von CBF	6
Abbildung 2: Areale nach einem akuten Schlaganfall	8
Abbildung 3: PET Physik	10
Abbildung 4: Entwicklung der DWI mit/ohne Reperfusion	18
Abbildung 5: PWI Perfusionsparameter	25
Abbildung 6: PMA "Graph Window" und "PMA Main Window"	28
Abbildung 7: PMA Karten von C _{max} , MS, CBV _{ctc} und T _{max}	29
Abbildung 8: VINCI Co-Registrierung der Modalitäten	31
Abbildung 9: ROIs auf PET-CBF- und PWI-C _{max} Bildern	32
Abbildung 10: ROC Kurve und ESST	33
Abbildung 11: Testergebnis	34
Abbildung 12: ROC Kurve und AUC	35
Abbildung 13: Übersicht aller Modalitäten und Parameter	39
Abbildung 14: Beispielhafte ROC Kurven	41
Abbildung 15: Bar Plot - Darstellung AUC Werte	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten	38
Tabelle 2: AUC Werte mit IQR	43

Abstract

Introduction

In case of acute ischemic stroke reperfusion of penumbral tissue is crucial and time is the most important predictor for the clinical outcome. Therefore, in stroke patients presenting beyond the current time window (4.5 hours/6 hours) therapeutic decisions on reperfusion treatment based on mismatch detection with magnetic resonance imaging (MRI) is becoming more and more important. This is particularly true since a recent clinical trial could show that patients treated beyond the current time window with thrombectomy up to 16 hours (DEFUSE 3) based on mismatch detection had a better clinical outcome. Mismatch is defined by the difference between diffusion weighted imaging (DWI) and perfusion weighted imaging (PWI) and is a surrogate of penumbral tissue which can be rescued from infarction if reperfusion is established. The choice of optimal PWI parameters and thresholds to differentiate the penumbra from the surrounding benign oligemia is still a matter of debate.

Therefore, we validated for the first time the non-deconvolved perfusion parameters maximum concentration (C_{max}), maximum slope (MS) and cerebral blood volume from concentration time curve (CBV_{ctc}) with positron emission tomography (PET), the in vivo gold standard for penumbra imaging, to see how well they can detect penumbral flow.

Methods

^{15}O -water PET and MR-PWI were measured back-to-back in 22 patients with acute or subacute cortical stroke. Non-deconvolved perfusion parameters C_{max} , MS and CBV_{ctc} were validated against the established penumbra threshold PET cerebral blood flow (CBF) < 20 ml/100g/min and compared to previously validated deconvolved time to maximum (T_{max}). The validation of PWI parameters against PET-CBF was done with a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results

The best MR-PWI parameter to detect the penumbra threshold PET-CBF < 20 ml/100g/min was C_{max} with an area under the curve (AUC) of 0.92 (interquartile range (IQR) 0.84-0.96). The relative threshold after normalization was $C_{max} < 0.66$ (IQR 0.56-0.71) with a sensitivity of 84 % (IQR 0.76-0.89) and a specificity of 84 % (IQR 0.76-0.91). The performance of MS (AUC 0.84) and CBV_{ctc} (AUC 0.70) was significantly inferior ($p < 0.05$). C_{max} performed as well as the best previously validated deconvolved parameter T_{max} (AUC 0.93).

Conclusion

C_{max} is a good alternative to deconvolved T_{max} . We recommend the use of the relative threshold $C_{max} < 0.66$ to detect penumbral flow as defined by PET-CBF < 20 ml/100g/min to select patients for reperfusion therapy in acute ischemic stroke presenting beyond the current time window set by guidelines.

Abstrakt

Einführung

Im Falle eines akuten ischämischen Schlaganfalls ist die zeitnahe Reperfusion von penumbralem Gewebe essentiell. Für Patienten, welche sich außerhalb des aktuellen Zeitfensters (4,5 Stunden/6 Stunden) für eine rekanalisierende Therapie vorstellen, gewinnt die Mismatchdetektion mittels Magnetresonanztomographie (MRT) für Therapieentscheidungen stetig an Bedeutung. Ein klinischer Benefit konnte nach erfolgreicher Rekanalisation bei vorhandenem Mismatch erstmals in einer Studie auch noch bis 16 Stunden nach Auftreten der Symptome (DEFUSE 3) nachgewiesen werden. Das Mismatch ergibt sich hierbei aus der Differenz zwischen den Läsionen der diffusions- (DWI) und perfusionsgewichteten Bildgebung (PWI) und repräsentiert das penumbrale Gewebe, welches noch vital ist, aber ohne Intervention unterzugehen droht. Uneinigkeit besteht nach wie vor über optimale PWI Parameter und zugehörige Grenzwerte bei der Abgrenzung der Penumbra von der sie umgebenden benignen Oligämie in der MRT-basierten Bildgebung.

Aus diesem Grund validierten wir zum ersten Mal die nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten PWI Parameter „maximum concentration“ (C_{max}), „maximum slope“ (MS) und das zerebrale Blutvolumen errechnet aus der Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CBV_{ctc}) mit dem in vivo Goldstandard zur Penumbradetektion, der Positronenemissionstomographie (PET), hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Detektion der oberen Penumbragrenze.

Methoden

$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET und MR-PWI wurden bei 22 Patienten mit akutem oder subakutem kortikalem Schlaganfall konsekutiv durchgeführt. Es wurden Parameterkarten der nicht-dekonvolierten Perfusionsparameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} mit dem PET zerebralen Blutfluss (CBF) < 20 ml/100g/min validiert und mit dem etablierten dekonvolierten Parameter „time to maximum“ (T_{max}) verglichen. Die Validierung der PWI Parameter erfolgte durch eine „receiver operating characteristic“ (ROC) Kurvenanalyse.

Ergebnisse

Mit einer „area under the curve“ (AUC) von 0,92 („interquartile range“ (IQR) 0,84-0,96) konnte C_{\max} den Penumbra­grenzwert PET-CBF < 20 ml/100g/min am besten detektieren. Die Ergebnisse sind dabei nicht signifikant schlechter als die des dekonvolierten Parameters T_{\max} (AUC 0,93). Nach Normalisierung erhielten wir einen relativen Grenzwert $C_{\max} < 0,66$ (IQR 0,56-0,71) mit einer Sensitivität von 84 % (IQR 0,76-0,89) und einer Spezifität von 84 % (IQR 0,76-0,91). Die Parameter MS (AUC 0,84) und CBV_{ctc} (AUC 0,70) schnitten in unserer Auswertung signifikant schlechter ab ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung

C_{\max} zeigt sich in der vorliegenden Arbeit als gute Alternative zum dekonvolierten Parameter T_{\max} . Wir empfehlen die Verwendung des relativen Grenzwertes $C_{\max} < 0,66$, um Gewebe mit einem penumbralen Fluss (PET-CBF < 20 ml/100g/min) von der benignen Oligämie abzugrenzen. C_{\max} ist ein geeigneter PWI Parameter um Patienten mit ischämischem Schlaganfall für eine rekanalisierende Therapie jenseits des durch die Leitlinien vorgegebenen Zeitfensters zu selektieren.

1. Einleitung

1.1 Definition des Schlaganfalls

Nach der Definition der WHO bezeichnet die Diagnose Schlaganfall eine plötzlich auftretende fokalneurologische Ausfallerscheinung (1). Ursachen hierfür können neben mechanischen Verschlüssen der zerebralen Arterien, beispielsweise durch Thromben oder progrediente Stenosen, auch intrazerebrale Blutungen sein (2). Der dadurch bedingte Mangel an Sauerstoff und anderen Nährstoffen führt zu einer Unterversorgung und einer möglichen Schädigung des Hirngewebes. Im ICD-10-GM unter zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60 bis I69) aufgeführt, treffen die Verschlüsselungen I60 bis I64 auf diese Definition zu (3).

1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

In Deutschland ist der Schlaganfall nach der koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache (4) und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Behinderung im Erwachsenenalter (5, 6). Die Lebenszeitprävalenz für den Schlaganfall liegt im Mittel bei 1,63 %, wobei in der Altersgruppe zwischen 18 und 29 lediglich eine Prävalenz von 0,13 %, bei den 70 bis 79 Jahre alten Patienten jedoch eine 7,81 prozentige Prävalenz zu verzeichnen ist (7). Das Durchschnittsalter für einen erstmaligen Schlaganfall liegt in Europa bei etwa 73 Jahren (8). Durch die erfolgreiche Etablierung von mehr als 300 zertifizierten Stroke Units in Deutschland (9) konnte durch eine effektivere Sekundärprophylaxe die absolute Zahl der Schlaganfälle bis 2005 sogar gesenkt werden. Nach 2005 kam es in Deutschland aufgrund des demografischen Wandels jedoch zu einer Zunahme der Inzidenz des Schlaganfalls (4). Aufgrund der fortschreitenden Alterung der Bevölkerung ist von einer Progredienz dieses Trends auszugehen (10). Während sich in der Europäischen Union und einigen EFTA Ländern im Jahr 2000 etwa 1,1 Millionen Schlaganfälle ereigneten, geht die WHO davon aus, dass es 2025 schon 1,5 Millionen sein werden (11). Obwohl die absolute Zahl der Schlaganfälle steigt, ist ein Rückgang der Mortalität zu verzeichnen.

Nach Auswertungen des statistischen Bundesamtes starben im Jahr 2000 in Deutschland 43035 Menschen an einem Schlaganfall. 2015 ist ein Rückgang dieser Zahl auf 15770 Sterbefälle zu beobachten (12), was im Wesentlichen auf Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie des Schlaganfalls zurückgeführt werden kann.

1.3 Ätiologie des Schlaganfalls

1.3.1 Hämorrhagischer Schlaganfall

20 % aller Schlaganfälle werden als hämorrhagische Schlaganfälle klassifiziert. Am häufigsten treten hierbei primär intrazerebrale Blutungen auf (13), allerdings können auch subdurale und subarachnoidale Blutungen zu einem Schlaganfall führen. Diese Form des Schlaganfalls weist eine hohe Mortalität von 45 % im ersten Jahr auf, wobei mehr als 10 % der Überlebenden schwere Behinderungen davontragen (14). Therapeutisch werden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die kontinuierliche Überwachung des Patienten, die Senkung des systolischen Blutdrucks < 140 mmHg und die Senkung des Hirndrucks empfohlen (15).

1.3.2 Ischämischer Schlaganfall

Kommt es hingegen zu einem Gefäßverschluss, beispielsweise durch eine Embolie, Arteriosklerose oder Vaskulitiden, führt die Unterbrechung oder starke Einschränkung des Blutflusses zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen. Diese Pathologie wird als Ischämie bezeichnet. Verschiedene Risikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Hypertonie oder Diabetes mellitus, begünstigen dieses Geschehen (13). 80 % aller Schlaganfälle beruhen auf diesem Pathomechanismus (16) und sind daher ischämischer Natur. Circa 50 % aller ischämischen Schlaganfälle betreffen das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (ACM) (17). Die bildgebende Diagnostik und Beurteilung von ischämischen Schlaganfällen und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen sollen Inhalt dieser Arbeit sein.

Aus diesem Grund wird der hämorrhagische Schlaganfall im Folgenden nicht weiter thematisiert. Die Bezeichnung Schlaganfall bezieht sich in den folgenden Ausführungen auf den ischämischen Schlaganfall.

1.4 Komplikationen des ischämischen Schlaganfalls

Im Falle einer Ischämie kommt es zur Unterversorgung des Gewebes mit Nährstoffen und Energieträgern. Dies führt zu einem Versagen der ATP-abhängigen Ionenpumpen und zu einem osmotischen Wassereinstrom in die Zelle, welcher auch als Membranversagen bezeichnet wird (18). Die Folge ist ein zytotoxisches Ödem. In der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) der Magnetresonanztomographie (MRT) ist das zytotoxische Ödem aufgrund des sinkenden Diffusionskoeffizienten (ADC) bereits etwa 2-6 min nach Beginn der Ischämie zu erkennen (19).

Im Gegensatz dazu handelt es sich beim vasogenen Ödem um eine extrazelluläre Ansammlung von Wasser. Es entsteht durch eine gesteigerte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke und in diesem Zusammenhang durch den Übertritt von Plasma aus den Gefäßen in das Interstitium (20). Das vasogene Ödem erscheint dadurch, dass mehr freie Wassermoleküle verfügbar sind, in der DWI Sequenz dunkel.

Beide Formen des Ödems führen zu einem intrazerebralen Druckanstieg, welcher bis zu einem bestimmten Volumen durch die Liquorräume ausgeglichen werden kann, darüber hinaus aber zu einer weiteren Einschränkung der lokalen Blutversorgung und druckbedingt zu anderen Komplikationen, wie Einklemmungssyndromen, führen kann (20).

1.5 Hypoperfundierte Areale nach akutem Schlaganfall

Der Normwert für den zerebralen Blutfluss (CBF) des Kortex liegt bei etwa 60 ml/100g/min (21). Bei einer Minderperfusion kommt es sowohl biochemisch als auch funktionell zu verschiedenen Ausfällen.

Während die Proteinbiosynthese bereits bei einem CBF < 55 ml/100g/min gestört ist, verläuft die Glykolyse erst ab einem Wert von < 35 ml/100g/min vermehrt anaerob ab. Die Ausschüttung von Neurotransmittern ebenso wie der Energiemetabolismus funktionieren bei einem CBF < 20 ml/100g/min stark eingeschränkt (22). Ab einem CBF < 18 ml/100g/min setzt die Spontanaktivität der kortikalen Neurone aus und es kommt zum elektrischen Versagen der Hirnaktivität (23). In Tierexperimenten von Jones et al. (24) sind Einschränkungen der motorischen Funktion ab einem CBF < 23 ml/100g/min zu beobachten und nehmen bis zu einem Schwellenwert von 8 ml/100g/min kontinuierlich zu. Bei einer Residualdurchblutung von < 8 ml/100g/min ist eine vollständige Paralyse zu beobachten (24).

Das hypoperfundierte Hirngewebe nach einem akuten ischämischen Schlaganfall lässt sich anhand des residualen CBF, des Sauerstoffmetabolismus ($CMRO_2$) und der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) in drei Bereiche aufteilen, welche prognostisch unterschiedlich auf eine Reperfusion reagieren.

1.5.1 Infarktkern

Im Zentrum des ischämischen Schlaganfalls ist die Zeit, innerhalb der eine Gewebeschädigung irreversibel ist und sich ein nekrotisches Areal entwickelt, aufgrund der geringen Residualdurchblutung sehr kurz. In Tierexperimenten an Katzen wurden Einzelzellnekrosen bei einem CBF < 9 ml/100g/min bereits nach weniger als 20 min festgestellt (25). Im Experiment mit Affen und Katzen führt eine Durchblutung von 12 ml/100g/min nach 2 bis 3 h zum Infarkt (24). Der Infarktkern wird in der Literatur durch einen CBF < 12 ml/100g/min und Veränderungen von $CMRO_2$ und OEF definiert. Während die OEF unmittelbar nach Eintreten der Ischämie stark ansteigt, um die Minderperfusion zu kompensieren, fällt sie im Bereich des Infarktkerns relativ schnell wieder ab (26). Mintun et al. (27) beschreiben im Zusammenhang mit einem niedrigen $CMRO_2$ eine OEF von 0,45 als niedrig, was etwa der physiologischen OEF im normal durchbluteten Gehirn entspricht.

Der $CMRO_2$ ist neben dem CBF und der OEF auch von der Sauerstoffkonzentration im Blut (C_{O_2}) abhängig und lässt sich durch folgende Formel errechnen (27):

$$CMRO_2 = OEF \times CBF \times C_{O_2}$$

Die Schwelle zum irreversibel geschädigten Gewebe liegt hier etwa bei $< 1,5 \text{ ml O}_2/100\text{g/min}$ (entspricht etwa $< 65 \text{ } \mu\text{mol}/100\text{g/min}$) (28-31). Aufgrund der irreversiblen Schädigung kommt es im Bereich des Infarktkerns nach Rekanalisation nicht zu einer Erholung des Gewebes und die Funktion des Hirnareals kann nicht wiedererlangt werden. Dargestellt werden kann der Infarktkern mittels MRT durch die DWI.

1.5.2 Penumbra

Das Gebiet, in dem die Durchblutung so weit herabgesetzt ist, dass die Funktion vorübergehend gestört, aber die Morphologie noch nicht irreversibel geschädigt ist, nennt sich Penumbra (lateinisch für „Halbschatten“) (32). Die Penumbra ist ein dynamischer Prozess, welcher neben dem Ausmaß der Minderdurchblutung auch von der Dauer der Ischämie beeinflusst wird (25). Es handelt sich um ischämisch bedrohtes Gewebe („tissue at risk“), das ohne Intervention voraussichtlich untergehen wird, sich aber bei Verbesserung der Durchblutungssituation erholen kann. Aus diesem Grund stellt die Penumbra das Ziel der Therapie dar (33).

Kompensatorisch steigt im ischämischen Hirngewebe aufgrund des sinkenden CBF die OEF von etwa 40-50 % im physiologischen Stoffwechsel auf bis zu 100 % an (34, 35). Dadurch ist es möglich, das Absinken von $CMRO_2$ vorübergehend zu verhindern oder zumindest deutlich zu reduzieren. Über eine gewisse Zeit bleibt aus diesem Grund die Morphologie des Gewebes trotz eines CBF, welcher den metabolischen Bedarf des Gewebes nicht deckt, erhalten (siehe Abbildung 1, A) (34). Verringert sich im Verlauf CBF weiter, sinkt auch OEF und $CMRO_2$ fällt entsprechend ab. Fällt $CMRO_2$ unter den Grenzwert von $65 \text{ } \mu\text{mol}/100\text{g/min}$, kommt es zu irreversiblen ischämischen Hirnschäden (siehe Abbildung 1, B) (28-31). Mit der Ausbildung von Zellnekrosen kommt es zu einem weiteren Abfall von $CMRO_2$ (35).

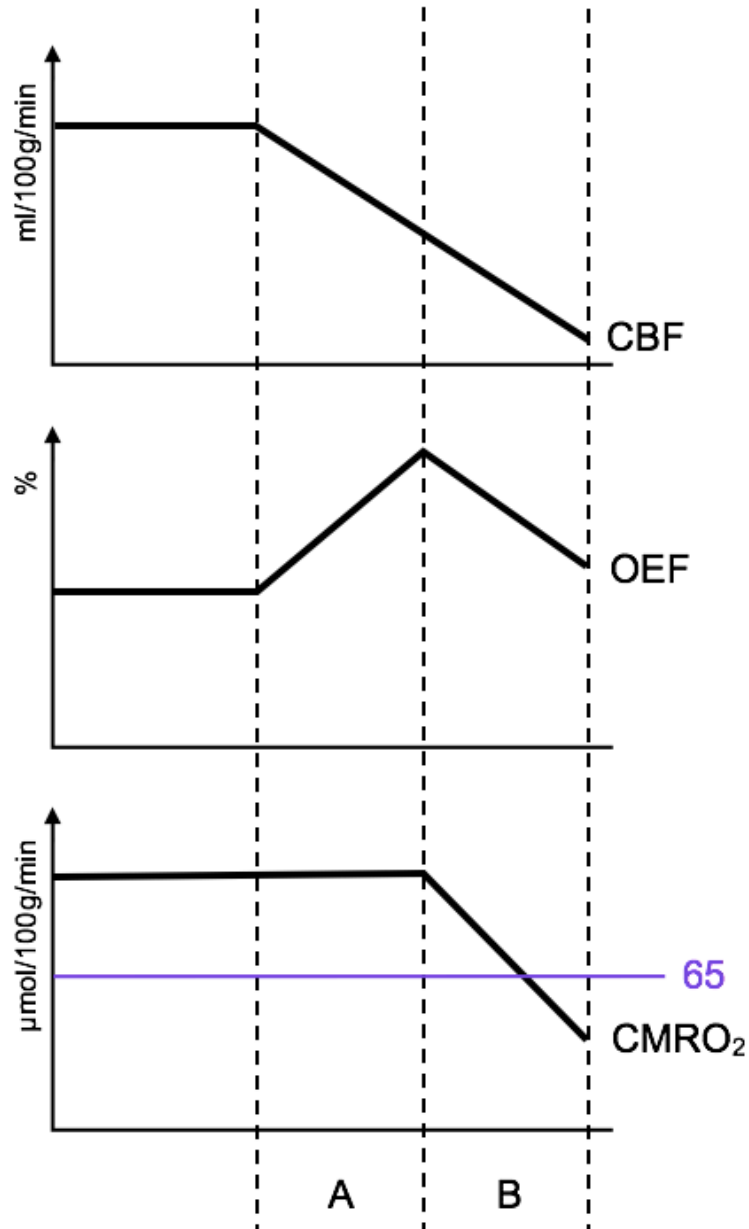


Abbildung 1:

Darstellung der Veränderung von OEF und CMRO₂ in Abhängigkeit von CBF;
 A) Abfall von CBF durch steigende OEF kompensiert, keine Veränderung von CMRO₂;
 B) Zunehmender CBF Abfall nicht durch einen weiteren Anstieg der OEF kompensierbar, OEF fällt wieder ab, konsekutiv sinkt CMRO₂; irreversibler Gewebeschaden ab < 65 μmol/100g/min

Definitionsgemäß zählen hypoperfundierte Bereiche mit einer $CMRO_2 > 65 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ als Penumbra, da der reduzierte CBF in diesem Fall noch durch eine Steigerung der OEF kompensiert werden kann und die Morphologie des Gewebes aus diesem Grund intakt bleibt (36).

Der Infarktkern breitet sich jedoch, sobald $CMRO_2 < 65 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ fällt, in das Gebiet der Penumbra aus. Die untere Penumbra­grenze verschiebt sich damit im Zeitverlauf. Im Gegensatz dazu bleibt die obere Penumbra­grenze, welche durch einen $CBF < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ definiert ist, über die Zeit bestehen. Dies ist ein etablierter oberer Penumbra­grenzwert in der Literatur (36-38), der auch in vielen Studien Verwendung findet (39-42).

1.5.3 Benigne Oligämie

Bei der benignen Oligämie handelt es sich um ein minderperfundiertes Areal, bei dem davon auszugehen ist, dass auch bei anhaltender Minderdurchblutung keine irreversiblen Schäden davongetragen werden (43, 44). Die Oligämie ist durch Blutflusswerte, welche über dem oberen Penumbragrenzwert ($\text{CBF} < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$) liegen, gekennzeichnet und ist daher keinem neuronalen Ausfall unterlegen (38). Die benigne Oligämie ist von Bedeutung, da sie bei Verwendung falscher Grenzwerte als Penumbra fehlgedeutet werden kann.

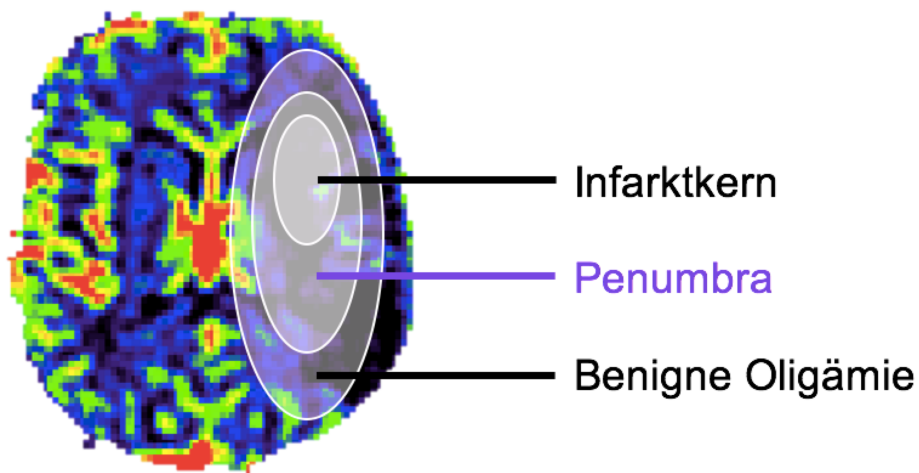


Abbildung 2:

Darstellung der drei minderperfundierten Areale nach einem akuten ischämischen Schlaganfall; von innen nach außen: Infarktkern, Penumbra, benigne Oligämie

1.6 Positronenemissionstomographie

Bei der Übertragung der Grenzwerte der drei hypoperfundierten Zonen nach einem ischämischen Schlaganfall vom Tier auf den Menschen besteht die Schwierigkeit, dass alle Werte im Tierexperiment invasiv erhoben werden und ein vergleichbarer Versuchsaufbau beim Menschen nicht möglich ist. Ein nicht-invasiver Ansatz zur Bestimmung des CBF und weiterer Größen zur Beurteilung des zerebralen Metabolismus des menschlichen Gehirns in vivo, wie $CMRO_2$ und OEF, ist die Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET).

1.6.1 Physikalische Grundlagen

Beim radioaktiven Zerfall von neutronenarmen Kernen entstehen aus Protonen, unter Abgabe von Neutrinos und Positronen, Neutronen. Positronen sind die Antiteilchen der Elektronen und unterscheiden sich von diesen lediglich durch das Vorzeichen ihrer Ladung. Wird solch ein Positron durch den Kernzerfall freigesetzt, vereinigt es sich im Gewebe mit einem Elektron. Bei diesem Vorgang, auch Paarzerstrahlung oder Annihilation genannt, werden zwei Gammaquanten mit jeweils 511 keV in entgegengesetzte Richtung abgegeben (45). Der Effekt der abgestrahlten Energiequanten wird bei der PET genutzt, indem dem Patienten ein strahlender Marker verabreicht wird, welcher abhängig von der Durchblutung oder Stoffwechsellage im zu untersuchenden Gewebe in unterschiedlicher Konzentration vorliegt. Die abstrahlenden Quanten werden vom Positronenemissionstomographen registriert. Die Punkte, in denen der Detektor getroffen wird, liegen auf einer Linie mit dem getroffenen Elektron und der Tomograph kann daraus dessen Ort berechnen. Die Detektoren sind in Koinzidenz geschaltet. Das bedeutet, dass ein Ereignis nur dann als solches erkannt wird, wenn beide Signale zur gleichen Zeit, beziehungsweise innerhalb einer Koinzidenzauflösezeit (20 ns), eintreffen (46).

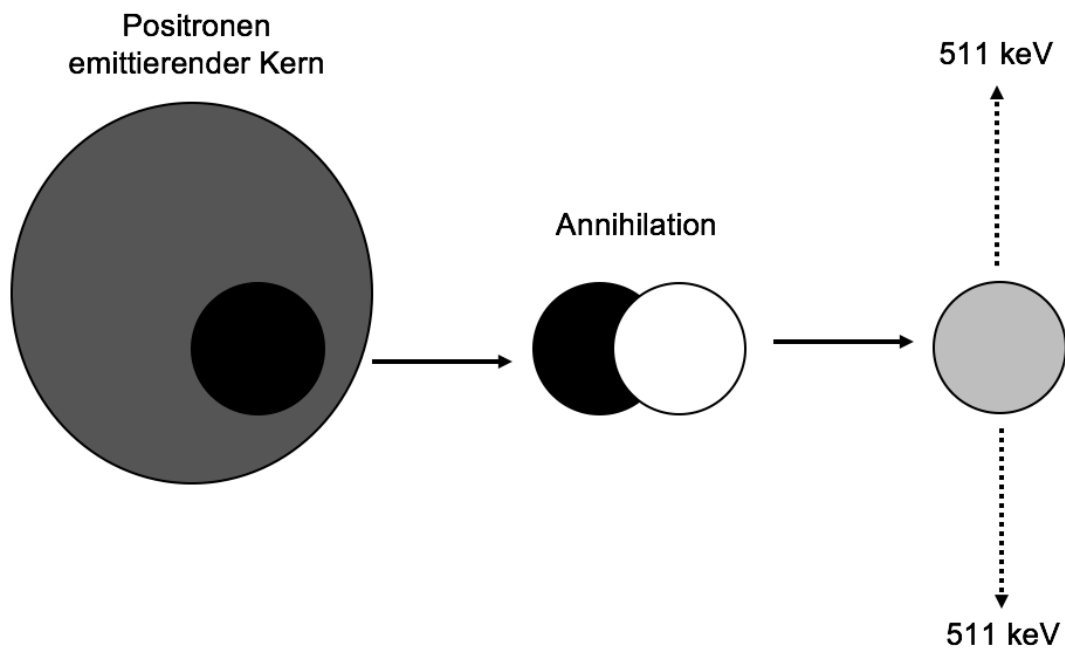


Abbildung 3:

Schematische Darstellung des Aufeinandertreffens von Positron (schwarz) und Elektron (weiß) (Annihilation) und der Abgabe von zwei Gammaquanten mit einer Energie von jeweils 511 keV in entgegengesetzte Richtungen

Der Tomograph besteht darüber hinaus nicht nur aus zwei parallelen Detektoroberflächen, sondern aus vielen ringförmig angeordneten Detektoren. Damit alle Punkte innerhalb des Rings abgedeckt werden können, sind die einzelnen Detektoren nicht nur mit dem jeweils gegenüberliegenden Detektor in Koinzidenz geschaltet, sondern auch mit anderen im gleichen und in anderen Ringen (46). Bei den Detektoren handelt es sich um Szintillationskristalle, welche aus Lutetiumoxyorthosilicat (LSO), Gadoliniumorthosilicat (GSO) oder Bismutgermanat (BGO) bestehen und mit Photoelektronenvervielfachern kombiniert sind. BGO wird hauptsächlich für 2D Aufnahmen verwendet, während für 3D Akquisitionsmodi LSO oder GSO genutzt werden (46).

Die Gammaquanten, welche im Rahmen der Annihilation abgestrahlt werden, übertragen Energie auf die Hüllelektronen im Kristall (photoelektrischer Effekt). Diese angeregten Elektronen sind nun in der Lage die aufgenommene Energie in Form von Szintillationslicht wieder abzugeben (47). Je stärker das Signal, welches von den Detektoren empfangen wird, desto größer ist die Konzentration des Nuklids in einem Gewebeareal und desto größer ist dementsprechend die Durchblutung oder der metabolische Umsatz dieses Gewebes.

1.6.2 Radionuklide und Tracer

Die Herstellung der radioaktiven Isotope, auch Radionuklide genannt, welche zu Beginn der Untersuchung appliziert werden, findet in einem Ringbeschleuniger (Zyklotron) statt. Dazu werden vor allem die Elemente Fluor (^{18}F), Sauerstoff (^{15}O), Stickstoff (^{13}N) und Kohlenstoff (^{11}C) genutzt (47). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Nukliden ist ihre unterschiedliche Halbwertszeit. Nuklide mit einer relativ langen Halbwertszeit, wie beispielsweise ^{18}F mit einer Halbwertszeit von 110 min (45), können über kurze Strecken transportiert werden und es ist nicht nötig, dass in der unmittelbaren Nähe des Positronenemissionstomographen ein Zyklotron zur Verfügung steht. Bei der Verwendung von ^{15}O , mit einer kurzen Halbwertszeit von circa 122 s (45) hingegen, ist das Vorhandensein eines Zyklotrons am Untersuchungsort Voraussetzung. Um die Radionuklide in den Stoffwechsel einzubringen, bedarf es eines Radiopharmakons, welches im Falle der PET auch Tracer genannt wird. Zur Beurteilung des CBF eignet sich als Tracer intravenös verabreichtes Wasser. Die Bestimmung der OEF erfolgt durch Inhalation von ^{15}O .

1.7 Magnetresonanztomographie

1.7.1 Physikalische Grundlagen

Ein anderes Verfahren zur Beurteilung der zerebralen Durchblutung stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar, welche auf der Spinbewegung von Wasserstoffatomen im zu untersuchenden Gewebe beruht. In einem angelegten externen Magnetfeld ordnen sich die Spins in Richtung des Magnetfeldes an und es baut sich eine Längsmagnetisierung entlang der Körperachse auf. Wird in das stabile Spinsystem Energie mit einer bestimmten Frequenz (Lamorfrequenz) eingebracht, kippt die Längsmagnetisierung in die axiale Ebene und wird dort von Empfangsspulen als transversale Magnetisierung erkannt. Bei der eingestrahnten Energie handelt es sich um einen Hochfrequenzimpuls, der in Dauer und Leistung variiert werden kann und damit verschiedene Auslenkungswinkel der Spins (Pulswinkel) erzeugt. Dieser Vorgang wird auch als Anregung bezeichnet.

Die Zeit, die zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen vergeht, nennt sich Repetitionszeit (TR). Die Echozeit (TE) ist die Zeit zwischen Anregung und Auslesen des Signals. Das Spinsystem relaxiert auf unterschiedliche Weise und auf dieser Grundlage ist es möglich, verschiedene Sequenzen mittels MRT aufzunehmen (48).

Bei der T1 Relaxation handelt es sich um die Abgabe von Energie der ausgelenkten Spins an die Umgebung, wodurch diese Spins sich in die Längsausrichtung zurückbewegen. Diese Bewegung wird auch als Präzession bezeichnet. T1 gewichtete Bilder werden durch eine kurze TR und eine kurze TE erreicht.

Die T2 Relaxation entsteht durch eine Energieabgabe der Spins untereinander in der Transversalebene, was zu lokalen Magnetfeldänderungen führt. T2 gewichtete Bilder können mithilfe einer langen TR und einer langen TE aufgenommen werden.

Die zweite Komponente der transversalen Relaxation ist T2*, welche meist kürzer ist als T2 und durch konstante Magnetfeldinhomogenitäten des zu untersuchenden Körpers oder des Tomographen entsteht. Durch T2* zerfällt das MR Signal besonders an Grenzflächen sehr schnell.

Aufgrund ausgeprägter Magnetfeldänderungen durch Suszeptibilitätseffekte bei der Passage von paramagnetischem Kontrastmittel kommt es zu einer beschleunigten Dephasierung der Spins und damit zu einem starken Signalabfall, welcher bei der Bildgebung mit Kontrastmittel eine wichtige Rolle spielt (48).

1.7.2 Sequenzen

Spinechosequenzen dienen im Wesentlichen der Eliminierung von $T2^*$ Effekten durch statische Magnetfeldinhomogenitäten und damit der Verbesserung der Bildqualität. Zu Beginn wird eine zuvor gewählte Schicht mit einem 90° -Hochfrequenzimpuls angeregt. Durch die Magnetfeldinhomogenitäten kommt es zur Dephasierung der Spins. Nach einer halben TE wird ein 180° -Impuls eingestrahlt, was zur Folge hat, dass Spins, die vorher schnell präzediert sind, aufgrund des Richtungswechsels zurückliegen. Da sie jedoch noch immer mit der gleichen Geschwindigkeit präzedieren, holen sie Spins mit einer geringeren Frequenz ein und sind zum Zeitpunkt der Messung nach einer vollen TE an der gleichen Position wie die Spins, die zuvor langsamer waren.

Dieser Prozess kann als Rephasierung bezeichnet werden. Aufgrund der langen Messzeit sind diese Aufnahmen sehr anfällig für Bewegungsartefakte (49).

Eine Möglichkeit ohne Hochfrequenzimpulse ein Echo zu erzeugen, ist durch die Gradientenechosequenz. Statt eines Hochfrequenzimpulses wird der Frequenzgradient erst mit negativer und dann positiver Polarität geschaltet. Es kommt zur Dephasierung, dann zur Rephasierung und anschließend zum Echo. Ohne den 180° -Hochfrequenzimpuls ist eine kürzere TR möglich und die Aufnahme ist damit unempfindlicher gegenüber Bewegung. Die kurze TR führt allerdings zu einer Sättigung des MR Signals. Das bedeutet, dass viele der Spins nicht genügend Zeit haben, sich vor der nächsten Anregung wieder in der Längsmagnetisierung anzuordnen und daher in der Transversalebene verbleiben. Das Signal wird dadurch immer schwächer. Um diese Sättigung zu verhindern, benutzt man bei diesen Sequenzen Pulswinkel unter 90° . Ein geringerer Auslenkungswinkel bewirkt für das einzelne Bild ein kleineres Signal, bezogen auf die ganze Aufnahme kommt es durch Umgehen der Sättigung jedoch zu einem stärkeren Kontrast (50).

Zur dynamischen Bildgebung des Gehirns eignen sich besonders „echo planar imaging“ (EPI) Sequenzen. Es handelt sich hierbei um Gradienten- oder Spinechosequenzen, bei denen die Echos durch bis zu 128 schnell wechselnde Frequenzgradienten erzeugt werden, was den Vorteil hat, dass neben einer guten Auflösung auch eine vergleichsweise schnelle Bildakquisition von bis zu 16 Bildern/s möglich ist (50). Ein großer Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, dass Feldinhomogenitäten nicht durch Inversionspulse ausgeglichen werden können und das Signal aus diesem Grund schnell aufgrund von T_2^* Effekten zerfällt (51). Durch das schnelle Schalten der Gradienten kommt es zusätzlich zu Feldinhomogenitäten. Je länger TR und TE gewählt werden und je kürzer T_2^* ist, desto schneller zerfällt das Signal. Auch die Gabe von Kontrastmittel beschleunigt diesen Vorgang, da es T_2^* weiter verkürzt. Dies limitiert die Zeit, die zur Bildakquisition genutzt werden kann. Der T_2^* Zerfall wiederum bedingt eine verminderte Auflösung der EPI Aufnahmen. Da alle Daten innerhalb einer einzigen TR akquiriert werden müssen, sind „single-shot“ EPI Aufnahmen aufgrund der resultierenden langen TR stark anfällig für Bewegungsartefakte (52).

Aus diesem Grund gibt es neben dem „single-shot“ EPI auch die Möglichkeit, statt einer einzelnen TR mehrere kurze hintereinander laufen zu lassen. Bei diesen „segmented“ EPI Sequenzen wird TR bewusst kürzer als die kürzeste T_2^* Zeit gewählt. Um die zeitliche Auflösung weiter zu steigern, wird die Bildakquisition erst während der folgenden TR ausgewertet, die TE ist in diesem Fall also länger als die TR. Diese Methode nennt sich „principles of echo-shifting with a train of observations“ (PRESTO) und beruht auf Gradientenechosequenzen (53). Vorteile dieser Sequenz gegenüber der „single-shot“ EPI Sequenz sind eine homogenere T_2^* Wichtung, eine hohe zeitliche Auflösung ohne Einschränkung des „Signal-Rausch-Verhältnisses“ (SNR), eine geringere Anfälligkeit gegenüber Partialvolumeneffekten und die mögliche Anwendung kurzer Echozüge trotz kurzer T_2^* Zeiten (52). EPI PRESTO Sequenzen ermöglichen die dreidimensionale Aufnahme eines vollständigen Gehirns innerhalb einer Sekunde (54), weshalb sie auch für die perfusionsgewichtete Bildgebung verwendet werden.

1.7.3 Perfusionsgewichtete Bildgebung

Die perfusionsgewichtete Bildgebung (PWI) dient der Beurteilung der Durchblutung des Hirngewebes. Dazu werden die Signalintensitätsunterschiede ausgewertet, die beim Einströmen von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel entstehen. Diese Methode wird daher auch als „bolus tracking“ bezeichnet (55). Das Messprinzip beruht auf Änderungen der Suszeptibilität, sprich der Empfänglichkeit für Magnetisierung, während der Passage des Kontrastmittels und nennt sich „dynamic susceptibility contrast MRI“ (DSC MRI). Bei der Messung der Hirnperfusion werden häufig T2* gewichtete EPI Sequenzen verwendet. Da das Kontrastmittel die transversale Relaxation beschleunigt, nimmt das Signal ab (56). Zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration kann ein linearer Zusammenhang angenommen werden (57). Wird die Änderung der Kontrastmittelkonzentration über die Zeit verfolgt, können anhand einer entstehenden Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CTC) verschiedene Perfusionsparameter bestimmt werden. Darüber hinaus ist es möglich, um Effekte wie die Verzögerung des Kontrastmittels zu eliminieren, die CTC mathematisch mit einer arteriellen Inputfunktion (AIF) des Kontrastmittels zu verrechnen. Dieses Verfahren wird Dekonvolution genannt. Dekonvolvierte Parameter bieten die Möglichkeit, die zerebrale Blutversorgung anhand physiologischer Parameter wie Blutfluss und Blutvolumen zu quantifizieren (siehe Abbildung 5) (55).

1.7.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Neben der Perfusion kann auch die Diffusion innerhalb eines Hirnareals mittels MRT beurteilt werden. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) gibt Aufschluss über das Volumen und die Lokalisation des Infarktkerns (58). Grundlage dieser Methode ist die brownsche Molekularbewegung der freien Wassermoleküle. In der DWI ist diese dadurch zu erkennen, dass je nachdem, wie schnell die Protonen vom Ort der Messung wegdiffundieren, die Signalintensität abnimmt. Ein Wert, der die mittlere Diffusionsgeschwindigkeit repräsentiert, ist der Diffusionskoeffizient (ADC). Er ist abhängig von der Richtung des angelegten Gradienten und umso größer, je weiter die Protonen pro Zeiteinheit abdiffundieren (59). In der ersten Zeit nach dem ischämischen Schlaganfall zeigt sich im betroffenen Gebiet eine Signalverstärkung, da das Wasser durch die Zellschwellung (zytotoxisches Ödem) nicht frei diffundieren kann (60). Da nach einigen Tagen durch den Zelluntergang zunehmend mehr freies Wasser vorhanden ist, welches schnell diffundieren kann, stellt sich das Infarktgebiet im Vergleich zum gesunden Gewebe eher hypointens dar. Diffusionsgewichtete Bilder entstehen ebenfalls durch EPI Sequenzen. Nach der Anregung wird ein Gradientenimpulspaar des gleichen Vorzeichens geschaltet. Zwischen diesen wird noch ein 180°-Inversionsimpuls eingestrahlt. Das Prinzip der Bestimmung der Verschiebung durch Diffusion beruht darauf, dass die Spins je nachdem, wie weit sie entlang des Gradienten diffundieren, dephasieren. Je schneller sich die Spins also verschieben, desto unterschiedlicher sind ihre Phasen und desto kleiner ist der Summenvektor und daher auch das Signal (61).

1.7.5 PWI-DWI Mismatchkonzept

Werden dreidimensionale Aufnahmen der PWI Läsion und der DWI Läsion verglichen, so entspricht die volumetrische Differenz beider Läsionen dem Mismatch.

Die DWI Läsion besteht neben dem Infarktkern zusätzlich auch aus Gebieten, die penumbrale Flusseigenschaften aufweisen. Das liegt unter anderem daran, dass der Infarktkern nicht das volle Volumen der initialen DWI Läsion einnehmen muss, da sich durch eine zeitnahe Reperfusion das Gewebe erholen kann (62). Einige Studien schlagen als obere Grenze für den Infarktkern in der DWI eine Hyperintensität von $> 120\%$ vor (63-65), ein einheitlicher Grenzwert ist in der Literatur jedoch nicht etabliert. Innerhalb der ersten Stunden nach Auftreten der ersten Symptome ist die DWI Läsion potentiell reversibel. Diese Fähigkeit zur Reversibilität nimmt jedoch im Zeitverlauf ab. Aus diesem Grund kann die DWI Läsion nach diesen ersten Stunden als Äquivalent zum Infarktkern angesehen werden (66).

Da die untere Grenze der Penumbra im Wesentlichen durch die DWI Läsion bestimmt wird, spielt bei der Detektion der oberen Penumbra Grenze vor allem die PWI eine wichtige Rolle. Allerdings kann die PWI Läsion, wenn die Grenzwerte falsch gewählt werden, neben den penumbralen Anteilen auch benigne Oligämie enthalten (36). Daher ist nicht nur die Wahl des richtigen PWI Parameters, sondern insbesondere auch die Anwendung eines optimalen PWI Penumbra Grenzwertes von Bedeutung, wenn es darum geht, penumbrales von oligämischem Gewebe abzugrenzen und damit Patienten für eine rekanalisierende Therapie zu selektieren (67). Derzeit gängige Parameter zur Abgrenzung der Penumbra von der benignen Oligämie sind „time to maximum“ (T_{max}) mit einem Grenzwert $> 5,5$ s (39, 41) und „time to peak“ (TTP) mit einem Grenzwert $> 4,8$ s (40, 41).

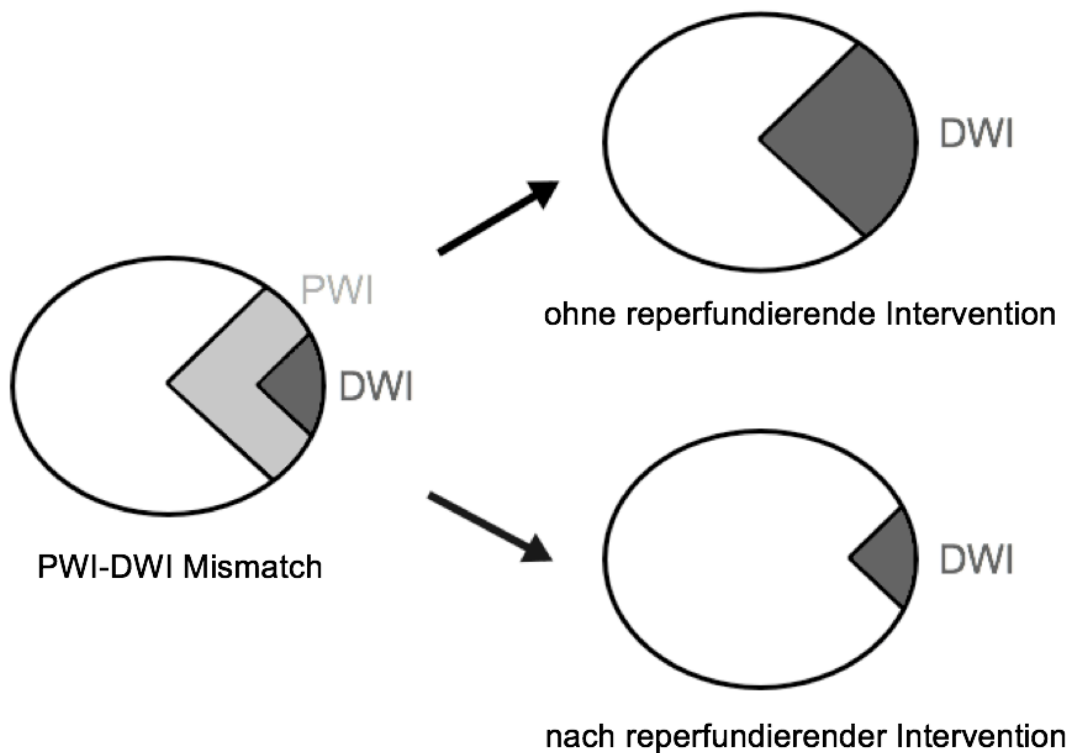


Abbildung 4:

Pathophysiologische Entwicklung der DWI Läsion (Infarktkern); oben ohne reperfundierende Intervention: die DWI Läsion breitet sich in die PWI Läsion aus, das infarzierte Areal ist groß; unten nach reperfundierender Intervention: das Mismatch zwischen PWI und DWI Läsion kann durch die Reperfusion gerettet werden, der Endinfarkt beschränkt sich auf die DWI Läsion, welche vor Beginn der Reperfusion nachweisbar war

Leitliniengerecht (DGN) ist die medikamentöse Thrombolysebehandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls mit „recombinant tissue plasminogen activator“ (rtPA) innerhalb der ersten 4,5 h nach Auftreten der ersten Symptome durchzuführen. Nach diesen 4,5 h ist das Risiko einer Einblutung, welches unter rtPA erhöht ist (68), größer, als der Nutzen einer medikamentösen Lysetherapie, da ohne vorhandenes „tissue at risk“ keine Besserung der Symptomatik zu erwarten ist.

Die Entfernung eines Thrombus aus dem infarzierten Gefäß mittels mechanischer Thrombektomie sollte in einem Zeitfenster von 6 h nach Auftreten erster klinischer Symptome des ischämischen Schlaganfalls begonnen werden (69).

Schlaganfälle, welche nach diesem Zeitfenster diagnostiziert werden, werden nach den aktuell gültigen Leitlinien nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs therapiert.

Im Jahr 2015 erschienen die fünf großen, randomisierten und voneinander unabhängigen klinischen Studien ESCAPE (70), EXTEND-IA (71), MR CLEAN 11 (72), REVASCAT (73) und SWIFT-PRIME (74), welche den Nutzen der mechanischen Thrombektomie im 6 h Zeitfenster zeigten und damit die akute Schlaganfalltherapie für Patienten mit einem Verschluss der distalen Arteria carotis interna (ACI) oder der proximalen Arteria cerebri media (ACM) wesentlich beeinflussten (75). Die Behandlung von Schlaganfällen über die zeitlichen Empfehlungen von 4,5 h für die medikamentöse Lyse und 6 h für die mechanische Thrombektomie hinaus gilt als individueller Heilversuch und sollte stets diagnostisch begründet sein (69). Frühere PET Studien zeigten, dass Penumbrawebe mittels ¹⁵O-Wasser PET noch 17 h (76) bis zu 48 h (77) und mittels ¹⁸F-FMISO PET bis zu 48 h (78, 79) nach Eintreten der Ischämie nachgewiesen werden kann.

Ergebnisse aus der DAWN Studie (80) zeigten, dass Patienten mit nachgewiesenem Mismatch bis zu 24 h nach Symptombeginn von einer mechanischen Thrombektomie profitieren. Das Mismatch wurde in dieser Studie durch die Differenz zwischen dem in der MR-DWI oder Perfusions-Computertomographie (CT) ermittelten Infarkt volumen und dem Ausmaß des klinischen Defizits, welches anhand des „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) Scores beurteilt wurde, definiert.

Kürzlich konnte die DEFUSE 3 Studie zeigen, dass eine mechanische Thrombektomie bis zu 16 h nach Auftreten der ersten Symptome das klinische Outcome der Patienten verbessert, wenn als Penumbra klassifizierte Areale vorhanden sind. In dieser Studie erfolgte die Entscheidung zur Thrombektomie bei Vorhandensein eines PWI-DWI Mismatches als Surrogat der Penumbra (81).

Pathophysiologisch ist bei diesem Konzept für Patienten mit einem PWI-DWI Mismatch nach einer Rekanalisation auch nach einer Dauer > 4,5 h mittels medikamentöser Lyse beziehungsweise > 6 h mittels mechanischer Thrombektomie davon auszugehen, dass Penumbragewebe gerettet wird und es somit zu einer Besserung der klinischen Symptomatik kommt. Zu dieser Gruppe zählen beispielsweise Patienten mit unklarem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik, darunter auch Patienten mit sogenanntem „wake-up stroke“. Die neurologischen Defizite werden erst beim Erwachen bemerkt und es ist nicht bekannt, wann das ischämische Ereignis stattfand. Diese Form macht bis zu 25 % aller ischämischen Schlaganfälle aus (82).

Der klinische Nutzen der mismatchbasierten (PWI-DWI) Therapie konnte nun erstmals in der oben genannten DEFUSE 3 Studie für die Thrombektomie nachgewiesen werden (81). Für die mismatchbasierte medikamentöse Thrombolyse steht ein solcher Nachweis durch die ECASS-4:EXTEND Studie derzeit noch aus (83).

2. Fragestellung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist der Goldstandard zur Detektion der Penumbra im akuten ischämischen Schlaganfall (34, 56). Anstelle der PET, welche mit einem hohen finanziellen, logistischen und personellen Aufwand verbunden und daher nur begrenzt verfügbar ist, kann durch das PWI-DWI Mismatchkonzept das „tissue at risk“ als Surrogat der Penumbra mittels MRT detektiert werden.

Bislang galten dabei PWI Parameter, welche durch das Verfahren der Dekonvolution mithilfe einer AIF aus der Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CTC) errechnet werden können, als überlegen gegenüber solchen Parametern, deren Berechnung direkt aus der CTC ohne Dekonvolution erfolgt (56). Jedoch erzielten auch nicht-dekonvolierte Parameter wie „time to peak“ (TTP) und „first moment“ (FM) in früheren Studien (39, 40, 84-92) gute Resultate hinsichtlich der Penumbradetektion. Zusätzlich spricht die Tatsache, dass die Berechnung nicht-dekonvolierter Parameter ohne eine AIF Markierung untersucherunabhängig stattfinden kann (85, 87) und die Parameter weniger anfällig gegenüber Bewegungsartefakten (86) sind, für die Verwendung nicht-dekonvolierter PWI Parameter, um Patienten für eine rekanalisierende Therapie zu selektieren.

Zur Optimierung des Mismatchkonzeptes und damit der „tissue at risk“ Detektion im akuten ischämischen Schlaganfall sollen in der vorliegenden Arbeit die folgenden Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie gut eignen sich die weniger etablierten nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten PWI Parameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} zur Detektion des etablierten oberen Penumbragrenzwertes $PET-CBF < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ (36-38)?
- 2) Welcher optimale Grenzwert zur Abgrenzung des Penumbragewebes von der benignen Oligämie sollte für den besten der untersuchten nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten PWI Parameter verwendet werden?
- 3) Wie gut kann der beste nicht-dekonvolierte, nicht-zeitbasierte PWI Parameter den oberen Penumbragrenzwert im Vergleich zum besten dekonvolierten PWI Parameter T_{max} (39-42) detektieren?

3. Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In unsere Studie eingeschlossen wurden Patienten mit akutem oder subakutem ischämischen Schlaganfall, welche sich in der Universitätsklinik in Köln vorstellten. Alle Patienten erhielten sowohl eine Bildgebung mittels MRT als auch mittels PET.

Bei Patienten, die nach der MR Bildgebung eine rekanalisierende Therapie erhielten, wurde keine weitere Bildgebung mittels PET vorgenommen. Ebenso wurden Patienten, bei denen während oder zwischen den Untersuchungen eine Verschlechterung des NIHSS Scores von mehr als 2 Punkten zu verzeichnen war, nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Köln liegt vor. Alle Patienten gaben nach Aufklärung ihre Zustimmung zum Einschluss in die Studie, welche den Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren Revisionen entspricht (93).

3.2 ^{15}O -Wasser PET

3.2.1 Messgrößen zur bildlichen Darstellung des Infarktes

Der zerebrale Blutfluss (CBF) wurde mittels PET durch die intravenöse Applikation von ^{15}O -Wasser ($^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$) ermittelt. Beurteilt wurde die Aktivitätsverteilung im Gehirn. Da die Durchblutung eines Gewebes einen nahezu linearen Zusammenhang mit der gemessenen Aktivität des applizierten Nuklids aufweist (94), konnten durch Aktivitätsmessungen arterieller Blutproben den Aufnahmen absolute CBF Werte zugeordnet werden. Dieses Verfahren wurde zuvor von Raichle et al. (95) beschrieben. Die gesamte Messung dauerte etwa 3 min. Nach 2,5 min erfolgte die Entnahme einer Vollblutprobe. Zusätzlich wurden bereits 30 s vor Beginn und über die komplette Zeit der Untersuchung Blutproben durch ein automatisiertes Blutprobensystem abgenommen und ausgewertet.

3.2.2 Herstellung und Verabreichung der Nuklide

Zur Beurteilung der Perfusion des Gehirns wurde das Nuklid ^{15}O in Form von $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ verabreicht. Seine Halbwertszeit beträgt 122 s (45) und ist damit wesentlich kürzer als die des Kohlenstoff- oder Fluornuklids. Dadurch war es nötig, das Nuklid direkt am Untersuchungsort zu produzieren.

Die Produktion der Nuklide erfolgte mithilfe eines Zyklotrons, welches zur Herstellung hochenergetischer Positronenstrahler genutzt wird. Elektrisch geladene Teilchen wurden im Zyklotron beschleunigt, indem sie durch ein starkes Magnetfeld auf einer kreisförmigen Bahn gehalten wurden und wiederholt die gleiche Spannungsquelle passierten. Durch diese Hochspannungselektroden erhielten sie einen beschleunigenden elektrischen Impuls und gelangten auf eine Umlaufbahn mit einer höheren Energie (47). Am Ende dieser Spiralbahn befand sich ein kühlbarer Targetbehälter aus Aluminium, in welchem sich ein Targetmaterial aus Stickstoff (N_2) und 0,2 % Sauerstoff (O_2) befand. In diesem Targetsystem traf das beschleunigte Teilchen, in diesem Fall ein Deuteron ($^2\text{H}^+$), auf N_2 im Targetgas und es entstand, unter Abspaltung eines Neutrons, ^{15}O ($^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$) (45, 96).

Zur Produktion von $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ wurde das entstandene Nuklid mit Wasserstoff (H_2) gemischt und erhitzt. Als Katalysator diente Palladium. Das Gemisch wurde anschließend über einen Träger aus Aluminiumoxid geführt, auf dem es kondensierte (97). Das so hergestellte $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ wurde aufgefangen, mit Kochsalzlösung gemischt und mit einer Spritze aufgezogen. Die Strahlungsaktivität wurde in einem Curiemeter gemessen, bis das doppelte der benötigten Aktivität erreicht war. Zwischen diesem Zeitpunkt und der Injektion verging eine volle Halbwertszeit des Nuklids (122 s), sodass bei der Injektion die Aktivität 60 mCi (= 2,2 GBq) betrug.

3.2.3 Bildakquisition mittels PET

Die PET Messungen erfolgten in einem ECAT EXACT HR PET Scanner der Firma Siemens/CTI. Im 2D Akquisitionsmodus wurden 47 zusammenhängende Schichten mit 3 mm Schichtdicke und 5 mm „full width at half maximum“ (FWHM) aufgenommen (98). Die Scandauer betrug 90 s und startete direkt nach der Injektion des ^{15}O nach einem Transmissionsscan (10 min). Die AIF wurde durch die kontinuierliche Messung von Blutproben aus der Arteria radialis durch ein automatisiertes Blutprobensystem ermittelt (99), um quantitative Messungen des PET-CBF vornehmen zu können (95).

3.3 MR-PWI

3.3.1 Perfusionsparameter

Der Verlauf der Kontrastmittelkonzentration während der Scandauer kann anhand einer Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CTC) dargestellt werden. Anhand dieser Kurve wurden die im Folgenden erklärten Parameter berechnet.

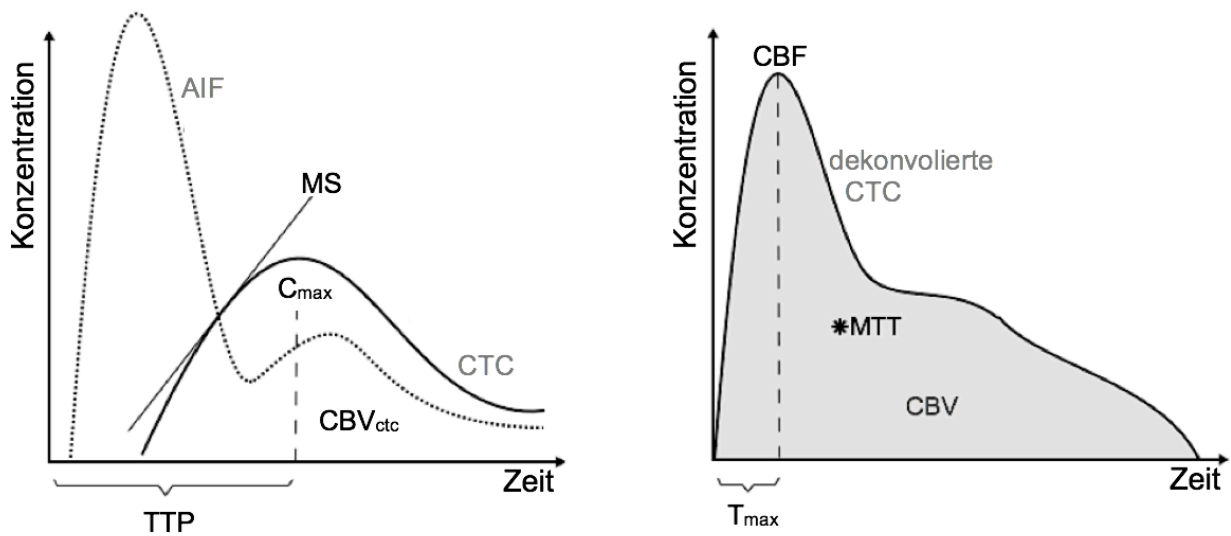


Abbildung 5:

links: Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CTC) und arterielle Inputfunktion (AIF) vor Dekonvolution, rechts: Kurven nach Dekonvolution (schematisch); an der Ordinate ist die Kontrastmittelkonzentration und an der Abszisse die Zeit abgetragen; dargestellte Parameter sind links: „time to peak“ (TTP), „maximum slope“ (MS), „maximum concentration“ (C_{max}), „cerebral blood volume“ der nicht-dekonvolvierten Kurve (CBV_{ctc}); rechts: „cerebral blood volume“ (CBV), „cerebral blood flow“ (CBF), „mean transit time“ (MTT) und „time to maximum“ (T_{max})

„Maximum slope“ (MS) ist ein Parameter, welcher anhand des Anstiegs der nicht-dekonvolierten CTC errechnet werden kann und ein Surrogat des zerebralen Blutflusses (CBF) darstellt (100).

Durch Integration der CTC kann die Fläche unter dieser Kurve und damit CBV_{ctc} bestimmt werden. Hierbei handelt es sich um ein Surrogat des dekonvolierten zerebralen Blutvolumens (CBV) (100).

„Maximum concentration“ (C_{max}), ein Parameter der die maximale Kontrastmittelkonzentration angibt und ebenfalls als Surrogat zum CBF erhoben werden kann (100), wurde als dritter nicht-dekonvolierter, nicht-zeitbasierter Parameter im Rahmen der vorliegenden Arbeit validiert.

Die Bezeichnung nicht-zeitbasiert bezieht sich dabei auf eine Gemeinsamkeit dieser Parameter, dass keine Zeitspanne der Kontrastmittelanflutung angegeben wird, wie beispielsweise durch den nicht-dekonvolierten Parameter „time to peak“ (TTP). C_{max} , MS und CBV_{ctc} werden daher nicht an der Zeitachse des in Abbildung 5 dargestellten Koordinatensystems abgelesen.

Die AIF zeigt die Plasmakonzentration des Kontrastmittels in einer großen Arterie, meist der ACM (101). Rechts in Abbildung 5 sind CTC und AIF nach Østergaard entfaltet (102, 103). Es handelt sich hierbei um ein mathematisches Verfahren, welches auch als Dekonvolution bezeichnet wird. Neben der etablierten Standarddekonvolution nach Østergaard, welche „standard singular value decomposition“ (sSVD) genannt wird, existieren auch noch weitere Verfahren, wie beispielsweise „block-circulant singular value decomposition“ (oSVD) (104).

Auch anhand dieser neu entstandenen Kurve lässt sich durch Integration CBV ermitteln. Der höchste Punkt dieser Kurve ist zu einem Zeitpunkt erreicht, der durch den Parameter „time to maximum“ (T_{max}) ausgedrückt wird, und stellt CBF dar (103). Anhand des Schwerpunktes der dekonvolierten Kurve (in Abbildung 5 durch * gekennzeichnet) lässt sich die „mean transit time“ (MTT) bestimmen. MTT gibt die durchschnittliche Transitzeit des Kontrastmittels durch das Gewebe an (100).

3.3.2 Bildakquisition mittels MRT

Die Bildakquisition mittels MRT erfolgte im Philips Intera Master, einem 1,5 T Ganzkörperscanner. DSC PWI Aufnahmen wurden in axialer Richtung akquiriert (20 Schichten; 6 mm Schichtdicke; 0,6 mm Schichtabstand; „field of view“ (FoV) 23 cm). Verwendet wurden 3D T2* gewichtete EPI Sequenzen (PRESTO; TE 25 ms; Pulswinkel 9°; EPI Faktor 17; Matrix 64 x 51; Voxelgröße 3,6 x 3,6 x 6 mm³). Es wurden pro Patient 60 Aufnahmen mit einer TR von 1,3 s aufgenommen, welche nach der Injektion von 20 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist; Schering AG) mittels Kontrastmittelinjektor mit einer Flussrate von 10 ml/s, gefolgt von 20 ml Natriumchlorid, begannen. T1 „fast field echo“ (FFE) Aufnahmen wurden außerdem zur Platzierung der „regions of interest“ (ROIs) gemessen (TE 1,8 ms; TR 145 ms; Pulswinkel 80°; Matrix 256 x 256; FoV 23 cm; Pixelgröße 0,9 x 0,9 mm²; 6 mm Schichtdicke; 0,6 mm Schichtabstand).

3.4 Bildverarbeitung

3.4.1 PMA

PWI Karten der verschiedenen PWI Parameter wurden in dem Programm PMA („Perfusion Mismatch Analyzer“ Version 5.0) (Copyright: Kohsuke Kudo) (105), welches von ASIST-JAPAN zur Verfügung gestellt wurde, erstellt. Die MRT Aufnahmen wurden als DICOM Dateien in das Programm importiert und dort weiterverarbeitet. Zuvor wurden Bewegungsartefakte der DICOM Dateien durch die hauseigene Software VINCI korrigiert. Die Bilder wurden durch einen Gauss-Filter sowohl zeitlich als auch räumlich gefiltert (51).

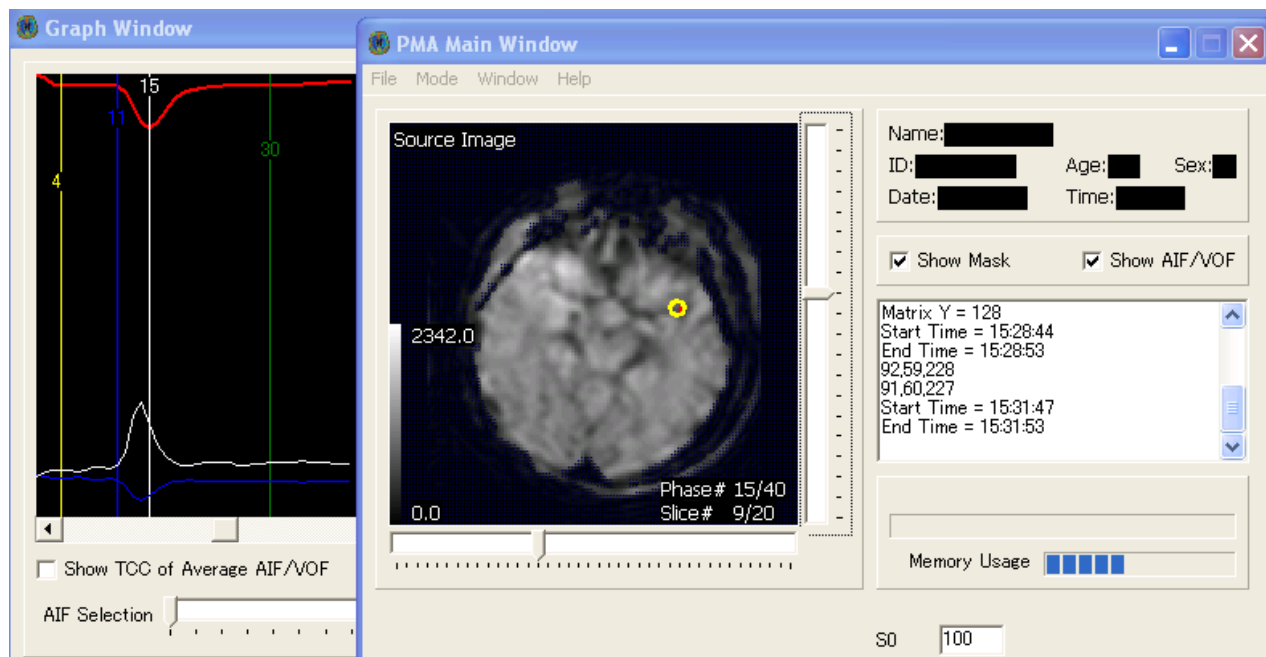


Abbildung 6:

„Graph Window“: rote Kurve: Zeit-Signalintensität-Kurve (TIC) für den gesamten Datensatz, blaue Kurve: Zeit-Signalintensität-Kurve (TIC) für ein bestimmtes Pixel, weiße Kurve: Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve (CTC); Blaue vertikale Linie: Bolusstart, grüne vertikale Linie: Bolusende, gelbe vertikale Linie: Erreichen des „steady state“, weiße vertikale Linie: aktuelle Bildposition; „PMA Main Window“: Darstellung der Scans räumlich („slice“) und zeitlich („phase“); der gelbe Kreis markiert die gewählte AIF

Neben den Basiskarten ist es mit PMA auch möglich, die Perfusionsparameter aus der dekonvolierten Kurve zu ermitteln. Für eine erfolgreiche Dekonvolution ist die exakte Bestimmung der AIF notwendig, welche manuell durch die Markierung gewünschter Pixel bestimmt werden kann. Die Markierung der AIF erfolgte für unsere Messungen in der kontralateral vom Infarkt gelegenen ACM im proximalen M1 Segment (106) in einer Schicht auf Höhe der Basalganglien. Die markierte AIF umfasste 5-10 Voxel. Anhand der mittels AIF dekonvolierten CTC können die Parameter „cerebral blood flow“ (CBF), „cerebral blood volume“ (CBV), „mean transit time“ (MTT) und „time to maximum“ (T_{max}) berechnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde mittels sSVD dekonvoliert (103).

Nicht-dekonvolierte PWI Karten wurden für C_{max} , MS und CBV_{ctc} erstellt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse werteten wir an diesem Patientenkollektiv auch den dekonvolierten Parameter T_{max} aus, welcher in vorangegangenen Studien zu den besten PWI Parametern gehörte (39-42).

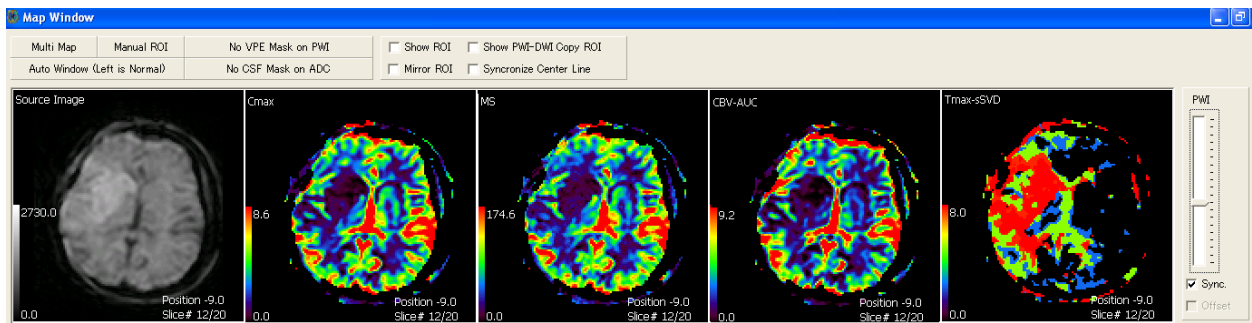


Abbildung 7:

Beispielhafte Darstellung der berechneten PWI Parameter eines Patienten; dargestellt sind von links nach rechts die 3D T2 EPI PRESTO Aufnahme, die für diese Arbeit relevanten nicht-dekonvolierten PWI Parameter C_{max} , MS, CBV_{ctc} und der dekonvolierte PWI Parameter T_{max}*

3.4.2 Normalisierung

Zur Bestimmung des optimalen oberen Penumbragrenzwertes wurden die nicht-dekonvolierten Parameter normalisiert. Dazu wurde in einer Schicht, welche sowohl die ACM als auch die Basalganglien beinhaltet, eine große ROI innerhalb der kontralateral zum Infarkt gelegenen Hemisphäre gewählt und deren Mittelwert zur Normalisierung verwendet. Die nicht-dekonvolierten PWI Parameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} , welche Surrogate von CBF und CBV darstellen, wurden normalisiert, indem der Quotient aus den ROI Werten der betroffenen Hemisphäre und dem ROI Wert der kontralateralen gesunden Hemisphäre gebildet wurde (87).

3.4.3 VINCI

Das Programm VINCI („Volume Imaging in Neurological Research, Co-Registration and ROIs included“), entwickelt vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln, diente dem direkten Vergleich der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten, in unserem Fall der PWI- und PET Bilder.

Der erste notwendige Schritt war nach dem Hochladen der Bilder die Co-Registrierung. Dazu wurde die räumliche Ausrichtung beider Modalitäten aufeinander abgestimmt, sodass der betrachtete Schnitt aus der gleichen Schicht stammte und kraniale und kaudale Anteile des Hirns auf dem Bildschirm in die gleiche Richtung wiesen. Diese Ausrichtung erfolgte durch einen vollkommen automatisierten Algorithmus (107).

In einem nächsten Schritt wurde eine Anpassung der Auflösung beider Bildgebungsmodalitäten vorgenommen, um einen genaueren Vergleich zu ermöglichen.

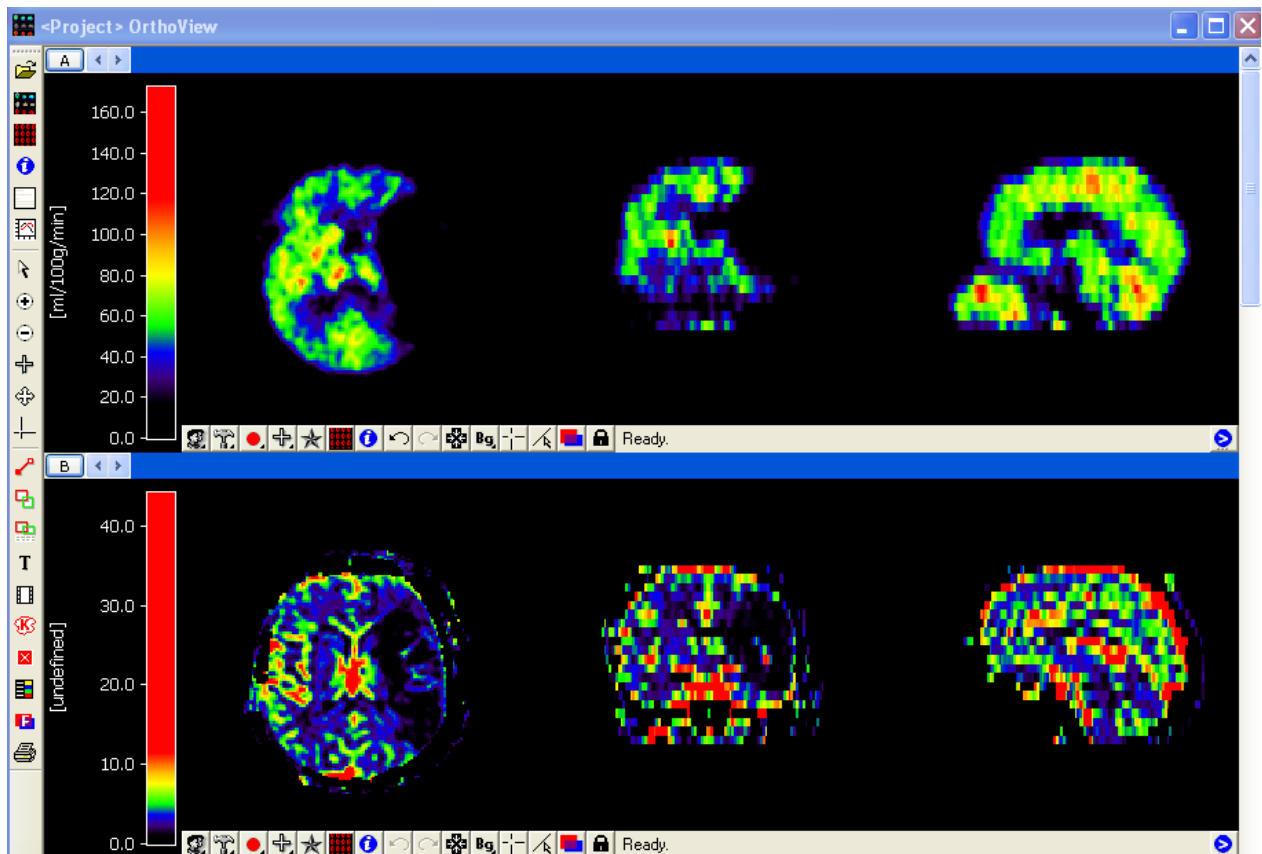


Abbildung 8:

Darstellung in VINCI nach Abschluss der Co-Registrierung; Schnittebenen von links nach rechts: axial, koronar, sagittal; oben: $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET-CBF; unten: PWI- C_{max} , beispielhaft für einen Patienten

Einen weiteren wichtigen Schritt stellte die Positionierung von zirkulären „regions of interest“ (ROI) dar. Diese wurden in den Co-registrierten T1 Aufnahmen der Patienten auf Höhe der ischämischen Läsion platziert und in dieser bestimmten Formation auf alle Co-registrierten Bilder der PWI und auch der PET übertragen. Sie ermöglichten den direkten Vergleich zweier Parameter im selben Hirnareal. Der Durchmesser der ROIs betrug 10 mm. Die manuelle Platzierung der ROIs ermöglichte den Ausschluss von Artefakten, großen Gefäßen, den Ventrikeln und periventriculärer weißer Hirnsubstanz. Die markierten ROIs in dieser Arbeit orientierten sich in der axialen Darstellung des Hirns anatomisch entlang des Kortex und schlossen sowohl hypo- als auch normoperfundiertes Gewebe ein.

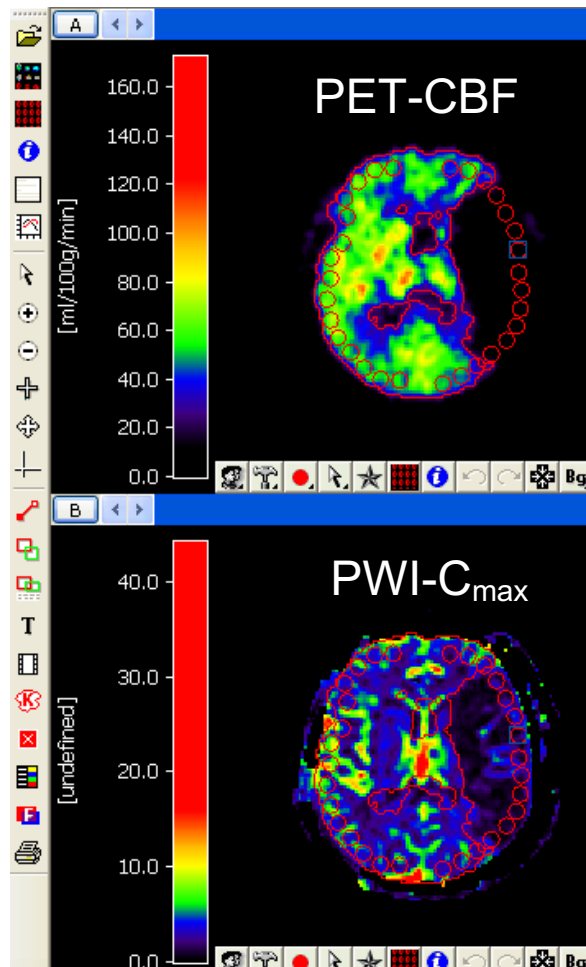


Abbildung 9:

Übertragung der in T1 markierten ROIs (10 mm Durchmesser) auf alle Bildgebungsmodalitäten (hier am Beispiel von PET-CBF und PWI-C_{max}); Aussparung von Artefakten, großen Gefäßen, Ventrikeln, weißer Hirnsubstanz und schwerer Ischämie mit ausbleibender Kontrastmittelanflutung

Voxel innerhalb des hypoperfundierten Areals, in denen es zu keiner Anflutung des Kontrastmittels kam, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da ohne Residualblutfluss keine Berechnung von PWI Parameterwerten möglich ist (90). Die Mittelwerte (Median) der ROIs wurden für jeden Patienten in einem letzten Schritt in Form einer Tabelle exportiert und für die weitere Analyse genutzt.

3.5 Statistische Auswertung

3.5.1 ROC Kurvenanalyse

Die „receiver operating characteristic“ (ROC) Kurvenanalyse (108, 109) und die weitere statistische Analyse wurde mithilfe des Programms MedCalc (Version 18.2.1) durchgeführt. Sie diente der Bestimmung der grenzwertunabhängigen diagnostischen Leistungsfähigkeit der einzelnen PWI Parameter hinsichtlich der Detektion des oberen Penumbragrenzwertes PET-CBF < 20 ml/100g/min.

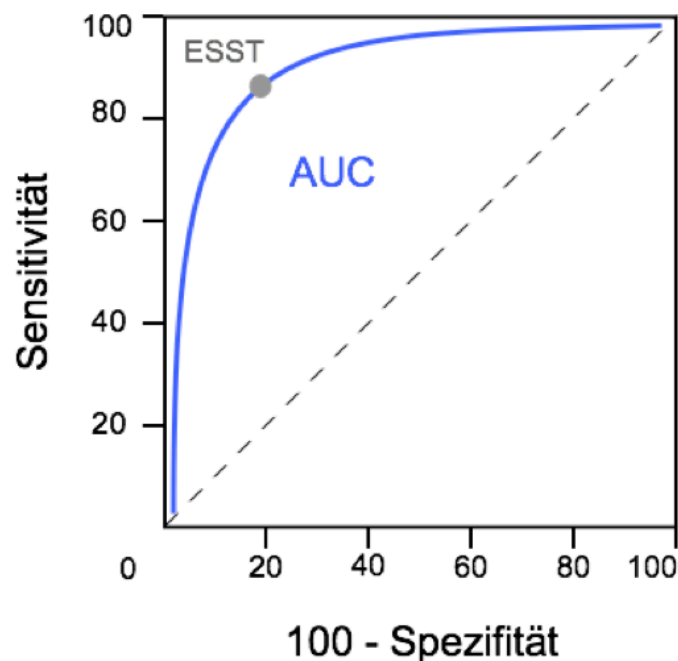


Abbildung 10:

Schematische Darstellung einer ROC Kurve; Ordinate: Sensitivität in Prozent; Abszisse: umgekehrte Spezifität (100-Spezifität) in Prozent; entlang der blauen Kurve werden alle möglichen Grenzwerte abgetragen; die Fläche unter der Kurve (AUC) gibt Aufschluss über die grenzwertunabhängige diagnostische Leistungsfähigkeit eines einzelnen Parameters für einen Patienten; der „equal sensitivity and specificity threshold“ (ESST) ist in grau markiert

Die Sensitivität gab dabei an, wie viele der positiven Ergebnisse richtig als positiv erkannt wurden. Die Spezifität zeigte, wie viele der negativen Ergebnisse korrekt als negativ klassifiziert werden konnten.

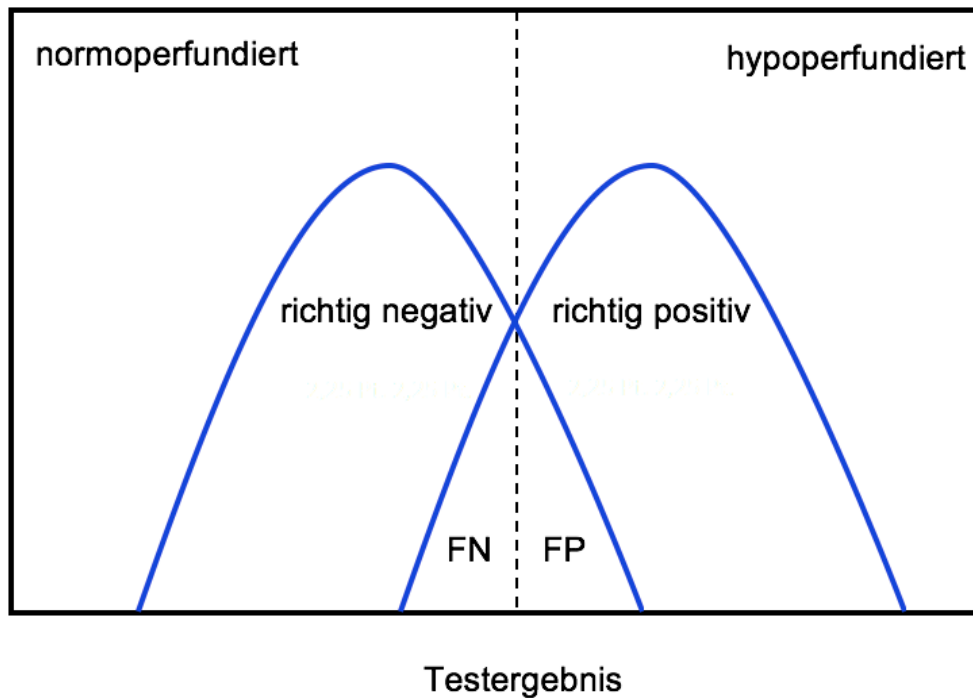


Abbildung 11:

Richtig positiv bedeutet, dass ein hypoperfundiertes Areal (PET) mittels MRT als hypoperfundierte eingeschätzt werden kann; richtig negative Werte zeigen in beiden Modalitäten Normoperfusion; falsch negative Werte (FN) würden ein hypoperfundiertes Areal fälschlich als normoperfundierte anzeigen; falsch positive Ergebnisse (FP) erkennen normoperfundierte Areale als hypoperfundiert

Je größer die „area under the curve“ (AUC), desto besser ist die Übereinstimmung der Detektion der oberen Penumbregrenze durch die PWI Parameter mit der oberen PET Penumbregrenze und desto größer ist die grenzwertunabhängige diagnostische Leistungsfähigkeit des Parameters. Der Anteil an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen sinkt dementsprechend mit steigender AUC. Die Kurve eines perfekten Tests verlief durch den Punkt des Koordinatensystems, in dem sowohl Sensitivität als auch Spezifität 100 % betragen (AUC = 1).

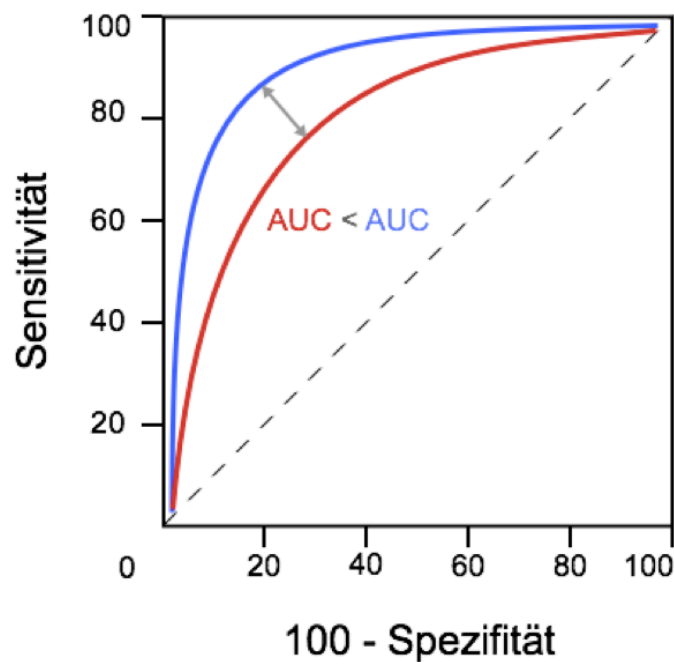


Abbildung 12:

Schematische Darstellung zweier ROC Kurven mit unterschiedlicher AUC; der Parameter, dessen Grenzwerte die blaue Kurve produzieren hat dabei eine höhere AUC als der Parameter der roten Kurve

Jeder mögliche Grenzwert eines bestimmten PWI Parameters konnte die obere PET Penumbra Grenze mit einer bestimmten Sensitivität und Spezifität detektieren. Alle möglichen Grenzwerte wurden auf der ROC Kurve abgetragen. Der Grenzwert mit der optimalen Sensitivität und Spezifität für jeden einzelnen Perfusionsparameter konnte ebenfalls in der ROC Kurvenanalyse bestimmt werden. Spezifität und Sensitivität sind in diesem Punkt bei gleicher Gewichtung größtmöglich, aus welchem Grund er auch als „equal sensitivity and specificity threshold“ (ESST) bezeichnet wird (110).

3.5.2 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Um die Unterschiede zwischen den AUC Werten der nicht-dekonvolierten Parameter (C_{\max} , MS, CBV_{ctc}) und des dekonvolierten Parameters T_{\max} genauer zu bestimmen, wendeten wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Prüfung von Signifikanzen an. Die Wahl des Testverfahrens ergab sich aus der Abhängigkeit der Stichprobe und der Intervallskalierung der Werte. Das Signifikanzniveau betrug $< 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

22 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 56 Jahren (IQR 47-63 Jahre) und einem durchschnittlichen NIHSS Score von 11 (IQR 6-14) wurden in die Studie eingeschlossen. 14 Patienten erhielten die Bildgebung innerhalb von 24 h nach einer mittleren Dauer von 7,8 h (IQR 4,2-19 h) und 8 Patienten wurden nach 24 h untersucht (im Mittel 42 h (IQR 31,5-320 h)). Daraus ergab sich eine mittlere Dauer zwischen Schlaganfall und Bildgebung von 19,5 h (IQR 5-33 h). Die Zeit zwischen MRT und PET betrug im Mittel 77 min (IQR 54-140 min). Stenosen der ACI waren bei 10 Patienten ipsilateral des Infarktes und bei 3 Patienten auf der kontralateralen Seite zu verzeichnen.

Tabelle 1:

Auflistung der 22 Patienten mit Angabe des Gefäßes (ACM = Arteria cerebri media, ACP = Arteria cerebri posterior) und der von der Ischämie betroffenen Hemisphäre ((L) = links, (R) = rechts); Sex (w = weiblich, m = männlich); Alter in Jahren; NIHSS Score; Dauer bis zur ersten Bildgebung (in Stunden); Dauer zwischen beiden Bildgebungsmodalitäten (in Minuten); Stenosegrad der Arteria carotis interna (ACI) ipsilateral (ipsil.) und kontralateral (kontral.) (in Prozent)

ID	Gefäß	Sex	Alter	NIHSS Score	Dauer bis zur ersten Bildgebung (h)	Dauer zwischen MRT und PET (min)	ACI ipsil. (%)	ACI kontral. (%)
1	ACM (L)	w	51	19	1,5	153	0	0
2	ACM (L)	m	66	21	2,5	54	100	0
3	ACM (L)	m	60	13	3,5	134	0	0
4	ACM (L)	w	85	13	5	130	100	0
5	ACM (L)	m	53	6	7	52	0	0
6	ACM (R)	w	72	9	8,5	57	0	0
7	ACP (R)	m	63	6	9,2	139	0	0
8	ACM (L)	w	65	21	16	161	0	0
9	ACM (L)	m	54	14	20	252	0	0
10	ACM (R)	m	47	13	20	140	100	0
11	ACM (L)	m	46	13	24	47	0	0
12	ACM (L)	m	57	12	25	52	100	0
13	ACM (L)	w	66	8	30	63	100	70
14	ACM (R)	m	56	20	33	69	0	0
15	ACM (R)	w	56	3	240	73	90	70
16	ACM (L)	w	45	3	400	79	100	0
17	ACM (R)	w	62	6	900	317	90	0
18	ACM (L)	m	62	5	4,5	50	0	0
19	ACM (L)	w	24	5	40	43	0	0
20	ACM (R)	w	56	6	4,2	74	60	70
21	ACM (L)	w	36	9	19	113	100	0
22	ACM (L)	w	43	15	44	231	0	0
Mittelwert			56	11	19,5	77		
IQR			47-63	6-14	5-33	54-140		
Mindestwert			24	3	1,5	43		
Maximalwert			85	21	900	317		

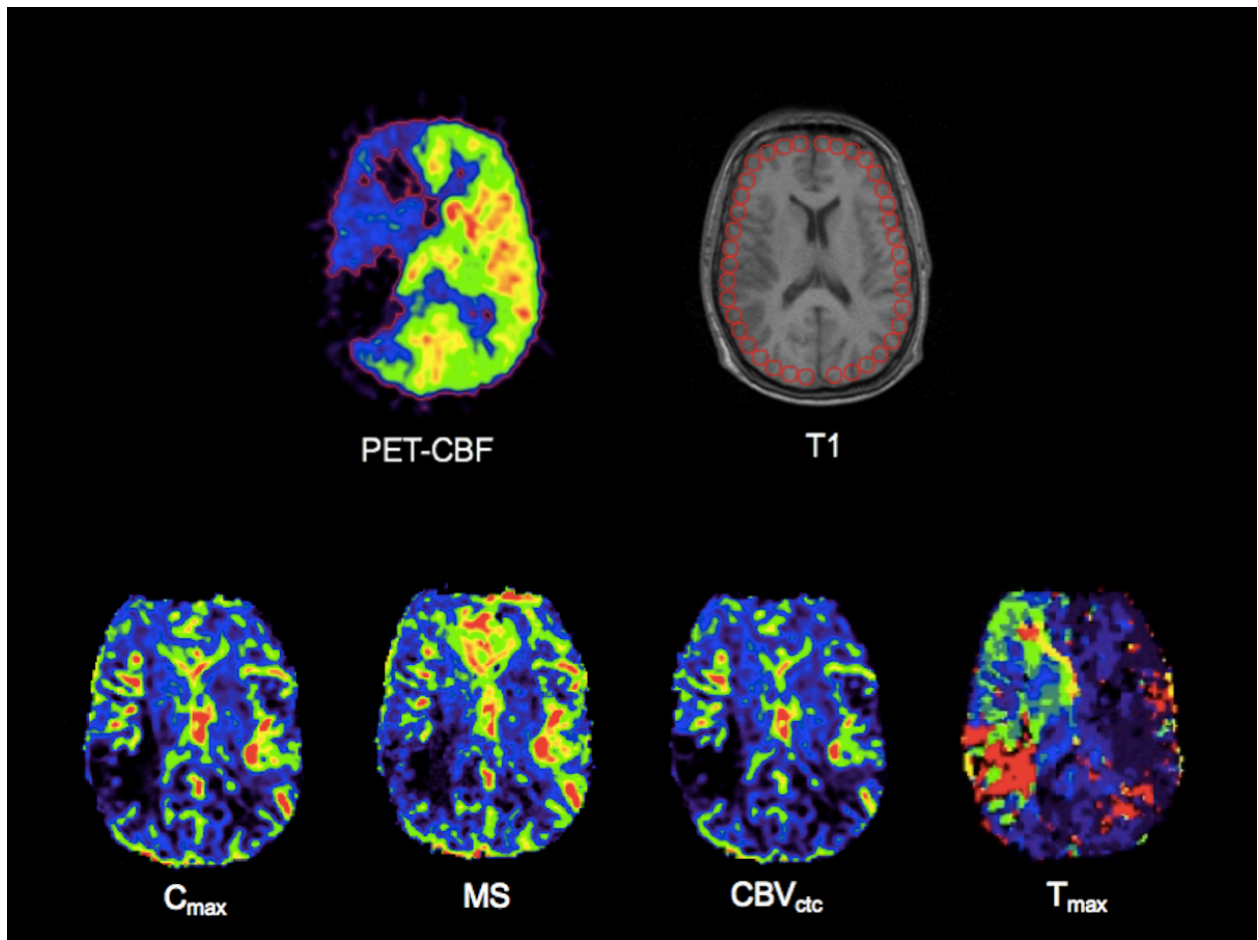


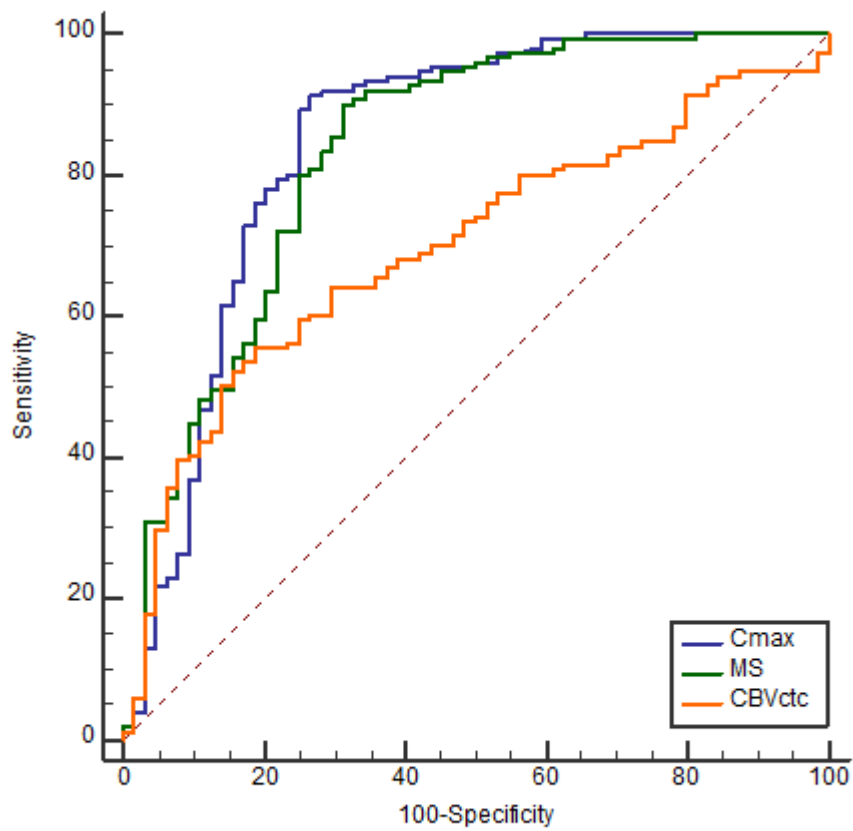
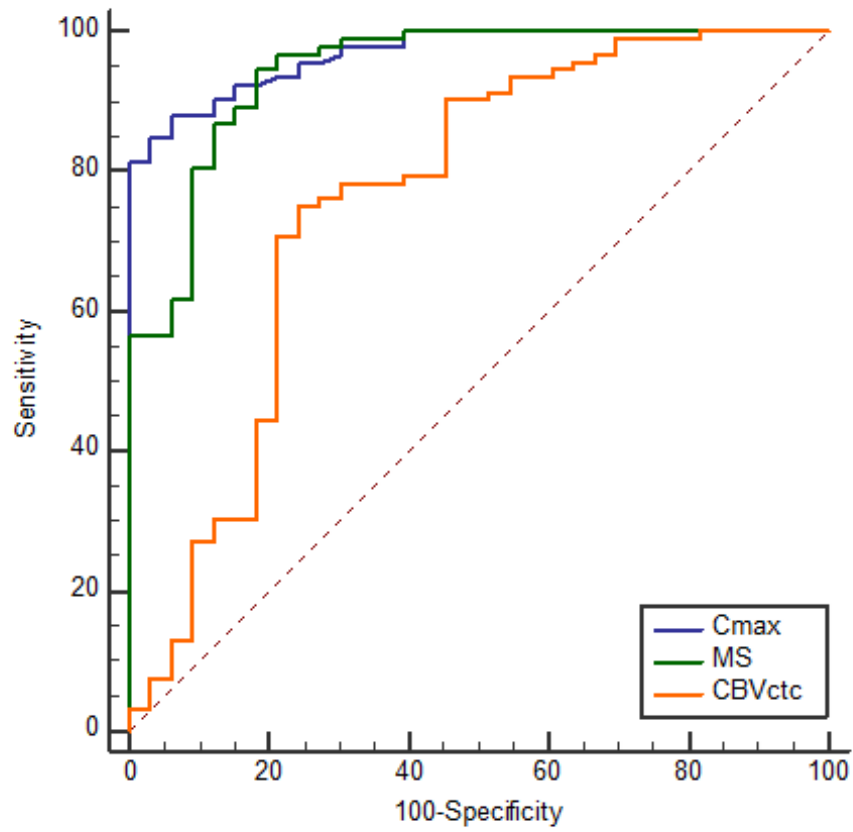
Abbildung 13:

Darstellung der Modalitäten beispielhaft für einen Patienten; PET-CBF: Verwendung des PET-CBF Penumbra Grenzwertes $< 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ (rote Kontur); T1: zirkuläre ROIs (10 mm Durchmesser) entlang des Kortex; unten: Darstellung der generierten PWI Parameter C_{\max} , MS, CBV_{ctc} und T_{\max}

4.2 ROC Kurvenanalyse

4.2.1 Grenzwertunabhängige Performance

Die ROC Kurvenanalyse erfolgte für jeden Patienten und jeden PWI Perfusionsparameter (C_{\max} , MS, CBV_{ctc}) separat mittels MedCalc. Im Folgenden sind für drei Patienten beispielhafte ROC Kurvenverläufe zu sehen.



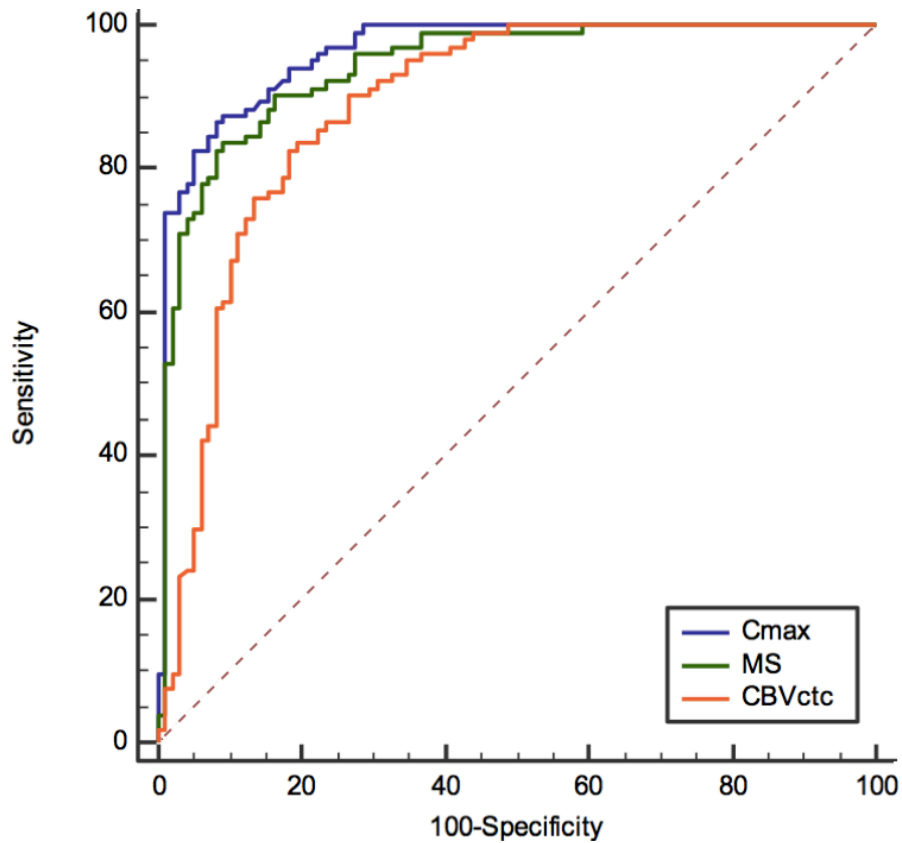


Abbildung 14:

Beispielhafte Darstellung der ROC Kurven von drei Patienten; dargestellt sind die Parameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} ; Kurvenfarben blau: C_{max} , grün: MS, orange: CBV_{ctc} ; in allen drei Beispielkurven ist die AUC von C_{max} am größten; die AUC des Parameters CBV_{ctc} ist in allen Beispielen deutlich geringer als die AUC von C_{max} und MS

Die besten Resultate ergaben sich aus den ROC Kurven für C_{max} . Mit einer AUC von 0,92 schnitt dieser Parameter signifikant ($p < 0,05$) besser ab als MS (AUC 0,84) und CBV_{ctc} (AUC 0,70). Der zu Vergleichszwecken ausgewertete dekonvolvierte Parameter T_{max} zeigte mit einer AUC von 0,93 eine sehr gute, aber nicht signifikant bessere grenzwertunabhängige prognostische Leistungsfähigkeit als der nicht-dekonvolvierte Perfusionsparameter C_{max} .

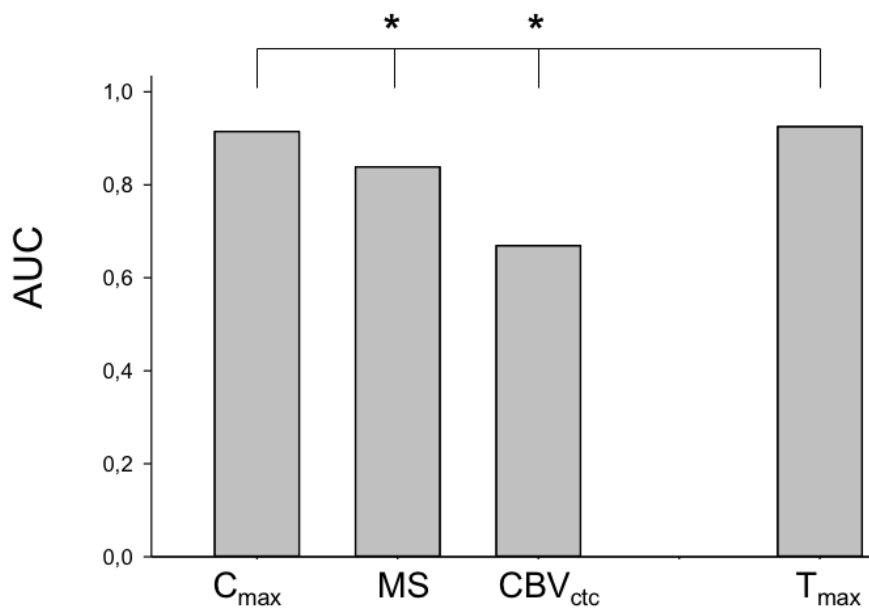


Abbildung 15:

*Bar Plot - Darstellung der durchschnittlichen AUC Werte für C_{max} , MS, CBV_{ctc} und T_{max} aus der ROC Kurvenanalyse; *signifikant ($p < 0,05$) bessere AUC Werte des Parameters C_{max} gegenüber den Parametern MS und CBV_{ctc} (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)*

Tabelle 2:

Angabe der durchschnittlichen AUC Werte der Parameter C_{max} , MS, CBV_{ctc} und T_{max} aus der ROC Kurvenanalyse mit Angabe der IQR; *signifikant ($p < 0,05$) schlechtere AUC Werte der Parameter MS und CBV_{ctc} (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test); PWI: „perfusion weighted imaging“, AUC: „area under the curve“, IQR: „interquartile range“

PWI Karten	C_{max}	MS	CBV_{ctc}	T_{max}
AUC	0,92	0,84*	0,70*	0,93
IQR	0,84-0,96	0,79-0,89	0,60-0,79	0,88-0,95

4.2.2 Optimaler Penumbrazwert

Der optimale PWI Parametergrenzwert (ESST) für den am besten abschneidenden nicht-dekonvolierten Parameter C_{max} nach Normalisierung liegt bei $< 0,66$ (IQR 0,56-0,71) mit einer Sensitivität von 84 % (IQR 0,76-0,89) und einer Spezifität von ebenfalls 84 % (IQR 0,76-0,91).

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die weniger etablierten nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten Perfusionsparameter C_{\max} , MS und CBV_{ctc} hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Detektion der oberen Penumbra-Grenze zu untersuchen und mittels PET (PET-CBF < 20 ml/100g/min) zu validieren.

Bei der Auswahl des richtigen Perfusionsparameters zur Beurteilung der Durchblutungssituation nach einem akuten ischämischen Schlaganfall werden durch Dekonvolution berechnete Parameter häufig als überlegen dargestellt (56). Einige Studien zeigten jedoch, dass ausgewählte nicht-dekonvolierte Parameter gleich gut (84, 85) oder sogar besser bezüglich der Detektion der oberen Penumbra-Grenze abschneiden (86, 87).

Im Folgenden soll die grenzwertunabhängige Fähigkeit der nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten PWI Parameter C_{\max} , MS und CBV_{ctc} , einen PET-CBF < 20 ml/100g/min zu detektieren, diskutiert werden und ein Vergleich mit dem besten dekonvolierten Parameter T_{\max} (39-42) und den Ergebnissen vorangegangener Studien erfolgen. Darüber hinaus werden die Bestimmung optimaler Grenzwerte, der Nutzen der Dekonvolution und auch die Entscheidung zwischen zeitbasierten und nicht-zeitbasierten Parametern diskutiert.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Von uns untersucht wurden die nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten Parameter C_{\max} , MS und CBV_{ctc} , welche alle bisher nicht durch die PET als Goldstandard der Penumbra-Detektion im akuten Schlaganfall validiert wurden.

5.1.1 AUC

C_{\max} war die beste der von uns untersuchten PWI Modalitäten mit einer AUC von 0,92. Demzufolge ermöglicht dieser Parameter mittels MRT eine gute Unterscheidung zwischen Penumbra (PET-CBF < 20 ml/100g/min) und benigner Oligämie (PET-CBF > 20 ml/100g/min).

In der vorliegenden Arbeit wurde im akuten Schlaganfall erstmalig der PWI Parameter MS validiert, welcher bisher weder in reinen MRT Vergleichsstudien noch in komparativen Studien mit anderen Bildgebungsmethoden untersucht wurde. Die AUC dieses Parameters betrug 0,84. MS ist somit signifikant schlechter zur Detektion des oberen Penumbragrenzwertes PET-CBF < 20 ml/100g/min geeignet als C_{max} (AUC 0,92).

CBV_{ctc} war mit einer AUC von 0,70 der Parameter mit der geringsten grenzwertunabhängigen prognostischen Leistungsfähigkeit bezüglich der Bestimmung der oberen Penumbragrenze. Ein möglicher Grund für das schlechtere Abschneiden von CBV_{ctc} ist, dass für die Berechnung von CBV_{ctc} die gesamte CTC benötigt wird. Artefakte oder andere Faktoren, welche die gesamte CTC beeinflussen, wie beispielsweise Rezirkulation des Kontrastmittels, Stenosen und extreme Bolusverzögerungen (90), können die Kurve und damit den daraus berechneten PWI Parameter CBV_{ctc} verfälschen (40). Die Parameter MS und C_{max} hingegen werden nur aus dem Teil der Kurve bis zu deren höchsten Punkt, dem Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelanflutung, berechnet und sind daher weniger artefaktanfällig.

Damit ist der PWI Parameter C_{max} aufgrund signifikant höherer AUC Werte im Vergleich zu MS und CBV_{ctc} besser geeignet, penumbrales gegen oligämisches Gewebe abzugrenzen.

Um einen direkten Vergleich der nicht-dekonvolierten mit dekonvolierten Parametern vornehmen zu können, untersuchten wir an unserem Patientenkollektiv auch den dekonvolierten Parameter T_{max} . Dieser erzielte eine AUC von 0,93. Die grenzwertunabhängige Prognosefähigkeit von C_{max} ist mit einer AUC von 0,92 nicht signifikant schlechter ($p < 0,05$) als die des besten dekonvolierten Parameters T_{max} (AUC 0,93). C_{max} eignet sich somit ebenso gut zur Detektion des oberen Penumbragrenzwertes PET-CBF < 20 ml/100g/min.

Im Vergleich zu T_{\max} war die C_{\max} Läsion in den PWI Bildern unserer Patienten visuell etwas schlechter abgrenzbar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die PWI Läsion auf Karten von T_{\max} und anderen zeitbasierten PWI Parametern (z.B. TTP) heller oder intensiver gefärbt darstellt, weil eine Verzögerung der Kontrastmittelanflutung im Farbspektrum des Auswertungsprogramms durch gelbe und rote Farben dargestellt wird (Zunahme der Zeit). Im Gegensatz dazu kommt es bei C_{\max} und auch MS und CBV_{ctc} im Falle eines akuten ischämischen Schlaganfalls zu einer Reduktion der Werte im Vergleich zum gesunden Gewebe. Die Läsion wird in diesem Fall eher durch das dunklere, blaue Farbspektrum dargestellt (Abnahme der Konzentration). Die leuchtenden Farben der PWI Läsion auf den T_{\max} Karten fallen bei der Betrachtung stärker ins Auge. Da in der vorliegenden Arbeit die Auswertung der Bilder jedoch grenzwertbasiert und nicht visuell erfolgte, hat dies keine Auswirkung auf die Genauigkeit der Auswertung der PWI Karten und der AUC Werte.

5.1.2 ESST

Wir berechneten den optimalen oberen Penumbra Grenzwert (ESST) lediglich für den besten PWI Parameter C_{\max} , da dieser signifikant besser als die PWI Parameter MS und CBV_{ctc} zur Detektion der oberen Penumbra Grenze geeignet ist. Der ESST der PWI Modalitäten entspricht der oberen Penumbra Grenze PET-CBF < 20 ml/100g/min und dient im klinischen Alltag der Abgrenzung der Penumbra von der benignen Oligämie und damit der Optimierung der Penumbra Detektion. Durch die Verwendung des ESST, welcher als optimaler Grenzwert auch in anderen Studien (39, 40, 87) angewendet wurde, werden sowohl Spezifität als auch Sensitivität gleichwertig gewichtet. Da der PWI Parameter C_{\max} keiner Dekonvolution unterliegt, fließen Störgrößen wie beispielsweise Abweichungen des Injektionszeitpunktes und eine variable Verteilung des Kontrastmittels in absolute C_{\max} Werte mit ein. Um die dadurch zu erklärende interindividuelle Streuung der C_{\max} Werte zu minimieren, bestimmten wir einen optimalen Penumbra Grenzwert (ESST), entsprechend der gängigen Praxis, aus den relativen Werten nach Normalisierung mit einer großen ROI im ACM Stromgebiet auf Höhe der Basalganglien in der kontralateralen gesunden Hemisphäre (41, 85-87, 111).

Nach Normalisierung erhielten wir für den besten PWI Parameter C_{\max} als Grenzwert einen Quotienten von $< 0,66$.

5.2 Vorangegangene komparative Studien

5.2.1 Rein MRT-basierte Studien

In einer Studie, welche 66 Patienten mit akutem Schlaganfall einschloss, validierten Grandin et al. (91) mehrere PWI Parameter und fanden für C_{max} einen optimalen oberen Penumbragrenzwert $< 0,64$. Dieser Grenzwert kommt dem in unserer Arbeit ermittelten ESST für $C_{max} < 0,66$ sehr nahe und unterstützt damit dessen Anwendung in der Klinik zur Detektion der oberen Penumbragrenze. Die Validierung der PWI Parameter erfolgte hier rein MRT-basiert durch das finale Infarktvolumen auf späten T1 gewichteten MRT Aufnahmen nach 24 h. Ein Problem der rein MRT-basierten Validierung ist jedoch die mögliche Reperfusion zwischen Infarktbeginn und Messung des Endinfarktvolumens im Verlauf, sodass ermittelte Grenzwerte zur Bestimmung der oberen Penumbragrenze nur bei Annahme einer ausbleibenden Reperfusion valide sind. Zwar wurden in diese Studie keine Patienten eingeschlossen, die eine therapeutische Thrombolyse erhielten, allerdings ist eine spontane Reperfusion nicht sicher ausgeschlossen worden.

Relative C_{max} Werte schnitten in dieser Studie mit einer AUC von 0,80 bezüglich der Unterscheidung zwischen penumbralem Gewebe und benigner Oligämie ähnlich gut ab wie relative Werte des dekonvolierten PWI Parameters CBF (AUC 0,80) und besser als der nicht-dekonvolierte Parameter TTP (AUC 0,72). Es konnte in dieser Arbeit auch eine lineare Korrelation zwischen C_{max} und dem dekonvolierten Parameter CBF, dessen Surrogat C_{max} darstellen soll (100), hinsichtlich Infarktgröße und Infarktwachstum nachgewiesen werden.

In der Studie von Kane et al. (92) wurde an einem Kollektiv von 32 Patienten mit akutem Schlaganfall neben C_{max} auch der nicht-dekonvolierte Parameter CBV_{ctc} berechnet. Für beide Parameter konnte nicht gezeigt werden, dass die PWI Läsion adäquat dargestellt wird. Die Auswertung der PWI Karten erfolgte hier allerdings ohne festgelegten Grenzwert durch einen rein visuellen Vergleich der Aufnahmen durch einen Neuroradiologen. C_{max} Karten zeigten bei 17 Patienten und CBV_{ctc} Karten bei 19 Patienten keine sichtbare PWI Läsion.

Aufgrund der in unserer Arbeit nachgewiesenen hohen AUC von C_{\max} und dem guten Abschneiden in der Studie von Grandin (91) ist jedoch davon auszugehen, dass der obere Penumbragrenzwert durch C_{\max} valide dargestellt werden kann. Darüber hinaus ermöglicht die visuelle Validierung verschiedener PWI Karten, wie Kane et al. (92) sie durchführten, keine grenzwertbasierte Detektion der Penumbra. Weiterhin wurden in dieser Studie weder eine spontane Reperfusion noch eine therapeutische Rekanalisation mittels Thrombolyse ausgeschlossen. Dies hat zur Folge, dass die finalen Infarkt volumina im Falle einer Reperfusion nicht der ursprünglichen Penumbra entsprechen.

Der fehlende Ausschluss einer Reperfusion im Verlauf führt dazu, dass Aussagen der oben genannten Studien (91, 92) hinsichtlich der Detektion der Penumbra mittels PWI nur bedingt valide sind.

Nur in einer MRT-basierten Validierungsstudie von Christensen (87), welche allerdings nicht die von uns untersuchten Parameter validierte, erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patienten, bei denen eine spontane Reperfusion im Verlauf sicher ausgeschlossen wurde.

5.2.2 SPECT-MRT Studien

Eine weitere Publikation beschäftigte sich mit dem von uns untersuchten Parameter CBV_{ctc} , welcher in dieser Studie mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) validiert wurde.

In dieser komparativen SPECT-MRT Studie von Hatazawa et al. (112) wurden bei 9 Patienten relative SPECT-CBF Messungen mit dem nicht-dekonvolierten PWI Parameter CBV_{ctc} korreliert, um das Verhalten beider Parameter zueinander im akuten Schlaganfall zu bestimmen. Validiert wurden die Läsionsgrößen ermittelt durch SPECT-CBF und PWI- CBV_{ctc} mit der Endinfarktgröße nach mindestens 7 Tagen in MRT- oder CT Aufnahmen. Die AUC Werte des nicht-dekonvolierten CBV_{ctc} waren bezüglich der Prädiktion der Infarktausbreitung, welche auch als Detektion der Penumbra angesehen werden kann, signifikant schlechter als die des CBF.

5.2.3 PET-MRT Studien

Studien, welche PWI Parameter mithilfe der PET validieren, gibt es aufgrund des hohen logistischen Aufwands nur sehr begrenzt (39-41, 113). In der vorliegenden Arbeit wurden die drei nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten Perfusionsparameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} zum ersten Mal mittels PET validiert.

5.3 Dekonvolierte oder nicht-dekonvolierte Kurven?

Dekonvolierte Kurven gelten zur Beurteilung der Durchblutung des Gehirns in der Theorie als überlegen, da für jeden Patienten anhand der MRT Aufnahmen eine individuelle AIF bestimmt werden kann und so der Einfluss von einer variablen Anflutung und Verteilung des Kontrastmittels minimiert wird. Im Gegensatz dazu muss bei der Berechnung von nicht-dekonvolierten Parametern zur Korrektur genannter Faktoren eine Normalisierung mit der gesunden Gegenseite erfolgen. Trotz fehlender AIF konnte bereits in einigen Studien die hohe Genauigkeit nicht-dekonvolierter Parameter hinsichtlich der Detektion der oberen Penumbra Grenze nachgewiesen werden.

5.3.1 Studienlage

Takasawa et al. (41) untersuchten TTP gemeinsam mit den dekonvolierten Parametern MTT und T_{max} . Diese Arbeit ist eine der wenigen bimodalen komparativen Studien im akuten Schlaganfall, welche die PWI ebenfalls mittels PET validierte. Sensitivität und Spezifität bezüglich der Detektion der Penumbra (PET-CBF < 20 ml/100g/min alleine oder in Kombination mit $CMRO_2 > 63 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ und OEF > 0,55) waren für alle untersuchten Parameter (MTT, TTP, T_{max}), unabhängig davon ob eine Dekonvolution durchgeführt wurde, hoch. Auch in dieser Studie wurden durch Normalisierung mit der Gegenseite interindividuelle Unterschiede minimiert und relative Grenzwerte bestimmt.

In einer Studie von Zaro Weber et al. (39) konnte gezeigt werden, dass der dekonvolierte PWI Parameter T_{max} mit einer AUC von 0,95 nur unwesentlich besser zur Detektion der oberen Penumbra Grenze geeignet ist als das Pendant der nicht-dekonvolierten Kurve TTP mit einer AUC von 0,94.

Weitere komparative PET-MRT Studien, welche den Perfusionsparameter TTP validierten, stammen von Sobesky et al. (113) und Zaro Weber et al. (40). TTP wurde darüber hinaus in einigen rein MRT-basierten Validierungsstudien untersucht (87-89). Alle Studien zeigten, dass sich TTP genauso gut (39, 84) oder sogar besser (87) als dekonvolierte Parameter zur Penumbraerkennung eignet.

Zahlreiche rein MRT-basierte Validierungsstudien beschäftigten sich außerdem mit dem nicht-dekonvolierten Parameter „first moment“ (FM). FM erzielte beispielsweise bei Christensen et al. (87) und Yamada et al. (88) sehr gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität bei der Infarktprädiktion.

Weitere Arbeiten (90-92) zeigten keinen Vorteil von dekonvolierten PWI Karten gegenüber nicht-dekonvolierten Parametern.

5.3.2 Vorteile nicht-dekonvolierter Parameter

Aufgrund der hohen AUC des nicht-dekonvolierten Parameters C_{\max} in der vorliegenden Arbeit ist davon auszugehen, dass gerade die Faktoren, welche durch eine Dekonvolution minimiert werden, wie die Verzögerung des anflutenden Kontrastmittels, die Transitzeit durch das Gewebe und die arterielle Verteilung des Kontrastmittels, wichtige Informationen über den Zustand des Infarktareals enthalten und somit für die gute prognostische Leistungsfähigkeit einiger nicht-dekonvolierter Parameter ursächlich sind (85, 87, 114).

Auch bringt das Verfahren der Dekonvolution einige Nachteile und Uneinigigkeiten mit sich, welche die Detektion des oberen Penumbraerwertes negativ beeinflussen können. Dazu zählen 1) die Untersucherabhängigkeit der AIF Platzierung, 2) die Entscheidung zwischen globaler oder lokaler AIF und 3) die Wahl der Dekonvolutionsmethode.

1) Unterschiede aufgrund der Untersucherabhängigkeit lassen sich durch erfahrene Untersucher zwar minimieren, gänzlich jedoch nicht umgehen. Da bei der Berechnung nicht-dekonvolierter Parameter keine AIF Markierung notwendig ist, kann diese unabhängig vom Untersucher stattfinden, was einen Vorteil gegenüber den dekonvolierten Parametern darstellt.

2) Zaro Weber et al. (106) fanden heraus, dass absolute Perfusionswerte der dekonvolierten PWI Parameter CBF und CBV von der Lokalisation der AIF abhängen und bei der Verwendung einer AIF, platziert in der proximalen ACM (M1) in der kontralateral zum Infarkt gelegenen Hemisphäre, die beste Abgrenzung eines PET-CBF $< 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ erreicht werden kann. Trotz des Einflusses der AIF auf die absoluten Perfusionsgrenzwerte waren sowohl die grenzwertunabhängige Penumbraerkennung als auch die relativen Perfusionsgrenzwerte nicht oder kaum von der Wahl der AIF betroffen.

In der Theorie gilt die Auswahl mehrerer lokaler AIFs als überlegen gegenüber der Markierung einer einzelnen globalen AIF, da sie mögliche Verzögerungen durch Stenosen oder Okklusionen der großen zuführenden Gefäße umgehen. Die Markierung einer globalen AIF kann bei solchen Patienten mit stenookklusiven Veränderungen zu Fehlern führen, wenn die Blutversorgung nicht über die Hauptarterien, sondern suffizient über Kollateralen stattfindet (88). Die Fluss- und Strömungseigenschaften der gewählten Pixel der AIF entsprechen in diesem Fall nicht denen des durch Kollateralen versorgten Penumbrawebes. Obwohl Willats et al. (85) die Theorie, dass die Verwendung lokaler AIFs diese Problematik umgeht, in ihrer Publikation nicht bestätigen konnten und in dieser Studie die singuläre globale AIF vorteilhafter schien, konnten Livne et al. (115) Resultate präsentieren, welche für die Verwendung multipler lokaler AIFs sprechen.

3) Auch über den Einsatz einer einheitlichen Methode zur Dekonvolution besteht Uneinigkeit. So ist die Standardmethode (sSVD) nach Østergaard (102, 103) sensitiver gegenüber Verzögerung als beispielsweise die „block-circulant single value decomposition“ (oSVD) nach Wu et al. (104), bei der dieser Faktor bewusst korrigiert wurde. In einer vorangegangenen Publikation von Zaro Weber et al. (116) wurden diese beiden häufig verwendeten Dekonvolutionsmethoden hinsichtlich ihrer Eignung zur Penumbraerkennung miteinander verglichen. Das Ergebnis war, dass das Verfahren nach Wu (104) für die meisten untersuchten Parameter, darunter auch T_{\max} , keinen Vorteil gegenüber der sSVD brachte. Dies spricht dafür, dass Verzögerung und Verteilung des Bolus für die Penumbraerkennung wichtige Informationen enthalten und deren Minimierung durch Dekonvolution keinen Vorteil bringt.

Für die nicht-dekonvolvierten Parameter spricht, dass diese weniger stör anfällig gegenüber einer geringen SNR sind (86). Darüber hinaus ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und Partialvolumeneffekte (85, 117) geringer, da keine AIF markiert werden muss.

Des Weiteren ist die Berechnung der PWI Karten mit Dekonvolution zeitaufwändiger und bedarf einer größeren Prozessorleistung (100). Da neben der längeren Berechnungsdauer auch die AIF Platzierung wichtige Zeit in Anspruch nimmt, ist die einfachere und schnellere Anwendung der nicht-dekonvolvierten PWI Parameter, insbesondere im akuten Schlaganfall, unter Umständen zu bevorzugen.

5.3.3 Nachteile nicht-dekonvolierter Parameter

Ein Nachteil der nicht-dekonvolierten Parameter ist die vergleichsweise starke interindividuelle Schwankung der Penumbra Grenzwerte. Dies kommt dadurch zu Stande, dass neben der interindividuell variablen Verzögerung und Ausbreitung des Kontrastmittels auch die Injektionsrate des Kontrastmittels und die Auswurfleistung des Herzens einen Einfluss auf die PWI Parameter haben (111). Diese Effekte sind ohne Dekonvolution deutlich stärker ausgeprägt. Aus diesem Grund gelten die nicht-dekonvolierten Perfusionsparameter als weniger aussagekräftig bezüglich der Detektion des „tissue at risk“ (118). Durch die Normalisierung der nicht-dekonvolierten Parameter, wie zuvor beschrieben, können diese Faktoren jedoch stark minimiert werden, sodass auch nicht-dekonvolierten Parametern aussagekräftige relative Grenzwerte zugeordnet werden können (39-41).

Zusammenfassend stellt sich die Dekonvolution als in der Theorie überlegenes Verfahren dar, um die Detektion der Penumbra mittels MRT zu optimieren, was sich in dem sehr guten Abschneiden von T_{max} und anderen dekonvolierten Perfusionsparametern widerspiegelt. Jedoch konnten in bisher veröffentlichten Studien besonders die nicht-dekonvolierten, zeitbasierten PWI Parameter TTP und FM gute Ergebnisse bezüglich der Detektion der Penumbra oder eines oberen Penumbra Grenzwertes erzielen, die zum Teil nicht schlechter als die der dekonvolierten Parameter und sogar besser waren (39, 84, 87).

Aufgrund der hohen AUC, die der PWI Parameter C_{max} in der vorliegenden Arbeit erzielte, sollte auch dieser nicht-dekonvolierte, nicht-zeitbasierte Parameter, welcher ein Surrogat des CBF darstellt, verwendet werden.

5.4 Zeitbasierte oder nicht-zeitbasierte Parameter?

Einflüsse der variablen arteriellen Verteilung des anflutenden Kontrastmittelbolus werden im Falle der dekonvolierten Perfusionsparameter durch die Verwendung einer AIF und bei nicht-dekonvolierten Parametern durch die Normalisierung mit der Gegenseite minimiert. Dadurch werden interindividuelle Unterschiede reduziert und ausgesprochene Grenzwertempfehlungen können auf ein möglichst breites Patientenkollektiv angewendet werden. Neben der arteriellen Verteilung spielt auch die Verzögerung des Kontrastmittels eine wichtige Rolle bei der Detektion des „tissue at risk“ durch die PWI.

Diese Verzögerung beeinflusst direkt die zeitbasierten Parameter (z.B. TTP, FM). Je langsamer das Kontrastmittel in einem Hirnareal anflutet, desto schlechter ist in der Regel die allgemeine Durchblutungssituation in diesem Gewebe. Aus diesem Grund liegt die Annahme nahe, dass zeitbasierte Parameter, welche Informationen über die Verzögerung des Bolus enthalten, gut geeignet sind, um Aussagen über das Ausmaß der Minderperfusion zu treffen. Gerade bei chronischer Verengung oder Verlegung der Hirngefäße ist jedoch häufig ein suffizienter Kollateralkreislauf zu finden und es treten keine ischämischen Prozesse ein, obwohl sich eine Verzögerung des Bolus nachweisen lässt. Bei diesen Patienten findet die Blutversorgung beispielsweise über Kollateralen des Circulus arteriosus cerebri oder leptomeningeale Anastomosen statt. Dies hat zur Folge, dass eine verlangsamte Durchblutung nicht zwangsläufig zu einer Hypoperfusion des Gewebes führt und damit durch die Anwendung von zeitbasierten Perfusionsparametern die tatsächliche Läsionsgröße überschätzt wird (88, 119). Die Verzögerung der Bolusanflutung, welche unter anderem durch den zeitbasierten Parameter TTP ausgedrückt werden kann, ist daher im Falle einer chronischen stenookklusiven Erkrankung kein passender Marker zur Beurteilung der Blutversorgung.

Nicht-zeitbasierte Parameter, wie beispielsweise C_{max} , eignen sich in oben beschriebenem Fall besser als zeitbasierte PWI Parameter. Dies ist dadurch zu erklären, dass eine Reduktion des CBF definitionsgemäß der Hypoperfusion eines Hirnareals entspricht, ebenso wie dies bei Änderungen von PWI Parametern der Fall ist, die Surrogate von CBF darstellen (z.B. C_{max}), wohingegen zeitbasierte Parameter nur indirekt auf eine Ischämie verweisen.

5.5 Limitationen und methodische Besonderheiten

Aus dem Studiendesign und der Datenanalyse dieser Arbeit ergeben sich die folgenden Limitationen und methodischen Besonderheiten.

Die Zeit zwischen MRT- und PET Messungen, welche dem logistischen Aufwand und der Dauer der Untersuchungen selbst geschuldet war, kann Einfluss auf die Vergleichbarkeit von MRT- und PET Aufnahmen genommen haben, sollte der Infarkt sich zwischen den Messungen beider Modalitäten weiter ausgebreitet haben. Allerdings ist davon auszugehen, dass der Zeitabstand keine relevante Auswirkung auf die Messungen und die berechneten Parameter dieser Arbeit hatte, da während der gesamten Untersuchungsdauer der NIHSS Score erhoben wurde. Dieser korreliert mit der Infarktgröße (56) und Patienten mit einer Verschlechterung des klinischen NIHSS Scores von mehr als 2 Punkten während oder zwischen den Untersuchungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Diese Problematik lässt sich nur durch PET-MR Hybridscanner vollständig vermeiden. In der Studie von Werner et al. (120) wurden 10 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall in einem PET-MR Hybridscanner untersucht. In dieser Studie konnte nicht für alle Patienten eine gute Übereinstimmung von Perfusion oder der Läsionsgröße des Infarktes in PET und MRT gezeigt werden. Der Vergleich der PWI Bilder mit denen der PET erfolgte in dieser Studie allerdings nicht grenzwertbasiert, sondern lediglich visuell. Daher sind die Aussagen dieser Studie nicht ohne Weiteres auf die von uns untersuchte Fragestellung übertragbar und ein Vergleich mit den von uns erhobenen AUC Werten und Grenzwerten der Perfusionsparameter ist nicht möglich.

Auch die Größe unseres Patientenkollektivs kann als Limitation dieser Arbeit betrachtet werden. Allerdings ist die Gesamtzahl von 22 Patienten aufgrund der sehr aufwändigen Logistik das größte bisher publizierte Patientenkollektiv zur Klärung dieser Fragestellung. Insbesondere die kurze Halbwertszeit des ^{15}O erfordert, neben der Möglichkeit in unmittelbarer Nähe zur Intensivstation beziehungsweise Stroke Unit akute Schlaganfallpatienten mittels MRT und PET messen zu können, auch ein Zyklotron in direkter Umgebung zum PET Scanner.

Daher gibt es bisher nur eine weitere Studie von Takasawa, die einen ähnlichen Versuchsaufbau hat. Das Patientenkollektiv hier ist mit 5 Patienten jedoch wesentlich begrenzter. Auch die Studien von Werner et al. (120) (10 Patienten) und Hatazawa et al. (112) (9 Patienten) mit einem anderen, aber ebenfalls komplexen Versuchsaufbau schlossen deutlich weniger Patienten ein.

Darüber hinaus ist das Penumbra-Modell bisher nur auf kortikale Schlaganfälle übertragbar, was die Auswahl der Patienten weiter einschränkt. Die Ursache hierfür ist, dass sich die Werte von CBF und CBV in der grauen Substanz von denen in der weißen Substanz unterscheiden und der Einschluss von subkortikalen Arealen die ermittelten Grenzwerte verfälschen würde (34). Andere Schlaganfalltypen erfordern daher ein Modell mit anderen Kriterien und Grenzwerten.

Die Validierung der PWI-Karten erfolgte in unserer Studie mittels PET, was aktuell dem Goldstandard zur in vivo Detektion der Penumbra entspricht (34, 56). Studien, welche andere Bildgebungsmodalitäten wie MRT (87) oder Xenon-CT (42) zur Validierung von PWI-Parametern verwenden, können mit ähnlichen Auswertungsmethoden andere Ergebnisse erzielen und aus diesem Grund auch andere Empfehlungen für geeignete Parameter und Penumbra-Grenzwerte aussprechen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der in der Literatur etablierte obere Penumbra-Grenzwert $\text{PET-CBF} < 20 \text{ ml/100g/min}$ zur Abgrenzung der Penumbra von der benignen Oligämie genutzt (36-38). Wir wählten diesen etablierten Grenzwert, da dieser auch in anderen multimodalen Validierungsstudien (39-42) Verwendung fand und somit eine bessere Vergleichbarkeit mit diesen Arbeiten gegeben ist. Nichtsdestotrotz werden in einigen weiteren Arbeiten andere Penumbra-Grenzwerte gefunden.

So konnte das Erlöschen der elektrischen Aktivität in einer Studie bei $< 18 \text{ ml/100g/min}$ (121) nachgewiesen werden und der Beginn neuronaler Ausfälle wird in der Literatur bei $< 22 \text{ ml/100g/min}$ beschrieben (33). Der in der Literatur etablierte obere Penumbra-Grenzwert $< 20 \text{ ml/100g/min}$ stellt daher einen Mittelwert aus verschiedenen Studien dar (17, 34, 122).

Takasawa et al. (41) nutzten zur Detektion der Penumbra mittels PET sowohl den Penumbragrenzwert $\text{CBF} < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ als auch die klassische Penumbradefinition bestehend aus $\text{CBF} (< 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min})$, $\text{CMRO}_2 (> 63 \mu\text{g}/100\text{g}/\text{min})$ und einer erhöhten $\text{OEF} (> 0,55)$.

Diese klassische Penumbradefinition ist zwar genauer, der logistische Aufwand für diese zusätzlichen Messungen ist jedoch noch wesentlich höher und nicht bei allen Patienten mit akutem Schlaganfall durchführbar, da zur Bestimmung der Parameter OEF und CMRO_2 zusätzlich die Inhalation von $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ nötig ist. Für die untersuchten PWI Parameter konnten keine relevanten Unterschiede der beiden Validierungsmethoden hinsichtlich der Fähigkeit zur Abgrenzung der Penumbra nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität waren für MTT , TTP und T_{max} unabhängig von der Validierungsmethode hoch. Dies zeigt, dass $\text{PET-CBF} < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ als alleiniges Kriterium zur Detektion der oberen Penumbragrenze gut geeignet ist.

Die untere Penumbragrenze, welche wesentlich durch CMRO_2 charakterisiert wird und sich im Zeitverlauf verschiebt, wird im Mismatchkonzept durch die DWI ermittelt und hat daher keine Relevanz in Bezug auf eine Optimierung der PWI Parameter und deren Grenzwerte.

Ebenso wie in vielen anderen Studien (85-87, 91, 92) betrug die magnetische Flussdichte des von uns verwendeten Magnetresonanztomographen 1,5 T. In anderen Studien, wie von Wouters et al. (84) und Takasawa et al. (41), wurden stärkere Magnetfelder mit einer magnetischen Flussdichte von 3 T genutzt. Der Vorteil von 3 T MR Scannern ist eine höhere Bildqualität, welche durch einen Anstieg der Signalintensität und daraus resultierend einer höheren SNR zu erklären ist (123). Diese Steigerung der SNR konnte unter anderem von Yongbi et al. (124) für „arterial spin labeling“ (ASL) und von Gati et al. (125) für die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen werden. Während bei ASL durch eine veränderte Längsmagnetisierung des Blutwassers das Blut selbst zum endogenen Kontrastmittel wird (124), kann beim fMRT durch regionale Veränderungen von CBV , CBF und des Desoxygenierungsgrads des Hämoglobins (BOLD Effekt) eine Veränderung neuronaler Aktivität nachgewiesen werden (125). Bei beiden Verfahren sind die messbaren Änderungen der Magnetisierung im Vergleich zur Perfusionsmessung mit paramagnetischem Kontrastmittel viel geringer.

Die gemessenen Unterschiede der Magnetisierung bei ASL beispielsweise sind häufig geringer als 1 % (126), weshalb sie in der Regel nicht direkt auf den MRT Aufnahmen zu sehen sind. Die Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel hingegen ermöglicht durch die gute Magnetisierbarkeit so große Signalintensitätsunterschiede, dass der Kontrastmitteldurchgang, auch bei einer geringeren Feldstärke von 1,5 T, direkt zu beobachten ist (50).

Dass die kürzere Scandauer die Aufnahmen weniger anfällig für Bewegungsartefakte macht, spricht ebenfalls für die Verwendung von 3 T Tomographen. Weitere Vorteile von stärkeren Magnetfeldern sind die Verkürzung der Aufnahmezeit und die Reduktion der Kontrastmittelmenge bei gleichbleibender SNR (123). Bei Verdopplung der magnetischen Flussdichte von 1,5 T auf 3 T ist eine Reduktion des Kontrastmittels um die Hälfte möglich (127). Dies ist gerade aufgrund neuer Erkenntnisse, dass sich gadoliniumhaltige Kontrastmittel im Hirn ablagern (128) und dem Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose (129) bei eingeschränkter Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe, von Vorteil.

Trotz dieser klinischen Vorteile der höheren magnetischen Flussdichte ist hier von keiner Einschränkung der Qualität der mittels 1,5 T MR Scanner gemessenen PWI Aufnahmen auszugehen, da durch eine höhere SNR kaum mehr Informationen in Bezug auf die Perfusionssituation gewonnen werden können.

Diese Tatsache erklärt eventuell auch die gängige Praxis, Messungen beider Feldstärken (1,5 T und 3 T) in eine gemeinsame Auswertung einfließen zu lassen (84, 130). Ein direkter Vergleich der DSC PWI im 1,5 T und 3 T Tomographen ist allerdings noch nicht publiziert worden.

Auch verschiedene Auswertungsprogramme können zu abweichenden PWI Karten und damit letztendlich zu anderen AUC Werten und Penumbragrenzwerten führen. Wir wählten für die Erstellung der PWI Karten das Programm PMA (Version 5.0). Es handelt sich hierbei um eine akademische Software, welche bereits im Vergleich mit anderen akademischen und kommerziellen Softwarepaketen anhand digitaler Phantome validiert wurde und für welche eine hohe Genauigkeit nachgewiesen werden konnte (105). Dennoch kann es durch die Anwendung anderer akademischer oder kommerzieller Programme zu Unterschieden zwischen den berechneten PWI Karten kommen, was die Vergleichbarkeit der Studien untereinander einschränkt.

Eine weitere Variable im Studiendesign stellt die Wahl der Dekonvolutionsmethode dar. Für die Berechnung von T_{max} nutzten wir die sSVD nach Østergaard. Die Möglichkeit, dass die Ergebnisse abweichen, wenn eine andere Dekonvolutionsmethode gewählt wird, besteht. Allerdings konnte für T_{max} in einer vorangegangenen Studie von Zaro Weber et al. (116) kein signifikanter Unterschied zwischen der sSVD oder oSVD Dekonvolutionsmethode verzeichnet werden. Der Einfluss der Dekonvolutionsmethode scheint daher auch in diesem Fall nicht signifikant zu sein.

Zur Bestimmung der Grenzwerte in den PWI Karten nutzten wir als optimalen Grenzwert den ESST der ROC Kurve, welchen auch einige weitere, in dieser Arbeit aufgeführte Studien nutzten (39, 40, 87). Für andere Fragestellungen kann es notwendig sein, die Gewichtung eher auf Sensitivität oder Spezifität zu legen, sodass sich andere optimale Grenzwerte ergeben.

6. Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurden PWI Karten der bisher weniger etablierten nicht-dekonvolierten und nicht-zeitbasierten PWI Parameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} mittels ^{15}O -Wasser PET validiert. Die AUC Werte aus der ROC Kurvenanalyse zeigten das überraschend gute Abschneiden des nicht-dekonvolierten Perfusionsparameters C_{max} (AUC 0,92), welcher der beste untersuchte PWI Parameter zur Detektion der oberen Penumbra Grenze PET-CBF < 20 ml/100g/min war.

Absolute Grenzwerte von C_{max} sollten aufgrund der Streuung der Grenzwerte nicht verwendet werden. Die Anwendung eines relativen Grenzwertes ($< 0,66$) nach Normalisierung mit der kontralateralen Hemisphäre ist aufgrund der guten Ergebnisse, die dieser Parameter in unserer Arbeit erzielte, jedoch sehr zu empfehlen.

T_{max} , ein Parameter der in Studien häufig zur oberen Begrenzung der PWI Läsion und damit der oberen Penumbra Grenze verwendet wird, schnitt hier nicht signifikant besser ab als C_{max} . Die Dekonvolution ist daher nicht pauschal als besseres Verfahren zur Detektion der Penumbra anzusehen.

Im akuten ischämischen Schlaganfall hat C_{max} in der klinischen Routine einen entscheidenden Vorteil gegenüber dekonvolierten PWI Parametern, da durch die fehlende Dekonvolution nicht nur eine untersucherunabhängige, sondern auch eine schnellere Auswertung möglich ist, wodurch eine rekanalisierende Therapie schneller begonnen und die Prognose der Patienten verbessert werden kann.

Die Verwendung von C_{max} ist darüber hinaus bei Patienten von Vorteil, die durch stenookklusive Erkrankungen chronische Flussgeschwindigkeitsminderungen aufweisen und/oder deren PWI Aufnahmen keine AIF Markierung zulassen.

C_{max} ist damit ein zeitsparender und untersucherunabhängiger PWI Parameter, durch den die Penumbra detektiert und in der Konsequenz Hirngewebe im akuten ischämischen Schlaganfall vor dem Untergang gerettet werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ. 1980;58:113-30.
2. Wittenauer R, Smith L. Ischaemic and haemorrhagic stroke. 2012. verfügbar auf: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_6Stroke.pdf. abgerufen am: 12.08.2018.
3. DIMDI. ICD-10-GM Version 2018. verfügbar auf: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgcm2018/>. abgerufen am: 12.08.2018.
4. RKI, DESTATIS. Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS - Gesundheit in Deutschland. 2015. verfügbar auf: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html. abgerufen am: 12.08.2018.
5. Truelsen T, Krarup LH, Iversen HK, Mensah GA, Feigin VL, Sposato LA, Naghavi M. Causes of death data in the global burden of disease estimates for ischemic and hemorrhagic stroke. Neuroepidemiology. 2015;45:152-60.
6. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2013;56:656-60.
7. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Stroke: prevalence, incidence, trends, East-West comparison. Initial results of the 1998 Federal Health Survey. Gesundheitswesen. 1999;61:79-84.
8. EROS, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke. 2009;40:1557-63.

9. DSG. Liste der zertifizierten Stroke Units in Deutschland. verfügbar auf: <http://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html>. abgerufen am: 12.08.2018.
10. Truelsen T, Bonita R. Chapter 16 The worldwide burden of stroke: current status and future projections. aus: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 92. 2009. 327-36.
11. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur J Neurol. 2006;13:581-98.
12. DESTATIS. Todesursachenstatistik. verfügbar auf: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=9407D70704D9B0626F5AC3C93422F8BB.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1532552044844&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0001&auswahltext=%23STODUR1-TODESURS47&werteabruf=Werteabruf. abgerufen am: 12.08.2018.
13. Khaw AV, Kessler C. Stroke: epidemiology, risk factors, and genetics. Hämostaseologie. 2006;26:287-97.
14. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. Eur Neurol. 2009;62:155-60.
15. DGN. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Intrazerebrale Blutungen. S2e Leitlinie. 2012. verfügbar auf: http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_28_2012_intrazerebrale_blutungen.pdf. abgerufen am: 12.08.2018.
16. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.
17. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. Lancet Neurol. 2006;5:755-68.

18. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol.* 2009;36:354-67.
19. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11:423-29.
20. Winter R, Hacke W. Ischemic stroke. *Internist (Berl).* 1998;39:623-43.
21. Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, Carson J, MacDonald N, Barrio JR, Phelps ME. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and 15O-water. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3:141-53.
22. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol.* 1994;36:557-65.
23. Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG. Cortical neuronal function during ischemia. Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch Neurol.* 1976;33:813-20.
24. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg.* 1981;54:773-82.
25. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol.* 1983;14:294-301.
26. Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *Neuroimage.* 2012;61:492-504.
27. Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1984;25:177-87.

28. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984;4:140-49.
29. Powers WJ, Grubb RL, Jr., Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985;5:600-08.
30. Heiss WD. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:307-20.
31. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996;40:216-26.
32. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12:723-25.
33. Heiss WD. PET imaging in ischemic cerebrovascular disease: current status and future directions. *Neurosci Bull.* 2014;30:713-32.
34. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:1276-93.
35. Derdeyn CP. Positron emission tomography imaging of cerebral ischemia. *PET Clin.* 2007;2:35-44.
36. Sobesky J. Refining the mismatch concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1416-25.
37. Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982;2:321-35.
38. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9:193-201.

39. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:2817-21.
40. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Siegmund D, Kandziora A, Schuster A, Heiss WD, Sobesky J. MRI-based mismatch detection in acute ischemic stroke: optimal PWI maps and thresholds validated with PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37:3176-83.
41. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, Gillard JH, Williams GB, Aigbirhio FI, Warburton EA, Østergaard L, Baron JC. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39:870-77.
42. Olivot JM, Mlynash M, Zaharchuk G, Straka M, Bammer R, Schwartz N, Lansberg MG, Moseley ME, Albers GW. Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon CT cerebral blood flow in stroke patients. *Neurology*. 2009;72:1140-45.
43. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34:2729-35.
44. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss WD. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:980-85.
45. Hichwa RD. Positron emission tomography: use of short-lived radionuclides for neurological research. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 1985;B10/11:1072-76.
46. Ziegler SI. Positron emission tomography: principles, technology, and recent developments. *Nuclear Physics A*. 2005;752:679c-87c.
47. Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1989.

48. Armstrong P, Keevil SF. Magnetic resonance imaging - 1: basic principles of image production. *BMJ*. 1991;303:35-40.
49. Scherzinger AL, Hendee WR. Basic principles of magnetic resonance imaging - an update. *West J Med*. 1985;143:782-92.
50. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer-Verlag. 1994.
51. Willats L, Calamante F. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed*. 2013;26:913-31.
52. Pedersen M, Klarhöfer M, Christensen S, Ouallet JC, Østergaard L, Dousset V, Moonen C. Quantitative cerebral perfusion using the PRESTO acquisition scheme. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:930-40.
53. Pedersen M, van Gelderen P, Moonen C. Imaging techniques for dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. aus: *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2005. 95-108.
54. Liu G, Sobering G, Duyn J, Moonen CT. A functional MRI technique combining principles of echo-shifting with a train of observations (PRESTO). *Magn Reson Med*. 1993;30:764-68.
55. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22:710-17.
56. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:701-35.
57. Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med*. 1994;31:601-10.
58. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1995;37:231-41.

59. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161:401-07.
60. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med*. 1991;18:39-50.
61. Hahn EL. Spin Echos. *American Physical Society*. 1950;80:580-94.
62. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:1836-51.
63. Heiss WD, Sobesky J, Smekal U, Kracht LW, Lehnhardt FG, Thiel A, Jacobs AH, Lackner K. Probability of cortical infarction predicted by flumazenil binding and diffusion-weighted imaging signal intensity: a comparative positron emission tomography/magnetic resonance imaging study in early ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:1892-98.
64. Na DG, Thijs VN, Albers GW, Moseley ME, Marks MP. Diffusion-weighted MR imaging in acute ischemia: value of apparent diffusion coefficient and signal intensity thresholds in predicting tissue at risk and final infarct size. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1331-36.
65. Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ. MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size. *Radiology*. 2002;222:397-403.
66. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, Lansberg MG, Mlynash M, Straka M, De Silva DA, Olivot JM, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:50-56.
67. Hillis AE, Baron JC. Editorial: the ischemic penumbra: still the target for stroke therapies? *Front Neurol*. 2015;6:Artikel 85.

68. Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies. *Neurohospitalist*. 2011;1:138-47.
69. DGN. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015, Rekanalisierende Therapie. 2016. verfügbar auf: <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>. abgerufen am: 12.08.2018.
70. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-30.
71. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-18.
72. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie

CB, Dippel DW. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20.

73. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2296-306.

74. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2285-95.

75. Fiehler J, Gerloff C. Mechanical thrombectomy in stroke. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:830-36.

76. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette V, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke.* 1996;27:599-606.

77. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:193-203.

78. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, Chan JG, Egan GF, Scott AM, Bladin CF, McKay WJ, Donnan GA. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole. *Neurology.* 1998;51:1617-21.

79. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, Tochon-Danguy HJ, Sachinidis JI, Donnan GA. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain.* 2004;127:1427-36.

80. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
81. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-18.
82. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. *Front Neurol*. 2014;5:Artikel 35.
83. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, Molina C, Ringleb PA, Schellinger PD, Schwab S, Toni D, Wahlgren N, Hacke W. European cooperative acute stroke study-4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke*. 2016;11:260-67.
84. Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, Thijs V, Lemmens R, Albers GW, Lansberg MG. A comparison of relative time to peak and Tmax for mismatch-based patient selection. *Front Neurol*. 2017;8:Artikel 539.
85. Willats L, Connelly A, Christensen S, Donnan GA, Davis SM, Calamante F. The role of bolus delay and dispersion in predictor models for stroke. *Stroke*. 2012;43:1025-31.
86. Meijs M, Christensen S, Lansberg MG, Albers GW, Calamante F. Analysis of perfusion MRI in stroke: to deconvolve, or not to deconvolve. *Magn Reson Med*. 2016;76:1282-90.

87. Christensen S, Mouridsen K, Wu O, Hjort N, Karstoft H, Thomalla G, Röther J, Fiehler J, Kucinski T, Østergaard L. Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke*. 2009;40:2055-61.
88. Yamada K, Wu O, Gonzalez RG, Bakker D, Østergaard L, Copen WA, Weisskoff RM, Rosen BR, Yagi K, Nishimura T, Sorensen AG. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. *Stroke*. 2002;33:87-94.
89. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*. 1999;30:1591-97.
90. Butcher KS, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, Levi C, Kimber T, Schultz D, Fink J, Tress B, Donnan G, Davis S. Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis. *Stroke*. 2005;36:1153-59.
91. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Oppenheim C, Peeters A, Robert AR, Cosnard G. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology*. 2002;223:361-70.
92. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers CS, Armitage PA, Sandercock P, Wardlaw J. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke*. 2007;38:3158-64.
93. WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-4.
94. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). I. Theory and error analysis. *J Nucl Med*. 1983;24:782-89.

95. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). II. Implementation and validation. *J Nucl Med.* 1983;24:790-98.
96. Wagner R, Arenz W, Richerzhagen N, Wienhard K. Single-breath inhalation or rebreathing of gases labelled with positron emitters: some technical aspects of dispensing and waste gas management. *Appl Radiat Isot.* 1993;44:1065-68.
97. Clark JC, Crouzel C, Meyer GJ, Strijckmans K. Current methodology for oxygen-15 production for clinical use. *Int J Rad Appl Instrum A.* 1987;38:597-600.
98. Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, Heiss WD. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18:110-18.
99. Eriksson L, Holte S, Bohm C, Kesselberg M, Hovander B. Automated blood sampling systems for positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science.* 1988;35:703-07.
100. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Kudo K, Sasaki M, Wintermark M. The alphabet soup of perfusion CT and MR imaging: terminology revisited and clarified in five questions. *Neuroradiology.* 2012;54:907-18.
101. Calamante F. Arterial input function in perfusion MRI: a comprehensive review. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2013;74:1-32.
102. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 1996;36:715-25.
103. Østergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med.* 1996;36:726-36.

104. Wu O, Østergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med*. 2003;50:164-74.
105. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Østergaard L, Shirato H, Ogasawara K, Wintermark M, Warach S. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology*. 2013;267:201-11.
106. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Influence of the arterial input function on absolute and relative perfusion-weighted imaging penumbral flow detection: a validation with 15O-water positron emission tomography. *Stroke*. 2012;43:378-85.
107. Cizek J, Herholz K, Vollmar S, Schrader R, Klein J, Heiss WD. Fast and robust registration of PET and MR images of human brain. *Neuroimage*. 2004;22:434-42.
108. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8:283-98.
109. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115:654-7.
110. Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, Frayne R, Demchuk AM, Mitchell JR. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1280-7.
111. Perthen JE, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution? *Magn Reson Med*. 2002;47:61-67.
112. Hatazawa J, Shimosegawa E, Toyoshima H, Ardekani BA, Suzuki A, Okudera T, Miura Y. Cerebral blood volume in acute brain infarction: a combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Stroke*. 1999;30:800-6.

113. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Thiel A, Dohmen C, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:2843-47.
114. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with ¹⁵O-water positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41:443-49.
115. Livne M, Madai VI, Brunecker P, Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Mouridsen K, Sobesky J. A PET-guided framework supports a multiple arterial input functions approach in DSC-MRI in acute stroke. *J Neuroimaging*. 2017;27:486-92.
116. Zaro-Weber O, Livne M, Martin SZ, von Samson-Himmelstjerna FC, Moeller-Hartmann W, Schuster A, Brunecker P, Heiss WD, Sobesky J, Madai VI. Comparison of the 2 most popular deconvolution techniques for the detection of penumbral flow in acute stroke. *Stroke*. 2015;46:2795-99.
117. Jahng GH, Li KL, Østergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol*. 2014;15:554-77.
118. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med*. 2000;44:466-73.
119. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Mödder U, Freund HJ. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. *Stroke*. 2000;31:1311-17.
120. Werner P, Saur D, Zeisig V, Ettrich B, Patt M, Sattler B, Jochimsen T, Lobsien D, Meyer PM, Bergh FT, Dreyer A, Boltze J, Classen J, Fritzsche D, Hoffmann KT, Sabri O, Barthel H. Simultaneous PET/MRI in stroke: a case series. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:1421-25.

121. Hakim AM, Evans AC, Berger L, Kuwabara H, Worsley K, Marchal G, Biel C, Pokrupa R, Diksic M, Meyer E, Gjedde A, Marrett S. The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989;9:523-34.
122. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11:2-8.
123. Alvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. *Eur J Radiol.* 2008;67:415-26.
124. Yongbi MN, Fera F, Yang Y, Frank JA, Duyn JH. Pulsed arterial spin labeling: comparison of multisection baseline and functional MR imaging perfusion signal at 1.5 and 3.0 T: initial results in six subjects. *Radiology.* 2002;222:569-75.
125. Gati JS, Menon RS, Ugurbil K, Rutt BK. Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson Med.* 1997;38:296-302.
126. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging.* 2004;15:10-27.
127. Krautmacher C, Willinek WA, Tschampa HJ, Born M, Träber F, Gieseke J, Textor HJ, Schild HH, Kuhl CK. Brain tumors: full- and half-dose contrast-enhanced MR imaging at 3.0 T compared with 1.5 T - initial experience. *Radiology.* 2005;237:1014-19.
128. BfArM. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. 2017. verfügbar auf: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html). abgerufen am: 12.08.2018.
129. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1104-08.
130. Hansen MB, Nagenthiraja K, Ribe LR, Dupont KH, Østergaard L, Mouridsen K. Automated estimation of salvageable tissue: comparison with expert readers. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43:220-28.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Reimer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der MR-PWI Parameter C_{max} , MS und CBV_{ctc} hinsichtlich der Detektion der oberen Penumbra Grenze bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall: Eine Validierung mittels ^{15}O -Wasser PET“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift der Doktorandin

Anteilerklärung an Publikationen

Johanna Reimer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Reimer J.*, Montag C.*, Schuster A., Moeller-Hartmann W., Sobesky J., Heiss W.-D., Zaro-Weber O.: Is Perfusion MRI without Deconvolution Reliable for Mismatch Detection in Acute Stroke? Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography, Cerebrovascular Diseases, 2018;46:16–23 (DOI:10.1159/000490424)

* J. Reimer und C. Montag teilen sich die Erstautorenschaft.

Beitrag im Einzelnen

(unter Anleitung meines Doktorvaters Herrn PD Dr. med. O. Zaro Weber):

Die Ergebnisse meiner Dissertation sind in die o.g. Publikation eingeflossen. Die folgenden Beiträge beziehen sich daher primär auf die Validierung der nicht-dekonvolierten, nicht-zeitbasierten PWI Parameterkarten C_{max} , MS und CBV_{ctc} .

Literaturrecherche (Zusammentragen der Literatur, Auswahl relevanter Schriften); Konzept und Design der Arbeit; Generierung der „Figure 1“ in „Materials and Methods“; Generierung (Perfusionssoftware PMA), Beschreibung und Darstellung der PWI Parameterkarten C_{max} , MS und CBV_{ctc} in „Materials and Methods“ und in „Figure 2“; Vergleich und Validierung der PWI Parameterkarten C_{max} , MS und CBV_{ctc} mittels ¹⁵O-Wasser PET (Bildgebungssoftware VINCI); Statistische Analyse (ROC-Kurvenanalyse und Wilcoxon Test) der Studiendaten in Bezug auf die PWI Parameterkarten C_{max} , MS und CBV_{ctc} und Darstellung der entsprechenden Ergebnisse in „Results“ und „Table 1“ (Statistikprogramm MedCalc); Interpretation und Diskussion der Ergebnisse aber auch der klinischen Implikationen und sich aus der Arbeit ergebender zukünftiger Studien; Anteil an Erstellung und Korrektur aller Anteile des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Publikationsliste

Reimer J.*, Montag C.*, Schuster A., Moeller-Hartmann W., Sobesky J., Heiss W.-D., Zaro-Weber O.: Is Perfusion MRI without Deconvolution Reliable for Mismatch Detection in Acute Stroke? Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography, *Cerebrovascular Diseases*, 2018;46:16–23 (DOI:10.1159/000490424)

* J. Reimer und C. Montag teilen sich die Erstautorenschaft.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Für das Heranführen an die spannende Thematik, mein gewecktes Interesse an der Neurologie und die stets zuverlässige und exzellente Betreuung und Anleitung möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Olivier Zaro Weber herzlichst bedanken.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern Mario und Marika Reimer, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglichen und mich stets in all meinen Vorhaben bestärken und mit allen Mitteln unterstützen. Diese Arbeit möchte ich Euch widmen.