

Aus dem Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bildoptimierende Programme zur Perfusionsanalyse in der MRT  
- Evaluation mittels Untersuchungen von Patienten mit einem  
ischämischen Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lars-Arne Schaafs  
aus Berlin

Datum der Promotion: 09. Dezember 2016



# INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG .....	8
2	EINLEITUNG.....	12
2.1	Schlaganfall – Definition, Epidemiologie und Ätiologie .....	12
2.2	Therapie des ischämischen Schlaganfalls mittels systemischer Thrombolyse	13
2.3	Komplikationen und Limitationen der systemischen Thrombolyse .....	14
2.4	Bildgebung des akuten Schlaganfalls .....	16
2.4.1	Computertomografie .....	16
2.4.2	Magnetresonanztomografie .....	17
2.5	Die multiparametrische Magnetresonanztomografie als „tissue clock“ .....	23
2.6	Grenzen der Perfusionsbildgebung .....	25
2.7	Fragestellung .....	26
3	PATIENTEN UND METHODEN.....	27
3.1	Patientenkollektiv .....	27
3.2	Protokoll der Schlaganfall-MRT .....	28
3.3	Durchführung der Perfusionsbildgebung .....	29
3.4	Nachverarbeitung der Perfusionsquelldaten.....	29
3.5	Verwendete Softwares zur Perfusionsanalyse .....	29
3.5.1	Standardsoftware (Siemens Healthcare AG).....	29
3.5.2	Bilddoptimierende Software (Siemens Healthcare AG).....	30
3.5.3	Fast light medical timeseries viewer (FLMTV).....	31

3.5.4	FMRIB Software Library (FSL).....	34
3.6	Läsionsvolumetrie .....	36
3.7	Auswertung der Daten .....	36
4	ERGEBNISSE .....	40
4.1	Basisdaten .....	40
4.2	Vergleich der optimierenden Perfusionsanalysen mit der Standardsoftware ..	42
4.2.1	Perfusionsanalyse mittels cSiemens und cFLMTV.....	42
4.2.2	Perfusionsanalyse mittels ncFLMTV und FSL .....	46
4.3	Prüfung der Einflussgröße einer Bewegungskorrektur .....	48
4.4	Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen .....	50
4.5	Übereinstimmung von Perfusionsdefizit und finalem Läsionsvolumen .....	51
4.6	Tabellarische Auflistung der Messergebnisse .....	54
5	DISKUSSION .....	56
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	56
5.2	Bewertung der Ergebnisse.....	56
5.2.1	Einordnung in der Literatur .....	56
5.2.2	Vergleich der Optimierungen von AIF und SVD .....	60
5.2.3	Einfluss einer Optimierung auf die Abschätzung des FLV.....	61
5.3	Limitationen.....	63
5.4	Schlussfolgerungen .....	65
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	67

7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	78
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	79
9	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	80
10	CURRICULUM VITAE .....	82
11	PUBLIKATIONSLISTE .....	83
12	DANKSAGUNG .....	84

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACM	Arteria cerebri media
ADC	apparent diffusion coefficient
AIF	arterial input function
APT	average peak time
ASPECTS	Alberta Stroke Programme Early CT Score
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
cFLMTV	corrected FLMTV
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
cSiemens	Optimierte Perfusionssoftware der Siemens Healthcare AG
cSVD	singular value decomposition with block-circulant matrix
CT	Computertomografie
DWI	diffusion weighted imaging
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FLMTV	fast light medical timeseries viewer
FLV	finale Läsionsvolumen
FMRIB	The Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
FOV	field of view
FSL	FMRIB Software Library
ICB	Intracerebrale Blutung
ICC	intraclass correlation
IQR	interquartile range
MRA	Magnetresonanzangiografie
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MTT	mean transit time
ncFLMTV	noncorrected FLMTV
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PI	perfusion imaging

ROI	region of interest
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
sSiemens	Standardperfusionsssoftware der Siemens Healthcare AG
SVD	singular value decomposition
sSVD	standard truncated singular value decomposition
TE	time to echo
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TOF	time-of-flight
TR	time to repeat
TTP	time to peak

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Derzeit wird diskutiert, ob eine multiparametrische Schlaganfall-MRT die Patientenselektion für eine Thrombolyse verbessern kann, indem sie eine Darstellung des tatsächlich zu rettenden Gewebes ermöglicht. Dieses Konzept basiert auf einem Missverhältnis zwischen dem irreversibel geschädigten Infarktkern, dargestellt durch die Diffusionswichtung, und dem kritisch hypoperfundierten aber noch vitalen Gewebe, das durch die Perfusionsbildgebung dargestellt wird. Insbesondere die kontrastmittelgestützte Perfusionsbildgebung ist jedoch störanfällig für Bewegungsartefakte sowie für eine Kontrastmittelbolusverzögerung und –dispersion. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Ansätze entwickelt, die diese Störfaktoren minimieren und die Genauigkeit der Messung erhöhen sollen. Viele dieser Optimierungen werden jedoch nicht in der klinischen Routine verwendet, da Zweifel bezüglich ihrer Effektivität bestehen. Die vorliegende Arbeit prüft den Einfluss verschiedener Optimierungsalgorithmen auf die Darstellung der Hypoperfusion bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall

**Methodik:** Fünfzig Patienten mit einem akuten Schlaganfall wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik mittels einer multiparametrischen Schlaganfall-MRT untersucht und erhielten weitere Untersuchungen an Tag 2 und Tag 6. Insgesamt wurden fünf verschiedene Ansätze zur Korrektur von Bewegungsartefakten sowie Bolusverzögerung und –dispersion angewendet. Dies umfasste zwei verschiedene Bewegungskorrekturen und drei Algorithmen zur Selektion der arteriellen Eingangsfunktion und zur nachfolgenden Dekonvolution der Kontrastmittelanflutungskurve. Die hiermit berechneten MTT- (mean transit time) und CBF- (cerebral blood flow) Perfusionskarten wurden manuell volumetriert. Die Volumina wurden mit denen eines weitverbreiteten Standardalgorithmus sowie mit dem finalen Läsionsvolumen (FLV) bei Patienten mit persistierendem Gefäßverschluss verglichen.

**Ergebnisse:** Bei Nutzung der optimierenden Algorithmen ergaben sich im Vergleich zum Standardalgorithmus jeweils signifikant kleinere Läsionsvolumina auf MTT-Karten ( $p = 0,001-0,022$ ). Zwischen den auf CBF-Karten berechneten Volumina ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,207-0,925$ ). Auch zwischen den Volumina auf bewegungskorrigierten und nicht bewegungskorrigierten Perfusionskarten ergaben sich



keine signifikanten Unterschiede (MTT:  $p = 0,240-0,680$ ; CBF:  $p = 0,768-0,870$ ). Alle Programmpakete mit optimierenden Algorithmen zeigten eine hohe Übereinstimmung mit dem finalen Läsionsvolumen (Intraklassen-Korrelationskoeffizient =  $0,704-0,879$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Korrektur der Bolusverzögerung und –dispersion führt zu signifikant kleineren Volumina auf MTT-Perfusionskarten. Die Korrektur von Kopfbewegungen hatte hingegen lediglich einen nicht-signifikanten Einfluss auf das Messergebnis. Alle Verfahren mit optimierenden Algorithmen zeigten eine hohe Übereinstimmung mit dem FLV und scheinen daher das potentiell zu rettende Gewebe präziser als der Standardansatz darzustellen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass eine optimierte Perfusionsbildgebung eine bessere Patientenselektion für eine Thrombolyse ermöglicht.

## ABSTRACT

**Background:** There is an ongoing discussion whether a multi-parametric stroke MRI may support patient selection for thrombolysis in acute stroke by outlining the actual extent of possibly salvageable tissue. This concept relies on a mismatch between the irreversibly damaged core region depicted by diffusion weighted imaging and hypoperfused but still vital tissue depicted by perfusion imaging (PI). However, PI is known to be susceptible to confounding factors such as motion artefacts as well as delay and dispersion (D/D) of the contrast agent bolus. Many solutions to overcome the shortcomings of PI have been proposed. However, not many of them are used in stroke imaging since doubt exists whether those solutions effectively correct for motion respectively for DD. This study evaluates the influence of different optimising algorithms on hypoperfusion assessment in PI in order to improve the accuracy of stroke PI.

**Methods:** Fifty patients with an acute ischaemic stroke underwent MRI imaging in the first 24 h after onset in a dedicated stroke MRI system and underwent subsequent imaging on day 2 and day 6. Five diverging approaches to motion and D/D were applied. Two different motion corrections as well as three different algorithms for selecting an arterial input function (AIF) and for deconvoluting the concentration time curve were evaluated. The thereby calculated MTT (mean transit time) and CBF (cerebral blood flow) perfusion maps were assessed by manual volumetry of hypoperfused tissue. Furthermore, they were tested for agreement with a widespread standard approach and with the final lesion volume (FLV) on day 6 in patients with persisting vessel occlusion.

**Results:** Lesion volumes on MTT maps were significantly smaller throughout the software packages with correction of motion and D/D when compared to the commonly used approach with no correction ( $p = 0.001-0.022$ ). Volumes on CBF maps did not differ significantly throughout all software packages ( $p = 0.207-0.925$ ). There were no significant differences between motion corrected and non-motion corrected perfusion maps (MTT:  $p = 0.240-0.680$ ; CBF:  $p = 0.768-0.870$ ). All packages with advanced post-processing algorithms showed at least a high level of agreement with FLV (ICC = 0.704-0.879).

**Conclusions:** Correction of D/D leads to significantly smaller lesion volumes on MTT maps. The correction of head motion had a non-significant influence on estimated lesion

volumes. Agreement of lesion volumes calculated with correction for motion and D/D showed a high agreement with FLV and therefore may depict the tissue at risk more precisely. The findings of this study suggest that a corrected PI may improve patient selection for thrombolysis.

## **2 EINLEITUNG**

### **2.1 SCHLAGANFALL – DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE**

Der Schlaganfall wird von der Weltgesundheitsorganisation als ein akut einsetzendes fokales oder globales neurologisches Defizit definiert, das aufgrund einer vaskulären Ursache eintritt und mindestens 24 Stunden anhält oder in dieser Zeit zum Tode führen kann [1]. Bei der Ätiologie wird zwischen ischämischen Schlaganfällen, intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen unterschieden [2]. In der Diagnostik muss zwischen einer ischämischen und einer hämorrhagischen Genese differenziert werden, da jeweils andere Therapiekonzepte während der Akutbehandlung, aber auch in der Sekundärprävention erforderlich sind [3]. Bei der zerebralen Ischämie tritt bei persistierender Mangeldurchblutung und daraus resultierender unzureichender Sauerstoffversorgung eine Infarzierung des Hirnparenchyms mit irreversibler Schädigung der Neuronen auf. Der Anteil ischämischer Schlaganfälle wird in der Literatur mit 70-80% angegeben, primäre Hirnblutungen sind in etwa 20% der Fälle die Ursache eines akuten neurologischen Defizits [2-4]. Der Schlaganfall gilt in der heutigen Zeit als Zivilisationskrankheit. Mit 6,9% aller Todesfälle in der Bundesrepublik bildete er im Jahre 2011 eine der häufigsten Todesursachen nach onkologischen Erkrankungen und ischämischen Herzerkrankungen [5]. Volkswirtschaftlich relevant sind die krankheitsbedingten Behinderungen, die durch einen Schlaganfall hervorgerufen werden. Schlaganfälle sind in Deutschland die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter. Circa 25% der Betroffenen weisen auch 90 Tage nach dem ersten Ereignis weiterhin mittelschwere bis schwere Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens auf [6]. Die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls wird für Deutschland mit 160 - 240 pro 100 000 Einwohner angegeben [7]. Folglich erleiden hierzulande jährlich bis zu 196 000 Menschen erstmalig einen ischämischen Schlaganfall, weitere 66 000 Personen sind zu einem wiederholten Male betroffen [6]. Die häufigsten Ursachen einer Ischämie sind arterio-arterielle Thrombembolien auf dem Boden einer Arteriosklerose der großen hirnversorgenden Arterien (Makroangiopathie), kardiogene Embolien bedingt durch ein Vorhofflimmern sowie Lipohyalinosen der kleinen zerebralen Arterien, insbesondere der Marklagerarterien (Mikroangiopathie) [2]. Eine Auswertung der Deutschen Schlaganfalldatenbank ergab eine nahezu gleichmäßig

verteilte Häufigkeit dieser drei Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall, wobei kardiale Embolien eine leicht höhere Häufigkeit zeigten [8]. Die größten Risikofaktoren für angiopathische Veränderungen bilden die arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie sowie Diabetes mellitus [9].

## **2.2 THERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS MITTELS SYSTEMISCHER THROMBOLYSE**

In der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls ist es gemäß der Maxime „time is brain“ das Ziel, das verschlossene Gefäß möglichst rasch zu rekanalisieren, um die betroffenen Hirnareale durch eine Normalisierung der Perfusion vor einer weiteren Schädigung zu schützen. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich hierfür die intravenöse Thrombolyse als wichtigste therapeutische Intervention etabliert [10-12]. In einer ersten großen, randomisierten und placebokontrollierten Studie, publiziert in der Mitte der Neunziger Jahre, zeigte sich ein signifikant besserer funktioneller Outcome der lysierten Patienten im Vergleich zu Patienten, die keine Thrombolyse erhalten hatten [12]. Die Veröffentlichung der Ergebnisse durch das „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) im Jahre 1995 führte in den USA im Folgejahr zur Zulassung von rekombinantem tissue plasminogen activator (rt-PA) für die intravenöse Lyse bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. In Europa wird die Thrombolyse seit 1996 bei Schlaganfallpatienten ebenfalls mit rt-PA durchgeführt.

Maßgeblich für die Entscheidung für eine Thrombolyse ist neben individuellen klinischen Parametern der Zeitraum zwischen Beginn der Symptomatik und Applikation des rt-PA. Basierend auf den Ergebnissen der NINDS-Studie erfolgte die Zulassung international für einen Zeitraum von bis zu drei Stunden nach Einsetzen des neurologischen Defizits. Folgestudien prüften den Nutzen einer Lysetherapie jenseits dieses Zeitfensters. Die Studien „European Cooperative Acute Stroke Study“ (ECASS) I und II verfehlten im Zeitfenster von 6 Stunden den primären Endpunkt [13, 14]. Die ECASS III-Studie wies einen Therapieeffekt für den Zeitraum von bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn nach [10, 12, 15]. EMBERSON ET AL. zeigten in Ihrer Metaanalyse, dass die bisher international erfolgten Studien hinsichtlich des Nutzens einer Lysetherapie übereinstimmen [16]. Gegenüber den Placebogruppen wiesen die Interventionsgruppen auch nach 90 Tagen einen funktionell besseren Gesundheitszustand, gemessen anhand der „National

Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS), der „modified Rankin Scale“ (mRS) und des Barthel-Indexes, auf [10, 16-18].

### **2.3 KOMPLIKATIONEN UND LIMITATIONEN DER SYSTEMISCHEN THROMBOLYSE**

Die gefährlichste und zugleich häufigste Komplikation nach einer Thrombolyse stellt die intracerebrale Blutung (ICB) dar [12, 15]. Sie entsteht im Zeitraum nach Applikation von rt-PA infolge der Reperfusion von Arterien, deren Endothel jedoch bereits durch die Hypoxämie geschädigt ist [11]. Die Prävalenz für eine ICB nach Thrombolyse liegt in randomisierten klinischen Studien laut einer Metaanalyse von GRAHAM bei 5,2% respektive 6,4% laut der Pilotstudie des NINDS [12, 19]. Die Folge einer solchen Blutung ist eine Akzeleration des bereits bestehenden Defizits oder das Auftreten neuer neurologischer Symptome [11, 20]. Bisherige Studien identifizierten zwar unabhängige Risikofaktoren für eine ICB. Sie konnten aber keine einheitliche Methode zur Voraussage der Blutungswahrscheinlichkeit durch klinische Parameter erbringen, sodass weiterhin gilt, dass das Vorhandensein von Risikofaktoren für eine Blutung kein Grund ist dem Patienten eine Thrombolyse vorzuenthalten [11, 21]. Ferner konnte gezeigt werden, dass zwischen Placebo und Verum eine nahezu gleiche Todesrate - unabhängig davon ob die Ursache ein ausgedehnter Infarkt oder eine zusätzliche Blutung ist - besteht [12]. Selbst Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, zum Beispiel durch Mikroblutungen, profitieren von der Therapie obwohl eine größere Zahl dieser Patienten im Verlauf eine symptomatische ICB erleidet [22, 23]. Basierend auf diesen Daten muss derzeit die Indikationsstellung für eine Thrombolyse weiterhin bei jedem Patienten auf der Basis der Symptomatik und eventuell vorhandener Kontraindikationen erfolgen [11, 21, 24].

Innerhalb des Zeitfensters gelingt folglich bisher durch die Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung und Blutungsausschluss in der Computertomografie (CT) eine wirksame Thrombolyse, obwohl weder das Ausmaß des bereits irreversibel geschädigten Gewebes noch das Ausmaß der tatsächlichen Minderperfusion bekannt sind. Insbesondere das enge Zeitfenster stellt jedoch die stärkste Limitation in der heutigen Therapie dar, da ein Großteil der Patienten basierend auf dieser Art der Patientenselektion nicht lysiert werden kann [25]. Es ist das Bestreben, eine Aufweichung des Zeitfensters und eine Konzentration der Therapie auf die Patienten, die aus pathophysiologischer Sicht von einer Thrombolyse profitieren können ohne einem

höheren Risiko für eine thrombolyseassoziierte Komplikation ausgesetzt zu sein, zu erreichen. Unter anderem ist hierfür eine Bildgebung notwendig, die Auskunft über das Ausmaß sowohl des bereits irreversibel geschädigten Gewebes als auch über potentiell zu rettendes Gewebe geben kann.

## **2.4 BILDGEBUNG DES AKUTEN SCHLAGANFALLS**

In der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls spielt die Bildgebung mittels CT oder Magnetresonanztomografie (MRT) eine wichtige Rolle. Klinisch können ICB und ischämischer Schlaganfall nicht unterschieden werden. Grundlegend für jede Therapieentscheidung ist der Ausschluss einer ICB. Die Infarktfrühzeichen in der CT weisen zwar auf die ischämische Genese hin, sind aber keine Voraussetzung für eine Thrombolyseindikation. Sofern sich aber bereits in der initial durchgeführten Bildgebung ein ausgedehnter Infarkt von mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums zeigt, ist die Thrombolyse kontraindiziert. Die radiologische Diagnostik ist laut den nationalen Leitlinien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls obligat und zeitnah nach Erstkontakt des Arztes durchzuführen [7].

### **2.4.1 Computertomografie**

Die heutigen Computertomografen sind in der Lage das Neurocranium in weniger als einer Minute abzubilden. Die schnelle und vergleichsweise kostengünstige Durchführbarkeit sowie eine breite Verfügbarkeit macht die CT zu der bevorzugten Modalität der Akutdiagnostik [26-29]. Trotz der technologischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten erfüllt die native CT lediglich die Grundanforderungen, die vor einer Thrombolyse an die bildgebende Diagnostik gestellt werden [30]. Sie ermöglicht den behandelnden Medizinern den Ausschluss einer ICB und kann frühe Zeichen einer Ischämie zeigen. Das Erkennen von Frühzeichen einer Ischämie in der CT erfordert jedoch Erfahrung. WARDLAW UND MIELKE zeigten in ihrem systematischen Review, dass die Sensitivität und Spezifität hierfür bei 66% respektive 87% liegen und schwankende Werte bei der Inter-Rater-Übereinstimmung vorliegen ( $\kappa$ -Wert 0,14 - 0,78) [28]. Nur wenige Methoden, wie zum Beispiel der „Alberta Stroke Programme Early CT Score“ (ASPECTS), ermöglichen eine standardisierte, (semi-) quantitative Beurteilung des Hirnparenchyms [31, 32].



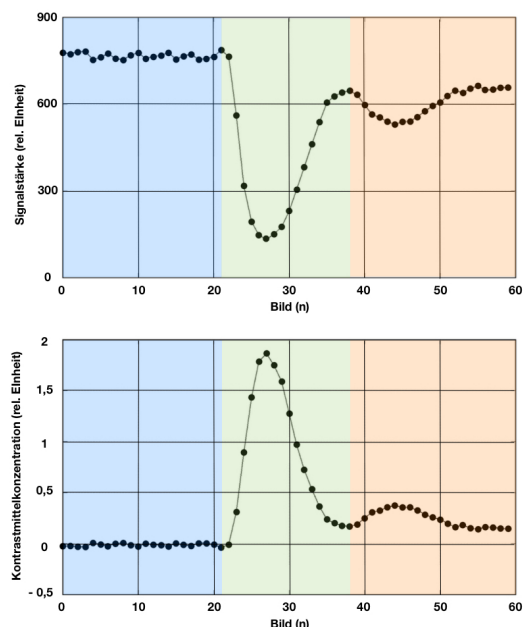
## 2.4.2 Magnetresonanztomografie

Das beim akuten ischämischen Schlaganfall entstehende vasogene Ödem ist in konventionellen T2-gewichteten Sequenzen erst Stunden nach Symptombeginn erkennbar, sodass die MRT hier keinen Vorteil gegenüber der CT bietet. Einen Meilenstein in der Entwicklung der Schlaganfallbildgebung stellt jedoch die Entwicklung der Diffusionswichtung (diffusion weighted imaging, DWI) dar. Die DWI dient der quantitativen Erfassung der zufälligen Bewegung von Wassermolekülen in Gewebe (Brownsche Molekularbewegung). Gesundes Gewebe mit freier Diffusion gibt in der DWI ein geringes Signal. Gewebe mit eingeschränkter Bewegung von Wasser erscheinen in der DWI hyperintens. Die Ursache der eingeschränkten Wasserdiffusion beim ischämischen Schlaganfall ist ein zytotoxisches Ödem mit Störung des Elektrolytaustausches zwischen Intra- und Extrazellularraum [33]. Korrespondierend zur Hyperintensität in der DWI kann – beweisend für ein zytotoxisches Ödem – eine Absenkung des „apparent diffusion coefficient“ (ADC) beobachtet werden [34, 35]. Durch die Kombination konventioneller Sequenzen mit einer DWI ermöglicht eine multiparametrische Schlaganfall-MRT die frühzeitige Darstellung von Lokalisation und Ausmaß einer zerebralen Ischämie. In der Literatur wird die Sensitivität und Spezifität für den frühzeitigen Infarktnachweis für die MRT mit DWI mit 83 - 94% respektive 95 - 97% angegeben [29, 36, 37]. Zusätzlich zeigten FIEBACH ET AL., dass vor allem weniger erfahrene Befunder die Zeichen einer Ischämie in der MRT sicherer als in der CT erkennen können [29].

Eine weitere für die multiparametrische MRT relevante Sequenz ist die Perfusionsbildgebung (perfusion imaging, PI). Hierfür hat sich in der Schlaganfallbildgebung die Methode der dynamischen Suszeptibilitätskontrast-Perfusions-MRT mit Bolus-Track-Verfahren etabliert [38]. Diese basiert auf einer T2- oder T2\*-gewichteten Echo-Planar-Sequenz, mittels derer bei der Passage des peripher injizierten paramagnetischen Gadoliniums durch das Gefäß mit steigender Konzentration des Kontrastmittels ein Signalabfall innerhalb einer „region of interest“ (ROI) detektiert wird [39]. Die PI ermöglicht eine Analyse der Hirnperfusion mittels verschiedener Parameter. Voraussetzung für eine diagnostisch verwertbare Perfusionsanalyse sind die folgenden basalen Prinzipien und Arbeitsschritte der Nachverarbeitung der akquirierten Bilddaten:

## Signalverlauf bei Kontrastmittelgabe und Bestimmung der arteriellen Eingangsfunktion:

Im Idealfall trifft die gesamte Menge des Kontrastmittels als Bolus am intravasalen Messpunkt ein und erzeugt einen einzeitigen, für spätere Berechnungen optimalen Signalverlust von 63% (Spannweite: 40 – 80%) gegenüber der Signalintensität vor Boluseintreffen [40]. Durch Messung des Signalverlaufs über eine Zeitspanne hinweg entsteht eine zeitaufgelöste Konzentrationskurve – die sogenannte arterielle Eingangsfunktion („arterial input function“, AIF). Die Abbildung 1 verdeutlicht den optimalen Signalverlauf mit korrespondierender AIF. Die in einer ROI gemessene AIF wird bei Perfusionsanalysen meist in einem proximalen Gefäßabschnitt im Sinne einer globalen AIF ermittelt und dient dann als Referenz der Hämodynamik für das gesamte Gehirn. Im Gegensatz hierzu werden bei Nutzung einer lokalen AIF multiple ROI in verschiedenen Gefäßterritorien ausgewertet, um eine pathophysiologisch korrektere Darstellung der Hämodynamik zu ermöglichen. Derzeit wird kontrovers diskutiert, inwiefern die Nutzung einer lokalen AIF, gemessen in multiplen distalen Gefäßabschnitten, eine genauere Darstellung der cerebralen Hämodynamik und einer Hypoperfusion ermöglicht [41, 42]. Die AIF dient im Weiteren der Quantifizierung der Hirnperfusion mittels verschiedener Parameter [43, 44].



**Abbildung 1: Darstellung des Signalverlaufs (oben) bei Eintreffen des Kontrastmittelbolus am Messpunkt und daraus resultierender, die AIF beschreibender Konzentrationskurve (unten).** Der Kurvenverlauf lässt sich in drei Abschnitte einteilen: Baseline (blau), Eintreffen des Kontrastmittelbolus (grün) mit optimalen Signalabfall zu einem Messzeitpunkt und letztlich der Rezirkulation (orange). Nach CALAMANTE, modifiziert [43].

## **Berechnung des cerebralen Blutflusses mittels Dekonvolution:**

Die Quantifizierung der Hirnperfusion basiert auf der Annahme, dass das intravasal applizierte Kontrastmittel wie beschrieben optimal anflutet, nicht diffundieren kann und bei intakter Blut-Hirn-Schranke das Gefäß nicht verlassen kann [45]. Hierauf basierend wird eine Formel aufgestellt, die eine Berechnung der Kontrastmittelkonzentration in einer beobachteten Region nach der Injektion ermöglicht und somit die Perfusion dieser Region beschreibt. Die Abbildung 2 zeigt die Formel mitsamt ihren Komponenten. Sie besteht aus der AIF (blau), die mit einer Restfunktion (gelb) multipliziert ist (mathematisch auch als „gefaltet“ bezeichnet). Während die AIF die zeitabhängige Anflutung des Kontrastmittels im zuführenden Gefäß beschreibt, beschreibt die Restfunktion die Retention des Kontrastmittels im Gewebe [46]. Die Werte der Restfunktion bewegen sich hierbei zwischen  $R(t=0) = 1$  (die gesamte Menge Kontrastmittel befindet sich unmittelbar nach Applikation im zu beobachtenden Hirnparenchym) und  $R(t=\infty) = 0$  (die gesamte Menge Kontrastmittel hat das zu beobachtende Hirnparenchym nach unendlich langer Zeit wieder verlassen). Zusammengefasst beschreibt die Formel, dass die Konzentration des Kontrastmittels  $C$  im beobachteten Parenchym zum Zeitpunkt  $t$  durch ein Integral der AIF und der Restfunktion gebildet wird, wobei die parenchymale Retention des Kontrastmittels abhängig vom Blutfluss  $F$  ist [43, 44].

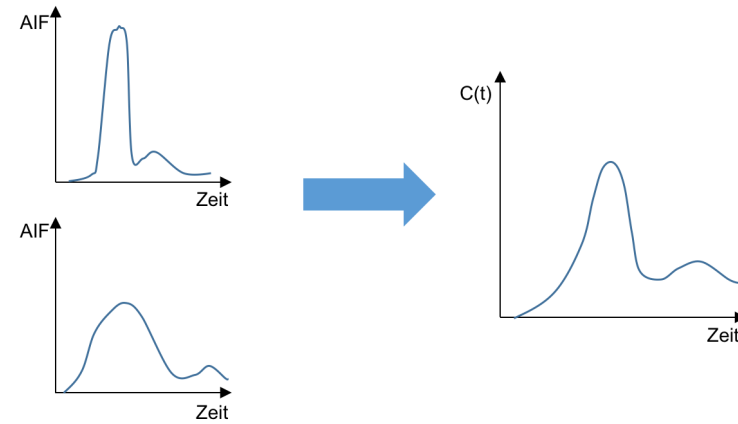
$$C(t) = F \int_0^t C_a(t) R(t - \tau) d\tau$$

**Abbildung 2: Gleichung zur Berechnung der Kontrastmittelkonzentration im zu beobachtenden Parenchym.** Die AIF (blau) ist mit einer Restfunktion (gelb) gefaltet. Für eine Berechnung des CBF (in der Formel mit „F“ bezeichnet) und weiterer Perfusionsparameter ist eine Entfaltung (Dekonvolution) notwendig.

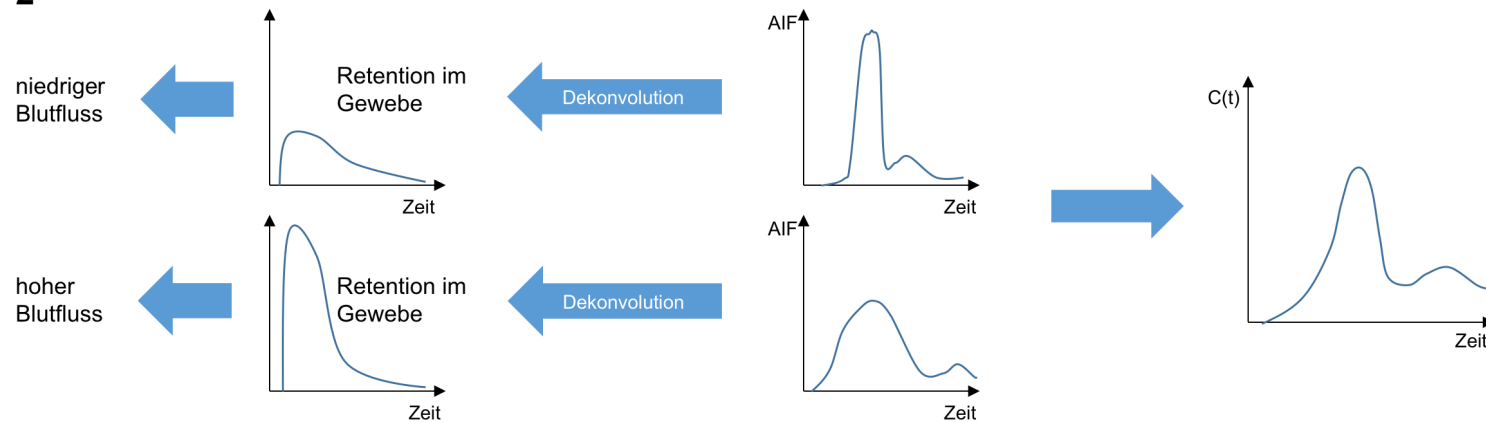
Je nach Geschwindigkeit der Anflutung des Kontrastmittels im Messpunkt der AIF kann eine unterschiedliche Verzerrung des Bolus und damit ein unterschiedlicher Kurvenverlauf der AIF entstehen, obwohl jedoch insgesamt die gleiche Konzentration des Kontrastmittels im distal hiervon gelegenen Gewebe eintrifft. Nur durch Kenntnis der AIF und der Kontrastmittelkonzentration  $C$  kann folglich nicht ermittelt werden, wie stark das Hirnparenchym tatsächlich perfundiert ist (vgl. auch Abbildung 3). Die tatsächliche

Hirnperfusion wird durch  $F$ , den cerebralen Blutfluss („cerebral blood flow“, CBF), beschrieben. Zur Berechnung des CBF ist eine Dekonvolution, eine Entfaltung, der AIF und ihrer zeitlichen Verzerrung von der Restfunktion notwendig. Durch Kenntnis der Restfunktion ist dann die Ermittlung des CBF möglich. Für diese Dekonvolution hat sich die Verwendung einer Singulärwertzerlegung (singular value decomposition, SVD) etabliert [44]. Die Nutzung einer solchen SVD setzt jedoch voraus, dass keine Verzögerung der Boluspassage zwischen dem Messpunkt der AIF und dem Zeitpunkt der Kontrastmittelanflutung im distal hiervon gelegenen Gewebe auftritt und dass die eintreffende Kontrastmittelmenge auf dieser Strecke durch Dispersionseffekte nicht bereits ihr Konzentrationsmaximum verloren hat [47]. Insbesondere Gefäßstenosen und Kollateralisierungen können jedoch eine erhebliche Bolusverzögerung und -dispersion verursachen [47]. Aufgrund dieser Problematik und der Annahme, dass Bolusverzögerung und -dispersion zu einer Fehleinschätzung der tatsächlichen Perfusion führen, wurden Varianten der SVD entwickelt, die dieser Problematik begegnen sollen [48, 49].

1



2



**Abbildung 3: Berechnung des cerebralen Blutflusses mittels Dekonvolution.** 1) Unterschiede in der Anflutung des Kontrastmittels können einen veränderten Kurvenverlauf der AIF im zuführenden Gefäß verursachen. Dennoch kann in beiden Fällen im Gewebe die gleiche Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurve vorliegen, da jeweils ein unterschiedlicher hoher Blutfluss vorliegt. Dieser ist jedoch nur durch Kenntnis der AIF und der Kontrastmittelkonzentration nicht ermittelbar. 2) Durch Dekonvolution der AIF und der Restfunktion kann letztere ermittelt werden. Die Restfunktion (die Kontrastmittelretention im Gewebe) ist abhängig vom cerebralen Blutfluss. Durch Kenntnis des Blutflusses kann schließlich die Diskrepanz zwischen Anflutung und tatsächlicher Retention erklärt werden. Nach CALAMANTE, modifiziert [43].

## **Berechnung der Perfusionsparameter:**

Basierend auf der dargelegten Methodik werden zur Analyse der Hirnperfusion verschiedene Parameter verwendet (Definitionen nach PETRELLA UND PROVENZALE, 2007 [50]):

### CBF:

Der CBF ist definiert als das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit eine bestimmte Region perfundiert (ml/ min/ 100g). Der CBF ist bei einem akuten ischämischen Schlaganfall im Bereich um den irreversibel geschädigten Infarktkern meist reduziert.

### Cerebral blood volume (CBV):

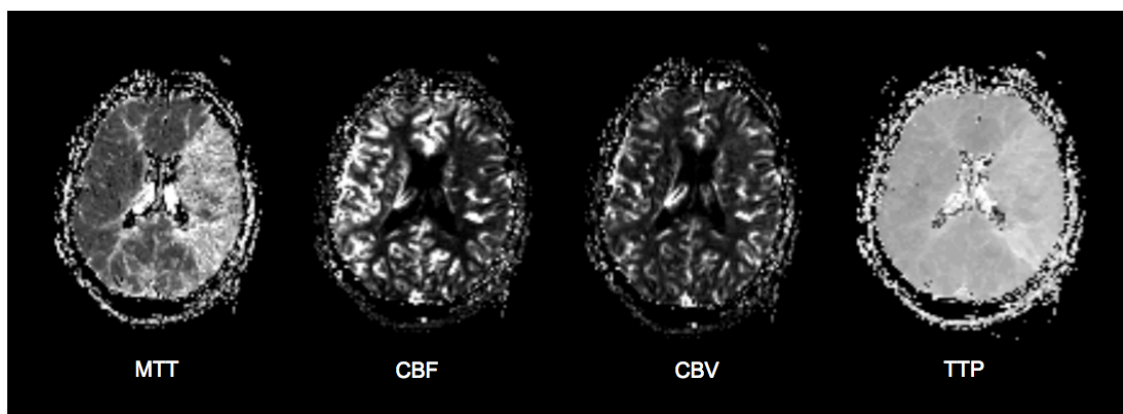
Das CBV gibt Auskunft über das Blutvolumen (ml/ 100g) an dem definierten Messpunkt. Das CBV kann im Bereich um den Infarktkern reaktiv erhöht sein.

### Mean transit time (MTT):

Die MTT ist definiert als die durchschnittliche Zeit (in Sekunden), die das Kontrastmittel benötigt, um den untersuchten Abschnitt zu durchfließen. Die MTT ist im Bereich um den Infarktkern bei einem ischämischen Schlaganfall meist verlängert.

### Time to peak (TTP):

Die TTP gibt Auskunft über die Zeit (in Sekunden), die das Kontrastmittel benötigt, um am Betrachtungsort sein Konzentrationsmaximum zu erreichen.

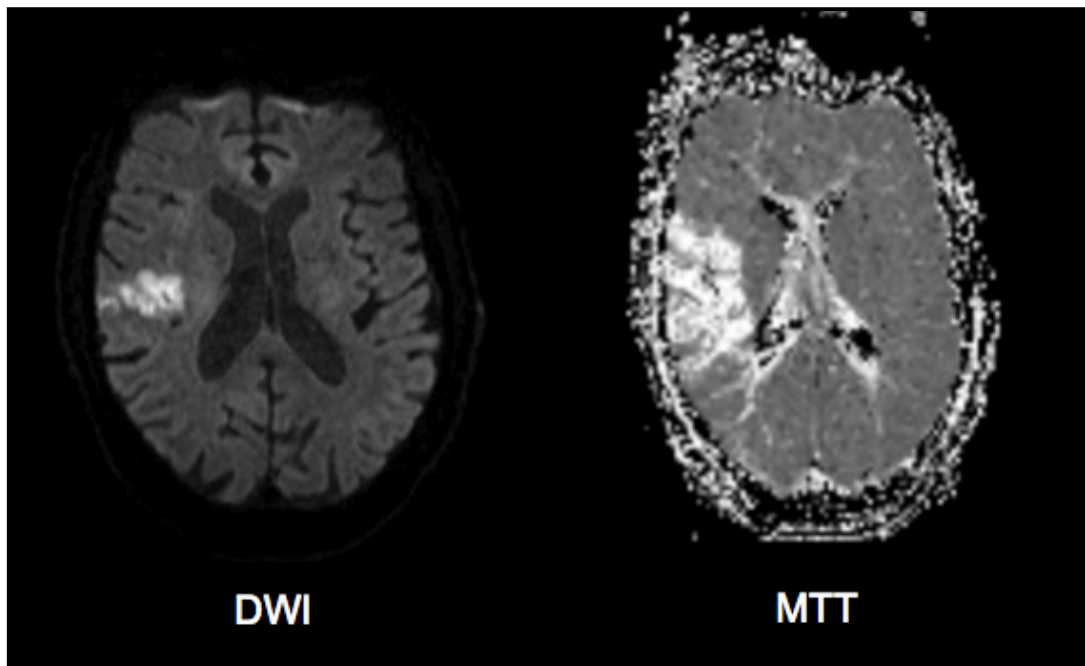


**Abbildung 4: Verschiedene Perfusionskarten bei einem linksseitigen Mediainfarkt.** Auf MTT- und TTP-Perfusionskarten erscheint das minderperfundierte Areal hyperintens. CBF- und CBV-Perfusionskarten weisen dieses Areal als hypointens aus.

## 2.5 DIE MULTIPARAMETRISCHE MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE ALS „TISSUE CLOCK“

Derzeitiger Gegenstand der Diskussion ist, ob die multiparametrische MRT als eine Art „tissue clock“ – ein Messinstrument zur Beurteilung des voranschreitenden Gewebeuntergangs – fungieren kann [51-53]. Durch Studien wurde bereits belegt, dass eine MRT-basierte Patientenselektion auch in einem erweiterten Lysezeitfenster einen besseren Outcome der lysierten Patienten bei weniger Komplikationen ermöglicht [26, 54-56]. Es ist somit denkbar, dass die multiparametrische MRT unabhängig vom Zeitfenster für eine bildgestützte Patientenselektion für die Thrombolyse eingesetzt werden kann und somit der in Kapitel 2.3 dargelegten Problematik begegnet werden kann. Eine zentrale Rolle dieser Überlegung bildet die Definition der Penumbra (lat. für Halbschatten). Während einer zerebralen Ischämie gilt es nach heutigem Verständnis zwei Zonen in dem von der Minderperfusion betroffenen Areal voneinander zu unterscheiden. Das Kerngebiet eines Hirninfarkts wird innerhalb von 5 bis 10 Minuten aufgrund der Hypoxie durch Depolarisation und Integritätsverlust der Neuronen irreversibel geschädigt [30, 57]. In der Peripherie der Ischämie befindet sich Gewebe, das aufgrund weiterhin funktionierender Ionentransporter einen nahezu normalen Stoffwechsel aufrechterhalten kann [57, 58]. Dieses Gewebe wird als Penumbra oder auch „tissue at risk“ bezeichnet und ist das Ziel therapeutischer Maßnahmen [59-61]. Die Identifizierung der Penumbra ist das Ziel der modernen Schlaganfallbildgebung. DONNAN UND DAVIS stellen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in ihrem Review aus pathophysiologischer Sicht als präziseste Methode dar, rechnen ihr aufgrund der geringen Verfügbarkeit und hohen Kosten jedoch nur einen geringen Stellenwert in der klinischen Routine zu [62]. In der MRT können mittels Kombination von DWI und Perfusionsbildgebung ähnlich gute Informationen über eine Ischämie gewonnen werden [62-64]. Während die DWI irreversibel geschädigtes Gewebe im Infarktkern zur Darstellung bringt, gibt die PI Auskunft über das Ausmaß des minderperfundierten Areals. Das minderperfundierte Gebiet minus der Läsion in der DWI entspricht der Penumbra. Das bildmorphologische Korrelat hierfür wird als Mismatch bezeichnet. Eine dringliche Voraussetzung für eine genaue Abgrenzung des „tissue at risk“ in der MRT ist jedoch eine verlässliche Darstellung der Diffusionsstörung und des Perfusionsdefizits durch die jeweiligen Sequenzen. Während die DWI technisch robust ist und fester Bestandteil der Schlaganfallbildgebung in der MRT ist, benötigt die PI wie einleitend dargestellt ein

höheres Maß an Korrektur und Optimierung, um einen Einsatz in der Routine zu ermöglichen.



**Abbildung 5: Beispiel eines Mismatches.** Darstellung des Infarktkerns in der DWI (links) und MTT-Perfusionskarte (rechts). Das minderperfundierte Gebiet ist deutlich größer als die Läsion in der DWI.



## 2.6 GRENZEN DER PERFUSIONSBILDGEBUNG

Die kontrastmittelgestützte Perfusionsbildgebung ist Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Dies hat mehrere Gründe:

1. Die Analyse der Perfusionsdaten sowie die Quantifizierung der Perfusion ist technisch komplex und kann durch die in Kapitel 2.4.2 aufgeführten Störfaktoren beeinträchtigt werden und zu Ergebnissen führen, die nicht die tatsächliche Hirnperfusion widerspiegeln.
2. Die Verwendung verschiedener Berechnungs- sowie Optimierungsmethoden und die Auswertung unterschiedlicher Perfusionsparameter kann eine intraindividuell veränderte Darstellung des Perfusionsdefizits bewirken. Laut der von WINTERMARK ET AL. 2008 veröffentlichten „Acute Stroke Imaging Research Roadmap“ ist weiterhin nicht abschließend geklärt, welche Optimierungsmethode und welche Parameter die präziseste Perfusionsmessung in der Akutbildgebung erlauben [65].
3. Zudem hat der klinische Zustand des Patienten einen erheblichen Einfluss auf die Bildqualität. Von einem Schlaganfall schwer betroffene Patienten können meist nicht über den gesamten Messzeitraum hinweg den Kopf ruhig halten. Es ist jedoch technisch notwendig, dass sich die untersuchte Bildebene zu jeder Zeit an der gleichen Position im Raum befindet [66]. Kopfbewegungen beeinflussen die Bildqualität und führen zu einer eingeschränkten Aussagekraft.

## 2.7 FRAGESTELLUNG

Die Rolle des Mismatch bei der bildgestützten Risiko-Nutzen-Abschätzung für eine Thrombolyse und die Störanfälligkeit der Perfusionsbildgebung hat zu der Entwicklung vielfältiger bildoptimierender Softwareprodukte geführt. In dieser Arbeit sollen ein Vergleich und eine Evaluation verschiedener technischer Ansätze zur Optimierung der PI durchgeführt werden. Diese Ansätze umfassen u.a. eine Bewegungskorrektur der Bilddaten, veränderte Berechnungen der AIF und/ oder verschiedene Arten der Dekonvolution. Zudem werden zwei verschiedene Perfusionsparameter hinsichtlich der Darstellung des Perfusionsdefizits miteinander verglichen. Mit folgenden Fragen befasst sich die vorliegende Arbeit:

1. Worin zeigen sich bei den geprüften technischen Ansätzen Übereinstimmungen beziehungsweise Unterschiede?
2. Wie wirkt sich eine optimierte Perfusionsanalyse auf die berechneten Parameterkarten und damit auf die Darstellung des Perfusionsdefizits im Vergleich zu der in der klinischen Routine verwendeten Software aus?
3. Welche der verwendeten Korrekturmethode und Perfusionsparameter können im Rahmen dieser Arbeit als robust und verlässlich eingestuft werden?

## 3 PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten einer prospektiven Studie (1000+, [clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org), NCT00715533). Im Zeitraum von September 2008 bis Juni 2013 wurden Schlaganfallpatienten innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mittels einer MRT untersucht und erhielten Folgemessungen am 2. und erneut am 6. Tag. Die Studie erhielt die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nummer des Ethikvotums: EA4/026/08).

Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit waren:

- Nachweis eines akuten ischämischen Infarktes in der DWI an Tag 1
- Nachweis einer pathophysiologisch relevanten Gefäßstenose oder eines Gefäßverschlusses
- Vollständig vorliegende, für diese Arbeit relevante MRT-Sequenzen:
  - Tag 1: Diffusions- und Perfusionsbildgebung, MR-Angiografie (MRA)
  - Tag 2: MRA
  - Tag 6: MRA, Fluid attenuated inversion recovery-sequence (FLAIR)
- Vollständig erfasste Parameter:
  - Alter bei Aufnahme
  - Art der therapeutischen Intervention (Lysetherapie/ keine Lysetherapie)
  - Graduierung des Gefäßverschlusses anhand der „Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI)- Klassifikation [67]
  - Ausmaß der Rekanalisation anhand der MRA an Tag 6
  - NIHSS an Tag 1 und an Tag 6

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende oder nicht auswertbare MRT-Sequenzen/ Bilddaten
- Fehlende oder nicht vollständig erfasste Parameter

## 3.2 PROTOKOLL DER SCHLAGANFALL-MRT

Die MRT-Untersuchungen für die Studie wurden in einem Zeitraum von 13 Monaten am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Bei dem Forschungs-MRT des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) handelt es sich um ein 3 Tesla-MRT (Siemens Magnetom Trio) der Siemens Healthcare AG (Erlangen, Deutschland). Für die Messungen wurde eine 12-Kanal-Kopfspule verwendet. Das standardisierte Schlaganfallprotokoll enthält vier native Sequenzen sowie eine kontrastmittelgestützte Perfusionssmessung während der ersten beiden Untersuchungszeitpunkte (Tag 1 und 2):

### **T2\*-Sequenz:**

TR = 620 ms, TE = 20 ms, Matrix = 256 x 192, 25 Schichten, field of view (FOV) = 220 mm, Schichtdicke = 5,0 mm, Schichtabstand = 0,5 mm

### **DWI:**

TR = 6700 ms, TE = 93 ms, Diffusionsgradienten = 0 s/mm<sup>2</sup> (b0) & 1000 s/mm<sup>2</sup> (b1), Matrix = 192 x 192, 50 Schichten, FOV = 230 mm, Schichtdicke = 2,5 mm, Schichtabstand = 0 mm

### **Dreidimensionale time-of-flight MRA:**

TR = 22 ms, TE = 3,86 ms, Matrix = 384 x 268, Schichtdicke = 0,65 mm, FOV = 200 mm, Flip-Winkel 18°

### **FLAIR:**

TR = 8000 ms, TE = 100 ms, Matrix = 256 x 256, 25 Schichten, FOV = 220 mm, Schichtdicke = 5 mm, Schichtabstand = 0,5 mm

### **Perfusionsbildgebung:**

TR = 1390 ms, TE = 29 ms, Matrix = 128 x 128, 21 Schichten zu je 1,3 - 1,5 Sekunden (80 x 21 Schichten insgesamt), FOV = 230 mm, Schichtdicke = 5 mm, Schichtabstand = 0,5 mm

### **3.3 DURCHFÜHRUNG DER PERFUSIONSBILDGEBUNG**

Die intravenöse, bolusförmige Applikation des am Schlaganfall-MRT verwendeten Kontrastmittels Gadovist® 1 mmol/l (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) erfolgt mit einer Flussrate von 5 ml pro Sekunde, gefolgt von 20 ml NaCl 0,9%. Die Dosierung des Kontrastmittels erfolgt trichotomiert. Sie beträgt bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht 4 ml, zwischen 50 und 100 kg 5 ml sowie bei Personen über 100 kg 6 ml. Die Akquisition der Perfusionsdaten erfolgt in Bildserien zu 21 Bildern pro Serie bei einer Akquisitionszeit von jeweils 1,3 bis 1,5 Sekunden pro Bildserie. Durch eine Verzögerung des Kontrastmitteleintreffens in den Hirnarterien werden die ersten 6 bis 10 Bildserien nativ gemessen und für spätere Berechnungen der Kontrastmittelanflutung als Referenzvolumina verwendet. Bei einer Messdauer von 1:58 Minuten ergibt sich eine Gesamtzahl von 80 Bildserien und 1680 Schichten. Diese werden als Quelldatengesamtpaket vom MRT zur Weiterverarbeitung an die Satellitenkonsole gesandt.

### **3.4 NACHVERARBEITUNG DER PERFUSIONSQUELLEDATEN**

Im Anschluss an die Bildakquisition erfolgt die Verarbeitung der Quelldaten. Entsprechend einer von EBINGER ET AL. vorgeschlagenen Methode zur Reduktion von Pulsationsartefakten und zum Erreichen eines möglichst optimalen Signalverlaufs erfolgt, sofern notwendig, die manuelle Auswahl der AIF in Ästen der Arteria cerebri media (ACM) kontralateral zu dem in der DWI dargestellten Infarkt [68]. Nach Festlegung der AIF werden die Parameterkarten berechnet. In dieser Arbeit werden MTT- und CBF-Perfusionskarten für die Bewertung der Perfusionsstörung herangezogen.

### **3.5 VERWENDETE SOFTWARES ZUR PERFUSIONSANALYSE**

#### **3.5.1 Standardsoftware (Siemens Healthcare AG)**

Die in der Routine verwendete Standardsoftware (Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) ist in der Bedienungsplattform des MRT implementiert. Die Selektion der AIF erfolgt hier nach der Methode von EBINGER ET AL. [68]. Die Berechnung der Perfusionskarten erfolgt auf der Basis einer globalen AIF. Bei der Kalkulation der Parameterkarten kommt als Dekonvolutionsmethode eine SVD ohne Korrektur von Bolusverzögerung und Dispersion zum Einsatz (standard truncated singular value

decomposition, sSVD). Für die Perfusionsmessung und die Berechnung der Parameterkarten werden insgesamt etwa drei Minuten benötigt. Im Folgenden wird die Standardsoftware auch als sSiemens bezeichnet.

Die Angaben der Funktionsweise sind aus LORENZ ET AL. (2006) entnommen [69].

### **3.5.2 Bildoptimierende Software (Siemens Healthcare AG)**

Die von der Siemens Healthcare AG entwickelte bildoptimierende Software ist direkt an der Bedienkonsole des Schlaganfall-MRT verfügbar. Sie ist Bestandteil eines „works in progress“- (WIP-) Softwarepakets, das sich in fortlaufender Testung befindet. Die Bildoptimierung kann in Form eines „inline processing“ sowohl während der Untersuchung des Patienten als auch als „offline processing/ postprocessing“ bei bereits untersuchten Patienten realisiert werden. Im Folgenden wird das WIP-Softwarepaket auch als cSiemens bezeichnet.

Die Bildoptimierung umfasst zwei Arbeitsschritte. In einem ersten Schritt wird von der Software die Bewegungskorrektur durchgeführt. Dies geschieht mittels einer nicht formverändernden Transformation (rigid body transformation) basierend auf der ersten Bildserie als Referenzvolumen. Die Erfassung von Bewegung in den darauffolgenden Bildserien erfolgt stets im Vergleich zum Referenzvolumen. Bei starken Abweichungen einzelner Pixel beziehungsweise ganzer Schichten wird eine Korrektur der Rotations- oder Neigebewegungen durchgeführt. Seitens des Herstellers wurden keine detaillierten Angaben über die mathematischen und physikalischen Eigenschaften des Algorithmus der Bewegungskorrektur gemacht. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Bestimmung von Translation und Rotation einzelner Bildpunkte wie auch bei anderen verfügbaren Bewegungskorrekturen mit Hilfe Eulerscher Winkel durchgeführt wird. Eulersche Winkel bestehen aus einem Satz von drei Variablen, die eine Lagebeschreibung eines Körpers in einem dreidimensionalen Raum ermöglichen und die Lagebeziehung zweier zueinander verdreht liegender Ebenen beschreiben können. Auf Basis der gemessenen Abweichung wird letztlich die Korrektur mittels Bildinterpolation der als abweichend registrierten Bildschichten durchgeführt.

In einem zweiten Schritt erfolgt die vollautomatische Selektion der AIF. Siemens hat hierbei einen von LORENZ UND BENNER ET AL. entwickelten Algorithmus auf Basis einer lokalen AIF implementiert [69]. Die Software erfasst zunächst multiple voxelbasierte

Signalintensitätskurven und vergleicht diese mit benachbarten Voxeln innerhalb einer Arterie. Durch die Mittelung der Signalverläufe wird die durchschnittliche Dauer von der Kontrastmittelgabe bis zum Zeitpunkt der höchsten Signalintensität (average peak time, APT) ermittelt. In einem weiteren Schritt werden Voxel, deren Signalverlauf zu stark vom Mittel abweicht, aus der Berechnung eliminiert. Voxel mit durch Pulsations- oder Bewegungsartefakte verzerrten Signalverläufen werden ebenfalls von der Berechnung ausgeschlossen [70]. Die verbleibenden Voxel mit einem optimalen Signalverlauf dienen der Festlegung der AIF. Nach einer Glättung mittels Gaußfilter wird die definierte AIF zur Perfusionsanalyse verwendet. Die Dekonvolution wird wie bei sSiemens mit einer sSVD realisiert. Für die Perfusionsmessung mit anschließender Bildoptimierung werden in etwa 20 Minuten benötigt.

Die Informationen bezüglich der Funktionsweise von cSiemens sind aus Veröffentlichungen von LORENZ UND BENNER ET AL. (2006), ELLINGER ET AL. (2000) sowie aus von Siemens bereitgestellten Handbüchern entnommen [69, 70].

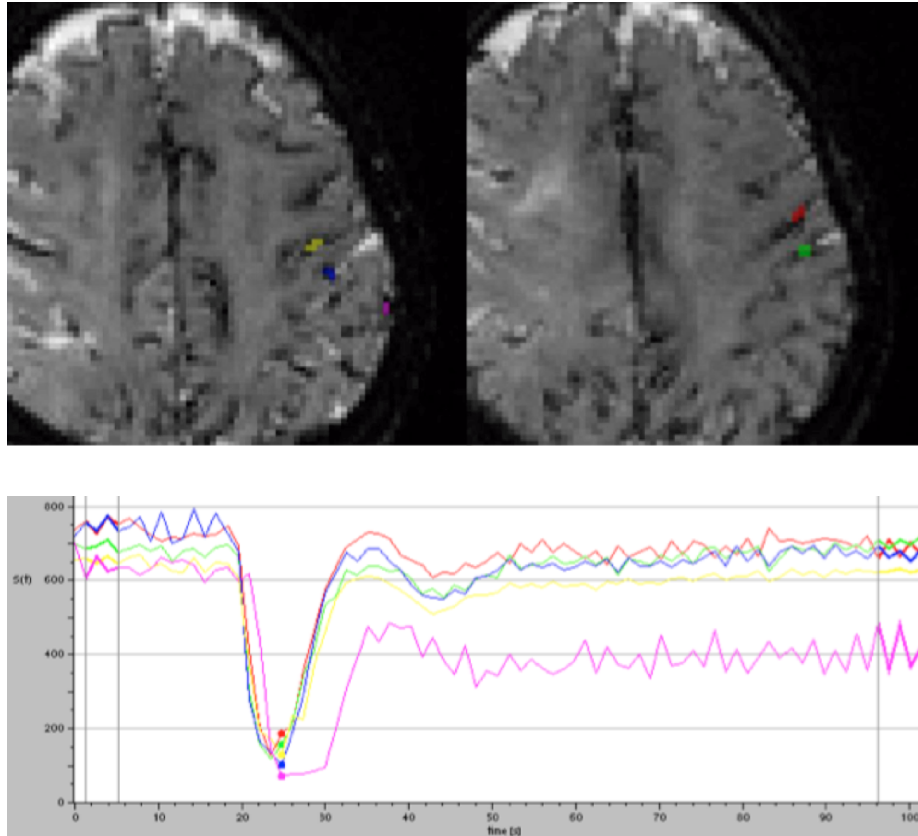
### **3.5.3 Fast light medical timeseries viewer (FLMTV)**

Um das Potential von cSiemens beurteilen zu können, wurde eine Perfusionsanalyse mittels einer in der akademischen Neuroradiologie des CSB etablierten Software zum Vergleich durchgeführt. FLMTV ist eine von PETER BRUNECKER (CSB, Berlin, Deutschland) entwickelte Software, mit der AIF manuell festgelegt werden können. Nach Auswahl von mehreren AIF gemäß der Methode nach Ebinger et al. erfolgt eine automatische Perfusionsanalyse. Der in FLMTV integrierte Algorithmus führt eine Korrektur der AIF durch, um die durch den First-Pass-Effekt des Kontrastmittels verursachten Artefakte zu eliminieren [71]. Der durch die Selektion mehrerer AIF gemittelte Signalverlauf wird durch den Algorithmus in einen verlässlichen und in einen unverlässlichen Abschnitt eingeteilt. Letzterer ist definiert als der Zeitbereich, in dem die Signalintensität um mindestens das Vierfache der Standardabweichung von der Signalintensität vor Boluseintreffen abweicht. Der nicht verlässliche Teil wird durch eine mathematische Approximation auf der Basis eines Transport-Dispersion-Modells ersetzt [72]. Damit berechnet der Algorithmus eine Kombination aus der originalen AIF und einer auf Basis eines Strömungsmodells geschätzten Signalkurve. Die gemittelte und optimierte AIF fließt in die Gleichung zur Berechnung des CBF ein und wird daraufhin nach einem Ansatz von WU ET AL., der unempfindlich für eine Bolusverzögerung ist

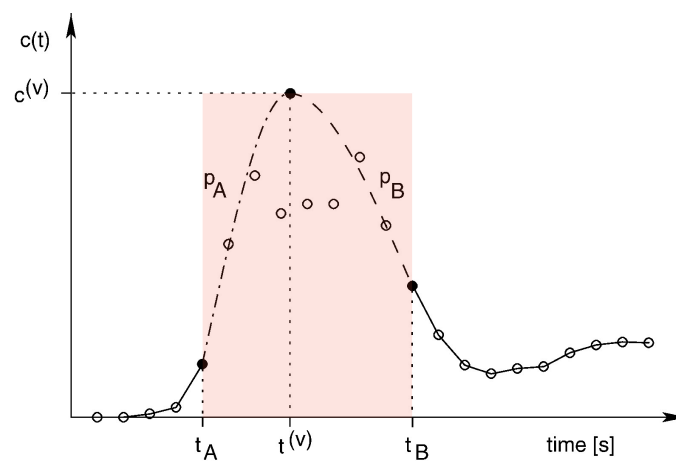
(singular value decomposition with block-circulant matrix, cSVD), entfaltet [73]. Die Dauer der Korrektur und Analyse beträgt in etwa 20 Minuten. Die Perfusionsanalyse mittels FLMTV wurde mit Rohdaten und auch mit durch cSiemens bewegungskorrigierten Daten durchgeführt. Hierdurch soll ermittelt werden, ob die Nutzung einer Bewegungskorrektur oder die unterschiedlichen Algorithmen für AIF und SVD einen stärkeren Einfluss auf die Darstellung haben. Im Folgenden werden hierfür auch die Abkürzungen ncFLMTV (noncorrected, nicht bewegungskorrigiert) und cFLMTV (corrected, durch cSiemens bewegungskorrigiert) verwendet.

Sämtliche Informationen zur Arbeitsweise des in FLMTV integrierten Algorithmus sind den Veröffentlichungen von BRUNECKER ET AL. (2007, 2008) sowie von WU ET AL. (2003) entnommen [71-73].





**Abbildung 6: Auswahl der AIF auf verschiedenen Bildebenen in FLMTV.** Der gemittelte Signalverlauf wird im Anschluss für die weitere Perfusionsanalyse verwendet.



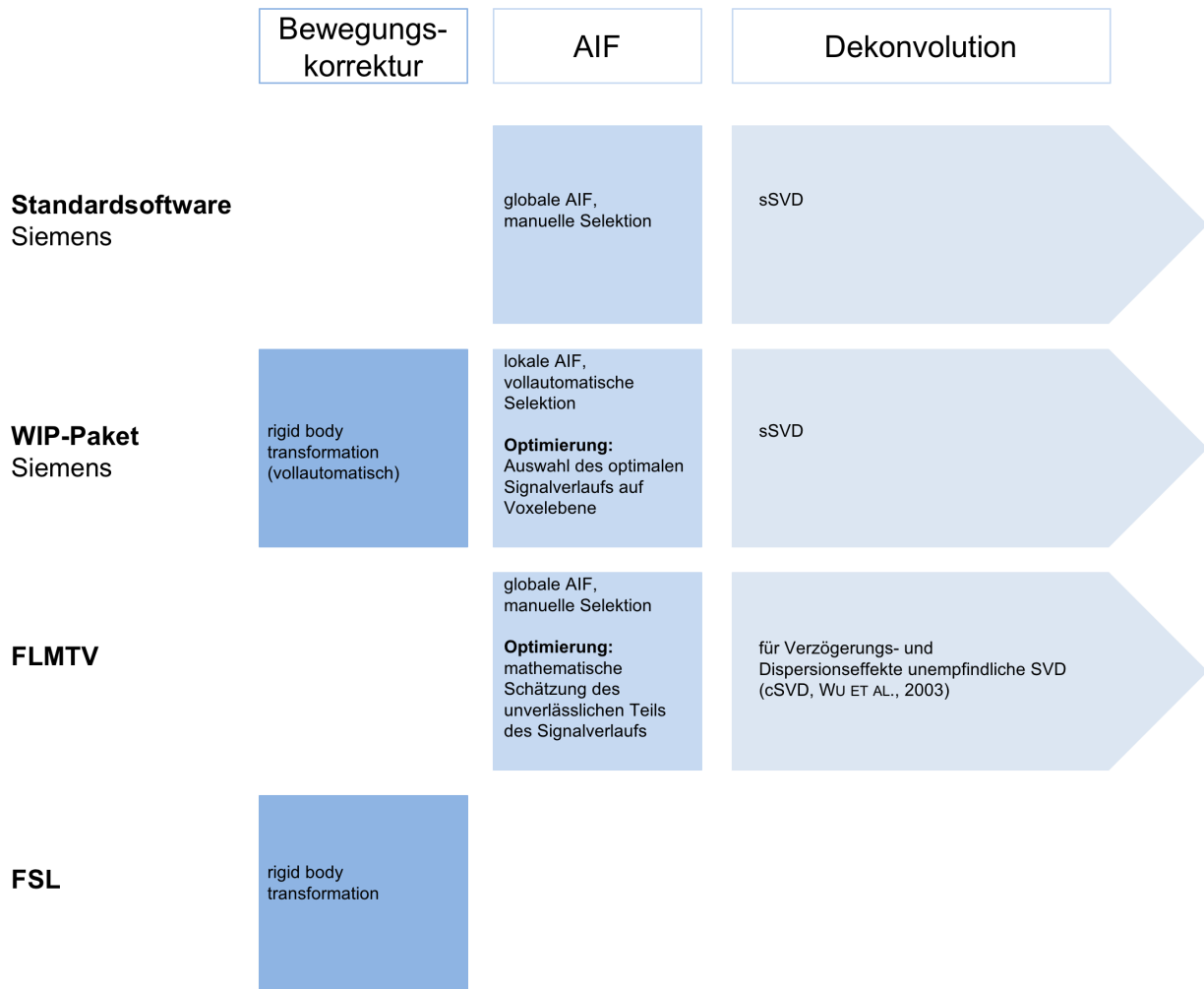
**Abbildung 7: Optimierung der AIF durch FLMTV.** Der eingefärbte Teil wird durch einen mittels Strömungsmodell berechneten Kurvenverlauf ersetzt. Entnommen aus BRUNECKER ET AL., 2007 und modifiziert [71].

### 3.5.4 FMRIB Software Library (FSL)

Um die Einflussgröße der Bewegungskorrektur durch cSiemens beurteilen zu können, wurde zum Vergleich eine weitere Bewegungskorrektur verwendet. Das nicht-kommerzielle und kostenfrei nutzbare Programm FSL (The Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), Universität Oxford, Großbritannien) verfügt über eine solche Bewegungskorrektur. Dieser MCFLIRT (motion correction FMRIB's Linear Image Registration Tool, FMRIB, Universität Oxford, Großbritannien) genannte Algorithmus führt eine paarweise Bildoptimierung mit dem Prinzip einer „rigid body transformation“ und einer trilinearen Interpolation durch [66, 74]. MCFLIRT nutzt die mittlere Schicht eines Referenzvolumens oder einer Messreihe als Ausgangspunkt für die Berechnung der Achsenabweichung einzelner Bildpunkte in angrenzenden Schichten. Mittels Eulerscher Winkel wird das Ausmaß der Verschiebung der Bildebenen zueinander innerhalb eines geometrischen Gitters berechnet. In einem ersten Schritt erfolgt die Messung von Rotation und/ oder Translation benachbarter Bildpunkte auf der Basis von 8 mm dicken Schichten und unter Einbeziehung von vier möglichen Freiheitsgraden der Abweichung. Die Berechnung endet, sobald MCFLIRT eine Funktion ermittelt hat, die unter Nutzung des lokalen Minimums eine mathematische Optimierung des Bildversatzes bei möglichst geringem Rechenaufwand zulässt. Anschließend erfolgt eine Re-Evaluation dieser Funktion bei sukzessiv steigender Bildauflösung. Vorgesehen sind Rechenschritte bei 8, 4, 2 und 1 mm Schichtdicke. Zudem wird in jedem folgenden Rechenschritt eine größere Anzahl an möglichen Freiheitsgraden evaluiert. Die Korrektur der erfassten Bewegung erfolgt durch eine trilineare Interpolation. Die bei den ersten Bildschichten angewendeten Korrekturparameter dienen darüber hinaus als Richtwerte bei der Erfassung von Bewegungsartefakten in weiteren Bildserien der Messreihe, sodass im Verlauf eine Beschleunigung der Berechnung realisiert werden kann. Sämtliche Arbeitsschritte erfolgen vollautomatisch. Der Nutzer kann zu Beginn der Berechnung die Anzahl der Korrekturstufen sowie das Maß der Interpolation bestimmen. Für die in dieser Arbeit verwendete Bewegungskorrektur wurde das Maximum von vier Stufen verwendet. Die mit MCFLIRT bewegungskorrigierten Perfusionsdaten wurden mit Hilfe von FLMTV analysiert. Der MCFLIRT-Algorithmus benötigt für eine Bewegungskorrektur in etwa 5 Minuten.

Die Angaben zur Arbeitsweise der MCFLIRT-Bewegungskorrektur sind den Veröffentlichungen von JENKINSON ET AL. (2001, 2002) entnommen [66, 74].

Die Abbildung 8 fasst zusammen, inwiefern sich die Programmpakete voneinander unterscheiden. Die wesentlichen Unterschiede liegen hierbei in den Bereichen Bewegungskorrektur der Rohdaten, AIF-Selektion sowie der darauffolgenden Dekonvolution.



**Abbildung 8: Übersicht der in den Programmpaketen enthaltenen Algorithmen zur Bewegungskorrektur und Perfusionsanalyse.**

### 3.6 LÄSIONSVOLUMETRIE

Die Volumetrie erfolgte mit Hilfe des Programms MRIcro V1.40 (CHRIS RORDEN, Columbia, South Carolina, USA) für jedes Softwarepaket jeweils auf MTT- und CBF-Perfusionskarten. Auf jeder Schicht wurde die Hypoperfusion als ROI markiert. Durch die Matrix sowie die Schichtdicke und den Schichtabstand ergibt sich eine Voxeldimension von 1,8 mm x 1,8 mm x 5,5 mm. Die Formel zur Berechnung des Voxelvolumens in Kubikzentimeter lautet wie folgt:

$$V_{\text{Voxel}} = \frac{x \cdot y \cdot z}{1000} \text{ cm}^3$$

$$V_{\text{Voxel}} = \frac{1,8 \cdot 5,5 \cdot 1,8}{1000} \text{ cm}^3 = 0,01782 \text{ cm}^3$$

Das Gesamtvolumen der Minderperfusion lässt sich durch Multiplikation des Voxelvolumens mit der Anzahl n markierter Voxel in der ROI berechnen:

$$V_{\text{Hypoperfusion}} = n \cdot 0,01782 \text{ cm}^3$$

### 3.7 AUSWERTUNG DER DATEN

Für jeden Patienten wurden jeweils drei MTT- und CBF-Perfusionskarten berechnet und volumetriert (sSiemens, cSiemens und cFLMTV). Zusätzlich wurden bei einer Subgruppe zusätzliche Perfusionskarten mittels Nutzung von FLMTV (ncFLMTV) und FSL berechnet. Die Perfusionsanalysen mittels cSiemens, cFLMTV, ncFLMTV und FSL wurden retrospektiv durchgeführt und hatten folglich keinen Einfluss auf eine Therapieentscheidung. Der Autor war zum Zeitpunkt der Volumetrie sowohl gegenüber den Programmpaketen als auch gegenüber dem klinischen und neuroradiologischen Outcome der Patienten verblindet. Zwecks Bestimmung der Güte der Volumetrie durch den Autor wurde eine Interrater-Übereinstimmung mittels Intraklassenkorrelation (intraclass correlation, ICC) nach SHROUT UND FLEISS anhand der fachärztlich supervidierten MTT-Perfusionskarten durchgeführt [75]. Die gesamte Volumetrie wurde fachärztlich supervidiert und auf ihre Verwendbarkeit geprüft. Sämtliche anderen verwendeten Volumina (DWI, FLAIR) wurden der Forschungsdatenbank der 1000+ -

Studie entnommen und wurden im Vorfeld fachärztlich supervidiert. Tabelle 1 fasst zusammen, welche Korrektur- und Optimierungsschritte je Programmpaket durchgeführt werden, um aus den Quelldaten MTT- und CBF-Perfusionskarten zu errechnen. Bei cSiemens, cFLMTV sowie bei FSL wurde zusätzlich eine Bewegungskorrektur der Quelldaten durchgeführt. Anschließend wurden die verschiedenen Algorithmen der Perfusionsanalyse angewendet (vgl. mit Abbildung 8).

**Tabelle 1: Übersicht der im jeweiligen Programmpaket durchgeführten Korrektur- und Optimierungsschritte.**

Programmpaket	Bewegungskorrektur	AIF	Dekonvolution	Rechenzeit
<b>sSiemens</b>	keine	<b>Globale AIF</b> , manuell ausgewählt	<b>sSVD</b>	3 Minuten
<b>cSiemens</b>	<b>Rigid body transformation</b> , vollautomatisch	<b>Lokale AIF</b> , automatisch ausgewählt und optimiert	<b>sSVD</b>	20 Minuten
<b>cFLMTV</b>	<b>Rigid body transformation</b> , vollautomatisch <sup>1</sup>	<b>Globale AIF</b> , manuell ausgewählt und automatisch optimiert	<b>cSVD</b>	25 Minuten
<b>ncFLMTV</b>	keine	<b>Globale AIF</b> , manuell ausgewählt und automatisch optimiert <sup>2</sup>	<b>cSVD</b>	20 Minuten
<b>FSL</b>	<b>Rigid body transformation</b> , frei wählbare räumliche Auflösung und frei wählbare Freiheitsgrade	<b>Globale AIF</b> , manuell ausgewählt und automatisch optimiert <sup>2</sup>	<b>cSVD</b>	25 Minuten

In der Summe entstehen bis zu 5 MTT- und CBF-Perfusionskarten pro Patient. <sup>1</sup> = cFLMTV nutzt die Bewegungskorrektur von cSiemens. <sup>2</sup> = ncFLMTV und FSL nutzen die AIF-Optimierung von cFLMTV.

Bei Patienten, die in der MRA in der Messung an Tag 6 weiterhin einen Gefäßverschluss aufwiesen, wurde für jede Software die Übereinstimmung des initialen Perfusionsdefizits mit der Größe des Infarkts in der FLAIR-Sequenz an Tag 6 berechnet. TOURDIAS ET AL. berichteten im Jahre 2011, dass das finale Läsionsvolumen (FLV) durch die Volumetrie der Läsion auf FLAIR-Aufnahmen circa drei bis sechs Tage nach stattgehabter Ischämie vorläufig evaluiert werden kann [76]. Gemäß dem Mismatch-Modell, bei dem sich die Penumbra bei persistierendem Gefäßverschluss vollständig in irreversibel geschädigtes Gewebe umwandelt, ergäbe sich bei präziser Darstellung des Perfusionsdefizits eine hohe Übereinstimmung mit dem FLV in der FLAIR. Das Ziel dieses Auswertungsschrittes ist es, die Aussagekraft der (optimierten) Perfusionsmessung hinsichtlich des neuroradiologischen Outcome zu prüfen.

Für die statistische Auswertung wurde SPSS Statistics 21 für Macintosh (IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet. Eine Prüfung auf Normalverteilung fand mittels Kolmogorow-Smirnow-Test statt [77]. Die Testung auf statistisch signifikante Differenzen zwischen den Softwarepaketen erfolgte mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests [78]. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ ) von  $< 0,05$  wurde hierbei als Grenzwert für eine statistische Signifikanz angenommen.

Nach Berechnung des Mittelwerts der Differenz sowie der Standardabweichung wurden Bland-Altman-Plots erstellt, die sich für den Vergleich zweier Methoden hinsichtlich Ihrer Übereinstimmung eignen [79]. Die Bland-Altman-Plots verfügen jeweils über folgende Bereiche:

- Der Mittelwert der Differenz dargestellt als durchgezogene Linie
- Der Mittelwert der Differenz  $\pm$  das 1,96-fache der Standardabweichung dargestellt als gestrichelte Linie

Innerhalb des  $\pm$  1,96-fachen der Standardabweichung sind per Definition 95% der ermittelten Werte anzutreffen. Die Plots wurden für den Vergleich zwischen der Standardsoftware und den optimierenden Verfahren (cSiemens, cFLMTV, ncFLMTV und FSL) verwendet. Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen optimierenden Verfahren wurde mittels ICC bestimmt [75].

Für die Intraklassen-Korrelation werden die von LANDIS UND KOCH definierten und auf die ICC übertragbaren Übereinstimmungsgrenzen angewendet [80, 81]:

< 0,00	Keine Übereinstimmung
0,00 – 0,20	Sehr geringe Übereinstimmung
0,21 – 0,40	Geringe Übereinstimmung
0,41 – 0,60	Mittlere Übereinstimmung
0,61 – 0,80	Hohe Übereinstimmung
0,81 – 1,00	Sehr hohe Übereinstimmung

Die Verwaltung der ermittelten Volumina und der erfassten Parameter erfolgte mit der Tabellenkalkulation Excel 2011 für Macintosh (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die Anfertigung von Schemata und Abbildungen erfolgte mit Power Point 2011 für Macintosh (ebenfalls Microsoft Corporation) sowie Photoshop CS2 Version 9.0 (Adobe Systems, San Jose, USA).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 BASISDATEN

Insgesamt erhielten 147 Patienten jeweils 3 vollständige Untersuchungen. Bei 80 Patienten (54%) wurde an Tag 1 eine Läsion in der DWI sowie ein Gefäßverschluss oder eine pathophysiologisch relevante Stenose diagnostiziert. Aus dieser Gruppe wurden randomisiert 50 Patienten (62,5 %) in einem Alter zwischen 36 und 89 Jahren (Median = 74 Jahre) ausgewählt. Davon waren 17 (34%) Personen weiblich.

Von 50 Patienten wiesen 37 (74%) Patienten in der durchgeführten MRA einen vollständigen Verschluss (TIMI Grad 0) auf, 5 Patienten (10%) eine TIMI 1-Stenose und 8 Patienten (16%) eine TIMI 2-Stenose. In der an Tag 2 durchgeführten MRA hatten 34 der 50 Patienten (68%) einen Gefäßverschluss (TIMI 0) oder eine hämodynamisch relevante Stenose (TIMI 1). Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der betroffenen Gefäße in der MRA an Tag 1.

**Tabelle 2: Stenosen oder Verschlüsse in der MRA nach Gefäßarealen gruppiert.**

Vorderes Stromgebiet	
A. carotis interna	6 (12%), TIMI 0 (3), TIMI 2 (3)
A. cerebri anterior	1 (2%), TIMI 0 (1)
A. cerebri media	16 (32%), TIMI 0 (13), TIMI 1 (1), TIMI 2 (2)
Kombinierte Stenosen/ Verschlüsse	7 (14%), TIMI 0 (6), TIMI 2 (1)
	<b>Gesamt: 30 (60%)</b>
Hinteres Stromgebiet	
A. cerebri posterior	12 (24%), TIMI 0 (10), TIMI 1 (1), TIMI 2 (1)
Aa. vertebrales/ A. basilaris	8 (16%) TIMI 0 (4), TIMI 1 (3), TIMI 2 (1)
	<b>Gesamt: 20 (40%)</b>

Die absolute Häufigkeit der jeweiligen TIMI-Scores wird in Klammern angegeben.

Bei 16 der 50 Patienten (32%) erfolgte eine systemische Lysetherapie. Bei 8 (50%) dieser Patienten fand sich am Untersuchungstag nach Thrombolyse eine Rekanalisation des Gefäßes. In der FLAIR-Sequenz am letzten Untersuchungstag wiesen thrombolysierte Patienten im Vergleich zu nicht thrombolysierten Patienten ein nicht-signifikant größeres medianes Infarktvolumen (14,79 ml versus 11,83 ml,  $p = 0,394$ ) auf. Tabelle 3 fasst die neuroradiologischen Basisdaten zusammen.



**Tabelle 3: Zusammenfassung der neuroradiologischen Basisdaten.**

	Lysiert	Nicht lysiert
Anzahl	16	34
<b>Volumen DWI-Restriktion Tag 1 (ml)</b>		
Wertebereich	0,18 - 38,72	0,04 - 90,54
Median	4,13	4,63
<b>Volumen Hypoperfusion Tag 1 (MTT)</b>		
Wertebereich	13,06 - 286,46	4,13 - 268,95
Median	75,68	63,52
<b>Gefäßstatus MRA Tag 2</b>		
rekanalisiert	8 (50%)	8 (23,5%)
nicht rekanalisiert	8 (50%)	26 (76,5%)
<b>Volumen des Schlaganfalls in der FLAIR Tag 6 (ml)</b>		
Wertebereich	1,38 - 226,35	0,12 - 186,17
Median	14,79	11,83

Die angegebenen Volumina in der Perfusionsbildgebung beziehen sich auf die bisher in der Routine verwendete MTT von sSiemens.

## 4.2 VERGLEICH DER OPTIMIERENDEN PERFUSIONSANALYSEN MIT DER STANDARDSOFTWARE

Bei allen 50 Patienten erfolgte eine Perfusionsanalyse mit sSiemens, cSiemens und cFLMTV. Bei 30 Patienten erfolgte zusätzlich eine Perfusionsanalyse mit ncFLMTV und FSL. Aufgrund technischer Mängel konnten die zusätzlichen Perfusionskarten bei einem Patienten für die Auswertung nicht verwendet werden. Die Ergebnisse der Volumetrie werden jeweils für die 50 und 29 Patienten getrennt abgehandelt. Die Intraklassenkorrelation zwischen fachärztlicher und nicht-fachärztlicher Volumetrie auf MTT-Perfusionskarten beträgt 0,82.

### 4.2.1 Perfusionsanalyse mittels cSiemens und cFLMTV

Der Vergleich der MTT-Perfusionskarten erbrachte eine geringe Übereinstimmung. Die Standardsoftware berechnete die größten Perfusionsdefizite mit einem medianen Volumen von 68,38 ml (IQR 30,61 – 121,67 ml). Für cSiemens ergaben sich mediane Werte von 30,35 ml (IQR 8,38 – 72,31 ml). Die kleinsten Volumina berechnete im Median cFLMTV mit 30,17 ml (IQR 13,97 – 73,23 ml). Im Vergleich zu sSiemens ergaben sich bei den MTT-Perfusionskarten statistisch signifikant abweichende Volumina für cSiemens ( $p = 0,001$ ) und cFLMTV ( $p = 0,003$ ).

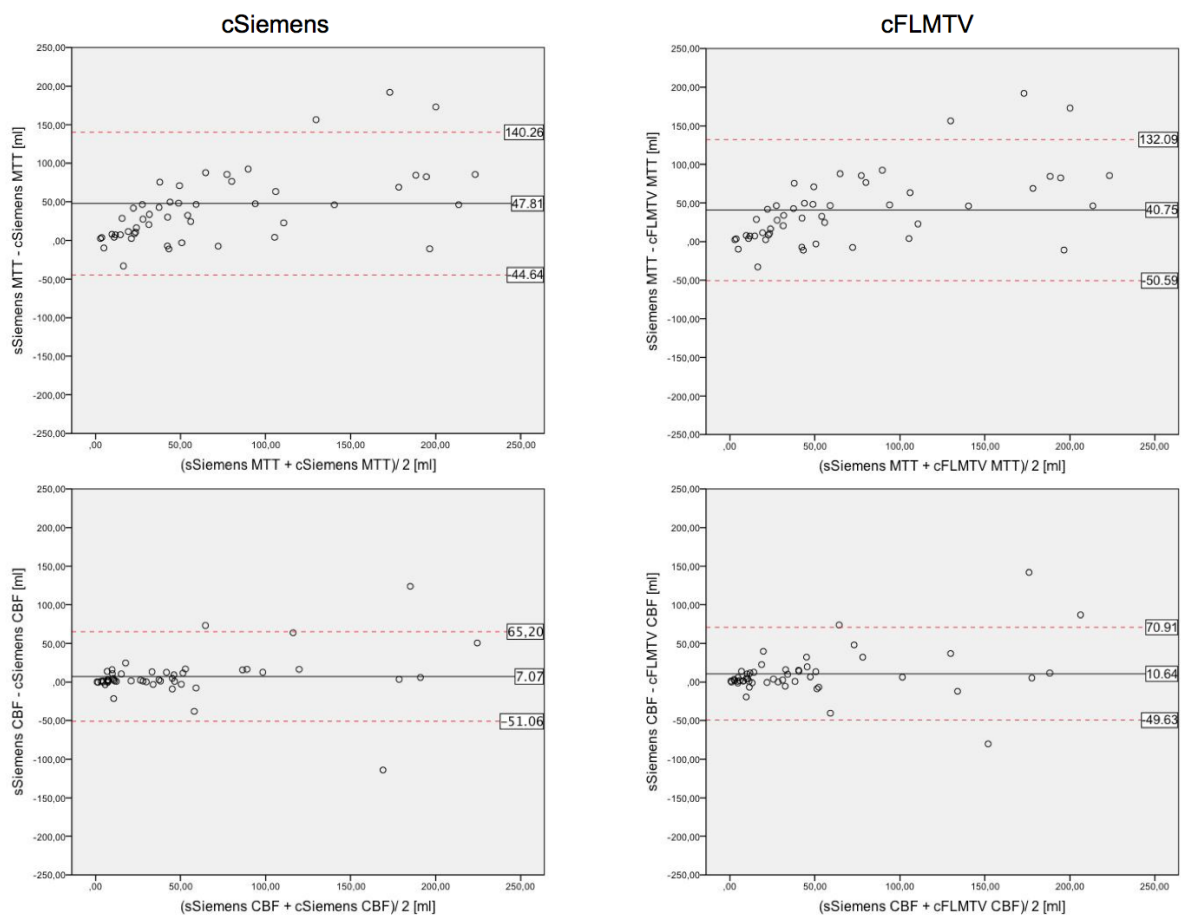
**Tabelle 4: Ergebnisse der Volumetrie aus sSiemens, cSiemens und cFLMTV auf MTT- und CBF-Perfusionskarten.**

	sSiemens	cSiemens	cFLMTV
<b>MTT</b>			
Median	68,36 ml	30,35 ml	30,17 ml
IQR	30,61 - 121,67 ml	8,38 - 72,31 ml	13,97 - 73,23 ml
<b>CBF</b>			
Median	31,14 ml	27,58 ml	26,07 ml
IQR	11,94 – 56,78 ml	7,09 – 51,35 ml	7,16 – 47,81 ml

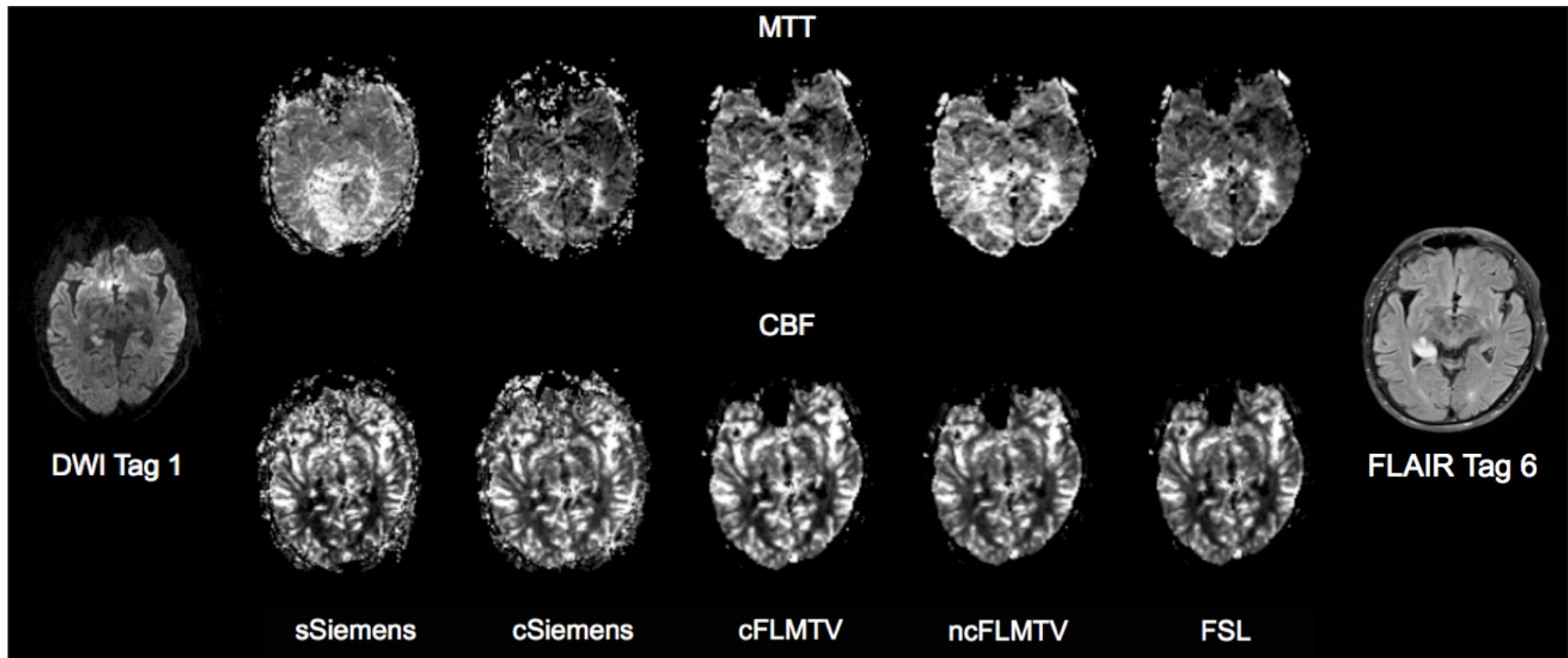
Angabe von Median und IQR, gruppiert nach verwendetem Programm. Die Angaben beziehen sich auf eine Fallzahl von 50 Patienten.

Der Vergleich der CBF-Perfusionskarten zeigte eine höhere Übereinstimmung. Erneut berechnete sSiemens die im Median größten Perfusionsdefizite mit 31,14 ml (IQR 11,94 – 56,78 ml). Die Perfusionsanalyse mittels cSiemens ergab mediane Volumina von 27,58 ml (IQR 7,09 – 51,35 ml). Die kleinsten Volumina berechnete erneut cFLMTV mit 26,07

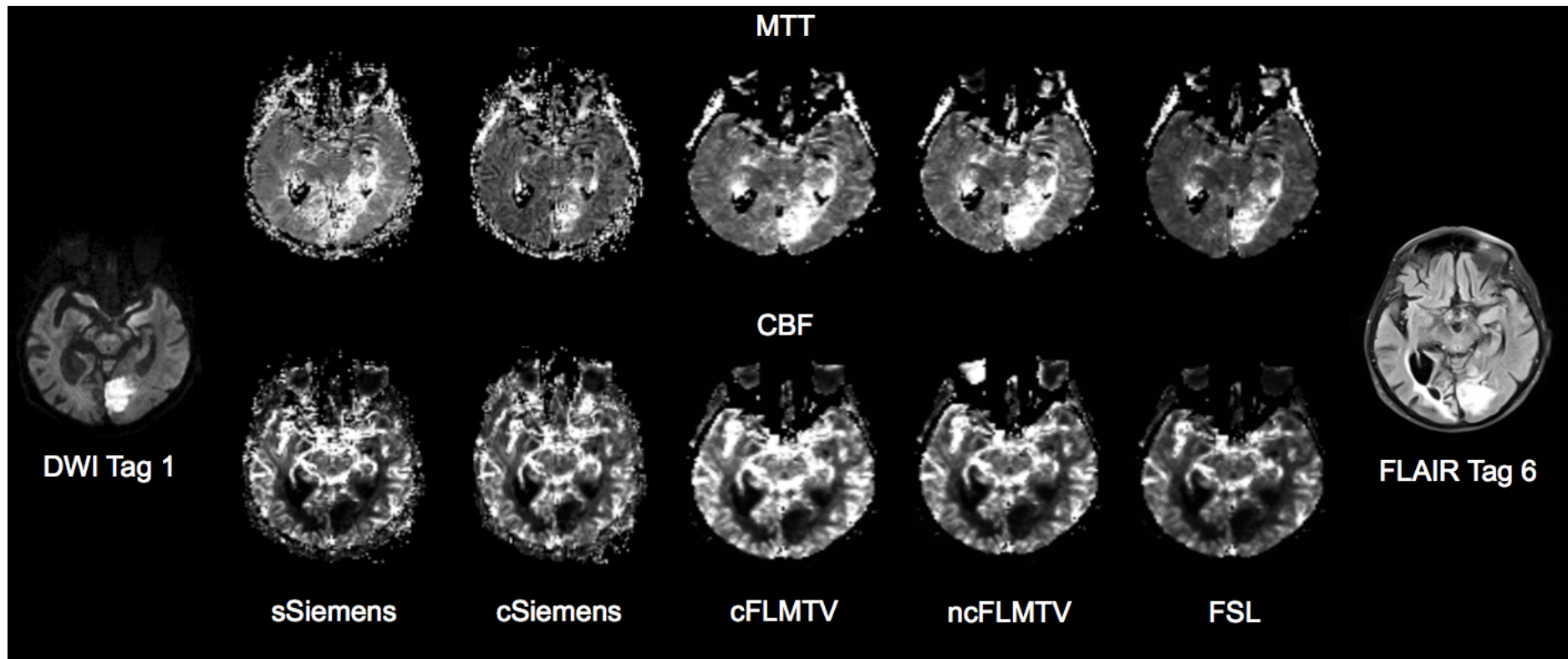
ml (IQR 7,16 – 47,81 ml). Im Vergleich zu sSiemens ergaben sich für cSiemens ( $p = 0,376$ ) sowie cFLMTV ( $p = 0,207$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der intraindividuelle Vergleich der MTT- und CBF-Volumina ergab für sSiemens einen hoch signifikanten Unterschied ( $p = 0,002$ ). Bei cSiemens ( $p = 0,759$ ) und cFLMTV ( $p = 0,232$ ) konnte zwischen MTT und CBF kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Bland-Altman-Plots in Abbildung 10 verdeutlichen die größere Übereinstimmung der Perfusionssoftwares auf den CBF-Karten. Bei ausgedehnten Perfusionsdefiziten und auch bei Verwendung der MTT-Parameterkarten ergeben sich größere Abweichungen im Vergleich zu der Standardperfusionssoftware.



**Abbildung 9: Bland-Altman-Plots für cSiemens und cFLMTV (jeweils MTT und CBF).** Der Mittelwert und die Übereinstimmungsgrenzen sind als solide bzw. gestrichelte Linie dargestellt. Die Differenz der Volumina zwischen den Methoden wurde durch Subtraktion optimierende Software – Standardsoftware berechnet.



**Abbildung 10: Infarkt im Hippocampus rechts.** Das Perfusionsdefizit stellt sich in der MTT (obere Bildreihe) hyper- bis liquorisointens dar. Auf CBF-Perfusionskarten (untere Bildreihe) erscheint das Perfusionsdefizit hypointens. Die MTT von sSiemens weicht in der Darstellung der Hypoperfusion deutlich von cSiemens ab. Auf den CBF-Perfusionskarten lässt sich das Areal bei allen Programmen schwer abgrenzen.



**Abbildung 11: Infarkt in den gyri occipitales links.** Während auf den CBF-Perfusionskarten eine hohe Übereinstimmung besteht, zeigt sich in der MTT insbesondere zwischen sSiemens und cSiemens eine abweichende Darstellung des Perfusionsdefizits.

## 4.2.2 Perfusionsanalyse mittels ncFLMTV und FSL

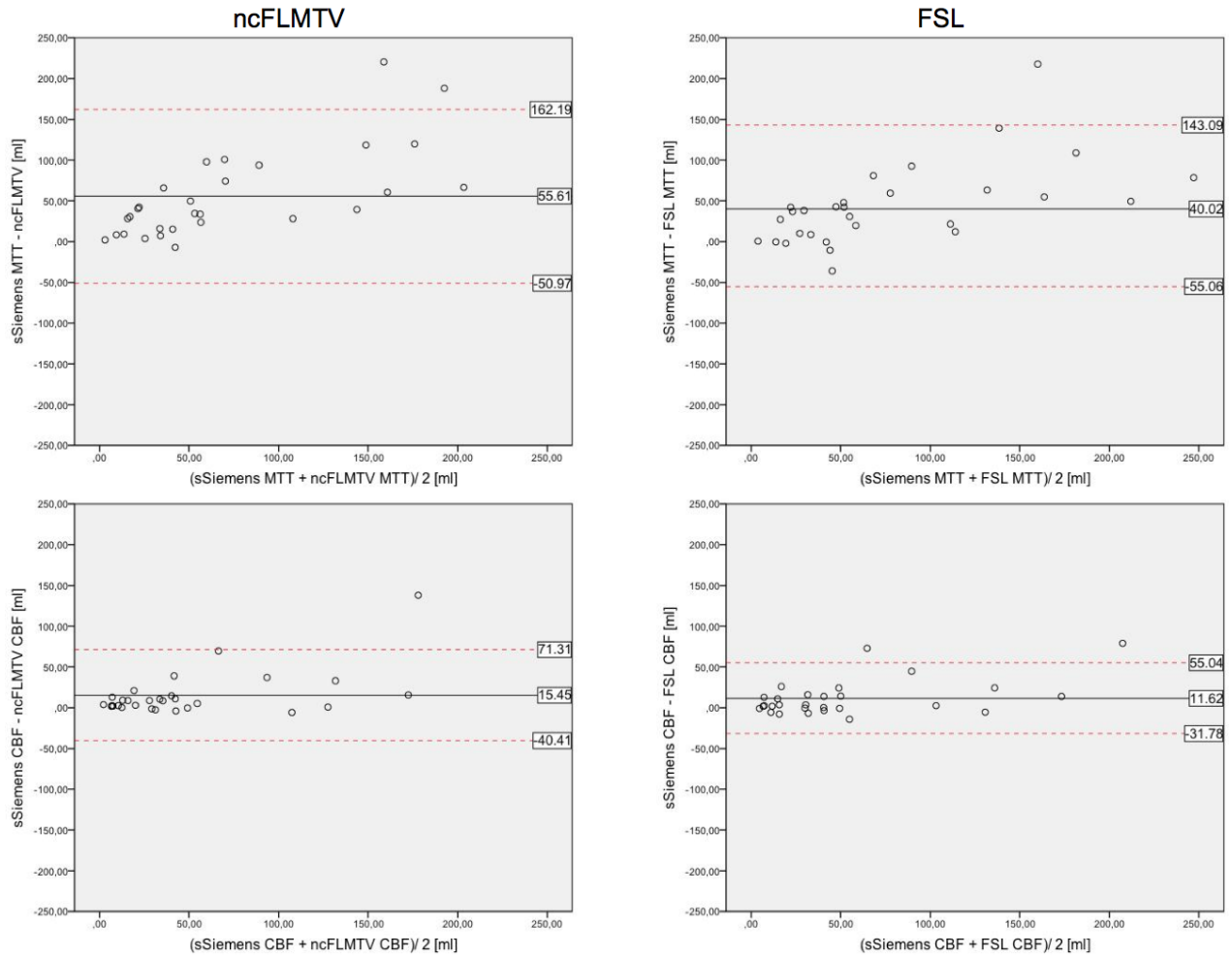
Der Vergleich der Volumina von sSiemens mit ncFLMTV und FSL ergab bei den MTT-Perfusionskarten ebenfalls wenig Übereinstimmung. Die im Median größten Volumina wurden bei sSiemens mit 70,56 ml (IQR 38,78 – 136 ml) gefunden. Bei FSL ergab sich ein medianes Volumen von 42,16 ml (IQR 22,08 – 68,82 ml). Die kleinsten Volumina ergaben sich bei ncFLMTV mit einem Median von 33,14 ml (IQR 9,02 – 48,34 ml). Für ncFLMTV ergaben sich im Vergleich zu sSiemens statistisch signifikant kleinere Volumina ( $p = 0,002$ ), bei FSL fanden sich ebenfalls signifikant kleinere Werte ( $p = 0,022$ ).

**Tabelle 5: Ergebnisse der Volumetrie aus sSiemens, ncFLMTV und FSL auf MTT- und CBF-Perfusionskarten.**

	sSiemens	ncFLMTV	FSL
<b>MTT</b>			
Median	70,46 ml	33,14 ml	42,16 ml
IQR	38,78 -136,00 ml	9,02 – 48,34 ml	22,08 – 68,82 ml
<b>CBF</b>			
Median	38,94 ml	29,76 ml	30,24 ml
IQR	17,64 – 61,18 ml	9,14 – 49,33 ml	10,80 – 49,84 ml

Angabe von Median und IQR, gruppiert nach verwendetem Programm. Die Angaben beziehen sich auf eine Fallzahl von 29 Patienten.

Bei der Volumetrie der CBF-Perfusionskarten zeigte sich tendenziell eine höhere Übereinstimmung zwischen den Programmen. Die größten Perfusionsdefizite wurden von sSiemens mit einem Median von 38,94 ml (IQR 17,64 – 61,18 ml) berechnet. FSL kalkulierte im Median ein Volumen von 30,24 ml (IQR 10,80 – 49,84 ml). Wie auch bereits bei den MTT-Perfusionskarten ermittelte ncFLMTV mit einem Median von 29,76 ml (IQR 9,14 – 49,33 ml) die kleinsten Volumina. Im Vergleich zu sSiemens ergaben sich sowohl für ncFLMTV ( $p = 0,234$ ) als auch für FSL ( $p = 0,925$ ) keine signifikanten Abweichungen. Die Bland-Altman-Plots in Abbildung 13 verdeutlichen die geringe Übereinstimmung der Messwerte auf den MTT-Parameterkarten. Bei Nutzung des CBF zur Perfusionsanalyse zeigt sich bei beiden Programmen eine bessere Übereinstimmung mit sSiemens. Innerhalb der geprüften Softwares ergaben sich intraindividuell für ncFLMTV ( $p = 0,81$ ) und für FSL ( $p = 0,301$ ) keine signifikanten Differenzen zwischen den Volumina auf MTT- und CBF-Perfusionskarten.



**Abbildung 12: Bland-Altman-Plots für ncFLMTV und FSL (jeweils MTT und CBF).** Der Mittelwert und die Übereinstimmungsgrenzen sind als solide bzw. gestrichelte Linie dargestellt. Die Differenz der Volumina zwischen den Methoden wurde durch Subtraktion optimierende Software – Standardsoftware berechnet.

### 4.3 PRÜFUNG DER EINFLUSSGRÖÖE EINER BEWEGUNGSKORREKTUR

Der Vergleich von cFLMTV und ncFLMTV erlaubt die Einschätzung des Einflusses der Bewegungskorrektur von cSiemens auf die Volumina. Auf den MTT-Perfusionskarten ergab sich für cFLMTV ein medianes Volumen von 34,52 ml (IQR 14,77 – 77,02 ml) während ncFLMTV ein leicht geringeres Volumen von 33,14 ml (IQR 9,02 – 48,34 ml) auswies. Zwischen den Messwerten beider Programme besteht keine statistische signifikante Differenz ( $p = 0,680$ ).

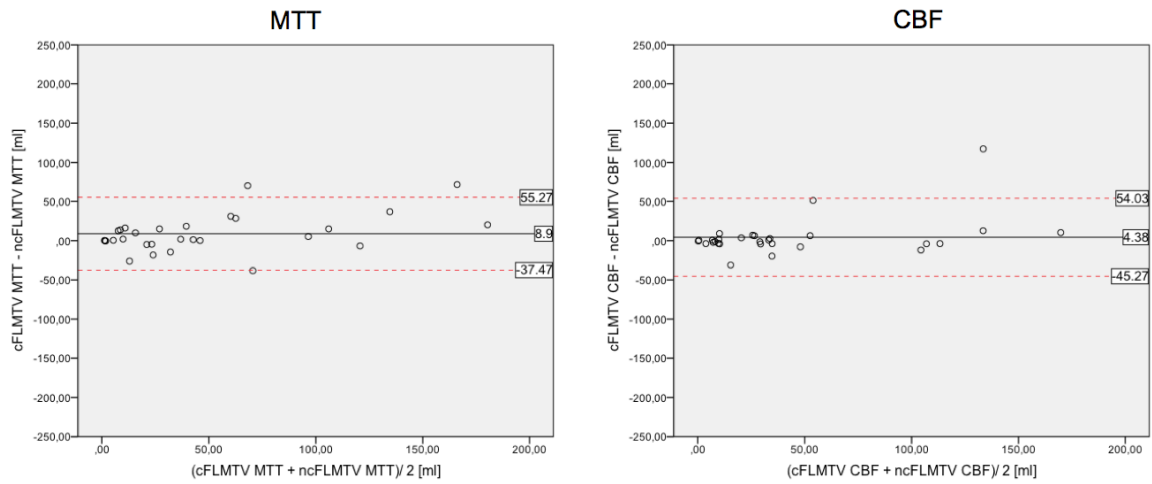
**Tabelle 6: Ergebnisse der Volumetrie aus cFLMTV und ncFLMTV auf MTT- und CBF-Perfusionskarten.**

	cFLMTV	ncFLMTV
<b>MTT</b>		
Median	34,52 ml	33,14 ml
IQR	14,77 – 77,02 ml	9,02 – 48,34 ml
<b>CBF</b>		
Median	28,36 ml	29,76 ml
IQR	7,98 – 55,72 ml	9,14 – 49,33 ml

Angabe von Median und IQR, gruppiert nach verwendetem Programm. Die Angaben für cFLMTV und ncFLMTV beziehen sich auf eine Fallzahl von 29 Patienten.

Der Vergleich der CBF-Perfusionskarten ergab eine ähnliche Übereinstimmung. Mit einem medianen Volumen von 29,76 ml (IQR 9,14 – 49,33 ml) berechnete ncFLMTV geringfügig größere Volumina als cFLMTV mit 28,36 ml (IQR 7,98 – 55,72 ml). Die Differenz war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,87$ ). Die Bland-Altman-Plots der Abbildung 14 zeigen sowohl bei der MTT als auch bei dem CBF eine überwiegende Übereinstimmung bei jedoch deutlich differenten Extremwerten.





**Abbildung 13: Bland-Altman-Plots für cFLMTV und ncFLMTV (jeweils MTT und CBF).** Der Mittelwert und die Übereinstimmungsgrenzen sind als solide bzw. gestrichelte Linie dargestellt. Die Differenz der Volumina zwischen den Methoden wurde durch Subtraktion des Volumens des ncFLMTV von dem Volumen des cFLMTV berechnet.

#### 4.4 ÜBEREINSTIMMUNG DER OPTIMIERENDEN PERFUSSIONSANALYSEN

Mittels Intraklassen-Korrelation nach SHROUT UND FLEISS wurde anhand der Subgruppe von 29 Patienten die Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen untereinander geprüft. Im Falle der MTT-Perfusionskarten ergibt sich bei allen Programmen eine sehr hohe Übereinstimmung ( $ICC \geq 0,81$ ). Die höchste Übereinstimmung besteht zwischen den Volumina von cSiemens und ncFLMTV ( $ICC = 0,917$ ; CI 0,832 – 0,960). Die im Vergleich geringste Übereinstimmung wurde zwischen cSiemens und FSL festgestellt ( $ICC = 0,818$ ; CI 0,647 – 0,910).

Tabelle 7: Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen auf MTT-Perfusionskarten.

	cFLMTV	ncFLMTV	FSL
cSiemens	<b>0,901</b> (CI 0,825 - 0,944)	<b>0,917</b> (CI 0,832 - 0,960)	<b>0,818</b> (CI 0,647 - 0,910)
cFLMTV	-	<b>0,885</b> (CI 0,761 - 0,945)	<b>0,838</b> (CI 0,684 - 0,921)
ncFLMTV	-	-	<b>0,828</b> (CI 0,648 - 0,918)

Angegeben sind die Intraklassen-Korrelation sowie das jeweilige Konfidenzintervall (CI). N = 29.

Bei Betrachtung der CBF-Perfusionskarten bestätigt sich die hohe Übereinstimmung der optimierenden Programme untereinander. Zwischen cSiemens und cFLMTV wurde die in dieser Arbeit höchste Übereinstimmung ermittelt ( $ICC = 0,97$ ; CI 0,946 – 0,983). Wie auch auf den MTT-Perfusionskarten wurde zwischen cSiemens und FSL die im Vergleich geringste Übereinstimmung ermittelt ( $ICC = 0,786$ ; CI 0,594 – 0,894).

Tabelle 8: Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen auf CBF-Perfusionskarten.

	cFLMTV	ncFLMTV	FSL
cSiemens	<b>0,97</b> (CI 0,946 - 0,983)	<b>0,8</b> (CI 0,620 - 0,900)	<b>0,786</b> (CI 0,594 - 0,894)
cFLMTV	-	<b>0,864</b> (CI 0,733 - 0,933)	<b>0,84</b> (CI 0,687 - 0,922)
ncFLMTV	-	-	<b>0,954</b> (CI 0,900 - 0,978)

Angegeben sind die Intraklassen-Korrelation sowie das jeweilige Konfidenzintervall (CI). N = 29.

## 4.5 ÜBEREINSTIMMUNG VON PERFUSIONSDEFIZIT UND FINALEM LÄSIONSVOLUMEN

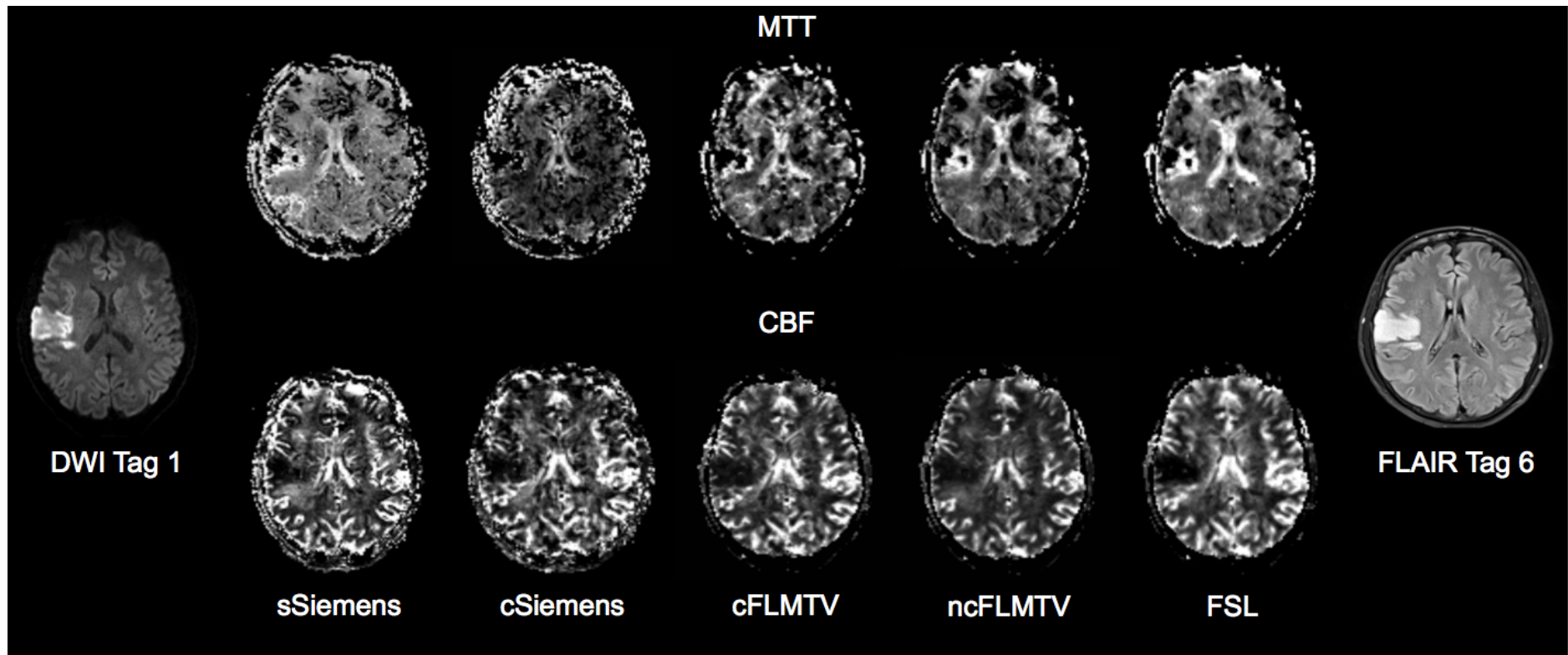
Aus der Gruppe der Patienten, die eine Perfusionsanalyse mit allen 5 Programmen erhalten haben (n= 29), wiesen 17 Patienten (59%) zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung einen persistierenden Gefäßverschluss (TIMI 0) auf. Die Bilddaten dieser 17 Patienten wurden verwendet, um die Übereinstimmung des Perfusionsdefizits (ml) mit dem FLV (ml) mittels Intraklassenkorrelation zu berechnen.

Alle evaluierten Software-Pakete zeigen eine zumindest hohe Übereinstimmung von Perfusionsdefizit an Tag 1 und finalem Läsionsvolumen. Die niedrigste Übereinstimmung mit dem FLV besteht bei den von sSiemens sowohl auf MTT- als auch auf CBF-Perfusionskarten berechneten Perfusionsdefiziten (ICC = 0,611 bzw. 0,694). Die optimierenden Verfahren zeigen eine hohe bis sehr hohe Übereinstimmung mit dem FLV. Die höchste Übereinstimmung sowohl für MTT- als auch für CBF-Perfusionskarten besteht bei cFLMTV (ICC = 0,879 bzw. 0,812).

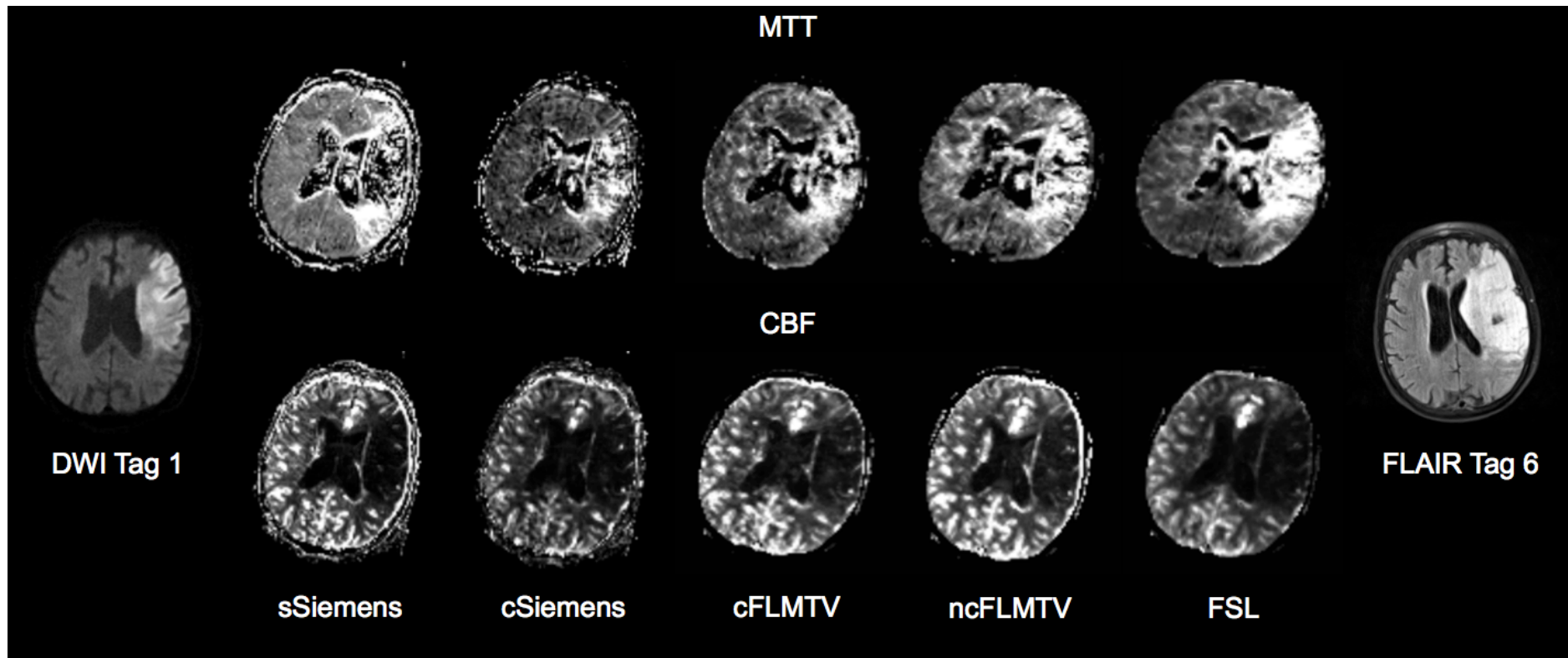
**Tabelle 9: Korrelation des Perfusionsdefizit mit dem finalem Läsionsvolumen (FLV).**

	Korrelation mit FLV	
	MTT	CBF
sSiemens	<b>0,611</b> (0,199 – 0,839)	<b>0,694</b> (0,334 – 0,877)
cSiemens	<b>0,777</b> (0,486 – 0,913)	<b>0,783</b> (0,497 – 0,916)
cFLMTV	<b>0,879</b> (0,697 – 0,954)	<b>0,812</b> (0,554 – 0,928)
ncFLMTV	<b>0,773</b> (0,479 – 0,912)	<b>0,732</b> (0,401 – 0,894)
FSL	<b>0,765</b> (0,463 – 0,908)	<b>0,704</b> (0,351 – 0,882)

Geprüft wurde die Korrelation mittels ICC. Die 95%-Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben.



**Abbildung 14: Infarkt in der Zentralregion rechts.** Insbesondere auf den CBF-Perfusionskarten zeigt sich ein korrelierendes Perfusionsdefizit. Bei allen Programmen zeigt sich zudem eine gute Übereinstimmung der jeweils berechneten Hypoperfusion mit dem FLV an Tag 6.



**Abbildung 15: Ausgedehnter linkshemispherieller Mediainfarkt.** Sowohl auf MTT- als auch auf CBF-Perfusionskarten stimmt die Perfusionsstörung mit dem Infarkt auf der DWI überein. Zudem zeigt sich auch hier eine gute Übereinstimmung der jeweils berechneten Hypoperfusion mit dem FLV an Tag 6.

## 4.6 TABELLARISCHE AUFLISTUNG DER MESSERGEBNISSE

Tabelle 10: Auflistung der Einzelvolumina auf MTT-Perfusionskarten.

Patient	sSiemens	cSiemens	cFLMTV	ncFLMTV	FSL
1	73,01	44,50	24,86	39,40	30,91
2	41,70	24,24	21,03	25,59	42,16
3	120,20	54,55	34,52	19,39	107,90
4	122,16	75,95	99,19	93,86	100,43
5	32,34	2,48	15,68	1,76	22,08
6	136,00	41,00	43,43	42,11	43,32
7	27,30	33,02	18,48	23,43	63,33
8	13,70	6,52	5,63	5,19	14,02
9	43,16	1,34	1,37	1,09	1,23
10	38,78	32,63	45,98	45,83	49,36
11	108,74	14,84	20,78	10,75	27,69
12	208,03	86,48	51,50	89,67	68,82
13	4,13	2,16	1,64	1,98	3,49
14	18,43	7,02	10,99	9,02	20,51
15	30,03	0,55	1,37	1,60	2,71
16	48,56	7,91	14,77	33,16	10,44
17	286,46	83,79	113,62	98,46	207,82
18	70,46	41,45	37,89	36,03	39,72
19	68,71	8,39	19,12	2,83	26,16
20	268,95	76,11	77,02	48,34	51,05
21	37,65	28,65	48,84	30,31	28,85
22	163,39	75,56	117,38	124,13	100,06
23	236,67	163,07	190,51	170,12	187,37
24	190,97	122,94	201,95	130,38	136,20
25	75,68	43,42	28,36	26,09	27,87
26	107,40	47,45	103,32	33,14	48,03
27	41,68	15,00	14,04	1,35	4,79
28	68,45	70,92	75,97	44,66	48,56
29	235,84	167,13	153,15	116,17	127,06
30	50,66	5,38	4,24		
31	28,94	24,41	18,07		
32	57,66	18,49	27,35		
33	11,86	14,20	32,99		
34	5,57	2,85	1,83		
35	22,45	16,36	19,88		
36	68,28	23,66	43,57		
37	212,82	126,71	143,77		
38	15,53	8,38	8,11		
39	84,95	8,01	13,94		
40	117,63	75,47	70,24		
41	25,17	9,93	13,54		
42	266,05	138,28	180,39		
43	10,32	6,26	9,82		
44	137,68	72,77	74,29		
45	82,36	32,04	35,82		
46	58,75	24,15	16,09		
47	118,41	46,24	41,73		
48	49,23	37,12	52,24		
49	13,06	6,95	9,00		
50	230,77	103,62	146,07		

Alle Volumina sind in Millilitern (ml) angegeben.

**Tabelle 11: Auflistung der Einzelvolumina auf CBF-Perfusionskarten.**

Patient	sSiemens	cSiemens	cFLMTV	ncFLMTV	FSL
1	21,69	20,19	22,23	18,59	23,56
2	28,44	27,21	28,36	29,76	35,25
3	61,18	44,60	29,15	22,19	36,85
4	127,89	111,63	139,82	127,02	133,31
5	29,99	5,56	7,61	8,73	3,94
6	47,62	42,80	33,63	32,84	33,59
7	8,23	6,27	14,82	5,67	13,89
8	12,72	8,09	8,29	12,37	10,80
9	7,57	7,04	1,92	5,70	5,70
10	49,09	51,91	55,72	49,33	49,84
11	17,64	1,92	6,18	8,34	13,94
12	101,18	27,94	27,27	31,54	28,21
13	20,40	10,10	7,98	11,49	9,32
14	8,61	6,40	7,24	6,52	6,06
15	4,15	4,24	0,78	0,21	5,04
16	32,29	35,35	29,71	23,36	28,64
17	247,02	123,05	104,92	108,97	167,85
18	47,90	35,57	32,90	36,78	62,14
19	11,90	9,41	10,80	9,14	19,71
20	57,29	45,74	44,02	51,99	42,93
21	40,68	49,66	24,87	44,67	40,27
22	148,19	84,29	111,41	115,19	123,70
23	180,30	176,81	175,01	164,60	166,29
24	104,53	92,06	98,33	110,36	101,91
25	39,64	26,64	25,73	31,02	23,54
26	38,94	77,08	79,50	28,32	42,39
27	13,67	0,46	0,65	0,59	0,70
28	29,88	29,62	35,16	32,42	30,24
29	111,96	226,12	192,03	74,93	67,36
30	3,83	2,74	1,80		
31	12,31	21,40	19,35		
32	46,97	46,15	55,70		
33	12,69	11,82	13,65		
34	1,23	1,62	1,45		
35	6,93	7,36	4,87		
36	50,72	41,62	44,07		
37	97,12	80,83	49,05		
38	5,08	3,74	3,99		
39	8,64	5,54	7,13		
40	94,21	78,73	62,21		
41	3,99	7,27	5,33		
42	193,92	187,98	182,48		
43	15,27	4,67	5,04		
44	38,83	37,58	29,06		
45	27,65	25,18	23,84		
46	12,06	10,60	7,48		
47	38,69	35,76	37,92		
48	55,24	62,85	35,83		
49	0,94	0,75	0,93		
50	249,65	199,09	162,86		

Alle Volumina sind in Millilitern (ml) angegeben.

## **5 DISKUSSION**

### **5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE**

In Zusammenschau der Ergebnisse lassen sich folgende Punkte feststellen:

- Unabhängig vom gewählten Verfahren ergeben sich auf MTT-Perfusionskarten größere Perfusionsdefizite als auf korrespondierenden CBF-Karten.
- Die Nutzung einer optimierten AIF und/ oder einer für Bolusverzögerung unempfindlichen SVD erzeugt kleinere Perfusionsdefizite. Die Art des optimierenden Algorithmus spielt hierbei eine untergeordnete Rolle.
- Die Verwendung einer Bewegungskorrektur hat im Vergleich zu der Optimierung der AIF/ SVD einen geringeren Einfluss auf das berechnete Perfusionsdefizit.
- Die optimierenden Perfusionsanalysen zeigen untereinander eine gute Übereinstimmung.
- Sofern eine optimierte Perfusionsanalyse durchgeführt wird, erlaubt das Perfusionsdefizit am Ereignistag eine bessere Abschätzung des finalen Infarkt Volumens.

### **5.2 BEWERTUNG DER ERGEBNISSE**

#### **5.2.1 Einordnung in der Literatur**

Der Vergleich zwischen der Standardperfusionssoftware und den optimierten Verfahren zeigte bei nahezu allen Patienten signifikant größere Perfusionsdefizite bei Verwendung von sSiemens. Aufgrund der Ergebnisse scheint die Art der AIF-Ermittlung und die im Anschluss verwendete Dekonvolution einen starken Einfluss auf die Perfusionsmessung zu haben.

TAKASAWA ET AL. untersuchten im Jahre 2008 fünf Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall mittels MRT und unmittelbar im Anschluss daran durchgeführter PET und zeigten, dass eine wie in sSiemens verwendete und nicht für Bolusverzögerung und Dispersion unempfindliche sSVD bei Nutzung einer globalen AIF



zu einer Überschätzung der MTT führen kann [82]. Der in cSiemens enthaltene Algorithmus nutzt ebenfalls eine sSVD, dies jedoch auf Basis einer lokalen und optimierten AIF. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass durch die Optimierung der AIF die Überschätzung der Hypoperfusion durch die MTT korrigiert werden kann. LORENZ ET AL. wiesen 2006 in ihrer Evaluation desselben lokalen AIF-Algorithmus bei 36 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ebenfalls einen korrespondierenden Effekt hinsichtlich eines gesteigerten CBF (und damit einer kürzeren MTT) innerhalb der Voxel nach [69].

Die Auswertung der CBF-Perfusionskarten ergab in der vorliegenden Arbeit eine bessere Übereinstimmung der Verfahren untereinander und stimmt hierbei mit anderen Studien überein. PARSONS ET AL. überprüften 2001 bei 23 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall und einem Mismatch in der initial durchgeführten MRT verschiedene Perfusionsparameter zwecks Differenzierung von kritisch hypoperfundiertem und von einer benignen Oligämie betroffenen Gewebe [83]. ZARO-WEBER ET AL. validierten 2009 und 2010 den in der MRT gemessenen CBF und weitere Perfusionsparameter anhand einer zusätzlich durchgeführten PET bei 24 respektive 26 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und mindestens geringer neurologischer Symptomatik (NIHSS  $\geq$  2) [84, 85]. Sowohl bei PARSONS ET AL. als auch bei ZARO-WEBER ET AL. zeigte der CBF die interindividuell akkurateste und robusteste Annäherung an das „tissue at risk“ (PARSONS ET AL.) beziehungsweise an das finale Läsionsvolumen (ZARO-WEBER ET AL.). Die MTT hingegen schloss bei PARSONS ET AL. in weiten Teilen auch Regionen mit einer benignen Oligämie ein. Unter der Annahme, dass die MTT bei einer sSVD stärker anfällig für Überschätzungen der Hypoperfusion als der CBF ist und anhand der Ergebnisse von PARSONS ET AL. und ZARO-WEBER ET AL. kann erklärt werden, warum auch in der vorliegenden Arbeit bei der Auswertung der CBF-Perfusionskarten eine bessere Übereinstimmung der evaluierten Verfahren untereinander besteht.

Der Vergleich der Messergebnisse von ncFLMTV mit cFLMTV und auch die Evaluation von FSL zeigen, dass die Bewegungskorrektur eine untergeordnete Rolle spielt. Sowohl die Bewegungskorrektur von cSiemens als auch der in FSL integrierte MCFLIRT-Algorithmus verwenden eine „rigid body transformation“ mit Bildinterpolation. Der letztgenannte Algorithmus ist ausführlicher evaluiert, sodass sich hier weiterführende

Rückschlüsse ziehen lassen. Mehrere Studien (OAKES ET AL 2002, OOI ET AL. 2011) berichten übereinstimmend, dass eine Bildkorrektur mittels Interpolation einen negativen Einfluss auf die Bildschärfe und auf die Reliabilität der Messdaten haben kann. Insbesondere die auch in FSL/ MCFLIRT verwendete trilineare Interpolation ist in diesen Arbeiten trotz einer höheren Rechengeschwindigkeit aufgrund einer stärkeren Bildglättung und damit einer möglichen Verfälschung der Messwerte unterlegen [86, 87]. In Analogie hierzu fanden sich in der vorliegenden Arbeit insbesondere in der MTT von den anderen optimierenden Verfahren abweichende Messwerte, sodass die trilineare Interpolation von FSL/ MCFLIRT hier als ein möglicher Einflussfaktor angesehen werden kann. Der Vergleich von ncFLMTV mit cFLMTV zeigt, dass die in cSiemens enthaltene Bewegungskorrektur bei Nutzung der gleichen Algorithmen für AIF und SVD einen geringen Einfluss auf das gemessene Perfusionsdefizit hat. Trotz vermutlich gleicher Arbeitsweise beider Bewegungskorrekturen hat folglich die Korrektur des WIP-Paketes einen geringeren Einfluss auf die gemessenen Perfusionsdefizite als die Bewegungskorrektur durch FSL/ MCFLIRT. Dementsprechend zeigt sich zwischen beiden Bewegungskorrekturen zwar eine weiterhin hohe, im Vergleich zu den anderen Verfahren aber tendenziell geringere Übereinstimmung bei Verwendung desselben Algorithmus für AIF und SVD (ICC bei FSL versus cFLMTV: MTT = 0,838 bzw. CBF = 0,84).

KOSIOR ET AL. wiesen 2007 in einer MRT-Studie mit 25 Schlaganfallpatienten, bei denen während der Untersuchung leicht- bis hochgradige Bewegungsartefakte auftraten, nach, dass Bewegungsartefakte bei Auswertung des CBF eine Unterschätzung der Hypoperfusion hervorrufen können [88]. Infolgedessen wurde vermutet, dass eine Bewegungskorrektur - im Falle von KOSIOR ET AL. durchgeführt mittels einer Software, die wie die in dieser Arbeit evaluierten Programme eine „rigid body transformation“ nutzt (SPM2, Wellcome Trustcenter for Neuroimaging, London) - zu einer artifiziellen Überschätzung des Perfusionsdefizits führt. Diese Beobachtung konnte in der hier vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Lediglich der Vergleich der MTT-Karten zwischen ncFLMTV und cFLMTV ergab gering größere Volumina (im Median 33,14 ml versus 34,52 ml;  $p = 0,680$ ) bei Verwendung der Bewegungskorrektur. Bei allen anderen Vergleichen zeigten sich im Vergleich zur Standardsoftware kleinere Perfusionsdefizite bei Verwendung einer Bewegungskorrektur. KRINGS ET AL. berichteten 2001, dass bei 103 Patienten mit insgesamt 194 Messungen mittels funktioneller MRT in 11% der Fälle

aufgrund von Bewegungsartefakten keine genügend präzise Kartierung einzelner Areale des motorischen Cortex erfolgen konnte [89]. Eine hierbei im Nachhinein durchgeführte Bewegungskorrektur ermöglichte bei Kopfbewegungen  $<1,5$  mm eine bessere Kartierung. OOI ET AL. zeigten 2009 und 2011, dass insbesondere Echo Planar-Sequenzen, wie auch in der PI verwendet, von einer „rigid body transformation“ profitieren [86, 90]. In beiden Studien verwendeten OOI ET AL. jedoch visuelle Bewegungsmarker, die bei gesunden Probanden mittels Stirnband befestigt wurden und die während des Postprocessings der Registrierung von Bewegungsartefakten dienten.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit in Übereinstimmung mit KOSIOR ET AL, KRINGS ET AL. sowie OOI ET AL., dass eine Bewegungskorrektur einen messbaren, aber letztlich begrenzten Einfluss auf die Aussagekraft der Perfusionsbildgebung hat.

## 5.2.2 Vergleich der Optimierungen von AIF und SVD

Der Vergleich von cSiemens und cFLMTV erlaubt den Vergleich verschiedenartiger Optimierungen von AIF/ SVD ohne den Störfaktor einer unterschiedlichen Bewegungskorrektur. Auf MTT- und CBF-Perfusionskarten ergab sich eine hohe Übereinstimmung beider Verfahren trotz abweichender AIF-/ SVD-Algorithmen. Folglich führen beide Programme trotz unterschiedlicher Ansätze eine effektive Optimierung der Perfusionsanalyse durch. In Bezug auf FLMTV berichteten BRUNECKER ET AL. einschränkend, dass die Nutzung einer globalen AIF eine potenzielle Fehlerquelle sein könnte und dass der Ansatz mittels einer lokalen AIF, wie bei cSiemens, zu präziseren Ergebnissen in der Perfusionsbildgebung führen könnte [72]. Neben der Unterscheidung von globaler und lokaler AIF müssen auch Art (manuell vs. automatisch) und Ort der AIF-Selektion sowie der Gefäßstatus des Patienten als weitere Einflussgrößen betrachtet werden. EBINGER ET AL. berichteten 2010, dass die Wahl der AIF kontralateral zum Infarktgebiet bei 132 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn eine MRT-Untersuchung erhielten, einen positiven Einfluss auf die Genauigkeit der Perfusionsparameter hatte [68]. LYTHGOE ET AL. wiesen zudem bereits 1999 bei insgesamt 11 Patienten mit einer chronischen Carotisstenose nach, dass die Selektion und Dekonvolution einer zu der Carotisstenose kontralateralen AIF zu Parameterkarten führt, die im Vergleich zu auf einer ipsilateralen AIF basierenden Karten einen gesteigerten CBF und eine verkürzte MTT aufweisen [91]. Diese Erkenntnis konnte von MUKHERJEE ET AL. 2003 bei einer Validierung des gemessenen CBF mittels PET bei 7 Patienten mit Carotisstenose in sechs der sieben Fälle nicht bestätigt werden [92]. Dennoch kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass, wie bereits von BRUNECKER ET AL. vermutet, eine lokale AIF, generiert aus multiplen Messpunkten, insbesondere bei vaskulär vorerkrankten Patienten eine bessere Annäherung an die tatsächliche Hämodynamik beider Hemisphären ermöglicht. Zu diesem Schluss kommt auch FERNANDO CALAMANTE in einem 2013 veröffentlichten Review zur Berechnung der AIF [43].

FLMTV nutzt zudem einen anderen Modus der SVD als cSiemens. WU ET AL. zeigten 2003 sowohl in einer Monte-Carlo-Simulation als auch bei vier In-vivo-Untersuchungen, dass die Nutzung dieser für Bolusverzögerung unempfindlichen cSVD präzisere Messungen erlaubt [73]. Festzuhalten ist aufgrund der Ergebnisse, dass trotz der

aufgeführten möglichen Einflussfaktoren die Kombination aus globaler AIF mit einer für Bolusverzögerung unempfindlichen cSVD (FLMTV) zu ähnlichen Ergebnissen führt wie die Kombination einer lokalen AIF mit einer sSVD (cSiemens). Es ist folglich anzunehmen, dass die Art und Weise der optimierenden Perfusionsanalyse aktuell nachrangig ist. Entscheidender ist, dass generell eine Optimierung der AIF oder eine optimierte Art der Dekonvolution durchgeführt wird.

### **5.2.3 Einfluss einer Optimierung auf die Abschätzung des FLV**

Geprüft wurde die Korrelation des Perfusionsdefizits mit dem finalen Läsionsvolumen. Es zeigte sich, dass sSiemens bei beiden Perfusionsparametern im Vergleich zu den anderen Programmen eine geringere Übereinstimmung mit dem FLV erzielt. Bevor eine Bewertung der geprüften Verfahren stattfinden kann, muss die Aussagekraft der PI als Surrogatparameter für den neuroradiologischen Outcome diskutiert werden.

BARBER ET AL. berichteten 1998 in einer Studie mit 18 Schlaganfallpatienten, dass innerhalb der Subgruppe der Mismatch-Patienten in einer follow-up Untersuchung nach 3 Monaten im Vergleich zur initialen Untersuchung kein Infarktwachstum festgestellt werden konnte [93]. Mehrere Arbeiten zeigten jedoch, dass das Infarktwachstum bei nicht erfolgter Thrombolyse bzw. persistierendem Gefäßverschluss meist einem Schema folgt: In den ersten drei Tagen zeigt sich eine nur langsame Progression der Läsionsgröße, im Anschluss folgt eine langsame Größenabnahme auf T2-gewichteten Aufnahmen aufgrund einer Rückbildung des Ödems und einer Atrophie des infarzierten Gewebes [94, 95]. In Übereinstimmung mit weiteren Arbeiten erscheint also eine Bestimmung des FLV mittels FLAIR innerhalb der ersten Woche als legitim [96-98]. Aufgrund dieser Systematik erscheint es ebenfalls sinnvoll, die PI bei persistierendem Gefäßverschluss als Vorhersagewert für das FLV anzuwenden. Hierbei müssen dennoch Einschränkungen vorgenommen werden. SCHELLINGER ET AL. zeigten, dass bei Patienten mit persistierenden Gefäßverschlüssen ein deutlich akzelerierendes Infarktwachstum weit über den Zeitraum von 24 Stunden nach Beginn der Symptome hinaus stattfinden kann [99]. Diese Abweichung von dem oben genannten Schema lässt vermuten, dass eine innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführte PI auch eine Unterschätzung des FLV ergeben kann. Zum anderen hat eine spätere spontane Rekanalisation Einfluss auf noch nicht infarziertes Gewebe. Sofern eine Thrombolyse eingeleitet wurde, ist innerhalb der ersten Stunden nach erfolgreicher Intervention mit einer Rekanalisation zu rechnen [94,

100]. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass im weiteren Verlauf spontane Rekanalisationen stattfinden oder dass eine Hypoperfusion aufgrund der Versorgung über Kollateralgefäße auch im Verlauf kein kritisches Maß unterschreitet und somit letztlich nicht infarziert. MOLINA ET AL. wiesen 2001 in einer CT-basierten Studie mit 72 Patienten mit Verschluss der A. cerebri media nach, dass auch mehrere Tage nach Symptombeginn sowohl in der Interventionsgruppe als auch bei nicht thrombolysierten Patienten Rekanalisationen stattfanden [101]. Somit muss auch eine spontane Rekanalisation trotz des vermutlich geringen Einflusses auf eine Infarzierung als Störgröße in Betracht gezogen werden.

In Zusammenschau kann festgestellt werden, dass die PI als prognostischer Marker für das FLV nicht nur durch technische, sondern auch durch individuelle Aspekte (Kollateralisierung, verzögerte oder spontane Rekanalisation) beeinflusst werden kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen jedoch rückschließen, dass eine Optimierung der Perfusionsanalyse zumindest die technischen Störfaktoren deutlich minimiert und einen verbesserten Vorhersagewert der PI hinsichtlich des FLV bei persistierendem Gefäßverschluss ermöglicht.

### 5.3 LIMITATIONEN

Die Studie weist Limitationen hinsichtlich der Gruppengrößen auf. Die abweichenden Subgruppengrößen (50 versus 29 Patienten) erschweren den Vergleich der evaluierten Verfahren. Die Entscheidung, die Evaluation der verschiedenen Optimierungsschritte weiter aufzugliedern, wurde erst im späteren Verlauf der Studie getroffen. Mit einer Zahl von 29 Patienten konnte jedoch eine aus statistischer Sicht suffiziente Gruppengröße erreicht werden. Die getrennte Besprechung der Volumetrie und die Anpassung der Subgruppengrößen an die weiteren Fragestellungen (ICC der optimierenden Verfahren, Übereinstimmung von PI mit FLV) ermöglicht letztlich eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Des Weiteren erlaubt die kleine Subgruppengröße ( $n = 17$ ) mit Patienten, die einen persistierenden Gefäßverschluss aufweisen, nur eine erste Einschätzung der Übereinstimmung von PI und FLV. Größere Kollektive müssten evaluiert werden, um den Einfluss der verschiedenen Optimierungsverfahren auf die Abschätzung des FLV detaillierter beschreiben zu können.

Bezüglich einer Bewegungskorrektur muss einschränkend festgestellt werden, dass zwar der quantitative Einfluss geprüft wurde. Die Arbeit kann jedoch keine Aussage darüber treffen, inwiefern die Bildqualität beeinflusst wurde und ob eine Bewegungskorrektur tatsächlich bei jeder Untersuchung notwendig ist. Hierfür hätte eine subjektive Bewertung der Kopfbewegung respektive eine Messung der absoluten Kopfabweichung wie bei KOSIOR ET AL. erfolgen müssen [88].

Eine weitere Limitation betrifft die Selektion der AIF. Diese kann einen entscheidenden Einfluss auf die Güte der Perfusionsbildgebung haben. Daher kann die manuelle Selektion der AIF (in sSiemens, cFLMTV, ncFLMTV und FSL) ein Bias der Ergebnisse erzeugen, obwohl die Selektion durch einen geübten Nutzer erfolgte und fachärztlich supervidiert wurde.

Abschließend muss festgehalten werden, dass die Studie nur einige wenige, mitunter jedoch die am weitesten verbreiteten Algorithmen zur Optimierung der Perfusionsbildgebung evaluiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Algorithmen ähnlich effektiv arbeiten oder zu einer höheren Verlässlichkeit der PI führen. Zudem wurden lediglich die Parameter MTT und CBF geprüft, da sie die am häufigsten genutzten Parameter innerhalb der Abteilung darstellen. Weitere Perfusionsparameter,

wie zum Beispiel die „time to maximum“, wurden bereits in anderen Studien evaluiert und ebenfalls als verlässlich eingestuft [102, 103].



## 5.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN

KANE ET AL. zeigten 2007 in einer MRT-Studie mit 32 Patienten, die einen akuten Schlaganfall erlitten hatten, dass die Nutzung verschiedener Methoden der Perfusionsanalyse sowie verschiedener Perfusionsparameter intraindividuell signifikant unterschiedliche Resultate ergeben [104]. Die vorliegende Arbeit bestätigt dies bezüglich der Standardsoftware, kann jedoch weitere Aspekte hinzufügen: Die optimierenden Verfahren zeigen untereinander trotz technischer Unterschiede eine gute Übereinstimmung der Läsionen auf den Perfusionskarten und ermöglichen eine verlässlichere Abschätzung des finalen Läsionsvolumens bei persistierendem Gefäßverschluss. Im Vergleich der Ergebnisse und unter Einbeziehung der Literatur scheint die cSVD der sSVD überlegen zu sein. Gleiches gilt für die lokale AIF mit multiplen Messpunkten im Vergleich zu einer globalen AIF. Des Weiteren kann der CBF als der in dieser Studie robustere Perfusionsparameter eingestuft werden. Über alle Verfahren hinweg zeigte sich bei diesem eine bessere Übereinstimmung der ermittelten Perfusionsdefizite. Die Wahl der Postprocessingmethode hatte zwar weiterhin einen messbaren Einfluss auf den CBF. Dieser war jedoch im Gegensatz zur MTT seltener signifikant. Insgesamt lassen die Ergebnisse also vermuten, dass der CBF die kritische Hypoperfusion verlässlicher abbilden kann und dass die Berechnung der CBF-Parameterkarten weniger Optimierungen bedarf. Diese Ergebnisse stimmen in Teilen mit anderen Veröffentlichungen überein [105, 106]. Während die Optimierung von AIF und SVD also unabdingbar scheint, sollte die Verwendung einer Bewegungskorrektur weiterhin kritisch geprüft werden. In dieser Arbeit konnte die Nutzung einer Bewegungskorrektur keinen statistisch nachweisbaren Einfluss erzeugen ( $p = 0,680$  bzw.  $p = 0,87$ ). Für die klinische Nutzung sollte eine Bewegungskorrektur jedoch weiterhin optional anwählbar sein, sodass diese bei schwer betroffenen oder agitierten Patienten retrospektiv zum Einsatz kommen kann. Für alle geprüften optimierenden Verfahren ist die Zeit ein limitierender Faktor. Zusätzliche Rechenzeiten von bis zu 20 Minuten verhindern trotz der gezeigten Vorteile derzeit den Einsatz in der Routine. Eine Rechenzeit von unter 5 Minuten sollte angestrebt werden. Aufgrund der kontinuierlich steigenden Rechenkraft moderner Computersysteme ist davon auszugehen, dass solch eine kurze Rechenzeit auch bei einer ausführlichen Optimierung der PI zukünftig erreicht werden kann.

Die Stärke der Perfusionsbildgebung liegt in der Identifikation der Penumbra und damit in der Entscheidungshilfe bezüglich einer Thrombolyse. Aus dieser Sicht bietet die Standardsoftware mit einer sSVD und ohne Optimierungsmechanismen nur eine ungenügende Verlässlichkeit und suggeriert in den meisten Fällen ein zu großes Mismatch. Erst kürzlich verdeutlichten zwei Studien erneut, dass die sSVD weiterhin eine der am häufigsten genutzten Dekonvolutionstechniken ist und dass eine Optimierung der Perfusionsbildgebung häufig durch experimentelle, hausintern entwickelte Programme durchgeführt wird [107, 108]. Der in cSiemens gewählte Ansatz einer vollautomatischen und direkt am MRT verfügbaren Optimierung der Perfusionsbildgebung erscheint folglich wegweisend. Die hier vorliegende Arbeit zeigt im Gegensatz zu früheren Studien, dass nun Programmpakete vorhanden sind, die eine semi- oder vollautomatische und verlässliche Optimierung der Perfusionsbildgebung ermöglichen [109, 110]. Die multiparametrische MRT als „tissue clock“ kann von diesen Erkenntnissen profitieren und eine bessere Patientenselektion für eine Thrombolyse ermöglichen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health, Organization. Cerebrovascular disorders : a clinical and research classification. Geneva; Albany, N.Y.: World Health Organization ; obtainable from the WHO Publications Centre]; 1978.
2. Eschenfelder Ch, C., Zeller, J. A., Stिंगele, R. [Stroke: causes and classification]. Hamostaseologie. 2006;26(4):298-308.
3. Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., Davis, S. M. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612-23.
4. Thrift, A. G., Dewey, H. M., Macdonell, R. A., McNeil, J. J., Donnan, G. A. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). Stroke; a journal of cerebral circulation. 2001;32(8):1732-8.
5. Destatis. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998) Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden; 2011 [updated 29.06.2012/27.03.2013]. Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD\\_PROC?XWD\\_522/2/XWD\\_CUBE.DRILL/XWD\\_550/D.946/14361](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_PROC?XWD_522/2/XWD_CUBE.DRILL/XWD_550/D.946/14361).
6. Heuschmann, P.U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P.L., Berger, K. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Akt Neurol. 2010;37(7):333-40.
7. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
8. Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., Diener, H. C. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2001;32(11):2559-66.
9. Berger, K., Schulte, H., Stogbauer, F., Assmann, G. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1998;29(8):1562-6.
10. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Davalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., von Kummer, R., Wahlgren, N., Toni, D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 2008;359(13):1317-29.
11. Lansberg, M. G., Albers, G. W., Wijman, C. A. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2007;24(1):1-10.
12. Group, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine. 1995;333(24):1581-7.

13. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., Larrue, V., Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., Schneider, D., Diez-Tejedor, E., Trouillas, P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
14. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., Toni, D., Lesaffre, E., von Kummer, R., Boysen, G., Bluhmki, E., Hoxter, G., Mahagne, M. H., et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;274(13):1017-25.
15. Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., del Zoppo, G., Sandercock, P., Lindley, R. L., Cohen, G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9834):2364-72.
16. Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., Grotta, J., Howard, G., Kaste, M., Koga, M., von Kummer, R., Lansberg, M., Lindley, R. I., Murray, G., Olivot, J. M., Parsons, M., Tilley, B., Toni, D., Toyoda, K., Wahlgren, N., Wardlaw, J., Whiteley, W., del Zoppo, G. J., Baigent, C., Sandercock, P., Hacke, W. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
17. Brott, T., Adams, H. P., Jr., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20(7):864-70.
18. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(5):604-7.
19. Graham, G. D. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(12):2847-50.
20. Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J. P., Brott, T., Frankel, M., Grotta, J. C., Haley, E. C., Jr., Kwiatkowski, T., Levine, S. R., Lewandowski, C., Lu, M., Lyden, P., Marler, J. R., Patel, S., Tilley, B. C., Albers, G., Bluhmki, E., Wilhelm, M., Hamilton, S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
21. Tanne, D., Kasner, S. E., Demchuk, A. M., Koren-Morag, N., Hanson, S., Grond, M., Levine, S. R. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.

22. Gratz, P. P., El-Koussy, M., Hsieh, K., von Arx, S., Mono, M. L., Heldner, M. R., Fischer, U., Mattle, H. P., Zubler, C., Schroth, G., Gralla, J., Arnold, M., Jung, S. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(6):1684-8.
23. Dannenberg, S., Scheitz, J. F., Rozanski, M., Erdur, H., Brunecker, P., Werring, D. J., Fiebach, J. B., Nolte, C. H. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(10):2900-5.
24. Whiteley, W. N., Slot, K. B., Fernandes, P., Sandercock, P., Wardlaw, J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(11):2904-9.
25. Kleindorfer, D., Kissela, B., Schneider, A., Woo, D., Khoury, J., Miller, R., Alwell, K., Gebel, J., Szaflarski, J., Pancioli, A., Jauch, E., Moomaw, C., Shukla, R., Broderick, J. P. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):e27-9.
26. Gerischer, L. M., Fiebach, J. B., Scheitz, J. F., Audebert, H. J., Endres, M., Nolte, C. H. Magnetic Resonance Imaging-Based versus Computed Tomography-Based Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Comparison of Safety and Efficacy within a Cohort Study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;35(3):250-6.
27. Schellinger, P. D., Bryan, R. N., Caplan, L. R., Detre, J. A., Edelman, R. R., Jaigobin, C., Kidwell, C. S., Mohr, J. P., Sloan, M., Sorensen, A. G., Warach, S., Therapeutics, Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75(2):177-85.
28. Wardlaw, J. M., Mielke, O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. 2005;235(2):444-53.
29. Fiebach, J. B., Schellinger, P. D., Jansen, O., Meyer, M., Wilde, P., Bender, J., Schramm, P., Juttler, E., Oehler, J., Hartmann, M., Hahnel, S., Knauth, M., Hacke, W., Sartor, K. 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; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(9):2206-10.
30. Thomalla, G., Audebert, H. J., Berger, K., Fiebach, J. B., Fiehler, J., Kaps, M., Neumann-Haefelin, T., Schellinger, P. D., Siebler, M., Sobesky, J., Villringer, A., Witte, O. W., Röther, J. Imaging in Stroke - An overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Akt Neurol*. 2009;36(07):354-67.
31. Pexman, J. H., Barber, P. A., Hill, M. D., Sevick, R. J., Demchuk, A. M., Hudon, M. E., Hu, W. Y., Buchan, A. M. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score

(ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(8):1534-42.

32. Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J., Buchan, A. M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.

33. Mintorovitch, J., Yang, G. Y., Shimizu, H., Kucharczyk, J., Chan, P. H., Weinstein, P. R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase activity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1994;14(2):332-6.

34. Warach, S., Gaa, J., Siewert, B., Wielopolski, P., Edelman, R. R. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*. 1995;37(2):231-41.

35. Hossmann, K. A., Fischer, M., Bockhorst, K., Hoehn-Berlage, M. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1994;14(5):723-31.

36. Chalela, J. A., Kidwell, C. S., Nentwich, L. M., Luby, M., Butman, J. A., Demchuk, A. M., Hill, M. D., Patronas, N., Latour, L., Warach, S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-8.

37. Mullins, M. E., Schaefer, P. W., Sorensen, A. G., Halpern, E. F., Ay, H., He, J., Koroshetz, W. J., Gonzalez, R. G. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224(2):353-60.

38. Essig, M., Shiroishi, M. S., Nguyen, T. B., Saake, M., Provenzale, J. M., Enterline, D., Anzalone, N., Dorfler, A., Rovira, A., Wintermark, M., Law, M. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(1):24-34.

39. Villringer, A., Rosen, B. R., Belliveau, J. W., Ackerman, J. L., Lauffer, R. B., Buxton, R. B., Chao, Y. S., Wedeen, V. J., Brady, T. J. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1988;6(2):164-74.

40. Smith, M. R., Lu, H., Frayne, R. Signal-to-noise ratio effects in quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast agents. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;49(1):122-8.

41. Bleeker, E. J., Webb, A. G., van Walderveen, M. A., van Buchem, M. A., van Osch, M. J. Evaluation of signal formation in local arterial input function measurements of

dynamic susceptibility contrast MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;67(5):1324-31.

42. Calamante, F., Morup, M., Hansen, L. K. Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;52(4):789-97.

43. Calamante, F. Arterial input function in perfusion MRI: a comprehensive review. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*. 2013;74:1-32.

44. Ostergaard, L., Weisskoff, R. M., Chesler, D. A., Gyldensted, C., Rosen, B. R. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;36(5):715-25.

45. Calamante, F., Thomas, D. L., Pell, G. S., Wiersma, J., Turner, R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1999;19(7):701-35.

46. Axel, L. Methods using blood pool tracers: Part II. In: *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*. Le Bihan D, editor. New York: Raven Press; 1995. p. 205-11.

47. Calamante, F., Gadian, D. G., Connelly, A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;44(3):466-73.

48. Ostergaard, L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;22(6):710-7.

49. Wu, O., Ostergaard, L., Koroshetz, W. J., Schwamm, L. H., O'Donnell, J., Schaefer, P. W., Rosen, B. R., Weisskoff, R. M., Sorensen, A. G. Effects of tracer arrival time on flow estimates in MR perfusion-weighted imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(4):856-64.

50. Petrella, J. R., Provenzale, J. M. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;175(1):207-19.

51. Thomalla, G., Gerloff, C. We are on the clock: MRI as a surrogate marker of lesion age in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(2):197-8.

52. Kohrmann, M., Schellinger, P. D. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology*. 2009;251(3):627-33.

53. Hjort, N., Butcher, K., Davis, S. M., Kidwell, C. S., Koroshetz, W. J., Rother, J., Schellinger, P. D., Warach, S., Ostergaard, L. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(2):388-97.
54. Schellinger, P. D., Thomalla, G., Fiehler, J., Kohrmann, M., Molina, C. A., Neumann-Haefelin, T., Ribo, M., Singer, O. C., Zaro-Weber, O., Sobesky, J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(10):2640-5.
55. Thomalla, G., Schwark, C., Sobesky, J., Bluhmki, E., Fiebach, J. B., Fiehler, J., Zaro Weber, O., Kucinski, T., Juettler, E., Ringleb, P. A., Zeumer, H., Weiller, C., Hacke, W., Schellinger, P. D., Rother, J. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(3):852-8.
56. Ribo, M., Molina, C. A., Rovira, A., Quintana, M., Delgado, P., Montaner, J., Grive, E., Arenillas, J. F., Alvarez-Sabin, J. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator stroke treatment in the 3- to 6-hour window using multimodal transcranial Doppler/MRI selection protocol. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(3):602-6.
57. Astrup, J., Siesjo, B. K., Symon, L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1981;12(6):723-5.
58. Heiss, W. D. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000;20(9):1276-93.
59. Paciaroni, M., Caso, V., Agnelli, G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *European neurology*. 2009;61(6):321-30.
60. Fisher, M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2004;17 Suppl 1:1-6.
61. Fisher, M., Takano, K. The penumbra, therapeutic time window and acute ischaemic stroke. *Bailliere's clinical neurology*. 1995;4(2):279-95.
62. Donnan, G. A., Davis, S. M. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet neurology*. 2002;1(7):417-25.
63. Thomalla, G., Ringleb, P., Kohrmann, M., Schellinger, P. D. [Patient selection for thrombolysis using perfusion and diffusion MRI. An overview]. *Der Nervenarzt*. 2009;80(2):119-20, 22-4, 26 passim.
64. Muir, K. W., Buchan, A., von Kummer, R., Rother, J., Baron, J. C. Imaging of acute stroke. *Lancet neurology*. 2006;5(9):755-68.
65. Wintermark, M., Albers, G. W., Alexandrov, A. V., Alger, J. R., Bammer, R., Baron, J. C., Davis, S., Demaerschalk, B. M., Derdeyn, C. P., Donnan, G. A., Eastwood, J. D.,



Fiebach, J. B., Fisher, M., Furie, K. L., Goldmakher, G. V., Hacke, W., Kidwell, C. S., Kloska, S. P., Kohrmann, M., Koroshetz, W., Lee, T. Y., Lees, K. R., Lev, M. H., Liebeskind, D. S., Ostergaard, L., Powers, W. J., Provenzale, J., Schellinger, P., Silbergleit, R., Sorensen, A. G., Wardlaw, J., Wu, O., Warach, S. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(5):1621-8.

66. Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002;17(2):825-41.

67. Group, TIMI Study. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. . *The New England journal of medicine*. 1985;312(14):932-6.

68. Ebinger, M., Brunecker, P., Jungehulsing, G. J., Malzahn, U., Kunze, C., Endres, M., Fiebach, J. B. Reliable perfusion maps in stroke MRI using arterial input functions derived from distal middle cerebral artery branches. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(1):95-101.

69. Lorenz, C., Benner, T., Lopez, C. J., Ay, H., Zhu, M. W., Aronen, H., Karonen, J., Liu, Y., Nuutinen, J., Sorensen, A. G. Effect of using local arterial input functions on cerebral blood flow estimation. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24(1):57-65.

70. Ellinger, R., Kremser, C., Schocke, M. F., Kolbitsch, C., Griebel, J., Felber, S. R., Aichner, F. T. The impact of peak saturation of the arterial input function on quantitative evaluation of dynamic susceptibility contrast-enhanced MR studies. *Journal of computer assisted tomography*. 2000;24(6):942-8.

71. Brunecker, P., Villringer, A., Schultze, J., Nolte, C. H., Jungehulsing, G. J., Endres, M., Steinbrink, J. Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI: a Monte Carlo simulation. *Magnetic resonance imaging*. 2007;25(9):1300-11.

72. Brunecker, P., Endres, M., Nolte, C. H., Schultze, J., Wegener, S., Jungehulsing, G. J., Muller, B., Kerskens, C. M., Fiebach, J. B., Villringer, A., Steinbrink, J. Evaluation of an AIF correction algorithm for dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(1):102-10.

73. Wu, O., Ostergaard, L., Weisskoff, R. M., Benner, T., Rosen, B. R., Sorensen, A. G. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(1):164-74.

74. Jenkinson, M., Smith, S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*. 2001;5(2):143-56.

75. Shrout, P. E., Fleiss, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*. 1979;86(2):420-8.

76. Tourdias, T., Renou, P., Sibon, I., Asselineau, J., Bracoud, L., Dumoulin, M., Rouanet, F., Orgogozo, J. M., Dousset, V. Final cerebral infarct volume is predictable by MR imaging at 1 week. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(2):352-8.
77. Smirnov, N. Table for Estimating the Goodness of Fit of Empirical Distributions. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1948;19(2):279-81.
78. Mann, H.B., Whitney, D.R. On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger Than the Other: Institute of Mathematical Statistics; 1947.
79. Bland, J. M., Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
80. Fleiss, Joseph L., Levin, Bruce, Paik, Myunghee Cho. The Measurement of Interrater Agreement. In: *Statistical Methods for Rates and Proportions*: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. p. 598-626.
81. Landis, J. R., Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
82. Takasawa, M., Jones, P. S., Guadagno, J. V., Christensen, S., Fryer, T. D., Harding, S., Gillard, J. H., Williams, G. B., Aigbirhio, F. I., Warburton, E. A., Ostergaard, L., Baron, J. C. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(3):870-7.
83. Parsons, M. W., Yang, Q., Barber, P. A., Darby, D. G., Desmond, P. M., Gerraty, R. P., Tress, B. M., Davis, S. M. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(7):1581-7.
84. Zaro-Weber, O., Moeller-Hartmann, W., Heiss, W. D., Sobesky, J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(3):443-9.
85. Zaro-Weber, O., Moeller-Hartmann, W., Heiss, W. D., Sobesky, J. The performance of MRI-based cerebral blood flow measurements in acute and subacute stroke compared with 15O-water positron emission tomography: identification of penumbral flow. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(7):2413-21.
86. Ooi, M. B., Krueger, S., Muraskin, J., Thomas, W. J., Brown, T. R. Echo-planar imaging with prospective slice-by-slice motion correction using active markers. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;66(1):73-81.
87. Oakes, T. R., Johnstone, T., Ores Walsh, K. S., Greischar, L. L., Alexander, A. L., Fox, A. S., Davidson, R. J. Comparison of fMRI motion correction software tools. *NeuroImage*. 2005;28(3):529-43.
88. Kosior, R. K., Kosior, J. C., Frayne, R. Improved dynamic susceptibility contrast (DSC)-MR perfusion estimates by motion correction. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(4):1167-72.

89. Krings, T., Reinges, M. H., Erberich, S., Kemeny, S., Rohde, V., Spetzger, U., Korinth, M., Willmes, K., Gilsbach, J. M., Thron, A. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(6):749-60.
90. Ooi, M. B., Krueger, S., Thomas, W. J., Swaminathan, S. V., Brown, T. R. Prospective real-time correction for arbitrary head motion using active markers. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;62(4):943-54.
91. Lythgoe, D. J., Ostergaard, L., William, S. C., Cluckie, A., Buxton-Thomas, M., Simmons, A., Markus, H. S. Quantitative perfusion imaging in carotid artery stenosis using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging*. 2000;18(1):1-11.
92. Mukherjee, P., Kang, H. C., Videen, T. O., McKinstry, R. C., Powers, W. J., Derdeyn, C. P. Measurement of cerebral blood flow in chronic carotid occlusive disease: comparison of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging with positron emission tomography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2003;24(5):862-71.
93. Barber, P. A., Darby, D. G., Desmond, P. M., Yang, Q., Gerraty, R. P., Jolley, D., Donnan, G. A., Tress, B. M., Davis, S. M. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998;51(2):418-26.
94. Lansberg, M. G., O'Brien, M. W., Tong, D. C., Moseley, M. E., Albers, G. W. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*. 2001;58(4):613-7.
95. Schwamm, L. H., Koroshetz, W. J., Sorensen, A. G., Wang, B., Copen, W. A., Budzik, R., Rordorf, G., Buonanno, F. S., Schaefer, P. W., Gonzalez, R. G. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(11):2268-76.
96. Tong, D. C., Yenari, M. A., Albers, G. W., O'Brien, M., Marks, M. P., Moseley, M. E. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*. 1998;50(4):864-70.
97. Baird, A. E., Benfield, A., Schlaug, G., Siewert, B., Lovblad, K. O., Edelman, R. R., Warach, S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*. 1997;41(5):581-9.
98. Wheeler, H. M., Mlynash, M., Inoue, M., Tipirneni, A., Liggins, J., Zaharchuk, G., Straka, M., Kemp, S., Bammer, R., Lansberg, M. G., Albers, G. W. Early diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging lesion volumes forecast final infarct size in DEFUSE 2. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(3):681-5.
99. Schellinger, P. D., Jansen, O., Fiebich, J. B., Heiland, S., Steiner, T., Schwab, S., Pohlner, O., Ryssel, H., Sartor, K., Hacke, W. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(6):1318-28.

100. Davis, S. M., Donnan, G. A., Parsons, M. W., Levi, C., Butcher, K. S., Peeters, A., Barber, P. A., Bladin, C., De Silva, D. A., Byrnes, G., Chalk, J. B., Fink, J. N., Kimber, T. E., Schultz, D., Hand, P. J., Frayne, J., Hankey, G., Muir, K., Gerraty, R., Tress, B. M., Desmond, P. M. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet neurology*. 2008;7(4):299-309.
101. Molina, C. A., Montaner, J., Abilleira, S., Arenillas, J. F., Ribo, M., Huertas, R., Romero, F., Alvarez-Sabin, J. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(12):2821-7.
102. Kudo, K., Sasaki, M., Ostergaard, L., Christensen, S., Uwano, I., Suzuki, M., Ogasawara, K., Shirato, H., Ogawa, A. Susceptibility of Tmax to tracer delay on perfusion analysis: quantitative evaluation of various deconvolution algorithms using digital phantoms. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011;31(3):908-12.
103. Calamante, F., Christensen, S., Desmond, P. M., Ostergaard, L., Davis, S. M., Connelly, A. The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(6):1169-74.
104. Kane, I., Carpenter, T., Chappell, F., Rivers, C., Armitage, P., Sandercock, P., Wardlaw, J. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(12):3158-64.
105. Sorensen, A. G., Copen, W. A., Ostergaard, L., Buonanno, F. S., Gonzalez, R. G., Rordorf, G., Rosen, B. R., Schwamm, L. H., Weisskoff, R. M., Koroshetz, W. J. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology*. 1999;210(2):519-27.
106. Rivers, C. S., Wardlaw, J. M., Armitage, P. A., Bastin, M. E., Carpenter, T. K., Cvaro, V., Hand, P. J., Dennis, M. S. Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):98-104.
107. Zaro-Weber, O., Livne, M., Martin, S. Z., von Samson-Himmelstjerna, F. C., Moeller-Hartmann, W., Schuster, A., Brunecker, P., Heiss, W. D., Sobesky, J., Madai, V. I. Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbra Flow in Acute Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(10):2795-9.
108. Meijs, M., Christensen, S., Lansberg, M. G., Albers, G. W., Calamante, F. Analysis of perfusion MRI in stroke: To deconvolve, or not to deconvolve. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2015.
109. Galinovic, I., Ostwaldt, A. C., Soemmer, C., Bros, H., Hotter, B., Brunecker, P., Schmidt, W. U., Jungehulsing, J., Fiebach, J. B. Search for a map and threshold in

perfusion MRI to accurately predict tissue fate: a protocol for assessing lesion growth in patients with persistent vessel occlusion. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland). 2011;32(2):186-93.

110. Galinovic, I., Brunecker, P., Ostwaldt, A. C., Soemmer, C., Hotter, B., Fiebach, J. B. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland). 2011;31(4):408-13.

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Darstellung des Signalverlaufs bei Eintreffen des Kontrastmittelbolus am Messpunkt.....	18
Abbildung 2: Gleichung zur Berechnung der Kontrastmittelkonzentration im zu beobachtenden Parenchym .....	19
Abbildung 3: Berechnung des cerebralen Blutflusses mittels Dekonvolution.....	21
Abbildung 4: Verschiedene Perfusionskarten bei einem linksseitigen Mediainfarkt.....	22
Abbildung 5: Beispiel eines Mismatches .....	24
Abbildung 6: Auswahl der AIF auf verschiedenen Bildebenen in FLMTV .....	33
Abbildung 7: Optimierung der AIF durch FLMTV .....	33
Abbildung 8: Übersicht der in den Programmpaketen enthaltenen Algorithmen zur Bewegungskorrektur und Perfusionsanalyse.....	35
Abbildung 10: Bland-Altman-Plots für cSiemens und cFLMTV .....	43
Abbildung 11: Infarkt im Hippocampus rechts.....	44
Abbildung 12: Infarkt in den gyri occipitales links.....	45
Abbildung 13: Bland-Altman-Plots für ncFLMTV und FSL .....	47
Abbildung 14: Bland-Altman-Plots für cFLMTV und ncFLMTV .....	49
Abbildung 15: Infarkt in der Zentralregion rechts .....	52
Abbildung 16: Ausgedehnter linkshemispherieller Mediainfarkt.....	53

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht der im jeweiligen Programmpaket durchgeführten Korrektur- und Optimierungsschritte .....	37
Tabelle 2: Stenosen oder Verschlüsse in der MRA nach Gefäßarealen gruppiert.....	40
Tabelle 3: Zusammenfassung der neuroradiologischen Basisdaten.....	41
Tabelle 4: Ergebnisse der Volumetrie aus sSiemens, cSiemens und cFLMTV auf MTT- und CBF-Perfusionskarten .....	42
Tabelle 5: Ergebnisse der Volumetrie aus sSiemens, ncFLMTV und FSL auf MTT- und CBF-Perfusionskarten .....	46
Tabelle 6: Ergebnisse der Volumetrie aus cFLMTV und ncFLMTV auf MTT- und CBF-Perfusionskarten .....	48
Tabelle 7: Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen auf MTT-Perfusionskarten .....	50
Tabelle 8: Übereinstimmung der optimierenden Perfusionsanalysen auf CBF-Perfusionskarten .....	50
Tabelle 9: Korrelation des Perfusionsdefizit mit dem finalem Läsionsvolumen (FLV) .....	51
Tabelle 10: Auflistung der Einzelvolumina auf MTT-Perfusionskarten.....	54
Tabelle 11: Auflistung der Einzelvolumina auf CBF-Perfusionskarten .....	55

## 9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Lars-Arne Werner Schaafs, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Bildoptimierende Programme zur Perfusionsanalyse in der MRT - Evaluation mittels Untersuchungen von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. 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



## **Anteilerklärung an der erfolgten Publikation:**

**Schaafs, L.A.**, Porter, D., Audebert, H. J., Fiebach, J. B., Villringer, K. *Optimising MR perfusion imaging: comparison of different software-based approaches in acute ischaemic stroke*. European Radiology. 2016 Feb 6. [Epub ahead of print]

Herr Schaafs hat beim Design der vorliegenden Substudie mitgewirkt. Hierbei erarbeitete er die theoretischen Grundlagen mit und traf daraufhin die Auswahl der zu erhebenden Messparameter. Die Erfassung der Primärdaten lag vollständig in seinem Aufgabenbereich. Hierzu hat er sowohl die Durchführung der Perfusionsanalyse mit den verschiedenen Programmpaketen als auch die Volumetrie der Perfusionskarten selbstständig durchgeführt. Die statistische Auswertung der somit erhobenen Daten konnte er mit Ausnahme weniger Hinweise allein durchführen. Klinische Angaben und Outcome-Parameter zu den jeweiligen Patienten wurden von Herrn Schaafs zusammengetragen und statistisch ausgewertet. Das Paper hat Herr Schaafs unter geringer Hilfestellung erstellt. Dabei waren lediglich Formulierungshinweise notwendig. Die Korrespondenz mit dem Journal sowie die Überarbeitung der Kommentare der Reviewer hat Herr Schaafs selbstständig übernommen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

## **10 CURRICULUM VITAE**

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

## 11 PUBLIKATIONSLISTE

1. Villringer, K., Grittner, U., **Schaafs, L.A.**, Nolte, C. H., Audebert, H., Fiebach, J. B. *IV t-PA influences infarct volume in minor stroke: a pilot study*. PloS ONE. 2014;9(10):e110477.
2. **Schaafs, L.A.**, Porter, D., Audebert, H. J., Fiebach, J. B., Villringer, K. *Optimising MR perfusion imaging: comparison of different software-based approaches in acute ischaemic stroke*. European Radiology. 2016 Feb 6. [Epub ahead of print].

## 12 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jochen Fiebach für das Überlassen der Aufgabenstellung und die stets vorhandene Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft bei allen Fragen bezüglich der Ausarbeitung. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Kersten Villringer, die mich mit großer Geduld, viel Zeit und stets motivierenden Worten bis zum Abschluss dieser Arbeit begleitet hat. Die Diskussionen über Studiendesign, Ausarbeitung, Auswertung und technische Aspekte der Perfusionsbildgebung haben maßgeblich zu der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch allen anderen Mitarbeitern des Imaging Teams des Centrums für Schlaganfallforschung. In den letzten fünf Jahren konnte ich insbesondere dank Herrn Dr. rer. medic. Dipl. Phys. Peter Brunecker und Frau Anja Grebe Einblicke in die Magnetresonanztomografie erwerben, die weit über das Maß einer normalen studentischen Ausbildung hinausgingen.

Meinen Eltern, Birgit und Werner, danke ich für den Rat und Beistand in allen Lebenslagen. Sie haben mich geprägt und mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht. Mein Dank gilt zudem Jens Haase, der mir in vielerlei Hinsicht eine unschätzbare Hilfe ist.

Aus tiefstem Herzen danke ich meiner Frau Patricia. Zu jedem Zeitpunkt kann ich mich auf ihren bedingungslosen Rückhalt und ihr Verständnis verlassen – beides ist keine Selbstverständlichkeit und damit ist beides um so wertvoller. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.

Johann David, dir widme ich von ganzem Herzen diese Arbeit. Du bist mein Ein und Alles.