

Aus dem Schlaganfallzentrum Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktion des Schlaganfallvolumen-Verlaufs mittels MRT basierter Volumetrie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maren Jaedtke
aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT..... V

1 PROBLEMHINTERGRUND 7

1.1 **Definition des ischämischen Schlaganfalls..... 8**

1.2 **Klinik des Schlaganfalls..... 8**

1.3 **Epidemiologie und Versorgungsstruktur..... 9**

1.4 **Ätiologie des Schlaganfalls 10**

1.5 **Pathophysiologie..... 11**

1.6 **Konzept der Penumbra..... 13**

1.7 **Patienten-Management..... 15**

1.7.1 **Basistherapie 15**

1.7.2 **Lysetherapie 15**

2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE 17

2.1 **Grundprinzip..... 17**

2.2 **Das Schlaganfall-MRT..... 17**

2.3 **Diffusionsgewichtung & Fluid Attenuated Inversion Recovery 18**

2.4 **Mismatch-Konzept: Die Kombination von DWI und PI..... 21**

2.4.1 **DWI und PI 21**

2.4.2 **DWI und FLAIR 23**

3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT 24

4 METHODISCHES VORGEHEN..... 25

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.1 | Studiendesign | 25 |
| 4.2 | Stichprobenbeschreibung | 26 |
| 4.3 | Einverständniserklärung | 26 |
| 4.4 | Operationalisierung der Variablen | 27 |
| 4.5 | National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) | 27 |
| 4.6 | Der Magnetresonanztomograph | 28 |
| 4.7 | Bildverarbeitung: iPlan® | 29 |
| 4.8 | Statistische Planung | 31 |
| 5 | ERGEBNISSE | 34 |
| 5.1.1 | Mediansplit der Volumina zur Schaffung zweier Teilgruppen..... | 34 |
| 5.2 | Beschreibung der Stichprobe | 34 |
| 5.2.1 | Alter | 34 |
| 5.2.2 | National Institutes of Health Stroke Scale | 35 |
| 5.2.3 | Volumen..... | 38 |
| 5.2.4 | Volumendifferenz und prozentuales Volumen | 39 |
| 5.2.5 | G1 & G2: Deskription der klassierten Volumina | 41 |
| 5.3 | Klassiertes Volumen (G1 & G2) | 45 |
| 5.3.1 | G1 & G2: Volumendifferenz und prozentuales Volumen | 45 |
| 5.3.2 | G1 & G2: Testung der prozentualen Volumenentwicklung | 46 |
| 5.3.3 | G1 & G2: Geschlechterverteilung bei prozentualer Volumenentwicklung | 46 |
| 5.4 | Volumen für die gesamte Stichprobe | 47 |
| 5.4.1 | Testung: Korrelation der Volumina | 47 |
| 5.4.2 | Testung: Prozentuale Volumenzuwächse nach Geschlecht | 47 |
| 5.4.3 | Testung: Korrelation von prozentualem Volumenzuwachs und Alter | 47 |
| 5.4.4 | Multikollinearitätsprüfung | 48 |
| 5.4.5 | Testung: Regressionsanalyse und Faktorenbestimmung | 48 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.5 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 51 |
| 6 | DISKUSSION | 53 |
| 6.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 53 |
| 6.2 | Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Datenlage..... | 53 |
| 6.2.1 | Diskussion des Infarktvolumens und dessen Wachstums..... | 53 |
| 6.2.2 | Diskussion des Einflusses der Variablen Geschlecht, Alter und NIHSS..... | 55 |
| 6.2.3 | Diskussion der MRT-Sequenzen | 56 |
| 6.2.4 | Diskussion des Hirnödems..... | 56 |
| 6.2.5 | Diskussion der Software | 57 |
| 6.3 | Limitationen und Methodenkritik..... | 57 |
| 6.3.1 | Limitationen..... | 57 |
| 6.3.2 | Methodenkritik..... | 58 |
| 6.4 | Schlussfolgerungen und Ausblick..... | 59 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 61 |
| 8 | ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS..... | 67 |
| 8.1 | Abbildungen..... | 67 |
| 8.2 | Tabellen | 67 |
| 9 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 68 |
| 10 | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 69 |
| 11 | LEBENS LAUF | 70 |
| 12 | DANKSAGUNG | 71 |

ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT

ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand: Aufgrund der steigenden Prävalenz des ischämischen Schlaganfalls gewinnen Erkenntnisse, die eine bessere Versorgung von Schlaganfallpatienten ermöglichen, zunehmend an Bedeutung. Die vorliegende Arbeit untersucht, wie das anfängliche Läsionsvolumen beim ischämischen Schlaganfall sich in der Folgeuntersuchung in Abhängigkeit von den Kovariablen Alter, NIHSS und Geschlecht verändert, ob ein Wachstumsfaktor bestimmt werden kann und ob Gewebeverlust von Ödem abgegrenzt werden kann.

Methode: Im Rahmen der 1000+ Studie wurden Patienten sowohl beim Eintreffen in die Klinik als auch am fünften Tag des Klinikaufenthaltes durch eine Magnetresonanztomographie untersucht. Das verwendete Schlaganfall-Protokoll inkludierte DWI- und FLAIR-Aufnahmen. Diese beiden wurden jeweils durch das Programm *iPlan® cranial* fusioniert, und das Schädigungsareal wurde manuell eingezeichnet. Die Software kalkulierte abschließend ein Volumen.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass die meisten Volumenzuwächse im Bereich von 0-25cm³ liegen. Für das Volumen an Tag 1 besteht eine hoch signifikante Korrelation mit dem Volumenzuwachs ($p < 0,01$). Das bedeutet, dass Patienten, die anfänglich ein kleines Schädigungsvolumen aufweisen (G1), im Verlauf einen geringeren Volumenzuwachs zeigen als Patienten aus der Gruppe mit dem initial größeren Schädigungsvolumen (G2). Das Vorliegen eines etwaigen Infarktwachstumsfaktors in Abhängigkeit vom Alter wurde mittels Regressionsanalyse untersucht: Bei den Frauen dieser Studie lag der Wachstumsfaktor im Mittel bei 1,8. Der mittlere Anstieg des Infarktwachstums bei Männern lag bei Faktor 2,3. Hier konnte jedoch keine signifikante Vorhersage der Volumenentwicklung erreicht werden.

Schlussfolgerungen: Das manuelle Einzeichnen von Läsionsarealen erwies sich als unpraktikabel und hinsichtlich der Differenzierung zwischen Infarktwachstum und Ödembildung als nicht hilfreich.

ABSTRACT

Topic: Due to the increasing prevalence of the ischemic stroke in an ageing population, findings that enable the improvement of patient-centered care of stroke patients are gaining more and more significance. The present paper examines how the initial volume of the lesion in an ischemic stroke changes over the following examination in dependence of the covariates age, NIHSS and gender. Furthermore we investigated if there is a growth factor of volume progress and if a differentiation between infarct volume and brain swelling is possible.

Method and Design: In the 1000 plus study a MRI was taken when the patients arrived in the clinic and five days later. The MRI protocol includes DWI and FLAIR imaging. Both of them were fused via the computer program iPlan® cranial. The areas of lesion were marked manually. The software calculated the volume.

Results: In most cases the growth of the volume is between 0 and 25cm³. There is a highly significant correlation for the increase of lesion volume on the first day with the volume growth ($p < 0,01$). This means that patients with a small starting volume (G1) have a lower growth than patients with a huge volume (G2) on the first day. The existence of a possible growth factor was investigated by using regression analyses in dependency of age: With women, the mean growth factor was 1,8. With men, the factor was around 2,3. There was no significance prediction concerning the development of volume.

Conclusion: Marking the areas of the lesion manually was in retrospective inefficient and not helpful to differentiate between the edema and the increase of insult.

1 PROBLEMHINTERGRUND

Der Schlaganfall als Ausdruck einer zerebrovaskulären Erkrankung weist eine steigende Prävalenz in Europa auf und stellt bereits jetzt die dritthäufigste Todesursache dar (1). Hierbei übersteigt die Anzahl der ischämischen Schlaganfälle mit 80 Prozent die der hämorrhagischen deutlich (2). Die wichtigste evidenzbasierte Therapie gegen die Langzeitfolgen eines ischämischen Schlaganfalls ist die Thrombolyse (3). Nach wie vor erhalten jedoch nur circa zehn Prozent aller Patienten eine thrombolytische Therapie (1). Die Gründe für den vergleichsweise niedrigen Einsatz der Lysetherapie sind zeitliche Verzögerungen bis zur Vorstellung in der Klinik sowie der häufig unbekannte Erkrankungsbeginn, der den leitliniengerechten Einsatz von thrombolytisch wirksamen Medikamenten verhindert, da diese lediglich für einen Zeitraum bis zu 4,5 Stunden nach dem Ereignis zugelassen sind (4).

Die teilweise irreversiblen Behinderungen durch einen Schlaganfall führen nicht nur zu einer starken Belastung für den Patienten, sondern weisen auch eine hohe sozioökonomische Bedeutung auf. Vor dem Hintergrund der individuellen Betroffenheit und der sozioökonomischen Relevanz auf Bevölkerungsebene soll die Verbesserung des klinischen Outcomes beim ischämischen Schlaganfall das Ziel aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen sein.

Die Diagnostik des Schlaganfalls profitierte stark von der Entwicklung bildgebender Verfahren wie beispielsweise der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie (MRT). Dank der immensen Weiterentwicklung der Magnet-Tomographen sowie einer verstärkten Verfügbarkeit wird die MRT vermehrt in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt, um die Ursache der klinischen Symptome möglichst zeitnah herauszufinden. Die MRT bietet einerseits die Möglichkeit, den Läsionsort zu bestimmen, andererseits gibt sie Aufschluss über die dort herrschenden Perfusionsbedingungen und die Größe der Schädigung. Hierdurch entstehen nicht nur ein verfeinertes Verständnis der Genese im jeweiligen Einzelfall, sondern auch weitreichende Kenntnisse über die Erkrankung des Schlaganfalls. Wissenschaftler setzen sich derzeit damit auseinander, inwiefern durch den Einsatz von MRT mögliche Faktoren herausgefiltert werden können, die prospektiv eine Entscheidungshilfe für die Aufnahme einer thrombolytischen Therapie bieten können und somit das problematische Zeitfenster als Hauptkriterium für die Aufnahme einer Lysetherapie ablösen könnten.

Die vorliegende Arbeit ist ebenfalls in diesem Themenkomplex angesiedelt und soll die Fragestellung aufgreifen, inwieweit sich Vorhersagen über die unterschiedliche Ausprägung des geschädigten Hirn-Volumens bei einem ischämischen Schlaganfall treffen lassen. Auf die Einflussfaktoren *Alter*, *Geschlecht* und *klinischer Betroffenheitsgrad* soll insbesondere das Augenmerk gelegt werden. Des Weiteren soll der Einfluss des Hirnödems auf das Gesamthirnvolumen untersucht und mit dem Schädigungsvolumen in Zusammenhang gebracht werden.

1.1 Definition des ischämischen Schlaganfalls

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der ätiologischen Einteilung des Schlaganfalls. Die wohl grundlegendste Einteilung differenziert ätiologisch bei Schlaganfällen zwischen

- einer ischämischen Durchblutungsstörung
- einer parenchymatösen Hirnblutung.

Der ischämische Schlaganfall wird durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in ihrer Leitlinie zum ischämischen Schlaganfall von 2012 wie folgt definiert:

„Der ischämische Schlaganfall ist ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns, das einem Sistieren der Blutversorgung der betroffenen Hirnareale geschuldet ist“ (4).

1.2 Klinik des Schlaganfalls

Die klinische Symptomatik des Schlaganfalls kann auf Grund der Verschiedenartigkeit der betroffenen Hirnregionen stark variieren, wobei die kontralaterale Hemiparese und die Hemihypästhesie als Ausdruck eines Verschlusses der Arteria cerebri media zu den häufigsten Symptomen gehören. Es besteht eine zirkadiane Rhythmik beim Auftreten des Schlaganfalls, wobei eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen am Morgen belegt ist. Circa 25 Prozent der Patienten erleiden ihren Schlaganfall während des Schlafs und können somit keine exakten Aussagen zum Beginn der Symptome treffen (5).

Prognostisch ist bei circa einem Viertel aller Schlaganfallpatienten von einem letalen Verlauf innerhalb des ersten Monats auszugehen. Ein Drittel aller Betroffenen verstirbt innerhalb der ersten 6 Monate, und insgesamt die Hälfte der Patientin überlebt das erste Jahr nicht (6). Die Prognose wird stark durch die begleitenden Erkrankungen bestimmt, zu denen neben Pneumonien tiefe Beinvenenthrombosen, Schmerzen oder aber auch psychiatrische

Erkrankungen wie Depressionen gehören. Als Prädiktoren gelten neben der klinischen Ausprägung sowohl die Höhe des Blutglukosewertes als auch die Körpertemperatur sowie vorangegangene Schlaganfälle (6).

1.3 Epidemiologie und Versorgungsstruktur

Der Schlaganfall stellt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland gemäß der Todesursachenstatistik von 2008 dar (3). Die Schlaganfallinzidenz in Deutschland betrug für das Jahr 2008 219 pro 100.000 Einwohner, wobei die Mehrheit der Betroffenen über 75 Jahre alt ist. Neuere Daten aus der Studie *Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS1) ergaben eine Lebenszeitprävalenz in der Alterskategorie von 40-79 Jahren von 2,9 Prozent, wobei es einen Geschlechterunterschied gab. Von den Frauen zeigten 2,5 Prozent einen Schlaganfall auf, bei den Männern waren es 3,3 Prozent. Im höheren Alter (> 70 Jahre) stieg die Schlaganfallprävalenz auf 6,3 Prozent bei den Frauen und 8,1 Prozent bei den Männern (7).

Aufgrund der demographischen Entwicklung ist von einem weiteren Anstieg der Schlaganfall-Prävalenz auszugehen. Die nachstehende Abbildung 1 zeigt – nach Geschlechtern und Altersdekaden getrennt – die geschätzte Anzahl an Schlaganfällen in Deutschland für das Jahr 2008.

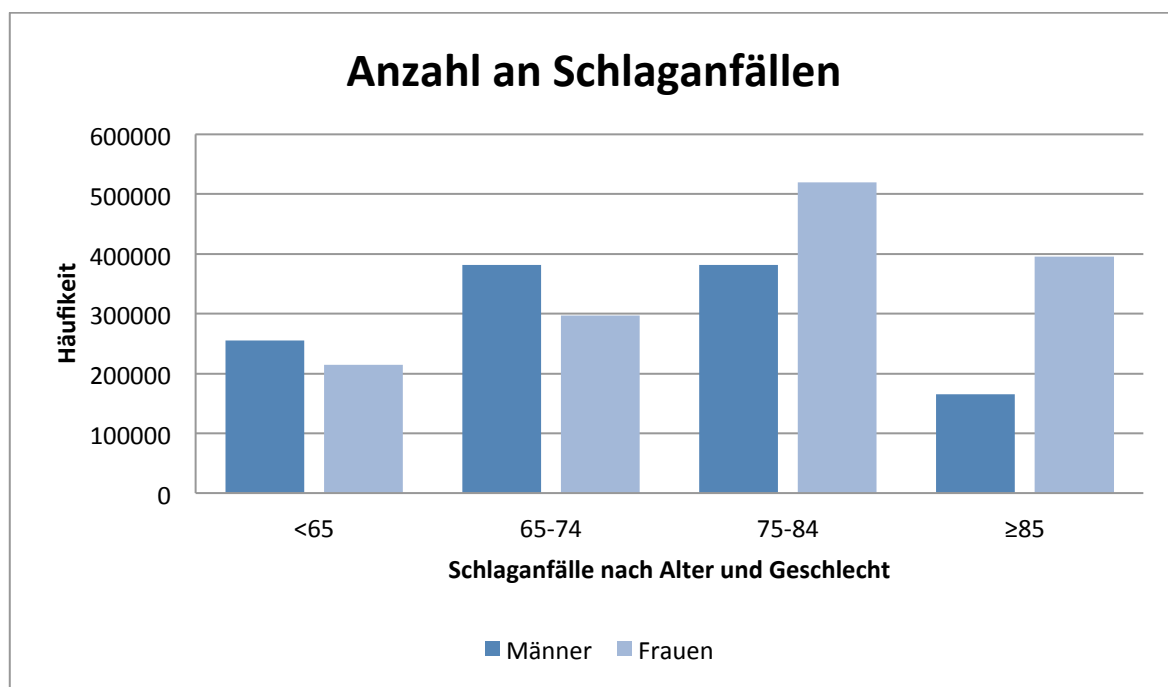


Abbildung 1: Geschätzte Anzahl an Schlaganfällen auf der Basis des Erlanger Schlaganfallprojekts (3)

x- Achse: Alter& Geschlecht; y-Achse: Häufigkeit

Die Versorgungsplanung für Schlaganfallpatienten sieht eine Behandlung auf einer zertifizierten Stroke Unit vor. Schätzungen des Robert Koch-Instituts zufolge werden jedoch lediglich 45-50 Prozent der Schlaganfallpatienten auf einer Stroke Unit behandelt, wobei die spezielle Behandlung auf einer solchen Stroke Unit die Mortalität um circa 20 Prozent verringert (8), (4). Die Gründe für die Verringerung der Mortalität auf einer Stroke Unit sind aktuell noch nicht abschließend eruiert. Als entscheidende Faktoren werden jedoch unter anderem die fortlaufende Blutdruckkontrolle verbunden mit einer frühzeitigen Mobilisierung vermutet (6).

Während einerseits ein Anstieg der Prävalenz des Schlaganfalls erwartet wird, ist gleichzeitig von einer Absenkung der Mortalität in Folge des Schlaganfalls auszugehen, so dass die Prävention von Schlaganfall-assoziierten Behinderungen in den Fokus der Versorgungsstrukturen gerückt werden sollte (4).

1.4 Ätiologie des Schlaganfalls

Die Ätiologie einer zerebrovaskulären Unterversorgung ist meist multifaktoriell, wobei pathophysiologisch sowohl intra- als auch extrakranielle Faktoren einflussnehmend sind (1). Circa 85 Prozent der Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie (griechisch für Blutleere) bedingt, die übrigen 15 Prozent durch eine intrakranielle Blutung, häufig auf dem Boden einer jahrelang bestehenden Hypertonie (1). Gemäß der *interstroke Studie* wurden zehn potentielle Risikofaktoren für die Ausbildung eines ischämischen oder aber hämorrhagischen Schlaganfalls identifiziert; hierunter fallen neben Bluthochdruck, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus auch psychosoziale Stressfaktoren und fehlende regelmäßige körperliche Bewegung (9).

Als wichtigste Ursachen des ischämischen Schlaganfalls gelten supraaortale und zerebrale Arterienverschlüsse, Embolie, Herzerkrankungen und weitere neurologische Erkrankungen (1). In der nachfolgenden Abbildung 2 wird die Ätiologie des Schlaganfalls – unterteilt nach ischämischer und hämorrhagischer Genese – ausgeführt.

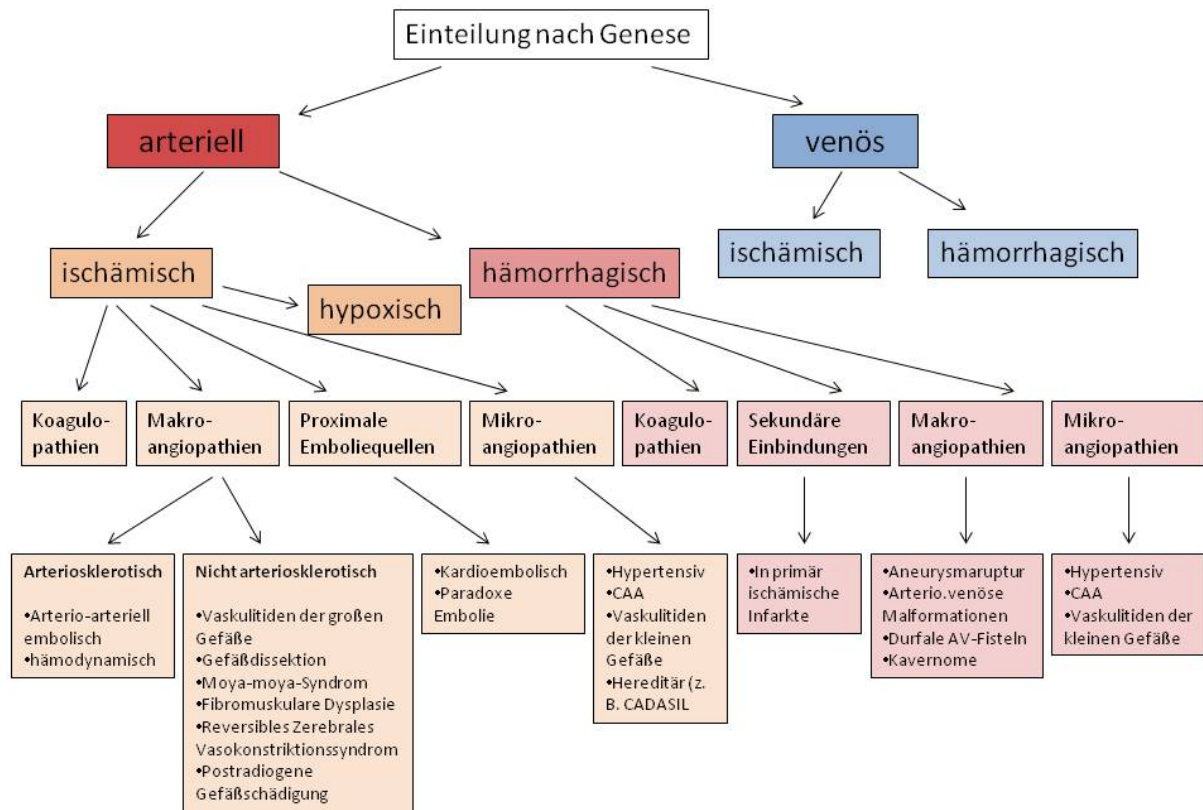


Abbildung 2: Ätiologie von Schlaganfällen (Quelle: (10))

1.5 Pathophysiologie

Beim ischämischen Schlaganfall bewirkt der Verschluss einer Hirnarterie eine Minderperfusion des betroffenen Hirnareals. Es kommt zu einer Funktionsstörung, die mit komplexen Veränderungen in der Perfusion, dem Metabolismus sowie dem Elektrolyt- und Neurotransmitterhaushalt des betroffenen Gewebes einhergeht (1).

Persistiert die Minderversorgung, treten auf zellulärer Ebene folgende Schädigungsmechanismen auf, die zu einem zytotoxischen intrazellulären Ödem führen (11):

- Durch die Ischämie kommt es zu einer Abnahme des Adenosintriphosphat (ATP)-Gehaltes der Zellen und damit einhergehend zu einer veränderten Permeabilität gegenüber Ionen.

- Die Veränderung der Permeabilität führt zu einer Verschiebung von Wasser aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum mit Steigerung des intrazellulären Natriums. Dies bewirkt ein zytotoxisches Ödem bei Hydrops des Zytoplasmas.
- Dies führt einerseits zu einem erhöhten Einstrom von Calcium und damit einhergehender Enzym-Aktivierung mit nachfolgender Zellschädigung.
- Andererseits führt die veränderte Permeabilität zu einer Störung der Wiederaufnahme des Neurotransmitters Glutamat, welche pathophysiologisch ebenfalls eine Zellschädigung durch eine vermehrte Freisetzung von Proteinkinasen und Phospholipasen herbeiführt (1).

Zusätzlich zu dem eben beschriebenen intrazellulären Ödem entsteht ein extrazelluläres vasogenes Ödem: Einige Stunden nach Beginn der Schädigung des Gefäßendothels kommt es zu einem Aufbrechen der *tight junctions*, gefolgt von einem Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke, was zu der Ausbildung eines extrazellulären vasogenen Ödems führt. Dies tritt innerhalb von drei bis sechs Stunden nach Symptombeginn auf. Das vasogene Ödem breitet sich im Areal der betroffenen Arterie aus und kann somit zu einem raumfordernden, lebensbedrohenden Hirnödem im Hirnparenchym führen (1), (12). Dieses maligne Hirnödem tritt bei bis zu zehn Prozent aller Patienten mit einem supratentorialen Infarkt auf und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (11). Das raumfordernde Hirn-Ödem tritt in der Regel zwischen dem dritten und fünften Tag nach Symptombeginn auf. Eine neurologische Verschlechterung innerhalb der ersten 24 Stunden ist jedoch bei circa einem Drittel der betroffenen Patienten zu beobachten (11). Jüngere Patienten scheinen vermehrt betroffen zu sein (12).

Die nachfolgende schematische Abbildung 3 soll den pathophysiologischen Prozess nach Eintreten der zerebralen Ischämie und die Unterschiede in der Ödembildung verdeutlichen.

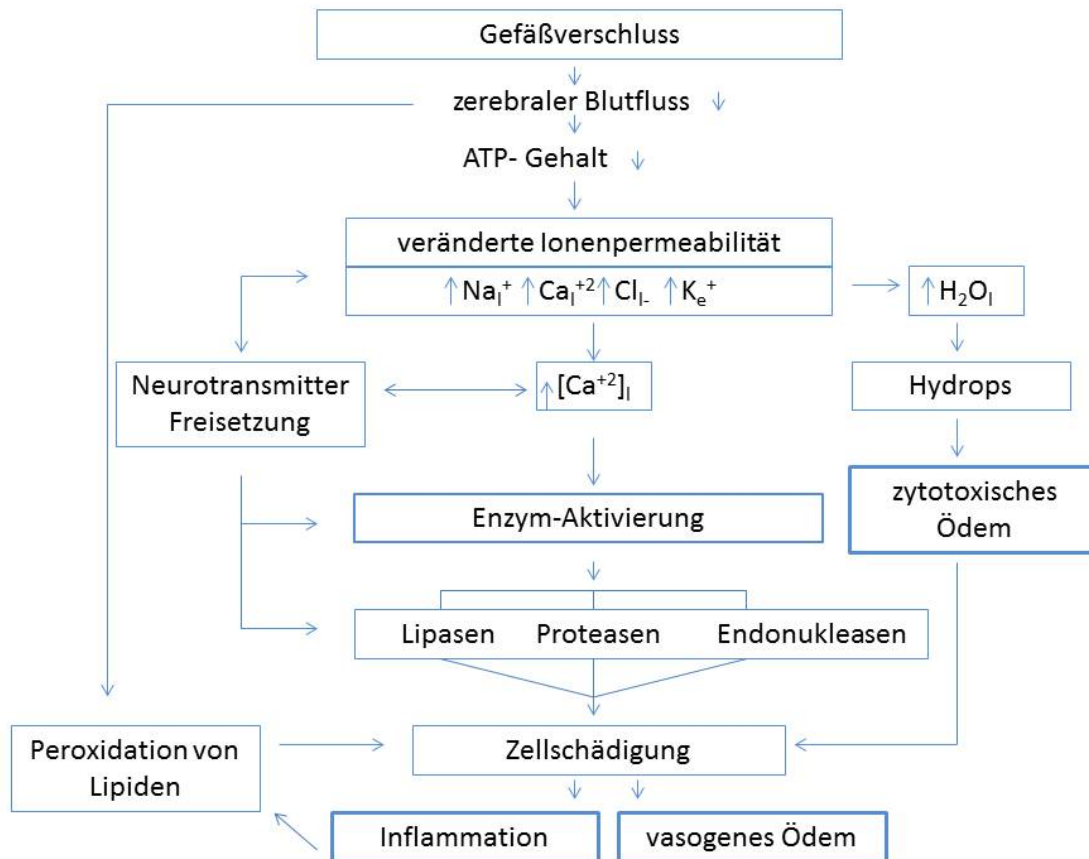


Abbildung 3: Pathophysiologie des Gefäßverschluss auf zellulärer Ebene (Quelle: (13))

1.6 Konzept der Penumbra

Das Konzept der Penumbra (wörtlich: „Halbschatten“) wurde erstmals von Astrup 1981 vorgestellt (14) und wird in Abbildung 4 illustriert. Die in der Abbildung genannten Zahlen beziehen sich hierbei auf den zerebralen Blutfluss in ml/100g Gehirngewebe/Minute.

Abgegrenzt werden in dem Modell drei Areale, was unter Abbildung 4 dargestellt wird:

- der Infarkt,
- die Penumbra,
- die oligämische Zone mit einer reduzierten Perfusion.

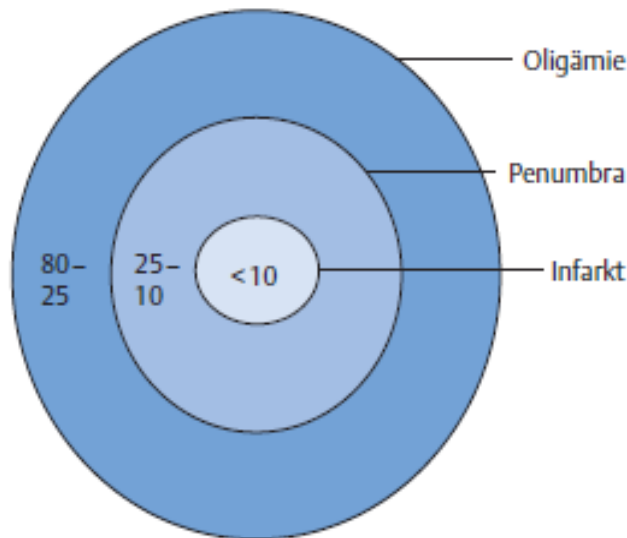


Abbildung 4: Modell der Penumbra mit Reduktion des zerebralen Blutflusses in ml
(Quelle: (15))

Astrup entwickelte damals ein Konzept, welches von einem *Infarkt* ausgeht, dem irreversibel geschädigten Läsionsort. Dieses Gebiet hat durch eine Reduktion des zerebralen Blutflusses unter 10 ml pro 100 mg Hirngewebe pro Minute keine geregelte Stoffwechselfunktion (14). Als *Penumbra* wird eine Region der zerebralen Minderperfusion bezeichnet, welche morphologisch intakt, jedoch bereits elektrophysiologisch nicht mehr erregbar ist. Das Konzept der Penumbra ist sowohl räumlich als auch zeitlich flexibel. Die Penumbra ist eine Zone, welche sich nach Normalisierung der Durchblutung vollständig erholt. In der Penumbra kommt es durch ein Absinken des zerebralen Blutflusses auf unter 25 ml pro 100 mg Hirngewebe pro Minute zu einem Funktionsverlust und hierdurch zu klinischen Symptomen. Eine anhaltende Minderversorgung der Penumbra geht mit einem Läsionswachstum und einem Progress der Infarzierung einher, wohingegen eine erfolgreiche Lysetherapie zu einem Sistieren der Größenzunahme führt (16). Bei anhaltender Hypoperfusion geht diese Funktionsstörung mit einer irreversiblen Zellschädigung einher.

Die Penumbra ist von einer *oligämischen Region* umschlossen, in der die Minderperfusion nicht zu Funktionsstörungen führt, da hier durch eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate hinreichend Metabolite vorhanden sind (15).

1.7 Patienten-Management

1.7.1 Basistherapie

Als Behandlungsziel bei Schlaganfallpatienten ist eine Reduktion der neurologischen Defizite anzustreben. Die hierfür notwendige initiale klinische Diagnostik beinhaltet neben der neurologisch-internistischen Untersuchung das Ableiten eines 12-Kanal-EKGs sowie eine Blutentnahme (1). Als Basismaßnahme gilt das Absichern der vitalen Funktionen des Patienten, wobei hypertensive Werte bis zu 220/110mmHg toleriert werden. Behandelt werden sollten neben einer Temperaturerhöhung auch erhöhte Blutglukosewerte, sobald diese höher als 11,1 mmol/l sind. Im Anschluss soll eine kraniale Bildgebung zum Ausschluss einer Blutung durchgeführt werden. Hierfür werden sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie genutzt. Die Versorgung auf einer spezialisierten Stroke Unit ist zu empfehlen (4).

In der Schlaganfalltherapie bestehen verschiedene Behandlungsansätze:

- die Hypothermie,
- die Hemikraniektomie,
- der Einsatz spezifischer Medikamente, welche die sekundär zytotoxischen Effekte deprimieren sollen und
- die Lysetherapie (4).

Die Lysetherapie gilt als das wichtigste Verfahren und wird nachfolgend vorgestellt.

1.7.2 Lysetherapie

Zur Akutbehandlung einer zerebralen Ischämie ist weiterhin die einzige zugelassene medikamentöse Behandlung die systemische Thrombolyse, welche seit den 1990er Jahren als effektiv und sicher gilt. Jedoch fordern internationale und nationale Leitlinien zur Selektion des Patientenkollektivs, für das eine Lysetherapie in Frage kommt, den Ausschluss einer zerebralen Blutung mittels neuroradiologischer Bildgebung (4). Hierfür stehen sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung.

Ziel der Lysetherapie ist eine verbesserte Versorgung des betroffenen Areals mit Sauerstoff und Glucose durch Auflösung des Thrombus. Hierfür stehen zwei verschiedene Behandlungsmethoden zur Verfügung:

- lokale Lyse mit intraarterieller Katheter-Intervention
- oder die systemische Lyse mittels *recombinant tissue plasminogen activator* (rtpa).

Das Volumen des Hirninfarktes nimmt in den Stunden nach Eintritt bedingt durch die Azidose in dem ischämischen Areal, das Versagen der Kollateralkreisläufe und der damit verbundenen Sauerstoffreduktion zu Lasten der Penumbra weiter zu (17). In der Vergangenheit wurde von einem engen Zusammenhang zwischen der anfänglichen Größe des Infarkts und dem klinischen Verlauf ausgegangen. Dies ist jedoch nur bei fehlender kausaler Therapie der Fall (17). Die Etablierung von Fibrinolytika stellt eine kausale Therapie dar, da diese durch Enzyme die physiologische Fibrinolyse einleiten und es hierdurch konsekutiv zu einer Auflösung der Fibrinstruktur des Thrombus kommt. Damit kann es gelingen, ein Gefäß zu rekanalisieren und das Gewebe wieder zu perfundieren. So konnte Olivot aufzeigen, dass akute ischämische Läsionen reversibel sein können, wenn zeitig eine Rekanalisationstherapie erfolgt (18). Hierdurch verbessern sich nicht nur die bildgebenden Befunde, sondern es wird darüber hinaus zu einem verbesserten klinischen Outcome beigetragen.

Pharmakologisch werden durch die Leitlinie der DGN rekombinante Gewebeplasminaktivatoren der zweiten Generation empfohlen (4); lediglich Alteplase hat eine Zulassung. Von der Therapie der Thrombolyse profitieren vor allem Patienten, deren Infarkt nicht größer als ein Drittel des Mediaterritoriums ist (16). Daher ist eine Größeneinschätzung des Schlaganfalls im Vorfeld der Thrombolyse wünschenswert. Gemäß einer Schätzung von 2008 erhalten in Deutschland nur circa sieben bis zehn Prozent aller Schlaganfallpatienten eine intravenöse Thrombolyse-Behandlung; die Anzahl der lysierten Patienten steigt allerdings kontinuierlich an (3). Gründe für die geringe Anzahl an durchgeführten Lysetherapien bestehen unter anderem in der Schwierigkeit der Einhaltung des Zeitfensters, in dem eine Lysetherapie erlaubt ist. Dieses erstreckt sich vom Symptombeginn bis zum Anfang der Lysetherapie. Hierfür benennt die Leitlinie der Deutschen Neurologischen Gesellschaft einen zeitlichen Rahmen von bis zu viereinhalb Stunden (4). Da jedoch häufig keine Aussagen zum exakten Zeitpunkt des Symptombeginns vorliegen, ist das Bestimmen des Zeitfensters in der Klinik häufig ein Problem. Deshalb wird das Zeitfenster als Ausschlusskriterium für die Initiierung einer Lysetherapie immer wieder erörtert und mögliche Alternativen hierfür werden diskutiert. Das Einbeziehen von klinischen Scores zur Abschätzung der klinischen Betroffenheit oder aber laborchemische Marker werden ebenso wie mögliche radiologische Kriterien erwogen.

2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

2.1 Grundprinzip

Die MRT basiert auf dem Grundprinzip der kernmagnetischen Resonanz und der Möglichkeit, diese durch Magnetismus zu beeinflussen. Hierbei wird das Eigendrehmoment von Atomkernen, der sogenannte Kernspin, ausgenutzt (19). Der hohe Anteil von Wasserstoffprotonen in Form von Wasser im menschlichen Körper macht Wasserstoff zum idealen Ziel für die MRT.

Bei bildgebenden Messungen wird der Kernspin mittels eines Hochfrequenzimpulses ausgelenkt und hierdurch eine Quermagnetisierung erreicht. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses fallen die Kerne unter Energieabgabe an die Umgebung in ihren Ausgangszustand zurück. Diesen Prozess bezeichnet man als Relaxation. Die Relaxation findet longitudinal und transversal statt. Der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung wird als T1-Relaxation bezeichnet. Die Reduktion der transversalen Magnetisierung wird als T2-Relaxation bezeichnet (19). Da sich Gewebe auf verschiedene Weise darstellen lässt, differenziert man wie folgt:

- T1-gewichtete Bilder: signalreiche Darstellung von Fett und fettreichem Gewebe
- T2-gewichtete Bilder: signalreiche Darstellung von flüssigkeitsenthaltenden Strukturen wie Ödemen, Liquor, Infarkten und Zysten. Da sich die Arbeit unter anderem mit der Darstellung der Ödeme befasst, werden T2-gewichtete Bilder verwendet.

2.2 Das Schlaganfall-MRT

Lange Zeit galt die Computertomographie (CT) als der Magnetresonanztomographie (MRT) zum Erfassen von Schlaganfällen überlegen, wurde doch davon ausgegangen, dass durch die CT ein besseres Erkennen von zerebralen Blutungen möglich ist. Auch die weit bessere Verfügbarkeit von Computertomographen und die kürzere Untersuchungszeit führten zur Nutzung der CT. Seit Ende der 1990er Jahre eignete sich die MRT für den klinischen Gebrauch, da durch den Einsatz schnellerer MRT-Technik eine deutliche Reduktion der Untersuchungszeit möglich wurde. Schellinger et al konnten 2007 anhand einer Untersuchung an 1210 Patienten aufzeigen, dass der Einsatz verschiedener magnetresonanzbasierter

Techniken hinsichtlich der Auswahl für eine Lysetherapie als sicherer einzuschätzen ist als die Computertomographie (20).

Als gängiges Untersuchungsset von Schlaganfällen gilt eine Kombination aus folgenden Sequenzen:

- T2*-gewichtete Gradientenechosequenz,
- Magnetresonanzangiographie (MR-A),
- Perfusionsmessung (PI),
- Diffusionsgewichtung (DWI)
- und Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (2).

Nachfolgend sollen die beiden für die Arbeit verwendeten Sequenzen vorgestellt werden.

2.3 Diffusionsgewichtung & Fluid Attenuated Inversion Recovery

Die physiologische Grundlage für die diffusionsgewichtete Sequenztechnologie bildet die Diffusion, welche die molekulare Bewegung entlang eines Konzentrationsgradienten auf Basis der Brownschen Molekularbewegung darstellt (1). Die Abnahme der Molekularbewegung in Folge des eingetretenen zytotoxischen Ödems (siehe Ausführung 1.5) führt zu pathologischen Diffusionsveränderungen, welche mittels einer diffusionsgewichteten MRT (DWI) dargestellt werden können (2).

Die DWI ist eine T2-ähnliche Sequenz und kann den akuten Infarkt bereits wenige Minuten nach Gewebeschädigung nachweisen (17). Grundlage dieser schnellen Bildgebung ist die echoplanare Bildgebung (EPI), der ein Single shot-Verfahren zugrunde liegt, das zur Messung lediglich einen Anregungspuls benötigt. Durch das Single shot-Verfahren können Bewegungsartefakte minimiert werden (17). Die Diffusionsgewichtung ermöglicht einerseits Aussagen über Faserdichte und Struktur des Hirn-Parenchyms und liefert andererseits funktionelle Informationen (21). Die Sensitivität und Spezifität der DWI beträgt beim akuten Schlaganfall mehr als 95 Prozent, was in mehreren Untersuchungen bestätigt werden konnte (22), (23), (24). Allerdings stellt die in der DWI detektierte Läsion in der Regel den Infarktkern da, also das irreversibel geschädigte Areal (10).

Wie in Abbildung 5 zu sehen ist, bestehen im gesunden Gewebe deutlich größere Bewegungsräume für die Wasserdiffusion als im kranken Gewebe. Diese reduzierte Wasserdiffusion im Infarktareal führt in der Bildgebung zu einem hyperintensiven, hellen Areal

auf Grund der hier fehlenden Molekularbewegung der Wassermoleküle, so dass es nicht zu einem Dephasieren der Spins kommt (17), (21).

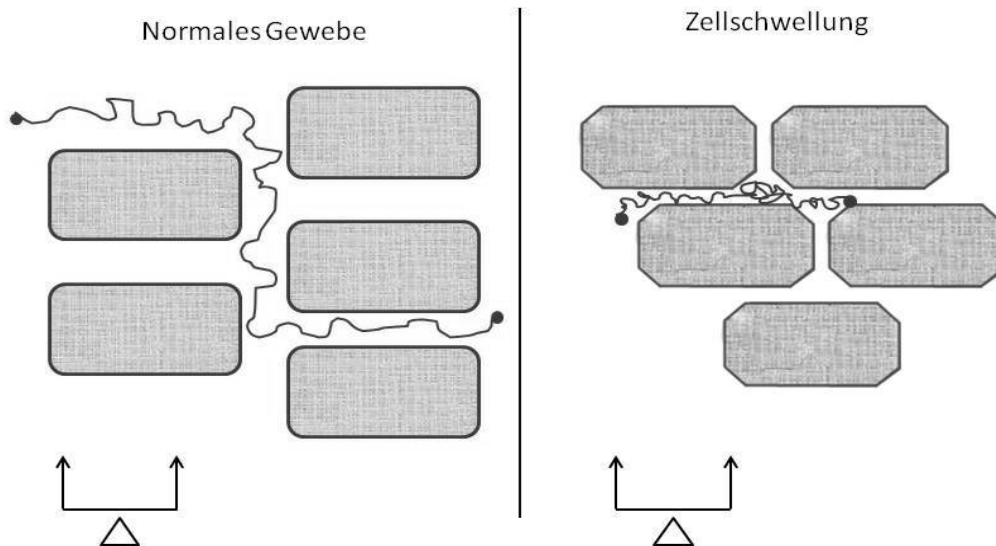


Abbildung 5: Prozess der Zellschwellung (Quelle: Röther J.)

links normales Gewebe und große Bewegungsmöglichkeit dort, rechts Zellschwellung mit Bewegungseinschränkung

Die Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) zeigt ein vasogenes Ödem und wird innerhalb der ersten sechs Stunden nach Einsetzen eines Infarktes positiv (25, 25). Sie dient zum Nachweis von akuten und subakuten Infarkten und zeigt chronische Defekte. Mittels FLAIR kann das Liquorsignal unterdrückt werden, was eine exaktere Darstellung des Hirngewebes ermöglicht. Hierdurch eignet sich die FLAIR insbesondere, um kleinere Läsionen im Hirnparenchym abzubilden (26).

Anwendung finden die beiden Verfahren einerseits getrennt, andererseits zunehmend in Kombination. Ferner zeigte Olivot auf, dass Patienten mit einer Läsion in der DWI, aber keinem Korrelat in der FLAIR, sich wahrscheinlich im Lyse-Zeitfenster befinden und die systemische Lyse bei diesen Patienten als sicher und effektiv einzuschätzen ist (18), (27). Dass Patienten, welche in der initialen DWI-Bildgebung Läsionen aufweisen, deren FLAIR aber ebenfalls Läsionen zeigt, sich wahrscheinlich im Zeitfenster für eine sichere und effektive Thrombolysetherapie befinden, konnte die Arbeitsgruppe um Thomalla im Jahr 2011 anhand von 543 Patienten im Rahmen einer Multicenter-Studie aufzeigen (5). Bereits 2009 empfahl Fiebach in einer Gesamtschau der vorliegenden Untersuchungen, das DWI-FLAIR-

Mismatch als Möglichkeit zur individuellen Entscheidung zur Auswahl für eine Lysetherapie zu nutzen (28).

Wie Balami et al ausarbeiten, bedingt das zytotoxische Ödem eine Verkleinerung des extrazellulären Raums mit nachfolgender Reduktion der Brownschen Molekularbewegung, was zu einer hohen Signalintensität in der DWI führt. Das vasogene Ödem hingegen führt zu Wassereinstrom ins Hirngewebe, was sich gut in der FLAIR darstellen lässt und nachfolgend veranschaulicht wird. Abbildung 6 zeigt im Bild A das zytotoxische Ödem im linken Zerebellum (mit Pfeil markiert) in einer DWI-Aufnahme. Unter B ist die Läsion in der FLAIR zu sehen (12).

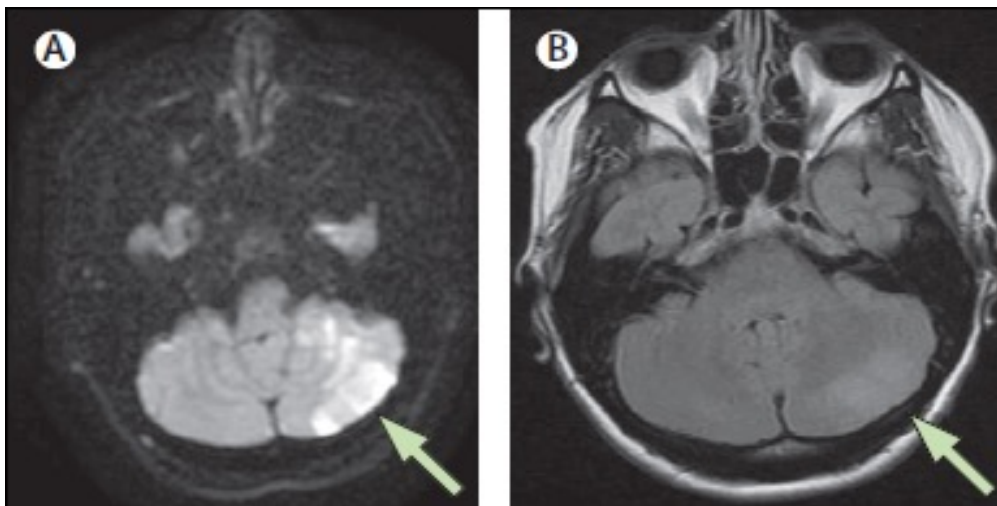


Abbildung 6: Zytotoxisches und vasogenes Hirnödeme nach Infarkt

(Quelle: Balami et al., 2011)

2.4 Mismatch-Konzept: Die Kombination von DWI und PI

2.4.1 *DWI und PI*

Das Mismatch-Konzept soll sowohl Aussagen über irreversibel infarziertes Gewebe als auch über die Größe des etwaig reversibel geschädigten Gewebes zulassen. Es bezeichnet seit den 1990er Jahren die Kombination von diffusionsgewichteten (DWI) und perfusionsgewichteten (PI) MRT-Aufnahmen. Durch die Diffusionsmessung wird das bereits infarzierte Areal, der Infarkt, dargestellt. Das hypofundierte Areal wird über eine Perfusionsmessung mittels Kontrastmittelinjektion aufgezeigt, wobei mit Perfusion der Nährstofffluss ins Kapillarnetz des Gehirns bezeichnet wird (21). Ein Mismatch liegt vor, wenn die PI-Aufnahme ein Läsionsareal detektiert, das um mindestens 20 Prozent größer ist als das Gebiet in der DWI (1). Das in der PI dargestellte Volumen bildet die verminderte Durchblutung des ischämischen Areals ab, überschätzt jedoch das Volumen der Penumbra (29). Das errechnete Mismatch von DWI und PI soll es ermöglichen, prospektive Aussagen über potentiell weitere Gewebsschädigungen zu tätigen (*tissue at risk*) und hierüber Auswahlkriterien für klinische Interventionen an Stelle des derzeit genutzten Zeitfensters zu etablieren (30), (2).

Eine Kombination der DWI und der PI weist eine höhere Sensitivität und Spezifität zur Abschätzung des Infarzierungsrisikos auf als die Anwendung von lediglich einer der beiden MRT-Sequenzen (31). Anhand von 20 Schlaganfallpatienten konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit einem großen DWI/PI-Mismatch dem Risiko eines großen Infarktwachstums unterliegen (30).

Zur Veranschaulichung folgt eine Abbildung aus der DEFUSE-Studie. Gezeigt sind jeweils DWI, PI und Gefäßbefund vor und nach der Therapie. Der erste Patient hat ein Mismatch: die Perfusionsstörung ist deutlich größer als der Infarkt. Nach erfolgreicher Thrombolyse ist der Infarkt in der DWI nahezu unverändert. Die Farbskala der PI-Abbildungen zeigt die Verspätung in Sekunden bis zum Eintreffen des Gadoliniums an. In der Abbildung der MRA wird der Gefäßverschluss mittels Pfeil markiert (32). Im unteren Bild (Abbildung 8) wird eine MRT-Aufnahme ohne Mismatch dargestellt. Hier ist die Perfusionsstörung in der PI vergleichbar dem Infarktareal in der DWI in der Aufnahme.

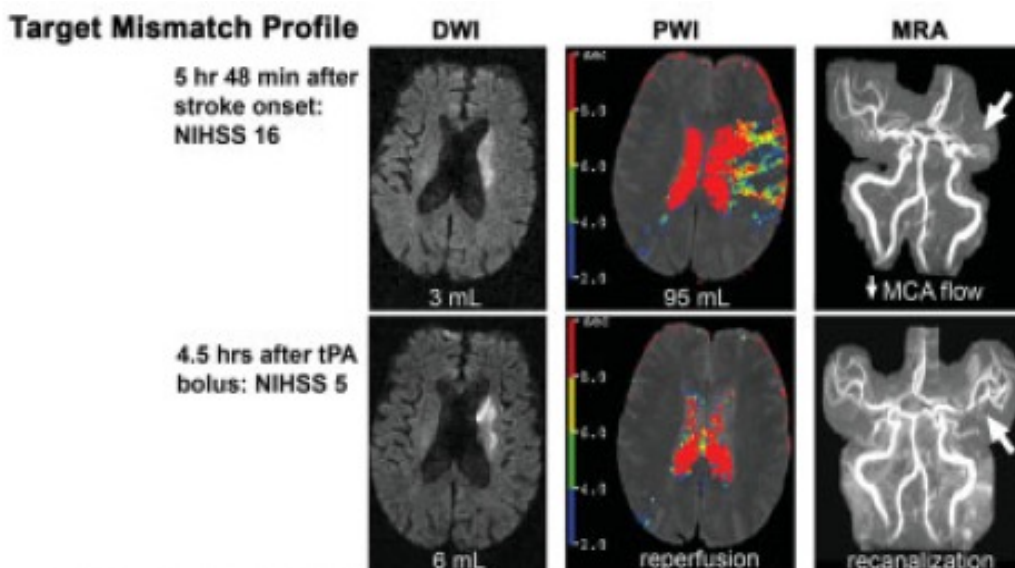


Abbildung 7: MRT-Sequenzen von Patient mit Mismatch: Baseline und Folgeuntersuchung (32)

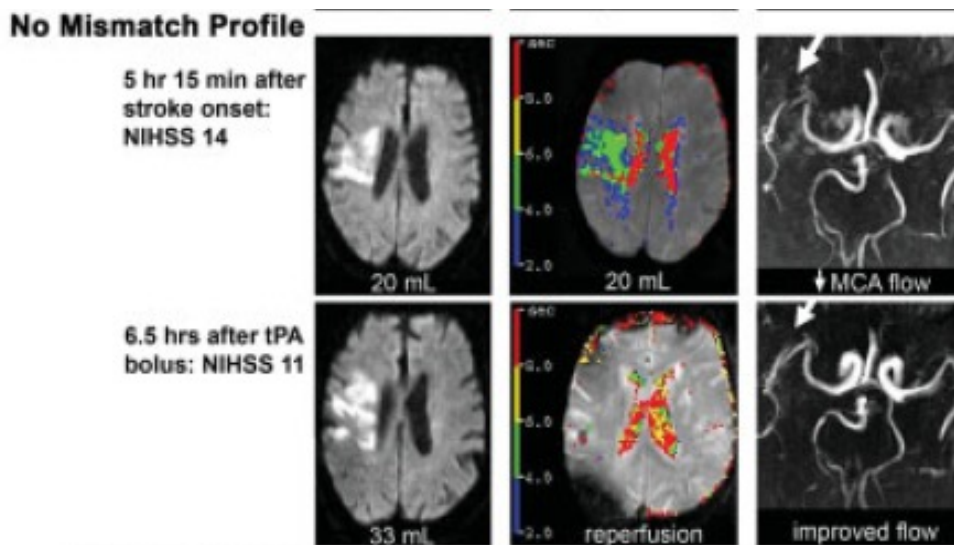


Abbildung 8: MRT-Sequenzen von Patient ohne Mismatch: Baseline und Folgeuntersuchung (32)

Die Forschung zum Mismatch-Konzept und seinen Konsequenzen für den Beginn einer Lysetherapie konnte für das Mismatch bei der Kombination aus DWI und PI aufzeigen, dass dieses Mismatch laut Rivers nicht ausreichend zuverlässig das Größenwachstum des Schlaganfalls voraussagen kann. Rivers plädiert vor diesem Hintergrund dafür, auch Patienten, bei denen kein Mismatch identifiziert werden kann, eine Lysetherapie anzubieten, da das finale Infarktvolume in der T2-gewichteten Bildgebung überschätzt wird (33). Ebenso wird in der aktuellen Leitlinie der DGN argumentiert, das Mismatch könne „zusätzliche Informationen zur Risiko/Nutzen-Abschätzung für eine Thrombolyse liefern“ (4).

2.4.2 DWI und FLAIR

Neben dem Mismatch-Konzept zwischen DWI und PI werden in der Forschung vermehrt Analysen zu einem Mismatch aus DWI und FLAIR untersucht. Dieses Mismatch soll die Auswahl der Patienten für eine Thrombolyse ebenfalls verbessern, beziehungsweise als Zeitmesser dienen. Die Kombination aus einer hyperintensiven Läsion in der DWI und der Abwesenheit einer korrespondierenden Läsion in der FLAIR kann den Zeitpunkt des Schlaganfalls auf unter 4,5 Stunden eingrenzen (25). Allerdings ergibt sich aus einem Infarktnachweis auf FLAIR-Aufnahmen gemäß Ebinger noch keine Kontraindikation für eine Lysetherapie (34).

3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit ist es, Aussagen zu der Volumenentwicklung des ischämischen Areals nach einem zerebralen Infarkt treffen zu können. Unter Verwendung des zerebralen MRT soll geklärt werden, inwieweit das Infarktwachstum, das mittels Volumenbestimmung aus der DWI und der FLAIR deutlich wird, Vorhersagen über die Läsionsentwicklung ermöglicht.

Dabei ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Sind Infarktwachstum und Ödementwicklung mittels *iPlan*® zu differenzieren?
2. Wie verändert sich das Infarktvolumen von kleinen und mittelgroßen Infarkten vom Erkrankungstag bis zum fünften Tag?
3. Steht dieses Wachstum in einem positiven Zusammenhang mit der initialen Infarktgröße?
4. Falls ja, existiert ein Multiplikator für das Größenwachstum?
5. Wirken sich das Alter, das Geschlecht und der initiale klinische Schweregrad (NIHSS) auf die Volumenentwicklung aus?

4 METHODISCHES VORGEHEN

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Klinik für Neurologie an der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF), in Kooperation mit dem Schlaganfallzentrum Berlin (CSB) zwischen 2008 und 2011 durchgeführt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité Berlin in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki lag vor.

Die vorliegenden Daten entstammen der *1000+ Studie*, welche eine prospektive monozentrische Studie des Schlaganfallzentrums Berlin ist. 1200 Patienten wurden in die Studie inkludiert. Als Einschlusskriterien für die *1000+ Studie* galten lediglich Volljährigkeit und ein fokal-neurologisches Defizit innerhalb von 24 Stunden vor Studieneinschluss. Alle akzeptierten Patienten wurden mittels MRT entsprechend des abteilungsinternen Schlaganfall-Protokolls untersucht (35). Detektierbare Läsionen zu beiden Untersuchungszeitpunkten in der DWI und der FLAIR führten zu einer Studieninklusion.

Die Messungen wurden bei Aufnahme des Patienten (Tag null) sowie am fünften Tag (+/-1 Tag) des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wird im Verlauf stets die Bezeichnung Tag *fünf* genutzt. Neben den bildgebenden Verfahren erfolgten die klinische Anamnese, eine Blutentnahme sowie die Ermittlung der Körpertemperatur. In der folgenden Abbildung 9 wird der Prozess der Datenerhebung visualisiert.

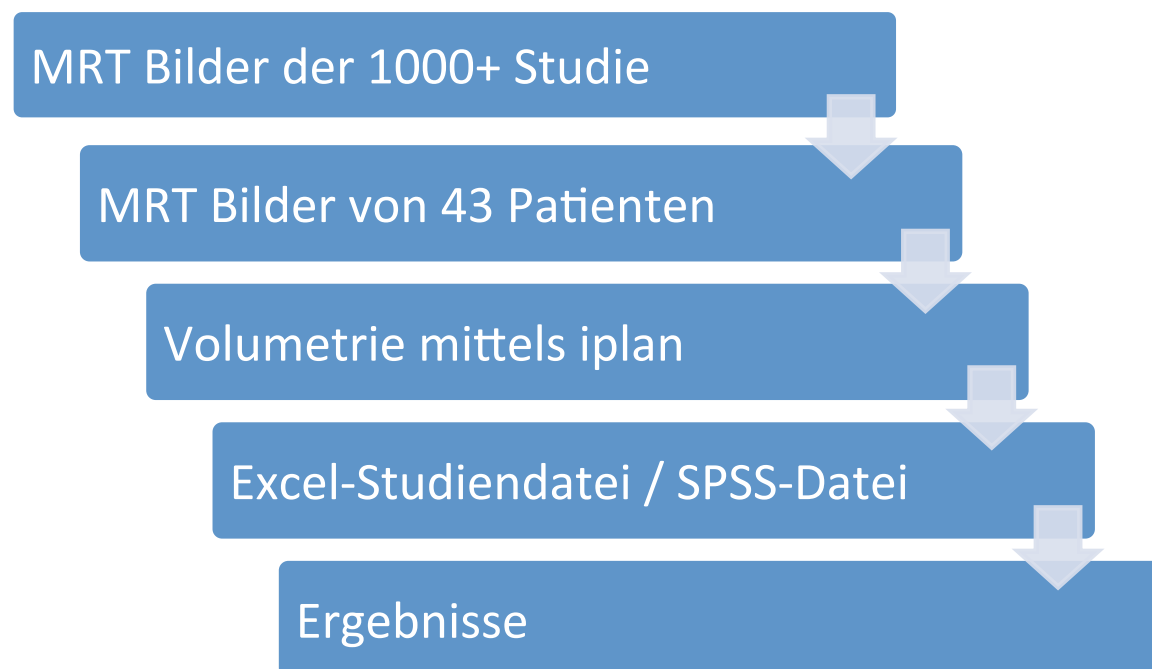


Abbildung 9: Prozess der vorliegenden Studie (Quelle: eigene Darstellung)

4.2 Stichprobenbeschreibung

Aus der 1000+ Studie nahmen 43 Patienten teil, hiervon 20 Frauen und 23 Männer im Alter von 36 bis 89 Jahren. Diese 43 Patienten wurden identifiziert, da für sie einerseits galt, dass sie einen hohen NIHSS-Wert bei Rettungsstellen-Vorstellung aufwiesen, und sie andererseits mindestens zwei, in der Regel jedoch drei MRT-Untersuchungen erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung umfasste die Datenbank entsprechend die ausgewählten Patienten.

Maßgeblich für die Teilnahme an der Studie waren folgende Einschlusskriterien:

- ischämischer Schlaganfall,
- fokal-neurologisches Defizit innerhalb von 24 Stunden vor Studieneinschluss.

Das Vorliegen einer in der Akutphase sichtbaren Läsion in der DWI und der FLAIR am ersten und fünften Untersuchungstag führte zum Einschluss der Patienten in das Studienkollektiv.

Die Einwilligungsfähigkeit, das Erreichen der Volljährigkeit sowie die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie waren genauso obligate Inklusionskriterien.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- intrazerebraler Blutung,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Organtransplantation,
- Tumorleiden und
- globaler Aphasie.

Die MRT-Aufnahmen wurden bei Aufnahme und am fünften Tag nach Symptombeginn angefertigt.

4.3 Einverständniserklärung

Innerhalb des klinischen Aufenthalts auf der Stroke Unit oder der allgemeinen neurologischen Station wurde die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten für die Studie und die Folgeuntersuchung eingeholt. Hierfür wurden dem Patienten die Studie und ihre Ziele vorgestellt. Zusätzlich erhielt der Patient eine schriftliche Zusammenfassung der Untersuchung sowie Informationen zur Datensicherheit.

4.4 Operationalisierung der Variablen

Als Zielvariable, beziehungsweise als abhängige Variable der Analysen wird das Läsionsvolumen am ersten und fünften Tag in cm^3 definiert und die daraus resultierende Volumendifferenz.

Die übrigen unabhängigen Variablen werden zur besseren Übersicht nachfolgend aufgeführt:

- Geschlecht,
- Alter,
- anfängliche Summe im National Institute of Health Stroke Scale-Score.

Tabelle 1: Variablen-Übersicht (Quelle: eigene Darstellung)

| Variable | Wer? | Skala | Einheit |
|------------------------------|------|----------------------------------|---------------------|
| Volumen Tag eins (Vol1) | Alle | intervallskaliert | cm^3 |
| Volumen Tag fünf (Vol5) | Alle | intervallskaliert | cm^3 |
| Volumendifferenz | Alle | Intervallskaliert | cm^3 |
| Prozentuale Volumendifferenz | Alle | intervallskaliert | % |
| Kovariable | | | |
| Geschlecht | Alle | 0 = Männlich 1 = Weiblich | |
| Lebensalter | Alle | Alter und Zehnergruppierungen | |
| NIHSS | Alle | intervallskaliert | Bis zu 42 Punkte |

4.5 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Mittels der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) erfolgt die klinische Bestimmung des Schweregrads eines Schlaganfalls. Die Skala wurde erstmalig von Brott 1989 in den USA etabliert (36) und durch Lyden 1994 modifiziert. Es handelt sich hierbei um eine Defizitskala, die eine hohe Zuverlässigkeit aufweist. Ursprünglich wurde die NIHSS als reines Forschungsinstrument eingesetzt; mittlerweile ist sie jedoch in der klinischen Akuttherapie weit verbreitet (37).

Diese Skala inkludiert elf zu erhebende Qualitäten, wie beispielsweise die Bewusstseinslage, die Sprache oder aber auch den Grad von Sensibilitätsstörungen. Die Einschätzung des Patienten mittels NIHSS erfolgt durch Punktevergabe in elf Bereichen auf einer drei-

beziehungsweise vier-stufigen Skala. Die NIHSS reicht von 0 = kein Defizit bis 42 Punkte. Ein „milder Schlaganfall“ liegt bei Werten unter acht vor, ein „moderater“ bei Werten zwischen acht und 14. Eine Punktzahl von mehr als 14 geht mit einer schweren neurologischen Symptomatik einher und führt zu einer Wertung des Schlaganfalls als „schwerwiegend“. Die Durchführung der NIHSS dauert zwischen fünf und acht Minuten (38).

4.6 Der Magnetresonanztomograph

Für die vorliegende Studie wurde ein Drei-Tesla-Ganzkörpertomograph der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin (CBF), verwendet, wobei es sich um den Gerätetypus Siemens Drei-Tesla Tim Trio (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) handelt.

Die Untersuchungsbedingungen waren für alle Patienten identisch. Die Untersuchungen erfolgten jeweils während der notfallmäßigen stationären Aufnahme. Eine durchschnittliche MRT-Messung dauert acht Minuten. Für jeden inkludierten Patienten wurden jeweils die diffusionsgewichteten Bilder und die FLAIR für die beiden Messzeitpunkte am ersten und fünften Tag untersucht.

Das genutzte Schlaganfall-Protokoll beinhaltet die folgenden Sequenzen:

- T2*-gewichtete Bildgebung zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung,
- Diffusionsgewichtung, um initial das Vorliegen eines Infarktes zu bestimmen,
- eine Magnetresonanzangiographie,
- eine FLAIR
- eine Perfusionmessung.

Im Folgenden sind die in der vorliegenden Arbeit genutzten Sequenzeinstellungen aufgeführt:

- **T2-gewichtete Aufnahme: Multi-Echo-Turbo-Spin-Echo-Sequenz**

(TR/TE 620ms/20MS, Slicethickness 5mm, Slices 25; FOV22; 0 mm, DistFaktor 10 %, Bildmatrix 512x512 und Aquisitionsmatrix 256 x 205)

- **DWI: Spin-Echo diffusionsgewichtete Echo-Planar-Sequenz**

(TR/TE =8000/93ms; Slicethickness 2,5 mm; Slices 50; FOV230 mm; DistFaktor 0 %; in sechs orthogonalen Richtungen B Werte 0s/mm² und 1000s/mm²; einmal mit null und sechs mal mit 1000) (Bildmatrix 192x192 und Aquisitionsmatrix 192x192)

- **Flair: Fluid Attenuated Inversion Recovery**

(TR/TE 8000ms/100ms; Slicethickness 2,5mm; Slices50; FOV 230mm; DistFaktor 0%; Bildmatrix 256x232 und Aquisitionsmatrix 256x232).

Für die vorliegende Untersuchung wurden allein die Untersuchungsergebnisse der DWI und der FLAIR genutzt. Die Sequenzen der DWI wurden genutzt, um den Kern der Ischämie in der Anfangsphase zu identifizieren, wohingegen die Verlaufsbildgebung an der FLAIR ausgewertet wurde. Die kleinste Läsion erstreckte sich über drei MRT-Schichten, die größeren Läsionen umfassten deutlich mehr Schichten.

4.7 Bildverarbeitung: *iPlan*®

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch die Software *iPlan*® *Cranial planning* der Firma *Brainlab* mit Firmensitz in München. Der Software-Einsatzbereich liegt im Darstellen, Fusionieren und Bearbeiten radiologischer Bilder. Vornehmlich richtet sich die Software an chirurgisch-tätige Teams, denen eine bildgestützte Intervention mittels *iPlan*® ermöglicht werden soll, um unter anderem stereotaktisch operieren zu können. Darüber hinaus bietet *iPlan*® die Option des manuellen Bearbeitens von automatisch segmentierten Objekten und der anatomischen Kalkulation von Volumina.

Als Grundlage für die vorliegende Untersuchung dienen Patientendatensätze von MRT-Bildern, welche mittels digitaler Bildfusion verarbeitet werden. Dieser Vorgang wird bei *iPlan*® durch den Schritt der Bildfusion vollautomatisch durchgeführt. Hierbei werden die Datensätze der DWI mit denen der FLAIR überlagert und verglichen. Dieser Ablauf beruht auf ähnlichen Strukturen in den beiden Bilddatensätzen. Dieser Prozess wurde jeweils einzeln für den Datensatz des Aufnahmetags und für die Verlaufsbildgebung am fünften Tag ausgeführt. Hierdurch stehen parallel sämtliche Informationen pro Schicht zu Verfügung. Es wurden jeweils 50 Schnittbilder der DWI mit 25 Schnittbildern der FLAIR fusioniert. Die volumetrische Analyse des infarzierten Areal („*region of interest*“, *ROI*) erfolgte durch manuelles Einzeichnen des Areals auf dem jeweils betroffenen Schnittbild.

iPlan® vollzieht im Anschluss die volumetrischen Kalkulationen basierend auf der Berechnung:

$$\sum_n \text{eingezeichnete Fläche pro Schicht} * \text{Schichtdicke,}$$

wobei n=Anzahl der betroffenen Schichten ist.

Die errechneten Volumina werden in cm^3 angegeben. Der Volumenzuwachs der Läsionen wird über die unterschiedliche Ausprägung der Läsionsgröße in der DWI am ersten Tag und der Ausprägung der Läsionsgröße in der FLAIR am fünften Tag bestimmt. Das manuelle Segmentieren dauerte pro Untersuchungszeitpunkt und in Abhängigkeit von der Größe des Infarktes zwischen 15 und circa 90 Minuten. Es wurden insgesamt 86 manuelle Segmentationen gemacht, bei jedem der 43 Patienten an jeweils zwei Untersuchungszeitpunkten.

Ebenfalls möglich ist eine dreidimensionale Darstellung des errechneten Volumens, was in der nachstehenden Abbildung 10 zu sehen ist. Hier ist die Oberfläche von *iPlan*® abgebildet, wobei linksseitig die MRT-Bilder und das eingezeichnete Volumen zu sehen sind und auf der rechten Seite der Funktionsbereich. Das Bild oben links stellt das dreidimensionale Volumen dar.

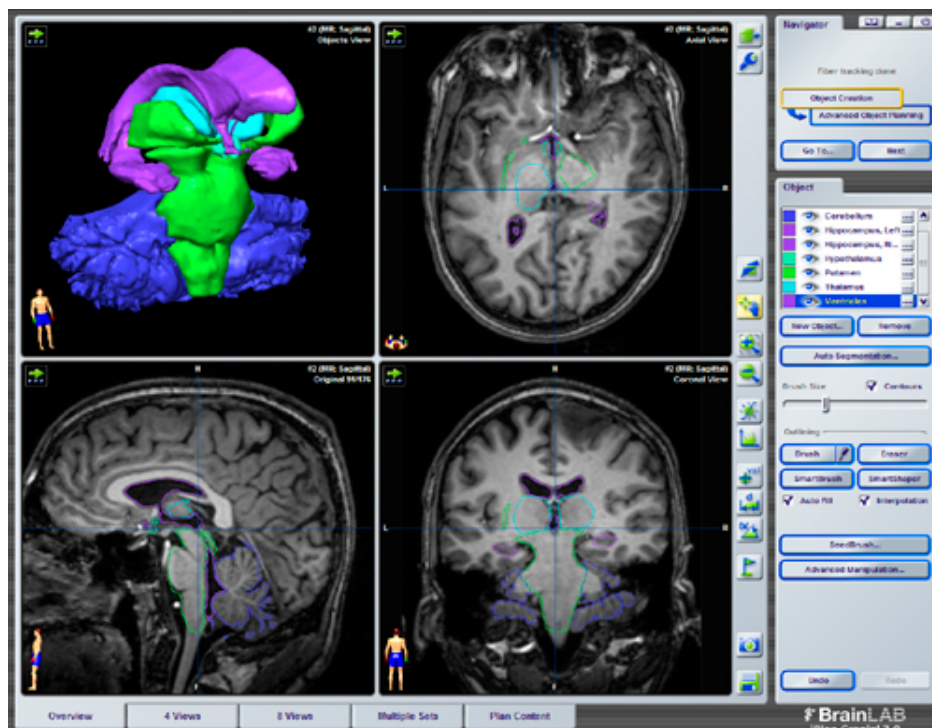


Abbildung 10: *iPlan*® Automatic Atlas Segmentation result (Brainlab)

4.8 Statistische Planung

Alle Analysen werden mit SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Version 20 durchgeführt.

Zunächst werden die Daten mittels deskriptiver Analysen aufbereitet. Anschließend werden mittels konfirmatorischer Statistik die Fragestellungen aus dem dritten Kapitel überprüft. Getestet werden soll, ob es einen Unterschied bezüglich des Volumenzuwachses zwischen zwei Gruppen gibt, die sich hinsichtlich ihres anfänglichen Läsionsvolumens unterscheiden. Ebenfalls wird untersucht, ob ein etwaiger Unterschied im Volumenzuwachs auch vom Geschlecht abhängig ist. Darüber hinaus soll ein Wachstumsfaktor identifiziert werden um Volumenzuwachs prospektiv voraussagen zu können, dieser soll ebenfalls für Geschlecht und Alter getrennt untersucht werden.

Deskriptive Statistik:

In der deskriptiven Statistik werden von den Daten die minimalen und die maximalen Werte sowie der arithmetische Mittelwert bei intervallskalierten Daten und die Standardabweichung beschrieben. Für die ordinalskalierten Daten werden die Minimal- und Maximalausprägung und der Median erfasst. Während der arithmetische Mittelwert anfällig für Ausreißer ist, eignet sich der Median oder Zentralwert bei wenig homogenen Patientendaten besser zur Abschätzung der zentralen Tendenz. Der Median teilt die Patientengruppe bezüglich der Volumengröße in zwei gleich große Hälften und ist somit eine genauere Schätzung für die zentrale Tendenz, da er robust gegenüber Ausreißern ist.

Analytische Statistik:

Zunächst werden die Daten auf ihre Verteilung überprüft. Da es sich um eine kleine Gruppengröße handelt, eignet sich der Shapiro-Wilks Test. Hier ergeben sich hoch signifikante Werte, so dass die Annahme, dass die Volumina normalverteilt seien, verworfen werden muss. Da die Volumina nicht normalverteilt sind, muss zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen der Mann-Whitney-U-Test verwendet werden. Durch ihn werden Mittelwertunterschiede zweier Stichproben bei nicht-parametrischen Daten untersucht.

Es wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) $< 0,05$ als statistisch signifikant zu Grunde gelegt.

Darüber hinaus werden die üblichen Signifikanzschwellen verwendet:

$p > 0,05$ als nicht signifikant

$p < 0,05$ als leicht signifikant

$p < 0,01$ als signifikant

$p < 0,001$ als hoch signifikant (39).

Zur Testung von Zusammenhangshypothesen, wie beispielsweise der Korrelation der Volumina am ersten und fünften Tag, wird eine Korrelation nach Spearman bei nicht-parametrischen Daten gerechnet.

Hinsichtlich des Volumenzuwachses wird mit zwei unterschiedlichen Variablen gerechnet:

- $\text{Volumen_delta} = \text{Volumen 5} - \text{Volumen 1}$
- $\text{Volumen_delta_prozent} = \text{Volumen 5} / \text{Volumen 1} * 100 - 100$.

Ziel der Transformation in Prozent ist es, den prozentualen Unterschied bezogen auf das Anfangsvolumen zu verdeutlichen und hierdurch leichter verständliche Daten zu schaffen.

Regression

Zunächst soll Multikollinearität der unabhängigen Variablen ausgeschlossen werden, da dies zu einer Verzerrung der Schätzung führt (39). Um das Vorliegen einer Multikollinearität auszuschließen, werden mittels eines separaten Regressionsmodells Toleranzen und der Varianzinflationsfaktor (Kehrwert der Toleranz) bestimmt.

Zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die metrisch verteilte abhängige Variable *Volumenentwicklung* wird die Methode der linearen Regression verwendet. Da die Variable nicht normalverteilt ist (siehe oben), wird mit logarithmierten Daten weitergerechnet. Es wird kein schrittweises Verfahren der linearen Regression gewählt, sondern eine rückwärtsgerichtete Regression gerechnet. Die Regressionskoeffizienten sollen für das endgültige Modell aufgelistet werden.

Untersucht werden soll ferner, um welchen Wachstumsfaktor die Volumina sich vergrößern, um hierdurch eine etwaige Systematik des Größenprogresses identifizieren zu können. Zur Bestimmung der Wachstumsfaktoren wird zunächst mit den logarithmierten Daten zur Herstellung einer Normalverteilung eine lineare Regression gerechnet. Der sich hieraus ergebende Regressionskoeffizient β und die Regressionskonstante K fließen in die Formel zur Errechnung des Faktors zunächst in die Prädiktion von Volumenprozent aus dem Alter in folgender Weise ein:

- $\log(\text{vol_del_proz}) = K + \beta * \text{Alter in Dekaden zentriert}$

Der Faktor wird dann wie folgt bestimmt:

- $\text{vol_del_proz} = 10^{(K + \beta * (\text{Alter} - M_{\text{Alter}}) / 10)}$
- $\text{Faktor} = (100 + \text{Ausgangswert}) / 100$

M_{Alter} entspricht dem Median des Alters, in diesem Falle also 72 (s.u.).

Die vorliegende Analyse ist explorativ. Insofern sind die angegebenen p-Werte als Hinweise auf signifikante Unterschiede zu verstehen, um in weiterführenden Studien getestet zu werden. Es wurde keine Korrektur des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen. Die Auswertungen schließen ausnahmslos die gesamte Stichprobe ein, wobei zwischen zwei Teilgruppen unterschieden wird.

5 *ERGEBNISSE*

Im Folgenden wird entweder von der gesamten Stichprobe (n=43) oder aber von den Teilgruppen G1 und G2, deren Generierung im nächsten Schritt vorgestellt wird, gesprochen.

5.1.1 *Mediansplit der Volumina zur Schaffung zweier Teilgruppen*

Mittels Mediansplit werden zwei Teilgruppen geschaffen, um zwischen Patienten mit einem initial kleinen Schädigungsvolumen und Patienten mit einem anfänglich größeren Läsionsvolumen differenzieren zu können. Hierbei wird unterteilt in:

- anfänglich kleines Schädigungsvolumen G1 (n=21 Patienten)
- initial großes Schädigungsvolumen G2 (n=22 Patienten).

Der Median der Anfangsvolumina liegt bei 12,66 cm³.

Zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden unter dem Absatz 5.3.2 Signifikanztests vorgenommen.

5.2 Beschreibung der Stichprobe

5.2.1 *Alter*

Die Stichprobe besteht aus 23 Männern und 20 Frauen. Dies entspricht 53,5 Prozent männlichen Teilnehmern und 46,5 Prozent Frauen. Der jüngste Patient ist 36 Jahre alt, der Ältteste ist 89 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 72 Jahren (SD=13,17). Die Verteilung des Alters unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern. Die Männer sind im Durchschnitt jünger als die Frauen, weisen allerdings im Blick auf das Alter auch eine größere Spannweite auf, was insbesondere durch den 36 Jahre alten Patienten bedingt wird.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt auf, dass für den Parameter Geschlecht ein signifikanter Unterschied ($z = -2,29$; $p = 0,022$) in Bezug auf das Alter existiert.

Die nachfolgende Abbildung 11 stellt die Verteilung des Alters über den Geschlechtern vor, wobei bereits deutlich wird, dass die meisten Frauen, die an der Studie teilnahmen, älter als 70 Jahre alt sind.

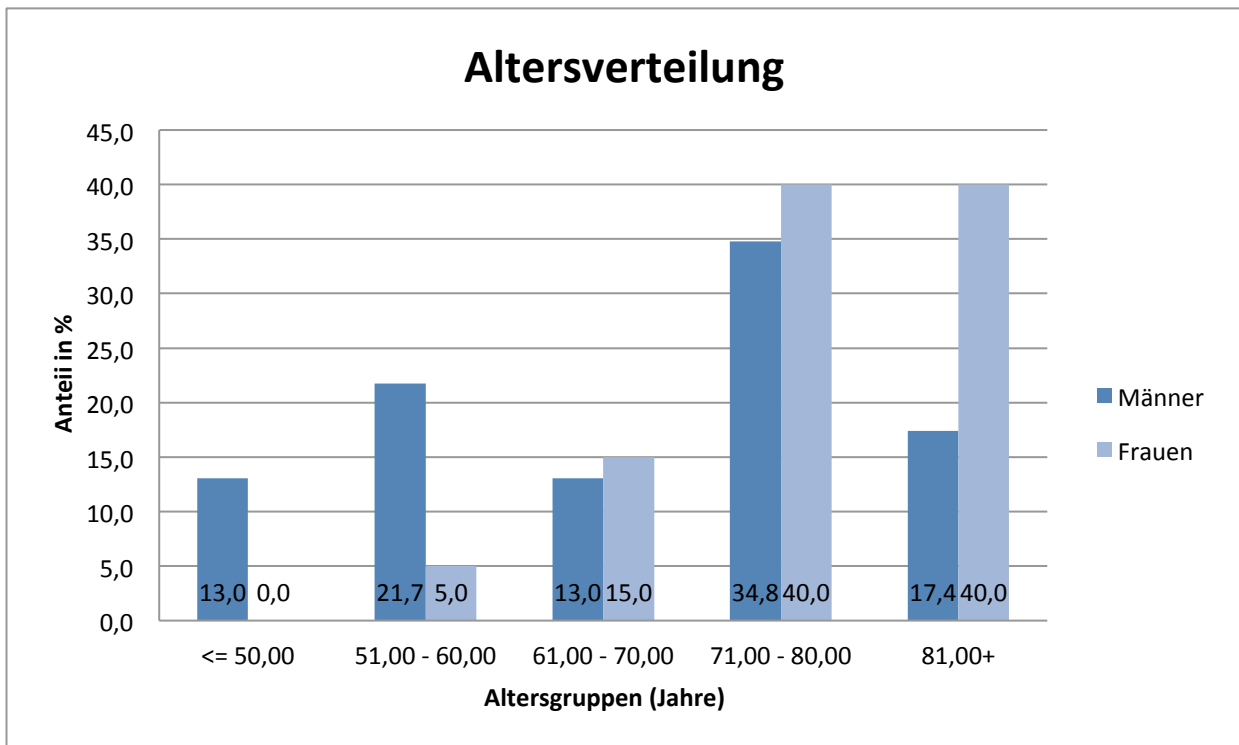


Abbildung 11: Übersicht über die Verteilung des Alters
 y-Achse: prozentuale Häufigkeit, x-Achse: Geschlecht /kategoriales Alter

5.2.2 National Institutes of Health Stroke Scale

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) wurde bei allen Patienten (n=43) bei der Klinikaufnahme durchgeführt. Die Patienten wiesen einen klinischen Betroffenheitsgrad von 10 bis 29 Punkten auf (M=15,74, SD=4,04). Die große Spannweite von 19 Punkten lässt sich über die Ausreißerwerte erklären. Die nachstehende Abbildung 12 stellt die Häufigkeitsverteilung des NIHSS zwischen den Geschlechtern dar, wobei deutlich wird, dass am meisten ein NIHSS von 13 Punkten bei Aufnahme ermittelt wurde.

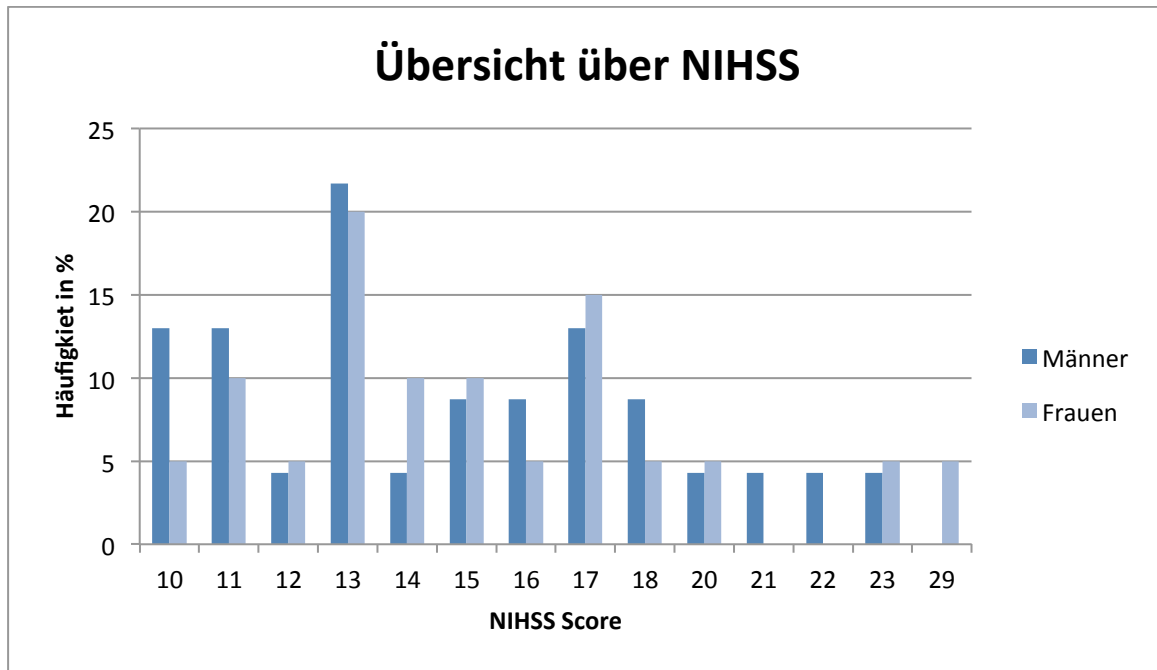


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des NIHSS nach Geschlecht
 x-Achse: NIHSS/Geschlecht, y- Achse: %

In der Literatur wird durchschnittlich ein stärkerer klinischer Betroffenheitsgrad bei Frauen auf Grund des höheren Alters bei Auftritt des Schlaganfalls als bei Männern referiert. Dies bestätigt sich für die hier untersuchte Stichprobe im Mann-Whitney-U-Test nicht. Männer und Frauen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der abhängigen Variablen des NIHSS-Medians ($z=-0,613$; $p=0,54$). Es ist demnach von einer vergleichbaren Verteilung der klinischen Betroffenheit bei beiden Geschlechtern auszugehen.

Vermutet wird eine höhere NIHSS bei älteren Patienten. Um dies zu untersuchen, wird der Spearman-Rang-Korrelations-Koeffizient genutzt. Hierbei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der NIHSS ($\rho=-0,25$; $p=0,872$). Das heißt, ältere Patienten sind zu Beginn der Behandlung im Mittel nicht stärker klinisch betroffen als jüngere Patienten.

Wird die NIHSS differenziert in Bezug auf die Teilgruppen des kleinen Schädigungsvolumens (G1) und des großen Schädigungsvolumen (G2) betrachtet, ergibt sich die nachstehende Tabelle 2. Die Gruppen unterscheiden sich demnach deskriptiv nur geringfügig voneinander.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der NIHSS nach Teilgruppen

| Statistik | G1 | G2 |
|---------------------|------|------|
| Mittelwert | 15,9 | 15,6 |
| Median | 15,0 | 15,0 |
| Standardabweichung | 4,3 | 3,8 |
| Minimum | 11 | 10 |
| Maximum | 29 | 23 |
| Spannweite | 18 | 13 |
| Schiefe | 1,4 | 0,6 |
| Interquartilbereich | 6 | 4 |

Der Mann-Whitney-U-Test bestätigt den Eindruck, dass sich die beiden Teilstichproben G1 und G2 trotz ihrer unterschiedlichen Anfangs-Volumina nicht signifikant im Median ihres NIHSS unterscheiden ($z=-0,21$; $p=0,835$). Die beiden Teilgruppen weisen demnach einen ähnlichen klinischen Betroffenheitsgrad auf.

5.2.3 Volumen

Für die gesamte Stichprobe ergibt sich – nach Geschlechtern getrennt – folgende deskriptive Statistik (Tabelle 3). Die Volumina werden jeweils in Kubikzentimetern angegeben.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik nach
Geschlecht aufgeteilt

| N=43 | Statistik | Männer | Frauen |
|------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Vol1 in cm ³ | Mittelwert | 27,1 | 27,1 |
| | Median | 12,3 | 12,7 |
| | Standardabweichung | 37,7 | 34,2 |
| | Minimum | 0,2 | 1,3 |
| | Maximum | 158,0 | 120,6 |
| | Spannweite | 157,8 | 119,2 |
| | Schiefe | 2,4 | 1,8 |
| Vol5 in cm ³ | Mittelwert | 75,6 | 53,2 |
| | Median | 36,9 | 31,1 |
| | Standardabweichung | 88,2 | 62,5 |
| | Minimum | 1,1 | 1,8 |
| | Maximum | 281,9 | 210,6 |
| | Spannweite | 280,7 | 208,9 |
| | Schiefe | 1,3 | 1,7 |
| Vol_delta in cm ³ | Mittelwert | 48,5 | 26,1 |
| | Median | 19,5 | 11,9 |
| | Standardabweichung | 66,8 | 32,5 |
| | Minimum | 0,9 | 0,4 |
| | Maximum | 222,5 | 120,4 |
| | Spannweite | 221,5 | 120,0 |
| | Schiefe | 1,7 | 1,8 |
| Vol_del_proz in cm ³ | Mittelwert | 325,9 | 143,8 |
| | Median | 145,2 | 75,3 |
| | Standardabweichung | 606,5 | 172,4 |
| | Minimum | 8,2 | 14,4 |
| | Maximum | 2863,2 | 649,3 |
| | Spannweite | 2854,9 | 634,9 |
| | Schiefe | 3,7 | 2,0 |

Der nachfolgende gruppierte Boxplot (Abbildung 13) gibt die Volumina für den ersten (blau) und den fünften (grün) Tag – getrennt nach Geschlecht – an und soll die in Tabelle 3 präsentierten Daten veranschaulichen. Die y-Achse ist in Kubikzentimetern skaliert. Die x-Achse unterscheidet nach Geschlecht.

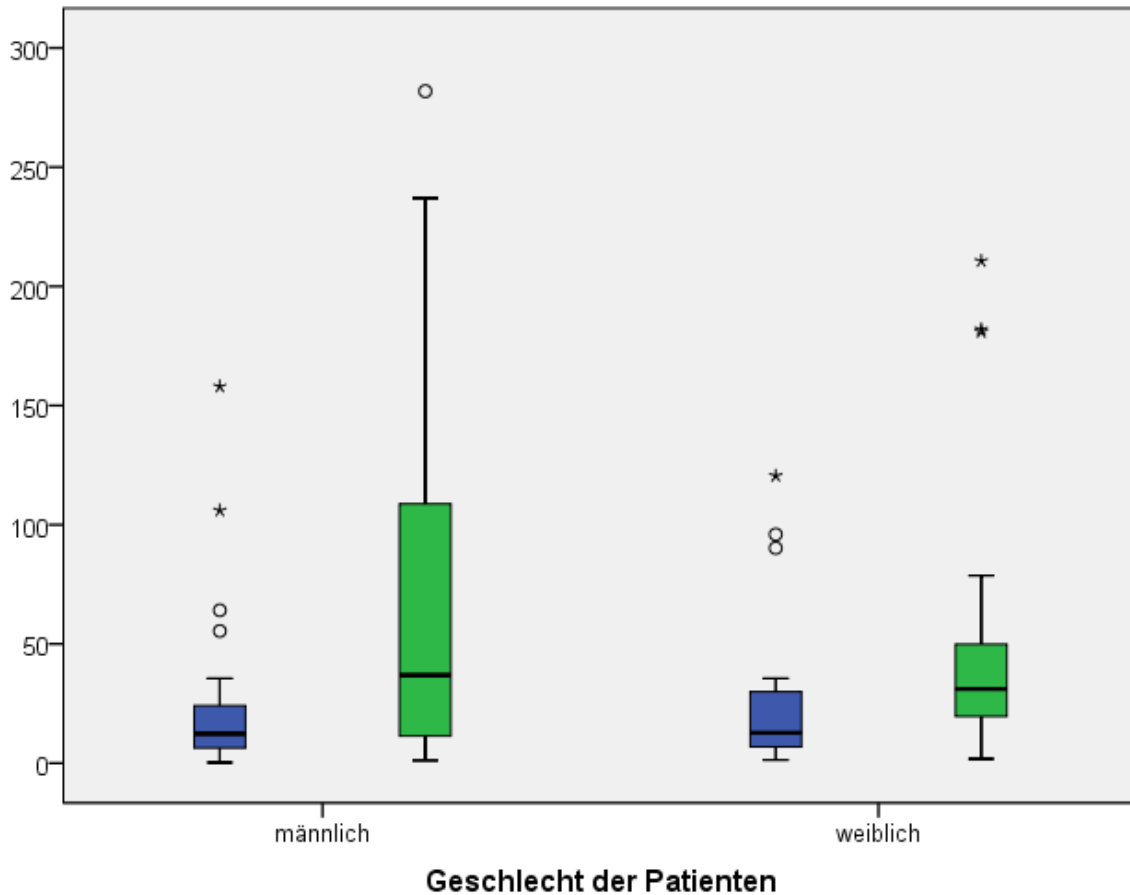


Abbildung 13: Volumen der Gesamtstichprobe an Tag 1 und 5
(blau = Volumen 1; grün = Volumen 5),
y-Achse: Volumen in cm³; x-Achse: Geschlecht

5.2.4 Volumendifferenz und prozentuales Volumen

Der nachfolgende Abschnitt soll die beiden Variablen für den Volumenzuwachs näher erläutern:

- vol_delta
- vol_del_proz.

Im ersten Histogramm (Abbildung 14) wird die Volumendifferenz (Vol5 – Vol1), also der Volumenzuwachs (vol_delta) nach Häufigkeiten aufgeschlüsselt. Hierbei zeigt sich deutlich, dass

die meisten Volumenzuwächse im Bereich von 0 bis 25 cm³ liegen. Der Mittelwert des Volumenzuwachses liegt bei 38,1 bei einer Standardabweichung von 54,21.

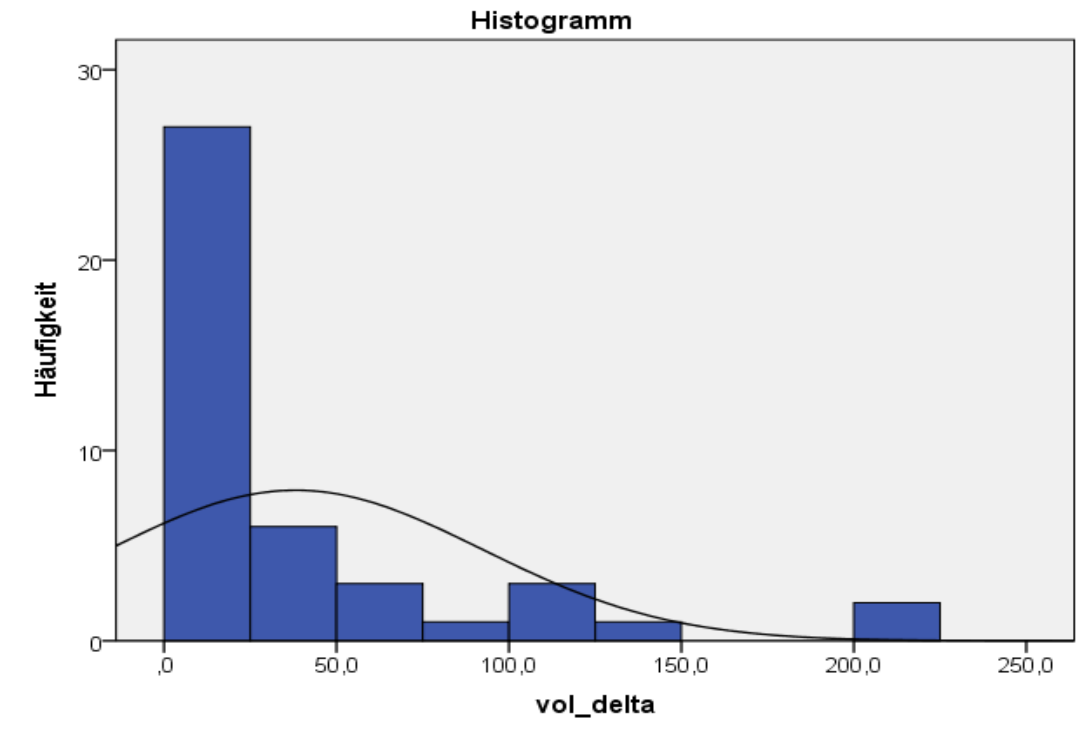


Abbildung 14: Volumenzuwachs nach Häufigkeit für Gesamtstichprobe
 x-Achse: vol-delta in cm³; y-Achse: Häufigkeiten

Stellt man diesem Histogramm (vol_delta; Abbildung 14: Volumenzuwachs nach Häufigkeit für Gesamtstichprobe) das nachstehende Histogramm (Abbildung 15) für den prozentualen Volumenzuwachs (vol_del_proz) gegenüber, zeigt sich, dass der Hauptanteil des prozentualen Volumenzuwachses zwischen 0 und 500 Prozent liegt.

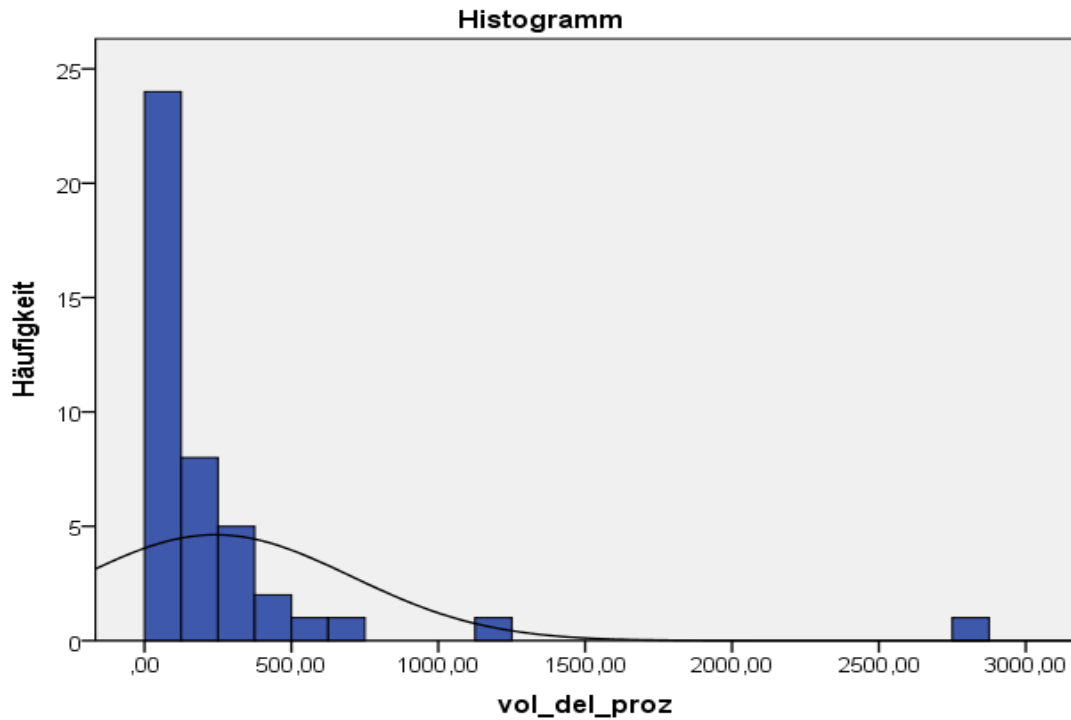


Abbildung 15: Prozentualer Volumenzuwachs nach Häufigkeit für Gesamtstichprobe
 x-Achse: Prozentuale Angabe des Volumenwachstums; y-Achse: Häufigkeit

5.2.5 G1 & G2: Deskription der klassierten Volumina

Die deskriptiven Details sind in der nachfolgenden Tabelle 4 für die Teilstichproben G1 und G2 aufgeführt, wobei G1 die Gruppe mit dem initial kleinen Schädigungsvolumen bezeichnet und G2 die Gruppe mit dem anfänglich großen Läsionsareal.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für G1 & G2

| G1 | | Vol1 in cm³ | Vol5 in cm³ |
|--------------------|----|-------------------------------|-------------------------------|
| Median | | 5,7 | 11,7 |
| Standardabweichung | | 4,1 | 48,4 |
| Minimum | | 0,2 | 1,2 |
| Maximum | | 12,4 | 230,3 |
| Schiefe | | 0,1 | 4,1 |
| Perzentile | 25 | 2,1 | 6,5 |
| | 50 | 5,7 | 11,6 |
| | 75 | 10,7 | 27,2 |
| G2 | | Vol1 in cm³ | Vol5 in cm³ |
| Median | | 25,2 | 59,1 |
| Standardabweichung | | 41,1 | 82,3 |
| Minimum | | 12,7 | 22,1 |
| Maximum | | 158,0 | 281,9 |
| Schiefe | | 1,4 | 0,9 |
| Perzentile | 25 | 19,0 | 38,1 |
| | 50 | 25,2 | 59,1 |
| | 75 | 70,6 | 181,2 |

Die eben aufgeführten Daten präsentieren sich als gruppierter Boxplot in der Abbildung 16. Die Volumina 1 und 5 werden in Kubikzentimetern für die beiden Teilgruppen G1 und G2 einander gegenübergestellt. Die y-Achse zeigt hierbei das Volumen in Kubikzentimetern an. Die x-Achse gibt jeweils G1 und G2 gruppiert an. Der blaue Boxplot steht für das Volumen am ersten Tag und der grüne Boxplot zeigt für das Volumen am fünften Tag.

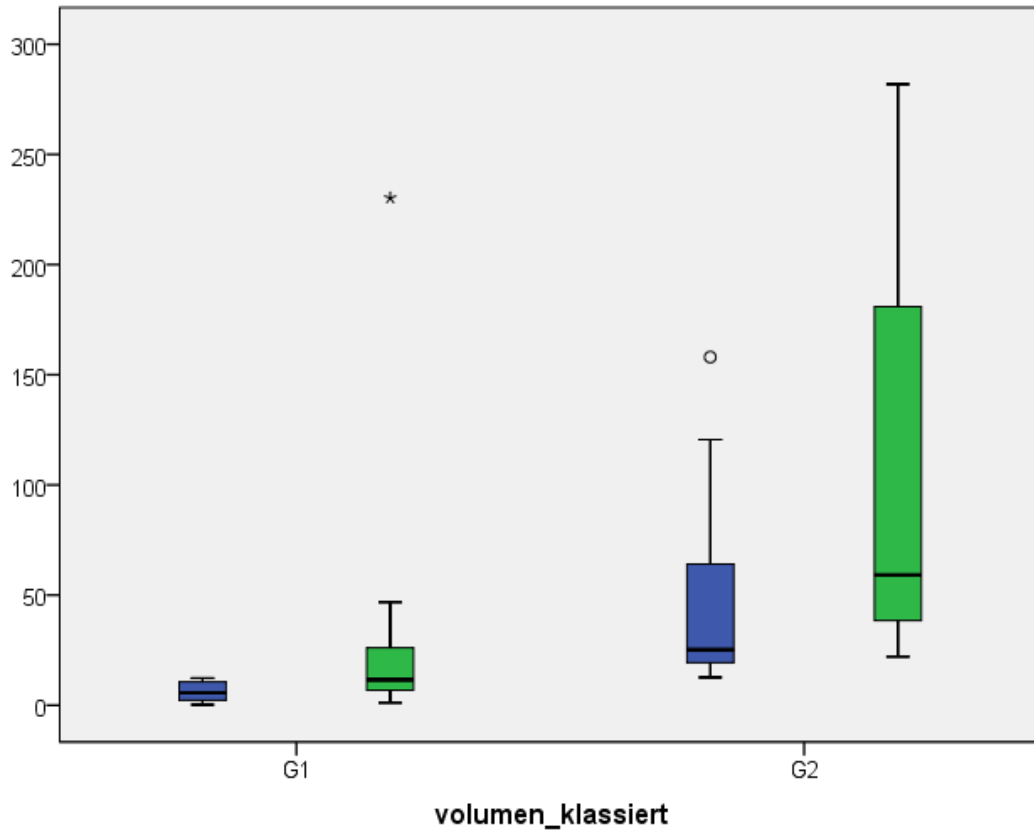


Abbildung 16: Nach Teilstichproben klassierte Volumina 1 und 5
 (blau = Vol1; grün = Vol5)
 x-Achse: Gruppen/Untersuchungszeitpunkt, y-Achse: Volumen in cm³

Für die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Teilgruppen G1 und G2 ergibt sich im Hinblick auf die Häufigkeit folgendes Bild: Die Stichprobe mit dem anfänglich kleinen Schädigungsvolumen (G1) weist demnach eine größere Anzahl an männlichen Patienten (57 %) auf als die weibliche Vergleichsgruppe (42,9 %). Gleich verteilt sind die Geschlechter in G2. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt für die beiden Teilgruppen getrennt die deskriptive Statistik für die Volumina in der Erstuntersuchung (Vol1) und der Kontrolluntersuchung (Vol5). Hierbei wurden die Daten nach Geschlechtern getrennt aufgeschlüsselt.

Tabelle 5: Vol1 & Vol5 für G1 & G2 nach Geschlecht

| Statistik für G1 | | Statistik für G2 | | | |
|----------------------------|---------------------|------------------|--------|--------|--------|
| Zeitpunkt | | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| Vol1 in cm ³ | Mittelwert | 6,8 | 6,8 | 49,8 | 44,1 |
| | Median | 6,4 | 4,9 | 24,2 | 26,3 |
| | Standardabweichung | 4,0 | 4,4 | 44,9 | 38,7 |
| | Minimum | 0,22 | 1,4 | 14,4 | 12,7 |
| | Maximum | 12,4 | 12,4 | 158,0 | 120,5 |
| | Spannweite | 12,1 | 10,9 | 143,6 | 107,9 |
| | Schiefe | -0,1 | 0,2 | 1,7 | 1,2 |
| | Interquartilbereich | 7,5 | 8,9 | 40,4 | 74,3 |
| Statistik für G1 | | Statistik für G2 | | | |
| Zeitpunkt | | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| Vol5 in cm ³ | Mittelwert | 34,5 | 15,7 | 120,4 | 83,9 |
| | Median | 11,4 | 18,2 | 99,4 | 45,5 |
| | Standardabweichung | 63,2 | 11,8 | 92,0 | 70,8 |
| | Minimum | 1,2 | 1,8 | 22,1 | 23,6 |
| | Maximum | 230,3 | 37,1 | 281,9 | 210,6 |
| | Spannweite | 229,1 | 35,4 | 259,8 | 187,5 |
| | Schiefe | 3,2 | 0,5 | 0,8 | 1,1 |
| | Interquartilbereich | 24,1 | 18,5 | 198,1 | 144,1 |

5.3 Klassiertes Volumen (G1 & G2)

5.3.1 G1 & G2: Volumendifferenz und prozentuales Volumen

Wie bereits im Methodenteil erläutert, verwendet die vorliegende Arbeit sowohl die Volumendifferenz (vol_delta) als auch zur besseren Interpretierbarkeit den prozentualen Volumenzuwachs (vol_del_proz). Beide sind in dem nachfolgenden Boxplot (Abbildung 17) für die Teilstichgruppen dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass Patienten mit einem initial kleinen Schädigungsvolumen (G1) einen prozentual höheren Volumenzuwachs aufweisen als die Stichprobe mit dem anfänglich großen Läsionsareal (G2).

Für die Volumendifferenz (vol_delta) hingegen zeigt sich entsprechend ein inverser Verlauf: Der reine Volumenzuwachs für die Stichprobe mit dem anfänglich großen Läsionsvolumen ist größer als für Stichprobe mit dem initial kleinen Schädigungsvolumen. Eine kleine Läsion kann demnach prozentual stärker anwachsen als eine große Läsion, ohne dabei jedoch die Größendifferenz zu erreichen, welche die große Anfangsläsion nach sich zieht. Deswegen bietet sich die Darstellung als prozentuales Wachstum an. Die y-Achse gibt das Volumen in Kubikzentimetern an.

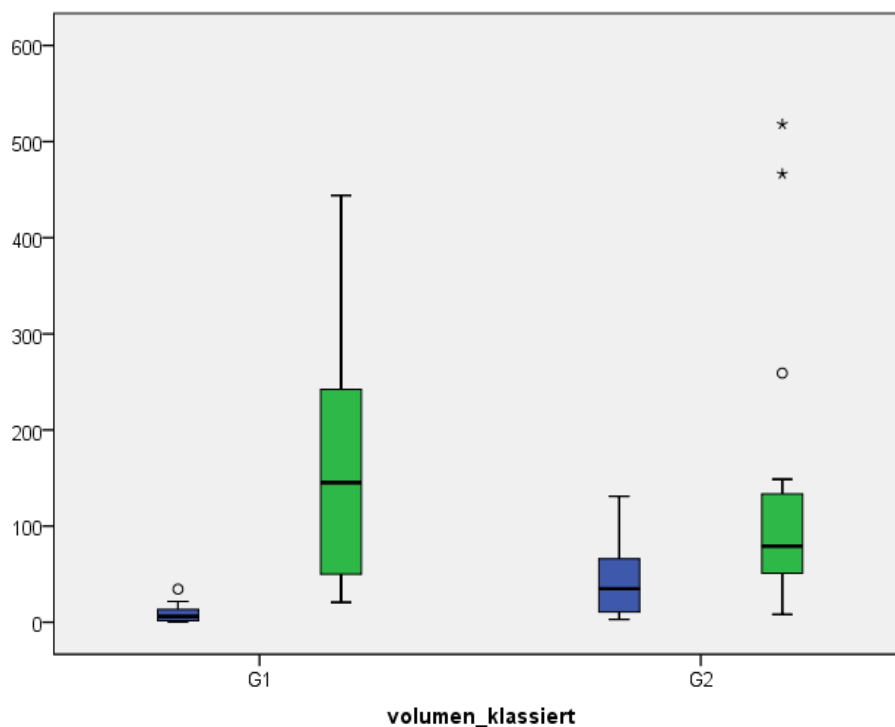


Abbildung 17: klassierte Volumenzunahme
 (Boxplot blau = vol_delta; Boxplot grün = vol_del_proz),
 y-Achse: Volumenzuwachs in cm³, x-Achse: Gruppeneinteilung

5.3.2 G1 & G2: Testung der prozentualen Volumenentwicklung

Um zu untersuchen, inwieweit die Hypothese zutrifft, dass sich die beiden Teilgruppen G1 und G2 in ihrer prozentualen Volumenentwicklung signifikant unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Entsprechend den Ergebnissen unterscheiden sich die beiden Teilgruppen nicht signifikant in ihrer Volumenentwicklung ($p=0,152$). Jedoch zeigt die Rangübersicht die Tendenz an, dass bei Patienten mit einem kleineren Anfangsvolumen der prozentuale Volumenzuwachs größer ist als bei Patienten mit größerem Anfangsvolumen.

5.3.3 G1 & G2: Geschlechterverteilung bei prozentualer Volumenentwicklung

Die nach anfänglicher Läsionsgröße klassierte Volumenentwicklung für die Geschlechter ergibt, dass die Männer eine größere prozentuale Volumenzunahme aufweisen als die Frauen, und zwar sowohl in G1 (blau) als auch in G2 (grün). Besonders imponiert die deutliche prozentuale Volumenzunahme bei den Männern mit dem anfänglich kleinen Schädigungsvolumen (G1) (Abbildung 18). Die y-Achse gibt jeweils die Prozent der Volumendifferenz an.

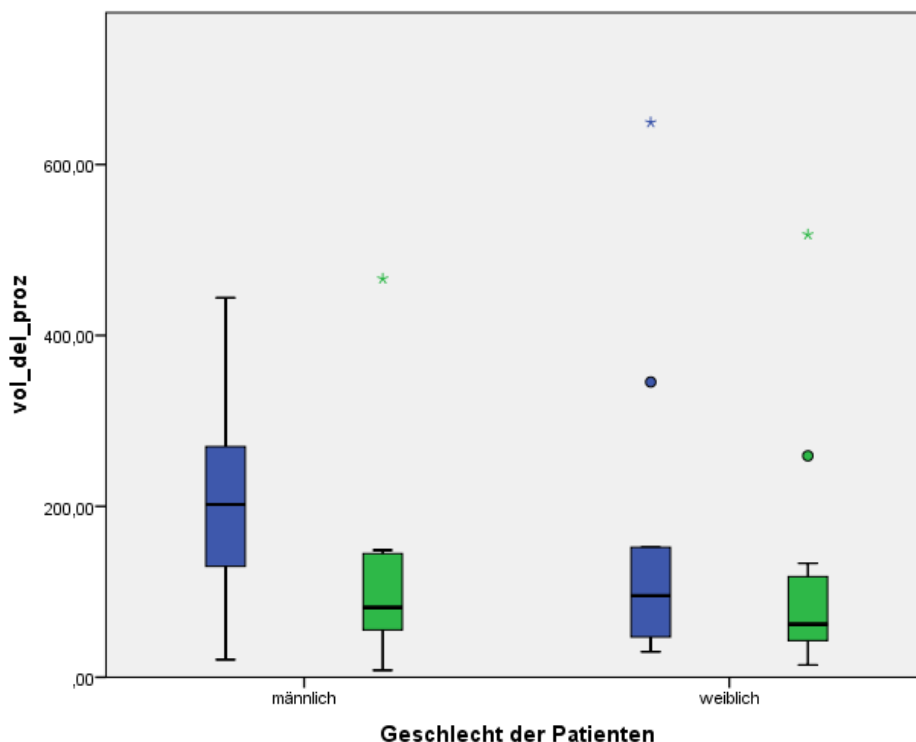


Abbildung 18: Prozentuale Volumenentwicklung nach Geschlecht (x-Achse)(G1 = blau; G2 = grün), y-Achse: % der Volumendifferenz

Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass sich – entgegen dem graphischen Eindruck – die prozentuale Volumenentwicklung bei den Geschlechtern in den Teilgruppen nicht signifikant unterscheidet (Männer: $z=-1,477$; $p=0,151$; Frauen: $z=-0,570$; $p=0,603$).

5.4 Volumen für die gesamte Stichprobe

5.4.1 *Testung: Korrelation der Volumina*

In einem ersten Schritt werden zunächst Zusammenhänge mit Hilfe der Spearman-Rank-Korrelation untersucht. Es wird analysiert, inwieweit eine Beziehung zwischen den Volumina am Tag der Einlieferung (vol1) und dem Volumenzuwachs (vol_delta) besteht. Dem hoch signifikanten Zusammenhang ist zu entnehmen, dass der Volumenzuwachs (vol_delta) in Zusammenhang mit dem anfänglichen Volumen (Vol1) steht ($\rho=0,632$; $p=0,000$). Das bedeutet, dass bei einem Patienten mit einem initial kleinen Schädigungsvolumen der Volumenzuwachs ebenfalls gering ist. Invers gilt, dass sich die bereits anfänglich großen Läsionsareale deutlich im zeitlichen Verlauf ausdehnen.

5.4.2 *Testung: Prozentuale Volumenzuwächse nach Geschlecht*

Vermutet wurde eine unterschiedliche Volumenentwicklung je nach Geschlecht. Um dies zu überprüfen, wurde ein nicht-parametrisches Testverfahren eingesetzt: der Mann-Whitney-U-Test, der die Medianunterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die prozentuale Volumenveränderung testet. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied; die Verteilung der prozentualen Volumenentwicklung bei beiden Geschlechtern ist gleich ($z=-0,852$; $p=0,113$).

5.4.3 *Testung: Korrelation von prozentualem Volumenzuwachs und Alter*

Es wurde vermutet, dass es bei älteren Patienten zu einer größeren Ausdehnung des Läsionsareals auf Grund der erhöhten Vulnerabilität des Hirnparenchyms gegenüber Schädigungen kommt. Der Spearman-Rang-Korrelations-Koeffizient wird genutzt, um zu untersuchen, inwiefern ein linearer Zusammenhang zwischen der Volumenentwicklung und dem Alter besteht ($\rho=-0,291$; $p=0,058$). Die vorliegende Untersuchung kann bei fehlender

Signifikanz keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Volumenentwicklung aufzeigen.

5.4.4 Multikollinearitätsprüfung

Vor der Regressionsanalyse wird zunächst eine Überprüfung auf Multikollinearität durchgeführt. Allerdings ist auf Grund der Unterschiedlichkeit der Kovariablen eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine Korrelation der unabhängigen Variablen im Regressionsmodell theoretisch nicht zu befürchten, dennoch wird die Analyse aus Gründen der Vollständigkeit durchgeführt.

Die Multikollinearitätsprüfung ergibt bei hohen Toleranzwerten nahe eins eine nur geringe Multikollinearität. Bei Toleranzwerten über 0,5 bestehen keine Bedenken hinsichtlich zu stark ausgeprägter Multikollinearität. Die in der Tabelle 6 aufgeführten Toleranzwerte deuten darauf hin, dass keine Multikollinearität zwischen den unabhängigen Variablen vorliegt.

Tabelle 6: Multikollinearitätsprüfung

| Prädiktoren | Toleranz | Varianzinflationsfaktor |
|-------------------------------------|----------|-------------------------|
| Männer | | |
| Alter (in vollendeten Lebensjahren) | 0,968 | 1,033 |
| NIHSS | 1,00 | 1,00 |
| Frauen | | |
| Alter (in vollendeten Lebensjahren) | 0,968 | 1,033 |
| NIHSS | 1,00 | 1,00 |

5.4.5 Testung: Regressionsanalyse und Faktorenbestimmung

Über eine lineare Regressionsanalyse soll des Weiteren untersucht werden, ob sich ein Faktor ermitteln lässt, der Schätzungen über das Volumenwachstum zulässt. Zur Berechnung wird das Alter nach Dekaden aufgeschlüsselt. Das prozentuale Volumen wird bei fehlender Normalverteilung zur Durchführung der Regressionsanalyse zunächst logarithmiert. Durch die Verwendung des Logarithmus entsteht eine Normalverteilung (keine Signifikanz im Shapiro-Wilks Test), welche die Voraussetzung für die Anwendung einer linearen Regression ist. Danach erfolgt die Regressionsanalyse, nach Geschlechtern getrennt. Benötigt wird die Regression zur Bestimmung der Regressionskoeffizienten und der Regressionskonstante für

die nachfolgenden Berechnungen. Aus dem Regressionskoeffizienten und der Konstanten kann, nach Geschlechtern getrennt, der regressionsbasierte Anstieg in Prozent für die Altersdekaden bestimmt werden. Ein Faktor von 1 entspricht einem gleichbleibenden Volumen, wohingegen ein Faktor von 2 eine Verdoppelung des Läsionsareals anzeigt. Die errechneten Faktoren sind jedoch als unsicher zu betrachten, da die Regressionskoeffizienten unsicher sind.

Güte des Modells:

Die Überprüfung der Modellgüte der Regressionsanalyse erfolgt mittels R^2 . Hier ergibt sich für die Männer eine Varianzaufklärung von $R^2=0,13$. Das heißt, dass 13 Prozent der Varianz der Kriteriumsvariablen *Volumenentwicklung* für die männliche Stichprobe durch den Faktor *Alter* aufgeklärt sind. 87 Prozent der Varianz sind demnach durch das Modell nicht erklärt. Für die Frauen zeigt sich das korrigierte $R^2=-0,046$ negativ, was auf eine besonders schlechte Varianzaufklärung hindeutet und zeigt, dass es bei den Frauen keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Volumenwachstum in der vorliegenden Stichprobe gibt.

Faktorenbestimmung:

Hierbei zeigt sich, dass jüngere Männer von etwa 50 Jahren einen besonders großen Anstieg um den Faktor 3,1 aufweisen. Das Schädigungsvolumen vergrößert sich bei den Männern je nach Alter um den Faktor 1,7 bis 3,1.

Bei den Frauen divergiert der Wachstumsfaktor deutlich weniger stark und liegt im Mittel bei 1,8. Jüngere und ältere Frauen weisen vergleichbare Wachstumsfaktoren auf.

Die nachstehende Tabelle 7 zeigt den prozentualen Anstieg des logarithmierten Volumens getrennt nach Männern und Frauen.

Tabelle 7: Lineare Regression mit Faktorberechnung (Quelle: eigene Darstellung)

| Geschlecht | Gruppiertes Alter | Konstante | Regressionskoeffizienten | vorhergesagte regressions-basierte Anstiege in Prozent | Faktor |
|-------------------|--------------------------|------------------|---------------------------------|---|---------------|
| Männer | | | | | |
| | 50-60 | 2,03 | -0,134 | 211,3% | 3,1 |
| | 60-70 | 2,03 | -0,134 | 155,2% | 2,6 |
| | 70-80 | 2,03 | -0,134 | 113,9% | 2,1 |
| | 80-85 | 2,03 | -0,134 | 83,7% | 1,84 |
| | 85-90 | 2,03 | -0,134 | 71,8% | 1,72 |
| Frauen | | | | | |
| | 50-60 | 1,911 | 0,043 | 65,5% | 1,7 |
| | 60-70 | 1,911 | 0,043 | 72,3% | 1,7 |
| | 70-80 | 1,911 | 0,043 | 79,9% | 1,8 |
| | 80-85 | 1,911 | 0,043 | 88,2% | 1,9 |
| | 85-90 | 1,911 | 0,043 | 92,7% | 1,9 |

Der Beitrag des Faktors *Alter* in der Regressionsanalyse, getrennt nach Geschlechtern, zur Vorhersage der prozentualen Volumenentwicklung ist nicht signifikant. Er weist jedoch bei den Männern auf einen statistischen Trend hin (Männer: $\beta=-0,4$; $p=0,059$; Frauen: $\beta=0,1$; $p=0,695$).

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es ergeben sich folgende Resultate:

Fragestellung 1: Sind Infarktwachstum und Ödementwicklung mittels *iPlan*® zu differenzieren?

Die Software *iPlan*® *Cranial planning* wurde für die Volumetrie verwendet. Bereits das Einzeichnen des Infarktvolumens nahm bei großen Infarkten bei geübtem Zeichner bis zu 90 Minuten pro Untersuchung in Anspruch, wobei jeweils zwei Durchgänge für die beiden Untersuchungszeitpunkte erforderlich waren. Damit ist die Software *iPlan*® *Cranial planning* nicht für die Untersuchung der gesamten Studie1000+ mit 1472 Patienten geeignet, da das Verfahren zu zeitaufwendig ist. Ferner bot die Softwareversion, welche an der Charité 2012 zur Verfügung stand, leider nicht die Möglichkeit, den Ödemanteil aus dem Infarktvolumen herauszurechnen. Unterschiedliche Ansätze, dies technisch zu realisieren, scheiterten. Die erste Fragestellung muss somit verneint werden. Außerdem ist ein akkurates Einzeichnen nicht abschließend sicherzustellen, sondern es ist von einer hohen Intrarater-Variabilität auszugehen.

Fragestellung 2-4: Hinsichtlich der drei Fragestellungen in Bezug auf das Volumen lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen:

- Die meisten Volumenzuwächse liegen im Bereich von 0-25cm³.
- Die Volumina der beiden Messzeitpunkte korrelieren hoch signifikant miteinander ($\rho=0,825$; $p<0,000$). Das bedeutet, dass Patienten, die anfänglich ein kleines Schädigungsvolumen aufweisen (G1), im Verlauf einen geringeren Volumenzuwachs zeigen als Patienten, deren anfängliches Läsionsvolumen oberhalb des Medians lag (G2). Invers gilt, dass sich die bereits anfänglich großen Läsionsareale deutlich im zeitlichen Verlauf ausdehnen.
- Bei den Frauen divergierte der Wachstumsfaktor deutlich weniger stark und lag im Mittel bei 1,8. Jüngere und ältere Frauen weisen vergleichbare Wachstumsfaktoren auf.
- Im Mittel liegt der Wachstumsfaktor bei Männern beim Faktor 2,3.
- Jüngere Männer zwischen 50 und 60 Jahren weisen einen besonders großen Anstieg des Infarktwachstums um den Faktor 3,11 auf.

- Lediglich 13 Prozent der Varianz der *Volumenentwicklung* für die männliche Stichprobe kann durch den Faktor *Alter* aufgeklärt werden.
- Der Faktor *Alter*, getrennt nach Geschlechtern, ist zur Vorhersage der prozentualen Volumenentwicklung nicht signifikant. Er weist jedoch bei den Männern auf einen statistischen Trend hin (Männer: $\beta=-0,4$; $p=0,059$; Frauen: $\beta=0,1$; $p=0,695$)
- Die Ergebnisse der beiden Teilgruppen (G1 & G2) unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer prozentualen Volumenentwicklung. Doch zeigt die Rangübersicht die Tendenz auf, dass bei Patienten mit einem kleineren Anfangsvolumen der prozentuale Volumenzuwachs größer ist als bei Patienten mit größerem Anfangsvolumen.

Fragestellung 5: Wirken sich das Alter, das Geschlecht und der initiale klinische Schweregrad (NIHSS) auf die Volumenentwicklung aus?

- Die Verteilung der prozentualen Volumenentwicklung unterscheidet sich bei den Geschlechtern nicht signifikant ($z=-0,852$; $p=0,113$).
- Männer weisen zwar tendenziell eine größere prozentuale Volumenzunahme als Frauen auf; dennoch besteht kein signifikanter Unterschied.
- Die prozentuale Volumenentwicklung der beiden Teilgruppen (G1 und G2) – getrennt nach Geschlechtern – weist keine signifikanten Unterschiede auf ($p>0,05$).
- Zwischen den Geschlechtern besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter ($z=-2,29$; $p=0,02$).
- Die vorliegende Untersuchung konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und der Volumenentwicklung aufzeigen ($\rho=-0,291$; $p=0,074$).

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels Volumetrie von magnetresonanztomographischen Aufnahmen prospektiv Aussagen über den volumetrischen Verlauf eines ischämischen Schlaganfalls zu generieren und mögliche Determinanten für das Volumenwachstum herauszufiltern. Es wurde hierbei auf diffusionsgewichtete Bilder (DWI) sowie FLAIR-Aufnahmen der Magnetresonanztomographie zurückgegriffen. Die DWI sollte Aussagen hinsichtlich des anfänglichen Schädigungsvolumens zulassen und die FLAIR für die Verlaufsbildgebung genutzt werden. Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Aussage bezüglich einer Differenzierung der Läsionsvolumenzunahme durch Gewebeverlust von der Volumenzunahme durch das Ödem möglich ist.

6.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Datenlage

Der nachfolgende Abschnitt soll die erhaltenden Ergebnisse in einen Kontext mit ähnlichen Untersuchungen setzen.

6.2.1 Diskussion des Infarktvolumens und dessen Wachstums

Die hier aufgezeigte Korrelation zwischen den anfänglichen Volumina und dem Volumenzuwachs (vol_delta) in der Folgeuntersuchung ist vergleichbar mit anderen Studien für einen äquivalenten Zeitraum. Diese weiteren Untersuchungen werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

Das Infarktvolumen kann als ein Parameter zum Vorhersagen des klinischen Outcomes nach ischämischen Schlaganfällen gewertet werden (40).

Wittsack et al. fanden heraus, dass die DWI das Größenwachstum nach ischämischem Schlaganfall gegenüber einer Folgeuntersuchung nach acht Tagen mittels T2-gewichteter Bildgebung gut voraussagt, wenn Patienten (n=50) bereits länger als vier Stunden nach Symptombeginn die MRT-Untersuchung erhalten (41). Damit zeigten Wittsack et al. bereits 2002 die Relevanz der DWI zur Beurteilung des ischämischen Schlaganfalls und die Möglichkeit, auf ihrer Basis Aussagen hinsichtlich des Volumenverlaufs zu tätigen. Die vorliegende Arbeit nutzt ebenfalls die DWI zur Beurteilung des Läsionsvolumens und beruft sich damit auf ein als etabliert angesehenes Verfahren.

Ritzl et al. führten eine Studie zur Volumenausdehnung durch, welche sowohl das akute Volumen als auch die chronische Volumenausdehnung bei zwölf Patienten betrachtete. Hier wurde die Erstuntersuchung mittels DWI und PI vorgenommen, die Folgeuntersuchungen mittels T2-gewichteten Bildern und der FLAIR. Es erfolgten Verlaufskontrollen nach acht Tagen und nach vier Monaten. Vergleichbar zu den vorliegenden Ergebnissen konnten auch Ritzl et al. eine Volumenzunahme von der Erstuntersuchung hin zur Läsionsgröße am achten Tag aufzeigen. Die Volumengröße der Folgeuntersuchung zeigte sich in beiden Aufnahmesequenzen (T2-Gewichtung und FLAIR) identisch; nach vier Monaten zeigte sich jedoch eine Volumenreduktion gegenüber der anfänglichen Bildgebung. Dieser Größenverlust ging mit einer Ventrikel- und Sulci-vergrößerung einher. Ritzl et al. schlussfolgern, dass ihre Ergebnisse die gute Vorhersagekraft der DWI für akute Schlaganfallläsionen belegen und sich die Volumenentwicklung des chronischen Stadiums aus den Bildern der DWI ableiten lässt (42). Die von Ritzl herausgearbeitete Volumenzunahme über einen Zeitraum von acht Tagen in der DWI und der FLAIR ist vergleichbar mit den hier vorliegenden Daten, die ebenfalls einen Volumenzuwachs in der DWI und FLAIR aufzeigen und darüber hinaus ein lineares Wachstum identifizieren können.

Eine ähnliche Untersuchung wie Ritzl unternahm auch die Arbeitsgruppe Gaudinski et al., welche retrospektiv an 18 Patienten eine Volumenentwicklung zwischen dem fünften, dem dreißigsten und dem neunzigsten Tag nach Ereigniseintritt aufzeigen konnten. Die Volumenentwicklung wies am dreißigsten Tag ihren Höhepunkt auf. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte einen Altersdurchschnitt von 65,8 Jahren, also einen geringeren als die hier untersuchte Stichprobe. Auch Gaudinskis Arbeitsgruppe konnte eine starke Korrelation zwischen den Volumina am fünften und am dreißigsten Tag ausmachen (43). Die Volumina-Bestimmung von Gaudinski erfolgte nicht genau wie in der hier getätigten Untersuchung, bei der die Volumina mittels Bildfusion verarbeitet wurden, sondern einzeln für die DWI und die FLAIR. Ferner erfolgte keine Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht (43). In der Studie von Gaudinski betrug das durchschnittliche Volumen in der Erstuntersuchung 19,3 ml gegenüber 12,66 cm³ in der vorliegenden Analyse (SD=35,69). Das durchschnittliche Volumen am fünften Tag betrug 34,3 ml und lag damit in einem ähnlichen Rahmen wie das durchschnittliche Volumen, das in der vorliegenden Untersuchung ermittelt wurde (36,87 cm³; SD=77,25).

Eine Verbindung zwischen dem Infarktprogress und dem initialen Schädigungsvolumen konnten auch Kalowska et al. aufzeigen. In dieser Studie ließ sich das Risiko der Infarktprogression bei Patienten mit lakunären Infarkten auf das initiale Läsionsvolumen zurückführen. Für Patienten (n=41) mit einem Territorialinfarkt hingegen zeigten Kalowska et al. auf, dass die Verwendung einer klinischen Skala (Skandinavian Stroke Scale) einen besseren Prädiktor darstellt (44). Unter Verwendung einer klinischen Skala (NIHSS) in der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Befund bei der Eingangsuntersuchung und der Volumenentwicklung. Auch wies die hier vorliegende Stichprobe nicht ausschließlich lakunäre Infarkte auf, sondern inkludierte Patienten mit Mediainfarkten ebenso wie Patienten mit Posteriorinfarkten.

6.2.2 Diskussion des Einflusses der Variablen Geschlecht, Alter und NIHSS

Die Abhängigkeit des Läsionswachstums vom Geschlecht, wie in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt, unterliegt möglicherweise einem Einfluss des Alters, da die Patientinnen im Durchschnitt älter waren als die männlichen Patienten. Die Ergebnisse zeigen einen besonders großen Anstieg des Volumenwachstums bei jüngeren Männern. Die Varianz der Volumenentwicklung bei Männern kann zu 13 Prozent durch den Faktor Alter aufgeklärt werden; er ist jedoch nicht signifikant.

In der untersuchten Stichprobe bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters von Männern und Frauen. Frauen waren signifikant älter als Männer. Dies entspricht auch der aktuellen Datenlage, die auf Grund der höheren Lebenserwartung von Frauen und der Altersabhängigkeit des Schlaganfalls eine höhere Inzidenz von Schlaganfällen bei Frauen aufzeigt als bei Männern. Zusätzlich weisen Frauen ein schlechteres klinisches Outcome mit höherer Pflegebedürftigkeit auf (45). Eine österreichische Stichprobe an n=13.831 Patienten zeigte, dass die Frauen im Durchschnitt sowohl älter waren als auch eine höhere NIHSS aufwiesen als die Männer (46).

Bei der bereits erwähnten Untersuchung von Gaudinski wiesen die Patienten einen niedrigeren NIHSS-Durchschnitt auf als in der vorliegenden Studie. So zeigten Gaudinski et al. die Volumenentwicklung an Patienten mit einer durchschnittlichen moderaten NIHSS von 11,5 Punkten. Die durchschnittliche NIHSS in der vorliegenden Arbeit betrug 15 Punkte und kennzeichnet einen schweren Schlaganfall. Obwohl Gaudinskis Stichprobe somit durchschnittlich einen niedrigeren NIHSS initial aufwies, zeigte sie jedoch größere Volumina

in der anfänglichen DWI-Aufnahme (43). Vermutlich handelt es sich hierbei um einen Zufallsbefund, da beide Stichproben sehr klein sind.

6.2.3 Diskussion der MRT-Sequenzen

Die hohe Sensitivität und Spezifität der DWI für eine zerebrale Ischämie bildet die Basis, auf derer die Volumetrie anhand der DWI-Sequenzen für die Erstuntersuchung erfolgte. Es konnte bei 100 Prozent der Patienten in der Nachfolge-Untersuchung eine Demarkierung in der FLAIR aufgezeigt werden. Dies entspricht der aktuellen Diskussionslage, welche die DWI als gutes Diagnostikinstrument bei einem akuten Schlaganfall einordnet.

Eine Kombination von DWI und FLAIR lässt Aussagen über den Zeitpunkt der initialen Schädigung zu, wobei die DWI sensitiver für die Existenz eines Infarktes ist und die FLAIR differenziertere Aussagen über den Zeitpunkt zulässt (47). Daher wurde für die vorliegende Studie die Volumetrie zunächst an der DWI durchgeführt und die Verlaufsvolumetrie an der FLAIR.

6.2.4 Diskussion des Hirnödems

Infarktwachstum und Hirnödem tragen beide zur Läsionsausdehnung bei (48), auch wenn die Schwellung nicht zwangsläufig in einer Infarzierung übergeht (49). Die Hirnschwellung wird durch den Wassereinstrom ins Hirngewebe (vasogenes Ödem) bedingt, was sich gut in der FLAIR darstellen lässt (12). Daher war die Intention, anhand der FLAIR Bilder Aussagen bezüglich Infarktwachstum in Folge von zusätzlich absterbenden Zellen versus Schwellung durch das eintretende vasogene Ödem zu tätigen. Battey et al. konnten feststellen, dass das Volumen der Schwellung mit einem schlechteren Outcome im klinischen Verlauf assoziiert ist (48).

Inwiefern die Volumenprogression im Rahmen des vasogenen Ödems allerdings bedingt ist, konnte auf Grund der Limitationen der Software-Einstellung in dieser Arbeit nicht aufgezeigt werden. Es besteht daher die Möglichkeit, dass es zu einer Überschätzung des Infarktwachstums gekommen ist, da das finale Läsionsvolumens Veränderungen durch das sich ausbildende Gewebeödem unterliegt. Insofern ist die hier bestimmte Volumenentwicklung kritisch zu betrachten, da ihr keine Aussagen über den ausschließlichen Gewebeverlust gelingen, sondern das vasogene Ödem mit erfasst wurde.

Das zytotoxische Ödem wird über die DWI dargestellt, bzw. bildet ihre physikalische Grundlage (12). Es bringt keine Volumenzunahme mit sich, da es sich hierbei lediglich um eine Verschiebung von Flüssigkeit von extrazellulär nach intrazellulär handelt und ist daher für die Fragestellung hinsichtlich der Differenzierung von Gewebeverlust und Schwellung zu vernachlässigen. Für die Verlaufsbildgebung wurde die FLAIR ausgewählt, da nach einigen Tagen das Signal in der DWI ein Mischbild aus Diffusionseinschränkung und T2-shine trough bei vasogenen Ödem bildet.

Hirnschwellung als ein unabhängiger Prädiktor für negatives klinisches Outcome konnte Battey et al. aufzeigen, wobei sie eine Schwellung des Hirngewebes bei einem Volumen von ≥ 11 ml als Grenze für ein schlechtes klinisches Outcome identifizieren (48).

6.2.5 Diskussion der Software

Die Software *iPlan® Cranial planning* wurde für die Volumetrie verwendet. Wie bereits in der Literatur beschrieben bestätigte sich, dass manuelle Verfahren zur Segmentierung zeitaufwendig sind (50) und sich nicht für den Einsatz in der Masse anbieten. Das Einzeichnen des Infarkt volumens nimmt je nach Größe des Infarktes bis zu 60 Minuten pro Untersuchung in Anspruch und ist somit auf Grund von Kosten und Zeitintensität nicht für große Stichproben realisierbar. Die Genauigkeit der Volumenbestimmungen ist auf Grund von Intrarater- und Interrater-Variabilität als kritisch zu betrachten (s.u.). Eine Automatisierung erscheint wünschenswert, ist derzeit jedoch für die verwendete Software nicht realisierbar.

6.3 Limitationen und Methodenkritik

6.3.1 Limitationen

Wesentlich limitierend im Blick auf die Aussagekraft der Studie wirkt sich die kleine Stichprobe von insgesamt $n=43$ Patienten aus. Insbesondere betroffen ist hiervon die Bestimmung des Wachstumsmultiplikators.

Zu diskutieren ist des Weiteren, inwiefern die Stichprobe repräsentativ für die Population ist. Die Stichprobe ist hinsichtlich der Merkmale Alter und Geschlecht als repräsentativ einzuschätzen. So ergab die 2013 publizierte Untersuchung „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) des Robert Koch-Instituts, dass die Prävalenz des

ischämischen Schlaganfalls zwischen dem 70. und dem 79. Lebensjahr stark ansteigt (7). In der vorliegenden Studie betrug das Durchschnittsalter 71,7 Jahre und liegt somit im typischen Altersabschnitt für das Vorkommen einer zerebralen Ischämie.

Wie Lembke et al. aufzeigen konnten, ist die Bildfusion eine etablierte Technik für Bilder des Neurokraniums (51). Inwiefern die Bildfusion in der vorliegenden Untersuchung hilfreich gewesen wäre, bleibt unklar, scheinen doch durch sie keine zusätzlichen Informationen generiert zu werden. Es ist zu vermuten, dass vergleichbare Volumina sich auch ohne Bildfusion hätten bestimmen lassen.

6.3.2 Methodenkritik

Eine mögliche Fehlerquelle ist das Fehlen eines zweiten Untersuchers bei der Volumetrie. Die Intrarater-Variabilität ist nur schwierig auszuschalten. Bisherige Ansätze, diese Fehlerquelle mittels automatisierter maschineller Prozesse zu unterbinden, zeigten, dass gegenwärtige Software-Programme zu einer Überschätzung des Perfusionsdefizites in der MRT führen können (52).

Hinsichtlich von Interrater-Differenzen bei Volumetriem konnte Ay aufzeigen, dass es zwischen mehreren Radiologen Differenzen bei der Bestimmung der Größe eines ischämischen Schlaganfalls gibt, sowohl in Abhängigkeit von der Art der Bildgebung als auch vom Läsionsvolumen (26).

Die FLAIR dient gemäß Neumann am ehesten dazu, die Interrater-Variabilität im Vergleich zu T2-gewichteten Aufnahmen zu minimieren (53). Dies führte unter anderem in der vorliegenden Studie zur Auswahl der FLAIR als Verlaufskontrollsequenz.

Interpretationsfehler bei der DWI können durch subakute Infarkte auftreten und werden als shine-through Effekte bezeichnet (15). Nicht jedes hyperintense Signal in der DWI weist auf infarziertes Gewebe hin, sondern kann auch durch Thrombosen oder Hypoglykämien entstehen (17). Eine mögliche Fehlinterpretation sollte in der vorliegenden Studie durch die Zusammenschau der initialen Bildgebungsbefunde mit den Verlaufsuntersuchungen reduziert werden.

Der häufige Einsatz des NIHSS in klinischen Studien rechtfertigt seinen Einsatz in der vorliegenden Arbeit. Eine generelle Schwäche der NIHSS als Kriterium ist die Vernachlässigung der Aspekte der Lebensführung und der Lebensqualität. Darüber hinaus gilt als weitere Schwäche der NIHSS eine Betonung von Defiziten, ausgelöst durch linkshemisphärielle Läsionen (54). Dieser Bias der NIHSS wirkt sich jedoch nicht auf die vorliegende Arbeit aus, da nicht zwischen links- und rechtshemisphäriellen Infarkten unterschieden wurde. Da die vorliegende Arbeit die funktionellen Defizite der Patienten in Form der NIHSS abbildet, ist zu berücksichtigen, dass die NIHSS niedrig sein kann, obwohl bereits im Alltag deutliche Beeinträchtigungen wie beispielsweise Gang- oder Sprachstörungen bestehen (55). Eine Differenzierung hinsichtlich der Wichtigkeit bestimmter Funktionen für den Alltag wurde nicht unternommen, sondern lediglich der Gesamtscore der NIHSS verwendet.

6.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Radiologische Erkenntnisse über den volumetrischen Verlauf von ischämischen Schlaganfällen können helfen, therapeutische Optionen für Patienten zu ermöglichen oder Behandlungsstrategien zu adaptieren.

Abschließend lässt sich die manuelle Volumenbestimmung als nicht praktikabel für große Stichproben einstufen. Der zeitliche und personelle Aufwand erschweren die routinemäßige Anwendung. Die Verbesserung von Software-Programmen hin zur semiautomatischen Erfassung der Läsionsvolumina wird weiterführenden Untersuchungen an größeren Stichproben und somit eine bessere Übertragbarkeit auf die Population ermöglichen.

In nachfolgenden Versuchen könnten weitere mögliche Faktoren für den Verlauf der Infarzierung, wie beispielsweise Vorerkrankungen, eingenommene Medikamente sowie Geschlecht und Alter identifiziert werden, um Therapien zu individualisieren. Der Einfluss des Blutdrucks auf die Volumenentwicklung könnte ebenso untersucht werden wie die Veränderung der Volumenentwicklung des ischämischen Schlaganfalls durch bereits vorhandene Kollaterale. Da die Infarzierung der Penumbra vor allem von der individuellen Kollateralgefäßversorgung abhängig ist (2), bieten sich hier zusätzliche Forschungsansätze. Als ein ebenfalls relevanter Mediator für das Volumenwachstum hat sich bereits Glutamat

herauskristallisiert (56), so dass auch auf molekularer Ebene zukünftige Untersuchungen zum Verständnis der Volumenentwicklung beitragen können.

Eine Individualisierung der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls und eine Verbesserung der Nutzen-Risiko Abschätzung sollten durch läsionsbasierte Algorithmen erreicht werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahlhelm FJ, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schulte-Altendorneburg G, Faßbender K et al. Hirninfarkt. Radiologe 2006 [cited 2012 Jul 16]; 46(10):905–18.
2. Kloska S, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach J. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. Neuroradiology 2010; 52(3):189–201.
3. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Akt Neurol 2010; 37(07):333–40.
4. Diener H. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
5. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O et al. 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. The Lancet Neurology 2011 [cited 2012 Jul 16]; 10(11):978–86.
6. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. The Lancet 2008 [cited 2012 Jul 16]; 371(9624):1612–23.
7. Busch M, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56(5-6):656–60.
8. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. Lancet 2007; 369(9558):299–305.
9. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Neurological diseases: Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci 2003 [cited 2012 Jul 18]; 4(5):399–414.
10. Linn J. Atlas Klinische Neuroradiologie. Berlin: Springer; 2009.
11. Bardutzky J, Schwab S. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. Stroke 2007; 38(11):3084–94.
12. Balami JS, Chen R, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. The Lancet Neurology 2011 [cited 2012 Jul 16]; 10(4):357–71.

13. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 19(8):819–34.
14. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12(6):723–5.
15. Sartor K, Hähnel S, Kress B. *Gehirn*: Thieme; 2006. Available from: URL:<http://books.google.de/books?id=ohG78Q5MYU8C>.
16. Fiebach JB, Schlamann M, Schellinger PD. MR-Diffusion und -Perfusion beim Schlaganfall. *Radiologe* 2005 [cited 2012 Jul 16]; 45(5):412–9.
17. Campbell BC, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, Butcher KS et al. Visual Assessment of Perfusion-Diffusion Mismatch Is Inadequate to Select Patients for Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2010 [cited 2012 Jul 16]; 29(6):592–6.
18. Olivot J, Mlynash M, Thijs V, Kemp S, Lansberg M, Wechsler L et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke* 2008; 39(8):2257–63.
19. Ebinger M, Brunecker P, Jungehulsing G, Malzahn U, Kunze C, Endres M et al. Reliable perfusion maps in stroke MRI using arterial input functions derived from distal middle cerebral artery branches. *Stroke* 2010; 41(1):95–101.
20. Schellinger P, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina C, Neumann-Haefelin T et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38(10):2640–5.
21. Quick H. Aktuelle MR-Methoden in der Neuroradiologie:Grundlagen und Anwendung. In: Jansen O, editor. *NeuroRad 2011*: Georg Thieme Verlag; 2011 .
22. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(6):1061–6.
23. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J et al. 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* 2002; 33(9):2206–10.

-
24. Warach S, Kaufman D, Chiu D, Devlin T, Luby M, Rashid A et al. Effect of the Glycine Antagonist Gavestinel on cerebral infarcts in acute stroke patients, a randomized placebo-controlled trial: The GAIN MRI Substudy. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(1-2):106–11.
 25. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009 [cited 2012 Jul 16]; 65(6):724–32.
 26. Ay H, Arsava EM, Vangel M, Oner B, Zhu M, Wu O et al. Interexaminer Difference in Infarct Volume Measurements on MRI: A Source of Variance in Stroke Research. *Stroke* 2008 [cited 2012 Jul 16]; 39(4):1171–6.
 27. Olivot J, Mlynash M, Thijs V, Purushotham A, Kemp S, Lansberg M et al. Relationships between cerebral perfusion and reversibility of acute diffusion lesions in DEFUSE: insights from RADAR. *Stroke* 2009; 40(5):1692–7.
 28. Fiebach J, Schellinger P. MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: yes. *Stroke* 2009; 40(8):2906–7.
 29. Neumann-Haefelin T, Wittsack H, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U et al. Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI: The DWI/PWI Mismatch Region in Acute Stroke. *Stroke* 1999 [cited 2012 Jul 16]; 30(8):1591–7.
 30. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353(9169):2036–7.
 31. Wu O, Koroshetz WJ, Ostergaard L, Buonanno FS, Copen WA, Gonzalez RG et al. Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging. *Stroke* 2001; 32(4):933–42.
 32. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006; 60(5):508–17.
 33. Rivers C. Do Acute Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI Lesions Identify Final Infarct Volume in Ischemic Stroke? *Stroke* 2005 [cited 2012 Jul 16]; 37(1):98–104.

-
34. Ebinger M, Ostwaldt A, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Nolte CH et al. Clinical and radiological courses do not differ between fluid-attenuated inversion recovery-positive and negative patients with stroke after thrombolysis. *Stroke* 2010; 41(8):1823–5.
35. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol* 2009 [cited 2012 Jul 16]; 9(1):60.
36. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7):864–70.
37. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000; 31(4):858–62.
38. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 1997; 29(6):384–92.
39. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Mit 163 Tabellen*. 7th ed. Berlin [u.a.]: Springer; 2010.
40. Lansberg MG, O'Brien MW, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2001; 58(4):613–7.
41. Wittsack H, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ et al. MR Imaging in Acute Stroke: Diffusion-weighted and Perfusion Imaging Parameters for Predicting Infarct Size. *Radiology* 2002; 222(2):397–403.
42. Ritzl A, Meisel S, Wittsack H, Fink GR, Siebler M, Mödder U et al. Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI): Follow-up of diffusion-weighted MRI lesions. *J. Magn. Reson. Imaging* 2004 [cited 2012 Jul 16]; 20(2):201–7.
43. Gaudinski M, Henning E, Miracle A, Luby M, Warach S, Latour L. Establishing final infarct volume: stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke* 2008; 39(10):2765–8.
44. Kalowska E, Rostrup E, Rosenbaum S, Petersen P, Paulson O. Acute MRI Changes in Progressive Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2008; 59(5):229–36.

-
45. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):915–26.
46. Horner S, Niederkorn K, Schnabl S, Fazekas F. Genderaspekte des ischämischen Schlaganfalls Analyse des österreichischen Stroke-Unit Registers. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158(15-16):446–52.
47. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2010 [cited 2012 Jul 16]; 293(1-2):39–44.
48. Battey TWK, Karki M, Singhal AB, Wu O, Sadaghiani S, Campbell BCV et al. Brain Edema Predicts Outcome After Nonlacunar Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45(12):3643–8.
49. Ebinger M, Christensen S, Silva DA de, Parsons MW, Levi CR, Butcher KS et al. Expediting MRI-Based Proof-of-Concept Stroke Trials Using an Earlier Imaging End Point. *Stroke* 2009; 40(4):1353–8.
50. Horsch A, Deserno TM, Handels H, Meinzer H, Tolxdorff T, editors. *Bildverarbeitung für die Medizin 2007*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. (Informatik aktuell).
51. Lemke A, Niehues SM, Amthauer H, Rohlfing T, Hosten N, Felix R. Klinischer Einsatz der digitalen retrospektiven Bildfusion von CT, MRT, FDG-PET und SPECT - Anwendungsgebiete und Ergebnisse. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N* 2004 [cited 2012 Jul 16]; 176(12):1811–8.
52. Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt A, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 31(4):408–13.
53. Neumann AB, Jonsdottir KY, Mouridsen K, Hjort N, Gyldensted C, Bizzi A et al. Interrater Agreement for Final Infarct MRI Lesion Delineation. *Stroke* 2009 [cited 2012 Jul 16]; 40(12):3768–71.
54. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke* 2002; 33(4):954–8.

55. Wendt M, Tütüncü S, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Nolte CH. Preclusion of Ischemic Stroke Patients from Intravenous Tissue Plasminogen Activator Treatment for Mild Symptoms Should Not be Based on Low National Institutes of Health Stroke Scale Scores. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22(4):550–3.
56. Castellanos M, Sobrino T, Pedraza S, Moldes O, Pumar JM, Silva Y et al. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke. *Neurology* 2008; 71(23):1862–8.

8 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

8.1 Abbildungen

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Geschätzte Anzahl an Schlaganfällen auf der Basis des Erlanger Schlaganfallprojekts (3) | 9 |
| Abbildung 2: Ätiologie von Schlaganfällen (Quelle: (10))..... | 11 |
| Abbildung 3: Pathophysiologie des Gefäßverschluss auf zellulärer Ebene (Quelle: (13))..... | 13 |
| Abbildung 4: Modell der Penumbra mit Reduktion des zerebralen Blutflusses in ml..... | 14 |
| Abbildung 5: Prozess der Zellschwellung (Quelle: Röther J.)..... | 19 |
| Abbildung 6: Zytotoxisches und vasogenes Hirnödem nach Infarkt | 20 |
| Abbildung 7: MRT-Sequenzen von Patient mit Mismatch: Baseline und Folgeuntersuchung (32) | 22 |
| Abbildung 8: MRT-Sequenzen von Patient ohne Mismatch: Baseline und Folgeuntersuchung (32) | 22 |
| Abbildung 9: Prozess der vorliegenden Studie (Quelle: eigene Darstellung)..... | 25 |
| Abbildung 10: iPlan® Automatic Atlas Segmentation result (Brainlab)..... | 30 |
| Abbildung 11: Übersicht über die Verteilung des Alters | 35 |
| Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des NIHSS nach Geschlecht..... | 36 |
| Abbildung 13: Volumen der Gesamtstichprobe an Tag 1 und 5 | 39 |
| Abbildung 14: Volumenzuwachs nach Häufigkeit für Gesamtstichprobe..... | 40 |
| Abbildung 15: Prozentualer Volumenzuwachs nach Häufigkeit für Gesamtstichprobe..... | 41 |
| Abbildung 16: Nach Teilstichproben klassierte Volumina 1 und 5 | 43 |
| Abbildung 17: klassierte Volumenzunahme | 45 |
| Abbildung 18: Prozentuale Volumenentwicklung nach Geschlecht..... | 46 |

8.2 Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Variablen-Übersicht (Quelle: eigene Darstellung)..... | 27 |
| Tabelle 2: Deskriptive Statistik der NIHSS nach Teilgruppen | 37 |
| Tabelle 3: Deskriptive Statistik nach | 38 |
| Tabelle 4: Deskriptive Statistik für G1 & G2 | 42 |
| Tabelle 5: Vol1 & Vol5 für G1 & G2 nach Geschlecht..... | 44 |
| Tabelle 6: Multikollinearitätsprüfung | 48 |
| Tabelle 7: Lineare Regression mit Faktorberechnung (Quelle: eigene Darstellung)..... | 50 |

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADC | Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient) |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| CT | Computertomographie |
| CBF | Campus Benjamin Franklin |
| CSB | Charité Schlaganfallzentrum Berlin |
| DEGS | „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DWI | Diffusionsgewichtung |
| EPI | echoplanare Bildgebung |
| FLAIR | Fluid attenuated inversion recovery |
| G1 | Gruppe mit dem anfänglich kleinen Läsionsvolumen |
| G2 | Gruppe mit dem anfänglich großen Läsionsvolumen |
| KI | Konfidenzintervall (Vertrauensbereich) |
| cm ³ | Kubikzentimeter |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| MR-A | Magnetresonanz-Angiographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NIHSS | National Institutes of Health Stroke Scale |
| OR | OR Odds Ratio (Chancenverhältnis) |
| p-Wert | Probabilitätswert zur Beurteilung von statistischer Signifikanz |
| PI | Perfusion imaging |
| rtpa | recombinant tissue plasminogen activator |
| SD | Standardabweichung |
| T | Tesla |
| VIF | Varianzinflationsfaktor |
| vs. | versus (gegenüber) |
| vol_delta | Volumenzuwachs |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Maren Jaedtke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion des Schlaganfallsvolumens-Verlaufs mittels MRT basierter Volumetrie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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 der Doktorandin

11 LEBENS LAUF

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

12 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt den Patienten, ohne die die vorliegende Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Jochen Fiebach für die Bereitstellung des Themas, seine Betreuung und all seine Unterstützung, für seine Durchsicht des Manuskripts, das Erklären neuroradiologischer Prozesse und die kurzen Kommunikationswege.

Die Datenauswertung erfolgte am Schlaganfallzentrum Berlin. Hier möchte ich mich bei Dr. Jens Steinbrinck für die unkomplizierte Schaffung der Infrastruktur und insbesondere bei Bernd Haferkorn für all die Hilfestellungen und Lösungen multipler IT-Probleme und seine Schokolade bedanken.

Statistisch unterstützt wurde die Arbeit durch Dr. phil. Frau Grittner vom Schlaganfallzentrum Berlin, bei der ich mich an dieser Stelle für die Unterstützung bedanken möchte.

Markus Schade von der Firma Brainlab danke ich für tatkräftiges Anpacken und die angenehme Zusammenarbeit.

Anja Grebe und Lars-Arne Schaafs vom Campus Benjamin Franklin möchte ich an dieser Stelle für die ungezählten E-Mails danken.