

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

DISSERTATION

**Validierung der nicht-dekonvolierten PWI Parameterkarten zur  
Optimierung der Penumbraerkennung im akuten ischämischen  
Schlaganfall: Ein Vergleich mittels quantitativer  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}\text{-O}_2$   
und  $^{15}\text{O}\text{-CO}$  PET**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lucas Reiblich

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

## **Anmerkung zur Vorabpublikation**

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

Zaro-Weber O, \*Fleischer H, \***Reiblich L**, Schuster A, Möller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with <sup>15</sup>O-positron emission tomography. Annals of Neurology. 2019;85(6):875-886. doi: 10.1002/ana.25479

**\* L. Reiblich und H. Fleischer teilen sich die Zweitautorenschaft.**

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Formelverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>X</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Definition des Schlaganfalls .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Stellung des Schlaganfalls in der Medizin .....</b>	<b>12</b>
1.2.1. Epidemiologie .....	12
1.2.2. Krankheitsfolgen/Outcome.....	13
1.2.3. Sozioökonomische Bedeutung.....	15
<b>1.3. Ätiologie und Risikofaktoren.....</b>	<b>16</b>
1.3.1. Arteriosklerose/Stenose der hirnversorgenden Arterien .....	16
1.3.2. Arteriosklerose/Stenose der intrazerebralen Gefäße.....	16
1.3.3. Thromboembolische Ereignisse .....	16
1.3.4. Andere (bspw. Dissektion, Vaskulitis).....	17
1.3.5. Risikofaktoren .....	17
<b>1.4. Pathophysiologie .....</b>	<b>17</b>
1.4.1. Ischämie.....	17
1.4.2. Ischämiegrenzen .....	18
1.4.2.1. Infarktkern .....	18
1.4.2.2. Penumbra.....	18
1.4.2.3. Benigne Oligämie .....	19
1.4.3. Komplikationen.....	20
1.4.3.1. Zytotoxisches Ödem.....	20
1.4.3.2. Vasogenes Ödem .....	20
<b>1.5. Diagnostik.....</b>	<b>20</b>
1.5.1. Computer Tomographie (CT) .....	20
1.5.2. MRT.....	21
1.5.2.1. Physikalische Grundlagen .....	21
1.5.2.2. Sequenzen.....	23
1.5.2.3. Das Mismatch Konzept .....	24
1.5.3. PET .....	24
1.5.3.1. Physikalische Grundlagen .....	24
1.5.3.2. Tracer .....	25
1.5.3.3. <sup>15</sup> O-Sauerstoff und <sup>15</sup> O-Wasser .....	25
1.5.3.4. Grundlagen der Bildberechnung bei PET und MRT .....	26
<b>1.6. Therapie .....</b>	<b>27</b>
1.6.1. Thrombolyse .....	27
1.6.2. Thrombektomie .....	27
1.6.3. Therapieentscheidung mittels Mismatch .....	28
<b>1.7. Fragestellung .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>30</b>

<b>2.1. Patientenkollektiv</b> .....	<b>30</b>
<b>2.2. PET</b> .....	<b>30</b>
2.2.1. Herstellung der Tracer .....	30
2.2.2. Applikation und Messung .....	31
2.2.3. CBF, OEF und CMRO <sub>2</sub> .....	31
<b>2.3. PWI</b> .....	<b>33</b>
2.3.1. Messung (PWI-Parameter).....	33
2.3.2. Entwicklung der PWI Maps .....	35
<b>2.4. PET-MR-Vergleich</b> .....	<b>38</b>
<b>2.5. Statistik</b> .....	<b>41</b>
2.5.1. Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurvenanalyse .....	41
2.5.1.1. Bootstrap .....	42
2.5.2. ANOVA .....	43
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>50</b>
4.1. Zusammenfassung .....	50
4.2. Interpretation der Ergebnisse.....	51
4.3. Methodendiskussion und Limitationen .....	53
4.4. Mismatch in klinischen Therapie-Studien .....	57
4.5. Fazit .....	61
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>71</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>72</b>
<b>Anteilerklärung an Publikationen</b> .....	<b>73</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>74</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>75</b>

# Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADC	Apparent diffusion coefficient (Diffusionskoeffizient)
AIF	Arterial input function (arterielle Inputfunktion)
ANOVA	Analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BAT	Bolus arrival time
BET	Bolus end time
C	Konzentration oder Kohlenstoff
CBF	Cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CBV	Cerebral blood volume (zerebrales Blutvolumen)
CBV <sub>ctc</sub>	CBV aus der Kontrastmittelkonzentration-Zeit-Kurve
cCT	Craniale Computertomographie
cm	Zentimeter
C <sub>max</sub>	Maximum concentration (maximale Kontrastmittelkonzentration)
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral metabolic rate of oxygen (Sauerstoffmetabolismus)
C <sub>O2</sub>	Sauerstoffkonzentration
CPP	Cerebral perfusion pressure (zerebraler Perfusionsdruck)
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSC	Dynamic susceptibility contrast
dS/S	Normalized signal drop
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	Diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EP	Evozierte Potentiale
EPI	Echo planar imaging

ESST	Equal sensitivity and specificity threshold
FM	First moment
FWHM	Full width at half maximum
g	Gramm
GBq	Gigabecquerel
h	Stunden
H	Wasserstoff
IQA	Interquartilsabstand
keV	Kiloelektronenvolt
KM	Kontrastmittel
M1	Sphenoidales Segment der ACM
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
min	Minuten
ml	Milliliter
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Maximum slope
ms	Millisekunden
MTT	Mean transit time
N	Stickstoff
NEI	Negative enhancement integral
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ns	Nanosekunden
O	Sauerstoff
OEF	Oxygen extraction fraction (Sauerstoffextraktionsfraktion)
OR	Odds ratio
oSVD	block-circulant singular value decomposition

PET	Positronenemissionstomographie
PMA	Perfusion Mismatch Analyser
PRESTO	Principles of echo-shifting with a train of observations
PWI	Perfusion weighted imaging (perfusionsgewichtete Bildgebung)
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator
s	Sekunden
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
sSVD	Standard singular value decomposition
T	Tesla
TE	Echozeit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
$T_{\max}$	time to maximum
TR	Repetitionszeit
TTP	time to peak
VINCI	Volume Imaging in Neurological Research Co-Registration and ROIs included
WHO	World Health Organisation
$\mu\text{mol}$	Mikromol

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagramm zum Outcome von Schlaganfallpatienten .....	14
Abbildung 2: Tabelle zur Pflegestufe nach Schlaganfall .....	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Penumbra .....	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Mismatch-Konzepts .....	24
Abbildung 5: Veränderung des CBF, OEF und CMRO <sub>2</sub> bei abnehmender Perfusion .....	32
Abbildung 6: Ermittlung der PWI-Parameter .....	34
Abbildung 7: Bestimmung des Ableseorts der arteriellen Inputfunktion in PMA .....	36
Abbildung 8: Processing in PMA .....	36
Abbildung 9: Darstellung der Kontrastmittelkurve in PMA .....	37
Abbildung 10: Übersicht über die erstellten PWI-Parameterkarten .....	38
Abbildung 11: Koregistrierung in VINCI .....	39
Abbildung 12: Fusion-Tool in VINCI .....	40
Abbildung 13: Gegenüberstellung PET und PWI in VINCI .....	40
Abbildung 14: Beispielhafte ROC-Kurve .....	42
Abbildung 15: Tabelle der Patientendaten .....	44
Abbildung 16: Koregistrierte Bilder von PET und PWI .....	45/46
Abbildung 17: ROC-Kurven für TTP und FM ohne DC .....	47/48
Abbildung 18: Tabelle mit gepoolten AUC-Werten der jeweiligen Parameter .....	49

## Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der zeitbasierten Tracerkonzentration .....	26
Formel 2: Berechnung der CMRO <sub>2</sub> .....	32

# Abstrakt

## Einführung

Als „Penumbra“ wird Gewebe bezeichnet, welches durch einen ischämischen Schlaganfall bis zum Funktionsverlust minderperfundierte, aber noch strukturell erhalten ist. Damit ist die Schädigung des Penumbrawebes potentiell reversibel. Die Penumbra kann in Form eines „Mismatches“ zwischen perfusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (PWI) und diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI) sichtbar gemacht werden. Dies bietet die Möglichkeit, eine Therapieentscheidung (Lyse und/oder Thrombektomie) anhand des Gewebavolumens, welches noch zu retten ist, nach Ablauf des jeweiligen Zeitfensters für den Schlaganfallpatienten zu fällen. Dafür ist die korrekte Detektion der Penumbra essentiell. Jedoch ist der optimale Grenzwert für die Detektion des oberen Penumbrarandes, welcher oligämisches Gewebe von Penumbrawebe abgrenzt, in der Perfusions-Bildgebung noch nicht endgültig validiert. Ziel dieser Arbeit ist daher die Validierung aller etablierten nicht-dekonvolierten PWI-Parameter hinsichtlich ihrer korrekten Identifikation des optimalen oberen Penumbragrenzwertes.

## Methoden

Bei 10 Patienten im akuten und subakuten ischämischen Schlaganfall wurden innerhalb von 48h nach Auftreten der Symptomatik konsekutiv eine perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) zur Messung der PWI-Perfusionsparameter sowie eine <sup>15</sup>O-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Messung des zerebralen Blutflusses (CBF), zerebrales Blutvolumens (CBV), der Sauerstoff Extraktionsfraktion (OEF) und des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO<sub>2</sub>) durchgeführt. Es wurden alle nicht-dekonvolierten PWI-Parameter mittels <sup>15</sup>O-PET, dem „Goldstandard“ für die Penumbradetektion im ischämischen Schlaganfall, validiert. Die Genauigkeit der Penumbradetektion und der optimale Grenzwert des oberen Penumbrarandes wurde für jeden nicht-dekonvolierten PWI-Parameter mittels voxelbasierter Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurvenanalyse bestimmt.

## Ergebnisse

Die PWI-Parameter „time to peak“ (TTP) und „first moment without delay correction“ (FM ohne DC) eigneten sich signifikant besser für die Penumbradetektion als andere nicht-dekonvolierte PWI-Parameter mit einer Area under the curve (AUC) für TTP von 0,83 und einer AUC für FM without DC von 0,81. Der optimale obere Penumbragrenzwert lag bei TTP >3,8s.

## Schlussfolgerungen

Die nicht-dekonvolierten PWI-Parameter TTP und FM without DC eignen sich hervorragend für die Penumbraerkennung im akuten ischämischen Schlaganfall bis 48h nach Symptombeginn. Diese Ergebnisse können genutzt werden, um im Rahmen des Mismatch-Konzeptes diejenigen Patienten zu identifizieren, welche auch nach Ablauf der jeweiligen Zeitfenster von einer rekanalisierenden Therapie profitieren.

## Abstract

### Introduction

“Penumbra” is tissue that, following an ischemic stroke, shows a low level of perfusion. Penumbral tissue loses its function, but remains structurally preserved. Thus, the damage to penumbral tissue is potentially reversible. The penumbra can be visualized by its surrogate the mismatch of perfusion weighted imaging (PWI) and diffusion weighted imaging (DWI). This provides the opportunity to make a therapeutic decision (lysis and/or thrombectomy) for the stroke patient beyond the respective time window based on the volume of salvageable brain tissue. For this purpose, the correct detection of the ischemic penumbra is essential. However, the best upper penumbral flow threshold in PW imaging is still a matter of debate. The aim of this dissertation is the validation of all established non-deconvolved PWI parameters and the identification of their optimal upper penumbral flow thresholds to optimize mismatch detection in acute ischemic stroke.

### Methods

Perfusion-weighted Magnetic Resonance Imaging (PW-MRI) and consecutive <sup>15</sup>O-Positron Emission Tomography (PET) cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), oxygen extraction fraction (OEF) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) were measured in 10 patients with acute and subacute stroke within 48 hours of symptom onset. All non-deconvolved PWI parameters were validated with <sup>15</sup>O-PET, the "gold standard" for detection of penumbra in ischemic stroke. The accuracy of penumbra detection and the optimal threshold for the upper penumbral flow were determined for each non-deconvolved PWI parameter by a voxel-based Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis.

## Results

The PWI parameters “time to peak” (TTP) and “first moment without delay correction” (FM without DC) performed significantly better in penumbral flow detection than other non-deconvolved PWI parameters with an Area under the curve (AUC) for TTP of 0.83 and AUC for FM without DC of 0.81. The optimal upper penumbral flow threshold was TTP >3.8s.

## Conclusions

The non-deconvolved PWI parameters TTP and FM without DC are excellent in detecting the ischemic penumbra in acute stroke up to 48 hours after symptom onset. Both parameters can be used to identify patients with a mismatch and who might benefit from a therapy even after the respective time windows for reperfusion.

# 1. Einleitung

Mit folgenden Ausführungen werden die Grundlagen zum Thema Schlaganfall dargestellt, des Weiteren die Möglichkeiten der Bildgebung im akuten Schlaganfall erläutert und daraus die Fragestellung abgeleitet.

## 1.1. Definition des Schlaganfalls

Die World Health Organization (WHO) definiert den Schlaganfall „als plötzlich auftretende klinische Symptome einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, welche länger als 24 Stunden bestehen oder zum Tode führt, wobei keine andere Ursache außer eine Vaskuläre erkennbar ist“ (1). Eine Schlaganfallsymptomatik, welche innerhalb 24 Stunden wieder abklingt, wird als transitorisch-ischämische Attacke (TIA) definiert (2). Die Abgrenzung der TIA zum Schlaganfall über das Verschwinden der Symptome innerhalb eines breiten Zeitfensters von 24h ist allerdings durch die Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren nicht mehr zeitgemäß und wird diskutiert (3, 4). Da Patienten mit zeitweiliger Symptomatik und mit erkennbarer Läsion in der Bildgebung ein höheres Risiko für einen Schlaganfall haben als Patienten ohne Läsionen, sollte eine Bildgebung in jedem Fall erfolgen (5).

## 1.2. Stellung des Schlaganfalls in der Medizin

### 1.2.1. Epidemiologie

Laut des Statistischen Bundesamtes sind 2015 über 48.000 Menschen an einem Schlaganfall oder den Folgen eines Schlaganfalls gestorben. Damit liegt der Schlaganfall auf Platz drei der häufigsten Todesursachen in Deutschland (6). Die Daten zur Prävalenz des Schlaganfalls werden unter anderem von der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) geliefert und konnten mit den Ergebnissen des „Bundes-Gesundheitssurveys“ 1998 verglichen werden, um Information zur epidemiologischen Entwicklung zu erlangen.

Folgender Auszug einer Publikation aus der Abteilung für Epidemiologie des Robert-Koch-Instituts (RKI) fasst die Prävalenzzahlen zusammen: „Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren beträgt insgesamt 2,9% (Frauen 2,5%; Männer 3,3%). Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich an, bis auf 6,3% bei Frauen und 8,1% bei Männern im Alter von 70 bis 79 Jahren“ (7). Eine statistisch

ansteigende Schlaganfallprävalenz im Untersuchungszeitraum zwischen 1998 und 2008-2011 findet sich in diesen Studien allerdings nicht.

Es gibt zwei verschiedene Schlaganfall Register in Deutschland aus denen das RKI seine Daten bezieht, um die Inzidenzzahlen für Deutschland durch Hochrechnung zu schätzen. Zum einen das Erlanger Schlaganfallregister und zum anderen das Register in Ludwigshafen. Nach ihrem Bericht „Gesundheit in Deutschland 2015“ lag die Inzidenz nach Erlanger Register zwischen 2009-2010 bei 117 Frauen je 100.000 Einwohner und 127 Männer je 100.000 Einwohner und somit 22% niedriger als noch zwischen 1994-1995 (8). In Ludwigshafen lag die Inzidenz für den erstmaligen Schlaganfall 2006 bei den Frauen bei 137 je 100.000 und bei den Männern 176 je 100.000 (9). In beiden Registern sind die Ergebnisse altersstandardisiert. Das RKI schätzt mithilfe der Erlanger Daten jährlich ca. 200.000 Schlaganfälle, welche erstmalig auftreten und ca. 70.000 wiederholte Schlaganfälle (8).

#### 1.2.2. Krankheitsfolgen/Outcome

Die Zahl der Todesfälle pro Jahr und die geschätzte Zahl der Erkrankungen pro Jahr nach dem Erlanger Schlaganfallregister (Abschnitt 1.2.1.) zeigen, dass etwa 17,8% der Patienten mit der Diagnose Schlaganfall innerhalb des ersten Jahres versterben (8). Eine Mortalität von 24,3% pro Jahr findet sich in der Auswertung der AOK-Versicherten-Daten von 2008 (10). Eine Auswertung der Patientendaten der Gmünder Ersatzkasse beschrieb eine Mortalität von 17,4% (11).

Die überlebenden Patienten haben häufig mit funktionellen Einschränkungen zu kämpfen. Schneider et al. haben auf Basis der Datenbank des Qualitätssicherungsprojektes „Schlaganfall Nordwestdeutschland“ unter anderem das Outcome anhand der Rankin Skala ermittelt. An den Ergebnissen (Abb. 1) ist abzulesen, dass knapp die Hälfte der Betroffenen Funktionseinschränkungen erleidet (12).

Outcome der überlebenden Patienten bei Entlassung nach Rankin-Skala (n=3632)

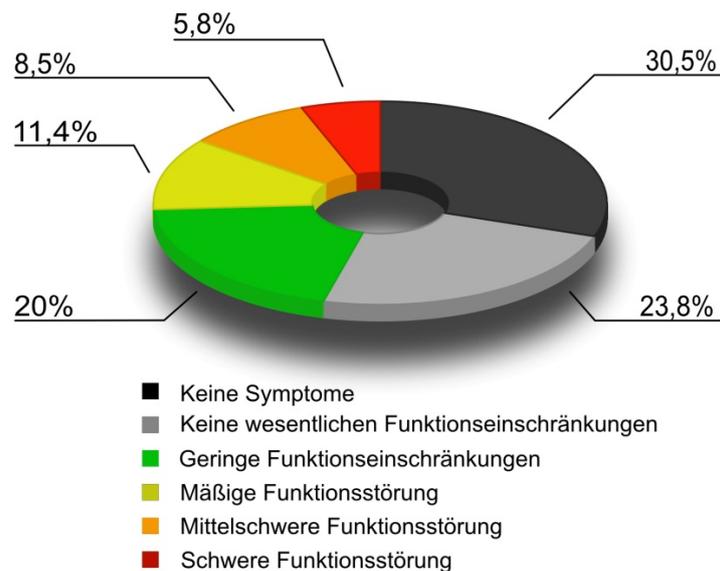


Abbildung 1: Diagramm zum Outcome von Schlaganfallpatienten nach Entlassung (Quelle: eigene Darstellung nach Daten von Schneider et al., 2009 (12))

In der Untersuchung der Patientendaten von 24,1 Millionen AOK-Versicherten wurde nicht nur die Mortalität erhoben, sondern auch die Pflegebedürftigkeit im Quartal vor und nach dem Insult, jedoch nicht nach Rankin-Skala sondern nach Pflegestufe aufgeschlüsselt. Der Anteil an Patienten in Pflegestufe 2 und 3 nimmt am stärksten zu. In Pflegestufe 2 stieg er von 5,9% auf 15,6% in Pflegestufe 3 von 0,9% auf 4,3% (siehe Abb. 2). Insgesamt war das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit nach dem Schlaganfall höher als im Bericht des Qualitätssicherungsprojekts „Schlaganfall Nordwestdeutschland“ (10).

### Pflegebedürftigkeit bei Erstinsult, AOK-Versicherte, 2008

	Anzahl (n)	Anteil* in Prozent
<b>Im Quartal vor Erstinsult</b>		
Pflegestufe 1	9535	10,0
Pflegestufe 2	5708	5,9
Pflegestufe 3	927	0,9
Alle Pflegebedürftigen	16170	16,8
<b>Im Quartal nach Erstinsult**</b>		
Pflegestufe 1	11447	15,7
Pflegestufe 2	11662	15,6
Pflegestufe 3	3315	4,3
Alle Pflegebedürftigen	26424	35,6
* Standardisiert nach Alter und Geschlecht auf die deutsche Bevölkerung von 2007		
** Zensierung bei Tod oder Kassenwechsel innerhalb des Folgequartals		
Versorgungs-Report 2011		

Abbildung 2: Analyse von Daten der AOK-Versicherung nach Outcome nach einem Schlaganfall (Quelle: Günster C. et al., Versorgungs-Report 2011 (10))

Die Daten zeigen insgesamt ein relativ schlechtes Outcome, da die Patienten häufig anhaltende Einschränkungen erleiden. Somit ist es extrem wichtig, weiter das Outcome und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

#### 1.2.3. Sozioökonomische Bedeutung

Die sozioökonomische Bedeutung des Schlaganfalls ist besonders hoch, da er häufig auftritt und, wie aufgeführt, oft in lebenslanger Behinderung resultiert. Kolominsky-Rabas et al. haben aus den Daten des Erlanger-Schlaganfallregisters die lebenslangen Behandlungskosten eines Schlaganfallpatienten hochgerechnet, wobei keine indirekten Kosten wie etwa durch einen Berufsausfall berücksichtigt wurden. Demnach belaufen sich die durchschnittlichen Kosten im ersten Jahr auf 18.517 EUR, in den Jahren 2-5 nach dem Insult kommen 5.479 EUR jährlich dazu. Die lebenslangen Kosten werden mit durchschnittlich 43.129 EUR beziffert. Im Jahr 2004 betragen die durch Schlaganfälle verursachten medizinischen Kosten ca. 7,1 Mrd. EUR. Den Hauptkostenanteil trägt die ambulante Versorgung mit 40% (13).

Es ist somit auch wirtschaftlich von Bedeutung in unserer alternden Bevölkerung weiterhin stark an der Prävention und der Verbesserung des Outcomes zu arbeiten.

### 1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Der Schlaganfall kann nach verschiedenen Ätiologien in Kategorien eingeteilt werden, wie in der Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) herausgearbeitet. Es wird kategorisiert in

- 1) Arteriosklerose der großen Gefäße
- 2) Verschluss der kleinen Gefäße
- 3) Kardioembolien
- 4) andere erkannte Ursachen
- 5) unbekannte Ursache

wobei unter 5) auch die Fälle mit mehreren potentiellen Ursachen gezählt werden (14). Die einzelnen Ätiologien sind nachfolgend mit der Zuordnung zur Toastkategorie nochmals aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden von Kolominsky-Rabas et al. aus den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters ermittelt (15).

#### 1.3.1. Arteriosklerose/Stenose der hirnversorgenden Arterien

Aufgrund veränderter Strömungseigenschaften kommt es besonders häufig zu Arteriosklerose an Gefäßabgängen, wie die Karotisbifurkation, die Vertebralisabgänge, die distale Arteria vertebralis, die mittlere Arteria basilaris und der Karotissiphon. Nach Erlanger Schlaganfallregister war Arteriosklerose in 13% der Fälle für den Schlaganfall verantwortlich.

#### 1.3.2. Arteriosklerose/Stenose der intrazerebralen Gefäße

Mit 23% sind häufiger die kleinen intrazerebralen Gefäße so stark von Arteriosklerose betroffen, dass es zum Insult kommt. Der Verschluss von Abgängen der Arteria cerebri media (lentikulostriäre Arterien) und den Arteriae pontis führt zu lakunären Infarkten.

#### 1.3.3. Thromboembolische Ereignisse

Jede arteriosklerotische Stenose birgt ein Risiko für die Entstehung einer Embolie. Auch lokale Thrombosen in stenosierten Hirngefäßen können aufgrund dortigen hämodynamischen Bedingungen entstehen, wobei diese in der TOAST-Klassifikationen dann in die Gruppe entweder „Arteriosklerose der großen Gefäße“ oder „Verschluss der kleinen Gefäße“ (s.o.) eingeteilt

werden. Hier werden lediglich kardioembolische Ereignisse gezählt, welche 27% der Hirninfarkte ausmachen.

#### 1.3.4. Andere (bspw. Dissektion, Vaskulitis)

Dies ist die Gruppe der selteneren Ursachen (2%). Häufig als Folge eines Traumas, aber durchaus auch durch Prädisposition oder als Folge von Infekten, kann eine Dissektion zu einem ischämischen Insult führen. Ihre häufigste Lokalisation ist unterhalb der Schädelbasis. Auch eine Gefäßentzündung oder bestimmte genetische Prädispositionen sind mögliche Ursachen.

#### 1.3.5. Risikofaktoren

Zum Einfluss bestimmter Faktoren auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit gibt es inzwischen mehrere Studien. Beispielhaft werden hier Ergebnisse aus der Studie zu beeinflussbaren Risikofaktoren von O'Donnell wiedergegeben. O'Donnell et al. haben in der Fallkontrollstudie INTERSTROKE zwischen 2007 und 2015 10.388 Fälle mit ischämischen Schlaganfall, 3.059 Fälle mit zerebralen Blutungen und eine Kontrollgruppe von 13.447 Teilnehmern untersucht. Es wurden zu den Faktoren jeweils die Odds Ratio (OR) und das attributable Risiko der Population (PAR) bestimmt. Dabei ist der Hypertonus mit einer OR von 2,98 und PAR von 47,9% der bedeutendste Risikofaktor, bei Rauchern lag die OR bei 1,67; das PAR bei 12,4%. Insgesamt machten 10 untersuchte Risikofaktoren 90,7% (91,5% bei ischämische Schlaganfall) des PAR aus und verdeutlichen so nochmals die Wichtigkeit der Präventionsmaßnahmen (16).

### 1.4. Pathophysiologie

#### 1.4.1. Ischämie

Durch die Abhängigkeit des Hirngewebes von Sauerstoff und Glucose, geht es bei Ischämie zu Grunde. Entscheidend ist dabei vor allem, wie lange die Minderperfusion besteht. Es gibt viele Gründe für den Zelltod, welche auf den niedrigen ATP-Spiegel, aber auch auf andere molekulare Prozesse unter anoxischen Bedingungen zurückzuführen sind. Schnell können Ionengradienten nicht mehr aufrechterhalten werden und es kommt zum Funktionsverlust, später oder bei noch geringerer Perfusion kann selbst der Erhaltungsstoffwechsel nicht mehr aufrechterhalten werden (17). Angegeben wird die Durchblutung mit dem CBF („cerebral blood flow“), welcher sich durch den Quotienten von Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand errechnet. Ab einem Punkt nimmt die Anzahl der vitalen neuronalen Zellen sukzessive mit dem CBF ab (18).

Für die Messung der Perfusion haben Lassen und Ingvar 1961 mit der Verwendung von radioaktivem Krypton<sup>85</sup> am Tiermodell den Grundstein gelegt (19). Über die Messung der physiologischen Reaktionen des Gewebes bei Minderperfusion kann man indirekt über die Perfusion urteilen. Bei Verschluss eines zuführenden Gefäßes wird vorerst der Gefäßwiderstand durch autoregulatorische Maßnahmen kleiner (20), was zu einem gesteigerten zerebralen Blutvolumen (CBV) und dadurch zu einer gesteigerten mittleren Verweildauer eines Kontrastmittels (Mean Transit Time - MTT) führt (21). Um den zerebralen Sauerstoffumsatz (CMRO<sub>2</sub>) zu erhalten wird die Sauerstoffextraktion (OEF) erhöht. Der Glucosestoffwechsel nimmt ab, wenn der CBF ein bestimmtes Level unterschreitet. Der ATP-Spiegel kann so bis zu einem CBF von 20 ml/100g/min aufrechterhalten werden, was Glucose zum limitierenden Faktor in der Pathophysiologie des ischämischen Insults macht (22).

#### 1.4.2. Ischämiegrenzen

Es wurden schon früh Grenzwerte für den zerebralen Blutfluss ermittelt, ab dem die mangelnde Durchblutung zu messbaren Veränderungen führt (23). Diese Ischämiegrenzen wurden später nochmals z.B. von Heiss et al. am Tiermodell erforscht und über neurologische Defizite und elektrophysiologische Diagnostik bestimmt. Neurologische Defizite haben sich bei einem CBF von <22 ml/100g/min entwickelt. Ab ca. 18 ml/100g/min war keine Spontanaktivität der Neuronen mehr messbar (24, 25) und ab 12 ml/100g/min konnten keine evozierten Potentiale mehr gemessen werden (26). Die Grenzwerte sind in grauer Substanz und weißer Substanz unterschiedlich. Nach Bristow et al. und seinen MRT-Messungen an 9 Patienten mit akuten Schlaganfall sind die Grenzwerte für den Infarkt in der grauen Substanz mit ca. 20 ml/100g/min höher als in der weißen Substanz mit 12,3 ml/100g/min (27).

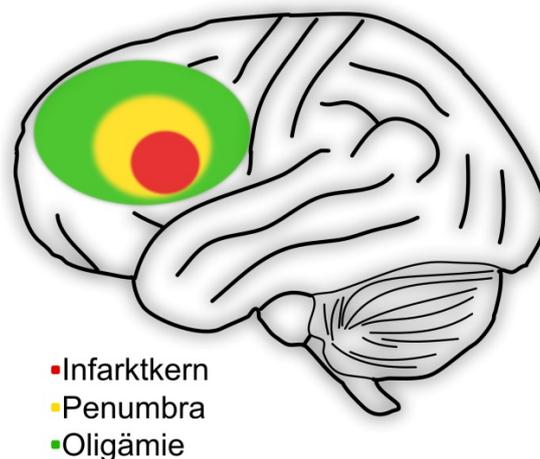
##### 1.4.2.1. Infarktkern

Die Infarktschwelle wird überschritten, wenn der Energieverlust so hoch ist, dass das Ionengleichgewicht nicht mehr aufrechterhalten werden kann und es zum Verlust der zellulären Integrität kommt. Die verschiedenen Studien zu dieser Grenze belegen, dass diese eindeutig zeitabhängig und so nicht auf einen Wert festzulegen ist (28).

##### 1.4.2.2. Penumbra

Als Penumbra (lat. Halbschatten) wird der Bereich des Gewebezustandes bezeichnet, der zwischen Infarktkern und Oligämie liegt. Die Zelle kann ihre Struktur zeitweise noch erhalten, aber nicht den Funktionsstoffwechsel betreiben. Diese Schädigung ist durch den strukturellen Erhalt

potentiell reversibel (23, 29). Mit voranschreitender Zeit infarziert das Gewebe und die Penumbra wird kleiner, wohingegen der Infarktkern an Volumen zunimmt. Die Penumbra stellt somit das Gewebe dar, welches bei rechtzeitiger Reperfusion überlebt („time is brain“) (28). Des Weiteren ist die Penumbra sehr heterogen. Es hat sich gezeigt, dass anfänglich „Mini-Infarktkerne“ und „Mini-Penumbras“ im minderperfundierten Gewebe entstehen, welche durch voranschreitende Infarzierung einen Infarktkern bilden. Die dynamische Entwicklung der Grenze zwischen Penumbra und infarziertem Gewebe ist abhängig von der Mikrozirkulation (30). Die Penumbra kann mit der PET und dem MR-Mismatch Konzept (s. folgende Kapitel) bestimmt werden und hat in der PET einen CBF-Grenzwert von  $<20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  für den oberen Rand (31-33). Betrachtet man zusätzlich den Sauerstoffmetabolismus für ein genaueres Abbild der Penumbra ergibt sich die klassische physiologische Penumbra-Definition mittels PET CBF  $<20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  (34-36), OEF  $>$  mittlere OEFkontralateral  $+ 2\text{SD}$  (37) und CMRO<sub>2</sub>  $>64 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  (36, 38-40).



*Abbildung 3: Schematische Darstellung der Penumbra im ischämischen Schlaganfall (Quelle: eigene Darstellung nach Baron et al, 1999 (34))*

#### 1.4.2.3. Benigne Oligämie

Der CBF liegt bei gesunden Hirngewebe bei etwa  $60\text{-}80 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , allerdings ist dies auf Reserve ausgelegt. Noch bei einem CBF von über etwa  $20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  treten auch nach langanhaltender Minderperfusion keine irreversiblen Schäden auf, sodass man von benigner Oligämie sprechen kann (18, 28, 31).

### 1.4.3. Komplikationen

Aufgrund der genannten pathophysiologischen Veränderungen kommt es zu zwei Formen des Hirnödems. Zum einen das früh auftretende zytotoxische Ödem und zum anderen das später folgende vasogene Ödem.

#### 1.4.3.1. Zytotoxisches Ödem

Bei einem verringerten Blutfluss auf ca. 20-24% kann kein ATP-Spiegel aufrechterhalten werden, bei dem Ionenkanäle noch funktionieren. Es kommt zum Kalium-Ausstrom und zum Einstrom von Natrium gefolgt von Wasser und somit zu einer Flüssigkeitsverschiebung von extrazellulär nach intrazellulär (41). Im Infarktkern kommt es zum zytotoxischen Ödem innerhalb von Minuten (42).

#### 1.4.3.2. Vasogenes Ödem

Das vasogene Ödem entsteht durch die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke in Folge der Ischämie, wodurch vermehrt Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium austritt. Es handelt sich hier eher um eine Spätfolge, da es frühestens 6 Stunden nach Beginn der Ischämie auftritt. Diese Form des Hirnödems findet sich nur in reperfundiertem Gewebe oder in Gewebe mit einer gewissen Restperfusion. Die genauen Mechanismen sind allerdings noch nicht gänzlich geklärt (42, 43).

## 1.5. Diagnostik

Verschiedene bildgebende Verfahren stehen für die Schlaganfalldiagnostik auch im Hinblick auf die Therapieentscheidung zur Verfügung. Folgende Diagnostik empfiehlt das Kompetenznetz Schlaganfall. Innerhalb des 4,5h Zeitfensters ist eine cCT der MRT gleichzusetzen, sofern eine MRT mit den geeigneten Sequenzen schnell verfügbar ist, da das MRT Blutungen ebenso gut detektiert (44, 45). Nach Ablauf dieses Zeitfensters liefert eine multiparametrische MRT genauere Informationen über die Gewebedurchblutung und den Gefäßzustand und ist somit zu bevorzugen (46). Im Folgenden werden die bildgebenden Verfahren näher erläutert.

### 1.5.1. Computer Tomographie (CT)

Die Computer-Tomographie spielt in der Schlaganfalldiagnostik durch ihre hohe Verfügbarkeit eine entscheidende Rolle. Es werden unter hoher elektrischer Spannung Elektronen von der Kathode auf die Anode geschossen. Es kommt einerseits zu Bremsstrahlung durch Wechselwirkungen mit Atomkernen, wobei ein Röntgenquant erzeugt wird. Andererseits können Elektronen aus der Kernhülle herausgeschlagen werden, wodurch Elektronen aus äußeren

Schichten zurückfallen und ihren Platz einnehmen. Die Energiedifferenz wird als Röntgenstrahlung emittiert. Die Röntgenstrahlung wird nun auf vielen Achsen durch die Transversalebene gemessen und aus den unterschiedlichen Abschwächungen ein dreidimensionales Bild errechnet (47). Die heutigen Geräte messen mehrere Schichten gleich parallel, man spricht bei der Anzahl der Schichten von „Zeilen“, sodass die Untersuchungszeit extrem kurz ist. Bei klarem Zeitfenster kann die cCT zwischen Blutung und Infarkt differenzieren und die Indikation für eine Lyse stellen. Mit Hilfe eines Kontrastmittels kann man ebenfalls eine Angiographie durchführen oder Perfusionsparameter ermitteln. Gibt es eine Indikation für eine MRT, dann kann jedoch auf das cCT verzichtet werden, da auch die MRT Blutungen sicher ausschließen kann und chronische Blutungen sogar sicherer nachgewiesen werden können (45).

### 1.5.2. MRT

Das Durchführen eines MRT Schlaganfallprotokolls (T1, T2, DWI, PWI, FLAIR, TOF-MRA) führt im Vergleich zum CT zu keiner Zeitverzögerung bis zum Therapiebeginn und wäre somit auch für einen routinemäßigen Einsatz geeignet (48). Die physikalischen Grundlagen des MRT und die in dieser Arbeit verwendete perfusionsgewichtete Sequenz sollen nun erläutert werden.

#### 1.5.2.1. Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie beruht auf Wechselwirkungen zwischen Magnetfeldern und dem Kern von Wasserstoffatomen, Protonen. Wasserstoffkerne, also Protonen, besitzen einen Kernspin und damit durch ihre positive Ladung ein magnetisches Moment. Dieses Moment sorgt für Wechselwirkungen mit Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen. Die Protonen werden durch ein starkes statisches Magnetfeld, erzeugt durch eine Spule, parallel zu den Feldlinien, in der sogenannten z-Achse, longitudinal zur MRT-Röhre ausgerichtet. Dabei kommt es zu einer Ausweichbewegung, der Präzessionsbewegung. Die Präzessionsbewegung ist eine Rotation in einer Frequenz proportional zur Magnetfeldstärke. Diese charakteristische Frequenz nennt man Larmorfrequenz. Dieses Magnetfeld kann je nach Gerät unterschiedlich stark sein. Zu medizinischen Zwecken werden meist Stärken von 1,5-3 Tesla genutzt. Durch einen Hochfrequenzimpuls, welcher genau der Larmorfrequenz entspricht, werden die Protonen ausgelenkt, sodass ihr Summenvektor nun in der Transversalebene-XY, liegt. Die Präzessionsbewegung in der XY-Ebene induziert eine Wechselspannung auf eine Detektorspule mit der Larmorfrequenz, was als MR-Signal bezeichnet wird.

Das MR-Signal wird durch die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation) beeinflusst.

Die T1-Relaxation bedeutet das Zurückspringen der Ausrichtung auf die z-Achse und somit die longitudinale Relaxation. Die T2-Relaxation bezeichnet eine Dephasierung der präzedierenden Spins, welche durch Inhomogenität im angelegten Magnetfeld ( $T2^*$ ) und durch Wechselwirkungen mit den durch die benachbarten Spins erzeugten Magnetfeldern hervorgerufen wird (T2). Dadurch addieren sich die einzelnen Magnetvektoren nicht mehr und das MR-Signal erlischt. T1- und T2-Relaxation treten gleichzeitig auf. Kontraste im MR-Bild entstehen zum einen durch unterschiedliche Protonendichte, welche im Prinzip das Maximum an Signal beschreibt, zum anderen durch unterschiedliche T1- und T2-Zeit (d.h. wie lange dauert es, bis die Spins wieder angeregt werden können und wie lange dauert es, bis das MR-Signal nach Anregung abklingt). Die T1-Relaxation kann man mit kurzer Repetitionszeit, der Zeit zwischen zwei Impulsen, messen. Nur bereits relaxierte Spins können angeregt werden, sodass die Stärke des entstehenden MR-Signals abhängig von der T1-Relaxationszeit des Gewebes ist. Bei T2 Gewichtung entscheidet die Zeit von der Anregung bis zur Messung, die sogenannte Echozeit (TE).

Eine Ortskodierung schafft man über Gradientenspulen, welche ein entlang des Körpers abnehmendes Magnetfeld erzeugen. Somit haben die Spins in unterschiedlichen Schichten verschiedene Frequenzen und können spezifisch mit einem Hochfrequenzimpuls der gleichen Frequenz angesprochen werden. In jeder Schicht brauchen wir nun noch eine Ortskodierung für die x- und y-Achse, welche auf einer Achse durch eine Phasencodierung und auf der anderen Achse durch eine Frequenzcodierung realisiert wird. Beides entsteht durch Magnetfelder mit inhomogener Stärke und beruht auf der Entstehung unterschiedlicher Larmorfrequenzen, da diese proportional von der Magnetfeldstärke abhängig sind. Nach der Anregung der Schicht wird ein weiterer Gradient auf der y-Achse erzeugt, sodass sich die Phasen verschieben. Die aktuelle Phase einer Schicht auf der y-Achse kann man allerdings nicht direkt messen, sondern muss mit vielen Messungen bei unterschiedlichen Gradienten errechnet werden. Dabei ist die Auflösung umso höher, desto mehr Messungen gemacht wurden. Bei der Aufschlüsselung nach Frequenz, im Beispiel auf der x-Achse, wird das durch den Gradienten erzeugte Frequenzspektrum direkt gemessen und mithilfe einer Fourier-Transformation aufgeschlüsselt. Falls man ein Volumen anstatt einzelne Schichten untersuchen will, kann man mittels Phasencodierung auch nach der Z-Achse räumlich auflösen. (49, 50)

### 1.5.2.2. Sequenzen

Generell beschreibt eine Sequenz Pulssequenzen, welche mehrfach hintereinander durchgeführt werden. Die Pulssequenzen bestehen aus unterschiedlichen voreingestellten Repetitions-, Echo- und Inversionszeiten und sind so an unterschiedliche Fragestellungen angepasst (49).

#### Perfusionsbildgebung:

Für Perfusionsmessungen („perfusion-weighted imaging“ – PWI) gibt es unterschiedliche Ansätze. Für die zerebrale Perfusionsmessung wird meist eine „dynamic susceptibility contrast (DSC)“ MR-Bildgebung verwendet. Dabei wird der durch das Kontrastmittel verstärkte T2/T2\*-Signalabfall gemessen und so die Dynamik des Kontrastmittelbolus dargestellt (51-54). Hierfür werden Pulssequenzen benötigt, welche eine hohe zeitliche Auflösung ermöglichen (55).

Die schnelle Pulssequenz mit welcher die DSC-PWI Bilder für diese Arbeit gemessen wurden, ist die EPI-PRESTO-Sequenz (56). PRESTO („principles of echo-shifting with a train of observations“) ist eine veränderte Form der EPI-Sequenz, welche eine T2\*-gewichtete 3D-Aufnahme des gesamten Gehirns in 1-2s ermöglicht (57). PRESTO ist zudem weniger anfällig für Artefakte und ermöglicht eine höhere Auflösung als die konventionelle EPI-Sequenz (58, 59).

#### Diffusionsbildgebung:

Die Diffusionsmessung („diffusion-weighted imaging“ - DWI) basiert auf der Diffusion von Wasser, und der damit verbundenen Verschiebung von Wassermolekülen. Dies ist mit einem Signalverlust durch Änderung der Phasenlage verbunden. Nach einem Schlaganfall kontrastiert sich das betroffene Gewebe durch ein stärkeres Signal zum nicht hypoxischen Gewebe. Erst nach Tagen wird der Ort der Läsion hypointens, da dann der Gewebeschaden die Diffusion der Wassermoleküle vermehrt ermöglicht. Die Diffusion wird entlang der Feldlinien von Gradientenfeldern in drei orthogonal zueinanderstehenden Achsen bestimmt, da Diffusion eine gerichtete Größe ist und durch Mikrostrukturen beeinflusst wird. Quantitativ kann die Diffusionskonstante ermittelt werden, welche als Apparent Diffusion Coefficient – ADC bezeichnet wird. Der Kontrast in ADC-Bildern ist konträr zu direkten DWI-Bildern (49, 60). Diese MRT-Sequenz hat eine sehr hohe Sensitivität (91%) und Spezifität (95%) in der Detektion infarzierter Bereiche im akuten Schlaganfall (61).

### 1.5.2.3. Das Mismatch Konzept

Das auf DWI und PWI basierende MR-Mismatch-Konzept dient der Erkennung von Patienten mit potentiell rettbarem Penumbra-Gewebe und hat sowohl den Umgang mit Patienten als auch die Rolle des MRT im akuten Schlaganfall revolutioniert (62, 63). Mit der Annahme, dass Gewebe, in welchem keine Diffusion mehr stattfindet, irreversibel geschädigt ist, dient die DWI der Bestimmung des Infarktkerns. Mittels PWI wird der Bereich, in welchem ein Perfusionsdefizit herrscht dargestellt. Wenn man nun die Läsion in der Diffusions-gewichteten Messung vom Perfusionsdefizit abzieht, bleibt nur noch Penumbra und benigne Oligämie übrig. Es existiert also ein Mismatch zwischen den in der PWI gemessenen minderdurchbluteten Arealen und dem mittels DWI nachgewiesenem Infarktkern, welches zum Teil der Penumbra entspricht. Zur genauen Darstellung der Penumbra muss der obere Grenzwert der Penumbra bekannt sein (64).

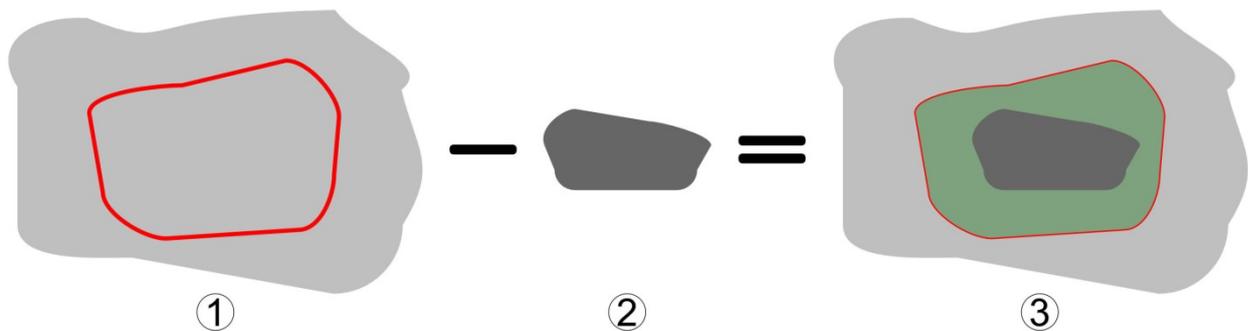


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Mismatch-Konzepts (Quelle: eigene Darstellung)

① PWI-Läsion mit rot eingezeichneten oberen Penumbrarand, welcher mit Hilfe eines validen Grenzwertes eines geeigneten PWI-Parameters bestimmt werden muss und Penumbra von Oligämie trennt. ② DWI-Läsion. ③ Die DWI-Läsion wurde von der PWI-Läsion „abgezogen“. Ist der obere Penumbrarand (rot) bekannt, kann das Mismatch (grün) als Surrogat der Penumbra detektiert werden.

### 1.5.3. PET

Die Positronenemissionstomographie ist ein diagnostisches Mittel mit wachsender Bedeutung. Es ist einzigartig in seiner Sensitivität und der Möglichkeit, Funktionen sowie molekulare Prozesse sichtbar zu machen.

#### 1.5.3.1. Physikalische Grundlagen

Bei der PET wird ein Radiopharmakon injiziert, welches im Körper Positronen emittiert. Dies geschieht bei einem Prozess im Atomkern, bei dem sich ein Proton in ein Neutron, Positron und Neutrino umwandelt. Das dabei emittierte Positron trifft in unmittelbarer Nähe des Zerfalls auf ein

Elektron des umgebenden Gewebes und es bildet sich Positronium. Dies besteht nur sehr kurze Zeit bis es zur Annihilation kommt, was bedeutet, dass seine Masse vernichtet wird und ihre Energie in Form von zwei Gammaquanten abgegeben wird. Nach Einsteins Gleichung  $E=mc^2$  und dem Energieerhaltungssatz beträgt die Energie der Quanten jeweils 511 keV. Zur Detektion macht man sich zunutze, dass die Quanten im Winkel von näherungsweise  $180^\circ$  auseinanderfliegen. Somit liegt der Ort der Annihilation ziemlich genau auf einer Geraden zwischen zwei Detektionen, falls sie innerhalb des Koinzidenzzeitfensters von 4-12 ns gemessen werden. Als Detektoren werden anorganische Szintillatoren verwendet. Diese dotierten Kristalle erzeugen Lichtphotonen bei einfallender Gammastrahlung, welche in einem Photomultiplier durch den photoelektrischen Effekt in freie Elektronen umgewandelt werden. Dieser Effekt wird verstärkt und anschließend in Strom umgewandelt. Das Detektionssystem ist nach Anregung ca. 0,5 ms gesättigt, sodass eine Totzeit entsteht, in welcher nicht gemessen werden kann. Ungenauigkeit entsteht durch die vom Positron zurückgelegte Strecke bis zur Annihilation, welche beispielweise bei  $^{15}\text{O}$ -Sauerstoff maximal 8 mm betragen kann. Zufällige Koinzidenzen und die genannte Totzeit durch Sättigung sind Probleme bei der quantitativen Messung (65, 66).

#### 1.5.3.2. Tracer

Je nach Anwendungsgebiet können aus verschiedenen Stoffen Radionuklide hergestellt werden. Diese werden in einem Zyklotron durch Protonen-, Deuteronen- oder Alphateilchenbeschuss und anschließender Aufreinigung synthetisiert. Beispiele für in anderen Kontexten nutzbare Tracer sind  $^{18}\text{F}$  bspw. als Flourdesoxyglucose oder  $^{11}\text{C}$  beispielweise in Cholin (67).

#### 1.5.3.3. $^{15}\text{O}$ -Sauerstoff und $^{15}\text{O}$ -Wasser

Die Herstellung von  $^{15}\text{O}$  erfolgt im Zyklotron, wo eine  $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$  Kernreaktion in einem Targetgasgemisch aus  $\text{N}_2$  und 0,2-1%  $\text{O}_2$  abläuft. Nach Abschluss der Bestrahlung kann  $^{15}\text{O}$ - $\text{O}_2$  aus dem Gas isoliert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von  $^{15}\text{N}$  Targetgas und die Herstellung von  $^{15}\text{O}$  über eine  $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$  Kernreaktion. Dies ist notwendig, wenn das Zyklotron nur mit Protonen bestrahlen kann.  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  wird mittels  $^{15}\text{O}$  und  $\text{H}_2$  synthetisiert. Diese Reduktionsreaktion zwischen Sauerstoff und Wasserstoff findet bei  $150^\circ\text{C}$  und an einem Katalysator aus Platin oder Palladium statt.  $^{15}\text{O}$  hat eine Halbwertszeit von ca. 2,04 min, weswegen das Labor mit Zyklotron unbedingt in räumlicher Nähe zum Tomographen liegen muss und es im gesamten Prozess bis zur Vollendung der Messung keine zeitliche Verzögerung geben darf (65, 67, 68).

#### 1.5.3.4. Grundlagen der Bildberechnung bei PET und MRT

##### a) PET

Bei der PET basiert die Bildberechnung auf der Änderungsrate der Tracermenge pro Zeiteinheit (Ficksches Gesetz), da sich die Menge des arteriell angelieferten und des venös abgeleiteten Tracers unterscheidet. Entsprechend gilt nach (69):

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{f}{V} (VC_A - VC_v) \quad (1)$$

$C_i$  ist die Konzentration des Tracers im Gewebe (z.B. MBq/g),  $f$  die Durchblutung pro Gewebemasse (z.B. ml/(min x g)),  $V$  ist der Verteilungskoeffizient zwischen Blut und Gewebe,  $C_a$  und  $C_v$  sind die Tracerkonzentrationen im arteriellen bzw. venösen Blut. Absolute Mengen können über das Integral berechnet werden.

##### b) MRT

Die Daten aus dem MRT werden summiert im sogenannten K-Raum gespeichert. Hierbei handelt es sich um eine mathematische Matrix in Form eines Diagramms mit den Achsen  $K_x$  für die Frequenz und  $K_y$  für die Phase. Die Messung selbst stellt sich in diesem Diagramm als Strecke dar. Allerdings muss erst noch die sogenannte Fourier-Transformation durchgeführt werden, um aus den Daten im K-Raum ein Bild zu berechnen (70). Die Fourier Transformation, welche erstmals von Jean B. J. Fourier als Fourier-Reihen beschrieben wurden, dienen zur Frequenz-Analyse und somit zur räumlichen Auflösung.

Bei der Perfusionsdarstellung mit Hilfe von Kontrastmittel kann noch ein weiterer Rechenschritt erfolgen. Es wird für bestimmte Perfusionsparameter in der sogenannten Singular Value Decomposition (SVD) die Kurve des Gewebe-Signals mit der Kontrastmittelkurve Voxel für Voxel dekonvoliert. Die Kontrastmittelkurve stellt den arteriellen Kontrastmittelinput dar und kann aus dem Signal innerhalb einer Hirnarterie ermittelt werden. Sie wird arterielle Inputfunktion (AIF) genannt.

Es gibt zwei verschiedene Methoden der SVD. Die standard-SVD (sSVD) von Ostergaard et al. (71) kann zu verzerrten Ergebnissen führen, wenn es größere Unterschiede in der Kontrastmittel-Ankunftszeit innerhalb eines Bildes gibt (72). Dafür entwickelten Wu et al. mit der block-SVD (bSVD) eine andere Dekonvolutionsmethode. (72) In einer PET-MR-Studie im akuten Schlaganfall wurden beide Dekonvolutionsmethoden direkt miteinander verglichen. Bis auf den PWI Parameter MTT zeigte sich kein Vorteil der bSVD gegenüber der sSVD (73). Die in dieser

Arbeit untersuchten PWI-Parameter benötigen keine Dekonvolution und damit keine arterielle Inputfunktion.

## 1.6. Therapie

Patienten im akuten Schlaganfall haben, wie in den vorherigen Kapiteln dargestellt, minderperfundiertes Gewebe, welches in Gefahr ist zu infarzieren: die Penumbra. Der wichtige Faktor „Zeit bis zur Reperfusion“ im Hinblick auf das Gewebeoutcome prägte den Begriff „time is brain“ (28). Es ist essenziell, dass es in der Rettungskette zu keinen Verzögerungen kommen sollte, um dauerhafte Schäden im hypoxischen Gewebe soweit wie möglich zu vermeiden. Das „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ empfahl schon 1996 daher eine „Door to Needle Time“ von maximal 60 Minuten (74).

Die Akuttherapie besteht nach Ausschluss von Kontraindikationen aus einer systemischen Lysetherapie und/oder einer mechanischen Thrombektomie (75). Speziell für die Lysetherapie wurde in mehreren klinischen Studien bewiesen: je schneller die Intervention nach Symptombeginn geschieht, desto besser ist das Outcome der Patienten (76).

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Therapieoptionen und deren Ziele gegeben.

### 1.6.1. Thrombolyse

Nach der ECASS III-Studie von Hacke et al. konnte der empfohlene Zeitraum für eine Lysetherapie im akuten Schlaganfall von 3 Stunden auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn erweitert werden. Das klinische Outcome der Interventionsgruppe war nach Lysetherapie auch außerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters signifikant besser bei gleicher Sterblichkeit im Vergleich zur Placebogruppe (77). Auch eine Metaanalyse von Emberson et al. zeigte ein signifikant besseres Outcome bei Patienten jeder Altersgruppe bei Thrombolyse innerhalb des 4,5h Zeitfensters. Dabei war das Outcome umso besser, je früher mit der Therapie begonnen wurde (78).

### 1.6.2. Thrombektomie

Die Thrombektomie ist ein mechanisches Therapieverfahren. Hier wird ein Katheter von der Leiste bis zum Thrombus im Bereich der intrazerebralen Gefäße geführt. Der sogenannte Stent-Retriever erzielte bei der Thrombektomie hohe Reperfusionraten. Bei der Thrombektomie mittels Stent-Retriever wird der Thrombus punktiert und der Stent darin geöffnet, sodass der Thrombus in den Maschen des Stents eingefangen wird. Unter Aspiration werden dann Stent und Thrombus

gemeinsam entfernt (79, 80). Ausschlaggebend für die Erweiterung der Schlaganfallleitlinien der DGN um die Thrombektomie waren die „big-five“ genannten Studien, welche den klinischen Nutzen der Thrombektomie innerhalb von 6h nach Symptombeginn erstmalig nachweisen konnten (EXTEND-IA, MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-Prime und REVASCAT) (81-85). Die Thrombektomie innerhalb von 6h nach Symptombeginn wird in den Leitlinien der DGN als zusätzliches Verfahren zur Lysetherapie bei großen proximalen Verschlüssen empfohlen (75).

### 1.6.3. Therapieentscheidung mittels Mismatch

Das MR-Mismatch Konzept im akuten Schlaganfall ist bisher nur als Empfehlung im Rahmen eines individuellen Heilversuches (4,5h bzw. 6h nach Auftreten des ischämischen Schlaganfalls) in den aktuellen Leitlinien der DGN zur Schlaganfalltherapie aufgeführt (75). Wie unter „Pathophysiologie“ und „Physikalische Grundlagen“ dargestellt, hat es das Potential mögliches „tissue at risk“, die Penumbra, zu detektieren. Es könnte also mit einer rekanalisierenden Therapie eventuell auch außerhalb des 4,5h beziehungsweise 6h Zeitfensters, bei Vorhandensein einer Penumbra in hinreichender Größe, Hirngewebe gerettet und so das Patientenoutcome verbessert werden. Einen klinischen Nutzen konnte das Mismatch-Konzept zur Therapieentscheidung innerhalb von 16h nach Schlaganfall schon in der Thrombektomie-Studie DEFUSE-3 nachweisen (86). Nach einigen kontroversen Thrombolyse-Studien konnte die ozeanische EXTEND-Studie 2019 erstmals auch für die Thrombolyse einen klaren klinischen Nutzen bei Therapie innerhalb von 4,5-9h nach Schlaganfall bei Patienten mit Mismatch nachweisen, da signifikant mehr Patienten in der Interventionsgruppe ein Outcome mit keinen oder geringen neurologischen Defiziten zeigten (87). In einer Metaanalyse wurden nun die Daten drei großer Thrombolyse-Studien (ECASS-4, EXTEND und EPITHET) zusammen betrachtet. Diese Analyse zeigte insgesamt ein signifikant besseres funktionelles Outcome in der Thrombolysegruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe (88). Damit ist das Mismatch-Konzept ein geeignetes Mittel zur Patientenauswahl für beide Therapien (Thrombolyse und Thrombektomie).

## 1.7. Fragestellung

Der akute ischämische Schlaganfall ist eine Erkrankung mit hoher Mortalität bzw. einer oftmals persistierenden Funktionseinschränkung der Patienten und hat somit eine enorme sozio-ökonomische Bedeutung. Eine Verbesserung des klinischen Outcomes der Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfällen ist daher eines der wichtigsten Ziele der Schlaganfallforschung. Mit dem MR-Mismatch als Surrogat der Penumbra besteht die Möglichkeit, „tissue-at-risk of infarction“ und damit potentiell reversible Einschränkungen der Hirnfunktion im akuten ischämischen Schlaganfall zu detektieren. Dies kann helfen, die Entscheidung für eine rekanalisierende Therapie auch nach Ablauf des 4,5h (Thrombolyse) beziehungsweise 6h (Thrombektomie) Zeitfensters zu fällen und so das klinische Outcome der Patienten zu verbessern (86-88). Es ist unerlässlich, das MR-Mismatch Konzept stetig zu optimieren und in die klinische Routine zu implementieren. Das MR-Mismatch Konzept basiert auf der korrekten Penumbradetektion. Die Penumbra kann jedoch nur optimal detektiert werden, wenn mittels Perfusions-MR der obere Penumbragrenzwert, welcher oligämisches Gewebe von Penumbragewebe trennt, valide bestimmt wird. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Validierung der nicht-dekonvolierten MR-PWI-Parameter hinsichtlich der Detektion des oberen Penumbragrenzwertes im akuten ischämischen Schlaganfall. Diese Validierung erfolgt mittels quantitativer <sup>15</sup>O-PET CBF, CBV, OEF und CMRO<sub>2</sub>, dem „Goldstandard“ für die Detektion der Penumbra in vivo. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist die grenzwertunabhängige Performance der nicht-dekonvolierten PWI-Parameter hinsichtlich der optimalen Detektion des oberen Penumbragrenzwertes?
2. Welcher nicht-dekonvolierte PWI-Parameter eignet sich für die Detektion des oberen Penumbragrenzwertes am besten?
3. Was sind die optimalen oberen Penumbragrenzwerte der besten etablierten nicht-dekonvolierten PWI-Parameter?
4. Kann mittels der MR-PWI Penumbragewebe bis 48 Stunden nach Schlaganfall valide detektiert werden?

## 2. Material und Methoden

Die im Folgenden beschriebenen Methoden umfassen:

- 1) Patientenkollektiv
- 2) Bildgebung (PET und MRT-Messung)
- 3) Datenanalyse
- 4) Statistik

### 2.1. Patientenkollektiv

Zwischen 2004 und 2017 wurden bei 10 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall innerhalb von 48h nach Symptombeginn MRT Perfusionmessungen gefolgt von einer  $^{15}\text{O}$ -PET durchgeführt. Die Zeit zwischen den Messungen wurde so kurz wie möglich gehalten. Die Patienten waren klinisch stabil und wurden während der gesamten Zeit von intensivmedizinisch erfahrenen Neurologen betreut. Ausschlusskriterien stellten Schlaganfälle durch Verschluss kleiner Gefäße, rein subcorticale Ischämien, eine Änderung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) von mehr als zwei Punkten bis Abschluss der Messungen dar. Patienten, welche nach der MRT Bildgebung eine Thrombolysetherapie oder Thrombektomie bekamen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studie wurde von der Kölner-Ethikkommission genehmigt.

### 2.2. PET

#### 2.2.1. Herstellung der Tracer

Die  $^{15}\text{O}$  Tracer werden in Zyklotron in unmittelbarer Nähe des Tomographen hergestellt (Details zur Chemie s. Einleitung). Für die Herstellung der  $^{15}\text{O}$ -Tracer wurde die  $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})\ ^{15}\text{O}$ -Reaktion verwendet. Die Herstellung erfolgt in einem abgeschirmten Raum. Alle weiteren  $^{15}\text{O}$  Tracer werden aus diesem, aus der Kernreaktion entstandenen,  $^{15}\text{O}$ - $\text{O}_2$  Gas erzeugt. Für die  $^{15}\text{O}$ -CO Herstellung wird das markierte  $^{15}\text{O}$  bei  $1000^\circ\text{C}$  mit Aktivkohle verbrannt. Bei der Verbrennungsreaktion entsteht ein geringer Teil verwendbares  $^{15}\text{O}$ -CO.  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  wird durch das Zusammenführen von  $\text{H}_2$  und dem  $\text{O}_2$ -Gas bei  $150^\circ\text{C}$  von Palladium katalytisch synthetisiert. Der entstehende  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ -Wasserdampf wird mit isotonischer Kochsalzlösung aufgefangen. Die

$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  Synthese erfolgt im Labor, damit die Injektion des Tracers mit einer von 3,5 cm Blei isolierten Spritze innerhalb von 2 min möglich ist (69).

### 2.2.2. Applikation und Messung

Vor der Applikation sind die Gerinnungswerte überprüft worden. Die Bedingungen für die Durchführung der Messung waren ein Quick zwischen 70% und 120%, eine Thrombinzeit zwischen 11 und 40s, eine partielle Thromboplastinzeit zwischen 26s und 42s und eine Thrombozytenkonzentration zwischen 140-300 Tausend/Mikroliter. Der blood sampler muss an den arteriellen Zugang angeschlossen sein.

Es wurde ein 6 ml  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  Bolus mit isotonem Kochsalz vorbereitet und davon 5 ml mit insgesamt 2,2 GBq (60 mCi) in die Vena brachialis injiziert. Die Aktivität im Gehirn wurde 10-mal über 10s, danach 6-mal über 20s und am Ende 2-mal über 30s gemessen. Die Messzeit betrug demnach 5 min.

Die Inhalation von  $^{15}\text{O-O}_2$ -Gas mit insgesamt 1,85 GBq (50 mCi) erfolgte mit einem tiefen Atemzug. Die Luft musste anschließend 10-15s angehalten werden. Die Messung dauert 3 min in Form von 18 Messungen von jeweils 10s.

Die Inhalation von  $^{15}\text{O-CO}$  mit 1,85 GBq (50 mCi) erfolgt über eine Minute. Nach einer weiteren Minute Pause wurde mit den PET-Messungen gestartet, welche 10 min (10 Messungen zu jeweils 1 min) dauern.

Die PET Messung erfolgte am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln. Mit einem ECAT EXACT HR Tomographen von CTI-Siemens wurden 47 lückenlose Schichten von 3 mm Dicke bei einer Halbwertsbreite (FWHM) von 5 mm akquiriert. Insgesamt dauerten die PET-Messungen zwischen 30 und 40 min (89). Die Patienten standen unter ständiger Überwachung von erfahrenen Neurologen.

### 2.2.3. CBF, OEF und $\text{CMRO}_2$

Es wurden mehrere PET-Messungen s.o. durchgeführt. Zuerst wurde CBF mittels  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  Bolus-Injektion dynamisch ermittelt (90, 91). Danach wurde durch  $^{15}\text{O-O}_2$  Inhalation die OEF bestimmt und mittels  $^{15}\text{O-CO}$  Inhalation korrigiert. Bei den Messungen mit  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  und  $^{15}\text{O-O}_2$ -Gas wird die Radioaktivität des arteriellen Blutes über die Zeit von einem blood sampling System gemessen (92). Zusammen mit der Anzahl der gemessenen Koinzidenzen kann die Radioaktivität des

gesamten Gehirns anhand des vom Blood Sampler gemessenen arteriellen Signals korrigiert werden. Die arterielle Input Funktion wird ebenso auf der Zeitachse verschoben und so der Verspätung der Ankunft des Tracers im Gehirn angepasst (40). Die Ermittlung der Werte für CBF, CBV, OEF und CMRO<sub>2</sub> ist im Folgenden beschrieben:

- a) CBF: Aus den Daten der Messung mit <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O kann für jeden Voxel der zerebrale Blutfluss (CBF) berechnet werden. Da der Tracer frei diffundieren kann, ist seine Konzentration nahezu proportional zum CBF (90, 93).
- b) OEF und CMRO<sub>2</sub>: Für jeden Voxel wird OEF mittels <sup>15</sup>O-O<sub>2</sub>-Inhalation 50 mCi (1,85 GBq) bestimmt.

$$CMRO_2 = CBF \times OEF \times C_{O_2 \text{ art.}} \quad (2)$$

CMRO<sub>2</sub> ergibt sich aus dem CBF multipliziert mit OEF und der arteriellen Sauerstoffkonzentration (94).

- c) CBV wurde durch Inhalation von <sup>15</sup>O-CO mit 50 mCi (1,85 GBq) gemessen.

Die Messwerte der jeweiligen Modalitäten verändern sich mit Abnahme der arteriellen Durchblutung und der damit einsetzenden autoregulatorischen Maßnahmen (hauptsächlich die Erhöhung der OEF und Vasodilatation), bis hin zum ungehinderten Abfall des Perfusionsdruckes (95, 96).

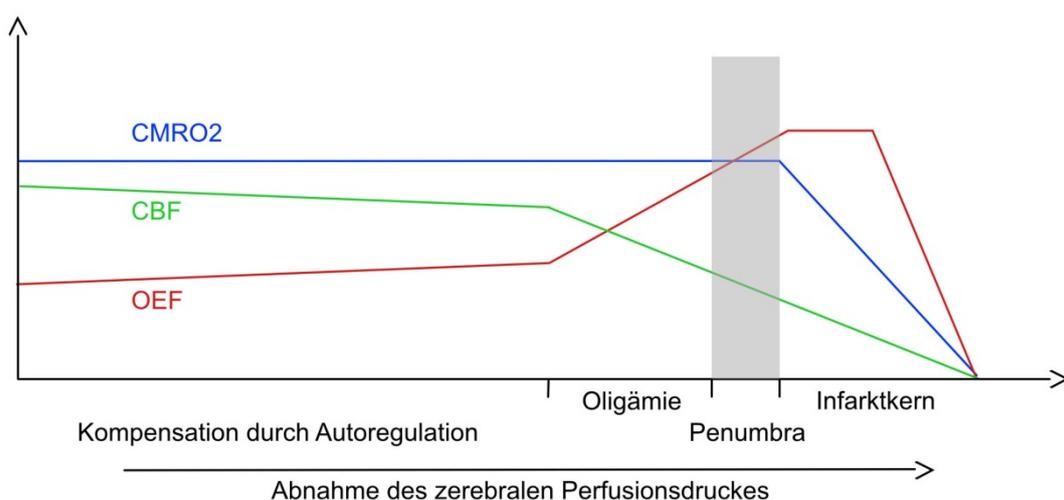


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Veränderung von CBF, OEF und CMRO<sub>2</sub> bei abnehmendem zerebralen Perfusionsdruck. (Quelle: eigene Darstellung nach Derdeyn, 2007 (96) und Baron & Jones, 2012 (97))

CBF wird durch autoregulatorische Maßnahmen nahezu konstant gehalten. Sind diese Maßnahmen ausgeschöpft, fällt der CBF annähernd proportional zum zerebralen Perfusionsdruck (CPP).  $CMRO_2$  verläuft bis in die Ischämie relativ konstant, da der sinkende CBF vorerst gut unter anderem mit einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung (OEF) kompensiert wird. Kann eine ausreichende Sauerstoffversorgung nicht mehr gewährleistet werden, sinkt dementsprechend die  $CMRO_2$ . Die OEF kann auf 100%, also bis zur vollständigen Ausschöpfung des Sauerstoffangebots, steigen und fällt erst, wenn die neuronalen Zellen ihren Funktionsstoffwechsel und bei weiter sinkenden Perfusionsdruck ihren Erhaltungsstoffwechsel aufgrund von Sauerstoff- und Nährstoffmangel einstellen (95-97).

## 2.3. PWI

### 2.3.1. Messung (PWI-Parameter)

Die MRT-Messung wurden auf einem 1,5 T Philips Intera Scanner durchgeführt. Die PWI-DSC-Messung erfolgte mittels einer 3D-EPI-PRESTO-Sequenz, welche alle 1,3s eine 3D-Aufnahme des gesamten Gehirns mit je 20 Schichten (Schichtdicke 6 mm, Abstand zwischen den Schichten 0,6 mm) ermöglicht (TE = 25 ms; Anregungswinkel  $9^\circ$ ; KM: 20 ml Gadolinium-DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) (57). Es werden Konzentration vs. Zeit-Kurven angefertigt, welche mithilfe der AIF dekonvoliert werden können, um dekonvolierte Parameter wie  $T_{max}$  zu bestimmen (21, 98).

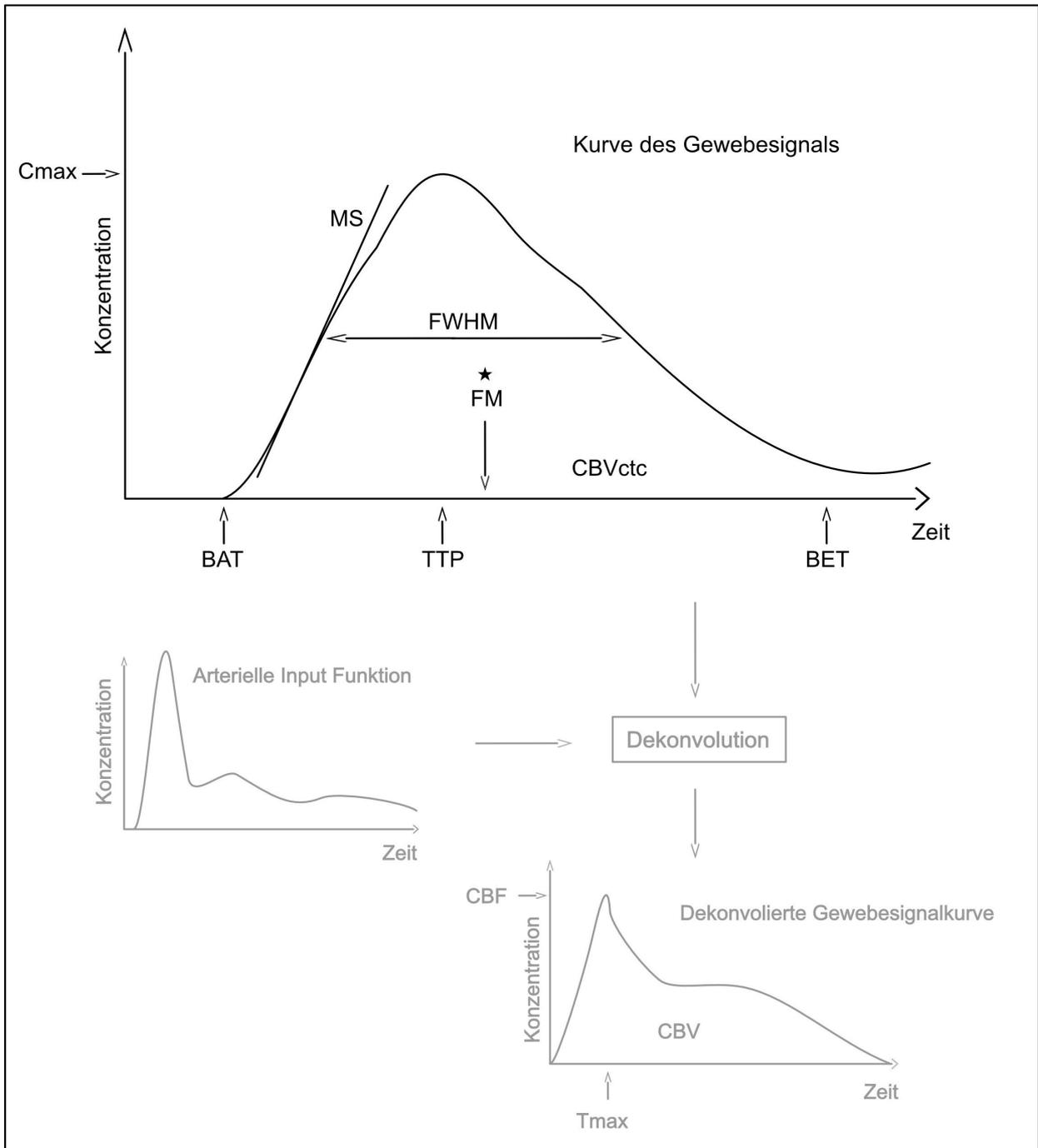


Abbildung 6: Ermittlung der PWI-Parameter schematisch dargestellt (Quelle: eigene Darstellung nach Hjort et. al., 2005 (99))

Abbildung 6 zeigt beispielhafte Konzentration-Zeit Kurven. Oben ist die „tissue curve“, also das Gewebesignal dargestellt. Die PWI Parameter „Bolus Arrival Time“ (BAT), welcher die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im Gewebe anzeigt, „Time To Peak“ (TTP), welcher die Zeit bis zur maximalen Konzentration misst und „Bolus End Time“ (BET), die Zeit bis das Kontrastmittel wieder abgeflutet ist, können hier auf der Zeitachse abgelesen werden. Zusätzlich kann First Moment (FM) bestimmt werden. FM gibt die Zeit bis zum errechneten Schwerpunkt der Gewebesignalkurve an. Des Weiteren kann die maximale Steigung der Signalkurve (MS,

maximum slope), das zerebrale Blutvolumen (CBV<sub>tct</sub>, cerebral blood volume of the tissue contrast concentration time curve) ermittelt und die maximale Kontrastmittelkonzentration (C<sub>max</sub>) abgelesen werden. In grau ist die arterielle Input Funktion (AIF) links und die dekonvolierte Gewebesignalkurve rechts gezeigt. Die AIF ist die Kontrastmittelkurve abgelesen in der proximalen Arteria cerebri media (ACM) kontralateral zum Infarkt (100). Sie wird benötigt, um die dekonvolierte Gewebesignalkurve zu berechnen. Hier kann unter anderem der zerebrale Blutfluss (CBF) am Maximum abgelesen und das zerebrale Blutvolumen (CBV) ermittelt werden, indem man die Fläche unter der Kurve berechnet. Beispielfhaft ist zusätzlich der Parameter T<sub>max</sub> eingezeichnet. T<sub>max</sub> ist die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration, ähnlich wie TTP bei der nicht-dekonvolierten Kurve. Die Dekonvolution wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt, jedoch spielen dekonvolierte Parameter wie T<sub>max</sub> in der Literatur eine große Rolle. Daher sind die Kurven der Vollständigkeit halber ebenfalls dargestellt.

### 2.3.2. Entwicklung der PWI Maps

Die Rohdaten der PWI EPI-PRESTO Sequenz werden im DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) Format ausgegeben und mittels einer hauseigenen Software bewegungskorrigiert (101). Danach wurden sie in die Analyse-Software PMA (Perfusion Mismatch Analyzer) Version 5.0 importiert (102). PMA sortiert die Daten zu 60 Rohdatensätzen, welche jeweils eine komplette Perfusionsmessung beinhalten.

Die AIF wurde anhand mehrerer Voxel im proximalen Abschnitt der ACM (z.B.: M1-Segment) kontralateral zum Infarkt bestimmt (100).



Abbildung 7: Manuelle Bestimmung des Ableseortes der AIF in PMA. (Quelle: eigene Abbildung)

- ① Manuelle Auswahl von mehreren Voxeln zur Bestimmung der AIF im proximalen Abschnitt (M1) der ACM; ② Kontrastmittelphase 28 von 60 konsekutiv aufgenommenen Phasen sowie Schicht 8 von 20

Es folgt das Prozessieren der Bilder. Hierbei erfolgt eine Bewegungskorrektur, das Denoising der Daten und das Berechnen der Kontrastmittelkonzentrationen über die Zeit (Tissue Curve). In einem letzten Schritt könnte dann noch die Dekonvolution mittels der AIF erfolgen.

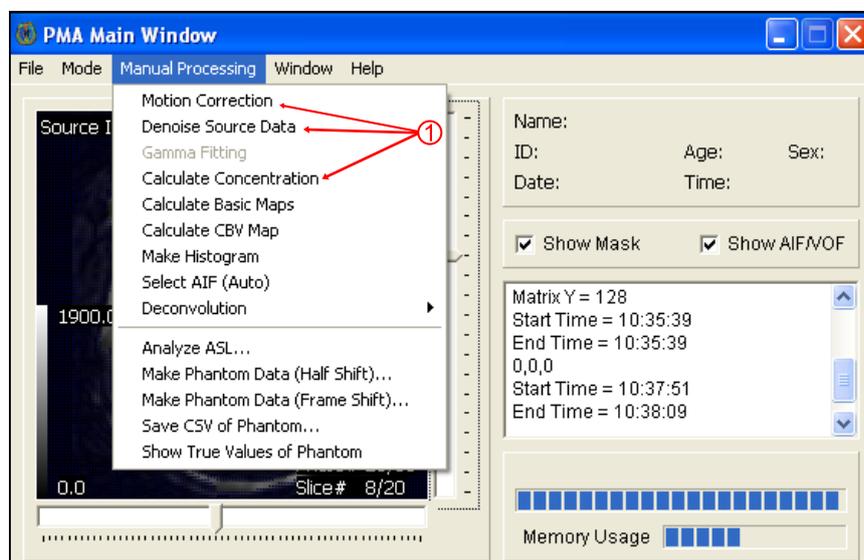


Abbildung 8: Manual Processing in PMA (Quelle: eigene Abbildung)

- ① Möglichkeiten des Prozessierens, die durchgeführten Schritte sind jeweils mit einem Pfeil markiert.

Bevor die endgültigen PWI-Maps erzeugt werden, können im Kurvenfenster von PMA wichtige Informationen, z.B. die Form der AIF (② Abb. 9), überprüft werden.

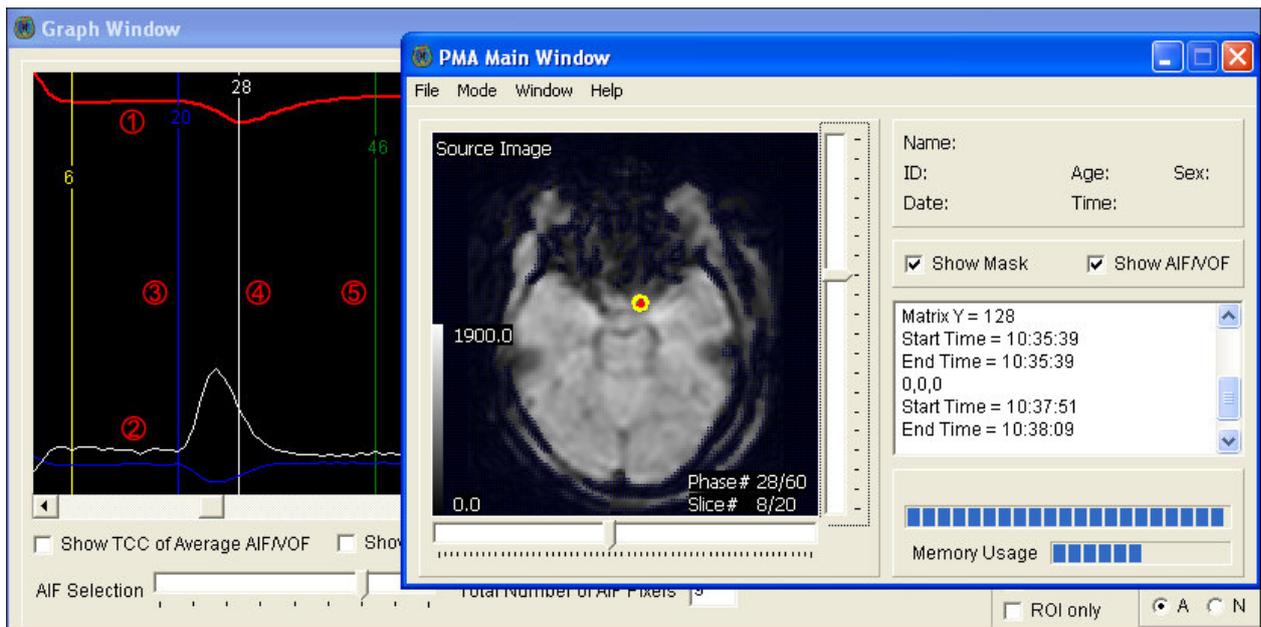


Abbildung 9: Darstellung der "tissue curve" in PMA (Quelle: eigene Abbildung)

- ① „tissue response curve“ – Kontrastmittelkurve des gesamten Schnittbildes; ② Manuell bestimmte AIF-Kurve; ③ Beginn der Kontrastmittelanflutung (Phase 20); ④ Maximale Kontrastmittelkonzentration im Gewebe (Phase 28); ⑤ Kontrastmittel ist abgeflossen (Phase 46) – Rezirkulationseffekte sind zu erkennen

Nun wurden alle etablierten nicht-dekonvolierte PWI-Parameterkarten entwickelt (siehe Abbildung 10). Der Screenshot zeigt die entwickelten PWI-Bilder wie sie in PMA dargestellt werden. In jedem PWI-Bild ist oben links die jeweilige Modalität angezeigt. Die mittels PMA entwickelten PWI-Maps wurden jetzt im Analyse-Format abgespeichert.

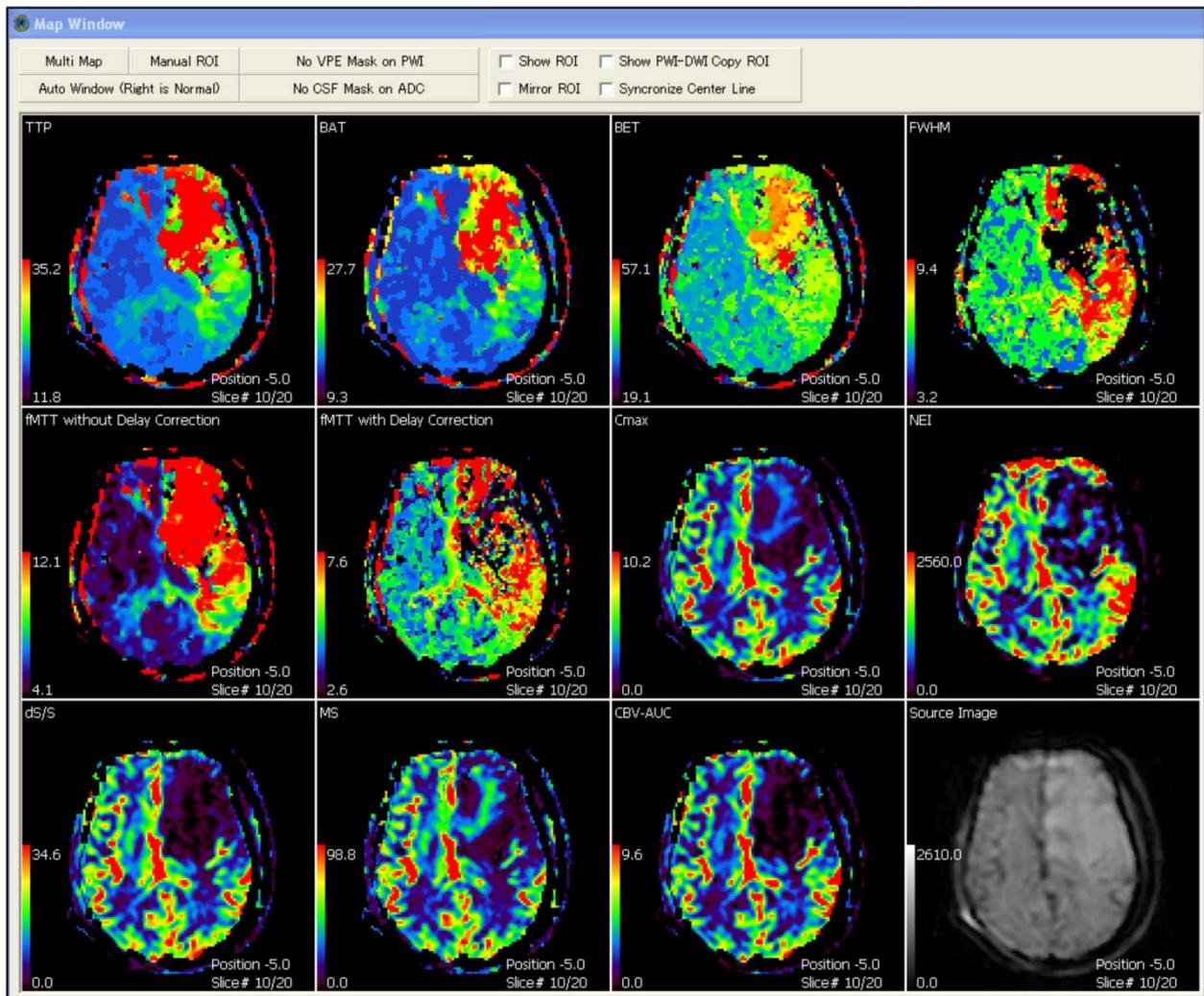


Abbildung 10: Darstellung der PWI-Parameterkarten in PMA (Quelle: eigene Abbildung)

## 2.4. PET-MR-Vergleich

Für den Vergleich der PET-Bilder mit den PWI-Bildern wird das Programm Vinci (Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, Köln, Deutschland) verwendet. In dieses Programm wurden die MRT Bilder im ANALYZE-Format und die PET-Bilder, welche im Format ECAT 7 gespeichert sind, geladen. Es wurden immer 3 Schichten pro Patient für den Vergleich herangezogen. Die Schicht mit dem größten Infarkt und die beiden angrenzenden Schichten. Die PET-Bilder wurden räumlich auf die PWI-Bilder ausgerichtet und die Auflösung an die PWI-Bilder angepasst. Die räumliche Ausrichtung erfolgt automatisch mittels dem in VINCI implementierten MMM Co-Registration Tool (siehe Abbildung 11) (101).

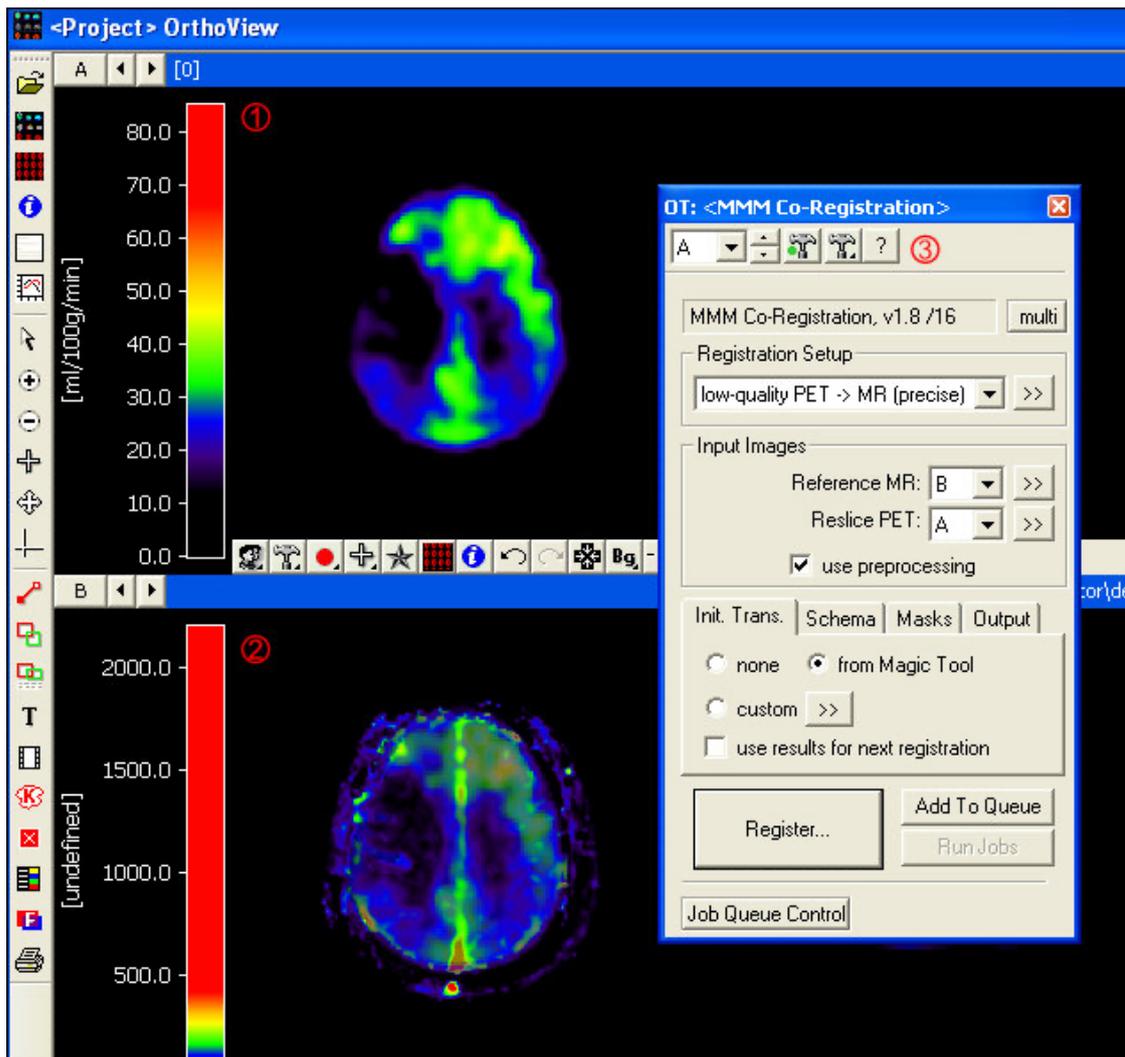


Abbildung 11: Co-Registration von PET-Bild und PWI-Bild in VINCI (Quelle: eigene Abbildung)

① CBF-PET-Bild im ECAT 7-Format in VINCI; ② PWI-Bild im ANALYZE-Format mit überlagerten PET-Bild ③ Co-Registration-Tool zur automatischen Koregistrierung des PET-Bildes auf das PWI-Bild (Cizek, 2004)

Ist die Koregistrierung von allen Bildern abgeschlossen, können die Bilder mit dem Fusion-Tool graphisch zur visuellen Kontrolle der räumlichen Ausrichtung dargestellt werden (siehe Abbildung 12). Eine 3D-Maske für den Kortex aus den individuellen koregistrierten T1-Bildern wurde erstellt. Innerhalb dieser Maske konnten nun die Parameter innerhalb der grauen Substanz voxelbasiert miteinander verglichen werden.

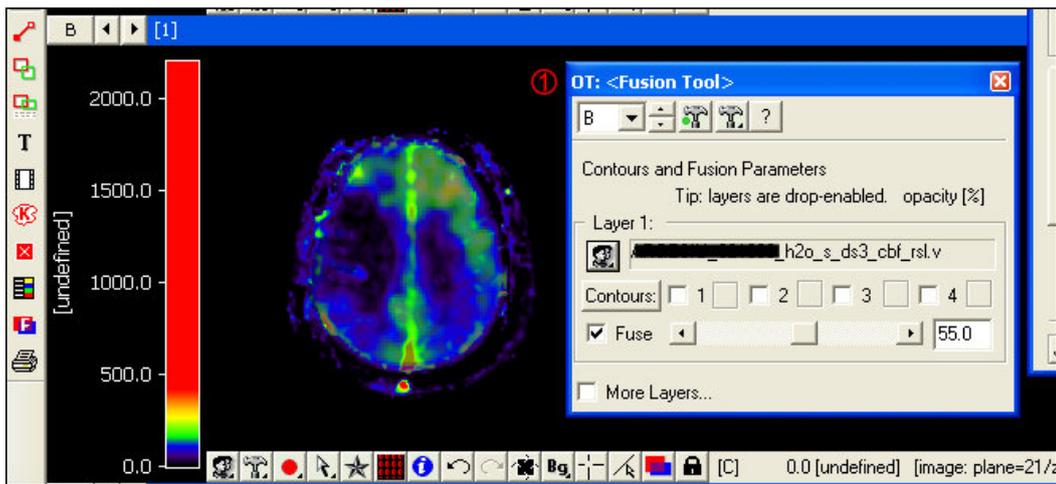


Abbildung 12: Fusion-Tool in VINCI (Quelle: eigene Abbildung)

① Nach fertiger Koregistrierung kann hier die Transparenz der übereinander gelagerten Bilder variiert werden

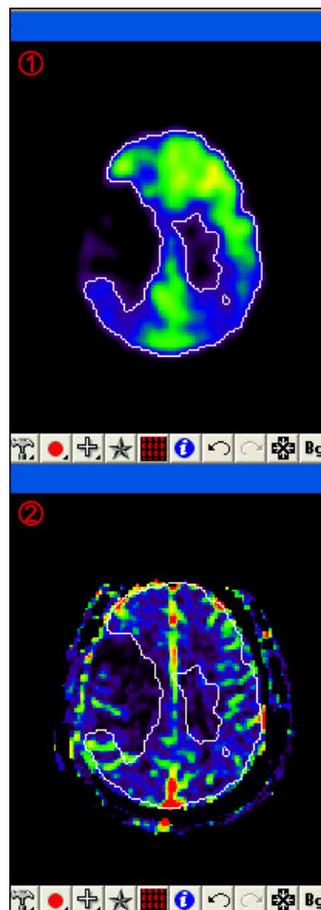


Abbildung 13: Gegenüberstellung der prozessierten Bilder mit Darstellung der Regionen mit  $CBF < 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  (Quelle: eigene Abbildung)

① Beispielhaftes PET-CBF-Bild, in welchem der Bereich mit  $CBF < 20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  dargestellt ist; ② die Kontur wird auf das PWI-Bild kopiert

Die Voxel entsprechen nun in jedem Bild derselben anatomischen Struktur. Dies bedeutet, dass jeder Voxel der PWI-Bilder einem Voxel des PET-Bildes zugeordnet werden kann. Die Werte der Voxel jedes Parameters (z.B. PET-CBF, PW-TTP) werden mittels VINCI in einer Tabelle ausgegeben. Diese Werte werden dann für die weitere statistische Analyse verwendet.

## 2.5. Statistik

Die Voxel wurden entsprechend der klassischen PET Penumbra-Kriterien definiert: Voxel, welche die Kriterien PET CBF  $< 20$  ml/100g/min (34-36), OEF  $>$  mittlere OEFkontralateral + 2SD (37) und  $CMRO_2 > 64$   $\mu$ mol/100g/min (36, 38-40) erfüllten, wurden dabei als Penumbra, alle anderen Voxel als nicht-Penumbra definiert. In der Statistiksoftware Medcalc® wurden alle Voxel aufgelistet und je nachdem, ob sie Penumbra zeigten oder nicht, mit 1 bzw. 0 definiert. Da alle Voxel der PET Bilder mit den jeweiligen Voxeln der MR-Bilder gematcht wurden, konnten in der nachfolgenden statistischen Analyse die MRI-Parameter auf ihre Penumbra-Detektion getestet werden.

### 2.5.1. Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurvenanalyse

Für die statistische Auswertung wurde die ROC-Kurvenanalyse (Receiver Operating Characteristic) verwendet (103, 104).

Für alle PWI-Parameter wurde eine ROC-Kurve erstellt. Für jeden Wert des PWI-Parameters werden Sensitivität und Spezifität in Hinblick auf die Penumbra-Detektion in das Diagramm Abb. 14 eingetragen. Man kann nun die Sensitivität und Spezifität für jeden Grenzwert im Diagramm ablesen. Mit der „area under the curve – AUC“ kann die Performance des jeweiligen PWI-Parameters untersucht werden (103, 104). Er zeigt, wie gut der jeweilige Parameter unabhängig vom gewählten Grenzwert die mittels PET definierte Penumbra detektiert. Der optimale AUC-Wert ist 1. Dies würde bedeuten, dass alle Grenzwerte des PWI-Parameters mindestens 100%ige Sensitivität oder Spezifität hätten, wobei der beste Grenzwert in beiden Kriterien 100% erreichen würde. Die „Area under the curve“ macht in diesem Fall die gesamte Fläche des Diagramms aus und hätte damit den Wert 1.

Für jeden Patienten wird der beste obere Penumbra-Grenzwert für die nicht-dekonvolierten PWI-Parameter TTP, FM (mit und ohne Delay Correction), BAT, BET, FWHM, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI von der ROC-Kurve abgelesen und die AUC bestimmt. Für die Auswahl des

optimalen oberen Penumbra Grenzwertes wird Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet (equal sensitivity and specificity threshold “ESST”) (105, 106).

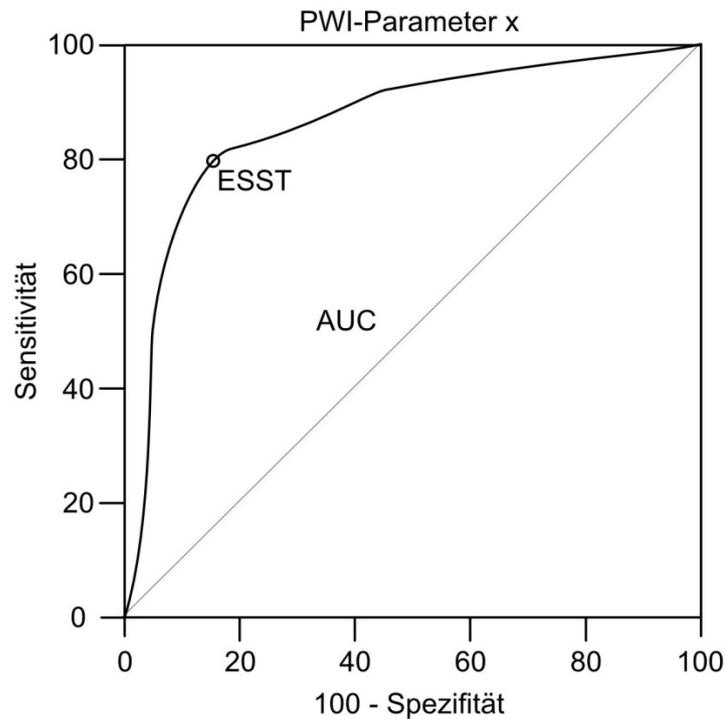


Abbildung 14: Beispielhafte ROC-Kurve eines PWI-Parameters x. (Quelle: eigene Darstellung)

ESST: equal sensitivity and specificity threshold; AUC: area under the curve

Beispielhaft ist in Abb. 14 die Sensitivität und Spezifität von einem PWI-Parameter x aufgetragen. Die Sensitivität nähert sich 100%, je „lockerer“ der Grenzwert gewählt wird (zum Beispiel eine time to peak von >1s). Die Spezifität würde demgegenüber immer geringer und umgekehrt. Die Area under the curve (AUC) für den jeweiligen Parameter entspricht der Fläche unter der Kurve. Einer Diagonalen, zur Veranschaulichung eingezeichnet, würde sich die Kurve einer zufälligen Testung bei mehrmaliger Wiederholung annähern.

Die mittels ROC-Kurvenanalyse nach ESST bestimmten optimalen individuellen oberen PWI-Penumbra Grenzwerte, welche die Penumbra am besten von der Oligämie abgrenzen, werden gepoolt und aus ihnen wird der Median errechnet.

#### 2.5.1.1. Bootstrap

Um die Ergebnisse der ROC-Kurvenanalyse zu testen, wurde für den Penumbra Grenzwert des in der Literatur etablierten nicht-dekonvolierten Parameters TTP Konfidenzintervalle berechnet. Dafür wurde das BCa (bias-corrected and accelerated) Bootstrap-Verfahren verwendet, welches

durch Resampling Wahrscheinlichkeitsverteilungen bei kleinen Stichprobengrößen bestimmen kann. Ein Algorithmus analysiert die Stichprobe mit 1000 Iterationen. Das heißt, aus der vorhandenen Stichprobe werden 1000 neue zufällige Stichproben mit ebenfalls  $n=10$  gezogen. Die entstandene Verteilungskurve der Mittelwerte aus 1000 Stichproben wird von möglichen Bias oder Schiefe bereinigt (107, 108).

### 2.5.2. ANOVA

Des Weiteren wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse für multiple Messungen (Analysis of variance – ANOVA) für die AUC-Werte der verschiedenen PWI-Parameter durchgeführt. Dabei wird berücksichtigt, dass die ermittelten AUC-Werte der PWI-Parameter für den jeweiligen Patienten nicht unabhängig sind. Mit der ANOVA wird geprüft, ob sich die grenzwertunabhängige Penumbraerkennung eines PWI-Parameters statistisch signifikant von den anderen PWI-Parametern unterscheidet. Es wird die Varianz innerhalb der Ergebnisse einer Gruppe, beispielsweise TTP, mit der Varianz von gemischten Gruppen verglichen. Bei einem signifikanten Ergebnis kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit zur TTP einen relevanten Effekt hat.

Welche PWI-Parameter sich konkret signifikant voneinander unterscheiden, wurde mit dem Post-hoc-Test nach Student-Newman-Keuls ermittelt. Hierbei werden die AUC-Mittelwerte der PWI-Parameter der Größe nach geordnet und paarweise miteinander verglichen. Es wird mit dem Paar mit der größten Differenz begonnen und bei einem signifikanten Ergebnis das Paar mit der nächstkleineren Differenz getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### Patientendaten

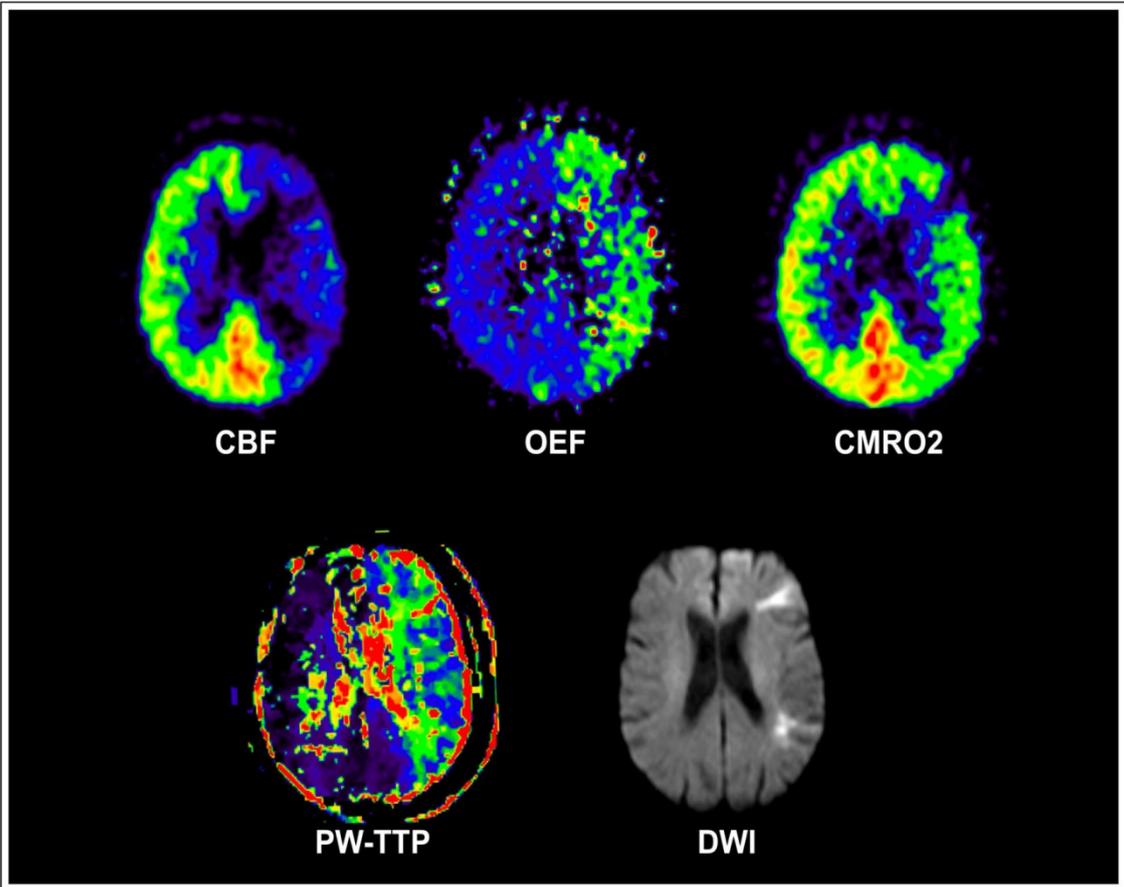
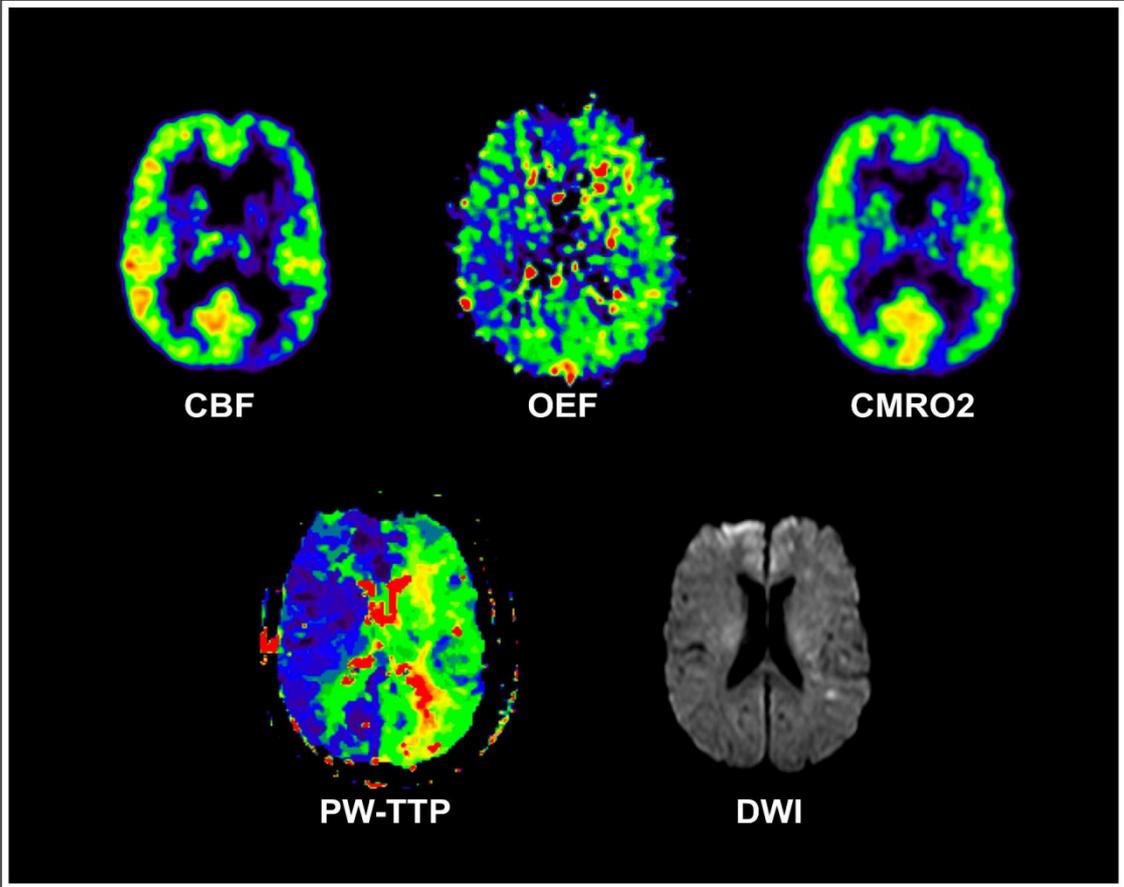
Für diese Arbeit wurden insgesamt 6 weibliche und 4 männliche Patienten im akuten oder subakuten Schlaganfall untersucht. Der Altersmedian betrug 65 Jahre (IQA: 56-74), der NIHSS betrug 12 im Median (IQA: 4-14). Die PET und MRT-Messungen erfolgten innerhalb von 48 Stunden (Median: 17,4h; IQA: 4h-35h) nach Symptombeginn. Dabei konnte bei 5 Patienten innerhalb von 12h gemessen werden. Der Zeitabstand zwischen PET und MRT-Messung betrug im Median 115 min (IQA: 100 min–150 min). Die Stenose der Arteria carotis interna oder der Arteria cerebri media lag in 5 Fällen ipsilateral, in einem Fall kontralateral und in einem Fall ipsi- und kontralateral vor. Die Ätiologie des Schlaganfalls wurde in 7 Fällen als embolisch und in 3 Fällen als atherothrombotisch bzw. hämodynamisch befunden. Die genauen Daten können aus der Baselinetabelle entnommen werden.

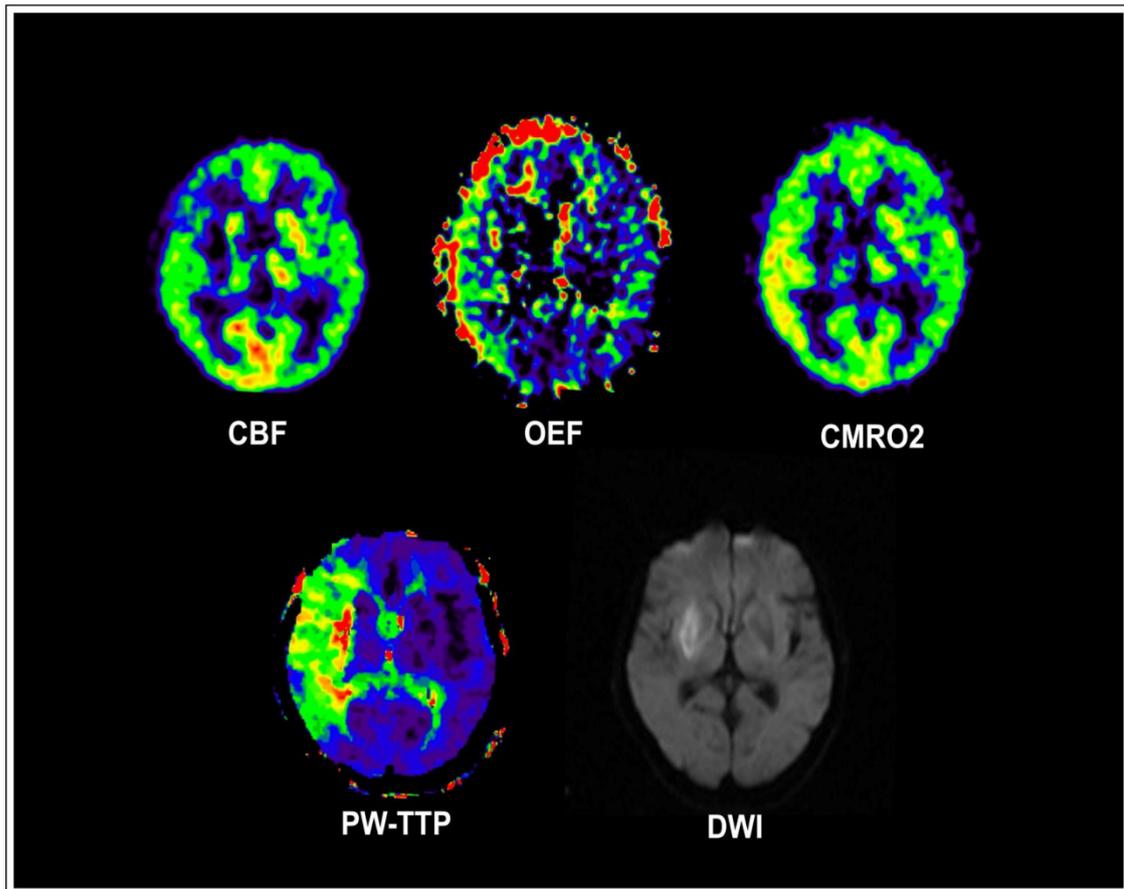
Baselinetabelle

	Patienten Nr.	Alter	Geschlecht	NIHSS	Zeit zwischen Schlaganfall und Start der Messung in Stunden	Zeit zwischen MRT und PET in Minuten	Betroffene Seite	Stenose der ACI/ACM in % ipsilateral/ kontralateral
	1	56	männlich	14	3	111	ACM rechts	0/0
	2	76	weiblich	1	2,5	210	ACM rechts	100/0
	3	48	männlich	12	40	271	ACM links	0/60
	4	47	weiblich	4	6	120	ACM links	100/0
	5	71	weiblich	18	14	57	ACM rechts	0/0
	6	56	männlich	12	4,5	150	ACM links	100/0
	7	85	weiblich	6	35	102	ACM links	0/0
	8	74	weiblich	4	4	100	ACM rechts	60/0
	9	62	weiblich	15	46	127	ACM rechts	90/70
	10	70	männlich	14	19	100	ACM links	100/0
Mittelwert/ Median		65/66		10/12	17,4/10	135/116		
Interquartils-Abstand		56-76		4-14	4-35	100-150		
Minimum		47		1	2,5	57		
Maximum		85		18	46	271		

Abbildung 15: Tabellarische Auflistung der Patientendaten. (Quelle: eigene Darstellung)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; ACI: Arteria carotis interna; ACM: Arteria cerebri media.

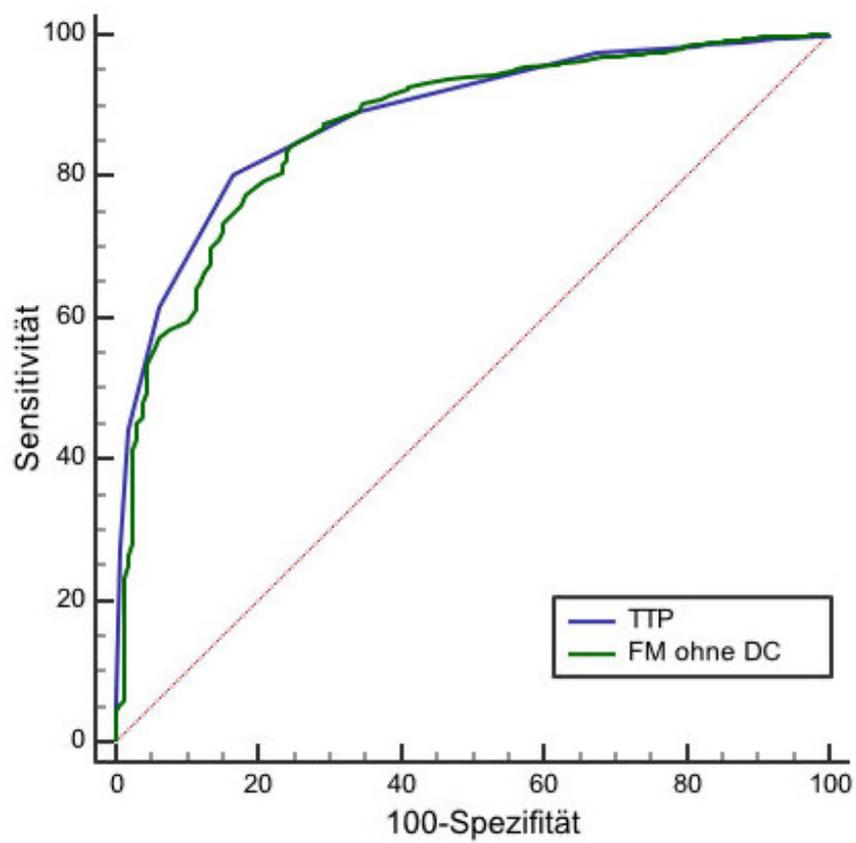
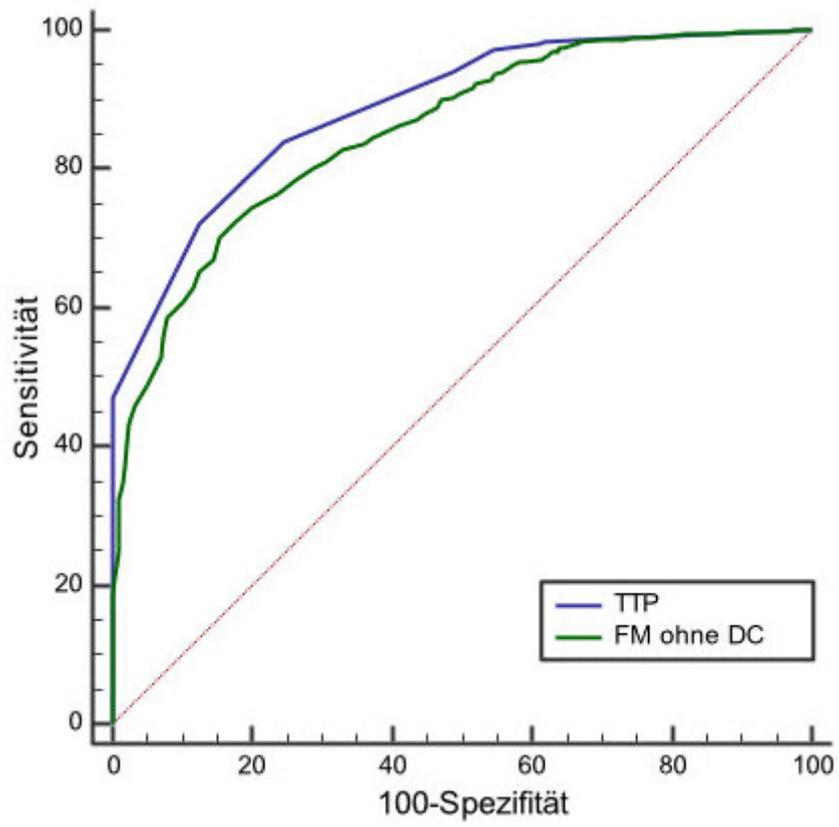




*Abbildung 16: Koregistrierte Bilder von PET-CBF, PET-OEF, PET-CMRO<sub>2</sub>, PWI-TTP und DWI von 3 Patienten der Untersuchungsgruppe. (Quelle: eigene Darstellung)*

Abbildung 16 zeigt zur Veranschaulichung ein Schnittbild von den drei PET Modalitäten CBF, OEF und CMRO<sub>2</sub>, den PWI-Parameter TTP und die DWI-Sequenz für jeweils drei Patienten aus der Untersuchungsgruppe. Alle Patienten zeigten im PET einen verminderten zerebralen Blutfluss (CBF), eine erhöhte Sauerstoff Extraktionsfraktion (OEF) und einen normalen oder verminderten Sauerstoffmetabolismus (CMRO<sub>2</sub>) im Bereich der Läsion, wie in Abbildung 16 für drei Patienten zu sehen ist.

Abbildung 17 zeigt drei ROC-Kurven für die Parameter TTP und FM ohne DC.



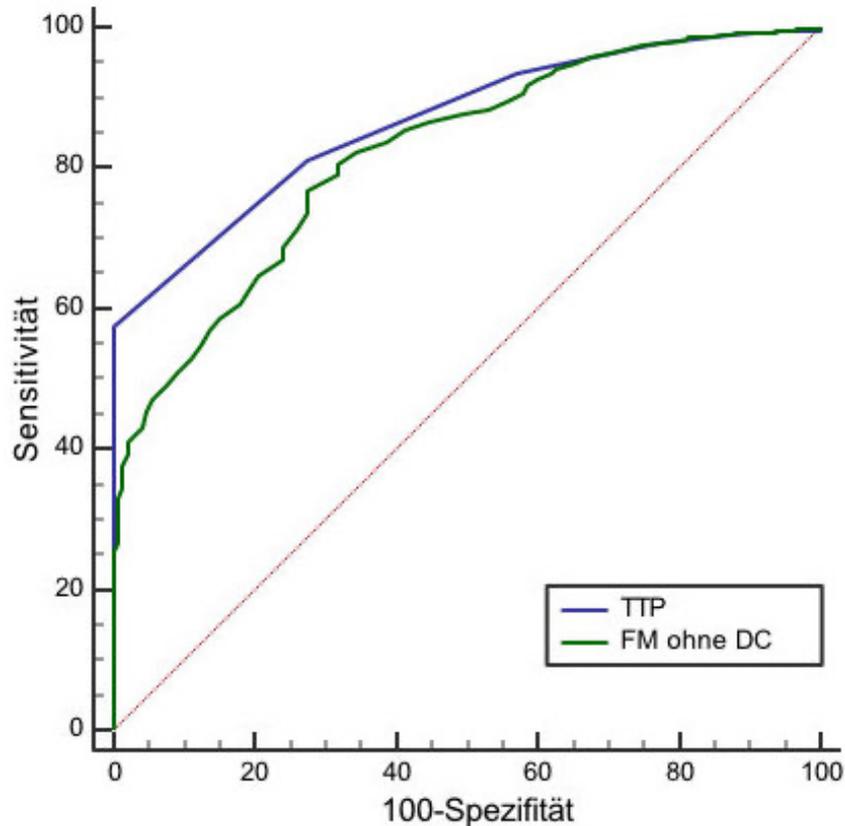


Abbildung 17: ROC-Kurven von 3 Patienten. Die Sensitivität und Spezifität ist für alle Werte der PWI-Parameter TTP und FM ohne DC aufgetragen. (Quelle: eigene Darstellung)

Alle Patienten zeigten im PET und PW-MRT Penumbra-Gewebe. Die Penumbra-Detektion der nicht-dekonvolvierten PWI-Parameter, welche mittels der ROC-Kurvenanalyse ermittelt wurde (AUC), variierte zwischen den Parameterkarten erheblich. Die beste grenzwertunabhängige Penumbra-Detektion zeigten TTP mit einer AUC von 0.83 (IQA: 0.74-0.88) und FM ohne Delay-Korrektur mit einer AUC von 0.81 (IQA: 0.74-0.87). Der optimale Grenzwert des oberen Penumbra-Randes (ESST) für den etablierten nicht-dekonvolvierten Parameter TTP betrug  $>3,8s$  (IQA: 2,8s-4,5s) mit einer Sensitivität von 77% (IQA: 68-81%) und einer Spezifität von 77% (IQA: 67-82%).

Die AUC-Werte der untersuchten nicht-dekonvolierten PWI-Parameter können aus Abbildung 18 abgelesen werden.

PWI-Parameter	AUC
TTP*	0,83 (0,74-0,88)
BAT	0,69 (0,67-0,73)
BET	0,65 (0,57-0,73)
FWHM	0,61 (0,60-0,68)
FM ohne DC*	0,81 (0,74-0,87)
FM mit DC	0,59 (0,57-0,71)
Cmax	0,66 (0,59-0,76)
MS	0,68 (0,59-0,72)
CBVctc	0,62 (0,56-0,74)
dS/S	0,65 (0,58-0,78)
NEI	0,64 (0,59-0,67)

Abbildung 18: Gepoolte AUC-Werte mit Interquartilsabstand der untersuchten Parameter. (Quelle: eigene Darstellung)

Die Parameter mit signifikant größter AUC sind mit einem \* markiert. AUC: area under the curve; TTP: time to peak; BAT: bolus arrival time; BET: bolus end time; FWHM: full width half maximum; FM ohne DC: first moment ohne delay correction; MS: maximum slope; CBVctc: cerebral blood volume of the tissue contrast concentration time curve; dS/S: normalized signal drop; NEI: negative enhancement integral.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung

Bei der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls kann das Mismatch-Konzept als Surrogat der Penumbra helfen, „tissue at risk“ zu detektieren. Dieses Gewebe mit Perfusion-Diffusion-Mismatch profitiert potentiell auch nach Ablauf der etablierten Zeitfenster von einer rekanalisierenden Therapie (siehe Abschnitt 1.6). Welche PWI-Parameter im Rahmen des Mismatch-Konzeptes am besten zur Bestimmung des oberen Penumbragrenzwertes geeignet sind, ist immer noch Gegenstand aktueller Diskussionen. Daher müssen die PWI-Grenzwerte, welche Penumbra-Gewebe von oligämischem Gewebe abgrenzen, mittels PET validiert werden.

Die Messungen der quantitativen  $^{15}\text{O}$ -PET wurden in dieser Arbeit mit den nicht-dekonvolierten PWI-Parametern TTP, FM mit und ohne Delay Correction, BAT, BET, FWHM, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI verglichen, um den genauen oberen Penumbragrenzwert, welcher die Penumbra von der Oligämie trennt, zu validieren. In der vorliegenden Arbeit bilden neben PET CBF Messungen erstmals die als „Goldstandard“ für die Detektion der Penumbra geltenden Messungen metabolischer Veränderung (OEF und  $\text{CMRO}_2$ ) in einem voxelbasierten Vergleich die Grundlage der Validierung. Die Auswertung erfolgte mittels einer ROC-Kurvenanalyse, welche es erlaubt, den besten PWI Parameter nach AUC und dessen optimalen oberen Penumbragrenzwert zu ermitteln. Dabei wurde als optimaler Penumbragrenzwert der Wert mit gleich hoher Sensitivität und Spezifität bestimmt (ESST). Die nicht-dekonvolierten Parameter TTP und FM ohne Delay-Korrektur eignen sich mit signifikant größter AUC am besten zur Penumbra-Detektion innerhalb des Mismatch-Konzeptes. Es konnte nachgewiesen werden, dass mit dem PWI-Parameter Grenzwert  $\text{TTP} > 3,8\text{s}$  Penumbra valide von der Oligämie abgegrenzt werden kann.

Auf Basis der PWI Parameters TTP und FM ohne Delay-Korrektur, welche im Gegensatz zu dekonvolierten Parametern (z.B. Tmax) ohne eine arterielle Inputfunktion berechnet werden können, könnten mit Hilfe des Mismatch-Konzeptes mehr Patienten eine rekanalisierende Therapie außerhalb der etablierten Zeitfenster von 4,5h bzw. 6h im akuten ischämischen Schlaganfall erhalten. Dies könnte das klinische Outcome und damit die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern.

## 4.2. Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden alle etablierten nicht-dekonvolierten PWI-Parameter mittels  $^{15}\text{O}$ -PET validiert. Dabei konnten eindeutige Ergebnisse gewonnen werden, und damit dem Kliniker klare Empfehlungen für die Wahl des optimalen PWI Parameters zur Detektion des „tissue-at-risk“ im akuten ischämischen Schlaganfall gegeben werden.

TTP und FM ohne DC sind gegenüber den anderen nicht-dekonvolierten PWI-Parametern hinsichtlich der Penumbraerkennung signifikant besser. Der Grenzwert für den oberen Penumbrarand nach ESST ist  $>3,8\text{s}$  für TTP. Mit einer AUC von 0,83 für TTP und 0,81 für FM ohne DC zeigen beide PWI Parameterkarten eine sehr gute grenzwertunabhängige Penumbraerkennung. Die anderen nicht-dekonvolierten Parameter stellten sich in der Analyse als weniger geeignet für die Identifizierung des oberen Penumbragrenzwertes dar. TTP und FM ohne DC sind beides Surrogate der zeitbasierten Kontrastmittelanflutung im Gewebe und sensitiv für Verzögerungen, welche demnach eine Rolle bei der Diskriminierung von Penumbra und Oligämie spielt. Zur Ermittlung von TTP wird nur der erste Teil der Gewebesignalintensitätskurve benötigt, während zur Berechnung vieler anderer nicht dekonvolierter PWI Parameter (z.B. CBV<sub>vct</sub>, FWHM, BET) die gesamte Kurve erforderlich ist. Die somit höhere Anfälligkeit für Artefakte könnte die Ursache für das schlechtere Abschneiden dieser PWI Parameter sein (109).

Zur Validierung von PWI-Grenzwerten gibt es unterschiedliche Studiendesigns. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen bisheriger Studien verglichen.

Reine MRT-Studien:

In reinen MRT-Validierungsstudien werden Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels MRT untersucht. Initial erfolgt eine Mismatch-Bildgebung und zu einem späteren Zeitpunkt wird der finale Infarkt mittels MRT (z.B. DWI oder T2) detektiert. Die initialen PWI-Bilder, welche minderperfundiertes „tissue at risk“ darstellen, können dann mit den späteren im MRT gemessenen DWI oder T2 Bildern, welche den finalen Infarkt abbilden, verglichen werden, um die PWI-Penumbragrenzwerte zu validieren. Christensen et al. untersuchten so die nicht-dekonvolierten PWI-Parameter TTP und FM sowie die dekonvolierten PWI-Parameter T<sub>max</sub> und MTT. Diese Studie konnte zeigen, dass die Detektion des tissue at risk mittels der nicht-dekonvolierten Parameter TTP und FM (AUC<sub>FM</sub> 0,82; AUC<sub>TTP</sub> 0,81) besser gelingt als mittels des dekonvolierten Parameters T<sub>max</sub> (AUC<sub>T<sub>max</sub></sub> 0,76) (106). Nicht-dekonvolierte MRT-Parameter waren gut geeignet, tissue at risk zu detektieren und waren auch in

anderen Studien nicht den dekonvolierten Parametern unterlegen (110, 111). Die Ergebnisse der reinen MRT-Studien zeigen eine ähnlich hohe AUC für TTP und FM ohne Delay-Korrektur wie diese Arbeit. Allerdings wurde nur von Christensen et al. auch explizit eine Gruppe untersucht, in welcher die Patienten keine Reperfusion zeigten. Dies ist essentiell, da es nur bei Patienten ohne Reperfusion möglich ist das Penumbrawebe, also „tissue of risk of infarction“, mit Hilfe der Bilder des finalen Infarktes im Nachhinein in der initialen PWI-DWI-Bildgebung korrekt zu bestimmen (106, 110).

PET-MR-Studien:

Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer PET-MR Validierungsstudien muss beachtet werden, dass bisher in der Regel der zerebrale Blutfluss (PET-CBF) zur Validierung des oberen Penumbragrenzwertes herangezogen wurde. Dazu konnte der in der Literatur etablierte obere quantitative Penumbragrenzwert  $\text{PET CBF} < 20 \text{ ml/100g/min}$  verwendet werden (109, 112-116). Diese Arbeit bezieht neben diesem CBF Grenzwert allerdings auch OEF und  $\text{CMRO}_2$  Grenzwerte bei der Definition des Penumbrawebes mit ein.

PET-MRT-Studien welche PWI-Parameter mit  $\text{PET-CBF} < 20 \text{ ml/100g/min}$  validiert haben, zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Sobesky et al. ermittelten 2004 einen oberen Penumbragrenzwert für TTP von  $>4,0\text{s}$ ; Takasawa et al. 2008 einen Grenzwert von  $\text{TTP} >4,79\text{s}$  und Zaro-Weber et al. 2010 einen Grenzwert von  $\text{TTP} >4,2\text{s}$  (112, 113, 115). In einer aus Validierung mit  $\text{PET-CBF} < 20\text{ml/100g/min}$  und PET-CBF Reduktion um 70% im Vergleich zur kontralateralen Seite gepoolten Analyse bestimmten Zaro-Weber et al. 2017 einen Grenzwert für TTP von  $>4,8\text{s}$  (114). Reimer et al. validierten 2018 TTP und ermittelten einen oberen Penumbragrenzwert von  $\text{TTP} >4,0\text{s}$  (109). In den genannten PET Studien wurden tendenziell etwas höhere Werte als der bei uns gefundene Penumbragrenzwert für  $\text{TTP} > 3,8\text{s}$  gefunden. Jedoch ist in den Studien TTP ebenfalls der nicht-dekonvolierte Parameter mit der höchsten grenzwertunabhängigen Prädiktion (AUC). Reimer et al. haben auch für den Parameter FM ohne DC eine Größe der AUC von 0,89 ermittelt. In unserer Untersuchung war die AUC von FM ohne DC mit 0,81 ähnlich groß. Bei Reimer et al. ist  $C_{\text{max}}$  ebenfalls mit einer AUC von 0,92 unter den besten PWI-Parametern (109). Die AUC für den nicht dekonvolierten PW Parameter  $C_{\text{max}}$  liegt in unserer Analyse jedoch nur bei 0,66 und kann daher nicht als geeigneter PWI Parameter empfohlen werden.

Die genannte Studie von Takasawa et al. validiert neben einigen dekonvolierten PWI-Modalitäten den nicht-dekonvolierten Parameter TTP nicht nur mit dem etablierten PET Penumbragrenzwert von  $CBF < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  (31-33), sondern auch mit der klassischen Penumbradefinition  $PET \text{ CBF} < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $OEF > 0.55$  und  $CMRO_2 > 63 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$  (34, 35, 117) (112). Die Grenzwerte von TTP für den oberen Penumbrarand unterscheiden sich bei Takasawa et al. für beide PET-Validierungsmethoden kaum ( $>4,79\text{s}/>4,74\text{s}$ ). Jedoch weichen sie von unserem Ergebnis  $TTP > 3,8\text{s}$  ab.

Ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich die leicht abweichende PET-Penumbradefinition (der obere Penumbregrenzwert für die OEF ist bei uns als  $OEF > \text{mittlere OEF kontralateral} + 2SD$  definiert (siehe Methoden)) und der methodische Unterschied bei der Bildauswertung. Takasawa et al. verwenden eine manuell gelegte „Region Of Interest“ (ROI) -basierte Bildanalyse, wohingegen wir eine voxelbasierte Analyse verwenden. Die Vorteile der voxelbasierten Analyse sind in der Methodendiskussion aufgeführt.

Insgesamt fallen die Differenzen zwischen den Grenzwerten für den oberen Penumbrarand der nicht-dekonvolierten PWI-Parameter dieser Arbeit und früherer PET-MRT-Studien (s.o.), sowie die bessere grenzwertunabhängige Prädiktion (AUC) der PWI-Parameter bei der Validierung mittels  $CBF < 20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  (109) auf. Ein Erklärungsansatz wäre, dass PWI-Modalitäten und PET-CBF Ausdruck des Blutflusses sind und sich daher eher entsprechen, als PWI-Modalitäten verglichen mit einer Penumbradefinition im PET, welche auch metabolische Veränderungen mit einbezieht. Demnach könnte die Messung von metabolischen Veränderungen im MRT eine bessere Bestimmung des oberen Penumbrarandes und damit eine präzisere Penumbradetektion ermöglichen (118, 119).

### 4.3. Methodendiskussion und Limitationen

Allgemeine Betrachtungen:

Es wurde die mit 10 Patienten bisher größte Studienpopulation mit quantitativen  $^{15}\text{O}$ -PET (CBF, CBV, OEF und  $CMRO_2$ ) und konsekutiver perfusionsgewichteter MR-Bildgebung im akuten und subakuten Schlaganfall untersucht. In dieser komparativen Studie wurden alle nicht-dekonvolierten PW-Parameter mittels quantitativen  $^{15}\text{O}$ -PET validiert. Dabei wurde das MR-Mismatch, im Gegensatz zu früheren Studien, mittels der klassischen Definition der Penumbra im  $^{15}\text{O}$ -PET (CBF, OEF und  $CMRO_2$ ) validiert.

Die ROC-Kurvenanalyse ist die Methode der Wahl, welche Grenzwerte für den oberen Penumbra-Rand durch den Vergleich mit durch PET definierten Grenzen findet (103, 104). Wir haben die besten Grenzwerte mit gleicher Gewichtung für Sensitivität und Spezifität bestimmt. Für bestimmte Fragestellungen könnte es wichtig sein, eine besonders hohe Spezifität oder Sensitivität zu haben. In solchen Fällen könnten sich andere Grenzwerte ergeben (106).

In dieser Arbeit wurden die PET und PWI-Bilder voxelbasiert analysiert. Meist wurde bisher eine ROI-basierte Bildanalyse verwendet (zum Beispiel Takasawa et al. (112)) Bei der ROI-basierten Analyse werden die Werte aller Voxel innerhalb einer solchen ROI gemittelt, wodurch die Penumbra-Grenze nicht scharf dargestellt wird, aber artifizielle Werte eine geringere Rolle spielen (73). Da die Größe und Lokalisation der Penumbra über eventuelle Therapiemaßnahmen entscheidet, wird mit Hilfe des PWI-Grenzwertes das Penumbravolumen in der Klinik Voxel für Voxel bestimmt. Insgesamt ist die grenzwertunabhängige Performance der PWI-Parameter in einer voxelbasierten Analyse aus oben genannten Gründen zwar tendenziell etwas niedriger als in einer ROI-basierten Analyse (73), jedoch entspricht sie deutlicher dem klinischen Setting (120). Außerdem ist eine ROI-basierte Bildanalyse durch das manuelle legen der ROIs stärker von Untersucher-Bias betroffen (73).

Das Zeitfenster zwischen den Messungen wurde möglichst klein gehalten. Trotzdem kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass sich die Perfusionsverhältnisse zwischen den Messungen verändert haben. Um diesen Störfaktor zu minimieren und lediglich Patienten mit stabilen Perfusionsverhältnissen einzuschließen, standen die Patienten unter ständiger klinischer Beobachtung. Patienten, welche während und zwischen den Messungen eine Veränderung des NIHSS von mehr als 2 Punkten zeigten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. So kann man über die klinische Stabilität indirekt auf eine unveränderte Perfusion schließen. Zusätzlich erfolgte ein sonographisches Monitoring des zerebralen Blutflusses vor und zwischen den Messungen, um sonographisch sichtbare Flussveränderungen auszuschließen. In Zukunft könnten eventuell auftretende Perfusionsänderungen zwischen beiden Messungen jedoch mittels eines PET/MRT Hybrid-Scanners ausgeschlossen werden. Bei simultaner PET und MRT-Messung entfällt der Zeitraum zwischen den Messungen und die Bilder entstehen unter exakt gleichen Perfusionsbedingungen.

Die zeitlichen Abstände zwischen Auftreten des Schlaganfalls und Beginn der Bildgebung sollte keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben, da der obere Penumbra-Grenzwert, anders als der durch die DWI definierte untere Penumbra-Grenzwert, nicht zeitabhängig ist (23, 28).

Dekonvolierte vs. Nicht-Dekonvolierte PWI Parameter:

In dieser Arbeit wurden nur nicht-dekonvolierte PWI-Parameter validiert. In früheren Studien zeigten nicht-dekonvolierte PWI-Parameter wie TTP eine gleiche oder sogar bessere Performance in der Penumbraerkennung (109, 112, 114, 115). Nicht-dekonvolierte PWI-Parameter sind schneller als dekonvolierte PWI-Parameter zu berechnen, da sie keine arterielle Inputfunktion benötigen und den Vorteil haben, dass sie indirekt auch Informationen über Kontrastmittelverspätung und -verteilung (Delay und Dispersion) beinhalten, welche bei dekonvolierten Parametern explizit eliminiert werden (121). Die gute Performance von TTP und FM ohne Delay-Korrektur lassen vermuten, dass Delay und Dispersion zur Penumbraerkennung nicht unerheblich beitragen (106, 122). Bei der Validierung mittels PET CBF, OEF und CMRO<sub>2</sub> und der damit verbundenen Mitbetrachtung von metabolischen Veränderungen scheint Tracer Delay und Dispersion jedoch nicht mehr in diesen Maßen für die Penumbraerkennung relevant zu sein. Das lässt zumindest die signifikant beste Performance von Tmax in der weiteren Analyse dieser Daten vermuten (118).

Grenzwerte in der PET:

Im folgenden Abschnitt werden die für die Penumbraerkennung herangezogenen PET Parameter CBF, OEF und CMRO<sub>2</sub> diskutiert.

a) CBF

In bisherigen PET-MRT-Studien wurden PWI-Parameter hauptsächlich mit PET-CBF <20 ml/100g/min als Grenzwert für den oberen Penumbra rand validiert (109, 112-114). PET-CBF <20 ml/100g/min ist zwar ein validierter und in der Literatur etablierter oberer Grenzwert der Penumbra (31), jedoch stellt die klassische Definition der Penumbra im <sup>15</sup>O-PET mittels CBF, OEF und CMRO<sub>2</sub> den Goldstandard zur Detektion des „tissue-at-risk of infarction“ dar. So würde eine Detektion des oberen Penumbra grenzwertes mittels PET-CBF alleine nicht immer ausreichen. Gründe für eine Verminderung des zerebralen Blutflusses ohne Vorliegen einer Penumbra sind: 1) ein niedriger Sauerstoffbedarf, beispielsweise durch eine bereits bestehende Schädigung des Gewebes infolge eines vorangegangenen ischämischen Prozesses, oder 2) die Schädigung afferenter oder efferenter Fasern, zum Beispiel durch eine bereits bestehende Läsion, und damit verbunden eine niedrigere neuronale Aktivität (123-126).

## b) OEF

OEF ist ein geeigneter Parameter zur Diskriminierung zwischen niedrigen CBF-Werten aufgrund eines verminderten Sauerstoffbedarfs (s.o.) und niedrigen CBF-Werten bedingt durch das Vorliegen einer ischämischen Läsion (35, 127). Innerhalb der Penumbra reicht die Blutversorgung nicht mehr aus, um den Sauerstoffbedarf zur Aufrechterhaltung der Zellfunktionen zu decken. Dadurch ist die OEF in diesem Bereich kompensatorisch erhöht (95, 97). Eine erhöhte Sauerstoff Extraktion Fraktion (OEF) alleine ist jedoch nicht für die Penumbradetektion geeignet (37).

## c) CMRO<sub>2</sub>

Der zerebrale Sauerstoffmetabolismus korreliert zusammen mit einem niedrigen CBF stark mit dem Gewebe-Outcome (128, 129). Trotz des leicht verständlichen Zusammenhangs zwischen der strukturellen Integrität von neuronalen Zellen und ihrem Sauerstoffmetabolismus, ist CMRO<sub>2</sub> als Produkt von CBF, OEF und der arteriellen Sauerstoffkonzentration allein kein ausreichend guter Parameter für die Penumbradetektion, sondern nur in Kombination mit einzeln gewerteten CBF und OEF-Werten aussagekräftig (130-132).

Steady-state vs. Bolus-Methode:

Es gibt unterschiedliche Messverfahren zur Ermittlung von <sup>15</sup>O-PET CBF, CBV, OEF und CMRO<sub>2</sub>. In dieser Arbeit wurde die <sup>15</sup>O-Inhalationsmethode im Gegensatz zu der beispielsweise von Takasawa et al. verwendeten Steady-State-Methode genutzt (112).

Die <sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> Inhalationsmethode (Bolus/Brief-Inhalation-Method) (94) erlaubt die Messung von CBF (<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O Injektion), CBV (<sup>15</sup>O-CO Inhalation), OEF (<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> Inhalation) und die Berechnung von CMRO<sub>2</sub> ( $CMRO_2 = CBF \times OEF \times C_{O_2art.}$ ). Mintun et al. haben diese Methode validiert. Dies gilt auch unter pathologischen Umständen mit erhöhten OEF bzw. insbesondere niedrigen CBF und CMRO<sub>2</sub> wie dem akuten Schlaganfall (94, 133). Zusätzlich ist die Bolus-Methode zeitsparender im Vergleich zur Steady-State-Methode (134, 135) und erfordert weniger Kooperation seitens der Patienten, wobei auch bei der Bolus-/Brief Inhalation-Methode die Patienten die Luft anhalten können müssen (136). Zusammenfassend ist die <sup>15</sup>O-PET Inhalationsmethode sehr gut geeignet um CBF, CBV, OEF und CMRO<sub>2</sub> im akuten ischämischen Schlaganfall zu bestimmen.

#### 4.4. Mismatch in klinischen Therapie-Studien

Für die Anwendung des Mismatchkonzepts bei der Therapieentscheidung für rekanalisierende Therapien ist der Nachweis des klinischen Nutzens unabdingbar. Es liegen schon einige Studien sowohl für die mismatchbasierte Thrombolysetherapie als auch für die mismatchbasierte Thrombektomie nach Ablauf des jeweiligen Zeitfensters vor.

Thrombolyse-Studien:

Der klinische Nutzen des Mismatch-Konzeptes als Entscheidungshilfe für die Thrombolysetherapie konnte nach zahlreichen klinischen Studien (DIAS, DIAS-2, DEDAS, DEFUSE, EPITHET, ECASS-4:EXTEND) erstmalig in der EXTEND-Studie sicher nachgewiesen werden (87, 137, 138). Im Folgenden wird die bisherige Entwicklung zur Erweiterung des Thrombolysezeitfensters vorgestellt und diskutiert.

##### a) DIAS

DIAS ist eine Thrombolyse-Studie, in welcher Desmoteplase in verschiedenen Dosierungen auf Effizienz und Outcome getestet wurde. Die Patientenselektion erfolgte mittels MR-Perfusion-Diffusion Mismatch 3-9h nach Symptombeginn. Das Mismatch musste 20% größer sein als die DWI-Läsion, was von den Untersuchenden lediglich über den visuellen Eindruck entschieden wurde. Auch hier zeigte sich in der Thrombolyse-Gruppe größere Reperfusionen und ein besseres Outcome nach 90 Tagen im Vergleich zur Placebogruppe (139). Diese Befunde weisen auf einen Nutzen des Mismatch-Konzeptes im klinischen Alltag hin.

##### b) DIAS-2

Die nächste Thrombolyse-Studie der Gruppe, DIAS-2, zeigte mit denselben Auswahlkriterien wie DIAS (es wurde zusätzlich zum MR-Mismatch auch ein CT-Mismatch erlaubt) kein besseres Outcome zur Placebogruppe. Allerdings waren die Läsionen überwiegend klein und die NIHSS-Scores überwiegend niedrig. Dies, gepaart mit der rein visuellen und damit groben Einschätzung des Mismatches durch die Untersuchenden, könnte zum fehlenden Erfolg der mismatchbasierten Therapie im Zeitfenster von 3-9h nach Schlaganfall geführt haben (140, 141).

### c) DEDAS

DEDAS ist eine kleine Thrombolyse-Studie (n=37), welche wie DIAS ein verbessertes Outcome durch Thrombolyse 3-9h nach Symptombeginn zeigte. Auch hier wurde nach 20% Mismatchvolumen innerhalb des minderperfundierten Gewebes für die Studie selektiert. Penumbra wurde von Oligämie ebenfalls mittels visuellen Eindruck der Untersucher abgegrenzt (142).

### d) DEFUSE

Die DEFUSE-Studie definierte den oberen Penumbrarand mit  $T_{max} > 2s$ . Insgesamt musste die so ermittelte Penumbra 1,2x größer als die DWI-Läsion sein. Die Therapie mit rt-PA erfolgte in DEFUSE innerhalb von 3-6h nach Symptombeginn, jedoch ohne Kontrollgruppe. Zwar war in der Gruppe der Mismatch-Patienten (n=40) ein besseres Outcome zu beobachten, doch lässt das Studiendesign keine Beurteilung des klinischen Nutzens der mismatchbasierten Therapie zu (143).

### e) EPITHET

Die EPITHET-Studie ähnelt in ihrem Aufbau der DEFUSE-Studie. Es wurde dasselbe Zeitfenster für die rt-PA-Therapie gewählt und die Mismatch-Definition mit dem Grenzwert  $T_{max} > 2s$  wurde übernommen. EPITHET war allerdings im Gegensatz zu DEFUSE randomisiert und Placebo-kontrolliert. Hier konnte keine signifikante Verminderung des Infarktwachstums und Verbesserung des klinischen Outcomes innerhalb der tPA-Gruppe zwischen den Patienten mit und ohne Mismatch gezeigt werden (144). Direkte Rückschlüsse auf das Mismatch-Konzept als Methode zur Patientenauswahl für die Therapie sind jedoch aus Mangel an genug Patienten ohne Mismatch nicht möglich. Insgesamt war die Interventionsgruppe hinsichtlich Infarktwachstum und Outcome der Placebogruppe überlegen. Nach Ausschluss von initial kleinen Infarkten (DWI-Läsion 5 ml oder weniger) konnte unter den Mismatch-Patienten signifikant geringeres Infarktwachstum in der Alteplase im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden (144).

Auch eine Meta-Analyse aller bisher genannten Thrombolysestudien konnte zwar insgesamt eine höhere Rekanalisationsrate, aber keine Verbesserung des klinischen Outcomes bei mismatchbasierter Verlängerung der Thrombolysezeitfensters zeigen (145). Sowohl die DEFUSE als auch die EPITHET Studien haben zur Diskriminierung zwischen Penumbra und Oligämie den Parameter  $T_{max}$  mit einem Grenzwert von  $> 2s$  gewählt (143, 144). Der optimale Grenzwert für den oberen Penumbrarand liegt jedoch bei  $T_{max} > 5,6s$  (118). So wurde in diesen Studien Teile des

oligämischen Gewebes ebenfalls zur Penumbra gezählt und diese damit in ihrem Volumen überschätzt. Da oligämisches Gewebe nicht vital gefährdet ist, könnten somit Patientin Lysiert worden sein, welche aus pathophysiologischer Sicht nicht von einer rekanalisierenden Therapie profitieren würden (138, 146).

#### f) EXTEND und ECASS-4:EXTEND

Die europäische Studie ECASS-4:EXTEND und die EXTEND-Studie als ihr ozeanischer Konterpart sind zwei große 2019 publizierte Thrombolysestudien. Die Untersuchenden wollten das MR-Mismatch-Konzept in diesen Phase-III-Studien als Mittel zur Patientenselektion für eine Thrombolysetherapie 4,5-9h nach Symptombeginn testen. In beiden Studien wurde ein PWI-Grenzwert von  $T_{max} > 6s$  und eine PWI/DWI-ratio von 1,2 gewählt. ECASS-4 musste vorzeitig abgebrochen werden, da durch die vielversprechenden Thrombektomiestudien die Patientenrekrutierung erschwert war. Sie konnte keinen eindeutigen klinischen Nutzen einer mismatchbasierten Thrombolysetherapie zeigen, war jedoch durch die zu geringe Stichprobengröße unterpower (147).

Die EXTEND-Studie hingegen konnte genug Patientin rekrutieren und zeigt ein signifikant besseres klinisches Outcome der mismatchbasierten Thrombolyse-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Damit wurde erstmalig der klinische Nutzen der mismatchbasierten Thrombolysetherapie 4,5-9h nach Schlaganfall in einer doppelblind randomisierten und placebokontrollierten Thrombolysestudie nachgewiesen (87).

Die Daten der Studien EPITHET, ECASS:4 und EXTEND mit insgesamt 414 Patienten wurden in einer Meta-Analyse gepoolt ausgewertet. Es wurden nur Patienten aus der EPITHET-Studie eingeschlossen, welche 4,5h nach Schlaganfall therapiert worden sind. Zwar zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant erhöhte Anzahl an symptomatischen intrazerebralen Blutungen (88), jedoch deckt sich dies mit den Untersuchungen früherer Studien, in welchen innerhalb von 0-4,5h nach Schlaganfall therapiert worden ist (78, 88). Insgesamt konnte ein signifikant besseres klinischen Outcome in der Thrombolysegruppe  $>4,5h$  bei Vorliegen eines Mismatches im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (88).

#### Thrombektomie-Studien:

Auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie konnte das Therapiefenster in den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie auf 6h nach Symptombeginn erweitert werden. Ausschlaggebend hierfür waren die „big-five“ genannten Thrombektomie-Studien

EXTEND-IA, MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-PRIME und REVASCAT (81-85). In EXTEND-IA und SWIFT-PRIME wurde erfolgreich ein Mismatch mittels Perfusions-CT oder DWI-PWI MRT zur Therapieentscheidung herangezogen. Neben diesen beiden Studien wurde das Mismatch Konzept von aktuelleren Thrombektomiestudien wie DAWN (148) und DEFUSE-3 (86) in einem erweiterten Zeitfenster erfolgreich zur Patientenauswahl genutzt. Ältere Thrombektomiestudien (IMS-3, MR-RESCUE, SYNTHESIS) konnten zuvor keinen klinischen Nutzen der endovaskulären Therapie zeigen. In diesen Studien wurden allerdings nicht die in den „big-five“ erfolgreichen Stent-Retriever verwendet (siehe Abschnitt 1.6.2.) (63, 149, 150).

Im Folgendem werden die aktuellsten mismatchbasierten Thrombektomiestudien diskutiert.

a) DAWN

In der DAWN-Studie wurde kein MR-Mismatch ermittelt, sondern nach Mismatch zwischen klinischer Erscheinung (NIHSS) und Infarktvolume definiert. Das Infarktvolume wurde automatisiert aus DWI oder Perfusions-CT Bildern berechnet. Diese klinische Studie konnte den klinischen Nutzen der mismatchbasierten Thrombektomie 6-24h nach Symptombeginn nachweisen und spricht erneut für ein länger bestehendes „tissue at risk“ und damit Penumbra gewebe (148). Diese Form der Bestimmung des Mismatches kann, bei für eine Thrombektomie geeigneten Patienten, für die Therapieentscheidung genutzt werden.

b) DEFUSE-3

Die doppelblind randomisierte klinische DEFUSE-3 Studie unterteilte 182 Patienten in eine Gruppe mit medikamentöser Standardtherapie und eine Gruppe, welche innerhalb von 6-16h nach Symptombeginn zusätzlich zur Standardtherapie eine Thrombektomie erhielt. Das Mismatchareal wurde mittels  $T_{max} > 6s$  und einem Mindestvolumen  $> 15ml$  definiert. Der PW Penumbra Grenzwert  $T_{max} > 6s$  entspricht in etwa dem Grenzwert unserer Studie (118). Außerdem musste u.a. eine PWI/DWI-ratio von 1,8 vorliegen. Die Studie zeigte ein deutlich besseres klinisches Outcome der mismatchbasierten Thrombektomiegruppe im Vergleich zur Standardgruppe ohne Thrombektomie (86).

Zusammenfassung zur Patientenselektion nach Mismatch in klinischen Studien:

In früheren mismatchbasierten Thrombolysestudien konnte kein klarer klinischer Nutzen des Mismatches zur Erweiterung des Thrombolysezeitfensters nachgewiesen werden. Doch die Bewertung des Mismatch-Konzeptes war durch die meist fehlende Kontrollgruppe, eine

unausgereifte Anwendung des Mismatchkonzepts (visuelle Einschätzung, variierende PWI-Grenzwerte) oder zu kleine Stichproben limitiert (139, 140, 142-144, 147). Mit EXTEND konnte erstmalig in einer Phase-III-Studie ein besseres klinisches Outcome durch eine mismatchbasierte Thrombolyse im Zeitfenster 4,5h bis 9h nach Symptombeginn nachgewiesen werden (87). In einer Metaanalyse der drei großen Thrombolysestudien EPITHET, ECASS:4 und EXTEND konnte der klinische Nutzen der mismatchbasierten Thrombolyse bestätigt werden (88).

In Thrombektomiestudien wird das Mismatch-Konzept zur Patientenselektion schon seit einigen Jahren erfolgreich verwendet. Eine Mismatchbasierte Thrombektomie wurde schon in zwei Studien der „big-five“ erfolgreich verwendet (81, 84). Der klinische Nutzen konnte jedoch erst in der aktuellen klinischen Studie DEFUSE-3 in einem Zeitfenster von 6-16h nach Schlaganfall nachgewiesen werden (86).

#### 4.5. Fazit

Unsere Validierungsstudie der nicht-dekonvolierten PWI-Parameter zeigt, dass die Parameter TTP und FM ohne DC zur Penumbraerkennung bis 48h nach Schlaganfall die besten nicht-dekonvolierten PWI Parameter sind, um Penumbraergewebe zu detektieren. Für den in der Literatur und Praxis etablierten nicht-dekonvolierten Parameter TTP wurde Grenzwert für den oberen Penumbrrand von  $>3,8s$  nach ESST bestimmt. Zwar ist in einer weiteren Analyse der Daten der dekonvolierte Parameter Tmax als signifikant besserer Parameter bestimmt worden, jedoch sind TTP und FM ohne DC mit einer ebenfalls hohen Sensitivität und Spezifität und einer sehr guten grenzwertunabhängigen Penumbraerkennung eine geeignete Alternative (118). Dies ist insbesondere der Fall, da die nicht-dekonvolierten Parameter TTP und FM ohne DC ohne arterielle Inputfunktion (AIF) berechnet werden können. Daher sollten TTP und FM ohne DC genutzt werden falls keine AIF bestimmt werden kann. Mit der klinischen Thrombektomie-Studie DEFUSE-3 (86) und der Thrombolyse-Studie EXTEND (87), sowie einer Metaanalyse der drei großen Thrombolysestudien EPITHET, ECASS:4 und EXTEND (88) konnte der Nutzen der mismatchbasierten Therapie nach Ablauf des jeweiligen Zeitfensters erstmals nachgewiesen werden. Mit Hilfe des nun validierten Grenzwertes für den oberen Penumbrrand von TTP konnte das Mismatch-Konzept weiter optimiert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ermöglichen eine valide Mismatch-Bestimmung, woraus in Zukunft Therapieempfehlungen für Schlaganfallpatienten in erweiterten Zeitfenstern resultieren könnten.

## Literaturverzeichnis

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
2. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
3. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1713-6.
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276-93.
5. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Asimos AW, Ay H, et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology.* 2011;77(13):1222-8.
6. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland (ausführliche 4-stellige ICD10-Klassifikation) 2017 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>].
7. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse einer Studie zu Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Berlin Heidelberg: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz, Springer Verlag; 2013. p. 656-60.
8. Robert Koch I. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragenen RKI und Destatis. RKI, Berlin 2015. p. 43-50.
9. Bode B, Palm F, Bugge F, Becher H, Grau A. Die Ludwigshafener Schlaganfall-Studie. *Akt Neurol.* 2007;34(S 2):P666.
10. Günster C, Klose J, Schmacke N. Schlaganfallversorgung in Deutschland. Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten. *Versorgungs-Report* 2011. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 147-63.
11. van den Bussche H, Berger K, Kemper C, Barzel A, Glaeske G, Koller D. Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall, Eine Sekundäranalyse von Krankenkassendaten. *Aktuelle Neurologie.* 2010:131-5.
12. Schneider K, Heise M, Heuschmann PU, Berger K. Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten, 3-Monats-Follow-up des Qualitätssicherungsprojektes Nordwestdeutschland. *Nervenheilkunde.* 2009:114-8.
13. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke.* 2006;37(5):1179-83.
14. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
15. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence,

and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.

16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.

17. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1431-568.

18. Mies G, Auer LM, Ebhardt G, Traupe H, Heiss WD. Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke*. 1983;14(1):22-7.

19. Lassen NA, Ingvar DH. The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton. *Experientia*. 1961;17:42-3.

20. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347-60.

21. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954;6(12):731-44.

22. Paschen W, Mies G, Hossmann KA. Threshold relationship between cerebral blood flow, glucose utilization, and energy metabolites during development of stroke in gerbils. *Exp Neurol*. 1992;117(3):325-33.

23. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.

24. Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG. Cortical neuronal function during ischemia. Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch Neurol*. 1976;33(12):813-20.

25. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*. 1992;23(11):1668-72.

26. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol*. 1974;45(2):195-208.

27. Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, et al. MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white matter have different thresholds for infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(10):1280-7.

28. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981;54(6):773-82.

29. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol*. 1994;36(4):553-4.

30. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(9):1836-51.

31. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:2-8.

32. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(5):980-5.

33. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):755-68.

34. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(4):193-201.

35. Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(9):1276-93.

36. Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5(4):600-8.

37. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol.* 1996;40(2):216-26.
38. Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982;2(3):321-35.
39. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, et al. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984;4(2):140-9.
40. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(2):193-203.
41. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977;8(1):51-7.
42. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):258-68.
43. Wang CX, Shuaib A. Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury. *Prog Neurobiol.* 2007;83(3):140-8.
44. Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke.* 2004;35(2):502-6.
45. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004;292(15):1823-30.
46. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebich JB, Fiehler J, Kaps M, et al. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag KG, Akt Neurol; 2009. p. 354-67.
47. Tritthart HA. Medizinische Physik und Biophysik. 1 ed. Stuttgart: Schattauer; 2001.
48. Shah S, Luby M, Poole K, Morella T, Keller E, Benson RT, et al. Screening with MRI for Accurate and Rapid Stroke Treatment: SMART. *Neurology.* 2015;84(24):2438-44.
49. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 5 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
50. Kolem H. Magnetresonanztomographie (MRT). In: Kramme R. (eds) Medizintechnik. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007.
51. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med.* 1990;14(2):249-65.
52. Gückel F, Brix G, Rempp K, Deimling M, Röther J, Georgi M. Assessment of cerebral blood volume with dynamic susceptibility contrast enhanced gradient-echo imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18(3):344-51.
53. Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1994;193(3):637-41.
54. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22(6):710-7.
55. Willats L, Calamante F. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(8):913-31.
56. Pedersen M, Klarhöfer M, Christensen S, Ouallet JC, Ostergaard L, Dousset V, et al. Quantitative cerebral perfusion using the PRESTO acquisition scheme. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20(6):930-40.
57. Liu G, Sobering G, Duyn J, Moonen CT. A functional MRI technique combining principles of echo-shifting with a train of observations (PRESTO). *Magn Reson Med.* 1993;30(6):764-8.

58. Pedersen M, van Gelderen P, Moonen CTW. Imaging Techniques for Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MRI. In: Jackson A, Buckley DL, Parker GJM, editors. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 95-108.
59. Flacke S, Urbach H, Folkers PJM, Keller E, van den Brink JS, Träber F, et al. Ultra-fast three-dimensional MR perfusion imaging of the entire brain in acute stroke assessment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2000;11(3):250-9.
60. van Gelderen P, de Vleeschouwer MH, DesPres D, Pekar J, van Zijl PC, Moonen CT. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*. 1994;31(2):154-63.
61. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2206-10.
62. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(6):583-609.
63. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23.
64. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*. 1999;53(7):1528-37.
65. Cossmann PH, Schoenahl F. PET und PET-Hybride. In: Kramme R. (eds) *Medizintechnik*. 5 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2017.
66. Saha GB. *Basics of PET Imaging*. 2 ed. New York: Springer Science+Business Media; 2010.
67. Rösch F, Piel M. Radiochemie/Tracer. In Mohnike W, Hör g, Schelbert, H, (Hrsg.). *Interdisziplinäre ontologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik*. 2 ed. Heidelberg: Springer; 2011.
68. Welch MJ, Kilbourn MR. A remote system for the routine production of oxygen-15 radiopharmaceuticals. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1985;22(11):1099-344.
69. Wienhard K, Wagner R, Heiss W. *PET*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989.
70. Twieg DB. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Med Phys*. 1983;10(5):610-21.
71. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):715-25.
72. Wu O, Østergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med*. 2003;50(1):164-74.
73. Zaro-Weber O, Livne M, Martin SZ, von Samson-Himmelstjerna FC, Moeller-Hartmann W, Schuster A, et al. Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbra Flow in Acute Stroke. *Stroke*. 2015;46(10):2795-9.
74. Marler JR, Winters Jones P, Emr M. *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Proceedings of National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke* Bethesda, MD: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 1996 [Available from: [https://stroke.nih.gov/resources/stroke\\_proceedings/index.htm](https://stroke.nih.gov/resources/stroke_proceedings/index.htm)].
75. Ringleb PA, Veltkamp R. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls -Ergänzung 2015: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2015 [Available from:

[http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/030140\\_LL\\_akuter-ischaemischer-schlaganfall\\_final.pdf](http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf).

76. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
77. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
78. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. 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.
79. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
80. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.
81. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18.
82. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
83. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30.
84. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
85. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
86. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.
87. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-803.
88. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
89. Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, et al. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(1):110-8.
90. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med*. 1983;24(9):790-8.
91. Koeppe RA, Holden JE, Ip WR. Performance comparison of parameter estimation techniques for the quantitation of local cerebral blood flow by dynamic positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5(2):224-34.

92. Eriksson L, Holte S, Bohm C, Kesselberg M, Hovander B. Automated blood sampling systems for positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 1988;35(1):703-7.
93. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. I. Theory and error analysis. *J Nucl Med*. 1983;24(9):782-9.
94. Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1984;25(2):177-87.
95. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125(Pt 3):595-607.
96. Derdeyn CP. Positron Emission Tomography Imaging of Cerebral Ischemia. *PET Clin*. 2007;2(1):35-44.
97. Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *Neuroimage*. 2012;61(2):492-504.
98. Zierler KL. Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume. *Circulation Research*. 1962;10:393-407.
99. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. 2005;36(2):388-97.
100. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Influence of the arterial input function on absolute and relative perfusion-weighted imaging penumbral flow detection: a validation with <sup>15</sup>O-water positron emission tomography. *Stroke*. 2012;43(2):378-85.
101. Čížek J, Herholz K, Vollmar S, Schrader R, Klein J, Heiss W-D. Fast and robust registration of PET and MR images of human brain. *NeuroImage*. 2004;22(1):434-42.
102. Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Østergaard L, Shirato H, Ogasawara K, et al. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom. *Radiology*. 2013;267(1):201-11.
103. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8(4):283-98.
104. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-77.
105. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006;27(8):861-74.
106. Christensen S, Mouridsen K, Wu O, Hjort N, Karstoft H, Thomalla G, et al. Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke*. 2009;40(6):2055-61.
107. Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. *Journal of the American Statistical Association*. 1987;82(397):171-85.
108. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. Chapman and Hall, New York, NY. Farrell, J, Johnston, M and Twynam, D(1998), "Volunteer motivation, satisfaction, and management at an elite sporting competition", *Journal of Sport Management*. 1993;12:288-300.
109. Reimer J, Montag C, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Sobesky J, Heiss WD, et al. Is Perfusion MRI without Deconvolution Reliable for Mismatch Detection in Acute Stroke? Validation with <sup>15</sup>O-Positron Emission Tomography. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(1-2):16-23.
110. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, Oppenheim C, Peeters A, Robert AR, et al. Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology*. 2002;223(2):361-70.
111. Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic

stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke*. 2007;38(12):3158-64.

112. Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39(3):870-7.

113. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Thiel A, Dohmen C, et al. Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(12):2843-7.

114. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Siegmund D, Kandziora A, Schuster A, Heiss WD, et al. MRI-based mismatch detection in acute ischemic stroke: Optimal PWI maps and thresholds validated with PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(9):3176-83.

115. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41(3):443-9.

116. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke*. 2010;41(12):2817-21.

117. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. *Stroke*. 2002;33(4):1146-51.

118. Zaro-Weber O, Fleischer H, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with. *Ann Neurol*. 2019.

119. Sobesky J. Refining the mismatch concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1416-25.

120. Donnan G, Baron J, Davis S, Sharp F, Heiss W, Strong A, et al. *The Ischemic Penumbra*. 1 ed. Boca Raton: CRC Press; 2007 13.04.2007.

121. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med*. 2000;44(3):466-73.

122. Willats L, Connelly A, Christensen S, Donnan GA, Davis SM, Calamante F. The role of bolus delay and dispersion in predictor models for stroke. *Stroke*. 2012;43(4):1025-31.

123. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 1991;29(3):231-40.

124. Kuroda S, Shiga T, Ishikawa T, Houkin K, Narita T, Katoh C, et al. Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases. *J Nucl Med*. 2004;45(6):943-9.

125. Kuroda S, Shiga T, Houkin K, Ishikawa T, Katoh C, Tamaki N, et al. Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity attributable to occlusive carotid artery disease. *Stroke*. 2006;37(2):393-8.

126. Powers WJ, Zazulia AR. PET in Cerebrovascular Disease. *PET Clin*. 2010;5(1):83106.

127. Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Baron JC, Gouliamos A, Grotta JC, et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results of clinicophysiological correlations. *Arch Neurol*. 1981;38(9):537-43.

128. Marchal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboué MC, Viader F, de la Sayette V, et al. PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. *Lancet*. 1993;341(8850):925-7.

129. Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. *Brain*. 1999;122 ( Pt 12):2387-400.

130. Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*. 1983;106 (Pt 1):197-222.
131. Powers WJ, Raichle ME. Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. *Stroke*. 1985;16(3):361-76.
132. Baron JC, Lebrun-Grandie P, Collard P, Crouzel C, Mestelan G, Bousser MG. Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption, and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: concise communication. *J Nucl Med*. 1982;23(5):391-9.
133. Altman DI, Lich LL, Powers WJ. Brief inhalation method to measure cerebral oxygen extraction fraction with PET: accuracy determination under pathologic conditions. *Journal of Nuclear Medicine*. 1991;32(9):1738-41.
134. Jones T, Chesler DA, Ter-Pogossian MM. The continuous inhalation of Oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *The British Journal of Radiology*. 1976;49(580):339-43.
135. J FRS, T J, L LG, D HJ. Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1980;62(6):336-44.
136. Baron JC, Frackowiak RS, Herholz K, Jones T, Lammertsma AA, Mazoyer B, et al. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9(6):723-42.
137. Heiss WD, Zaro Weber O. Validation of MRI Determination of the Penumbra by PET Measurements in Ischemic Stroke. *J Nucl Med*. 2017;58(2):187-93.
138. Heiss WD, Zaro-Weber O. Extension of therapeutic window in ischemic stroke by selective mismatch imaging. *Int J Stroke*. 2019;1747493019840936.
139. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36(1):66-73.
140. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):141-50.
141. Campbell BCV, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, Butcher KS, et al. Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29(6):592-6.
142. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37(5):1227-31.
143. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508-17.
144. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299-309.
145. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(1):e25-33.
146. Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann jacob wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):59-72.

147. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke*. 2019;1747493019840938.
148. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
149. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
150. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lucas Reiblich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Validierung der nicht-dekonvolierten PWI Parameterkarten zur Optimierung der Penumbradetektion im akuten ischämischen Schlaganfall: Ein Vergleich mittels quantitativer  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ,  $^{15}\text{O-O}_2$  und  $^{15}\text{O-CO PET}$ “ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis wurde beachtet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Doktoranden

## Publikationsliste

Zaro-Weber O, \*Fleischer H, \***Reiblich L**, Schuster A, Möller-Hartmann W, Heiss WD. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with <sup>15</sup>O-positron emission tomography. *Annals of Neurology*. 2019;85(6):875-886. doi: 10.1002/ana.25479

\* **Reiblich L.** und Fleischer H. teilen sich die Zweitautorenschaft.

## Anteilserklärung an Publikationen

Lucas Reiblich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

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

\* **Reiblich L.** und Fleischer H. teilen sich die Zweitautorenschaft.

### Beitrag im Einzelnen

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

Die Ergebnisse meiner Dissertation sind in die o.g. Publikation eingeflossen. Die folgenden Beiträge beziehen sich daher primär auf die Validierung der nicht-dekonvolierten PWI Parameterkarten TTP, BAT, BET, FWHM, FM mit DC, FM ohne DC, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI.

Literaturrecherche (Zusammentragen der Literatur, Auswahl relevanter Schriften); Konzept und Design der Arbeit; Generierung von Teilen der „Figure 1“ in „Materials and Methods“; Generierung (Perfusionssoftware PMA), Beschreibung und Darstellung der PWI Parameterkarten TTP, BAT, BET, FWHM, FM mit DC, FM ohne DC, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI in „Materials and Methods“; Vergleich und Validierung der PWI Parameterkarten TTP, BAT, BET, FWHM, FM mit DC, FM ohne DC, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI mittels <sup>15</sup>O-Sauerstoff PET, <sup>15</sup>O-Wasser PET und <sup>15</sup>O-Kohlenmonoxid PET (Bildgebungssoftware VINCI); Statistische Analyse (ROC-Kurvenanalyse und ANOVA-Test) der Studiendaten in Bezug auf die PWI Parameterkarten TTP, BAT, BET, FWHM, FM mit DC, FM ohne DC, Cmax, MS, CBVctc, dS/S und NEI und Darstellung der entsprechenden Ergebnisse in „Results“ und Teilen der „Table 1“ und „Table 2“ (Statistikprogramm MedCalc); Interpretation und Diskussion der Ergebnisse (insbesondere des nicht-dekonvolierten Parameters TTP) aber auch der klinischen Implikationen und sich aus der Arbeit ergebender zukünftiger Studien; Anteil an Erstellung und Korrektur aller Anteile des Manuskriptes.

---

Unterschrift, Datum und Stempel  
des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## Lebenslauf

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

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Olivier Zaro Weber für die Übertragung des Themas und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe „Multimodale Bildgebung im Schlaganfall“ mit dieser Arbeit einen wissenschaftlichen Beitrag leisten zu können.

Besonders bedanke ich mich bei ihm für die intensive und stets motivierende Betreuung im Prozess meiner Dissertationsarbeit.