

Aus der Klinik für Neurologie und des
Zentrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln

DISSERTATION

**Optimierung der MRT basierten Mismatchdetektion im akuten
ischämischen Schlaganfall: Eine Validierung der dekonvolierten PWI
Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax mittels 15O-PET -CBF,
-OEF und -CMRO2**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hermann Fleischer

aus Berlin

Datum der Promotion: 04. März 2022

Anmerkung zur Vorabpublikation

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

Zaro-Weber O, **Fleischer H**, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography. Ann Neurol. 2019;85(6):875-886.

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Formelverzeichnis.....	III
<u>Abstrakt</u>	IV
a) Deutsch.....	IV
b) Englisch.....	VI
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Definition Schlaganfall.....	1
1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls.....	1
1.3. Ätiologie des Schlaganfalls.....	2
1.4. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	2
1.5. Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	3
1.6. Die drei hypoperfundierten Gewebeareale bei akutem Schlaganfall.....	3
1.6.1. Der Infarktkern.....	3
1.6.2. Die Penumbra.....	4
1.6.3. Die benigne Oligämie.....	5
1.7. Die bildgebende Diagnostik beim Schlaganfall.....	5
1.7.1. Computertomographie.....	6
1.7.2. Positronen-Emissions-Tomographie.....	6
1.7.3. Magnetresonanztomographie.....	9
1.7.4. Diffusionsbildgebung im MRT.....	11
1.1.1. Perfusionsbildgebung im MRT.....	11
1.8. Mismatch im MRT als Surrogat der Penumbra im PET.....	12
1.9. Therapie des akuten Schlaganfalls.....	13
1.9.1. Stroke Units.....	13
1.9.2. Thrombolyse $\leq 4,5$ h.....	14
1.9.3. mismatchbasierte Thrombolyse $> 4,5$ h.....	15
1.9.4. Thrombektomie ≤ 6 h.....	16
1.9.5. mismatchbasierte Thrombektomie > 6 h.....	17
1.9.6. “Drip and Ship”.....	17
2. <u>Fragestellung</u>	18

3. <u>Material und Methoden</u>	19
3.1. Patientenkollektiv.....	19
3.2. Positronen-Emissions-Tomographie.....	20
3.2.1. Produktion der Radionuklide.....	20
3.2.2. Durchführung der PET Messung.....	20
3.3. Perfusionsmessung in der Magnetresonanztomographie.....	22
3.4. Entwicklung der PWI Bilder mittels “Perfusions Mismatch Analyzer”.....	24
3.5. Komparative Bildanalyse mittels “VINCI”	27
3.6. Statistische Analyse	29
3.6.1. ROC Kurven Analyse.....	29
3.6.2. “ANOVA”	31
4. <u>Ergebnisse</u>	32
4.1. Patientenkollektiv.....	32
4.2. ROC Kurvenanalyse.....	33
5. <u>Diskussion</u>	38
5.1. Ziel und Ergebnis.....	38
5.2. Vergleich mit anderen Arbeiten.....	39
5.2.1. Rein MRT basierte Validierung.....	39
5.2.2. PET und Xe-CT basierte Validierung.....	40
5.3. Klinische Anwendung und Nutzen.....	42
5.3.1. Mismatch basierte Thrombolyse.....	42
5.3.2. Mismatch basierte Thrombektomie.....	43
5.3.3. Relevanz der Ergebnisse.....	44
5.4. Methodische Besonderheiten und Limitationen.....	44
6. <u>Schlussfolgerung</u>	47
<u>Literaturverzeichnis</u>	48
<u>Eidesstattliche Versicherung</u>	65
<u>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</u>	66
<u>Publikationsliste</u>	67
<u>Lebenslauf</u>	68
<u>Danksagung</u>	69

Abkürzungsverzeichnis

15O	= Sauerstoffradionuklid
15O-O2	= 15-O markierter Sauerstoff
15O-CO	= 15-O markierter Kohlenstoffmonoxid
15O-H2O	= 15-O markiertes Wasser
A.	= Arterie
Abb.	= Abbildung
AHA	= "American Heart Association"
AIF	= arterielle Inputfunktion
ANOVA	= Varianzanalyse
AUC	= "Area Under the Curve"
ATP	= Adenosinriphosphat
BAT	= "Bolus Arrival Time"
bSVD	= "block circulant singular value decomposition"
CaO2	= arterieller Sauerstoffgehalt
CBF	= cerebraler Blutfluss
CBV	= cerebrales Blutvolumen
CE	= "Contrast Enhanced"
CI	= Konfidenzintervall
cm	= Centimeter
Cmax	= Maximum der Kontrastmittelanflutung
CMRO2	= Sauerstoffmetabolisierungsrate
CT	= Computertomographie
CTA	= Computertomographische Angiographie
CTP	= Perfusionscomputertomographie
DALY	= "Disablity Adjusted Life Years"
DICOM	= "Digital Imaging and Communications in Medicine"
DGN	= Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSC	= "Dynamic susceptibility contrast"
DWI	= diffusionsgewichtete MRT Sequenz
ESST	= "Equal Sensitivity and Specificity Threshold"
EPI	= "Echo Planar Imaging"
FLAIR	= "Fluid Attenuated Inversion Recovery"
FM	= "First Moment"

FWHM	= "Full Width at Half Maximum"
g	= Gramm
GBq	= "Gigabecquerel"
GE	= Gradienten Echo
ICA	= Arteria carotis interna
ICD	= Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
INR	= "International Normalized Ratio"
IQR	= Interquartilsabstand
i.v.	= intravenös
KM	= Kontrastmittel
MCA	= Arteria cerebri media
mCi	= Millicurie
ml	= Milliliter
MRA	= Magnetresonanzangiographie
MRT	= Magnetresonanztomographie
MTT	= "Mean Transit Time"
NIHSS	= "National Institutes of Health Stroke Scale"
NINDS	= "National Institute of Neurological Disorders and Stroke"
OEF	= Sauerstoffextraktionsrate
PET	= Positronen-Emissions-Tomographie
PMA	= "Perfusion Mismatch Analyzer"
PWI	= perfusionsgewichtete MRT Sequenz
ROC	= "Receiver Operating Characteristic"
rtPA	= "Recombinant Tissue Plasminogen Activator"
s	= Sekunden
sSVD	= "Standart Singular Value Decomposition"
T	= Tesla
TE	= Echozeit
Tmax	= "Time to Maximum"
TOF	= "Time Of Flight"
TR	= Repetitionszeit
WHO	= Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr. 1	Hypoperfundierte Gewebe im zeitlichen Verlauf.....	5
Abbildung Nr. 2	Zusammenhang der einzelnen Parameter.....	8
Abbildung Nr. 3	Zusammenhang zwischen DWI-PWI und dem Mismatchareal.....	13
AbbildungNr. 4	Zusammenhang zwischen den Konzentrations-Zeit-Kurven und den PWI Parametern.....	23
Abbildung Nr. 5	Exemplarische Zeit-Signalintensitätskurve in PMA	24
Abbildung Nr. 6	Bearbeitungsoptionen in PMA.....	25
Abbildung Nr. 7	Arterielle Inputfunktion in PMA.....	26
Abbildung Nr. 8	Farblich kodierte Bilder dekonvolierter PWI Parameter.....	26
Abbildung Nr. 9	Schichten des dekonvolierten PWI Parameters Tmax-sSVD.....	27
Abbildung Nr. 10	Coregistrierung mittels “MMM Co-Registration tool”.....	28
Abbildung Nr. 11	ROC-Kurve eines hypothetischen PWI Parameters.....	30
Abbildung Nr. 12	PET und PWI Bider von 3 Patienten	33
Abbildung Nr. 13	ROC Kurven dekonvolierter PWI Parameter von 4 Patienten.....	35/36

Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr. 1:	Patientendaten.....	32
Tabelle Nr. 2:	Ergebnisse aus den ROC Kurvenanalysen (AUC).....	37
Tabelle Nr. 3:	Ergebnisse aus den ROC Kurvenanalysen (ESST).....	37

Formelverzeichnis

Formel Nr. 1:	Berechnung der Sauerstoffmetabolisierungsrate.....	8/21
---------------	--	------

Abstrakt

Einführung

Das Zeitfenster für eine reperfundierende Therapie nach ischämischen Schlaganfall beträgt für die intravenöse Thrombolyse zurzeit 4,5 Stunden und für die Thrombektomie 6 Stunden nach Symptombeginn. Da die Penumbra als infarktbedrohtes aber noch zu rettendes Gewebe nach ischämischen Schlaganfall das Ziel reperfundierender Therapien darstellt und bis zu 48 Stunden nachweisbar ist, bildet die exakte Darstellung des Penumbragewebes die Grundlage der Therapieentscheidung außerhalb der etablierten Zeitfenster. Der Goldstandard zur Detektion der Penumbra ist die Untersuchung mittels 15-O Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Bildgebung, welche jedoch in der klinischen Routine aufgrund ihrer komplexen Logistik keine Anwendung findet. Als Surrogat der Penumbra im PET hat sich das Mismatchareal zwischen perfusionsgewichteter (PWI) und diffusionsgewichteter (DWI) Messungen im MRT etabliert.

Methoden

Daher wurden in dieser Arbeit zur Optimierung des PWI-DWI Mismatch Konzeptes im MRT bei 10 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die Grenzwerte der etablierten dekonvolierten PWI Parameter cerebraler Blutfluss (CBF), cerebrales Blutvolumen (CBV), mean transit time (MTT) und time to maximum (Tmax) hinsichtlich ihrer Penumbradetektion anhand des Goldstandards, der vollquantitativen 15-O PET Messungen validiert. Alle Patienten erhielten innerhalb von 48 Stunden (Median 10 Stunden [Interquartilsabstand (IQR) 4-35]) nach Symptombeginn komparative bildgebende Untersuchungen mittels PWI-DWI MRT und konsekutiver vollquantitativer 15-O PET. Die Penumbra im PET wurde dabei durch die validierten 15-O PET Grenzwerte $CBF < 20 \text{ ml/100g/min}$ bei gleichzeitiger Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (OEF) auf $OEF > \text{mittlere OEF der kontralateralen Seite} + 2 \text{ Standardabweichungen}$ und der Sauerstoffmetabolisierungsrate (CMRO2) mit $CMRO2 > 64 \mu\text{mol/100g/min}$ (entspricht $> 1,5 \text{ ml/100g/min}$) definiert. Um die dekonvolierten PWI Parameter zu validieren wurde im Anschluss für jeden Patienten und jeden Parameter eine voxelbasierte "Receiver-Operating-Characteristic" (ROC) Kurvenanalyse durchgeführt. Aus den ROC Kurvenanalysen ließ sich die grenzwertunabhängige Performance der dekonvolierten PWI Parameter anhand der "Area Under the Curve" (AUC), sowie der optimale obere Penumbragrenzwert anhand des "Equal Sensitivity and Specificity Thresholds" (ESST) bestimmen.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass Tmax der beste ($p < 0,05$) dekonvolierte PWI Parameter ist, welcher grenzwertunabhängig den oberen Penumbragrenzwert bis 48 Stunden nach Symptombeginn detektieren kann (Median AUC 0,88 ; IQR 0,78-0,91). Der optimale obere Penumbragrenzwert (ESST), welcher die Penumbra von der benignen Oligämie abgrenzt beträgt für den besten dekonvolierten PWI Parameter $T_{max} > 5,6$ Sekunden (Konfidenzintervall [CI] 4,4-6,1) mit einer Sensitivität von 81% (IQR 70-83) und Spezifität von 81% (IQR 71-83).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten dazu beitragen für ausgewählte Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eine reperfundierende Therapie außerhalb der aktuellen therapeutischen Zeitfenster zu ermöglichen.

Introduction

In acute ischemic Stroke the current time window for reperfusion therapy is 4,5 hours for intravenous thrombolysis and 6 hours for thrombectomy after symptom onset. Because the non-functional and severely hypoperfused but salvageable brain tissue, i.e. the penumbra, is detectable up to 48 hours after stroke onset, the exact identification of penumbral tissue is fundamental for therapeutic decisions beyond the established time windows. Due to its challenging technical design, full quantitative ^{15}O positron-emission-tomography (PET), which is the gold standard for detecting penumbral tissue in acute ischemic stroke in vivo, is not routinely used and replaced by the widely available MRI perfusion (PWI) and diffusion (DWI) mismatch concept in clinical routine.

Methods

To improve the PWI-DWI mismatch concept, this study validated penumbra thresholds of the established deconvolved PWI parameters cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) and time to maximum (Tmax) in 10 patients with acute ischemic stroke against full quantitative ^{15}O -PET. Within 48 hours (median 10 hours [interquartile range (IQR) 4-35]) after symptom onset all patients underwent comparative imaging with PWI-DWI MRI and consecutive full quantitative ^{15}O -PET. Penumbral tissue was defined by established ^{15}O -PET thresholds CBF <20 ml/100g/min and oxygen extraction fraction (OEF) $>$ mean OEF contralateral $+2$ standard deviation and oxygen-metabolism (CMRO₂) >64 $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ (equals $>1,5$ ml/100g/min). To validate thresholds of the deconvolved PWI parameters we performed a voxel based “receiver operating characteristic” (ROC) curve analysis for every patient and parameter. The ROC curve analysis indicates the threshold independent accuracy with the “area under the curve” (AUC) and the optimal upper penumbral flow threshold with the “equal sensitivity and specificity threshold” (ESST).

Results

The deconvolved PWI parameter Tmax has the best ($p < 0,05$) threshold independent performance to detect the upper penumbral flow threshold (Median AUC 0,88 ; IQR 0,78-0,91) up to 48 hours after stroke onset. The optimal upper penumbral flow threshold of Tmax, which distinguishes penumbral tissue from benign oligemia, is Tmax $>5,6$ seconds (confidence intervall [CI] 4,4 - 6,1) with a sensitivity of 81% (IQR 70-83) and a specificity of 81% (IQR 71-83).

Conclusion

These results may help to select acute ischemic stroke patients for reperfusion therapies beyond the current therapeutic time windows.

1. Einleitung

1.1. Definition Schlaganfall

Der Definition der “World Health Organization“ zufolge beschreibt ein Schlaganfall die Unterbrechung ausreichender Zufuhr von Blut an das Gehirn und den durch Sauerstoff und Nährstoffmangel verursachten Schaden an diesem Gewebe. Ursachen sind meist entweder Verengung bzw. Verschluss, aber auch Platzen eines zuführenden Gefäßes. Die Auswirkung eines Schlaganfalls ist abhängig von Lokalisation und Ausmaß des Ereignisses, jedoch gibt es einige für den Schlaganfall typische Symptome. Häufig bestehen meist einseitige Störungen der Sensorik bzw. Motorik im Gesicht und/oder am Körper. Diese präsentieren sich unter anderem mit Auffälligkeiten hinsichtlich der Mimik oder Sensorik, mit Seh- oder Sprachschwierigkeiten bzw. mit Kraftverlust oder Gangunsicherheiten.¹

1.2. Epidemiologie des Schlaganfalls

Deutschlandweit treten pro Jahr in etwa 262.000 Schlaganfälle auf. Darunter befinden sich ca. 196.000 erstmalig aufgetretene und 66.000 wiederholt aufgetretene Schlaganfälle. Nachdem 2008 in der Todesursachenstatistik 63.000 Fälle von Schlaganfällen mit Todesfolge (ICD-10: I60-I69) in Deutschland verzeichnet wurden, sind es 2015 nur noch ca. 57.000. Zwar spiegelt das auch die sinkende Mortalitätsrate wieder, jedoch gehört dieses Krankheitsbild immer noch zu den häufigsten Todesursachen Deutschlands.^{2,3} Der Schlaganfall gehört außerdem zu den häufigsten Verursachern von schweren chronischen Behinderungen und belegte 2010 den dritten Platz der “Disability-adjusted life years”(DALYs).^{4,5}

Das Risiko zu versterben ist stark abhängig von der initialen Größe und Intensität des Schlaganfalls, sowie von der Dauer bis zur entsprechenden Therapie.⁶

Das durchschnittliche Alter beim erstmaligen Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls beträgt für Frauen 76 und für Männer 70 Jahre, wobei insgesamt 52% der Patienten der Altersgruppe über 75 zugehören. Im Durchschnitt beträgt die restliche Lebenserwartung zwischen 6 und 7 Jahren. Innerhalb der nächsten 5 Jahre erleiden 24 % einen weiteren Vorfall. Weiterhin ist zu erwarten, dass durch den demographischen Wandel die Anzahl der ischämischen Schlaganfälle zunehmen wird.⁷

1.3. Ätiologie des Schlaganfalls

Schlaganfälle lassen sich grob unterteilen in ischämisch bedingte, die etwa 85% der Gesamtereignisse ausmachen und in hämorrhagische Schlaganfälle, die dementsprechend einen Anteil von ungefähr 15 % einnehmen.⁸

Beim hämorrhagischen Schlaganfall spielt vor allem die Hypertonie eine wichtige Rolle, insbesondere in Kombination mit zerebralen Angiopathien. Solche können z.B. Amyloidangiopathien sein, die durch Ablagerungen zu Gefäßwandschäden führen und somit Einblutungen in das umliegende Gewebe fördern.^{9,10} Sekundäre Ursachen treten weitaus seltener auf und beinhalten vor allem Fehlbildungen der Gefäße wie arteriovenöse Malformationen und Aneurysmen. Auch Tumoren können zu intrazerebralen Blutungen führen.¹¹

Für den ischämischen Schlaganfall sind die wichtigsten Ursachen durch Arteriosklerose bedingte Thrombosen, Minderperfusionen und arterio-arterielle Embolien von intra und extrakraniellen Hirngefäßen. Weiterhin gehören kardiogene Embolien, unter anderem ausgelöst durch Vorhofflimmern, Myokardinfarkt oder Endokarditis, zu den häufigen Auslösern. Auch eine Phlebothrombose kann bei persistierendem Foramen Ovale oder Atriumseptumdefekt zu einem Schlaganfall führen und wird paradoxe Embolie genannt. Weitere Ursachen sind veränderte hämatologische Eigenschaften durch Erkrankungen, die die Entstehungen von Thrombosen begünstigen, wie Thrombophilien und Hyperviskositätssyndrome.⁸

1.4. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Die INTERSTROKE-Studie hat untersucht inwiefern einzelne modifizierbare Risikofaktoren sich auf das Gesamtrisiko einen Schlaganfall zu erleiden auswirken. Als bedeutendster Faktor ist die arterielle Hypertonie (>140/90) anzusehen, sie erhöht das Risiko um das Dreifache und ist fast in der Hälfte der Fälle als wichtigste Ursache zu nennen. Eine regelmäßige körperliche Aktivität ist der zweitwichtigste Einflussfaktor. Sie kann das Schlaganfallrisiko deutlich senken, bzw. bei Mangel erhöhen. Weitere wichtige beeinflussbare Größen sind unter anderem: gesunde Ernährung, Waist-to-Hip ratio, Apolipoprotein A/B ratio, psychosoziale Faktoren, Rauchen und Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und kardiale Vorerkrankungen. Aus der Studie geht des Weiteren hervor, dass diese zehn beeinflussbaren Faktoren 90% des gesamten Schlaganfallrisikos ausmachen.¹² Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren gehören vor allem das

männliche Geschlecht und das hohe Alter, aber auch eine positive Familienanamnese und bestimmte ethnische Herkünfte sind mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert.¹³

1.5. Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Anhand der unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge lassen sich zwei Arten von Ödemen, die bei der Ischämie des Gehirns eine Rolle spielen, voneinander abgrenzen. Das zytotoxische Ödem geht mit intakter Blut-Hirn-Schranke und Zellschwellung einher, während das vasogene Ödem eine Permeabilitätssteigerung des Blut-Hirn-Schranken Endothels benötigt und eine Zunahme des Gesamthirnvolumens bewirken kann. Bei dem zytotoxischen Ödem verschieben sich Ionenkonzentrationen vor allem von Natrium und Chlorid von extrazellulär nach intrazellulär, da durch fehlende Energiebereitstellung von ATP eine Funktionsstörung der aktiven Ionenpumpen stattfindet und somit die physiologischen Gradienten nicht aufrechterhalten werden können. Wasser folgt dem osmotischen Druck und fließt ebenfalls von extrazellulär nach intrazellulär und lässt so die Zellen anschwellen. Diese Verschiebung resultiert jedoch nicht direkt in einer Zunahme des Gesamthirnvolumens, sondern vielmehr in einem Aufbau eines neuen Konzentrationsgradienten. Ist die Blut-Hirnschranke nicht mehr vollständig intakt, können Ionen und somit Wasser aus dem Plasma, dem neuen Gradient folgend, in den Extrazellularraum fließen und nun das Gesamthirnvolumen steigern. Dieser Vorgang entspricht dem vasogenem Ödem.¹⁴⁻¹⁶ Durch das größere Volumen und die räumlich knöcherne Begrenzung des Schädels steigt der intrakranielle Druck. Diese Drucksteigerung führt zu einer weiteren Verminderung der zerebralen Durchblutung und erhöht die Gefahr einer tentoriellen Einklemmung, welche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Folgeschäden und einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist.¹⁷⁻¹⁹

1.6. Die drei hypoperfundierten Gewebeareale bei akutem Schlaganfall

1.6.1. Der Infarktkern

Der komplette Verschluss einer gehirnversorgenden Arterie führt innerhalb kurzer Zeit zu einer massiven Störung der Energiebereitstellung, sowie zum Zusammenbruch der physiologischen Ionenkonzentrationen und zur Membrandepolarisation. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der neuronalen Aktivität, die in wenigen Minuten zu irreversiblen Zellschäden führen kann, wenn

eine solch hochgradige Minderperfusion bestehen bleibt. Da bei einem akuten Schlaganfall die vollständige Unterbindung der gesamten Blutzufuhr eher selten ist, ist die Dauer bis zum Entstehen von irreversiblen Schäden und damit Infarzierung des betroffenen Gewebes hauptsächlich abhängig vom Grad der Restdurchblutung und der dementsprechenden Sauerstoffversorgung.²⁰

Dieser Grad beeinflusst vor allem auch die metabolischen Vorgänge in den Zellen.

Als eine der ersten Reaktionen auf die Minderdurchblutung, wird die Synthese der Proteine herab reguliert, gefolgt von einer Induktion der anaeroben Glykolyse. Später kommt es zur unkontrollierten Freisetzung von Neurotransmittern und zum Verlust der Ionenhomöostase.²¹

Die dadurch auftretenden Membranendepolarisationen finden nicht nur lokal begrenzt statt, sondern können sich auch auf Gewebe um den Infarktkern herum ausbreiten und werden peri-Infarkt Depolarisationen genannt. Da sie dadurch angrenzendes metabolisch instabiles Gewebe schädigen können, wird wiederholtes Auftreten der peri-Infarkt Depolarisationen mit einer Ausbreitung der Infarzierung assoziiert.^{22, 23}

Innerhalb dieses Infarktkerns findet irreversibel kaum noch, bzw. keine Proteinbiosynthese mehr statt. Des Weiteren sind die ATP-Vorräte soweit aufgebraucht, dass die aktive Na⁺K⁺-ATPase ihre Funktion nicht aufrechterhalten kann, wodurch es zu den bereits beschriebenen Depolarisationen kommt.²¹

Der zu Beginn der Minderperfusion entstehende Infarktkern macht oft einen Großteil des endgültig infarzierten Gewebes aus und breitet sich mit der Zeit in die ihn umgebenden, ebenfalls hypoperfundierten Areale aus.²⁴

Der Kern selbst kann sich in den ersten Stunden der Ischämie mit kleineren vereinzelten Infarktkernen mit den dazugehörigen Penumbraarealen sehr heterogen präsentieren. Diese Heterogenität geht mit der Zeit verloren und es entsteht ein homogenes irreversibel geschädigtes Gewebe.²⁵

1.6.2. Die Penumbra

Astrup und Kollegen beschreiben die Penumbra als minderperfundiertes Gewebe, das bei fokaler Ischämie um den Infarktkern entsteht. Dieses Penumbragewebe ist zwar elektrophysiologisch beeinträchtigt, weist aber noch keine Zeichen der irreversiblen Zellschädigung auf.²⁰

Innerhalb eines bestimmten Zeitraums kann das Penumbragewebe durch suffiziente Reperfusion von der bevorstehenden vollständigen Infarzierung bewahrt werden.²⁶

Obwohl die generelle Proteinsynthese verringert wird, werden innerhalb der Penumbra vermehrt Hitzeschockproteine gebildet, die zusammen mit konservierten ATP die Grundlage für die mögliche Erholung des gefährdeten Gewebes bilden. Dabei ist wichtig, dass die Proteinsynthese hier im Gegensatz zum Infarktkern nur reversibel gestört wird.^{25, 27}

Die Penumbra ist nicht als starrer Bereich zu verstehen, sondern eher als ein zeitlich und räumlich dynamisches Konzept. Ihr Volumen ist abhängig von der Zeit, denn das Verhältnis zwischen Penumbra und Infarktkern verschiebt sich im zeitlichen Verlauf zugunsten des Infarktkernes, da immer mehr Penumbragewebe in infarziertes Gewebe übergeht.^{26, 28} Dieser Prozess geht unterschiedlich schnell voran, sodass Studien Penumbraareale auch noch bis zu 48 Stunden nach ischämischen Schlaganfall nachweisen konnten.²⁸⁻³⁰

1.6.3. Die benigne Oligämie

Die benigne Oligämie stellt einen Bereich der Hypoperfusion zwischen Penumbra und normal perfundiertem Gewebe dar. Selbst bei andauernder Minderdurchblutung besteht für die benigne Oligämie keine Gefahr der funktionellen Einschränkung oder der Infarzierung.³¹

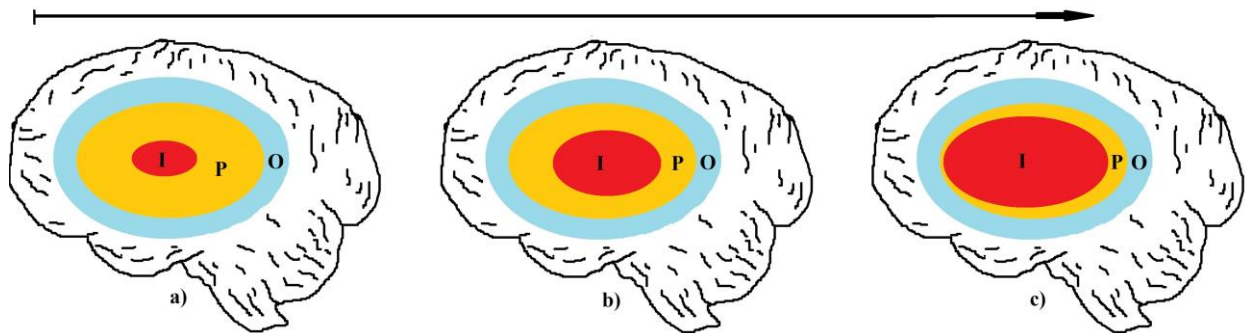


Abb.1 Hypoperfundierte Gewebe im zeitlichen Verlauf.

I=Infarktkern, P=Penumbra, O= benigne Oligämie

1.7. Die bildgebende Diagnostik beim Schlaganfall

Um zwischen hämorrhagischen und ischämischen Geschehen zu unterscheiden ist die zerebrale Bildgebung beim akuten Schlaganfall von essentieller Bedeutung, da die Ursache klinisch nicht differenziert werden kann. Somit stellt die Bildgebung die Grundlage der grundverschiedenen Therapieansätze dar.³²

1.7.1. Computertomographie

Aufgrund der schnellen Durchführung, der großen Verfügbarkeit und einer leichten Handhabung in Notfallsituationen, vor allem bei instabilen Patienten, ist die native Computertomographie (nativ CT) die am häufigsten genutzte Methode zum Nachweis bzw. Ausschluss von intrazerebralen Blutungen. Ebenfalls können in den ersten Stunden sogenannte Infarktfrühzeichen, wie Frühhypodensitäten, durch Schwellung verminderte Furchung oder hyperdense Arterienzeichen beobachtet werden. Letzteres tritt häufiger in der A. cerebri media als “dense media sign” auf und kann als Thrombusnachweis gewertet werden.³²⁻³⁴

Obwohl die Sensitivität gegenüber dem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls fast 100% beträgt, ist die genauere Differenzierung der verschiedenen hypoperfundierten Areale mittels nativer Computertomographie jedoch nicht möglich.³⁵

Werden weitere Informationen über den Gefäßstatus benötigt, kann zusätzlich die ebenfalls weit verbreitete CT-Angiographie (CTA) durchgeführt werden. Diese kann unter Kontrastmittelgabe intra und extrakranielle Gefäße mit ihren Verläufen, sowie Verschlüssen und Kollateralen darstellen. Die perfusions CT (CTP) basiert ebenfalls auf einer Kontrastmittelgabe, wodurch es dann mit dieser Methode möglich ist die einzelnen minderperfundierten Gewebeareale (Infarktkern, Penumbra und Oligämie) anhand verschiedener Perfusionsparameter wie z.B. CBF, CBV, MTT oder Tmax zu unterscheiden.^{36, 37}

1.7.2. Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine funktionelle Bildgebungsmethode, welche die Anreicherung bzw. Ausbreitung eines Radiopharmakons im Gewebe anhand der, beim Zerfall des Radionuklids entstehenden, emittierten Strahlung detektiert. Das am häufigsten verwendeten Radionuklid für die Fragestellung der zerebralen Perfusion bzw. des Sauerstoffmetabolismus ist das 15-O.^{38, 39}

Physik

Das vom Radionuklid emittierte sogenannte Positron kann mit einem im Gewebe vorkommenden Elektron in Wechselwirkung treten (Annihilation), wobei zwei Photonen in einem 180° Winkel ausgesendet werden (Vernichtungsstrahlung). Diese können durch das PET-Gerät mittels spezifischer Detektoren in einem räumlichen und zeitlichen Zusammenhang aufgezeichnet werden, welcher wiederum Rückschlüsse auf die Verteilung des

Radiopharmakons im Gewebe und damit auf physiologische und pathophysiologische Prozesse zulässt.^{38, 39}

PET-Modalitäten

Der durch die PET gemessene zerebrale Blutfluss (CBF) wird in Milliliter pro 100 Gramm Hirngewebe pro Minute (ml/100g/min) angegeben. Die Messung des CBF erfolgt nach einer intravenösen Bolusinjektion mit diffusilem ¹⁵O markiertem Wasser (¹⁵O-H₂O). Dabei sendet das, durch die Hirngefäße zirkulierende ¹⁵O markierte Wasser Strahlung aus, welche dann von Detektoren registriert wird. Parallel dazu wird gleichzeitig an einer peripheren Arterie ebenfalls eine Aktivitätskonzentration bestimmt, mit der dann durch Anwendung mathematischer Modelle die regionale Durchblutung im Gehirn berechnet wird.⁴⁰

Das zerebrale Blutvolumen (CBV) wird in Milliliter pro 100 Gramm Hirngewebe (ml/100g) angegeben und kann nach Inhalation von ¹⁵O markiertem Kohlenmonoxid (¹⁵O-CO) mittels PET gemessen werden. Das inhalierte ¹⁵O-CO bindet mit großer Affinität an das Hämoglobin, wodurch es während der Messung ausschließlich intravasal verbleibt und sich nach etwa 120 Sekunden gleichmäßig im gesamten Blut verteilt. Mittels eines Gleichgewichtsmodells wird das CBV aus den Konzentrationsverteilungen des ¹⁵O-CO, unter Berücksichtigung eines Korrekturfaktors für die unterschiedlichen Hämatokritwerte, ermittelt. Das CBV wird weiterhin zur genaueren Berechnung der Sauerstoffextraktionsrate benötigt.⁴¹

Bei der, zur Messung der Sauerstoffextraktionsrate (OEF) benötigten, Bolusinhalationsmethode gelangt ¹⁵O markierter Sauerstoff (¹⁵O-O₂) nach Inhalation durch die Lungen ins Blut. Die Diffusion des ¹⁵O-O₂ aus dem Gefäßbett in das Gewebe entspricht der Extraktion, wobei der markierte Sauerstoff sofort aufgrund der Metabolisierung in ¹⁵O markiertes Wasser umgewandelt wird, welches frei diffundieren und somit wieder ins Blut übertreten kann. Der übrig gebliebene, nicht metabolisierte Sauerstoff wird venös abtransportiert und über die Zeit im Rahmen der Respiration abgegeben. Die Konzentration des dem Gehirn zugeführten ¹⁵O-H₂O wird demnach bestimmt vom rezirkulierenden ¹⁵O-H₂O und dem, welches lokal aus dem extrahierten ¹⁵O-O₂ entsteht. Aus dem Verhältnis der Konzentrationen von arteriell zugeführtem und venös abgeführtem ¹⁵O-H₂O kann unter Berücksichtigung der Durchblutungswerte (CBF, CBV) und dem Verteilungskoeffizienten für Wasser die lokale Extraktionsrate für Sauerstoff errechnet werden.⁴²

Um Werte der Sauerstoffmetabolisierungsrate (CMRO₂) zu erhalten, welche in µmol/100g/min angegeben wird, kann das Produkt aus Sauerstoffextraktionsrate, zerebralen Blutfluss und Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut (CaO₂) gebildet werden.

Somit ergibt sich folgende Formel:

$$CMRO_2 = OEF \times CBF \times CaO_2^{42}$$

Formel 1 ($CMRO_2$ = Sauerstoffmetabolisierungsrate, CBF = zerebraler Blutfluss, OEF = Sauerstoffextraktionsrate, CaO_2 = Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes)

Penumbradarstellung

Mit Hilfe dieser PET Modalitäten lassen sich die, nach einem Schlaganfall auftretenden, einzelnen hypoperfundierten Areale darstellen und unterscheiden. Zur Bestimmung des Infarktkerns werden vor allem die Werte des zerebralen Blutflusses und die der Sauerstoffmetabolisierung betrachtet. Blutfluss Werte <12 ml/100g/min klassifizieren, vor allem in Kombination mit einer $CMRO_2 <65$ μ mol/100g/min ($<1,5$ ml/100g/min), irreversibel geschädigtes Gewebe und damit den Infarktkern. Da gezeigt wurde, dass CBF Werte oberhalb von 12 und unterhalb von etwa 20ml/100g/min ein Areal darstellen, welches metabolisch instabil ist und bei anhaltender Minderperfusion infarziert, werden diese Werte zur Eingrenzung der Penumbra verwendet. Durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (normal 30-40%) bis zu theoretischen 100% kann innerhalb des Penumbragewebes für eine gewisse Zeit die Sauerstoffmetabolisierungsrate annähernd konstant gehalten werden, obwohl der zerebrale Blutfluss deutlich vermindert ist. Dieses Phänomen wird auch als "misery perfusion" bezeichnet und kann ebenfalls zur Definition der Penumbra genutzt werden. Die benigne Oligämie, die zwar minderperfundiert aber nicht infarktgefährdet ist, ist dementsprechend mit CBF Werten >20 ml/100g/min verbunden.^{31, 43-46}

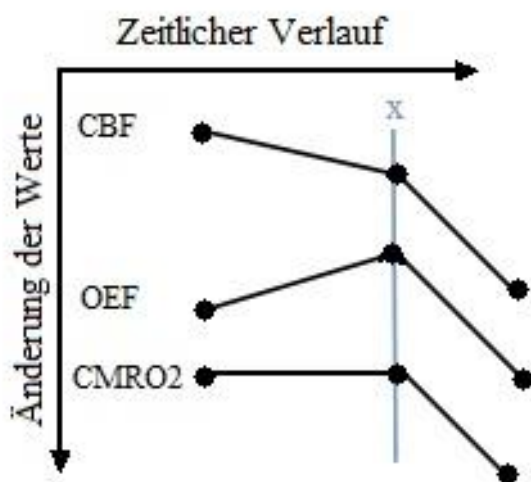


Abb.2 Zusammenhang einzelner Parameter

In Abbildung 2 ist der zeitliche Verlauf auf der X-Achse angegeben, während die Y-Achse die prozentuale Änderung der Parameter widerspiegelt. Nimmt der CBF mit der Zeit ab, kann bis zum Zeitpunkt (x) durch die Erhöhung der OEF die CMRO₂ konstant gehalten werden (siehe Formel 1). Bei weiter sinkendem CBF versagt der autoregulatorische Mechanismus (ab x) und die OEF fällt ebenfalls ab, was eine Erniedrigung der CMRO₂ zur Folge hat.^{44, 45, 47}

Die kurze Halbwertszeit der benötigten Radionuklide und die damit verbundene Notwendigkeit der zeitnahen Produktion sind unter anderem Gründe dafür, dass die PET Untersuchung, trotz ihrer guten räumlichen Auflösung und Quantifizierung, durch ihren hohen logistischen Aufwand in der akuten Diagnostik nur schwer durchzuführen ist. Daher wird sie vor allem in Bereichen der Schlaganfallforschung eingesetzt und gilt dort als Goldstandard für die Messung der physiologischen und pathophysiologischen Prozesse in vivo. Anhand der Messwerte aus den PET Untersuchungen können Parameter aus anderen bildgebenden Verfahren (z.B. MRT oder CT) welche der akuten Schlaganfalldiagnostik dienen validiert werden.⁴⁸

1.7.3. Magnetresonanztomographie

Physik

Das grundlegende Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT) begründet sich auf den physikalischen Gesetzen der Kern-Spin Resonanz. In dem zu untersuchenden Gewebe werden Wasserstoffkerne in Richtung eines starken Magnetfeldes ausgerichtet. Diese nun longitudinal ausgerichteten Kerne können durch kurzzeitige Hochfrequenzimpulse transversal ausgelenkt werden. Nach Abschaltung dieses Hochfrequenzimpulses kommt es zur erneuten longitudinalen Ausrichtung. Durch diese sogenannte Relaxation kommt es zu Signaländerungen die durch die Empfängerspulen detektiert werden. Diese sind spezifisch für unterschiedliche chemische Verbindungen und Gewebe, wodurch die verschiedenen Signalintensitäten in einem differenzierten Bild resultieren. Bei der T1 gewichteten MRT werden die Parameter so gewählt, dass die Differenzierung des zu untersuchenden Gewebes mittels der T1-Relaxationszeit, also der Zeit bis zur longitudinalen Wiederausrichtung, stattfindet. Kurze Repetitionszeiten führen zur unvollständigen longitudinalen Relaxation, wobei Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten wie zum Beispiel Knochen letztendlich hell erscheinen. Flüssigkeiten besitzen längere T1-Relaxationszeiten und werden somit dunkel dargestellt. Die T2 Wichtung bezieht sich auf die in der Transversalebene stattfindende Relaxation und kann mit einer langen Echozeit erreicht werden. In der Beweglichkeit eingeschränkte Flüssigkeiten treten in der T2 Wichtung als hyperintens auf.^{49, 50}

Mit neueren Techniken, wie dem sogenannten Echoplanar Imaging (EPI) werden MRT Bilder innerhalb von Millisekunden erstellt, wodurch auch schnelle physiologische Prozesse sichtbar gemacht werden können. Diese Technik ermöglicht daher auch eine genaue Darstellung der Gewebepfusion des Gehirns und wird daher häufig in der Diagnostik des Schlaganfalls genutzt.⁵¹

Schlaganfall Protokoll

Im akuten Schlaganfall kann das Schlaganfall-MRT innerhalb kurzer Zeit eindeutige Hinweise über den Gefäßstatus geben, sowie die Ursache, Lokalisation und Größe der Läsion eingrenzen und die einzelnen hypoperfundierten Gewebe unterscheiden.³⁴ Um dies zu ermöglichen werden unterschiedliche Modalitäten der MRT genutzt. Häufig handelt es sich dabei um die Diffusionsgewichteten (DWI) bzw. Perfusionsgewichteten (PWI) Sequenzen, eine Magnetresonanz-Angiographie (MRA), sowie einer fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) und einer für Blutungen sensitiven Sequenz wie die T2*.^{48, 52}

Um den Status von gehirnversorgenden Gefäßen beurteilen zu können, wird die MRA genutzt. Diese kann entweder nicht invasiv über flusssensitive Sequenzen(=time of flight bzw. "TOF") erfolgen oder aber mit der CE-MRA(=contrast enhanced) durchgeführt werden, die jedoch eine Kontrastmittelgabe benötigt.³⁴

Die FLAIR Aufnahmen können das Infarktgeschehen zeitlich grob eingrenzen, da gezeigt werden konnte, dass bei einer Kombination aus negativen FLAIR Zeichen und positiven DWI Läsionen (DWI-FLAIR mismatch) der Symptombeginn mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb des therapeutischen Thrombolysezeitfensters von 4,5 Stunden liegt.^{53, 54}

Die blutungssensitiven T2*-Gradientenechosequenzen der MRT detektieren frühzeitig die ,durch die paramagnetischen Hämoglobinabbauprodukte verursachten, Suszeptibilitätseffekte und dienen daher der Detektion bzw. dem Ausschluss einer intrazerebralen Blutung und sind diesbezüglich mindestens so sensitiv wie die CT.^{55, 56}

Die DWI Läsion detektiert die Veränderung der Diffusion die beim zytotoxischen Ödem entsteht und demaskiert somit das irreversibel geschädigte Gewebe. Areale die minderperfundiert sind, können mit Hilfe der PWI dargestellt werden.⁵⁷

Die Rolle der PWI und DWI Messungen in Bezug auf die Detektion des Penumbrawebes, welche Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, wird im Folgenden genauer erläutert.

1.7.4. Diffusionsbildgebung im MRT

Mit Hilfe der DWI können Molekularbewegungen von Wasser innerhalb eines Gewebes sensitiv detektiert werden und somit Rückschlüsse auf die morphologische Integrität gezogen werden.⁵⁸ Bei normalen Wasserdiffusionsgeschwindigkeiten diffundieren die Wassermoleküle zwischen 2 Gradientenimpulsen eine bestimmte Strecke weiter und können somit nicht ausreichend detektiert werden, wodurch in der DWI eine geringe Signalintensität entsteht. Bei dem, durch die Ischämie bedingten, zytotoxischen Ödem wird die Geschwindigkeit der Wasserdiffusion durch die Verschiebung des extrazellulären Wassers nach intrazellulär erniedrigt. Diese Verlangsamung der Diffusion resultiert dann in einem Signalitätsanstieg der DWI.^{59, 60} Somit ist es mittels der DWI möglich frühzeitiger als mit der CT ischämisch, irreversibel geschädigtes Gewebe, also den Infarktkern, nicht invasiv zu identifizieren. Diese MRT Modalität zeigt diesbezüglich eine deutlich höhere Sensitivität als die CT. Die Überlegenheit der DWI Sensitivität kann vor allem in Bezug auf den Nachweis kleinerer und infratentorieller Läsionen beobachtet werden.^{34, 61}

1.7.5. Perfusionsbildgebung im MRT

Der Blutfluss im Gehirn pro Gewebsmasse und Zeit wird auch als Perfusion bezeichnet, wobei die PWI MRT minderperfundierte Areale darstellen kann. Somit ist es möglich, unter Berücksichtigung validierter Grenzwerte infarktgefährdetes Gewebe („tissue at risk“) mittels der PWI schnell zu demaskieren. Zur Messung der Gewebepfusion mit der MRT wird am Häufigsten die „Bolustracking“ Methode verwendet, welche auch als „dynamic susceptibility contrast-enhanced“ (DSC) MR bezeichnet wird. Dabei wird ein paramagnetisches, meist auf Gadolinium basiertes Kontrastmittel (KM), welches nicht in die Zellen diffundiert, intravenös appliziert. Die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie macht sich die Detektion der, nach Kontrastmittelgabe auftretenden, Suszeptibilitätseffekte und die damit einhergehenden Signalverringernungen zu nutze. Dafür werden meist T2* Gradienten-Echo-Sequenzen wie GE-EPI benötigt, die eine schnelle Bildgenerierung mit hoher Sensitivität für lokale Magnetfeldänderungen ermöglichen. Da die Suszeptibilitätseffekte nach KM Gabe weitgehend unabhängig von der Feldstärke sind, kann die Perfusionsmessung mit 1,5 Tesla -oder 3 Tesla Systemen durchgeführt werden. Die zeitliche Auflösung (TR) sollte etwa 1,0 bis 1,5 Sekunden betragen. Der Grad der Hirndurchblutung beeinflusst den Ein- und Ausstrom des Kontrastmittels und somit die dabei entstehenden unterschiedlichen Signalintensitäten. Diese können mit Hilfe

der Indikatorverdünnungsmethode in Signal-Zeit-Kurven übertragen werden und in die verschiedenen PWI-Parameter umgerechnet werden. Dabei können dekonvolvierte von nicht-dekonvolvierten PWI Parametern unterschieden werden. Während die nicht dekonvolvierten PWI Parameter wie zum Beispiel “time to peak”(TTP), “bolus arrival time”(BAT) oder “first moment”(FM) direkt aus den entstandenen Signal-Zeit-Kurven abgelesen werden können, wird zur Berechnung dekonvolierter PWI Parameter wie zerebraler Blutfluss (CBF), zerebrales Blutvolumen (CBV), mittlere Transitzeit (MTT) oder “time to maximum”(Tmax) das mathematische Konzept der Dekonvolution angewandt.^{62, 63} Eine genauere Erläuterung der Parameter und der Berechnung erfolgt unter „Material und Methoden“.

1.8. Mismatch im MRT als Surrogat der Penumbra im PET

Wie bereits beschrieben, lässt sich das Penumbrawebe mittels der 15-O-PET CBF, OEF und CMRO₂ Parameter detektieren. Typisch für dieses, den Infarktkern umgebendes, Areal ist ein erniedrigter zerebraler Blutfluss mit Werten von ca. 12-20mL/100g/Min und eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate, durch die die lokale Sauerstoffmetabolisierung vorübergehend konstant gehalten werden kann. Die Penumbra befindet sich demnach zwischen dem infarzierten Kern und dem Bereich der Oligämie, welche trotz anhaltender Minderdurchblutung nicht bedroht ist.^{26, 31} In der MRT lassen sich ebenfalls diese verschiedenen Gewebsareale im akuten und subakuten ischämischen Schlaganfall identifizieren. Hierbei wird die Penumbra im PET durch das sogenannten “Mismatch”-Konzepts ersetzt. Dabei spiegelt die DWI das irreversibel geschädigte Gewebe (Infarktkern) wider. Die Läsion in der PWI kennzeichnet minderdurchblutete Areale. Daraus kann abgeleitet werden, dass das infarktbedrohte “tissue at risk”, also das Surrogat der Penumbra, sich innerhalb der PWI Läsion jedoch außerhalb der DWI Läsion befindet.⁶⁴ Oftmals enthält die PWI Läsion allerdings nicht nur infarktbedrohtes Penumbrawebe, sondern auch Anteile der benignen Oligämie.⁶⁵ Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einen PWI Grenzwert zu ermitteln welcher Penumbrawebe exakt von oligämischem Gewebe unterscheidet.

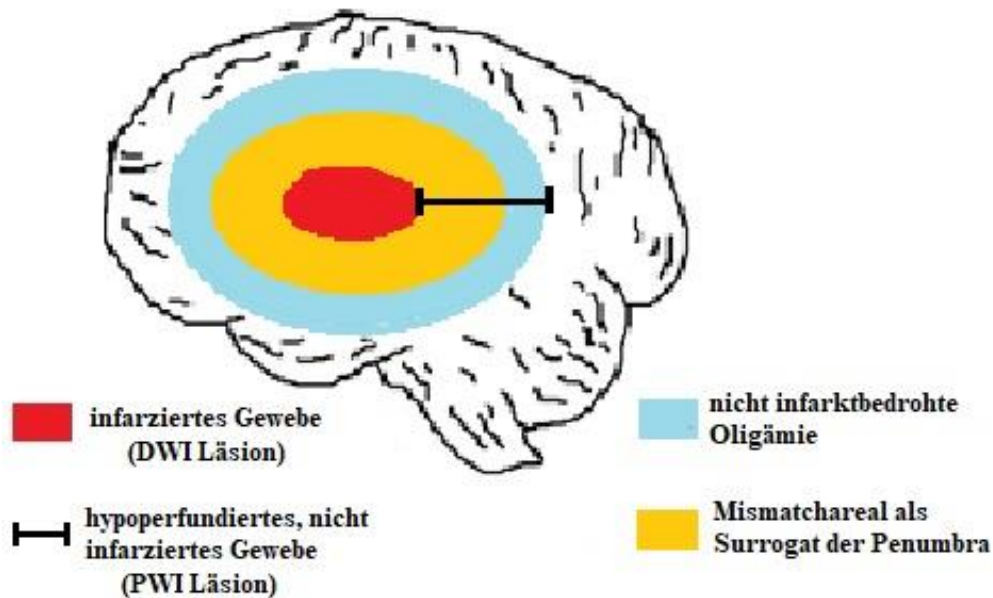


Abb.3 Zusammenhang zwischen DWI-PWI und dem Mismatchareal.

1.9. Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls

Ein wichtiges Konzept der Schlaganfalltherapie beruht auf dem Prinzip “time is brain”, bei dem die frühzeitige Reperfusion von essentieller Bedeutung für den Therapieerfolg ist. Je früher die Rekanalisation beginnt, desto mehr Penumbraergewebe kann unter niedriger Einblutungsgefahr reperfundiert und gerettet werden.^{6, 66}

1.9.1. Stroke Units

Stroke-Units sind Spezialstationen für die optimale Versorgung und Überwachung von Schlaganfallpatienten und zeichnen sich durch eine entsprechende personelle und technische Ausstattung aus. Zuletzt wurden 2015 die aktualisierten Zertifizierungskriterien für regionale und überregionale Stroke-Units veröffentlicht. Diese sollen zur Beibehaltung bzw. Verbesserung der therapeutischen Qualität beitragen. Der Kriterienkatalog umfasst unter anderem Bettenkapazitäten, kontinuierliche Verfügbarkeit, Anzahl der behandelten Schlaganfallpatienten, sowie Facharztkompetenzen in Fachbereichen wie Neurologie, Kardiologie und Neuroradiologie,

ebenso wie im neuro- und gefäßchirurgischen Bereich. Die vollständige Liste der Kriterien wird von der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft veröffentlicht (www.dsg-info.de/stroke-units/zertifizierungsantraege-zertifizierungskriterien, abgerufen am 27.03.2019). Weiter können Stroke-Units in Regional und Überregional unterschieden werden, die jeweils unterschiedlichen Kriterien entsprechen müssen. So beträgt die Mindestanzahl der Schlaganfallpatienten für Überregionale Stroke-Units 500 Patienten und für Regionale Stroke-Units 250 Patienten. Im Jahr 2015 waren in Deutschland 264 Stroke Units zertifiziert, von denen zählten 99 zu den Überregionalen und 155 zu den Regionalen Stroke-Units.⁶⁷ Es werden ungefähr 80% der Schlaganfallpatienten direkt auf einer Stroke Unit behandelt, wobei die Zahlen der von anderen Stationen überwiesenen Patienten nicht erfasst wurde.⁶⁸

1.9.2. Thrombolyse \leq 4,5 h

Der Thrombus, welcher das Gefäß verschließt, ist ein Endprodukt der Gerinnung und besteht vor allem aus aggregierten Thrombozyten und Fibrin. Thrombolyse bezeichnet die pharmakologisch induzierte Auflösung dieses Thrombus und wirkt hauptsächlich über die Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Rekombinierter Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) gehört zu den Thrombolytika und wirkt über die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, welches wiederum Fibrin und seine Vorstufen abbaut und somit den Thrombus auflöst. Diese Fibrinolyse ermöglicht einerseits die gewünschte Rekanalisation, erhöht jedoch gleichzeitig das Risiko für intrazerebrale Blutungen.^{69, 70}

Dass eine thrombolytische Therapie bei einem akuten ischämischen Schlaganfall einen klinischen Nutzen haben kann wurde 1995 durch eine Studie des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) gezeigt. Das Ergebnis der Studie war, dass das klinische Outcome nach 3 Monaten in der Patientengruppe die mit 0,9mg rtPA/kg Körpergewicht innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurde, deutlich besser war, als das klinische Outcome in der Placebo Kontrollgruppe.⁶⁶

2008 konnte mit der ECASS-III Studie die Wirksamkeit von rtPA in dem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Auch hier bestand die Therapie aus intravenöser Gabe von 0,9mg rtPA pro Kilogramm Körpergewicht (maximal 90mg). 10% der Gesamtmenge wurden als Bolus verabreicht, der Rest über 60 Minuten als Infusion. Die Studie zeigte eine leichte aber signifikante Verbesserung des Outcomes der Patienten, die eine Therapie erhalten hatten.⁶ Somit konnte das Zeitfenster für die i.v. Thrombolyse mit rtPA auf 4,5 Stunden erweitert werden.⁷¹ Intrakraniale Blutungen traten häufiger auf, ohne jedoch die Mortalitätsrate

im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beeinflussen. Des Weiteren konnte erneut bewiesen werden, dass es einen wichtigen Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Therapiebeginn und Therapieerfolg gibt.⁶

Weitere Studien liefern ähnliche Ergebnisse und zeigen auch, dass ein hohes Patientenalter keine Veränderung des effektiven Zeitfensters mit sich bringt und der relative Nutzen der Therapie nicht abhängig von der Intensität des Schlaganfalls ist.⁷²

Der Nachweis einer intrazerebralen Blutung gilt als wichtigste Kontraindikation für die intravenöse Lysetherapie mit rtPA. Bereits in der Vergangenheit aufgetretene intrazerebrale Blutungen gelten laut der Leitlinien der American Heart Association(AHA) von 2013 und der Gebrauchsinformation für rtPA ebenfalls als absolute Kontraindikation, wobei zur Einschätzung des Risiko-Nutzen Verhältnisses weitere Faktoren wie Ursache, Größe und zeitlicher Abstand der Blutung einbezogen werden sollten. Mikroblutungen stellen zurzeit keine Kontraindikation dar.⁷³ Die aktuellen Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“(DGN) von 2015 für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls empfehlen weiterhin eine Einstellung des Blutdrucks auf unter 185/110, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass die arterielle Hypertonie das Outcome und das Risiko für intrazerebrale Blutungen nach rtPA Therapie negativ beeinflusst. Weiterhin gelten Blutzuckerspiegel unter 50mg/dl bzw. über 400mg/dl als Ausschlusskriterium. Bei Patienten mit größeren Operationen innerhalb der letzten Monate, sowie bei Patienten unter Therapie mit direkten Thrombininhibitoren bzw. direkten Faktor-Xa-Inhibitoren sollte eine Therapie mit rtPA nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Blutungsrisiko erfolgen.^{71, 73} Solange der INR-Wert unterhalb von 1,7 liegt, hat die Antikoagulation durch Einnahme von Vitamin-K Antagonisten keine relevante Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit nach Therapie zufolge.^{74, 75} Eine endgültige Aussage über das Behandlungsrisiko von Patienten mit vorhergehenden Schlaganfällen in den letzten 3 Monaten kann bisher nicht gemacht werden, da bis jetzt diesbezüglich zu wenige Daten vorliegen.⁷⁶

1.9.3. mismatchbasierte Thrombolyse >4,5h

Viele Patienten erreichen aus verschiedenen Gründen erst nach 4,5 Stunden ein geeignetes Therapiezentrum oder wachen erst mit den neuen Symptomen auf. Das Problem dieser sogenannten “wake-up strokes” besteht in der Unklarheit des Symptombeginns und den damit verbundenen Schwierigkeiten zur Indikationsstellung der Thrombolyse.⁷⁷

Voraussetzung für eine Thrombolyse außerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach auftreten des ischämischen Schlaganfalls im Rahmen eines individuellen Heilversuch ist der Nachweis

von infarktbedrohtem Penumbrawebe. Dieses kann mittels des Mismatchkonzeptes, welches das Surrogat der Penumbra darstellt, teilweise noch weit außerhalb des kritischen Zeitfensters nachgewiesen werden.^{71, 78}

Bei einem Verhältnis von kleiner DWI zu großer PWI Läsion entsteht ein großes Mismatchareal. Patienten mit einem ausgeprägten Mismatch könnten somit auch außerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters noch von einer thrombolytischen Therapie profitieren. Im Gegensatz dazu würde diese Therapie bei kleinen Mismatcharealen mit großen DWI bzw. kleineren PWI Läsionen dem Patienten weniger Nutzen bringen und das Risiko für reperfusionsbedingte Einblutungen erhöhen.⁷⁹

Der klinische Nutzen der mismatchbasierten Thrombolyse konnte allerdings bis vor kurzem in klinischen Studien nicht sicher nachgewiesen werden⁸⁰ und wurde erneut durch die klinischen Studien ECASS-4⁸¹ und ExTEND⁸² im Zeitfenster 4,5 bis 9 Stunden nach Auftreten des ischämischen Schlaganfalls untersucht. Die ECASS-4 Studie konnte ebenfalls keinen sicheren klinischen Nutzen der mismatchbasierten Thrombolyse nachweisen. Diese Studie war jedoch aufgrund der geringen Einschlusszahlen deutlich unterpowert, wodurch die Ergebnisse der Studie nur eine eingeschränkte Schlussfolgerung erlauben.⁸³ Die ExTEND Studie hingegen konnte erstmalig einen klinischen Nutzen der mismatchbasierten Thrombolyse 4,5 bis 9 Stunden nach ischämischen Schlaganfall nachweisen.⁸⁴

1.9.4. Thrombektomie ≤6h

Obwohl die alleinige systemische intravenöse Therapie mit rt-PA lange noch als Standardtherapie anzusehen war, ist sie mit einer deutlich geringeren Rekanalisationsrate verbunden als die Therapie durch endovaskuläre mechanische Thrombektomie.⁸⁵ Das klinische Outcome scheint jedoch von mehr Faktoren abhängig zu sein, als von der reinen Rekanalisationsrate.⁸⁶

Daher war es im Jahr 2013 das Ziel von drei verschiedenen randomisierten Studien den klinischen Vorteil der endovaskulären Thrombektomie kombiniert mit einer intravenösen rt-PA Gabe gegenüber der Standardtherapie mit alleiniger rt-PA Gabe zu validieren. Zu diesen gehörten SYNTHESIS⁸⁷, IMS-3⁸⁸ und MR RESCUE⁸⁹. Keine der Studien konnte einen sicheren klinischen Vorteil der kombinierten Therapie gegenüber dem Standardverfahren nachweisen.

Im Jahr 2015 konnten dann aber mehrere klinische Thrombektomiestudien (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-PRIME, REVASCAT und EXTEND-IA) den klinischen Nutzen der Rekanalisation mittels Thrombektomie bis zu 6 Stunden nachweisen. Die Patientenkollektive beinhalteten fast ausschließlich Patienten mit distalen Karotis bzw. proximalen

Mediaverschlüssen, die zum Großteil mit neueren Stent-Retrievern (Solitaire-Device) behandelt wurden.⁹⁰⁻⁹⁴ Dass diese neuen Stent-Retriever den Älteren in Bezug auf die Rekanalisationsrate deutlich überlegen sind, konnte im Jahr 2012 gezeigt werden.^{95, 96} Der Stent wird entfaltet, nachdem ein Führungsdraht den zu entfernenden Thrombus durchbohrt hat. Wenn der Stent den Thrombus fixiert, werden beide zusammen wieder entfernt.

Nach den guten Ergebnissen der MR CLEAN Studie wurden weitere Studien aufgrund des guten klinischen Outcomes abgebrochen, da zu diesem Zeitpunkt schon die deutliche Überlegenheit der kombinierten Therapie gezeigt werden konnte. Von diesen Therapieergebnissen werden vor allem Patienten mit größeren proximalen Verschlüssen profitieren, wobei wieder das Zeitfenster bis zum Therapiebeginn eine wichtige Rolle spielt.⁹⁷

Die aktuellen Leitlinien der DGN empfehlen zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls eine Thrombektomie innerhalb von 6 Stunden, gemessen an der Zeit zwischen den ersten Symptomen bis zur Leistenpunktion. Zusätzlich wird eine Behandlung mit intravenösem rt-PA innerhalb der ersten 4,5 Stunden empfohlen (“drip and ship”), solange dafür keine Kontraindikationen bestehen. Diese beiden Therapieansätze dürfen sich gegenseitig nicht zeitlich behindern.⁷¹

1.9.5. mismatchbasierte Thrombektomie >6h

Im Jahr 2018 konnte durch die DEFUSE-3 Studie erstmalig der klinische Vorteil der DWI-PWI mismatchbasierten Thrombektomie gegenüber der Standardtherapie bei ausgewählten Patienten bis 16 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden.⁹⁸ Die DAWN Studie aus dem gleichen Jahr zeigte ein verbessertes klinisches Outcome durch Thrombektomie bei Patienten mit einem Mismatch zwischen Infarktkern und klinischen Symptomen (NIHSS) sogar bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn.⁹⁹

1.9.6. “Drip and Ship”

Schlaganfallzentren in denen vor Ort keine mechanische Thrombektomie möglich ist, verfahren dann nach dem “drip and ship” Prinzip. Dabei wird die systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA vor Ort innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden begonnen und der Patient währenddessen an ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Thrombektomie verlegt. Daher ist es nun notwendig die Thrombektomie an möglichst vielen Standorten durchführen zu können. Dies erfordert allerdings mehr erfahrene interventionelle Neuroradiologen.¹⁰⁰

2. Fragestellung

Das Mismatchareal als Surrogat der Penumbra befindet sich innerhalb der PWI- und außerhalb der DWI Läsion.^{26, 31, 64} Dieses Mismatchkonzept ersetzt in der klinischen Routine den Goldstandard der Penumbradetektion mittels 15O-PET und wurde bereits in verschiedenen klinischen Studien zur Verbesserung der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls genutzt.^{83, 84, 98} Darüber hinaus bildet das Mismatchkonzept laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die Grundlage für einen individuellen Heilversuch außerhalb der therapeutischen Zeitfenster.⁷¹

Die untere Penumbragrenze, welche Infarktkern von Penumbra trennt, wird dabei durch die DWI Läsion bestimmt.^{101, 102} Die PWI Läsion schließt hingegen minderperfundierte Gewebe ein welches grenzwertabhängig nicht nur Penumbragewebe sondern auch benigne Oligämie beinhaltet. Eine genaue Abgrenzung der Penumbra von der Oligämie ist daher für die optimierte Detektion des Mismatchgewebes essentiell, da dadurch das klinische Outcome der mismatchbasierten Reperfusion deutlich beeinflusst werden kann.^{65,103, 104}

Aus diesem Grund ist die Validierung der PWI Modalitäten, hinsichtlich ihrer optimalen Penumbradetektion, anhand der 15O-PET dem Goldstandard der Penumbradetektion im akuten ischämischen Schlaganfall, für mismatchbasierte rekanalisierende Therapien von entscheidender Bedeutung und Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Konkret sollen in dieser Arbeit folgende Fragen untersucht und beantwortet werden.

1. Welche dekonvolierten PWI Parameter eignen sich am besten um infarktbedrohtes Penumbragewebe korrekt zu identifizieren?
2. Welcher Grenzwert der dekonvolierten PWI Parameter muss gewählt werden um Penumbra und benigne Oligämie möglichst exakt voneinander abzugrenzen?
3. Wie gut kann der beste dekonvolierte PWI Parameter den oberen Penumbragrenzwert bestimmen und welche Relevanz hat dies für die klinische Anwendung in der akuten Schlaganfalltherapie?
4. Kann Penumbragewebe, welches mittels 15-O PET bis zu 48 Stunden nachgewiesen wurde, auch mittels der perfusionsgewichteten MRT nachgewiesen werden?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Alle in die Arbeit eingeschlossenen Patienten hatten einen akuten oder subakuten ischämischen Schlaganfall und wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2016 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden mittels konsekutiver MRT und PET Bildgebung untersucht. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Bildgebungsmodalitäten wurde möglichst gering gehalten. Die Messungen erfolgten für alle Patienten an den gleichen Geräten nach dem gleichen Procedere. Bei allen Patienten wurden mittels 15O-PET die Parameter CBF, CBV, OEF und CMRO₂ und mittels MRT die dekonvolierten PWI Parameter CBF, CBV, MTT und Tmax ermittelt. Die Messungen der Patienten fanden unter Beaufsichtigung eines mit Schlaganfallpatienten erfahrenen Neurologen und intensivmedizinischer Überwachung statt. Alle Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Universität zu Köln bewilligt. Alle Patienten stimmten nach Aufklärung dem Einschluss in die Studie zu. Die ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren Revisionen wurden eingehalten.¹⁰⁵

Einschlusskriterien waren:

- > Bildgebung innerhalb eines Zeitfensters von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome
- > Ausschluss eines hämorrhagischen Infarktes mittels T2*
- > Nachweis eines akuten oder subakuten ischämischen Schlaganfalles
- > "National Institute of Health Stroke Scale"(NIHSS) >2 Punkte
- > Schriftliche Einwilligung des Patienten zum Studieneinsschluss
- > Kein Kriterium des Studienausschlusses erfüllt

Ausschlusskriterien waren:

- > Patienten die nicht alle Einschlusskriterien erfüllten
- > Patienten mit rein subcortikalen ischämischen Schlaganfällen
- > Verschlechterung des Wertes der "National Institute of Health Stroke Scale"(NIHSS) um mehr als 2 Punkte während und zwischen der Bildgebung mittels MRT und PET
- > Kontraindikationen für eine der benötigten Untersuchungen
- > Indikation einer rekanalisierenden Therapie
- > Patienten die für die Untersuchung zu unruhig waren

3.2. Positronen-Emissions-Tomographie

3.2.1. Produktion der Radionuklide

Die Herstellung, der für die Arbeit notwendigen, Radionuklide erfolgte in einem Zyklotron über verschiedene Kernreaktionen. Dabei wurden beschleunigte Teilchen auf ein sogenanntes Targetgas, in diesem Fall ein Gemisch aus ca. 99% Stickstoff und ca. 1% Sauerstoff, geleitet. Der bei dieser Reaktion entstandene Sauerstoff $^{15}\text{O}_2$ wurde bei der Zufuhr von H_2 in $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ umgewandelt. Um $^{15}\text{O}-\text{CO}$ herzustellen, kann ^{15}O bei hohen Temperaturen über Aktivkohle verbrannt werden.¹⁰⁶

3.2.2. Durchführung der PET Messungen

Alle PET Messungen wurden am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung mit einem ECAT EXACT HR Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, 1992) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten im 2D und 3D Messmodus in 47 Schichtaufnahmen mit jeweils 3 mm Schichtdicke und 5 mm “full width at half-maximum”.¹⁰⁷

Im Rahmen der allgemeinen Vorbereitung wurden noch vor Beginn der PET Untersuchungen die Patienten aufgeklärt und die Einwilligung an der Teilnahme der Studie eingeholt. An einem Arm wurde dann ein peripherer venöser Zugang gelegt und am anderen Arm eine periphere Arterie punktiert. Gerinnungswerte, sowie Hämoglobin und Hämatokritwerte wurden bestimmt. Zur PET Messung wurde der Kopf des Patienten mittels Stirnband und Markierungen in Position gehalten. Um äußere Einflüsse zu minimieren, wurde während den Messungen auf eine einheitliche ruhige Umgebung geachtet.

Die 90 Sekunden dauernde Messung des CBF erfolgte nach der bereits erwähnten Bolusinjektionsmethode mit $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$.⁴⁰ Dafür wurde der sogenannte “Blood Sampler” an den arteriellen Zugang angeschlossen, mit dem dann die periphere Aktivitätskonzentration bestimmt werden konnte. Kurz darauf erfolgte über einen, mit dem venösen Zugang verbundenen, Blei-Dreiwegehahn die Bolusinjektion in die Antekubitalvene mit 60 millicurie (mCi; =2,2 gigabecquerel [GBq]). Der Zeitpunkt der Bolusinjektion entsprach dem Zeitpunkt 0. Die periphere Aktivitätskonzentration wurde dann kontinuierlich mittels “Blood Sampler” bestimmt. Wenige Sekunden nach Untersuchungsbeginn registrierten die Detektoren des PET-Scanners die emittierte Strahlung des, durch die Gehirngefäße fließenden, $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$.

Die aus dem "Blood Sampler" ermittelten Werte der arteriellen Inputfunktion (AIF) wurden dann zur Quantifizierung der PET Messwerte genutzt. Das Gesamtergebnis wurde in eine Zeit-Aktivitäts Kurve übertragen, aus der dann mit Hilfe der mittleren Transitzeit für $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ der zerebrale Blutfluss (CBF) errechnet werden konnte.^{28, 40} Im Anschluss an die Messung wurde der Blood Sampler gespült und der Patient auf die folgende Untersuchung vorbereitet.

Zur Bestimmung der OEF wurde direkt im Anschluss die, in der Einleitung erwähnte, Bolusinhalationsmethode mit $^{15}\text{O-O}_2$ durchgeführt.⁴² Nachdem die Arterie gespült worden ist und der Atembeutel an das Bolus-Aktivitäts-Ventil und an die Maske des Patienten angeschlossen wurde, wurden mit dem Patienten Bolus-Atemübungen durchgeführt. Sobald im Sammelbeutel 12 Aktivitätseinheiten (=ca.120mCi) erreicht wurden, begann die Bestimmung der arteriellen Inputfunktion mittels Blood Sampler. Zur gleichen Zeit wurde das Ventil in Richtung Atembeutel geöffnet. Sobald innerhalb des Sammelbeutels das Minimum der Aktivität (ca. 0,5 Einheiten) erreicht wurde, wurde das Maskenventil in Richtung des Atembeutels geöffnet und der Patient angewiesen tief Luft zu holen und diese 10 bis 15 Sekunden anzuhalten, dabei inhalierte der Patient 50 mCi (1,85GBq) $^{15}\text{O-O}_2$. Gleichzeitig wurden PET Messung und Stoppuhr gestartet. Vor dem Ausatmen des Patienten wurde das Maskenventil erneut umgestellt, um eine Reinhalation zu vermeiden. Blutentnahmen erfolgten nach 1:00, 2:00 und 3:00 Minuten (Serum), sowie nach 2:30 min (Vollblut).^{28, 108} Um die OEF zu ermitteln wird neben CBF auch das CBV benötigt.⁴²

Die Bestimmung des CBV mittels PET erfolgte nach kontinuierlicher Inhalation von $^{15}\text{O-CO}$.⁴¹ Dabei wurde der Sammelbeutel mit 18 Aktivitätseinheiten (ca.150mCi) befüllt, bevor die Ventilsteuerung in Richtung Patient gestellt wurde. Als erneut das Minimum der Aktivität (0,5 Einheiten) erreicht wurde, wurden die Uhren gestartet und gleichzeitig das Maskenventil des Patienten in Richtung Atembeutel gestellt. Nach einer Minute erfolgte die Umstellung des Maskenventils wieder in Richtung „Ausatmen“, wodurch der Patient die erste Minute 50mCi (ca.1,85 GBq) $^{15}\text{O-CO}$ reinhalierter. Nach einer weiteren Minute wurden die Uhren zurückgesetzt und die PET Messungen begannen. Blutentnahmen erfolgen nach 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 7:00 und 10:00 Minuten (Vollblut) und 3:15 Minuten (Serum).^{28, 108}

Die CMRO₂ wurde im Anschluss aus dem Produkt der OEF, dem CBF und des Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes nach folgender Formel berechnet:

$$\text{CMRO}_2 = \text{OEF} \times \text{CBF} \times \text{CaO}_2 \text{ (Formel 1)}^{42}$$

CMRO₂ = Sauerstoffmetabolisierungsrate, CBF = zerebraler Blutfluss, OEF = Sauerstoffextraktionsrate, CaO₂ = Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes

3.3. Perfusionsmessung in der Magnetresonanztomographie

Alle magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden mit einem 1,5-Tesla Scanner (Philips Intera Master) durchgeführt. Die DSC-PWI Messungen erfolgten mittels einer multishot 3D T2* gewichteten Gradienten Echo EPI-PRESTO Sequenzen, welche den Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung und geringer Suszeptibilitätsartefakte aufweist. Die Messung bestand aus 20 Schichten mit einer Dicke von jeweils 6 mm und einem Abstand von 0,6 mm zwischen den einzelnen Schichten. Das „field of view“ betrug 23 cm. Die Repetitionszeit (TR) betrug 1,3s, die Echozeit (TE) 25 ms und der Flipwinkel 9°. Der EPI Faktor war 17 und die Matrix 64 x 51. Die Größe der einzelnen Voxel betrug 3,6 x 3,6 x 6 mm. Die Messungen der PWI wurden nach der Bolustracking Methode durchgeführt.⁶²

Um adäquate „steady state baseline Bilder“ zu erhalten begann die Bildakquisition bereits einige Sekunden vor der intravasalen Kontrastmittelgabe. Nachdem dann durch einen „Power Injector“ 20 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering AG) als paramagnetisches Kontrastmittel in die Antekubitalvene appliziert wurden (10 ml/s, gefolgt von 20ml Kochsalzlösung als Bolusinjektion), wurden insgesamt 60 Messungen des gesamten Gehirns (20 Schichten) mit einer Repetitionszeit von 1,3 Sekunden aufgenommen.

Die durch das KM ausgelösten Suszeptibilitätseffekte führten zu einer Abschwächung des T2* Signals. Diese Unterschiede in den Signalintensitäten wurden dann in eine Konzentrations-Zeit Kurve für jeden einzelnen Voxel des zu untersuchenden Gewebes übertragen. Aus dieser lassen sich die nicht-dekonvolierten Modalitäten bestimmen. Mittels Dekonvolution der Konzentrations-Zeit-Kurve mit der arteriellen Inputfunktion (AIF) wurden die Einflüsse von Delay (verlangsamter Anflutung) und Dispersion herausgerechnet und die dekonvolierten Parameter CBF, CBV, MTT, Tmax berechnet (siehe Abbildung 4).⁶²

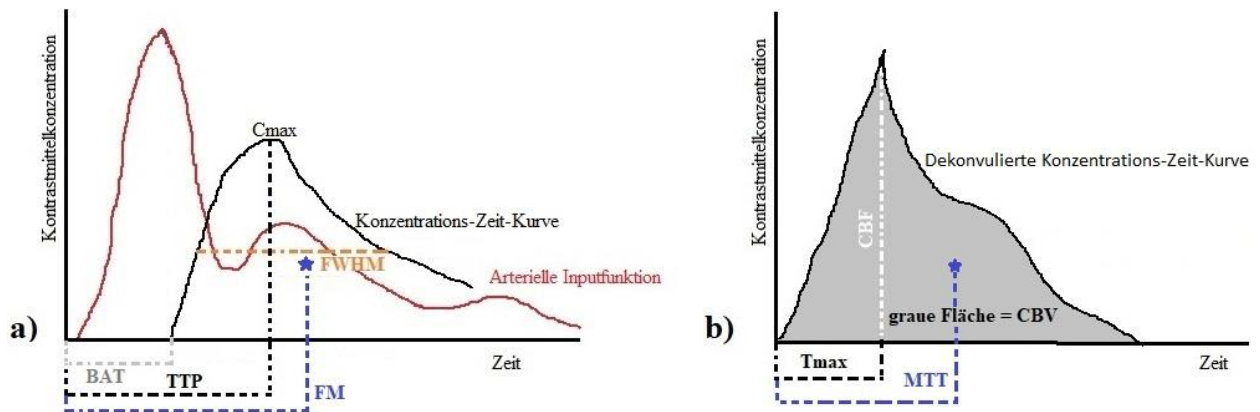


Abb. 4) Zusammenhang zwischen den Konzentrations-Zeit-Kurven und den PWI Parametern

(a) Wie bereits erwähnt, wird die Konzentrations-Zeit-Kurve (“tissue curve”) durch Delay und Dispersion beeinflusst. Aus dieser nicht-dekonvolierten “tissue curve” lässt sich der, in Sekunden angegebene, PWI-Parameter “time to peak”(TTP) einfach ableiten. Er entspricht der Zeit bis zum Höhepunkt der “tissue curve”(Maximum der KM Anflutung= C_{max}). Die „Bolus Arrival Time“(BAT) gibt den Zeitpunkt an, an dem der Kontrastmittelbolus in dem zu untersuchendem Gewebe erstmals registriert wird. „Full width at half maximum“(FWHM) beschreibt die breite der Kurve bei der Hälfte der maximalen Kontrastmittelanflutung. “First moment“ (FM) beschreibt die Zeit bis zum Schwerpunkt der Kurve.⁶²

(b) Die dekonvolvierte Konzentrations-Zeit-Kurve(deconvolved “tissue curve”) ergibt sich aus der dekonvolution der nicht-dekonvolierten Konzentrations-Zeit-Kurve (non-deconvolved “tissue curve”) mit der AIF (siehe a).

In dieser dekonvolierten Kurve entspricht die Zeit bis zum Maximum der Kontrastmittelanflutung dem Parameter T_{max} , welche in Sekunden angegeben wird. Die Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt T_{max} gleicht dem zerebralen Blutfluss (CBF) in ml/100g/min. Die Fläche unterhalb der dekonvolierten Kurve beschreibt das zerebrale Blutvolumen(CBV) in ml/100g. Die Zeit bis zum Schwerpunkt dieser Kurve entspricht der „mittleren Transitzeit“(MTT)⁶²

Die Dekonvolution kann nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden, dabei sind die Standard- und die aufwendigere block circulant singular value decomposition (sSVD und bSVD) die zwei gängigsten. Im direkten Vergleich zeigt die anspruchsvollere bSVD nur in Bezug auf die Werte der MTT einen signifikanten Vorteil gegenüber der Standardvariante.¹⁰⁹

3.4. Entwicklung der Bilder mittels „Perfusions Mismatch Analyzer“

Mittels „Perfusion Mismatch Analyzer“ (PMA) erfolgte die Nachbearbeitung der DICOM PWI Rohbilder.¹¹⁰ Dabei wurden die nicht dekonvolierten Konzentrations-Zeitkurven mit der AIF dekonvoliert (sSVD).^{111, 112} Aus den dekonvolierten Konzentrations-Zeitkurven wurden dann die dekonvolierten PWI Maps CBF, CBV, MTT und Tmax berechnet. Der Ablauf der Auswertung mittels PMA wird im Folgenden beschrieben:

Nachdem die DICOM Bilder der Perfusionsmessung in das Programm importiert und anschließend geöffnet wurden, wurden die Zeit-Signalintensitätskurven (rote Linie in Abb. 5) für die einzelnen Bilder erstellt. Die rote Zeit-Signalintensitätskurve entspricht gespiegelt der in Abb. 4 beschriebenen „tissue curve“. Die nummerierten „Phasen“ entsprechen den 60 im „Dynamic Scan“ aufgenommenen, aufeinanderfolgenden Einzelmessungen des Gehirns. Die gelbe vertikale Linie kennzeichnet den „steady state“ welcher in dieser Beispielaufnahme zum Zeitpunkt der Phase 6 erreicht wurde. Die vertikale blaue Linie gibt den Zeitpunkt (hier Phase 22) an, an dem der Kontrastmittelbolus in den zu betrachtenden Bereich anflutet. Der höchste Signalitätsunterschied und damit die höchste Kontrastmittelkonzentration im Gehirngewebe dieser Beispielaufnahme wurde zum Zeitpunkt der Phase 28 (vertikale weiße Linie) erreicht. Die grüne horizontale Linie (hier Phase 51) zeigt die Phase an, ab der das Kontrastmittel das Gewebe verlassen hat.

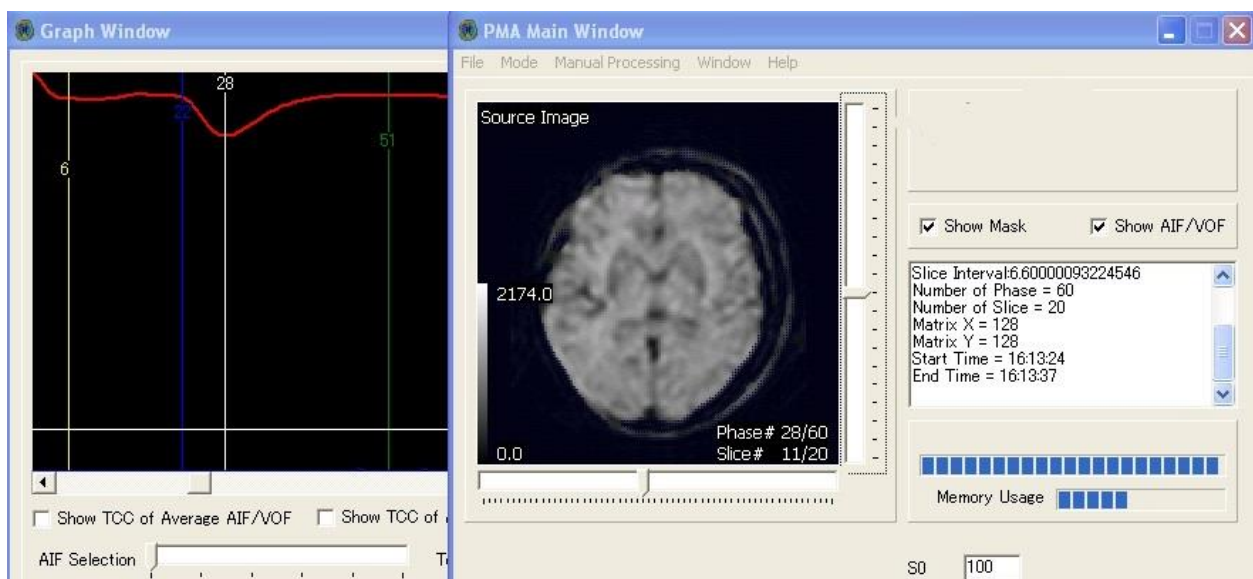


Abb. 5) Exemplarische Zeit-Signalintensitätskurve in PMA

Die reine Aufnahmezeit der 60 Einzelmessungen(Phase) betrug insgesamt ca. 80 Sekunden. Um die in dieser Zeitspanne eventuell aufgetretenen Bewegungsartefakte zu eliminieren, wurden die 60 DSC-PW Rohdatenbilder mittels „Motion Correction“ bewegungskorrigiert. Des Weiteren wurde die Auflösung der Bilder mit Hilfe des „Gaussian Filter“ auf die optimale Einstellung des Programms abgestimmt bzw. entrauscht.

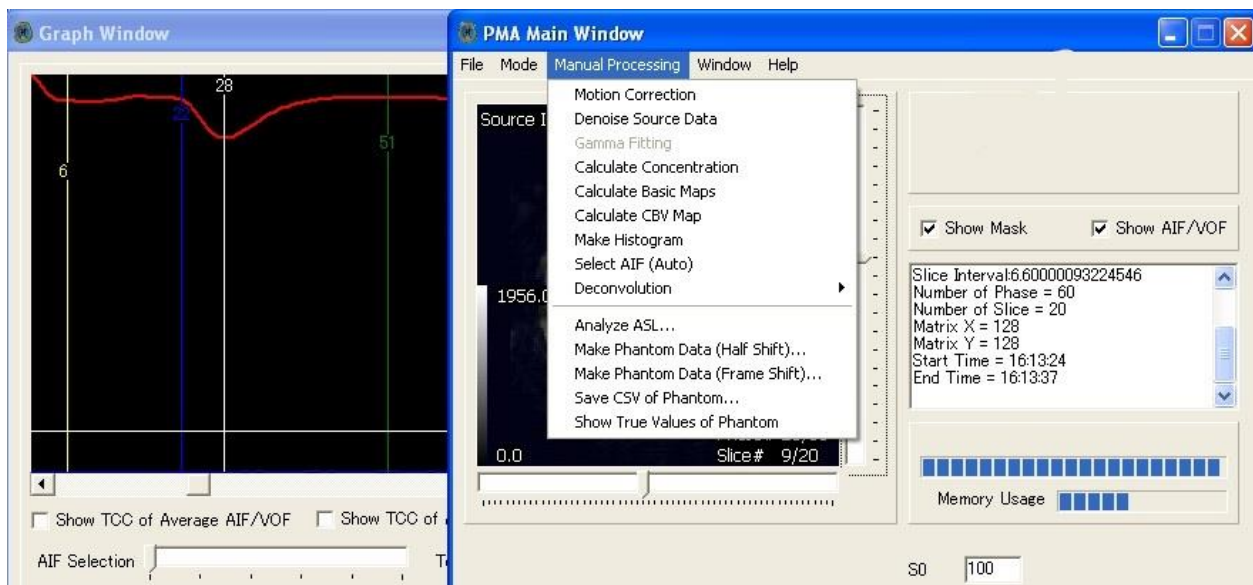


Abb. 6) Bearbeitungsoptionen in PMA

Aus der bereits bestehenden Zeit-Signalintensitätskurve konnte für jeden einzelnen Pixel eine Zeit-Konzentrationskurve erstellt werden, welche folgend in weiß dargestellt ist und der „Arteriellen Inputfunktion“ des Pixels entspricht (Abb. 7). Diese wurde genutzt um die dekonvolvierten PWI Modalitäten zu berechnen. Dafür wurde die AIF kontralateral zum Infarktgeschehen in einem proximalen Abschnitt des M1 Segmentes der Arteria cerebri media (MCA) gewählt.¹¹³ (gelber Kreis mit rotem Punkt siehe Abb. 7) Da das Kontrastmittel den gewählten Abschnitt der AIF (proximaler M1 Abschnitt) vor dem eigentlichen Gehirngewebe durchläuft, erscheint der „Peak“ der weißen AIF früher als der „Peak“ der roten Konzentrations-Zeit-Kurve (Abb. 7). Diese Beobachtung lässt sich auch in der bereits beschriebenen Abb. 4 wiederfinden.

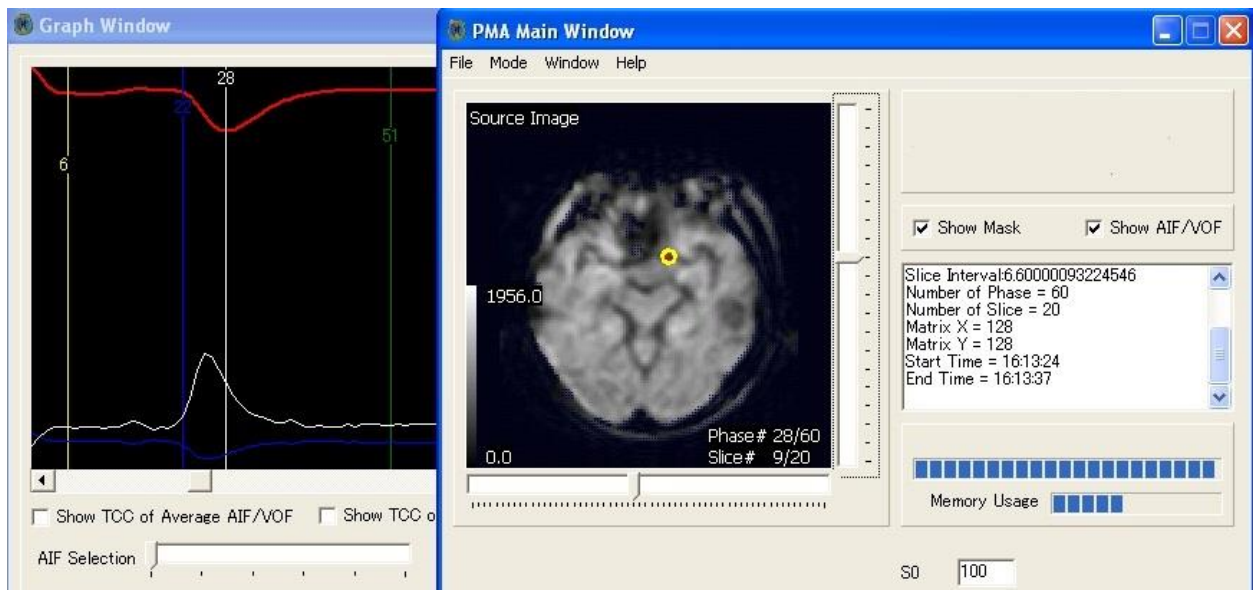


Abb. 7) arterielle Inputfunktion in PMA

Die Dekonvolution der „tissue response curve“ mit der AIF erfolgte nach der Standard SVD (sSVD) Methode.^{111, 112} Aus der mittels Dekonvolution berechneten „deconvolved tissue curve“ (siehe Abb. 4) lassen sich die Dekonvolierten PWI Parameterkarten berechnen und als farblich kodierte Bilder darstellen. In der folgenden Abbildung sind die vier PWI Bilder (CBF-sSVD, CBV-sSVD, MTT-sSVD, Tmax-sSVD) welche durch Dekonvolution berechnet wurden dargestellt (Abb. 8).

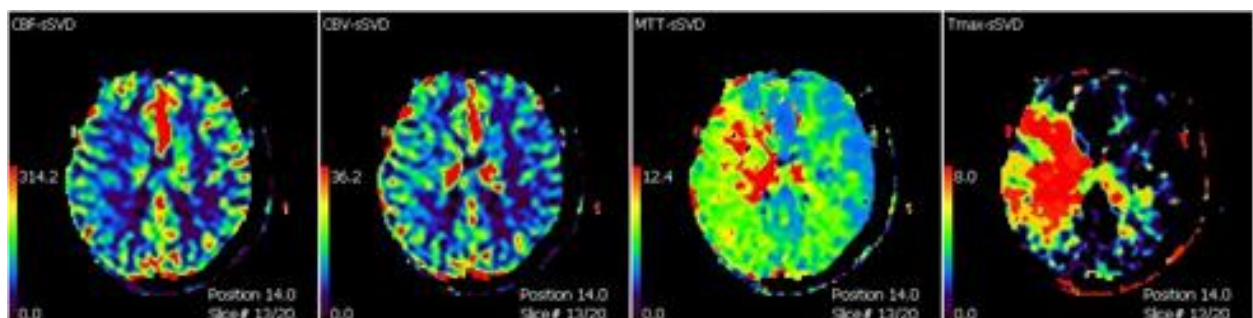


Abb. 8) farblich kodierte Bilder dekonvolierter PWI Parameter

Da bei der gesamten Perfusions MRT Untersuchung 60 konsekutive Messungen (60 Messungen x 1,3 Sekunden) mit jeweils 20 Schichten aufgenommen wurden, entsteht ein Bild, aus dem die Werte der PWI Modalitäten für die einzelnen Schichten abgelesen werden können. In der folgenden Abbildung (Abb. 9) sind exemplarisch einige Schichten des dekonvolierten PWI Parameters Tmax-sSVD dargestellt.

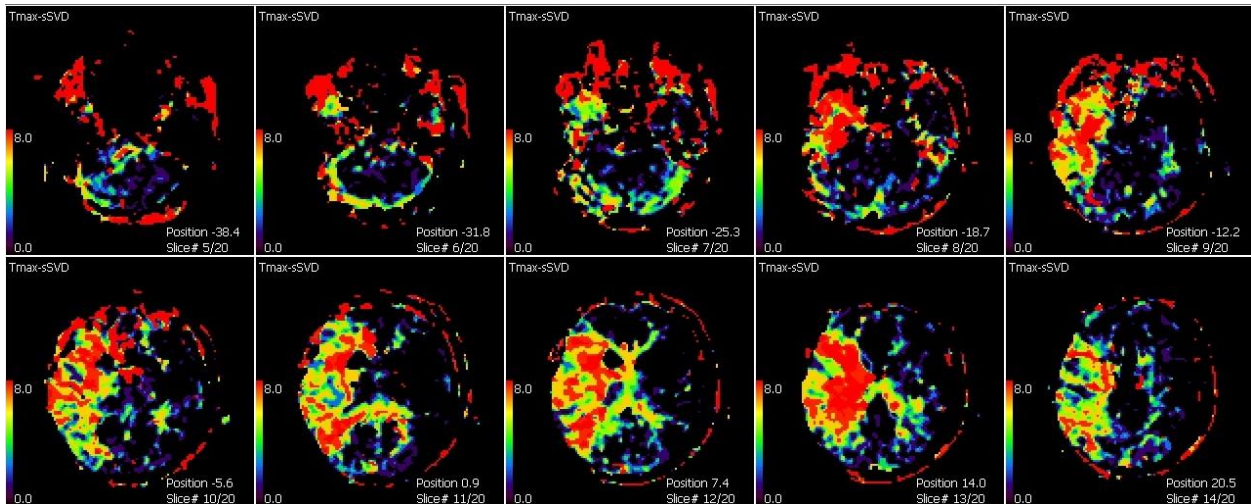


Abb. 9) Schichten des dekonvolierten PWI Parameters T_{max}-sSVD

3.5. Komparative Bildanalyse mittels „VINCI“

Die komparative Bildanalyse der in PMA entwickelten dekonvolierten PW MRT Bilder mit den PET Modalitäten CBF, OEF und CMRO₂ erfolgte mit dem Programm „VINCI“ (Max Planck Institut Neurologische Forschung, Köln, Deutschland). In einem ersten Schritt wurden die PET und PWI Bilder mittels „MMM Co-Registration tool“ in VINCI coregistriert.¹¹⁴ (Abb. 10) Dann wurde die Auflösung der PET (ECAT 7) Bilder (47 Schichten, 3,125 mm Schichtdicke, 5 mm FWHM) auf die der PWI Bilder (20 Schichten, 6mm Schichtdicke, Voxel 3,6*3,6*6 mm) angepasst.

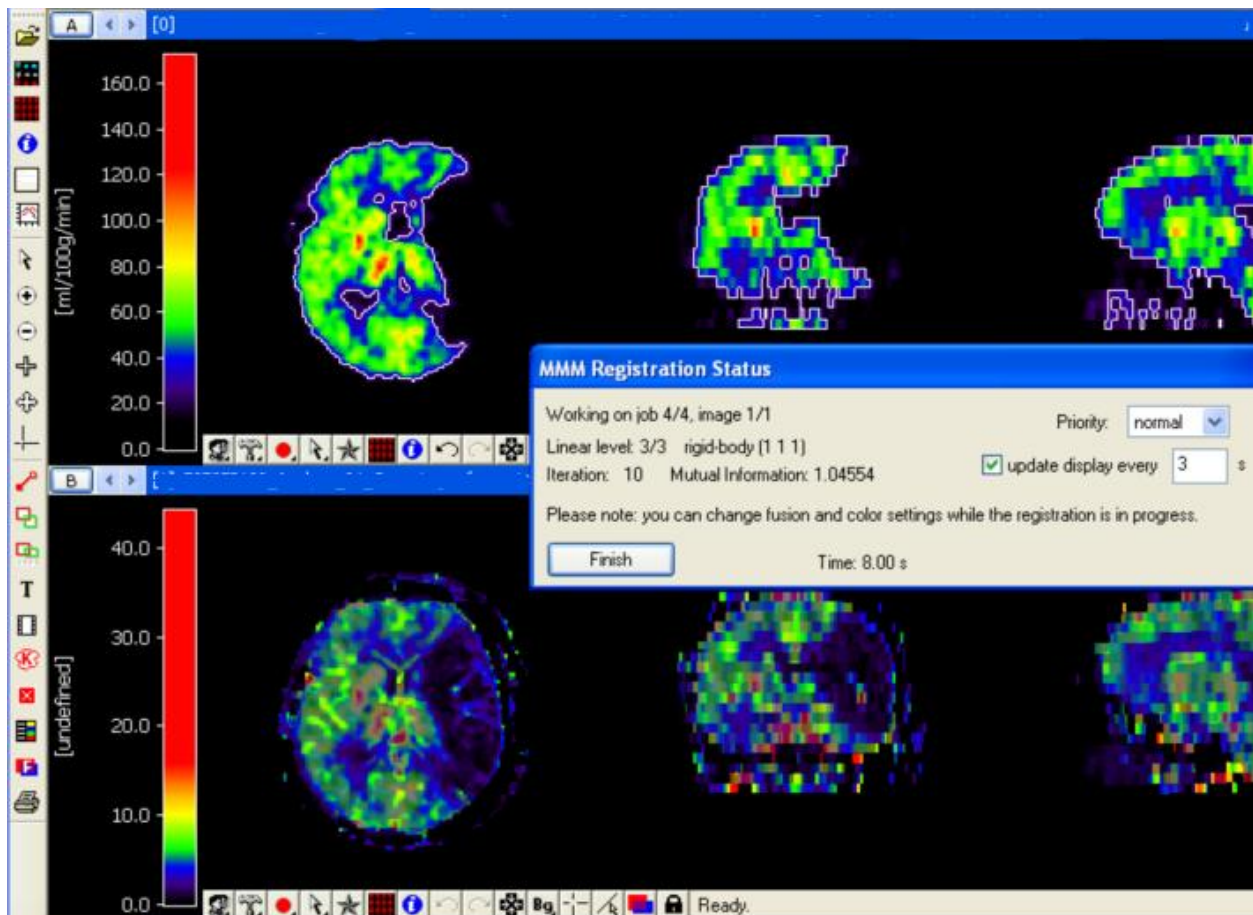


Abb. 10) Coregistrierung mittels “MMM Co-Registration tool”

Anhand der T1 gewichteten MRT Bilder wurde für jeden einzelnen Patienten unter Ausschluss der Ventrikel, der großen Gefäße und Sinusse, sowie der weißen Substanz eine individuelle 3D Maske des Gehirns erstellt. In dieser koregistrierten Maske der grauen Substanz erfolgte dann eine voxelbasierte Vergleichsanalyse. Innerhalb dieser Maske wurden die coregistrierten PET (CBF, OEF, CMRO2) und PWI Bilder (CBF, CBV, MTT, Tmax) miteinander voxelweise verglichen. Die Werte der einzelnen Voxel wurden dann mittels VINCI in Excel Tabellen exportiert und zu weiteren statistischen Analyse genutzt. Dabei wurden Voxel ausgeschlossen, welche infarktbedingt keine Kontrastmittelanflutung beinhalteten¹¹⁵, sowie als Artefakt definierte Voxel mit Werten von PET CBV >8ml/100g/min. Da geringere OEF Werte im Vergleich mit den kleinsten OEF Werten der kontralateralen Seite Hinweise für Nekrosen oder stattgefundenere Reperfusion darstellen könnten, galt dies als weiteres Kriterium für den Ausschluss einzelner Voxel.¹¹⁶

3.6. Statistische Analyse

3.6.1. ROC Kurvenanalyse

Um die grenzwertunabhängige Performance und den optimalen Grenzwert der einzelnen MR Perfusionsparameter zu bestimmen, wurde für jeden Patienten und jeden PWI Parameter mittels der Statistiksoftware „MedCalc-Windows Version 18.11“ und “R software Version 3.5.0” eine „receiver operating characteristic (ROC) Kurvenanalyse durchgeführt.

Die ROC Kurvenanalyse eignet sich bei diagnostischen Tests zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Rate der Richtig-Positiven (Sensitivität, Y-Achse) verglichen mit der Rate der Falsch-Positiven Zuordnungen (1-Spezifität, X-Achse).

Um eine ROC Kurve erstellen zu können benötigt man einen Grenzwert (Diagnose), welcher die Studienpopulation in 2 Gruppen (Krank, Gesund) unterteilt.

Im Falle dieser Arbeit wurden die folgenden bereits in anderen Arbeiten validierten PET Grenzwerte, welche das untersuchte Gewebe in „Krank“(Penumbra) und „Gesund“(Oligämie) unterteilen, verwendet: (1) PET CBF $<20\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ^{26, 31, 45} bei gleichzeitiger (2) Erhöhung der OEF ($>$ mittlere OEF der kontralateralen Seite + 2 Standardabweichungen)¹¹⁷ und (3) CMRO2 $>64\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}(=1,5\text{ml}/100\text{g}/\text{min})$.^{28, 45, 118, 119} Die Werte des untersuchten PWI Parameters werden in einer Tabelle gegenüber der dazugehörigen „Diagnose“ im PET (0=Penumbra, 1=Oligämie) gestellt.

Mit diesen Daten erfolgte für jede PWI Modalität eine eigene ROC Kurvenanalyse mit Berechnung einer entsprechenden ROC Kurve. Die Kurve besteht nun aus einzelnen Punkten, welche jeweils ein Paar aus Sensitivität und Spezifität für einen bestimmten Messwert des zu untersuchenden Parameters bilden.¹²⁰⁻¹²² (Abb. 11) Aus der ROC Kurve lassen sich unterschiedliche Werte bestimmen. So entspricht die Fläche unterhalb des Graphen (AUC=Area Under the Curve) der grenzwertunabhängigen Performance der jeweiligen PWI Modalität. Je größer die AUC, umso besser detektiert der untersuchte PWI Parameter (Grenzwert unabhängig) die mittels 15-O PET definierte Penumbra. Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 1 einem perfekt differenzierenden und 0,5 einem rein zufällig auswählenden Test entsprechen würde.

Neben der grenzwertunabhängigen Performance der PWI Modalität lässt sich aus der ROC Kurve zusätzlich der optimale obere Penumbra-Grenzwert der jeweiligen PWI Modalität

(Grenzwert welcher Penumbra von Oligämie abgrenzt) bestimmen. In dieser Arbeit ist dieser Wert definiert als Punkt auf der ROC Kurve, welcher Sensitivität und Spezifität gleichermaßen wichtet und im Weiteren als „ESST“(Equal sensitivity and specificity threshold) bezeichnet wird.¹²⁰⁻¹²²

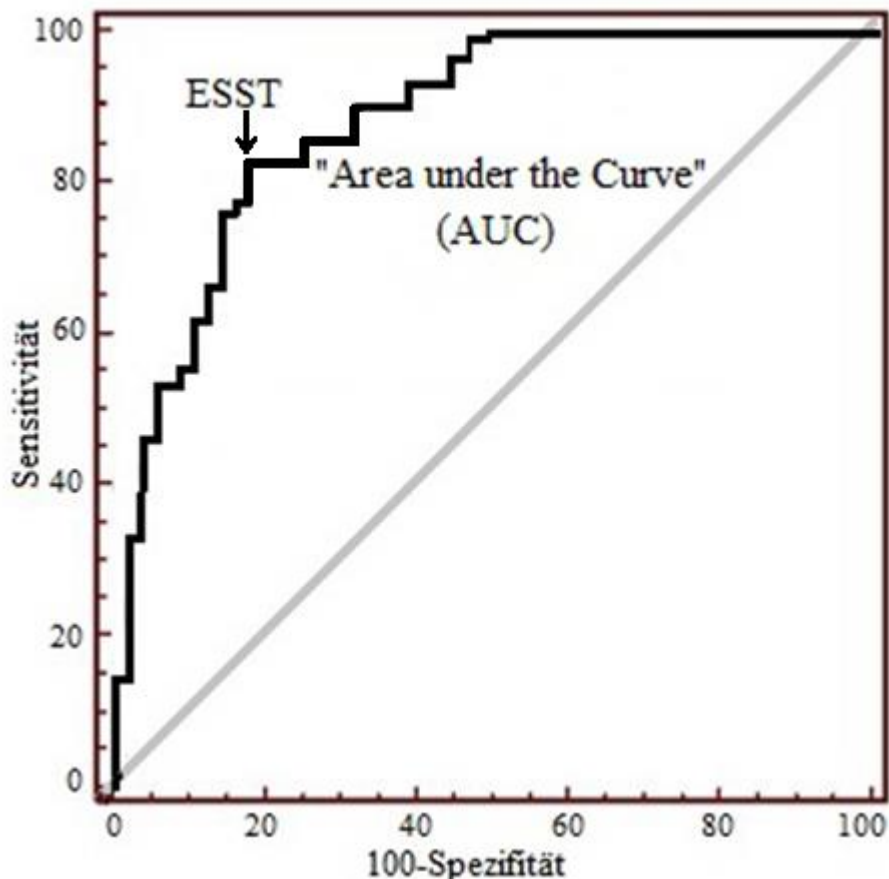


Abb. 11) ROC-Kurve eines hypothetischen PWI Parameters

*Je weiter sich der Kurvenverlauf der oberen linken Ecke annähert umso größer ist die AUC und damit die grenzwertunabhängige Performance des PWI Parameters. Der ESST gibt den optimalen Grenzwert bei gleicher Sensitivität und Spezifität an. Eine rein zufällige Verteilung würde sich in einer Diagonalen darstellen.*¹²⁰⁻¹²²

Die AUC und der ESST Werte wurden für jeden Patienten und jede PW-Modalität in einer separaten ROC Kurvenanalyse berechnet. Für alle Patienten wurden für die AUC Werte der Median und der Interquartilsabstand (IQR) und für die ESST Werte der Median und das 95% Bootstrap-Konfidenzintervall (CI) bestimmt.

Bootstrap-Verfahren

Um die Ergebnisse der mittels ROC-Kurvenanalyse ermittelten optimalen oberen Penumbragrenzwerte (ESST) zu testen, wurden für den ESST die 95% Konfidenzintervalle berechnet. Dies erfolgte mittels eines Bootstrap-Verfahrens BCa (bias-corrected and accelerated). Bei diesem Verfahren werden durch Resampling Wahrscheinlichkeitsverteilungen bei kleinen Stichprobengrößen bestimmt. Dabei erfolgt eine Analyse der Stichprobe mit 1000 Iterationen und 978 als Zufallszahlen-Seed. Mit dieser Methode erfolgt eine Korrektur von Bias oder Schiefe der entstandenen Bootstrap-Verteilungskurve. Der Vorteil der Resampling Methode in der ROC-Kurvenanalyse besteht darin, den Penumbragrenzwert nicht in der gleichen Kohorte in der er generiert wurde zu testen.¹²³

3.6.2. ANOVA

Zur Bestimmung des PWI Parameters mit der besten grenzwertunabhängigen Performance wurden mittels Sigmaplot Version 12.5 (Sysstat, 2012) die AUC der einzelnen PWI Parameter durch eine Varianzanalyse (ANOVA on ranks) gegeneinander getestet. Anschließend erfolgte eine posthoc Analyse zur Korrektur der multiplen Vergleiche mittels einer “Student-Newman-Keuls” Korrektur. Das Signifikanzniveau wurde durch einen p-Wert $<0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 10 Patienten, darunter 6 Frauen und 4 Männer, mit akutem und subakutem ischämischen Schlaganfall. Das Alter betrug im Median 66 Jahre (IQR 56-74), der NIHSS betrug im Median 12 (IQR 4-14). Die PET und MRT Messungen erfolgten innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn (Median 10 Stunden [IQR 4-35]). Dabei fanden bei 5 Patienten die Messungen innerhalb der ersten 12 Stunden (Median 4 Stunden [IQR 2,9-4,9]) und bei 5 Patienten zwischen 12 und 48 Stunden (im Median 35 Stunden [IQR 17,8-42]) statt. Zwischen den PET und MRT Messungen vergingen im Median 116 Minuten (IQR 100-150). Bei 6 Patienten zeigte sich eine Stenose der A. Carotis interna (ICA) oder der A. Cerebri media ipsilateral und bei 2 Patienten kontralateral zum Infarktgeschehen.

Tab. 1) Patientendaten

Pat. Nr.	Alt./Geschl.	NIHSS	Abstand Sympt. zu Bildgebung, Stunden	Abstand MRT zu PET, Minuten	Seite des Infarkts	Ipsilat. Stenose ICA/MCA, %	Kontralat. Stenose ICA/MCA, %
1	56/Mann	14	3	111	MCA R	0	0
2	76/Frau	1	2,5	210	MCA R	100	0
3	48/Mann	12	40	271	MCA L	0	60
4	47/Frau	4	6	120	MCA L	100	0
5	71/Frau	18	14	57	MCA R	0	0
6	56/Mann	12	4,5	150	MCA L	100	0
7	85/Frau	6	35	102	MCA L	0	0
8	74/Frau	4	4	100	MCA R	60	0
9	62/Frau	15	46	127	MCA R	90	70
10	70/Mann	14	19	100	MCA L	100	0
Mittelwert	65	10	17,4	135			
Median	66	12	10	116			
IQR	56-74	4-14	4-35	100-150			
Min./Max.	47/85	1/18	2,5/46	57/271			

MCA = Arteria cerebri media; ICA = Arteria carotis interna; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; PET = Positronen-Emissions-Tomographie; IQR = Interquartilsabstand

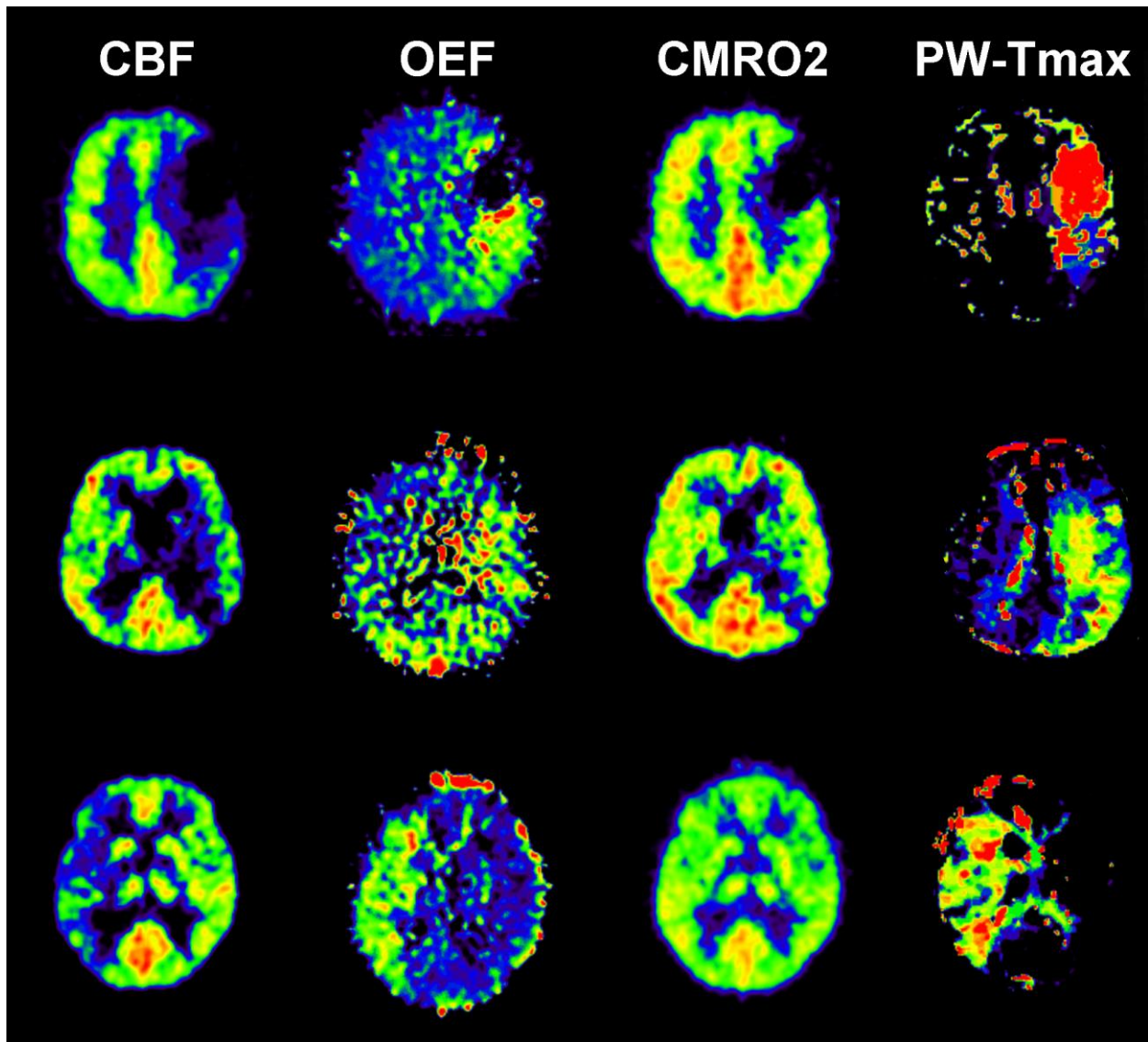


Abb. 12) PET und PWI Bilder von 3 Patienten

Diese Abbildung zeigt exemplarisch für 3 Patienten die koregistrierten Bilder der 15O-PET Parameter CBF, OEF und OEF, sowie die Bilder des dekonvolierten PWI Parameters Tmax. Bei allen Patienten konnte im PET Penumbraewebe mittels erweiterter Penumbraefinition (erniedrigter CBF, erhöhte OEF, konstante CMRO2) dargestellt werden.

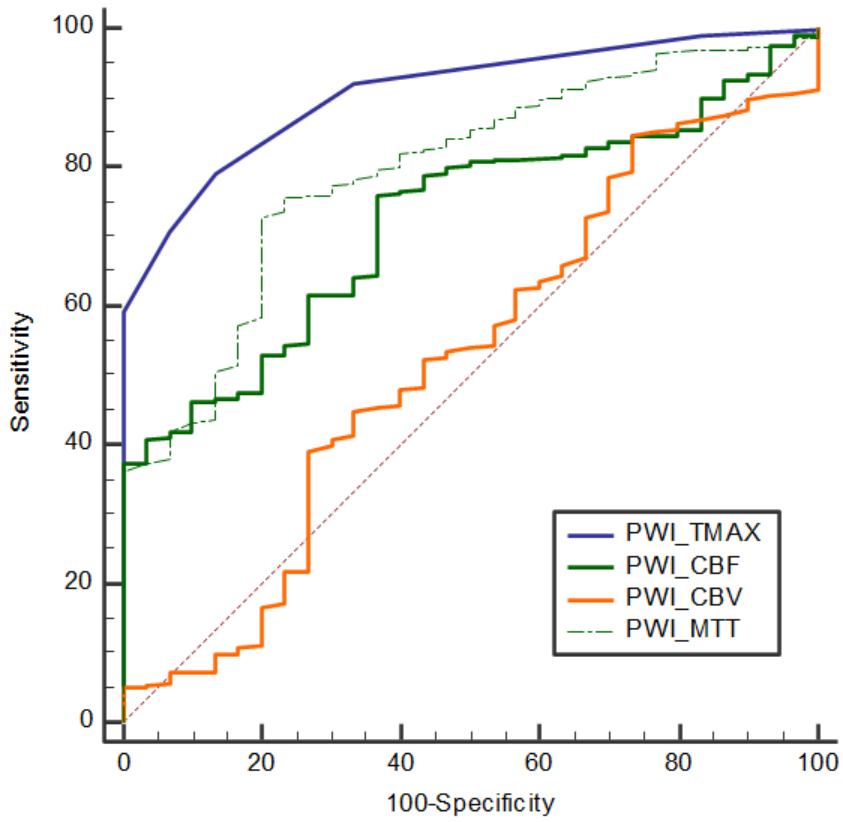
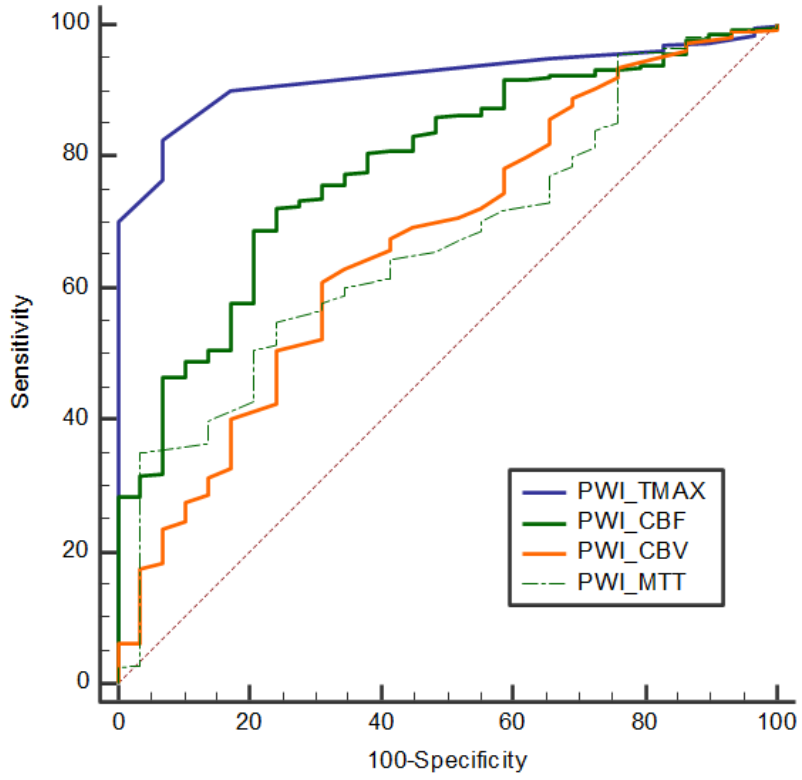
4.2. ROC Kurvenanalyse

Bei allen Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten des ischämischen Schlaganfalls untersucht worden sind, konnte Penumbraewebe mittels PET und perfusionsgewichteter MRT nachgewiesen werden.

Die beste grenzwertunabhängige Performance zur Detektion von Penumbrawebe (AUC), validiert mit dem Goldstandard (15O-PET), wurde durch den dekonvolierten PWI Parameter Tmax erreicht (Median AUC 0,88, IQR 0,78-0,91).

Dabei erreicht Tmax signifikant ($p < 0,05$) höhere AUC Werte als andere dekonvolierte PWI Parameter: CBF (Median AUC 0,70; IQR 0,64-0,85); CBV (Median 0,60, IQR 0,56-0,67) MTT (Median AUC 0,69, IQR 0,62-0,79). Der optimale obere Penumbrawegrenzwert (ESST), ebenfalls validiert mit dem Goldstandard (15O-PET), ergab für $T_{max} > 5,6$ Sekunden (CI 4,6-6,1) mit einer Sensitivität von 81% (IQR 70-83) und einer Spezifität von 81% (IQR 71-83).

In Abbildung 13 sind exemplarisch für vier Patienten die ROC Kurven der dekonvolierten PWI Parameter CBF (dunkelgrün), CBV (orange), MTT (hellgrün) und Tmax (blau) dargestellt. Bei allen Patienten ist die AUC von Tmax am größten.



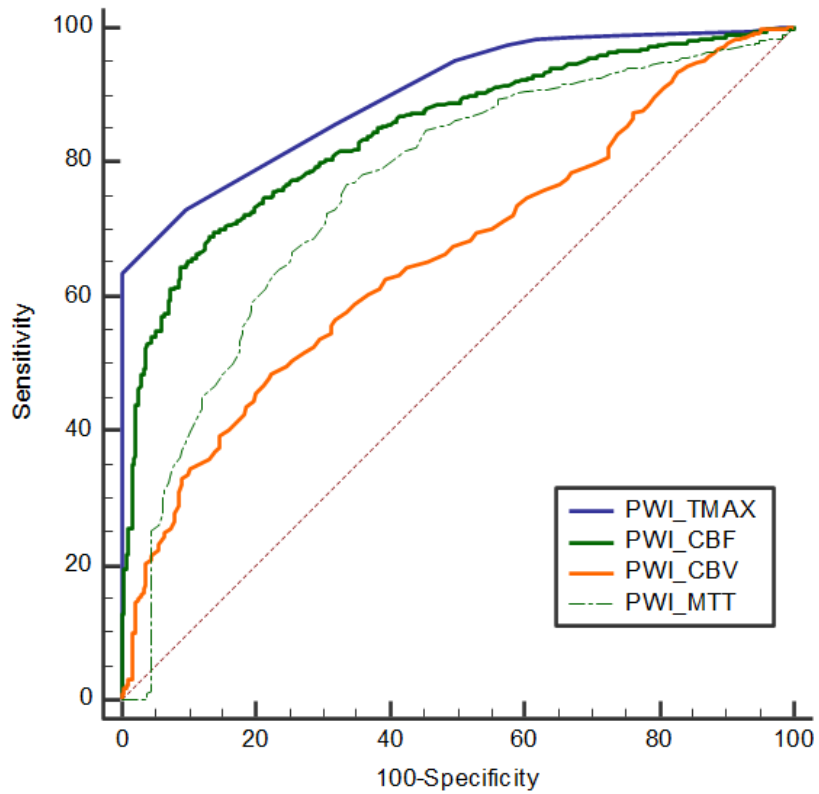
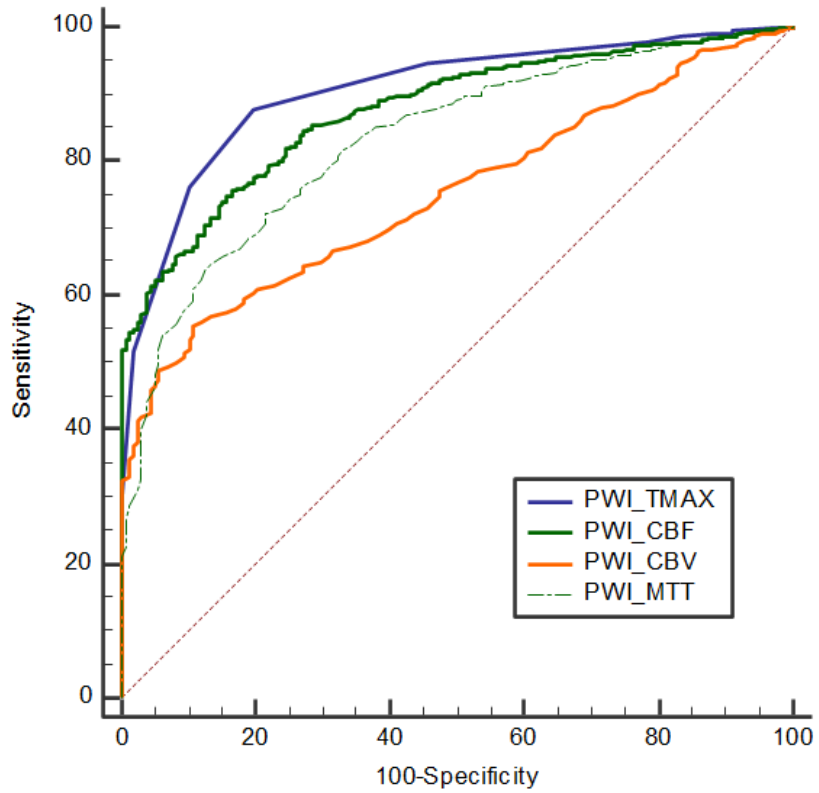


Abb. 13) exemplarische ROC Kurven dekonvolierter PWI Parameter von 4 Patienten

Tab. 2) Ergebnisse aus den ROC Kurvenanalysen (AUC); im Median angegeben

PWI Parameter	AUC (IQR)
Tmax	0,88 (0,78-0,91)
CBF	0,70 (0,64-0,85)
CBV	0,60 (0,56-0,67)
MTT	0,69 (0,62-0,79)

PWI = perfusionsgewichtete MRT; AUC = "Area Under the Curve"; IQR = Interquartilsabstand; Tmax = "time to maximum"; CBF = cerebraler Blutfluss; CBV = cerebrales Blutvolumen; MTT = "mean transit time"

Tab. 3) Ergebnisse aus den ROC Kurvenanalysen (ESST); im Median angegeben

PWI Parameter	ESST in Sekunden (CI)	Sensitivität in % (IQR)	Spezifität in % (IQR)
Tmax	>5,6 (4.4-6.1)	81 (70-83)	81 (71-83)

ESST = "Equal Sensitivity and Specificity Threshold"; CI = bootstrap 95% Konfidenzintervall

5. Dissskusion

5.1. Ziel und Ergebnis

Das Ziel dieser Arbeit war den optimalen oberen Penumbragrenzwert mittels der perfusionsgewichteten MRT zu ermitteln, welcher am besten das infarktbedrohte Penumbrawebe von der benignen Oligämie differenziert um somit die Detektion des Mismatches als Surrogat der Penumbra zu optimieren.

Dafür wurden bei 10 Patienten mit akutem und subakutem ischämischen Schlaganfall die etablierten dekonvolierten PWI Modalitäten CBF, CBV, MTT und Tmax mittels des Goldstandarts der Penumbradetektion in vivo, der quantitativen O15-PET, validiert. Um die grenzwertunabhängige Performance der einzelnen PWI Parameter zu ermitteln wurde jeweils eine ROC Kurvenanalyse durchgeführt und die Werte der AUC errechnet. Für den PWI Parameter Tmax mit der besten grenzwertunabhängigen Performance, entsprechend den größten AUC Werten, wurden dann anhand des ESST der optimale obere Penumbragrenzwert bestimmt.

In der PET gilt ein cerebraler Blutfluss von weniger als ungefähr 20 ml/100g/min als validierter und weitverbreitet genutzter Grenzwert um Penumbra von Oligämie zu unterscheiden.^{29, 31, 45, 46}

Dieser obere Penumbragrenzwert wurde bereits in verschiedenen früheren PET oder Xe-CT basierten PWI Validierungsstudien verwendet.^{116, 124-130} Eine genauere Klassifikation der Penumbra beinhaltet jedoch nicht nur einen erniedrigten cerebralen Blutfluss, sondern auch eine kompensatorisch erhöhte Sauerstoffextraktionsrate, wodurch die Sauerstoffmetabolisierungsrate im Penumbrawebe über einen gewissen Zeitraum annähernd konstant bleibt.^{26, 117} Eine normale Sauerstoffmetabolisierungsrate ist Grundlage für die zeitabhängige Überlebensfähigkeit der Penumbra bei ischämischen Prozessen, welche wichtiger Bestandteil der ursprünglichen Penumbradefinition im PET ist.^{20, 31}

Daher wurden in dieser Arbeit zur Validierung der PWI Messwerte die in der Literatur etablierten PET Penumbragrenzwerte von **(1)** $CBF < 20 \text{ ml/100g/min}$ ^{26, 31, 45} **(2)** $OEF > \text{mean OEF}_{\text{contr}} + 2SD$ ¹¹⁷ und **(3)** $CMRO_2 > 64 \mu\text{mol/100g/min}$ ^{28, 45, 118, 119} verwendet.

Das Resultat dieser Arbeit ist, dass der dekonvolierte PWI Parameter Tmax mit einer AUC von 0,88 eine sehr gute grenzwertunabhängige Penumbradetektion aufweist und dabei allen anderen dekonvolierten PWI Parametern signifikant überlegen ist. Der optimale obere Grenzwert von $T_{\text{max}} > 5,6\text{s}$ konnte mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 81% die, durch 15O-PET definierte, Penumbra bis 48 Stunden nach Symptombeginn darstellen.

5.2. Vergleich mit anderen Arbeiten

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der PWI Grenzwert von $T_{max} > 5,6s$ am besten geeignet ist um Penumbra-Gewebe von benigner Oligämie zu unterscheiden. Es existieren bisher nur wenige andere Studien die ebenfalls während des akuten ischämischen Schlaganfalls die Penumbra mittels direktem Vergleich von PW-MRT und PET Messungen, anhand der genaueren Penumbra-Definition durch 15-O PET CBF, OEF und CMRO₂, untersucht haben.^{65, 116}

Daher ist die eindeutige umfassende Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Arbeiten nur bedingt möglich. Ein Vergleich muss daher zusätzlich auf Arbeiten mit anderen Validierungsmethoden zurückgreifen. Dazu zählen vor allem Studien, welche die unterschiedlichen PWI Modalitäten hinsichtlich ihrer Penumbra-Detektion nur mittels MRT oder rein flussbasierter PET bzw. Xe-CT Messungen validieren.

5.2.1. Rein MRT basierte Validierung

In Studien, die zur Validierung des oberen PWI Penumbra-Grenzwertes ausschließlich MRT Bildgebung nutzen, werden frühe DWI-PWI Mismatch Gewebsareale (Penumbra-Gewebe) mit der Größe des Endinfarktes verglichen. Damit der Vergleich gelingt muss das gesamte ursprüngliche Penumbra-Gewebe im Verlauf komplett infarzieren, weshalb in der Zwischenzeit keine Reperfusion des Penumbra-Gewebes erfolgen darf.

Im Jahr 2001 wurde bei 11 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall mittels MRT das Mismatchareal untersucht und die prognostische Performance einiger dekonvolierter PWI Parameter (CBF, CBV, MTT) hinsichtlich des Infarktwachstums bestimmt. Dabei erhielt kein Patient eine thrombolytische Therapie und die Endinfarktgröße wurde nach einem Monat durch T2 Bilder definiert. Das Ergebnis der Studie war, dass CBF deutlich besser als CBV und MTT vorrausagt, ob hypoperfundiertes Gewebe infarziert oder nicht.¹³¹

Eine weitere reine MRT Studie verglich mit einer retrospektiven Analyse ebenfalls frühe PWI-DWI Mismatchareale mit den DWI und T2 Bildern der Folgeuntersuchung (Endinfarkt) bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, welche keine Lysetherapie erhalten hatten. Die beiden nicht-dekonvolierten PWI Modalitäten TTP und „First Moment without delay correction“ (FM without DC) lieferten dabei eine deutlich bessere prognostische Performance als die dekonvolierten Parameter T_{max} , CBF, CBV und MTT.¹³²

Um die Aussagekraft reiner MRT Validierungsstudien zu beurteilen ist es jedoch essentiell eine Reperfusion im Verlauf auszuschließen. Hier sollte insbesondere geklärt sein, inwiefern sich kleine/spontane Reperfusionen im zeitlichen Verlauf zwischen den einzelnen Messungen sicher ausschließen lassen. Auch die Modalität und der Zeitpunkt der Darstellung des Endinfarktes mittels MRT ist entscheidend für die Validität solcher Studien.³⁷

5.2.2. PET und Xe-CT basierte Validierung

Penumbradefinition mittels CBF basierten Grenzwerten

In der 2004 durchgeführten PET basierten Studie wurde bei 11 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall der in der Literatur etablierte und bereits validierte obere Penumbra Grenzwert $CBF < 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ mit unterschiedlichen Grenzwerten der PWI Modalität TTP volumetrisch verglichen. Die größte volumetrische Übereinstimmung ergab dabei $TTP > 4 \text{ s}$ mit einem Sensitivitätswert von 84% und einem Spezifitätswert von 77%.¹³⁰

Eine Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte komparativ PWI CBF und PET CBF Messungen, die bei 24 Patienten durchgeführt wurden. Dabei wurden die Gewebsvolumina vorher festgelegter PWI CBF Grenzwerte (< 40 , < 30 , < 20 , $< 10 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) mit den Volumina der PET definierten Penumbra gewebe ($CBF < 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) volumetrisch verglichen. Trotz hoher interindividueller Streuung erzielte der PWI CBF Grenzwert $< 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ das höchste Maß an Übereinstimmung mit dem PET-CBF Grenzwert $< 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, da er 76% des hypoperfundierten und 96% des normperfundierten Gewebe korrekt klassifizierte.¹²⁹

Weiterhin sprechen zwei PET basierte Arbeiten mit 26 Patienten aus dem Jahr 2010 für die Verwendung des nicht dekonvolierten PWI Parameters TTP (AUC=0,94). Es konnte gezeigt werden, dass im direkten Vergleich ein Wert von $TTP > 4,2 \text{ s}$ mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 82% dem PET $CBF < 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ entspricht¹²⁵ und er dem, in verschiedenen klinischen Schlaganfall Studien (DEFUSE, EPITHET, EXTEND, ECASS-4) genutzten, optimalen Grenzwert der dekonvolierten Modalität $T_{max} > 5,5 \text{ s}$ nicht signifikant unterlegen ist.¹²⁶ Eine ebenfalls sehr gute Übereinstimmung brachte PWI CBF mit einer AUC von 0,93 und einem optimalen Grenzwert von $CBF < 21,7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$. Signifikant schlechtere Ergebnisse erzielten jedoch MTT (AUC=0,86; ESST: $> 5,3 \text{ s}$) und CBV (AUC=0,79; ESST: $< 1,5 \text{ ml}/100 \text{ g}$).¹²⁵

Dieses Ergebnis wird auch von einer weiteren, kürzlich erschienenen PET basierten Arbeit mit 53 Patienten bekräftigt. Die Validierung von den im PET gemessenen CBF Penumbra Grenzwerten mit den Parametern der PWI mittels ROC Kurvenanalyse ergab, dass die

grenzwertunabhängige Performance von Tmax (AUC=0,94) und TTP (AUC=0,93) gleich gut ist, sowie Werte von Tmax>6,1s und TTP>4,8s am besten geeignet sind um den oberen Penumbra Grenzwert im Mismatch darzustellen. Für MTT ergab sich ein optimaler Grenzwert von >5,6s und für CBF <25ml/100g/min. MTT und CBF erreichten jedoch signifikant niedrigere Werte der grenzwertunabhängigen Performance (MTT AUC=0,84; CBF AUC=0,89).¹²⁴

Bei neun Patienten mit subakutem Schlaganfall wurden ebenfalls im Jahr 2009 die PWI Parameter MTT und Tmax mit dem Xenon CT Grenzwert CBF <20 ml/100g/min mit Hilfe einer ROC Kurvenanalyse validiert. Dabei betrug der zeitliche Abstand der Messungen zwischen 7 und 19 Stunden. Es wurde gezeigt, dass Tmax besser mit dem Xenon CT Grenzwert korreliert, wobei Werte von Tmax>4s und MTT>10s die größte Übereinstimmung ergaben.¹²⁸

Penumbra definition durch OEF erweitert

Ähnliche Ergebnisse wurden durch eine PET basierte Studie aus dem Jahr 2008 erzielt. Dabei wurden bei 5 Patienten mit akutem und subakutem Schlaganfall die Grenzwerte der PWI Modalitäten Tmax, TTP und MTT mit Hilfe der 15O-PET hinsichtlich der Detektion der oberen Penumbra Grenze validiert. Dieser wurde durch einen erniedrigten CBF>20ml/100g/min, bei gleichzeitiger Erhöhung der OEF>0,55 und einer CMRO2>64µmol/100g/min definiert. Es wurde gezeigt, dass PWI Penumbra Grenzwerte von Tmax>5,4s, TTP>4,8s und MTT>6-7s am besten dem klassischen erweiterten, mittels PET validierten oberen Penumbra Grenzwert darstellen. Es wurde jedoch im Gegensatz zu dieser Arbeit kein Unterschied zwischen den dekonvolierten PWI Parametern (Tmax, TTP und MTT) bezüglich der Detektion des oberen Penumbra Grenzwertes festgestellt.¹¹⁶

Eine PET basierte Studie aus dem Jahr 2005⁶⁵, in der bei 6 Patienten mit akutem und bei 7 Patienten mit chronischem ischämischen Schlaganfall die metabolischen Eigenschaften des Mismatchareals untersucht und die Gewebsvolumina von Mismatch und Penumbra volumetrisch verglichen wurden, zeigte im Vergleich mit den bereits besprochenen Arbeiten geringgradig andere Grenzwerte. Das Penumbra Volumen wurde mittels PET CBF<20ml/100g/min bei gleichzeitiger Erhöhung der OEF auf > 150% (im Vergleich zur kontralateralen Seite) definiert. Dabei wurden die Mismatchareale des in dieser Arbeit untersuchten PWI Parameters TTP durch die in einer vorherigen Arbeit validierten Grenzwerte definiert. So wurde der Infarktkern mit DWI>120%¹⁰¹ und die oberen Penumbra Grenzwerte jeweils mit TTP>4s und TTP>6s definiert.^{130, 133} Das Resultat dieser Studie war, dass im perfusionsgewichteten MRT das Volumen der Penumbra im PET besser durch TTP>6s als durch TTP>4s abgebildet wird. Dass sich dieses Ergebnis von dem anderer Arbeiten unterscheidet, könnte sich durch die

unterschiedlichen Penumbra-Definitionen, die Patientenauswahl (7 Patienten mit chronischem ischämischen Infarkt) sowie durch die verschiedenen methodischen und statistischen Ansätze zur Validierung der PWI Grenzwerte erklären.⁶⁵

Die vorliegende Arbeit konnte nun mittels der durch CBF, OEF und CMRO₂ basierten klassischen Penumbra-Definition im PET erstmalig nachweisen, dass der dekonvolierte PWI Parameter T_{max} anderen dekonvolierten PWI Parametern überlegen ist. Ein Vergleich des dekonvolierten PW Paramters T_{max} mit einer Reihe etablierter nicht-deonvolierter PWI Parameter (z.B. TTP, FM ohne DC) konnte die Überlegenheit der Penumbra-Darstellung mittels T_{max} zeigen.¹³⁴

5.3. Klinische Anwendung und Nutzen

Zurzeit beläuft sich das therapeutische Fenster für eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA auf einen Zeitraum bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn und für die mechanische Thrombektomie großer arterieller Verschlüsse im vorderen Kreislauf auf bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn, da nachgewiesen werden konnte, dass Patienten innerhalb dieses Zeitraums von diesen Therapiekonzepten klinisch profitieren.^{6,90-94} Da die Penumbra, bzw. das DWI-PWI Mismatchareal als Surrogat der Penumbra, den Angriffspunkt für die reperfundierende Therapie im akuten ischämischen Schlaganfall darstellt und die Penumbra auch noch weit nach 4,5 bzw. 6 Stunden bis hin zu 48 Stunden nachweisbar sein kann²⁸⁻³⁰, steht die Verlängerung des therapeutischen Fensters mittels MRT basierendem Mismatch bei ausgewählten Patienten im Mittelpunkt verschiedener aktueller klinischer Studien.^{81, 82, 98, 99} Dabei dient die exakte Bestimmung des oberen Penumbra-Grenzwertes der Optimierung der "tissue-at-risk" Detektion durch das „Mismatch Konzept“. Die genaue Detektion des Mismatchareals bildet die Grundlage für den individuellen Heilversuch beim akuten ischämischen Schlaganfall außerhalb des aktuell etablierten therapeutischen Fensters. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher, die mismatchbasierte Selektion von Patienten zur rekanalisierenden Therapie außerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters für die intravenöse Thrombolyse bzw. außerhalb des 6 Stunden Zeitfensters für die mechanischen Thrombektomie.⁷¹

5.3.1. Mismatch basierte Thrombolyse

Der mögliche Nutzen einer mismatch basierten Thrombolyse betrifft daher vor allem Patienten, die entweder aus unterschiedlichen Gründen eine entsprechende Klinik erst nach Ablauf des

therapeutischen Zeitfensters erreichen oder Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Symptombeginns unklar ist. Dazu gehören vor allem die sogenannten „Wake up Strokes“, welche etwa 14% aller ischämischen Schlaganfälle ausmachen. Ungefähr ein Drittel dieser Patienten könnte unter Nichtbeachtung des therapeutischen Zeitfensters eine thrombolytische Therapie erhalten.⁷⁷

Bisherige klinische Studien wie EPITHET oder DIAS-2 konnten jedoch nicht nachweisen, dass die auf dem Mismatch basierende thrombolytische Therapie einen signifikanten klinischen Nutzen hat.^{80, 135, 136} Ein Grund für den fehlenden Nachweis eines klinischen Nutzens könnte sein, dass zur genauen Eingrenzung des Mismatch diese Studien einen uneinheitlichen bzw. zu niedrigen oberen Penumbra Grenzwert ($T_{max} > 2s$) wählten, wodurch die Größe der Penumbra überschätzt worden ist. Somit sind auch Patienten lysiert worden, die verhältnismäßig wenig Penumbra gewebe und viel Oligämie gewebe innerhalb des detektierten „tissue at risk“ hatten. Höhere Grenzwerte von $T_{max} > 5-6$ Sekunden korrelieren deutlich besser mit der Größe des Penumbra gewebes.^{80, 126, 137} Post-Hoc Analysen der beschriebenen Studien konnten unter Anwendung der höheren Grenzwerte zeigen, dass die Therapie bei früher, mismatchbasierter Reperfusion den Ergebnissen der Kontrollgruppe überlegen waren.^{103, 104}

Zur Erweiterung des therapeutischen Fensters untersuchten die klinischen Studien ECASS-4 und ExtTEND den Nutzen der mismatchbasierten intravenösen Rekanalisationstherapie mit rt-pA gegenüber Placebo zwischen 4,5 und 9 Stunden nach Symptombeginn mit den entsprechend validierten Mismatchgrenzwerten.^{81, 82}

Dabei konnte durch die ExtTEND Studie⁸⁴, im Gegensatz zur ECASS-4 Studie⁸³, zum ersten Mal ein Vorteil der mismatchbasierten rekanalisierenden Therapie mit rt-pA bis zu 9 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Die ECASS-4 Studie wurde jedoch aufgrund zu langsamer Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen, wodurch die Studie „underpowered“ war und damit in ihrer Aussagekraft limitiert ist.⁸³

5.3.2. Mismatch basierte Thrombektomie

Des Weiteren berücksichtigten verschiedene positive Thrombektomiestudien der letzten Jahre, ebenfalls eine perfusionsgewichtete Bildgebung bei der Auswahl ihres Patientenkollektivs.

So nutzte die EXTEND IA Studie aus dem Jahr 2015 eine standardisierte CT Perfusionsbildgebung um Patienten in die Studie ein- bzw. aus der Studie auszuschließen. Dabei wurden hauptsächlich Patienten ausgeschlossen, welche im Verhältnis zum Infarktkern wenig

„tissue at risk“ aufwiesen und somit eher dadurch gefährdet waren bei hohen Reperfusionraten symptomatische Hirnblutungen zu erleiden. Zur Eingrenzung des infarktbedrohten Gewebes wurde dabei der Grenzwert $T_{max} > 6s$ gewählt.⁹⁴

Die kürzlich erschienene DEFUSE 3 Studie zeigte zudem erstmals einen klinischen Nutzen der mismatchbasierten endovaskulären Thrombektomie bei ausgewählten Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall 6 bis 16 Stunden nach Symptombeginn. Dabei wurden nur Patienten mit günstigen Mismatchverhältnissen eingeschlossen. Zur Bestimmung der Penumbra wurden MRT bzw. CT Perfusionsbildgebungen genutzt und der obere Penumbra Grenzwert mit $T_{max} > 6s$ definiert.⁹⁸

Die ebenfalls erst kürzlich erschienene DAWN Studie konnte den mismatchbasierten klinischen Nutzen der Thrombektomie sogar bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn nachweisen. Dabei wurden Patienten unter Berücksichtigung eines Mismatches zwischen klinischen Symptomen (NIHSS) und Größe des Infarktkerns ausgewählt, wobei ein kleiner Infarktkern bei gleichzeitiger schwerer Symptomatik für ein großes Penumbraareal sprach.⁹⁹

5.3.3. Relevanz der Ergebnisse

Die beschriebenen Studien sprechen durch ihr positives klinisches Outcome außerhalb der bisherigen therapeutischen Zeitfenster nicht nur für den klinischen Nutzen einer mismatchbasierten reperfundierenden Therapie des akuten Ischämischen Schlaganfalls weit über das aktuelle Zeitfenster hinaus, sondern auch für die Notwendigkeit der korrekten Bestimmung optimaler Grenzwerte von perfusionsgewichteten Parametern zur Detektion von therapiebarem Penumbraewebe. Anhand dieser Annahme lässt sich die klinische Relevanz dieser Arbeit ableiten, da die Ergebnisse zeigen, dass der beste PWI Parameter $T_{max} > 5,6s$ sehr gut geeignet ist um Penumbraewebe von benigner Oligämie zu differenzieren.

5.4. Methodische Besonderheiten und Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde in der ROC-Kurve der ESST als optimaler Grenzwert für die PWI Parameter festgelegt, da er bestimmt ist durch gleiche Werte von Sensitivität und Spezifität und damit unserer Ansicht nach den besten Kompromiss für den klinischen Gebrauch bildet.¹³² In bestimmten Situationen kann es jedoch sinnvoll sein eine andere Wichtung zwischen

Sensitivität und Spezifität vorzunehmen, wodurch sich andere optimale Grenzwerte ergeben würden.

Das T_{max} den anderen dekonvolierten PWI Parametern signifikant überlegen ist könnte daran liegen, dass T_{max}, im Gegensatz zu anderen dekonvolierten PWI Parametern wie CBV oder MTT, nicht von der gesamten dekonvolierten Konzentrations-Zeit Kurve abhängig ist, sondern nur aus dem ersten Teil bis zum Peak der dekonvolierten Kurve generiert wird und damit weniger anfällig für Artefakte ist.^{124, 132, 138}

In der Theorie beeinflusst die Wahl der Dekonvolutionsmethode die PWI Parameter, wodurch unterschiedliche Endergebnisse entstehen können. Am meisten Anwendung finden die standard circulant singular value decomposition(sSVD) und die aufwändigere block circulant singular value decomposition(bSVD) Methode. In dieser Arbeit wurde die sSVD genutzt, da sie in der klinischen Routine am häufigsten zur Anwendung kommt und sich nur in Bezug auf die PWI Modalität MTT unterscheidet.¹⁰⁹

In Bereichen mit extremen ischämischen Bedingungen und den damit verbundenen sehr geringen oder fehlenden Blutflüssen bzw. Kontrastmittelanflutungen kann es dazu kommen, dass softwarebedingt den Voxel in diesem Bereich keine echten Werte zugeordnet werden, wodurch eine genaue Berechnung der einzelnen PWI Modalitäten an dieser Stelle nicht möglich ist. Davon betroffene Voxel wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.¹¹⁵

Da die bereits in anderen Arbeiten validierten Penumbra Grenzwerte im PET^{29, 31, 45, 46} nur im Bereich der grauen Substanz des Gehirns ihre Gültigkeit haben und der Einschluss weißer Substanz aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Flusswerte zu Verfälschungen der Analyse führen könnte, wurde die weiße Substanz durch die kortikale Maske des T1 Bildes weitestgehend von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dadurch sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei rein subkortikalen Infarkten nicht ohne weiteres anwendbar.

Wie bereits erwähnt, wurde die Zeit zwischen den einzelnen bildgebenden Verfahren so kurz wie möglich gehalten (116 Minuten [IQR100-150]). Trotzdem können in dieser Zeit Unterschiede in den sich dynamisch verändernden hypoperfundierten Gewebe auftreten. Um diesen Einfluss weiter zu minimieren, wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, welche zum Zeitpunkt der Messungen eine klinische Veränderung, gemessen anhand einer Veränderung des NIHSS von >2 Punkten, erlebten. Außerdem wurden die Patienten während und zwischen den Untersuchungen sonografisch untersucht um Veränderungen des cerebralen Blutflusses festzustellen. Um die Zeit zwischen den einzelnen Messungen als Störfaktor zu eliminieren, wäre in zukünftigen Studien, zur PET basierten Validierung der MRT Parameter, die Verwendung eines PET-MR Hybridscanners von Vorteil.

Trotz der komplexen logistischen Herausforderung zur komparativen Untersuchung von Patienten mit akutem und subakutem Schlaganfall mittels vollquantitativer 15O-PET und perfusionsgewichteter MRT beinhaltet diese Arbeit das bisher größte Patientenkollektiv bezüglich dieser Vergleichsmethode. Andere, in dieser Arbeit schon erwähnte, PET Referenzstudien beinhalten dabei Patientenkollektive mit einer ähnlichen Größenordnung von 5 bis 16 Patienten^{28, 29, 116, 117, 130}. Die bereits erwähnte komplizierte Methodik, insbesondere die aufwändige Durchführung der Bildgebung ist unter anderem Grund für die geringe Anzahl an vergleichbaren Arbeiten und deren geringen Patientenzahlen. Trotzdem werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch PET Studien mit einfacher Penumbra-Definition und großen Patientkollektiven ($n = 53^{124}$; $n = 22^{134}$) gestützt, da in diesen Studien gezeigt wurde, dass zeitabhängige PWI Parameter wie Tmax oder TTP die beste prognostische Performance liefern.^{124, 134} Bei den Referenzarbeiten mit größeren Patientkollektiven bleibt jedoch der methodische Unterschied zu beachten.

Oft unterscheiden sich selbst zwischen ähnlichen Arbeiten nicht nur die Art der Bildgebung oder die statistische Auswertung, sondern teilweise auch die für den Vergleich genutzten Penumbra-Grenzwerte der PET. Um den Vergleich dieser Arbeiten und Studien zu vereinfachen scheint es daher sinnvoll standardisierte Methoden sowohl für die Bildgebung, als auch für die Auswertung zu implementieren. Damit verbunden ist vor allem eine einheitliche Berechnung der PWI Modalitäten im klinischen Gebrauch. Dazu gehört auch die Nutzung einer standardisierten Software zur Entwicklung der PWI Maps, da gezeigt wurde, dass selbst bei Anwendung eines digitalen Phantoms verschiedene Perfusionsanalyseprogramme zu unterschiedlichen Messergebnissen führen und damit Therapieentscheidungen beeinflussen könnten. In dieser Arbeit wurde daher PMA aufgrund der validen Berechnung perfusionsgewichteter Parameter genutzt.¹¹⁰

Die untersuchten PWI Parameter zeigten trotz Dekonvolution interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Detektion der optimalen oberen Penumbra-Grenze, wodurch Penumbra-Gewebe über bzw. unterschätzt werden könnte. Um die Genauigkeit der Analyse zu erhöhen und damit dieses Risiko zu reduzieren könnte für die Detektion des optimalen Penumbra-Grenzwertes sowohl MR oder PET basierte Kalibrierungsmethoden verwendet werden.¹²⁷ Des Weiteren könnten auch andere Methoden wie z.B. die quantitative blockierende DSC MR verwendet werden welche in der klinischen Routine jedoch bisher kaum etabliert ist.¹³⁹

6. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde, durch die Validierung der dekonvolierten MRT PWI Parameter mittels klassischer Penumbra-Definition im 15-O PET, erstmalig gezeigt, dass Penumbra-Gewebe bis 48 Stunden nach ischämischen Schlaganfall nachgewiesen werden kann. Die Grenze zwischen Penumbra und benigner Oligämie wird durch $PWI\ T_{max} > 5,6$ Sekunden sehr präzise dargestellt und schneidet dabei signifikant besser ab als alle anderen dekonvolierten PWI Parameter. Durch Optimierung der Detektion des oberen Penumbra-Grenzwertes, könnten die Ergebnisse dieser Arbeit zur Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten des akuten ischämischen Schlaganfalls außerhalb der aktuellen therapeutischen Zeitfenster beitragen.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization: Stroke, Cerebrovascular Accident
(https://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/) Accessed 16.03.2018
2. Heuschmann, P. U., O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. L. Kolominsky-Rabas & K. Berger (2010) Frequency and Care of Stroke in Germany. *Akt Neurol*, 37, 333-340
3. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland,
Fachserie 12 Reihe 4 Artikelnummer: 2120400157004,
(https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile&v=5)
Accessed 20.05.2019.
4. Feigin, V. L., M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G. A. Mensah, M. Connor, D. A. Bennett, A. E. Moran, R. L. Sacco, L. Anderson, T. Truelsen, M. O'Donnell, N. Venketasubramanian, S. Barker-Collo, C. M. Lawes, W. Wang, Y. Shinohara, E. Witt, M. Ezzati, M. Naghavi, C. Murray & I. j. Global Burden of Diseases, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group (2014) Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 383, 245-54.
5. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, J. Abraham, I. Ackerman, R. Aggarwal, S. Y. Ahn, M. K. Ali, M. Alvarado, H. R. Anderson, L. M. Anderson, K. G. Andrews, C. Atkinson, L. M. Baddour, A. N. Bahalim, S. Barker-Collo, L. H. Barrero, D. H. Bartels, M. G. Basáñez, A. Baxter, M. L. Bell, E. J. Benjamin, D. Bennett, E. Bernabé, K. Bhalla, B. Bhandari, B. Bikbov, A. Bin Abdulhak, G. Birbeck, J. A. Black, H. Blencowe, J. D. Blore, F. Blyth, I. Bolliger, A. Bonaventure, S. Boufous, R. Bourne, M. Boussinesq, T. Braithwaite, C. Brayne, L. Bridgett, S. Brooker, P. Brooks, T. S. Brugha, C. Bryan-Hancock, C. Bucello, R. Buchbinder, G. Buckle, C. M. Budke, M. Burch, P. Burney, R. Burstein, B. Calabria, B. Campbell, C. E. Canter, H. Carabin, J. Carapetis, L. Carmona, C. Cella, F. Charlson, H. Chen, A. T. Cheng, D. Chou, S. S. Chugh, L. E. Coffeng, S. D. Colan, S. Colquhoun, K. E. Colson, J. Condon, M. D. Connor, L. T. Cooper, M. Corriere, M. Cortinovis, K. C. de Vaccaro, W. Couser, B. C. Cowie, M. H. Criqui, M. Cross, K. C.

Dabhadkar, M. Dahiya, N. Dahodwala, J. Damsere-Derry, G. Danaei, A. Davis, D. De Leo, L. Degenhardt, R. Dellavalle, A. Delossantos, J. Denenberg, S. Derrett, D. C. Des Jarlais, S. D. Dharmaratne M. Dherani, C. Diaz-Torne, H. Dolk, E. R. Dorsey, T. Driscoll, H. Duber, B. Ebel, K. Edmond, A. Elbaz, S. E. Ali, H. Erskine, P. J. Erwin, P. Espindola, S. E. Ewoigbokhan, F. Farzadfar, V. Feigin, D. T. Felson, A. Ferrari, C. P. Ferri, E. M. Fèvre, M. M. Finucane, S. Flaxman, L. Flood, K. Foreman, M. H. Forouzanfar, F. G. Fowkes, M. Fransen, M. K. Freeman, B. J. Gabbe, S. E. Gabriel, E. Gakidou, H. A. Ganatra, B. Garcia, F. Gaspari, R. F. Gillum, G. Gmel, D. Gonzalez-Medina, R. Gosselin, R. Grainger, B. Grant, J. Groeger, F. Guillemin, D. Gunnell, R. Gupta, J. Haagsma, H. Hagan, Y. A. Halasa, W. Hall, D. Haring, J. M. Haro, J. E. Harrison, R. Havmoeller, R. J. Hay, H. Higashi, C. Hill, B. Hoen, H. Hoffman, P. J. Hotez, D. Hoy, J. J. Huang, S. E. Ibeanusi, K. H. Jacobsen, S. L. James, D. Jarvis, R. Jasrasaria, S. Jayaraman, N. Johns, J. B. Jonas, G. Karthikeyan, N. Kassebaum, N. Kawakami, A. Keren, J. P. Khoo, C. H. King, L. M. Knowlton, O. Kobusingye, A. Koranteng, R. Krishnamurthi, F. Laden, R. Lalloo, L. L. Laslett, T. Lathlean, J. L. Leasher, Y. Y. Lee, J. Leigh, D. Levinson, S. S. Lim, E. Limb, J. K. Lin, M. Lipnick, S. E. Lipshultz, W. Liu, M. Loane, S. L. Ohno, R. Lyons, J. Mabweijano, M. F. MacIntyre, R. Malekzadeh, L. Mallinger S. Manivannan, W. Marcenes, L. March, D. J. Margolis, G. B. Marks, R. Marks, A. Matsumori, R. Matzopoulos, B. M. Mayosi, J. H. McAnulty, M. M. McDermott, N. McGill, J. McGrath, M. E. Medina-Mora, M. Meltzer, G. A. Mensah, T. R. Merriman, A. C. Meyer, V. Miglioli, M. Miller, T. R. Miller, P. B. Mitchell, C. Mock, A. O. Mocumbi, T. E. Moffitt, A. A. Mokdad, L. Monasta, M. Montico, M. Moradi-Lakeh, A. Moran, L. Morawska, R. Mori, M. E. Murdoch, M. K. Mwaniki, K. Naidoo, M. N. Nair, L. Naldi, K. M. Narayan, P. K. Nelson, R. G. Nelson, M. C. Nevitt, C. R. Newton, S. Nolte, P. Norman, R. Norman, M. O'Donnell, S. O'Hanlon, C. Olives, S. B. Omer, K. Ortblad, R. Osborne, D. Ozgediz, A. Page, B. Pahari, J. D. Pandian, A. P. Rivero, S. B. Patten, N. Pearce, R. P. Padilla, F. Perez-Ruiz, N. Perico, K. Pesudovs, D. Phillips, M. R. Phillips, K. Pierce, S. Pion, G. V. Polanczyk, S. Polinder, C. A. Pope, S. Popova, E. Porrini, F. Pourmalek, M. Prince, R. L. Pullan, K. D. Ramaiah, D. Ranganathan, H. Razavi, M. Regan, J. T. Rehm, D. B. Rein, G. Remuzzi, K. Richardson, F. P. Rivara, T. Roberts, C. Robinson, F. R. De Leòn, L. Ronfani, R. Room, L. C. Rosenfeld, L. Rushton, R. L. Sacco, S. Saha, U. Sampson, L. Sanchez-Riera, E. Sanman, D. C. Schwebel, J. G. Scott, M. Segui-Gomez, S. Shahraz, ., D. S. Shepard, H. Shin, R. Shivakoti, D. Singh, G. M. Singh, J. A. Singh, J. Singleton, D. A. Sleet, K. Sliwa, E.

- Smith, J. L. Smith, N. J. Stapelberg, A. Steer, T. Steiner, W. A. Stolk, L. J. Stovner, C. Sudfeld, S. Syed, G. Tamburlini, M. Tavakkoli, H. R. Taylor, J. A. Taylor, W. J. Taylor, B. Thomas, W. M. Thomson, G. D. Thurston, I. M. Tleyjeh, M. Tonelli, J. A. Towbin, T. Truelsen, M. K. Tsilimbaris, C. Ubeda, E. A. Undurraga, M. J. van der Werf, J. van Os, M. S. Vavilala, N. Venketasubramanian, M. Wang, W. Wang, K. Watt, D. J. Weatherall, M. A. Weinstock, R. Weintraub, M. G. Weisskopf, M. M. Weissman, R. A. White, H. Whiteford, N. Wiebe, S. T. Wiersma, J. D. Wilkinson, H. C. Williams, S. R. Williams, E. Witt, F. Wolfe, A. D. Woolf, S. Wulf, P. H. Yeh, A. K. Zaidi, Z. J. Zheng, D. Zonies, A. D. Lopez, M. A. AlMazroa & Z. A. Memish (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223.
6. Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Dávalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni & E. Investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359, 1317-29.
 7. Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundörfer, O. Schöffski & K. J. Krobot (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37, 1179-83.
 8. Mattle, H. P., M. Hennerici & R. Sztajzel (2003) [Pathophysiology, etiology and diagnosis of stroke]. *Ther Umsch*, 60, 499-507.
 9. Ariesen, M. J., S. P. Claus, G. J. Rinkel & A. Algra (2003) Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*, 34, 2060-5.
 10. Viswanathan, A. & S. M. Greenberg (2011) Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*, 70, 871-80.
 11. Qureshi, A. I., S. Tuhim, J. P. Broderick, H. H. Batjer, H. Hondo & D. F. Hanley (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 344, 1450-60.
 12. O'Donnell, M. J., S. L. Chin, S. Rangarajan, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, P. Rao-Melacini, X. Zhang, P. Pais, S. Agapay, P. Lopez-Jaramillo, A. Damasceno, P. Langhorne, M. J. McQueen, A. Rosengren, M. Dehghan, G. J. Hankey, A. L. Dans, A. Elsayed, A. Avezum, C. Mondo, H. C. Diener, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, N. Pogossova, C. Weimar, R. Iqbal, R. Diaz, K. Yusoff, A. Yusufali, A. Oguz, X. Wang, E. Penaherrera, F. Lanas, O. S. Ogah, A. Ogunniyi, H. K. Iversen, G. Malaga, Z. Rumboldt, S. Oveisgharan, F. Al Hussain, D. Magazi, Y. Nilanont, J. Ferguson, G. Pare, S. Yusuf &

- I. investigators (2016) Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*, 388, 761-75.
13. Weih, M., J. Müller-Nordhorn, N. Amberger, F. Masuhr, F. Lürtzing, J. P. Dreier & A. Hetzel (2004) [Risk factors in ischemic stroke. Review of evidence in primary prevention]. *Nervenarzt*, 75, 324-35.
 14. Klatzo, I. (1987) Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol*, 72, 236-9.
 15. Lee, J. M., M. C. Grabb, G. J. Zipfel & D. W. Choi (2000) Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest*, 106, 723-31
 16. Simard, J. M., T. A. Kent, M. Chen, K. V. Tarasov & V. Gerzanich (2007) Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*, 6, 258-68.
 17. Hacke, W., S. Schwab, M. Horn, M. Spranger, M. De Georgia & R. von Kummer (1996) 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*, 53, 309-15.
 18. Arch, A. E. & K. N. Sheth (2014) Malignant cerebral edema after large anterior circulation infarction: a review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 16, 275.
 19. White, O. B., J. W. Norris, V. C. Hachinski & A. Lewis (1979) Death in early stroke, causes and mechanisms. *Stroke*, 10, 743..
 20. Astrup, J., B. K. Siesjö & L. Symon (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*, 12, 723-5.
 21. Hossmann, K. A. (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*, 36, 557-65.
 22. Mies, G., T. Iijima & K. A. Hossmann (1993) Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport*, 4, 709-11.
 23. Strong, A. J., M. Fabricius, M. G. Boutelle, S. J. Hibbins, S. E. Hopwood, R. Jones, M. C. Parkin & M. Lauritzen (2002) Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*, 33, 2738-43.
 24. Heiss, W. D., A. Thiel, M. Grond & R. Graf (1999) Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke*, 30, 1486-9.
 25. del Zoppo, G. J., F. R. Sharp, W. D. Heiss & G. W. Albers (2011) Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31, 1836-51.

26. Baron, J. C. (1999) Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*, 9, 193-201.
27. Sharp, F. R., A. Lu, Y. Tang & D. E. Millhorn (2000) Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 1011-32.
28. Heiss, W. D., M. Huber, G. R. Fink, K. Herholz, U. Pietrzyk, R. Wagner & K. Wienhard (1992) Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12, 193-203.
29. Marchal, G., V. Beaudouin, P. Rioux, V. de la Sayette, F. Le Doze, F. Viader, J. M. Derlon & J. C. Baron (1996) Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke*, 27, 599-606.
30. Read, S. J., T. Hirano, D. F. Abbott, J. I. Sachinidis, H. J. Tochon-Danguy, J. G. Chan, G. F. Egan, A. M. Scott, C. F. Bladin, W. J. McKay & G. A. Donnan (1998) Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole. *Neurology*, 51, 1617-21.
31. Heiss, W. D. (2000) Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 1276-93.
32. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>, Accessed: 13.04.2018.
33. Latchaw, R. E., M. J. Alberts, M. H. Lev, J. J. Connors, R. E. Harbaugh, R. T. Higashida, R. Hobson, C. S. Kidwell, W. J. Koroshetz, V. Mathews, P. Villablanca, S. Warach, B. Walters & S. r. C. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease (2009) Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 40, 3646-78.
34. Muir, K. W., A. Buchan, R. von Kummer, J. Rother & J. C. Baron (2006) Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*, 5, 755-68.
35. Muir, K. W., J. Baird-Gunning, L. Walker, T. Baird, M. McCormick & S. B. Coutts (2007) Can the ischemic penumbra be identified on noncontrast CT of acute stroke? *Stroke*, 38, 2485-90.

36. Tomandl, B. F., E. Klotz, R. Handschu, B. Stemper, F. Reinhardt, W. J. Huk, K. E. Eberhardt & S. Fateh-Moghadam (2003) Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics*, 23, 565-92.
37. Campbell, B. C., S. Christensen, C. R. Levi, P. M. Desmond, G. A. Donnan, S. M. Davis & M. W. Parsons (2012) Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*, 43, 2648-53.
38. Phelps, M. E. (1977) Emission computed tomography. *Semin Nucl Med*, 7, 337-65..
39. Heiss, W. D. (1983) [Positron emission tomography of the brain. A diagnostic technic on the threshold of clinical use]. *Dtsch Med Wochenschr*, 108, 887-90.
40. Raichle, M. E., W. R. Martin, P. Herscovitch, M. A. Mintun & J. Markham (1983) Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med*, 24, 790-8.
41. Martin, W. R., W. J. Powers & M. E. Raichle (1987) Cerebral blood volume measured with inhaled C15O and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 7, 421-6.
42. Mintun, M. A., M. E. Raichle, W. R. Martin & P. Herscovitch (1984) Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*, 25, 177-87.
43. Ackerman, R. H., J. A. Correia, N. M. Alpert, J. C. Baron, A. Gouliamos, J. C. Grotta, G. L. Brownell & J. M. Taveras (1981) Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results of clinicophysiological correlations. *Arch Neurol*, 38, 537-43.
44. Baron, J. C., M. G. Bousser, A. Rey, A. Guillard, D. Comar & P. Castaigne (1981) Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography. *Stroke*, 12, 454-9
45. W. J. Powers, J. Robert L. Grubb, D. Darriet & M. E. Raichle (1985) Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolic Rate of Oxygen Requirements for Cerebral Function and Viability in Humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 5:600-608
46. Hakim, A. M., A. C. Evans, L. Berger, H. Kuwabara, K. Worsley, G. Marchal, C. Biele, R. Pokrupa, M. Diksic & E. Meyer (1989) The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9, 523-34.

47. Derdeyn, C. P., T. O. Videen, K. D. Yundt, S. M. Fritsch, D. A. Carpenter, R. L. Grubb & W. J. Powers (2002) Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*, 125, 595-607.
48. Thomalla G, H.J. Audebert, K. Berger, J.B. Fiebach, J. Fiehler, M. Kaps, T. Neumann-Haefelin, P.D. Schellinger, M. Siebler, J. Sobesky, A. Villringer, O.W. Witte, J. Röther (2009) Imaging in Stroke ± An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. Vol 36. *Akt Neurol: Georg Thieme Verlag*
49. Patz, S. (1986) Basic physics of nuclear magnetic resonance. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 8, 225-37.
50. McMahon, K. L., G. Cowin & G. Galloway (2011) Magnetic resonance imaging: the underlying principles. *J Orthop Sports Phys Ther*, 41, 806-19.
51. Poustchi-Amin, M., S. A. Mirowitz, J. J. Brown, R. C. McKinstry & T. Li (2001) Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics*, 21, 767-79.
52. Hjort, N., K. Butcher, S. M. Davis, C. S. Kidwell, W. J. Koroshetz, J. Röther, P. D. Schellinger, S. Warach, L. Østergaard & U. T. Investigators (2005) Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*, 36, 388-97.
53. Thomalla, G., C. Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T. H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Günther, J. Guibernau, K. G. Häusler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J. B. Fiebach, R. Lemmens, K. W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C. Gerloff & W.-U. Investigators (2018) MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*, 379, 611-622.
54. Thomalla, G., B. Cheng, M. Ebinger, Q. Hao, T. Tourdias, O. Wu, J. S. Kim, L. Breuer, O. C. Singer, S. Warach, S. Christensen, A. Treszl, N. D. Forkert, I. Galinovic, M. Rosenkranz, T. Engelhorn, M. Köhrmann, M. Endres, D. W. Kang, V. Dousset, A. G. Sorensen, D. S. Liebeskind, J. B. Fiebach, J. Fiehler, C. Gerloff & S. a. V. I. Investigators (2011) DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 10, 978-86.
55. Chalela, J. A., C. S. Kidwell, L. M. Nentwich, M. Luby, J. A. Butman, A. M. Demchuk, M. D. Hill, N. Patronas, L. Latour & S. Warach (2007) Magnetic resonance imaging and

- computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 369, 293-8.
56. Kidwell, C. S., J. A. Chalela, J. L. Saver, S. Starkman, M. D. Hill, A. M. Demchuk, J. A. Butman, N. Patronas, J. R. Alger, L. L. Latour, M. L. Luby, A. E. Baird, M. C. Leary, M. Tremwel, B. Ovbiagele, A. Fredieu, S. Suzuki, J. P. Villablanca, S. Davis, B. Dunn, J. W. Todd, M. A. Ezzeddine, J. Haymore, J. K. Lynch, L. Davis & S. Warach (2004) Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 292, 1823-30.
 57. Barber, P. A., D. G. Darby, P. M. Desmond, Q. Yang, R. P. Gerraty, D. Jolley, G. A. Donnan, B. M. Tress & S. M. Davis (1998) Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*, 51, 418-26.
 58. Beaulieu, C. (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15, 435-55.
 59. Moseley, M. E., Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. S. Asgari, M. F. Wendland, J. Tsuruda & D. Norman (1990) Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176, 439-45.
 60. Moseley, M. E., M. F. Wendland & J. Kucharczyk (1991) Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion. *Top Magn Reson Imaging*, 3, 50-67.
 61. Fiebach, J. B., P. D. Schellinger, O. Jansen, M. Meyer, P. Wilde, J. Bender, P. Schramm, E. Jüttler, J. Oehler, M. Hartmann, S. Hähnel, M. Knauth, W. Hacke & K. Sartor (2002) CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*, 33, 2206-10.
 62. Østergaard, L. (2005) Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging*, 22, 710-7.
 63. Fiebach, J. B., M. Schlamann & P. D. Schellinger (2005) [Diffusion and perfusion MR imaging in stroke]. *Radiologe*, 45, 412-4, 416-9.
 64. Schlaug, G., A. Benfield, A. E. Baird, B. Siewert, K. O. Lövblad, R. A. Parker, R. R. Edelman & S. Warach (1999) The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 53, 1528-37.
 65. Sobesky, J., O. Zaro Weber, F. G. Lehnhardt, V. Hesselmann, M. Neveling, A. Jacobs & W. D. Heiss (2005) Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*, 36, 980-5.

66. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*;333(24):1581-1587.
67. Nabavi, D. G., M. Ossenbrink, M. Schinkel, H. C. Koennecke, G. Hamann & O. Busse (2015) [Revised certification criteria for regional and national stroke units in Germany]. *Nervenarzt*, 86, 978-88.
68. Hillmann, S., S. Wiedmann, V. Rücker, K. Berger, D. Nabavi, I. Bruder, H. C. Koennecke, G. Seidel, B. Misselwitz, A. Janssen, C. Burmeister, C. Matthis, O. Busse, P. Hermanek, P. U. Heuschmann & G. S. R. S. G. (ADSR) (2017) Stroke unit care in germany: the german stroke registers study group (ADSR). *BMC Neurol*, 17, 49.
69. Collen, D. & H. R. Lijnen (2005) Thrombolytic agents. *Thromb Haemost*, 93, 627-30.
70. Murray, V., B. Norrving, P. A. Sandercock, A. Terént, J. M. Wardlaw & P. Wester (2010) The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med*, 267, 191-208.
71. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015– Rekanalisierende Therapie – Online : <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>. Accessed: 08.07.2018.
72. Emberson, J., K. R. Lees, P. Lyden, L. Blackwell, G. Albers, E. Bluhmki, T. Brott, G. Cohen, S. Davis, G. Donnan, J. Grotta, G. Howard, M. Kaste, M. Koga, R. von Kummer, M. Lansberg, R. I. Lindley, G. Murray, J. M. Olivot, M. Parsons, B. Tilley, D. Toni, K. Toyoda, N. Wahlgren, J. Wardlaw, W. Whiteley, G. J. del Zoppo, C. Baigent, P. Sandercock, W. Hacke & S. T. T. C. Group (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 384, 1929-35.
73. Fugate, J. E. & A. A. Rabinstein (2015) Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*, 5, 110-21.
74. Xian, Y., L. Liang, E. E. Smith, L. H. Schwamm, M. J. Reeves, D. M. Olson, A. F. Hernandez, G. C. Fonarow & E. D. Peterson (2012) Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*, 307, 2600-8.

75. Mazya, M. V., K. R. Lees, R. Markus, R. O. Roine, R. C. Seet, N. Wahlgren, N. Ahmed & S. I. o. T. i. S. Investigators (2013) Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*, 74, 266-74.
76. Alhazzaa, M., M. Sharma, D. Blacquiere, G. Stotts, M. Hogan & D. Dowlatshahi (2013) Thrombolysis despite recent stroke: a case series. *Stroke*, 44, 1736-8
77. Mackey, J., D. Kleindorfer, H. Sucharew, C. J. Moomaw, B. M. Kissela, K. Alwell, M. L. Flaherty, D. Woo, P. Khatri, O. Adeoye, S. Ferioli, J. C. Khoury, R. Hornung & J. P. Broderick (2011) Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*, 76, 1662-7.
78. Darby, D. G., P. A. Barber, R. P. Gerraty, P. M. Desmond, Q. Yang, M. Parsons, T. Li, B. M. Tress & S. M. Davis (1999) Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke*, 30, 2043-52.
79. Singer, O. C., M. C. Humpich, J. Fiehler, G. W. Albers, M. G. Lansberg, A. Kastrup, A. Rovira, D. S. Liebeskind, A. Gass, C. Rosso, L. Derex, J. S. Kim, T. Neumann-Haefelin & M. S. S. G. Investigators (2008) Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 63, 52-60.
80. Mishra, N. K., G. W. Albers, S. M. Davis, G. A. Donnan, A. J. Furlan, W. Hacke & K. R. Lees (2010) Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke*, 41, e25-33..
81. Amiri, H., E. Bluhmki, M. Bendszus, C. C. Eschenfelder, G. A. Donnan, D. Leys, C. Molina, P. A. Ringleb, P. D. Schellinger, S. Schwab, D. Toni, N. Wahlgren & W. Hacke (2016) European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND. *Int J Stroke*, 11, 260-7.
82. Ma, H., M. W. Parsons, S. Christensen, B. C. Campbell, L. Churilov, A. Connelly, B. Yan, C. Bladin, T. Phan, A. P. Barber, S. Read, G. J. Hankey, R. Markus, T. Wijeratne, R. Grimley, N. Mahant, T. Kleinig, J. Sturm, A. Lee, D. Blacker, R. Gerraty, M. Krause, P. M. Desmond, S. J. McBride, L. Carey, D. W. Howells, C. Y. Hsu, S. M. Davis, G. A. Donnan & E. investigators (2012) A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*, 7, 74-80.
83. Ringleb, P., M. Bendszus, E. Bluhmki, G. Donnan, C. Eschenfelder, M. Fatar, C. Kessler, C. Molina, D. Leys, G. Muddegowda, S. Poli, P. Schellinger, S. Schwab, J. Serena, D. Toni, N. Wahlgren, W. Hacke & E.-s. group (2019) Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*, 1747493019840938.

84. Ma, H., B. C. V. Campbell, M. W. Parsons, L. Churilov, C. R. Levi, C. Hsu, T. J. Kleinig, T. Wijeratne, S. Curtze, H. M. Dewey, F. Miteff, C. H. Tsai, J. T. Lee, T. G. Phan, N. Mahant, M. C. Sun, M. Krause, J. Sturm, R. Grimley, C. H. Chen, C. J. Hu, A. A. Wong, D. Field, Y. Sun, P. A. Barber, A. Sabet, J. Jannes, J. S. Jeng, B. Clissold, R. Markus, C. H. Lin, L. M. Lien, C. F. Bladin, S. Christensen, N. Yassi, G. Sharma, A. Bivard, P. M. Desmond, B. Yan, P. J. Mitchell, V. Thijs, L. Carey, A. Meretoja, S. M. Davis, G. A. Donnan, E. Investigators & t. E. Investigators (2019) Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*, 380, 1795-1803.
85. Rha, J. H. & J. L. Saver (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38, 967-73..
86. Molina, C. A. (2010) Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke*, 41, 842-3
87. Ciccone, A., L. Valvassori & S. E. Investigators (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 2433-4.
88. Broderick, J. P., Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, S. D. Yeatts, P. Khatri, M. D. Hill, E. C. Jauch, T. G. Jovin, B. Yan, F. L. Silver, R. von Kummer, C. A. Molina, B. M. Demaerschalk, R. Budzik, W. M. Clark, O. O. Zaidat, T. W. Malisch, M. Goyal, W. J. Schonewille, M. Mazighi, S. T. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K. J. Ryckborst, L. S. Janis, R. H. Martin, L. D. Foster, T. A. Tomsick & I. M. o. S. I. I. Investigators (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 368, 893-903.
89. Kidwell, C. S., R. Jahan, J. Gornbein, J. R. Alger, V. Nenov, Z. Ajani, L. Feng, B. C. Meyer, S. Olson, L. H. Schwamm, A. J. Yoo, R. S. Marshall, P. M. Meyers, D. R. Yavagal, M. Wintermark, J. Guzy, S. Starkman, J. L. Saver & M. R. Investigators (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 914-23.
90. Berkhemer, O. A., P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. van den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer, M. A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. A. van Oostayen, G. J. Lycklama à Nijeholt, J. Boiten, P. A. Brouwer, B. J. Emmer, S. F. de Bruijn, L. C. van Dijk, L. J. Kappelle, R. H. Lo, E. J. van Dijk, J. de Vries, P. L. de Kort, W. J. van Rooij, J. S. van den Berg, B. A. van Hasselt, L. A. Aerden, R. J. Dallinga, M. C. Visser, J. C. Bot, P. C. Vroomen, O. Eshghi, T. H. Schreuder, R. J. Heijboer, K. Keizer, A. V. Tielbeek, H. M. den Hertog, D.

- G. Gerrits, R. M. van den Berg-Vos, G. B. Karas, E. W. Steyerberg, H. Z. Flach, H. A. Marquering, M. E. Sprengers, S. F. Jenniskens, L. F. Beenen, R. van den Berg, P. J. Koudstaal, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, A. van der Lugt, R. J. van Oostenbrugge, C. B. Majoie, D. W. Dippel & M. C. Investigators (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.
91. Goyal, M., A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota, D. Dowlathshahi, D. F. Frei, N. R. Kamal, W. J. Montanera, A. Y. Poppe, K. J. Ryckborst, F. L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Y. Bang, B. W. Baxter, P. A. Burns, H. Choe, J. H. Heo, C. A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J. L. Mandzia, J. Shankar, S. I. Sohn, R. H. Swartz, P. A. Barber, S. B. Coutts, E. E. Smith, W. F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A. P. Mitha, J. H. Wong, M. W. Lowerison, T. T. Sajobi, M. D. Hill & E. T. Investigators (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 1019-30.
92. Saver, J. L., M. Goyal, A. Bonafe, H. C. Diener, E. I. Levy, V. M. Pereira, G. W. Albers, C. Cognard, D. J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T. G. Jovin, H. P. Mattle, R. G. Nogueira, A. H. Siddiqui, D. R. Yavagal, B. W. Baxter, T. G. Devlin, D. K. Lopes, V. K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O. C. Singer, R. Jahan & S. P. Investigators (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 372, 2285-95.
93. Jovin, T. G., A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. San Román, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribó, M. Millán, X. Urra, P. Cardona, E. López-Cancio, A. Tomasello, C. Castaño, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Pérez, M. Goyal, A. M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofré, A. Dávalos & R. T. Investigators (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 2296-306.
94. Campbell, B. C., P. J. Mitchell, T. J. Kleinig, H. M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. J. Dowling, M. W. Parsons, T. J. Oxley, T. Y. Wu, M. Brooks, M. A. Simpson, F. Miteff, C. R. Levi, M. Krause, T. J. Harrington, K. C. Faulder, B. S. Steinfort, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P. A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T. G. Phan, W. Chong, R. V. Chandra, C. F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P. M. Desmond, G. A. Donnan, S. M. Davis & E.-I. Investigators (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 372, 1009-18.

95. Saver, J. L., R. Jahan, E. I. Levy, T. G. Jovin, B. Baxter, R. G. Nogueira, W. Clark, R. Budzik, O. O. Zaidat & S. Trialists (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, 380, 1241-9.
96. Nogueira, R. G., H. L. Lutsep, R. Gupta, T. G. Jovin, G. W. Albers, G. A. Walker, D. S. Liebeskind, W. S. Smith & T. Trialists (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*, 380, 1231-40.
97. Grotta, J. C. & W. Hacke (2015) Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke*, 46, 1447-52.
98. Albers, G. W., M. P. Marks, S. Kemp, S. Christensen, J. P. Tsai, S. Ortega-Gutierrez, R. A. McTaggart, M. T. Torbey, M. Kim-Tenser, T. Leslie-Mazwi, A. Sarraj, S. E. Kasner, S. A. Ansari, S. D. Yeatts, S. Hamilton, M. Mlynash, J. J. Heit, G. Zaharchuk, S. Kim, J. Carrozzella, Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, R. Bammer, P. W. Lavori, J. P. Broderick, M. G. Lansberg & D. Investigators (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*
99. Nogueira, R. G., A. P. Jadhav, D. C. Haussen, A. Bonafe, R. F. Budzik, P. Bhuva, D. R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R. A. Hanel, C. A. Sila, A. E. Hassan, M. Millan, E. I. Levy, P. Mitchell, M. Chen, J. D. English, Q. A. Shah, F. L. Silver, V. M. Pereira, B. P. Mehta, B. W. Baxter, M. G. Abraham, P. Cardona, E. Veznedaroglu, F. R. Hellinger, L. Feng, J. F. Kirmani, D. K. Lopes, B. T. Jankowitz, M. R. Frankel, V. Costalat, N. A. Vora, A. J. Yoo, A. M. Malik, A. J. Furlan, M. Rubiera, A. Aghaebrahim, J. M. Olivot, W. G. Tekle, R. Shields, T. Graves, R. J. Lewis, W. S. Smith, D. S. Liebeskind, J. L. Saver, T. G. Jovin & D. T. Investigators (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, 378, 11-2.
100. Hacke, W. & H. C. Diener (2015) [Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. What is the position after the latest study results?]. *Nervenarzt*, 86, 719-24
101. Heiss, W. D., J. Sobesky, U. Smekal, L. W. Kracht, F. G. Lehnhardt, A. Thiel, A. H. Jacobs & K. Lackner (2004) 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*, 35, 1892-8.
102. Guadagno, J. V., E. A. Warburton, P. S. Jones, D. J. Day, F. I. Aigbirhio, T. D. Fryer, S. Harding, C. J. Price, H. A. Green, O. Barret, J. H. Gillard & J. C. Baron (2006) How

- affected is oxygen metabolism in DWI lesions?: A combined acute stroke PET-MR study. *Neurology*, 67, 824-9.
103. Kakuda, W., M. G. Lansberg, V. N. Thijs, S. M. Kemp, R. Bammer, L. R. Wechsler, M. E. Moseley, M. P. Marks, M. P. Parks, G. W. Albers & D. Investigators (2008) Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28, 887-91.
 104. Nagakane, Y., S. Christensen, C. Brekenfeld, H. Ma, L. Churilov, M. W. Parsons, C. R. Levi, K. S. Butcher, A. Peeters, P. A. Barber, C. F. Bladin, D. A. De Silva, J. Fink, T. E. Kimber, D. W. Schultz, K. W. Muir, B. M. Tress, P. M. Desmond, S. M. Davis, G. A. Donnan & E. Investigators (2011) EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*, 42, 59-64.
 105. World Medical Association (2013) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310, 2191-4.
 106. Clark, J. C., C. Crouzel, G. J. Meyer & K. Strijckmans (1987) Current methodology for oxygen-15 production for clinical use. *Int J Rad Appl Instrum A*, 38, 597-600.
 107. Wienhard, K., M. Dahlbom, L. Eriksson, C. Michel, T. Bruckbauer, U. Pietrzyk & W. D. Heiss (1994) The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr*, 18, 110-8.
 108. Wagner, R., W. Arenz, N. Richerzhagen & K. Wienhard (1993) Single-breath inhalation or rebreathing of gases labelled with positron emitters: some technical aspects of dispensing and waste gas management. *Appl Radiat Isot*, 44, 1065-8.
 109. Zaro-Weber, O., M. Livne, S. Z. Martin, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W. Moeller-Hartmann, A. Schuster, P. Brunecker, W. D. Heiss, J. Sobesky & V. I. Madai (2015) Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbral Flow in Acute Stroke. *Stroke*, 46, 2795-9.
 110. Kudo, K., S. Christensen, M. Sasaki, L. Østergaard, H. Shirato, K. Ogasawara, M. Wintermark, S. Warach & S. I. R. S. Investigators (2013) Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology*, 267, 201-11.
 111. Østergaard, L., R. M. Weisskoff, D. A. Chesler, C. Gyldensted & B. R. Rosen (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*, 36, 715-25.

112. Ostergaard, L., A. G. Sorensen, K. K. Kwong, R. M. Weisskoff, C. Gyldensted & B. R. Rosen (1996) High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med*, 36, 726-36.
113. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, W. D. Heiss & J. Sobesky (2012) 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*, 43, 378-85.
114. Cízek, J., K. Herholz, S. Vollmar, R. Schrader, J. Klein & W. D. Heiss (2004) Fast and robust registration of PET and MR images of human brain. *Neuroimage*, 22, 434-42.
115. Butcher, K. S., M. Parsons, L. MacGregor, P. A. Barber, J. Chalk, C. Bladin, C. Levi, T. Kimber, D. Schultz, J. Fink, B. Tress, G. Donnan, S. Davis & E. Investigators (2005) Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis. *Stroke*, 36, 1153-9.
116. Takasawa, M., P. S. Jones, J. V. Guadagno, S. Christensen, T. D. Fryer, S. Harding, J. H. Gillard, G. B. Williams, F. I. Aigbirhio, E. A. Warburton, L. Østergaard & J. C. Baron (2008) How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*, 39, 870-7.
117. Furlan, M., G. Marchal, F. Viader, J. M. Derlon & J. C. Baron (1996) Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*, 40, 216-26.
118. Lenzi, G. L., R. S. Frackowiak & T. Jones (1982) Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2, 321-35.
119. Baron, J. C., D. Rougemont, F. Soussaline, P. Bustany, C. Crouzel, M. G. Bousser & D. Comar (1984) Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 4, 140-9.
120. Metz, C. E. (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*, 8, 283-98.
121. Zweig, M. H. & G. Campbell (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 39, 561-77.
122. Kumar, R. & A. Indrayan (2011) Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr*, 48, 277-87.
123. Efron, B. (1987) Better bootstrap confidence intervals. *Journal of the American Statistical Association* ; 82 (397): 171 – 185.

124. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, D. Siegmund, A. Kandziora, A. Schuster, W. D. Heiss & J. Sobesky (2017) MRI-based mismatch detection in acute ischemic stroke: Optimal PWI maps and thresholds validated with PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37, 3176-3183.
125. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, W. D. Heiss & J. Sobesky (2010) MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke*, 41, 443-9.
126. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, W. D. Heiss & J. Sobesky (2010) Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*, 41, 2817-21.
127. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, W. D. Heiss & J. Sobesky (2010) A simple positron emission tomography-based calibration for perfusion-weighted magnetic resonance maps to optimize penumbral flow detection in acute stroke. *Stroke*, 41, 1939-45.
128. Olivot, J. M., M. Mlynash, G. Zaharchuk, M. Straka, R. Bammer, N. Schwartz, M. G. Lansberg, M. E. Moseley & G. W. Albers (2009) Perfusion MRI (Tmax and MTT) correlation with xenon CT cerebral blood flow in stroke patients. *Neurology*, 72, 1140-5.
129. Zaro-Weber, O., W. Moeller-Hartmann, W. D. Heiss & J. Sobesky (2009) The performance of MRI-based cerebral blood flow measurements in acute and subacute stroke compared with 15O-water positron emission tomography: identification of penumbral flow. *Stroke*, 40, 2413-21.
130. Sobesky, J., O. Zaro Weber, F. G. Lehnhardt, V. Hesselmann, A. Thiel, C. Dohmen, A. Jacobs, M. Neveling & W. D. Heiss (2004) 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*, 35, 2843-7.
131. Røhl, L., L. Ostergaard, C. Z. Simonsen, P. Vestergaard-Poulsen, G. Andersen, M. Sakoh, D. Le Bihan & C. Gyldensted (2001) Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke*, 32, 1140-6.
132. Christensen, S., K. Mouridsen, O. Wu, N. Hjort, H. Karstoft, G. Thomalla, J. Röther, J. Fiehler, T. Kucinski & L. Østergaard (2009) Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke*, 40, 2055-61.

133. Neumann-Haefelin, T., H. J. Wittsack, F. Wenserski, M. Siebler, R. J. Seitz, U. Mödder & H. J. Freund (1999) Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke*, 30, 1591-7.
134. Zaro-Weber, O., H. Fleischer, L. Reiblich, A. Schuster, W. Moeller-Hartmann & W. D. Heiss (2019) Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with. *Ann Neurol*, 85, 875-886.
135. Davis, S. M., G. A. Donnan, M. W. Parsons, C. Levi, K. S. Butcher, A. Peeters, P. A. Barber, C. Bladin, D. A. De Silva, G. Byrnes, J. B. Chalk, J. N. Fink, T. E. Kimber, D. Schultz, P. J. Hand, J. Frayne, G. Hankey, K. Muir, R. Gerraty, B. M. Tress, P. M. Desmond & E. investigators (2008) Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*, 7, 299-309.
136. Hacke, W., A. J. Furlan, Y. Al-Rawi, A. Davalos, J. B. Fiebach, F. Gruber, M. Kaste, L. J. Lipka, S. Pedraza, P. A. Ringleb, H. A. Rowley, D. Schneider, L. H. Schwamm, J. S. Leal, M. Söhngen, P. A. Teal, K. Wilhelm-Ogunbiyi, M. Wintermark & S. Warach (2009) Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 8, 141-50.
137. Olivot, J. M., M. Mlynash, V. N. Thijs, S. Kemp, M. G. Lansberg, L. Wechsler, R. Bammer, M. P. Marks & G. W. Albers (2009) Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke*, 40, 469-75.
138. Reimer, J., C. Montag, A. Schuster, W. Moeller-Hartmann, J. Sobesky, W. D. Heiss & O. Zaro-Weber (2018) Is Perfusion MRI without Deconvolution Reliable for Mismatch Detection in Acute Stroke? Validation with 15O-Positron Emission Tomography. *Cerebrovasc Dis*, 46, 16-23.
139. Srour, J. M., W. Shin, S. Shah, A. Sen & T. J. Carroll (2011) SCALE-PWI: A pulse sequence for absolute quantitative cerebral perfusion imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31, 1272-82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hermann Fleischer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Optimierung der MRT basierten Mismatchdetektion im akuten ischämischen Schlaganfall: Eine Validierung der dekonvolierten PWI Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax mittels 15O-PET -CBF, -OEF und -CMRO2 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Hermann Fleischer, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Zaro-Weber O, **Fleischer H**, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss . Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography. Ann Neurol. 2019;85(6):875-886.

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 dekonvolierten PWI Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax.

Literaturrecherche (Zusammentragen der Literatur, Auswahl relevanter Schriften); Konzept und Design der Arbeit; Generierung von Teilen der „Figure 1“ in „Materials and Methods“; Generierung (Perfusionssoftware PMA), Beschreibung und Darstellung der PWI Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax in „Materials and Methods“ und der PET-CBF, -OEF und -CMRO2 sowie der PWI-Tmax Bilder in „Figure 2“; Vergleich und Validierung der PWI Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax mittels ¹⁵O-Sauerstoff PET, ¹⁵O-Wasser PET und ¹⁵O-Kohlenmonoxid PET (Bildgebungssoftware VINCI); Statistische Analyse (ROC-Kurvenanalyse und ANOVA Test) der Studiendaten in Bezug auf die PWI Parameterkarten CBF, CBV, MTT und Tmax und Darstellung der entsprechenden Ergebnisse in „Results“ und teilen der „Table 1“ und „Table 2“ (Statistikprogramme); 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 des Doktoranden

Publikationsliste

Zaro-Weber O, **Fleischer H**, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with ¹⁵O-Positron Emission Tomography. Ann Neurol. 2019;85(6):875-886.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht vor allem an meinen Doktorvater PD Dr. Olivier Zaro Weber für die Überlassung des Themas, sowie der stets zuverlässigen und außerordentlich kompetenten Betreuung.