Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Identifikation großer zerebraler Infarktvolumen in der diffusionsgewichteten MRT mittels zweier orthogonaler Durchmesser

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonas David Stief

aus Filderstadt

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhalt

Abstrakt 5

Abstract (englisch) 6

1 Einleitung 7

1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls 7

1.2 Pathogenese des Schlaganfalls 7

1.3 Anatomie des Schlaganfalls 9

1.4 Diagnostik des Schlaganfalls 10

1.4.1 CT 11

1.4.2 MRT 11

1.4.3 CT versus MRT 14

1.5 Die Thrombolysetherapie bei Hirninfarkt 15

1.5.1 Möglichkeiten und Problematik 15

1.5.2 Risiken der Thrombolysetherapie 17

1.5.3 Das Infarktvolumen als Einflussfaktor auf das klinische Outcome 19

1.6 Andere Therapiemöglichkeiten des ischämisch embolischen Schlaganfalls 20

1.6.1 Thrombektomie 20

1.6.2 Hemicraniektomie 20

1.7 Die Stroke Unit 21

1.8 Die Infarktgrößenbestimmung 21

1.8.1 Problematik 22

1.8.2 Möglichkeiten der vereinfachten Infarktgrößenbestimmung 23

1.8.2.1 Scores 23

1.8.2.2 Software 24

1.8.2.3 Geometrische Körper 25

1.9 Fragestellung 26

2 Methodik 28

2.1 Patientenselektion 28

2.2 Bildgebung 29

2.3 Volumetrie 30

2.4 Die *od*-Methode 30

2.5 Bestimmung des Cut-off-Value 32

2.6 Testung der Methodik 32

2.7 Statistik 34

3 Ergebnisse 36

3.1 Beschreibung der Volumina und *od*-Werte 36

3.2 Bestimmung der Trennwerte 44

3.2.1 Trennwert für 100 ml Infarktvolumen 44

3.2.2 Trennwert für 70 ml Infarktvolumen 45

3.3 Ergebnisse der Rater und ABC/2 im Vergleich zum *od*-Wert 47

4 Diskussion 56

4.1 Synopsis der Ergebnisse 56

4.2 Interpretation 57

4.3 Bedeutung 66

4.4 Limitationen 68

5 Zusammenfassung 70

6 Literaturverzeichnis 72

7 Abkürzungsverzeichnis 84

8 Eidesstattliche Versicherung 86

9 Lebenslauf 87

10 Publikationsliste 88

11 Danksagung 89

Abstrakt

Einleitung: Patienten mit großen Infarktvolumen beim zerebralen Insult profitieren nicht von einer venösen Thrombolyse. Es ist daher wichtig die Patienten für die Therapie genau zu selektieren. In der Literatur wird 70 ml bzw. 100 ml Infarktvolumen als Trennwert genannt. Es gibt unterschiedlichste Verfahren um das Infarktvolumen zu bestimmen, keines davon ist gleichzeitig genau und zeiteffizient. Deshalb wird in dieser Arbeit ein alternativer Ansatz gesucht. Es wird versucht, mittels zweier orthogonaler Durchmesser in einer demarkierten ischämischen Läsion, in der für frische Infarkte sehr sensitiven diffusions-gewichteten MRT (DWI) einen Trennpunkt zu finden, mit dem man mit hoher Wahrscheinlichkeit kritische Infarktvolumina (>70 ml bzw. >100 ml) ausschließen kann.

Methodik: Es wurden Patienten im Rahmen der 1000Plus-Studie mit einem NIHSSS ≥ 8 evaluiert. Die DWI-Bilder von Tag 1 und Tag 2 nach Infarktgeschehen wurden analysiert. Es wurde dann das Schnittbild mit dem größten Durchmesser der Läsion genommen und dieser Durchmesser mit dem orthogonal dazu liegenden maximalen Durchmesser multipliziert. Dieser Wert ist der *od*-Wert. Der *od*-Wert wurde dann mit dem Resultat der Volumetrie verglichen. Dann wurde mittels ROC ein optimaler Wert für *Od* ermittelt um Volumen >70 ml bzw. >100 ml von den kleineren Volumen zu trennen. Im Anschluss wurde die Trenngenauigkeit des ermittelten *Od*-Werts mit der ABC/2-Methode und mit den Schätzwerten zweier Rater anhand von 50 Patienten verglichen.

Ergebnis: Es wurden 196 Volumina analysiert. 108 von Tag 1 und 88 von Tag 2. Das Mediane Volumen betrug 11,0 ml. Der Mediane *od*-Wert betrug 7,17.Volumetrisch ermitteltes Infarktvolumen und *od*-Wert korrelierten mit r = 0,965 wenn man beide Tage zusammen betrachtet. *Od* = 32 *bzw. od* = 42 zeigten sich als der optimale Trennpunkte um Volumina >70 ml bzw. >100 ml zu detektieren. Rater 1 / Rater 2 / ABC/2-Methode / *od*-Methode hatten eine Korrektklassifikationsrate für den 70 ml Trennpunkt von 0,86 / 0,90 / 0,76 / 0,90 und für den 100 ml Trennpunkt von 0,90 / 0,92 / 0,86 / 0,96.

Schlussfolgerung: Anhand der Messung zweier orthogonaler Durchmesser in der DWI kann bei Überschreiten der *od*-Wert 32 bzw. 42 mit hoher Wahrscheinlichkeit die Annahme getroffen werden, dass das zerebrale Infarktvolumen >70 ml bzw. >100 ml beträgt. Die Identifizierung großer Infarkte gelang mit der *od*-Methode besser oder gleich gut wie durch das Schätzen der Rater oder durch die ABC/2-Methode. Die *od*-Werte müssen jedoch noch an einer neuen und größeren Kohorte validiert werden um ihren therapeutischen Nutzen zu zeigen.

Abstract

Backround: Patients with extended cerebral infarct volumes do not benefit from intravenous thrombolysis. Therefore it is important to select patients who are suited for therapy as good as possible. In the literature a cutoff value of 100 ml resp. 70 ml for the infarct volume is reported. There are multiple possibilities to determine the infarct volume, none is both precise and time-efficient. That is why this study is searching for an alternative approach. The attempt is to find a cutoff value with the help of two orthogonal diameters in one slice of an ischaemic infarction in the highly infact sensitive diffusion weighted MRI (DWI). This cutoff value should identify volumes > 70 ml. resp. > 100 ml with a high probability.

Methods: Patients from the 1000Plus study with a NIHSSS ≥ 8 were evaluated. DWI images from day 1 and day 2 after onset were analyzed. The slice with the longest diameter of the lesion was used and this diameter was multiplied by a second maximal orthogonal diameter. This value is called *od*-value. The *od*-value was compared with the volumetric measurements. Then ROC was used to calculate the optimal threshold to separate volumes >70 ml resp. >100 ml from smaller volumes. The ability of the *od*-value to distinguish was compared to the estimations of two raters and the ABC/2-Method based on 50 patients.

Results: 196 volumes were analyzed. 108 of day 1 and 88 of day 2. The median volume was 11.0 ml. The median *od*-value was 7.17. The correlation between volumetric determined volume and *od*-value was r = 0.965 if both days were analyzed together. The optimal cutoff-value to distinguish between >70 ml resp. >100 ml was *od* = 32 resp. *od* = 42. Rater 1 / rater 2 / ABC/2-method / *od*-method had a correct classification rate for the 70 ml threshold of 0.86 / 0.90 / 0.76 / 0.90 and for the 100 ml threshold of 0.90 / 0.92 / 0.86 / 0.96.

Conclusion: It is possible to assume with a high probability infarction volumes exceeding >70 ml resp. >100 ml with the measurement of two orthogonal diameters on DWI if the *od*-value exceeds 32 resp. 42. The identification of extended infarct volumes was better or the same as the estimation of two raters and as the ABC/2-method. However the *od*-values requires a validation in a new and much bigger cohort to prove its therapeutic benefit.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist einer der wichtigsten Ursachen für Krankenhausaufenthalte, Pflegefälle und Todesfälle in den westlichen Gesellschaften [1]. In Deutschland ist der Schlaganfall für 5,1% aller Todesfälle verantwortlich und stellt 2013 somit die vierhäufigste Todesursache dar [2]. Nur der Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen wie die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankungen und der Tod durch bösartige Neubildungen sind häufiger. Die Inzidenz des Schlaganfalls betrug 2008 in Deutschland 350 Fälle pro 100000 Einwohner im Jahr [3]. Dabei kommt es zu 32 Todesfällen pro 100000 Einwohner. Die Anzahl der Todesfälle ist seit dem Jahr 2000 von 50 auf 32 Todesfälle pro 100000 Einwohner zurückgegangen. Im Jahr 2013 sind in absoluten Zahlen 45664 Personen an den Folgen des Schlaganfalls gestorben [2]. Diese Daten konnten außerdem zeigen, dass der Schlaganfall bei Männern eine höhere Inzidenz aufweist als bei gleichaltrigen Frauen. Erwartungsgemäß steigt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden mit steigendem Alter.

1.2 Pathogenese des Schlaganfalls

85% der Schlaganfälle haben eine ischämische Ursache [4]. Hierbei kommt es zu einer Minderdurchblutung der gehirnversorgenden Gefäße und somit zu einer Minderversorgung von Sauerstoff der angrenzenden Gewebestrukturen. Die normale Durchblutung des Gehirns beträgt in grauer Hirnsubstanz 60-70 ml / 100g / min und in weißer Hirnsubstanz 20 - 30 ml / 100 g / min [5, 6]. Dies wird zerebraler Blutfluss (CBF) genannt. Fällt der Fluss auf unter 10 - 12 ml / 100g / min, kommt es zu einer Sauerstoffmangelsituation. Nun spricht man von einer absoluten Ischämie. Es kommt zu irreversiblem Zelluntergang mit strukturellem und funktionellem Schaden.

Man unterscheidet bei schweren Durchblutungsstörungen den Kern der Ischämie der zu Infarkt wird von der Penumbra. Im Kern kommt es durch den absoluten Mangel an Energie zum Zusammenbrechen der metabolischen Prozesse. Die Hämostase kann nicht aufrecht gehalten werden – was einen Infarkt und anschließend eine Nekrose zur Folge hat [7]. Die Penumbra ist der unterversorgte Anteil des Gewebes, dessen CBF

jedoch noch durch Kollateralen teilweise gewährleistet wird [8]. Das Gewebe der Penumbra ist funktionell stark eingeschränkt, der Zelluntergang findet aber viel langsamer als im Zentrum der Ischämie statt. Die Zellen der Penumbra sind regenerationsfähig und können bei wiederhergestellter Perfusion erhalten werden. Geschieht das nicht, dehnt sich der infarzierte Kern der Ischämie auf die Penumbra aus [5]. Ziel vieler Therapieansätze ist es deshalb, die Penumbra zu retten und somit einen Teil der ausgefallenen neurologischen Funktionen wieder herzustellen [9].

Für den Zelluntergang sind verschiedene Prozesse verantwortlich. Durch den Energiemangel kann die Na^+ / K^+ - ATPase nicht mehr arbeiten [7]. Es kommt zur Depolarisation der Nerven- und Gliazellen. Das führt zum Einstrom von Ca^{2+} und somit zum Ausströmen von Glutamat. Glutamat wiederum aktiviert NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Es kommt zum weiteren Einstrom von Ca^{2+} und zum Einstrom von Na^+, infolgedessen kommt es zum osmotischen Einstrom von Wasser in die Zelle. Die Zelle dehnt sich aus und es kommt zum Ödem und schlussendlich zur osmotischen Lyse. Dieser Prozess wird Exzitotoxizität genannt. Weitere Mechanismen mit zytotoxischer Wirkung sind die Bildung von freien Radikalen, die Gewebsazidose und die Inflammation [10].

Die Verminderung des zerebralen Blutflusses kann unterschiedliche Ursachen haben. Der häufigste Grund für einen ischämischen Schlaganfall ist durch ein embolisches Ereignis bedingt [11]. Hierbei löst sich proximal in der Strombahn ein Thrombus, der in den zerebralen Arterien stecken bleibt. Der Fluss der dahinter liegenden Arterien ist nun abrupt vermindert oder komplett gestoppt. Ist der Thrombus groß, bleibt er in einem frühen, großlumigem Abschnitt der Arterie stecken, ist er klein, bleibt er in einem distalen Segment stecken. Prädispositionsstelle für die Bildung des Thrombus sind Aortenbogen und die Carotis interna (arterio-arterieller Embolus) und der kardiale Vorhof bei Vorhofflimmern, Herzinfarkt oder Klappenfehlern (kardialer Embolus) [12, 13]. Wenn das embolische Ereignis in einem großen Ast der Endarterie stattfindet, spricht man von einem Territorialinfarkt.

Außerdem kann am Ort der Ischämie ein Thrombus koagulieren. Dabei wird progredient der Blutfluss in den peripher davon liegenden arteriellen Gefäßen verringert. Wenn es sich nicht um eine Endstrombahn handelt, kann durch Kollateralen die Durchblutung in gewissem Ausmaße gewährleistet werden. Häufig findet man diese Form der zerebralen Ischämie im Zusammenhang mit arteriosklerotischen Veränderungen [12]. Eine hochgradige Gefäßstenose kann neben der arterioarteriellen Embolie bei

unvollständigem Circ.arteriosus willisii zu einer kritischen Ischämie an den Grenzen der Stromgebiete führen.
Ein seltener Grund für eine Ischämie des zerebralen Gewebes ist hämodynamischer Natur [14]. Durch den absinkenden Blutdruck kann der Fluss in den versorgenden Gefäßen nicht mehr aufrecht gehalten werden. Es kommt daraufhin vor allem in den Regionen der Wasserscheide, dem Versorgungsgebiet zwischen zwei Hauptarterien, zur Hypoxie. Dies äußert sich radiographisch in subkortikal liegenden radspeichenartig verlaufenden ovalären Läsionen.
Ein pathologischer Begriff, der jedoch in den klinischen Sprachgebrauch Einzug gefunden hat, ist der lakunäre Infarkt [12]. Er tritt häufig in den lentikuloatriatalen Arterien, welche die zentral gelegenen Basalganglien versorgen, auf. Er ist definitionsgemäß nicht größer als 1,5 cm im Durchmesser. Ursache ist typischerweise eine lokale Thrombenbildung. Langfristig entwickelt sich eine flüssigkeitsgefüllte Zyste, die namensgebend Lakune genannt wurde.
Die restlichen 15% der Schlaganfälle setzen sich aus hämorrhagischen Ereignissen innerhalb des Schädels und aus Schlaganfällen ungeklärter Ursache zusammen [13].
Davon abzugrenzen ist die „*transient ischaemic attack*“ (TIA); dabei handelt es sich um ein vorübergehendes neurologisches Defizit. Ausgelöst wird die TIA durch die Minderperfusion eines umschriebenen Areals, das anatomisch den Ausfallerscheinungen zugeordnet werden kann [6]. Die Attacke bildet sich definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, ist aber in den meisten Fällen kürzer als 15 Minuten.
Seltener akut, aber auch für ein fokales oder generalisiertes neurologisches Defizit verantwortlich, sind Migränen mit Aura, Tumore, Subduralämatome, Hypoglykämien und psychogene Paresen.

1.3 Anatomie des Schlaganfalls

Die drei großen cerebralen Arterien sind die Ateria cerebri anterior (ACA), die Arteria cerebri media (MCA) und die Arteria cerebri posterior (PCA). Jede dieser Arterien stellt eine Endstrombahn für ein Areal der weisen und grauen Substanz des Gehirns dar. Für diese Studie sind die Volumina dieser Areale von großer Bedeutung. Van der Zwan et. al hat diese quantitativ bestimmt [15]. Er kam zu dem Ergebnis, dass das Territorium der ACA im Durchschnitt 137,8 ml beträgt. Dabei beträgt der Anteil der weisen Substanz 63,3 ml und des Cortex 71,4 ml. Die MCA hat ein Territorium von 284,4 ml, wobei 128,7 ml

weise Substanz sind und 146,6 ml Cortex. Die PCA hat ein Territorium von 118,7 ml. Auf die weise Substanz fallen 47,7 ml und auf den Cortex 64,6 ml. Es bestehen starke interindividuelle Schwankungen.

Die meisten ischämischen Schlaganfälle lassen sich im Territorium der MCA nachweisen [16]. Dies macht etwa die Hälfte aller Infarkte aus. Infarkte im Territorium der ACA machen 7% und in der PCA 5% aus. Der Hirnstamm ist zu 11% betroffen und das Kleinhirn zu 4%. Infarkte der kleinsten Arterien machen 13% aller Ischämien aus. Eine Kombination aus den genannten Infarktlokalisationen findet sich bei 9% aller Infarkte. Die Daten unterscheiden sich jedoch von Studie zu Studie [17]. Viele ischämische Infarkte sind nicht nur in einer Lokalisation, sondern in zwei oder mehreren. Circa 20% der Infarkte haben multiple Läsionen [18]. Häufig sind dies sogenannte „gescatterte“ Infarkte. Diese bestehen aus sehr vielen kleinen Läsionen in einem Gefäßterritorium und es wird davon ausgegangen, dass sie aus einem großen, in viele Einzelteile zersprungenen, Thrombus bestehen.

Im schlimmsten Fall kommt es zu einem fatalen, lebensbedrohlichen Verlauf des Infarkts. Man spricht dann von einem malignen Infarkt. Ca. 10% aller Territorialinfarkte im MCA Territorium werden maligne [19-21]. Die Mortalität ist dabei bis zu 80% und die Überlebenden haben meist schwerste bleibende Symptome und sind pflegebedürftig [22, 23]. Wenn sehr große Areale des Gehirns infarziert sind, kommt es bei den Betroffenen zur massiven Gewebeschwellung durch ein vasogenes Hirnödem. Das kann zu einer transtendoriellen Einklemmung des Uncus und somit zum Druck auf den Hirnstamm führen. Die Beschädigung der dort gelegenen lebenswichtigen Kerne kann zum Koma, zur Beatmungspflicht und zum Tode führen. Oppenheim et al. konnten zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Infarkts und der Wahrscheinlichkeit, einen malignen Infarkt zu entwickeln, besteht [24]. Sie beschreibt einen Cutoff-Wert von 145 ml, bei dem die Wahrscheinlichkeit einen malignen Verlauf zu haben, bei 91% liegt. Außerdem konnte sie zeigen, dass die Geschwindigkeit des radiographisch nachweisbaren Wachstums des Infarktgebiets, von prognostischer Bedeutung ist.

1.4 Diagnostik des Schlaganfalls

1.4.1 CT

Die klinische angewandte radiologische Diagnostik des Schlaganfalls erfolgt mit der nativen Computertomographie (CT). Durch einfache strukturelle Darstellung in Schnittbildern wird das CT verwendet, um Diagnosen auszuschließen, die in ihrem klinischen Erscheinungsbild dem ischämischen Schlaganfall ähneln, wie zum Beispiel intrakranielle Blutungen. Außerdem können ischämische Veränderungen als Hypodensitäten festgestellt werden. Da jedoch die Sensitivität für die eindeutige Diagnose des Infarkts innerhalb der ersten Stunden stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (40-60%), eignet sich dieses Verfahren nicht zum sicheren Nachweis eines Infarktes [25].

Durch den Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel in der CT-Angiographie (CTA) können die versorgenden Gefäße dargestellt werden. Dadurch kann vor der Therapie beurteilt werden, welcher Ast der Arterie in welchem Umfang betroffen ist. Außerdem kann nach der Therapie kontrolliert werden, wie erfolgreich diese war. Beim Perfusions-CT (PCT) wird die Zeit gemessen, die benötigt wird, bis das venös verabreichte Kontrastmittel das Parenchym passiert. Hierdurch kann der CBF berechnet werden und somit ist es möglich, eine qualitative Aussage über den Perfusionszustand des Gewebes zu treffen. Leider kann mit den meisten CT-Geräten pro Kontrastmittelbolus nur eine 2 – 4 cm dicke Schicht untersucht werden [26].

1.4.2 MRT

Infarkte in Hirnstamm und Kleinhirn lassen sich durch die konventionelle Magnet Resonanz Tomographie (MRT) besser diagnostizieren als in der CT [24].

Die konventionelle, auf dem Spin-Echo beruhende Bildgebung, ist jedoch in der akuten Infarktdiagnostik nicht sensitiv genug.

Essentiell ist die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung („diffusions weighted imaging“, DWI) bei Verdacht auf akute zerebrale Ischämie. Dies ist die sensitivste Aufnahme für das Diagnostizieren einer Ischämie [27]. Es wird die Diffusion von Teilchen, im speziellen von H_20-Molekülen, im Gewebe gemessen [28]. Die Mechanismen im Gehirn werden von Fiebach et al. zusammengefasst [29]. Die Geschwindigkeit, mit der Diffusion geschieht, kann durch die Umgebung der Moleküle beeinflusst werden. Im Gehirn sind dies die Kompartimente der Zelle und der Extrazellularraum. Der Hauptanteil der erfassbaren Molekularbewegung spielt sich extrazellulär ab. Intrazellulär ist die Diffusion durch die

Kompartementierung der Zelle durch Zellorganellen und durch das Zytoskelett eingeschränkt. Außerdem verhindert die Zellmembran die Diffusion zwischen Extrazellularraum und Intrazellularraum. Im Gegensatz zum Intrazellularraum, können sich die Moleküle im Extrazelullarraum frei bewegen. Es kommt bei einer Ischämie der Zelle zu einem osmotischen Wassereinstrom in Richtung Zellinneres. Da erstens die Diffusion dort eingeschränkt ist und zweitens der Extrazellularraum schrumpft, sinkt das gesamte Diffusionspotential des Gewebes erheblich. Da ein Voxel viel größer ist als eine einzelne Zelle, misst man immer die gesamte Diffusion, also die Summe der Einzelsignale im betrachteten Voxel. Letztendlich bedeutet dies, dass das infarzierte Gewebe ein anderes Signal als nicht infarzierte Gewebe abgibt.

Eine DWI-Sequenz ist im Grunde eine Sequenz in T2-Gewichtung. Zusätzlich verwendet man zwei Gradienten, die in entgegengesetzter Richtung, aber in gleicher Stärke zwischen Hochfrequenzpuls und Datenauslesung geschalten sind [29]. Somit erhalten wir die Richtung des Wasserstroms, welche der Richtung des Diffusionsgradienten entspricht. Wenn wir also die Intensität des Signalverlustes von der Intensität der T2-gewicheten Sequenz abziehen, erhalten wir Signalintensität eines Voxels. Der Signalverlust hängt von der Geschwin digkeit der sich bewegenden Wassermoleküle, entlang des Gradienten ab. Das Gesamtsignal wird also zum großen Teil aus den sich langsam bewegenden Protonen zusammengesetzt, da diese sich öfter rephasieren können. In Geweben mit eingeschränkter Diffusion, wie zum Beispiel beim Hirninfarkt, haben wir also einen geringeren Signalverlust und somit ein intensiveres Signal. Außerdem wird durch den Unterschied im Aufbau der grauen Substanz mit vielen Zellkörpern, und der weißen Substanz mit vielen Axonen die Topographie dargestellt. Die mit Wasser gefüllten Ventrikel haben eine maximale Diffusion und sind somit durch die Signalauslöschung schwarz.

Zum Quantifizieren der Diffusion, wird normalerweise vom Diffusionskoeffizient einer Flüssigkeitslösung gesprochen. Weil die Diffusion aber von vielen Variablen wie der Temperatur, dem Druck und dem Konzentrationsgradienten abhängt, hat man den Begriff: apparent diffusion coefficient (ADC) gewählt. Die Einheit des ADC ist mm^2/s. Um die Diffusionskonstante zu bestimmen, benötigt man jedoch einen weiteren Wert: Den b-Wert. Von seinem Erstbeschreiber nach dem Anfangsbuchstaben seines Nachnamen „Bihan“ benannt [28]. Der b-Wert wird in s/mm^2 gemessen. Um den ADC zu erhalten, benötigt man zwei Messungen mit verschiedenen b-Werten. In der Praxis nutzt man b=0 und b=1000s/mm^2 [29]. Der ADC-Wert ist dann die Steigung zwischen den zwei

Signalintensitäten. Durchschnittliche ADC-Werte befinden sich zwischen $1x10^{3mm^2/sec}$ und $2x10^{3mm^2/sec}$ [30]. Eine Bewegung des Patienten sorgt für Fehler in der Signalgenerierung und es muss eine Messwiederholung stattfinden. Bei korrekter Aufnahme erhält man dann die ADC-map. In Graustufen dargestellt, erhält man eine Kartographie der ADC-Werte. Bei akutem Infarkt stellt sich das Gewebe auf der DWI hell dar, durch die niedrigen ADC-Werte auf der ADC-map entsprechend dunkel. Mit der DWI kann außerdem unterschieden werden, ob der Infarkt akut ist, oder schon einige Tage alt [9, 30]. Bei älteren Infarkten steigt der ADC-Wert über den Wert des gesunden Gewebes an [17]. Es hat sich in der Studie von Beaulieu et al. gezeigt, dass das durch die DWI dargestellte Volumen in den ersten 12 Stunden nach Infarkt relativ konstant bleibt. Im Anschluss steigt es dann jedoch meistens auf etwa das Dreifache der Ursprungsgröße an, um Tage später dann wieder abzufallen [17].

Um Pathologien nicht mit Artefakten zu verwechseln, sollte der „T2-shine-through“ beachtet werden. Dieser wird von den typischen Artefakten an Felsenbeinen und Stirnhöhlen unterschieden und ist im gliotisch veränderten Gewebe erkennbar. Die sehr hohen ADC-Werte können in der zugrunde liegenden T2-Messung nicht vollständig unterdrückt werden.

Das typische multisequenz MRT Protokoll bei der Verdachtsdiagnose „Schlaganfall“ beinhaltet die „T2/fluid-attenuated inversion recovery“ (FLAIR), die zur Unterscheidung von freier und Gewebsflüssigkeit dient. Bei einer zerebralen Ischämie kann auf diesen Bildern schon innerhalb von 3 - 8 Stunden eine Läsion nachgewiesen werden [31].

Außerdem wird eine T2* gewichtete Aufnahme benötigt, um intrakranielle Hämorrhagien (ICH) auszuschließen. Zum Protokoll gehört auch die MR Angiographie (MRA). Ohne Kontrastmittel dient die MRA zur dreidimensionalen Darstellung von intrakraniellen Gefäßen, und mit Kontrastmittel zur zusätzlichen Darstellung von extrakraniellen Gefäßen. Ziel der Aufnahme ist es, die genaue Lokalisation der Stenose und eventuelle Gefäßabnormalitäten festzustellen. Ein weiterer Teil des Protokolls ist die Perfusions-MRT-Bildgebung; oft perfusionsgewichtet genannt (*„perfusion weighted imaging*“, PWI). Diese kontrastmittelgestützte Aufnahme erlaubt den Perfusionsstatus des Gewebes im Gehirn darzustellen. Es wird die Boluspassage im zeitlichen Verlauf gemessen. Damit können Aussagen über den CBF, die durchschnittliche Transitzeit *(„mean transit time“* MTT) des Blutes in den Gefäßen und das Blutvolumen im Gehirn getroffen werden [32].

1.4.3 CT versus MRT

Für die klinische Praxis steht im Vordergrund, was für Vor- und Nachteile die Diagnostik des Schlaganfalls mittels DWI-Sequenz, gegenüber der viel länger etablierten und deutlich weiter verbreiteten CT-Diagnostik hat. Es ist von höchster Bedeutung, so schnell wie möglich eine Aussage treffen zu können, um gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten. Überdies sind relevante Faktoren die Zeit, die für die Aufnahme erforderlich ist, die Kosten, die dadurch verursacht werden und ob überhaupt ein MRT unmittelbar zur Verfügung steht.

Faktoren wie die Spezifität, die Sensitivität und die Interraterreliabilität eignen sich zum Methodenvergleich. Es muss über dies möglich sein, sehr früh auf die Größe des Infarktes schließen zu können.

Viele Studien konnten zeigen, dass die DWI mit Augenmerk auf die hyperakute Phase, also die Zeitspanne direkt nach Eintreten der Symptome, eine erheblich bessere Sensitivität hat, als eine entsprechende Bildgebung durch das CT [27, 33-35]. Die Werte bewegen sich für Experten bei 0,89 – 0,98 für die DWI und bei 0,54 – 0,73 für das CT bei vergleichenden Studien. Selbst Anfänger erkannten auf der DWI zu 81% einen Infarkt korrekt [34]. Auf dem CT gelang eine korrekte Diagnose hingegen nur zu 46%. Für die Spezifität der DWI liegen die Werte bei 0,95 – 1,00 [34]. Für das komplette MRT-Schlaganfall-Programm konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Sensitivität bei 0,98 und die Spezifität bei 1,00 liegt [24].

Eine Erklärung für das Zustandekommen dieser Werte, ist die Zeit, die vergehen muss, um in der entsprechenden Modalität eine Veränderung zu sehen. Die DWI-Hyperintesität entsteht bei tiefer Ischämie innerhalb weniger Minuten, die CT-Hypodensität entwickelt sich über Stunden. Subtile Hypodensitäten im Infarkt sind fast nie in der ersten Erkrankungsstunde erkennbar [35].

Wenn in der DWI eine kortikale Hyperintensität zu sehen ist, ist bei einem klinischen Schlaganfallsyndrom die Diagnose fast immer ein Infarkt. Die Überlegenheit der DWI über das CT zeigt sich darüber hinaus in der Interraterreliabilität. Bei der Übereinstimmung zwischen den Betrachtern betragen die Kappa-Werte bei der DWI 0,85 und beim CT 0,57 – 0,62 [33, 36]. Auch für die Bestimmung der Ausdehnung und Lokalisation des Infarkts sind die Kappa-Werte der DWI dem CT überlegen [34]. Thomalla et al. konnte den Vorteil für den Patienten bei Bildgebung mittels einer MRT-Bildgebung vor Lysetherapie direkt nachweisen [37]. Er fasste die Daten von den Studien ATLANTIS,

ECASS und NINDS zusammen. 47,4% der Patienten, deren Therapieentscheidung aufgrund von der MRT-Bildgebung getroffen wurde, hatten einen guten klinischen Verlauf. Die durch DWI-Bildgebung gestellte Therapieentscheidung, im Vergleich zur klinisch gestellten Therapieentscheidung, hatte eine Verbesserung des modified Rank Scores 42,8% zu folge. In 14,3% der Fälle verbesserte sich der Score auf 1 oder 0. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (*number needed to treat,* NNT), um einen Vorteil für den Patienten herzustellen, konnte von 12 auf 7 gesenkt werden. Nicht zuletzt war auch die Mortalität bei den Patienten, die ein MRT erhalten hatten, niedriger.
Viele Autoren halten aufgrund der oben gelisteten Gründe die DWI gegenüber der CT für die effektivere Modalität in der Schlaganfalldiagnostik [9, 25, 27, 35, 38].
Es konnte in Studien gezeigt werden, dass vor den Faktoren Alter, klinischen Symptomen, Komorbiditäten, wie Diabetes und vorangegangen Schlaganfällen, das durch die DWI-Bildgebung ermittelte Läsionsvolumen die beste Korrelation mit der Mortalität hat [39, 40]. Außerdem steht das Volumen in einer engen Korrelation zu den vorherrschenden klinischen Symptomen, gemessen in der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) [17, 41-43]. Für den Patienten von vorrangiger Bedeutung ist jedoch, was Schellinger et al. in einer Metaanalyse nachweisen konnten [44]. Sie konnten zeigen, dass Patienten die mit dem MRT für die Therapie evaluierte wurden, ein besseres klinisches Bild und eine niedrigere Mortalität aufweisen, als Patienten bei denen die Therapieentscheidung anhand der Bildgebung mit dem CT erfolgte.

1.5 Die Thrombolysetherapie bei Hirninfarkt

1.5.1 Möglichkeiten und Problematik

Der wichtigste Grund für die bildgebende Schlaganfalldiagnostik ist die Diagnosesicherung vor einer Therapieentscheidung, und die Frage welche Therapie eingeleitet werden soll.
Die am besten etablierte Therapie bei ischämischem Insult ist die Thrombolysetherapie. Dabei wird ein Medikament intravenös appliziert, das den Thrombus auflösen soll und somit die Versorgung des minderperfundierten Gewebes wieder herstellt. Verwendung findet heutzutage Alteplase (*recombinant tissue-type plasminogen activator,* rtPA) und in klinischen Studien die neu entwickelten Substanzen Tenecteplase. Alteplase hat dieselbe Wirkungsweise wie der natürlicherweise im Gewebe vorkommende, gewebespezifische

Plasminogenaktivator [45]. Es wirkt fibrinolytisch über die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin. Es werden Dosen von bis zu 0.90 mg/kg tPA intravenös verabreicht [46].
Tenekteplase ist eine neue, rekombinant hergestellte Substanz, die eine höhere Affinität zu Fribrin als rtPA zeigt. Die Dosierung erfolgt in aktuellen Studien mit 0,1 – 0,25 mg/kg [45, 47, 48].
Leider wird nur ein Bruchteil der Patienten mit embolischem Schlaganfall, einer kausalen Therapie zugeführt [59]. Dies kann mehrere Gründe haben:

- Der Patient oder die Familie erkennen die Symptome eines Schlaganfalls nicht.
- Der Patient lebt alleine und niemand beobachtet das Auftreten.
- Der Patient weigert sich ins Krankenhaus zu gehen.
- Es wird kein Krankenwagen gerufen.
- Der Notarzt oder die Rettungsstelle ordnet den Schlaganfall falsch ein und erkennt die Notfallsituation nicht.
- Es wird kein spezialisiertes Zentrum angesteuert.
- Es entsteht zusätzliche Verzögerung bei der Anmeldung zur Bildgebung, beim innerhäuslichen Transport und bei der Zeit, bis ein Neuroradiologe zur Verfügung steht.
- Verzögerung und Probleme gibt es auch beim Einverständniseinholen des Patienten zur Therapie.
- Außerdem kommt es vor, dass Ärzte, aus Angst vor Komorbiditäten oder antikoagulierenden Medikamenten, sich unsicher sind, ob eine sichere Therapie möglich ist.

All diese Gründe führen dazu, dass der Patient zu spät einer Lysetherapie zugeführt wird [27]. Das hat zur Folge, dass, je nach Studie, nur 0% - 22% der Patienten eine Therapie erhalten [49].
Sehr viele Studien haben sich mit den Vor- und Nachteilen der Thromoblysetherapie mit rtPA, Tenekteplase und Desmoteplase beschäftigt. Es gibt zwei wichtige Fragen, die es vor der Lyse zu beantworten gilt. Das ist einmal, bis zur welcher Zeit nach Eintreten der Symptome kann ich lysieren, so dass die Vorteile der Therapie gegenüber den Risiken überwiegen. Zum anderen gilt es zu beachten, bis zu welchem Infarktvolumen die Vorteile den möglichen Nachteilen überwiegen.

1.5.2 Risiken der Thrombolysetherapie

Leider ist die Thrombolyse mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Neben den klassischen Nebenwirkungen, wie der allergischen Reaktion, gilt es vor allem die stark erhöhte Blutungsneigung zu beachten. Diese führt speziell im geschädigten Gewebe, also genau in der Ischämie, zur Blutung [4]. In der Literatur wird dafür der Begriff der intrakraniellen Blutung (*intracranial hemorrhage,* ICH) verwendet. Diesen Begriff gilt es noch von der schweren oder symptomatischen intrakraniellen Blutung (*severe / symptomatic intracranial hermorrhage, SICH)* zu unterscheiden. Die ICH kann asymptomatisch verlaufen und wird gegebenenfalls nur in einer Kontrolluntersuchung entdeckt. Die SICH hingegen geht mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands einher und führt nicht selten zum Tod.

In der Literatur werden grundsätzlich zwei verschiedene Definitionen der ICH und der SICH benutzt. Das sind einmal die radiologisch sichtbaren Blutungen, und außerdem die klinische Verschlechterung. Singer et al. haben diese in einem Review zusammenzutragen [50]. Im angelsächsischen Raum wird einfach von der hämorrhagischen Transformation gesprochen. Das ist der Oberbegriff für neu aufgetretene Blutungen im Infarktgebiet. Im deutschsprachigen Raum spricht man von der hämorrhagischen Transformation, bei einer petechialen nicht raumfordernden Blutung innerhalb des Infarktes. Außerdem spricht man von der parenchymatösen Blutung, die im Gegensatz zur hämorrhagischen Transformation, raumfordernde Wirkung hat. Klinisch wird die SICH in den meisten Studien als ICH mit klinischer Verschlechterung des NIHSS-Werts, nach Lysetherapie, um vier oder mehr Punkte definiert.

Allgemeine Risiken, um eine SICH nach Thrombolyse zu entwickeln, sind ein hoher Ausgangs-NIHSS, ein hoher Blutzucker, Diabetes, Rauchen, Hypertension, hohes Alter, Leukoaraiose, erniedrigte Thrombozyten im Blut und ein niedriger Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Wert [51-53]. Die Autoren der NINDS-Studie hatten die ersten multizentrischen Daten zu diesem Thema [46]. Es wurde eine tPA-Therapie maximal drei Stunden nach Symptombeginn durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass ICHs bei Patienten, die Lyse erhalten haben, signifikant höher waren. Falls sich Symptome entwickelten, traten diese nach spätestens 24 Stunden ein und führten bei 6,4% der Patienten zum Tod. Die Symptome traten außerdem häufiger bei Patienten auf, die einen schlechten initialen NIHSS-Wert hatten. Die Sterblichkeit, als härtester Endpunkt, wurde von der tPA-Therapie jedoch nicht beeinflusst. Allerdings war der neurologische Status,

gemessen in NIHSS, *Bartels Index*, und *glasgow outcome scale,* bei Therapie nach drei Monaten signifikant besser. Bei einer Reevaluation nach zwölf Monaten konnte gezeigt werden, dass der neurologische Status mit einer Odds-Ratio von 1.6 -1.8 bei rtPA besser war [42]. Die Mortalität unterschied sich jedoch nicht. Die NNT, um eine klinischen Vorteil zu erlangen, betrug bei dieser Studie 10. In anderen Studien betrug die SICH-Rate bei der Lysegruppe 2.4% – 8.8%, und bei den Placebogruppe 0.2% - 3.4% [50]. In einem Zeitfenster von sechs Stunden nach Symptombeginn konnten Clark et al. keinen Vorteil mehr bei der rtPA-Gruppe gegenüber der Placebogruppe erkennen [54]. Es gab vermehrt Fälle von SICH, aber auch häufigere Komplettremisionen bei der rtPA-Gruppe. Singer et al. hatten bei der Therapie innerhalb von sechs Stunden 5.2% SICH [53]. Lees et al. hatten die Daten der Studien ECASS, ATLANTIS, NINDS und EPITHET aggregiert [55]. In dieser Veröffentlichung wurde systematisch die Zeit betrachtet, die nach Symptombeginn vergangen war, bis eine Thrombolysetherapie eingeleitet wurde. Es konnte gezeigt werden, dass in den ersten 90 Minuten die NNT bei 5 liegt. Innerhalb von 91 bis 180 Minuten liegt die NNT bei 9, und zwischen 181 und 270 Minuten bei 15. Außerdem stieg die Mortalität mit der Zeit an. Alles in allem konnte ein positiver Effekt der rtPA-Therapie innerhalb der ersten 4,5 Stunden festgestellt werden. Eine andere Metaanalyse konnte zeigen, dass bei Therapie innerhalb von 3 – 4,5 Stunden der klinische Verlauf der Patienten mit einer Odds-Ratio von 1.31 besser ist, als ohne [56]. Die ECASS-III-Studie konnte dieses Zeitfenster bestätigen [57]. Die Mortalität ist nach 90 Tagen war die gleiche. In den ESO-Leitlinien seit 2008 ist die empfohlene Zeit, die nach Symptom-beginn verstreichen darf, um eine Thrombolysetherapie einzuleiten, von 3 Stunden auf 4,5 Stunden angehoben worden [27]. Es kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Zeitfenster mehr Patienten von der Therapie profitieren, als dass sie Schaden davon tragen. Es muss aber auch erwähnt werden, dass einige Studien keinen Vorteil in einer frühen Thrombolysetherapie feststellen konnten [53].

Bei der Therapie mit Desmoteplase konnte in den Studien DEDAS und DIAS gezeigt werden, dass bei der Therapie zwischen drei und neun Stunden nach Symptombeginn sowohl mehr SICHs als auch ICHs vorhanden waren, als bei der Placebogruppe [58, 59]. Weitere Ergebnisse der DIAS-Studie waren, dass die Mortalität bei Therapie in diesem Zeitfenster erhöht ist. Es gab jedoch auch eine erhöhte Rate an Reperfusionen und damit verbunden auch bessere klinische Parameter der Patienten. Unter 6 Stunden war die Reperfusionsrate in dieser Studie nochmals besser als über 6 Stunden, hingegen war die

Blutungsrate im Gegensatz zu rtPA nicht Zeitabhängig. Die kürzlich abgeschlossene DIAS 3-Studie erbrachte ein neutrales Ergebnis und führte zum Abbruch von DIAS 4 [60].

1.5.3 Das Infarktvolumen als Einflussfaktor auf das klinische Outcome

Neben der Zeit bis zur Lysetherapie, ist das initiale Infarktvolumen von großer prognostischer Bedeutung und entscheidender Faktor zur Therapieentscheidung. Das Volumen des Infarkts wird in der Literatur in Milliliter (ml), in Kubikzentimeter (cm^3) oder in Anteilen des MCA-Versorgungsvolumens angegeben. Das MCA-Versorgungsvolumen wird in vielen Arbeiten mit Verweis auf van der Zwans Studie pauschal mit 300 ml beziffert [15]. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass das Infarktvolumen je nach Untersuchungszeitpunkt sowohl bei den DWI-Aufnahmen, als auch bei Aufnahmen in anderen Modalitäten, Schwankungen in der Größenausdehnung unterliegt [18].
Das Infarktvolumen korreliert außerdem schwach mit dem NIHSS-Wert [43]. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein Infarktwachstum die Klinik signifikant verschlechtert, wo hingegen ein Stillstand des Volumens, oder eine Volumenabnahmen, die Klinik signifikant verbessert [61, 62]. Es stellt sich nun die Frage, welchen prognostischen Wert das Infarktvolumen der initialen Bildgebung vor Lysetherapie, für das klinische Bild nach Lyse und auf die Mortalität des Patienten hat.
Es konnte bewiesen werden, dass das Größenausmaß der Perfusions- und Diffusionsstörung das Auftreten von SICH signifikant beeinflusst [51-53, 58, 63, 64]. Wobei die mittels DWI-MRT nachgewiesene Diffusionsstörung der stärkste Prädiktor ist [51]. Diese Studie zeigt zusätzlich, dass das Auftreten von SICHs mit jeder 10 ml Zunahme des DWI-Volumens, um einen Odds von 1.42 steigt. Patienten mit sehr ausgeprägten SICHs hatten typischerweise DWI-Volumina von über 90 ml. In der DEFUSE-Studie wird der optimale Grenzwert bei 70 ml gesehen, um ein gutes klinisches Ergebnis zu bekommen [61]. Auch in der DEFUSE-2-Studie wurde mit dem Cut-off-Value von 70 ml gearbeitet [65]. Yoo et al. konnten dies in einer zusammen-fassenden Arbeit bestätigen [66]. Viele Studien verwenden jedoch einfach 1/3 des Mediaterritoriums als Grenzwert [58]. Dies ist auch die klinische Praxis in vielen Zentren. Singer et al. konnten bei Patienten mit Volumina über 100 ml ein Risiko mit einer Odds-Ratio von 5,8 gegenüber Patienten mit Volumina unter 100 ml, für das Auftreten von SICH feststellen [53]. Das Paradigma, dass bei hohen initialen Volumina die negativen Therapiefolgen die positiven übersteigen, kommt ursprünglich von CT-Studien. Dort konnte gezeigt werden,

dass große Infarkte im MCA-Territorium mit häufigen Hirnödemen und einer hohen Mortalität verbunden sind [36]. Zusätzlich entstehen gehäuft SICHs.
Umgekehrt hat aber auch die Lysetherapie einen Einfluss auf das Volumen. Bei früher Rekanalisation findet man ein geringeres Wachstum der Ischämie in der DWI-Aufnahme [66]. Dies kann als Ausdruck einer gelungenen Therapie verstanden werden. Eine Arbeit konnte zeigen, dass das Volumen bei allen Patienten in der DWI im Durchschnitt um ca. 50% nach 5.5 Stunden wächst [18]. Außerdem zeigte sich, dass aus vielen kleinen einzelnen Läsionen oft eine große wird. Eine andere Studie zeigt Ähnliches: Eine Abnahme des Volumens, oder eine totale Remission zwei Stunden nach Therapie, trat bei 35% der Patienten im 3 Stunden Fenster auf und bei 5% der Patienten die nach 3 Stunden behandelt wurden [39]. Eine Volumenzunahme fand sich bei 60% der Patienten.

1.6 Andere Therapiemöglichkeiten des ischämisch embolischen Schlaganfalls

1.6.1 Thrombektomie

Auch die Therapie mittels Thrombektomie, einem mechanischen Verfahren, ist abhängig von vorausgehender bildgebender Diagnostik. Der Katheter wird durch einen arteriellen Zugang bis in das verschlossene Gefäß vorgeschoben. Der Thrombus wird dann mittels Stent, Ballon oder durch Aspiration entfernt. Die Autoren, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben, sehen die Methode als Ausweichmöglichkeit für Patienten, für die eine tPA-Therapie nicht in Frage kommt. Die MERCI-Studie hatte allerdings bei einer Rekanalisationsrate von 48% eine Komplikationsrate von 13% [67]. Die angegebenen Komplikationen waren Dissektionen, ICHs und Messenterialinfarkte. Die Mortalität, bezogen auf alle Patienten, betrug 44%; das Zeitfenster nach Symptombeginn acht Stunden. In der aktuell veröffentlichten MRClean Studie konnte erstmals die Wirksamkeit der Thrombektomie gezeigt werden. Die Studie zeigte anhand von 500 Patienten einen absoluten Vorteil von 13,5% für ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0-2). Die Rate der Schwerstbetroffenen und verstorbenen Patienten war im Therapiearm deutlich geringer (49% versus 64%) [68].

1.6.2 Hemicraniektomie

Bei sehr schweren Verläufen, mit der Gefahr eines globalen Hirnödems, muss gegebenenfalls eine Hemicraniektomie durchgeführt werden. Dieses Verfahren dient zur

Dekompression der Schwellung infolge eines Hirnödems. Da ca. 10% der ischämischen Territorialinfarkte maligne werden, und davon 80% ein Hirnödem entwickeln, ist es von höchster Bedeutung, diese Patienten so früh und so treffsicher wie möglich zu identifizieren. Es konnte belegt werden, dass bei Patienten, die hemicraniektomiert wurden, sowohl die Mortalität in den Tagen nach Infarkt niedriger war, als auch die Einjahresüberlebensrate besser war [19, 23]. Die von der ESO festgelegten Kriterien für dieses Verfahren sind ein NIHSS-Wert über 15 und ein Infarktvolumen in der DWI von über 145 ml, oder im CT von mehr als 50% des Mediaterritoriums [24, 27]. Außerdem sollte der Symptombeginn zum Zeitpunkt der OP nicht länger als 48 Stunden zurück liegen.

1.7 Die Stroke Unit

Ein weiterer Ansatz, die Überlebenschancen der Patienten zu verbessern, ist die Stroke Unit. Eine Stroke Unit ist ein räumlich abgeschlossener Bereich, der ausschließlich für die Diagnostik und Behandlung von Schlaganfällen vorgesehen ist. Das Ziel ist, den Patienten eine möglichst gute Infrastruktur bereitzustellen, die durch kurze Wege, fachliche Expertise und guter Ausstattung hervorsticht. Um dies zu gewährleisten, gibt es in Deutschland einen Katalog an Kriterien, der erfüllt sein müssen, um sich Stroke Unit nennen zu dürfen. Dazu gehören, um nur einige zu nennen:
Die lückenlose Erfassung sämtlicher Schlaganfälle, eine Mindestzahl an Thrombolysen, regelmäßige Fortbildungen, räumliche Organisation und Nähe, Mindestzahl an Bettenkapazitäten, Verfügbarkeit an 365 Tagen zu 24 Stunden, eine Mindestzahl an Patienten, neurologische und neuroradiologische Fachärzte vor Ort, intensivmedizinische Versorgungsmöglichkeiten, Verfügbarkeit eines CT, überregionale Verfügbarkeit eines MRT und Möglichkeiten zur Frührehabilitation [69].
Es konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung in einer Stroke Unit ein signifikanter Vorteil für den Patienten entsteht [27]. Die Daten zeigen, dass die absolute Mortalität um 3% abnimmt. Die Anzahl der Patienten, die von langfristigen Maßnahmen abhängig sind, sinkt um 5%, und die Anzahl der Patienten, die in Pflegeeinrichtungen untergebracht werden müssen, sinkt um 2%.

1.8 Die Infarktgrößenbestimmung

1.8.1 Problematik

Jede zeitliche Verzögerung bis zur Diagnose, und gegebenenfalls bis zur Thrombolyse, muss vermieden werden. Die Volumenabschätzung soll zügig und reproduzierbar erfolgen. Erprobt werden vereinfachte, jedoch möglichst objektive Verfahren, um das Volumen methodisch abschätzen zu können. Diese Methodik sollte aber eine hohe Genauigkeit haben. Leider stehen sich folgende zwei Faktoren im Weg: Will man relevant Zeit sparen, kann man das Volumen nur abschätzen. Der Zeitaufwand besteht lediglich darin, die Aufnahmen zu betrachten. Eine Schätzung ist aber anfällig für Fehler. Es ist anzunehmen, dass abhängig von der Erfahrung, der Motivation und Stimmung des Untersuchers, die Inter- und Intrarater übereinstimmung schlecht aus-fallen. Wie oben beschrieben wurde, gibt es Daten für einen genauen Trennpunkt für die Infarktgröße, unter welchem man eine Lysetherapie durchführen soll. Leider kommt dies im klinischen Alltag nicht zu tragen, da die Volumenbestimmung nicht genau genug erfolgt. Außerdem stellt eine Schätzung die Qualitätssicherung und Dokumentation der medizinischen Einrichtung vor eine schwere Aufgabe. Es gilt festzuhalten, dass die Anwendung dieser Methode für jede Klinik, die von sich behauptet, sie würde „*evidence based medicine*“ betreiben, nicht zufriedenstellend sein kann.

Auf der anderen Seite gibt es die Möglichkeit, anhand einer Bearbeitung jedes einzelnen Bildes, das Volumen auf den Milliliter genau zu bestimmen. Dieses Verfahren nennt man Volumetrie. Es ist jedoch sehr zeitaufwendig. Eine erfahrene Person braucht je nach Infarktgröße und Komplexität des ischämischen Bilds 5 bis 20 Minuten. Es ist ausgeschlossen, dass Untersucher und Patient in dieser Notsituation die Zeit dafür haben. Das Verfahren wird also nur im wissenschaftlichen Rahmen angewandt, gilt aber als der Goldstandart. Eine Studie konnte aber zeigen, dass auch bei dieser Methode der Volumenabschätzung starke Schwankungen zu erkennen sind [70]. Der besondere Grund dafür ist, dass bei den erstellten DWI/ADC-Maps Graustufen als „noch normal“ oder „schon Infarkt“ definiert werden müssen. Je nach gewählter Fen-sterung und Erfahrung des Untersuchers können dann andere Wert für das Volumen ermittelt werden.

Das korrekte Volumen zu bestimmen, ist jedoch nicht nur für die Frage nach der Lysetherapie von Bedeutung. Eine wichtige Rolle spielt für den Patienten und die Ange-hörigen die Abschätzung der Prognose, wie auch das Risiko für Blutungen und Ödembildung. Zudem kann das Volumen als Ein- und Ausschlusskriterium für wissenschaftliche Studien von Relevanz sein.

1.8.2 Möglichkeiten der vereinfachten Infarktgrößenbestimmung

1.8.2.1 Scores

Um das Ausmaß des zerebralen Infarktes zu bestimmen, gibt es Versuche ein Verfahren einzuführen, dass schnell in der Anwendung ist, aber dennoch objektive Er-gebnisse zulässt.

Ein Versuch, dieses zu erreichen, ist die Verwendung einen Score. Der ASPECTS (Alberta Stroke Programm Early CT Score) ist ein Bewertungsscore, der ursprünglich für die Schlaganfalldiagnostik mittels CT entwickelt wurde [71]. Bei diesem Score wird die Grau-Weiss-Differenzierbarkeit im Mediaterritorium bewertet und es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Wobei 10 ein gutes Ergebnis und 0 ein schlechtes Ergebnis für den Patienten ist. Bei 10 Punkten hat der Patient keine Zeichen eines Infarktes. Es gibt jeweils einen Punkt Abzug für eine parenchymatöse Hypodensität in verschiedenen anatomischen Hirnregionen. 6 Punkte für den Kortex: M1-M6, und jeweils ein Punkt für die Inselrinde, den Nukleus Caudatus, den Nukleus Lentiformis und die Kapsula Interna. Bei 0 Punkten hat der Patient einen nahezu vollständigen Infarkt des Mediastromgebietes einer Großhirnhemisphäre. In einer Arbeit von Barber et al. hatten die 154 eingeschlossenen Patienten einen durchschnittlichen ASPECT-Score von 8 Punkten [71]. Der ASPECTS korreliert gut mit dem NIHSSS bei der klinischen Erstuntersuchung. Die Vorhersagekraft des Scores für die klinische Entwicklung nach Thrombolysetherapie wurde validiert. Außerdem konnte der Score als guter Prediktor für das klinische Bild überzeugen: Für einen Score von 7 konnte eine gute Trennschärfe für Mortalität und langfristige Morbidität, festgestellt werden. Außerdem hat der Autor den Score mit der „1/3-Regel“ verglichen. Die Sensitivität / Spezifität/ Odds-Ratio von ASPECTS für das funktionelle klinische Bild war 0,78 / 0,96 / 82 und somit besser als bei der „1/3-Regel“ mit 0,73 / 0,91 / 25 Für die Vorhersage von SICHs waren der Score und die „1/3-Regel“ gleich gut. In einer anderen Arbeit wurde daraufhin versucht, zu zeigen, dass der Score auch auf die MRT-DWI-Bildgebung anwendbar ist [50]. Wie zu erwarten war, konnte bewiesen werden, dass ein niedriger APECTS mit einer erhöhten SICH-Rate einhergeht. Außerdem korrelierte das Volumen der DWI-Läsion signifikant mit dem Score. Eine positive Eigenschaft ist die moderate Interratervariabilität bei der Verwendung des Scores. Bei der Abwägung zwischen der ASPECTS-Methode und der Verwendung des Volumens mit dem Cut-off-Value von 100 ml konnte der Score eine bessere Sensitivität

aufweisen, die Volumetrie jedoch eine bessere Spezifität. Bei der ROC AUC (*Receiver Operating Characteristic Area under the Curve*) schnitten beide Methoden gleich gut ab. Lin et al. untersuchten, ob der ASPECT-Score eine gute Methode sei, um große Infarkte mit einem Volumen von über 100 ml zu detektieren [72]. Bei einer durchschnittlichen Infarktgröße von 32,3 ml waren in ihrer Studie 14,7% der Infarkte größer als 100 ml. Die ROC AUC hatte für den ASPECT-Score, als Detektor für die Unterscheidung von großen und kleinen Infarkten, den Wert 0.976. Der dazu-gehörige Trennpunkt lag bei einem Score von kleiner oder gleich 3. Aktuellere Arbeiten gehen jedoch von einem Trennpunkt von 6 aus [73, 74]. Dort konnte eine Sensitivität / Spezifität / PPW (Positiv Prädiktiver Wert) / NPW (Negativ Prädiktiver Wert) von 0,94 / 0,88 / 0,35 / 0,95 erreicht werden.

1.8.2.2 Software

Ein anderer Ansatz, um möglichst schnell eine Aussage über das Volumen treffen zu können, funktioniert über den Einsatz von spezieller Software. Landsberg et al. hatten dies mit der Software RAPID probiert [70]. RAPID generiert aus den PWI- und DWI-Bildern automatisch eine PWI- und DWI-Map. Danach markiert das Programm den Infarkt als *Region of Interest* (ROI) und bestimmt dann anhand dieser das Volumen. Der Prozess dauert nach Angaben der Autoren etwa zehn Minuten. Im Anschluss daran musste jedoch eine Person die Bilder begutachten, um falsche Markierungen und mar-kierte Artefakte manuell zu entfernen. Um ihre Methode zu validieren, haben sie die Daten der DEFUSE- und EPITHET-Studie verwendet. Eine externe Validierung hat die Arbeitsgruppe, mit Hinweis auf die Vorbereitungsarbeiten eines anderen Projektes, verweigert [75]. Die Volumina in der DWI-Bildgebung korrelierten mit den originalen $R^2 = 0,87$ bzw. $R^2 = 0,84$. Außerdem waren die ermittelten Volumina um durchschnittlich 22% bzw. 39% kleiner als im Original. Die ermittelten Volumina wurden danach auf Mismatch getestet. Es zeigte sich, dass bei Mismatch und Reperfusion ein gutes kli-nisches Bild nach Reperfusionstherapie erreicht werden konnte. Die Unterscheidung zwischen Mismatch und nicht vorhandenem Mismatch ließ allerdings keine Aussage über das klinische Bild zu.

1.8.2.3 Geometrische Körper

Bei anderen Organen, wie zum Beispiel bei der Milz, wird das Volumen durch die Gleichung $V = \frac{A * B * C}{2}$

abgeschätzt. Wobei V das Volumen und a, b, c die jeweils maximalen Durchmesser des Organs in der sagittalen, transversalen, und frontalen Ebene ist. Die Autoren benutzen dafür den Ausdruck: *ABC/2-Methode*.

Das gleiche Verfahren wurde auch auf den ischämischen Hirninfarkt angewandt. Pedraza et. al haben in einer Arbeit dieses Verfahren auf die Genauigkeit und klinischen Anwendbarkeit getestet [76]; benutzt haben sie dazu die MRT-DWI-Bildgebung. Verglichen wurde die Methode mit der als Goldstandart geltenden manuellen Volumetrie. Das mediane Volumen für die ABC/2-Methode betrug 19,34 ml, das mediane planimetrisch ermittelte Volumen hingegen nur 9,93 ml. Die ABC/2-Methode überschätzte das Volumen mit einem Median von 7,33 ml, was einer Volumenzunahme von 162,56% entspricht. Es stellte sich heraus, dass die Korrelation der zwei Methoden mit einem Wert von 0,86 gut ist. Darüber hinaus ließ Pedraza die ABC/2-Methode von drei verschiedenen Personen durchführen. Es zeigte sich dabei eine sehr gute Interraterübereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizient von 0,992. Letztendlich konnten die Autoren jedoch keine Empfehlung für das Verfahren aus-sprechen. Der Grund dafür ist der zu große Fehler, den man durch die ABC/2-Methode erhält. Wegen der Relevanz des Volumens für das weitere therapeutische Vorgehen, könne eine so starke Abweichung nicht toleriert werden.

Es existiert eine für diese Fragestellung bedeutende Arbeit von Sims et al. [77]. In dieser Studie wurde das Volumen mit verschiedenen geometrischen Körpern abgeschätzt und dieses dann anhand des echten, planimetrisch ermittelten Volumens evaluiert. Die Daten wurden anhand der DWI erhoben. Die verwendeten geometrischen Körper waren das Ellipsoid, die Kugel, der Zylinder und der Doppelkegel. Zur Berechnung der verwendeten Radien wurden die jeweiligen halben Durchmessern der sagittalen, transversalen und frontalen Achse des Infarktgebiets verwendet. Am exaktesten die Wirklichkeit abbildend war das Ellipsoid (vereinfacht mit der Formel ABC/2, wenn $\pi = 3$ angenommen wird) mit $R^2 = 0{,}91$. An zweiter Stelle stand der Doppelkegel mit $R^2 = 0{,}84$. Die Kugel und der Zylinder schnitten mit $R^2 = 0{,}33$ bzw. $R^2 = 0{,}34$ eher schlecht ab. Bei der Intra- und Interraterreliabilität konnte das Ellipsoid mit den Werten $R = 0{,}992$ bzw. $R = 0{,}965$ überzeugen. Die Streuung wurde anhand eines Bland-Altman-Diagramms untersucht.

Der Mittelwert der Differenz der Logarithmen von echtem und geometrisch abgeschätztem Volumen betrug lediglich 0.042. Tatsächlich hatten die Autoren die Unterschiede von echtem Volumen und ermitteltem Volumen als Steigung angegeben. Er trug dabei das planimetrisch ermittelte Volumen gegen das jeweilige geometrisch ermittelte Volumen auf. Je näher die Steigung an der 1 lag, desto besser beschreibt die geometrische Form das echte Volumen. Mit einer Steigung von 1,16 schnitt auch hier das Ellipsoid am besten ab. Wenn man diese zwei Studien vergleicht, zeigt sich jedoch eine deutliche Diskrepanz der Ergebnisse. Bei Pedraza et al. werden die Volumina durch ABC/2 deutlich zu hoch eingeordnet, bei Sims et al. werden die Volumina durch ABC/2 nur gering zu hoch eingeordnet.

1.9 Fragestellung

Der Schlaganfall ist aufgrund seiner Häufigkeit und einschneidenden Wirkung für die Patienten, deren Angehörigen und die Gesellschaft ein medizinisches Krankheitsbild von hoher Brisanz. Ziel dieser Arbeit ist es, ein Werkzeug zu entwickeln und zu vali-dieren, das eine zügige und robuste Infarktgrößenbestimmung im MRT ermöglicht und somit zu einer verbesserten Therapieentscheidung führen kann.
Das Volumen wird heutzutage in der klinischen Praxis ohne etablierte Kriterien und in Abhängigkeit vom medizinischen Bildungsstand des behandelnden Arztes abgeschätzt. Es wurden einige Versuche unternommen diesen Zustand zu ändern. Es hat sich aus praktikablen Gründen davon jedoch keiner durchsetzen können.

In dieser Arbeit testen wir, ob anhand eines einzelnen Bildes in der DWI, zwei orthogonalen Durchmessern (od-Wert) und einem daraus resultierenden Trennwert eine Therapieentscheidung getroffen werden kann. Wichtig hierfür ist die oben genannte Regel, dass man bei Infarktvolumina größer oder gleich 100 ml beziehungsweise 70 ml keine Rekanalisationstherapie durchführt. Eine Hypothese ist, dass es für diese zwei Volumina jeweils einen Wert für *od* gibt, der eine sichere Unterscheidung zwischen den Grenzwerten erlaubt.
Eine weitere Hypothese ist, dass anhand dieses *od*-Wertes eine Aussage über das tatsächliche Infarktvolumen getroffen werden kann. Zuletzt ist eine Hypothese dieser Arbeit, dass der *od*-Wert dem Schätzen oder der Berechnung durch ABC/2 überlegen ist.

Kriterien, an welchen sich diese Methode messen muss, sind:

- Zeitaufwand
- klinische Anwendbarkeit
- Validität
- Robustheit im Vergleich zu aktuell verwendete Methode

2 Methodik

2.1 Patientenselektion

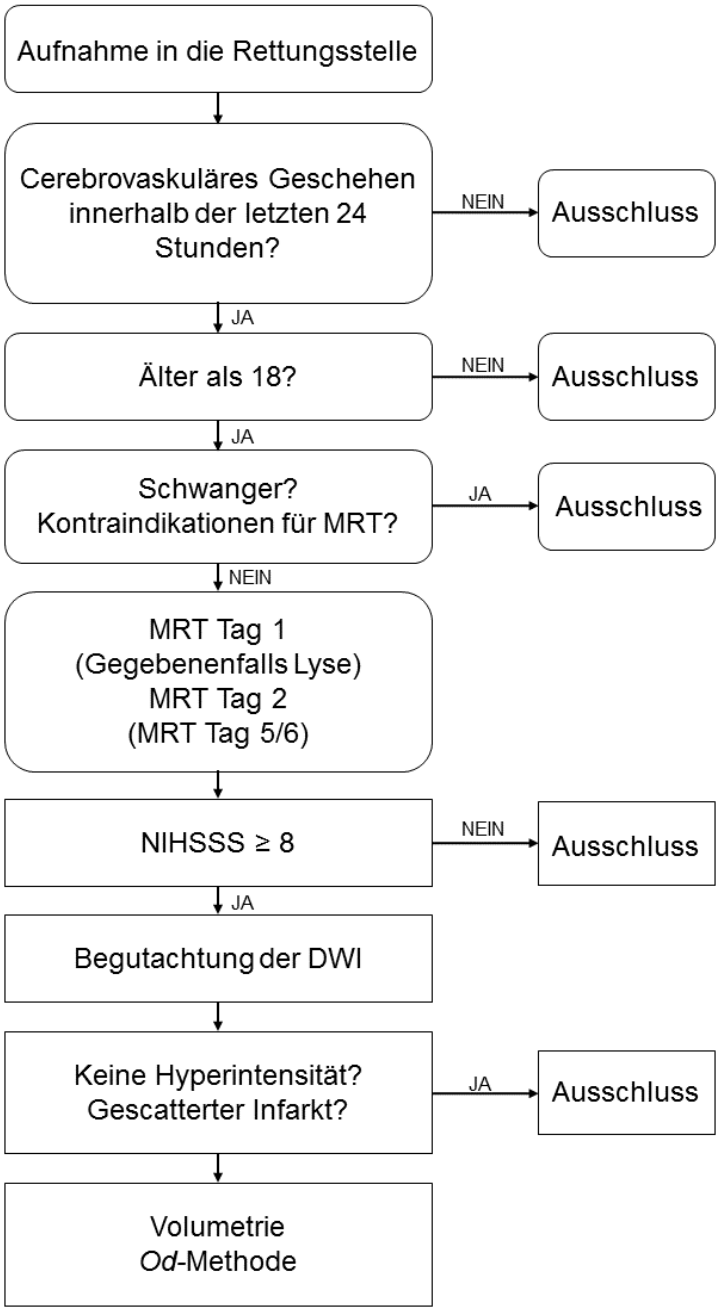
Die Patientenselektion erfolgte auf Basis der 1000Plus – Studie (clinicaltrials.org NCT00715533) [76]. In dieser prospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome eines akuten zerebralen Geschehens in der Rettungsstelle des Campus Benjamin Franklin Krankenhaus in Berlin (CBF) einfanden. Die Patientenakquisition startete am 01.09.2008 und die letzten in dieser Arbeit ausgewerteten Daten stammen vom 22.11.2011. Zum Einschluss mussten die Patientenälter als 18 Jahre sein. Zum Ausschluss führten Schwangerschaft oder die allgemeinen Kontraindikationen zur MRT-Untersuchung.

Da im Schlaganfallzentrum der Charité am CBF ein MRT routinegemäß bei Verdacht auf Schlaganfall durchgeführt wird, wurden die Patienten auch ohne ausdrückliche Einwilligung untersucht. Wenn sie jedoch nicht ausdrücklich einer Teilnahme an der Studie zustimmten, wurden die Daten nicht weiterführend analysiert. Dies führte zu einer Verzerrung der Datenlage in Richtung weniger schwerer Schlaganfälle (Selektion-Bias).

Es wurde nach der MRT-Untersuchung des ersten Tages zusätzlich ein weiteres MRT am zweiten Tag und am fünften bis siebten Tag durchgeführt. In der hier vorliegenden Substudie wurde der erste und der zweite Tag betrachtet.

Um die vielen sehr kleinen Infarktvolumina aus den zu analysierenden Bilddaten herauszufiltern, wurden bei dieser Arbeit nur Patienten eingeschlossen die bei der initialen klinischen Untersuchung einen NIHSS Score von 8 oder größer hatten. Kein Ausschlusskriterium war, wenn der Patient ausschließlich an Tag 1 oder an Tag 2 Aufnahmen bekommen hat, da der longitudinale Verlauf für die Untersuchung von geometrischen Körpern keine Rolle spielt.

Waren alle gelisteten Kriterien erfüllt, wurden die DWI-Bilder der jeweiligen Patienten ausgewertet. Wenn auf diesen Bildern keine Hyperintensität zu sehen war, wurden die Daten dieser Patienten ausgeschlossen. Zum Ausschluss führte auch der Nachweis eines gescatterten Infarktes. Der Ablauf findet sich visualisiert im Flussdiagramm 1.



Flussdiagramm 1 *Rund umrandet: 1000Plus; Eckig umrandet: weitere Analysen*

2.2 Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte in dem am CBF befindlichen, ausschließlich für klinische Forschungszwecke verwendeten 3-Tesla-MRT (Tim-Trio; Siemens AG, Erlangen, Germany). Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete T2*-gewichtete Aufnahmen, die DWI, time of flight MR-Angiographie (TOF MRA), FLAIR und PI.

Die in dieser Arbeit verwendeten DWI-Aufnahmen hatten folgende Spezifikation: (TR: 7600 ms, TE: 20 ms, b-Werte: 0; 1000, Averages: 2, FOV: 230 mm, Matrix: 192 x 192,

Schichtdicke: 2,5 mm, Schichtabstand: 0,0 mm, Bilderanzahl: 50, Aufnahmedauer 2 min 11 sec)

2.3 Volumetrie

In einem ersten Schritt wurden die DWI-Bilder vom DICOM-Format in das „Neuro-imaging Informatics Technology Initiative 1.1“ (NifTI 1.1) - Format mit dem dcm2nii DICOM to NifTI-converter für Windows (Chris Rorden‘s, USA) umgewandelt.
Die Volumetrie wurde mit MRicro 1.40 (Chris Rorden's, USA) durchgeführt. Dafür wurden die Hyperintensen ROIs durch den Autor auf allen Schichten markiert. Die Markierung wurde von einer radiologischen Fachärztin (Dr. med. Kersten Villringer) supervidiert. Jeder Voxel hat eine definierte Kantenlänge *x* und *y*. Diese wurde mit der Schichtdicke *z* multipliziert, um auf die Voxelgröße zu schließen. Durch die Multipli-kation von Voxelgröße und Anzahl markierter Bildpunkte, erhält man das Volumen in cm^3 oder ml.

2.4 Die *od*-Methode

Für die Anwendung der *od*-Methode wird ein einfacher DICOM-Viewer benötigt, mit dem es möglich ist, Durchmesser zu messen. In dieser Arbeit wurde die eFilm Workstation 3.1 (Merge Healthcare, Chicago, IL, USA) verwendet. Folgendes schritt-weises Vorgehen wurde angewandt und kann beispielhaft an Bild 1 – 3 nachvollzogen werden.

1. Betrachten aller Schnittbilder in der DWI.
2. Suche nach dem Schnittbild mit dem größten Längsdurchmesser des Infarktes. Dieser Durchmesser wird als *a* definiert. Die verwendete Einheit ist Zentimeter.
3. Auf dem in Schritt 2 verwendeten Schnittbild, wird der längste, 90° zu *a* liegende Durchmesser gesucht. Dieser Durchmesser wird als *b* definiert. Die verwendete Einheit ist Zentimeter.
4. Durch Multiplikation von *a* und *b* erhält man den *od*-Wert. Seine Einheit ist cm^2. Da dieser Wert allerdings keine echt existierende Fläche des Infarktes darstellt, sondern als Trennwert gelten soll, wird er im Folgenden als einheitslose Größe verwendet.

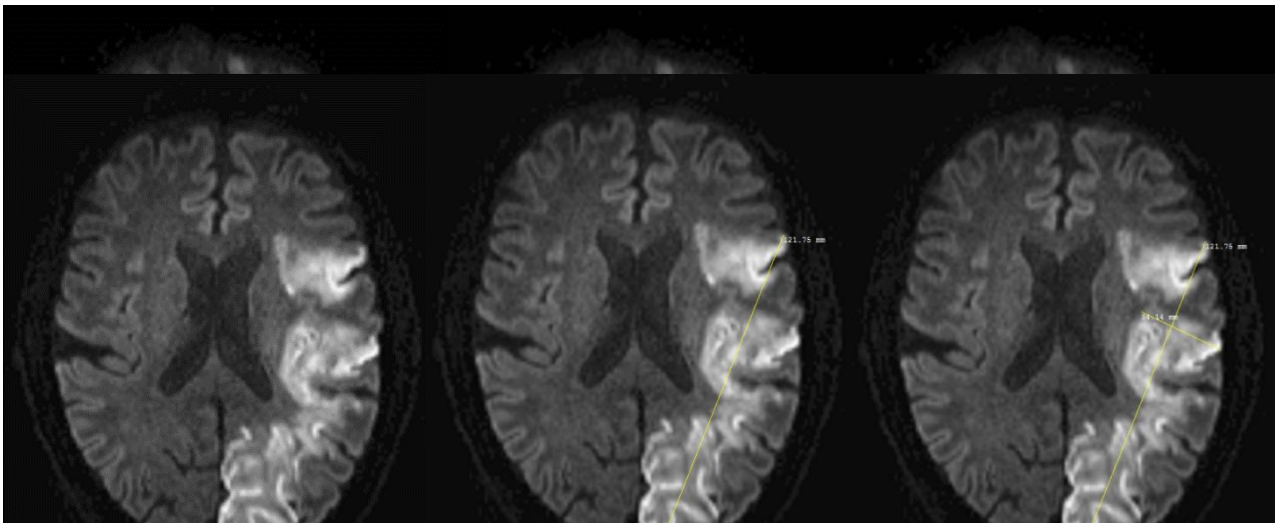


Bild 1 *a: 5,22 cm; b: 4,13 cm; od-Wert: 21,56; Volumen: 75 ml*

Bild 2 *a: 12,18 cm; b: 3,41 cm; od-Wert: 41,53; Volumen: 95 ml [78]*

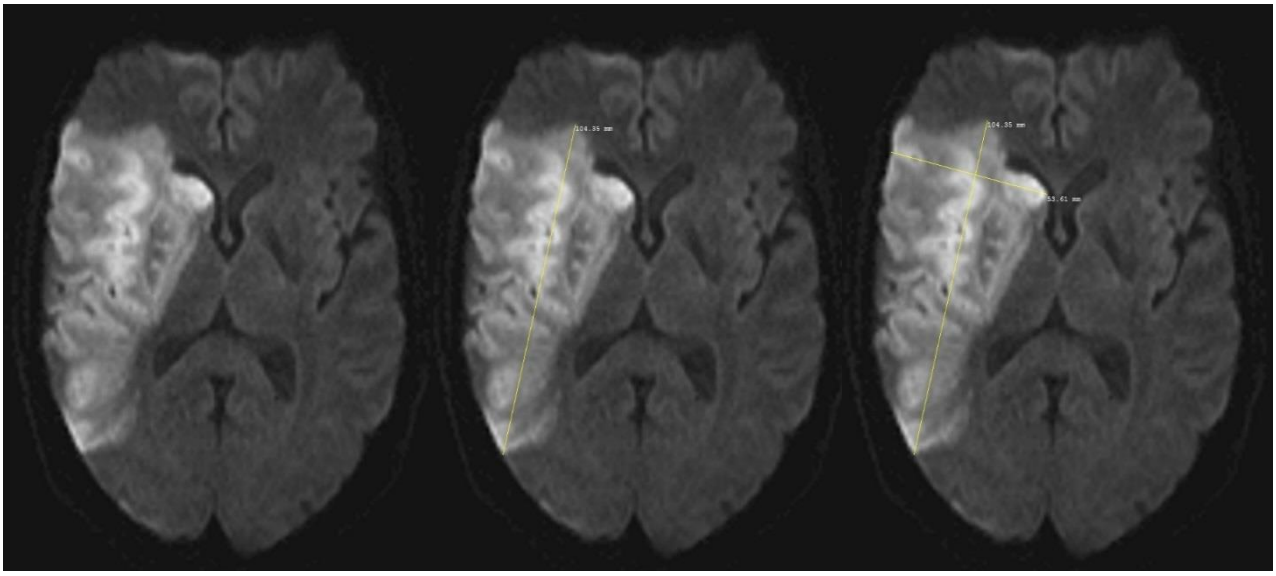


Bild 3 *a: 10,44 cm; b: 5,36 cm; od-Wert: 55,96; Volumen: 116 ml*

2.5 Bestimmung des Cut-off-Value

Die Haupthypothese der Arbeit ist, dass man mittels eines Grenzwerts für die Messung *a x b (od)* eine für die Therapie bedeutsame Aussage über das tatsächliche Volumen treffen kann. Wie in der Einleitung erwähnt, wird von einigen Autoren die Infarktgröße von 70 ml und von anderen die Infarktgröße von 100 ml als das jeweilige Volumen gewählt, ab dem das Risiko einer Thrombolysetherapie den Vorteilen für den Patienten überwiegt. Daher wurden für diese 2 Volumina der Cut-off-Value, bezogen auf die jeweiligen Untersuchungstage nach Insult, berechnet. Dies geschah mit Hilfe von ROC-Kurven. Die Ergebnisse einer ROC-Kurve sind die Sensitivität und 1 - Spezifität.

2.6 Testung der Methodik

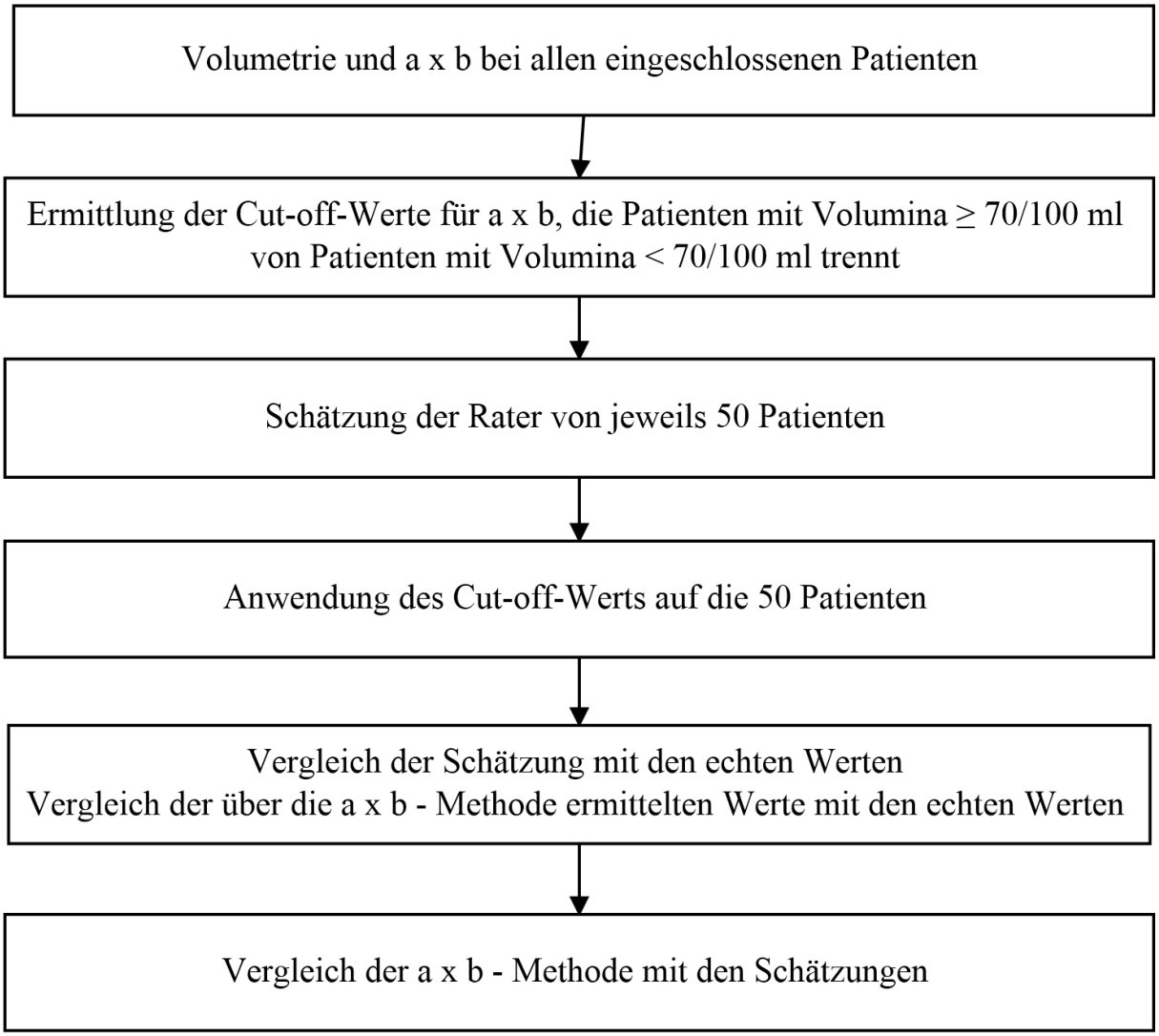
Zur Validierung der *od*-Methode wurde getestet, ob eine Überlegenheit gegenüber der aktuell im klinischen Alltag etablierten Methode, der Schätzung, besteht. Dazu wurden aus der Erhebungsgruppe 50 Patienten zufällig mit der Randomisierungsoption durch Wolfram-Alpha (100 Trade Center Drive Champaign, IL 61820, USA) ausgewählt; 25 Patienten von Tag 1 und 25 Patienten von Tag 2. Es wurden genau 50 Volumina benutzt, weil davon auszugehen war, dass sich somit die Arbeitsmehrbelastung für die Rater in Grenzen hielt, und trotzdem ein ausreichendes Signifikanzniveau erreicht werden konnte. Um der nicht linear verlaufenden Verteilung der Häufigkeit der Volumina entgegenzuwirken, wurden jeweils 5 Patienten aus der Gruppe über 100 ml, 5 Patienten aus der Gruppe von 60 ml – 100 ml, 5 Patienten aus der Gruppe von 40 ml – 60 ml, 5 aus der Gruppe von 20 ml – 40 ml und 5 Patienten aus der Gruppe von 0 ml bis 20 ml ausgewählt. Der Grund für diese Entscheidung war, dass die Volumina um 100 ml und um 70 ml die entscheidenden Volumina für die Lysetherapie, und somit auch für diese Arbeit, sind. Danach wurden diese Untersuchungen wieder in eine ungeordnete Reihenfolge gebracht, und die dazugehörigen DWI-Aufnahmen auf eine DVD gespielt.
Diese 50 DWI-Aufnahmen wurden dann von zwei Auswertern (Assistenzärzte mit mindestens einem Jahr Schlaganfall-MRT-Erfahrung: Rami Ganeshan und Benjamin Hotter) begutachtet. Beide Rater sind Assistenzärzte an der Charité, die im klinischen Alltag mit der Situation der Volumenabschätzung für eine mögliche Lysetherapie konfrontiert sind. Die Vorgabe war, dass die Rater die Schätzung des Volumens unter dem gleichen Zeitdruck durchführen, wie in der realen klinischen Situation mit fraglicher Lysetherapie wäre.

Der Anweisungstext war folgender:

„Ich bitte Sie, die MRI-DWI Sequenzen mit einem Dicom-Viewer zu betrachten und die Volumina der Infarkte abzuschätzen. Gehen Sie dabei bitte so vor, wie Sie es auch unter Zeitdruck bei einem akuten Infarkt vor Lysegabe tun würden. Tun Sie dabei bitte so, als wären alle anderen Kriterien für die Lyse mit rtPA erfüllt. Es gibt jeweils 25 Patienten vom Tag des Infarktes und vom Folgetag.

Beim Folgetag ist die Lyse zwar nicht mehr relevant, gehen Sie aber trotzdem so vor, als ob Zeitdruck bestehe. Die Patienten wurden als Stichprobe zufällig von meinen Daten ausgewählt. Die Größenverteilung entspricht dabei nicht der Realität.“

Anschließend wurde verglichen, ob die ermittelten Cut-off-Werte für die *od*-Methode eine bessere Aussage über das tatsächliche Volumen wiedergeben, als die Schätzung der Rater. Der Ablauf ist im Flussdiagramm 2 noch einmal veranschaulicht. Auf Grund der relativ geringen Anzahl von jeweils nur 25 Patienten wurde darauf verzichtet, die einzelnen Tage getrennt zu betrachten. Es wurden also alle 50 Patienten zusammen ausgewertet. Als Cut-off-Value diente dann natürlich auch der jeweilige Cut-off-Value, der für Tag 1 und Tag 2 zusammen ermittelt wurde. Darüber hinaus verglichen wir die *od*-Methode mit der Herangehensweise über die Formel *ABC/2*. Um diesen Wert zu erhalten, multiplizierten wir den *od*-Wert mit der vertikalen Ausdehnung des Infarktes und teilten den Wert durch 2.



Flussdiagramm 2 *Vorgehensweise der Datenanalyse und Validierung der Methodik.*

2.7 Statistik

Für die statistischen Analysen wurde SPSS Statistics® Version 16 für Windows (SPSS Inc., IBM; Chicago; IL; USA) und GraphPad Prism® Version 5.01 für Windows (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) verwendet.

Mit SPSS wurden die Scatterplots und die Regressionen erstellt. Dies erfolgte sowohl linear, also auch quadratisch. Die unabhängige bzw. die abhängige Variabel waren dabei die Volumina und die *od*-Werte. Außerdem wurden mit SPSS die ROC-Kurven berechnet. Die optimale Sensitivität und Spezifität für den Cut-off-Value, sowie die Korrelationen der Werte von den Rater, mit dem tatsächlichen Volumen und deren Interraterkorrelation nach Kappa, wurden auch mit SPSS berechnet. Im Anschluss wurde mit dem Programm

„Excel“ von Microsoft eine 4-Felder-Tafel erstellt. Dort sind die jeweiligen Rater und die *od*-Methode gegen die echten Werte aufgetragen. Die Methodik ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Werte gelten als positiv, wenn das Volumen von der zu testenden Verfahrensweise oder den Ratern als ≥ 100 ml bzw. ≥ 70 ml kategorisiert wurde; als negativ bei Werten **<** 100 ml bzw. **<** 70 ml. Für die tatsächlichen Volumina galt das Gleiche, jedoch mit den volumetrisch erfassten Werten. Die dazu gehörigen Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Genauigkeit wurde mit dem Taschen-rechner durch den Autor selbst, wie in Tabelle 1 dargestellt, berechnet.
Die Bland-Altman-Diagramme wurden mit GraphPad erstellt.

Für das Signifikanzniveau aller Ergebnisse gilt:

- $p > 0{,}05$: Nicht signifikant
- $p \leq 0{,}05$: Signifikant
- $p \leq 0{,}001$: Hoch signifikant

Test-Methode	tatsächlich positiv	tatsächlich negativ	Gesamt	
positive Voraussage	A (richtig positiv)	B (falsch positiv)	A + B	PPW: A / (A + B)
negative Voraussage	C (falsch negativ)	D (richtig negativ)	C + D	NPW: D / (C + D)
Gesamt	A + C	B + D	A + B + C + D	
	Sensitivität: A / (A + C)	Spezifität: D / (B + D)		Genauigkeit: (A + D) / (A + B + C + D)

Tabelle 1 *4-Felder-Tafel zur Beurteilung der Klassifikatoren.*

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Volumina und *od*-Werte

Einige Daten dieser Arbeit wurden im Rahmen einer Publikation die aus dieser Promotionsschrift entstanden ist bereits publiziert [78].

Es wurden insgesamt 219 Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. Davon hatten 23 gescatterte Infarkte und wurden somit nicht betrachtet. Bei 3 Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch kein Infarkt zu sehen. Bei weiteren 3 Patienten traten 2 voneinander getrennte Infarktgebiete auf, die als geometrischer Körper jeweils getrennt betrachtet wurden. Insgesamt wurden also 196 einzelne Volumen analysiert. 108 davon vielen auf Tag 1 und 88 auf Tag 2.

Die durch Volumetrie ermittelten Volumina reichen von 0,01 ml bis 273,80 ml. Der Median der Volumina ist 11,00 ml. Die Werte für *od* reichen von 0,01 bis 76,70. Der Median von *od* ist 7,17. Die einzelnen Werte unterteilt nach den jeweiligen Messtagen nach Infarktauftreten, finden sich in Tabelle 2.

Das ermittelte Volumen korreliert mit *od* an den unterschiedlichen Messtagen, wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist. Der Korrelationskoeffizient ist jeweils über 0,951 und für alle Tage hoch signifikant.

In Abbildung 1a) – 1c) sind die Werte als Scatterplot zu sehen. Insgesamt liegen 11 Werte über der Grenze von 100 ml, 5 davon am Tag 1 und 6 am Tag 2.

In Tabelle 4.1 – 4.3 und in Abbildung 2.1 – 2.3 sind für die jeweiligen Aufnahmen die Regressionsanalyen zu sehen. Es wurde jeweils die lineare und die quadratische Regressionen angewandt. Wie zu erwarten war, ist R-Quadrat bei der quadratischen Regression näher an den gemessenen Volumina als bei der linearen Regression. Die R-Quadrat-Werte für die lineare Regression liegen bei 0,848 – 0,907 und die R-Quadrat-Werte für die quadratische Regression bei 0,914 – 0,915. Alle Ergebnisse sind hoch signifikant. Von den *od*-Werten (a x b) auf das tatsächliche Volumen zu kommen, ermöglicht die durch die quadratische Regressionsanalyse erhaltene Formel:

$$\boldsymbol{Volumen = 1,69 + 1,091(a\ x\ b) + 0,028(a\ x\ b)^2}$$

Es besteht die Möglichkeit die Formel vereinfacht darzustellen:

$$\boldsymbol{Volumen = 1,1(a\ x\ b) + 0,03(a\ x\ b)^2}$$

Die Vereinfachung würde beispielhaft zu folgenden Ergebnissen führen:

	Volumen in ml vor Vereinfachung	→	nach Vereinfachung
Od-Wert = 10:	15,40	→	14,00
Od-Wert = 20:	34,71	→	34,00
Od-Wert = 30:	59,62	→	60,00
Od-Wert = 40:	90,13	→	92,00
Od-Wert = 50:	126,24	→	130,00

Um eine neue Testmethode mit dem Goldstandard zu vergleichen, eignet sich das Bland-Altman-Diagramm. Dieses wurde für alle Ergebnisse auf die Tage verteilt durch-geführt. Als Goldstandart gilt in diesem Fall die Volumetrie. Das zu testende Verfahren ist die *od*-Methode. Die Ergebnisse sind den Abbildungen 3a – 3c zu entnehmen. Wie man sieht, gibt die Testmethode das Ergebnis gut wieder. Zu bemerken gilt, dass bei niedrigen Werten die Streuung höher ist, als bei hohen Werten. Die hohen Werte sind bei der Therapieentscheidung die Relevanten.

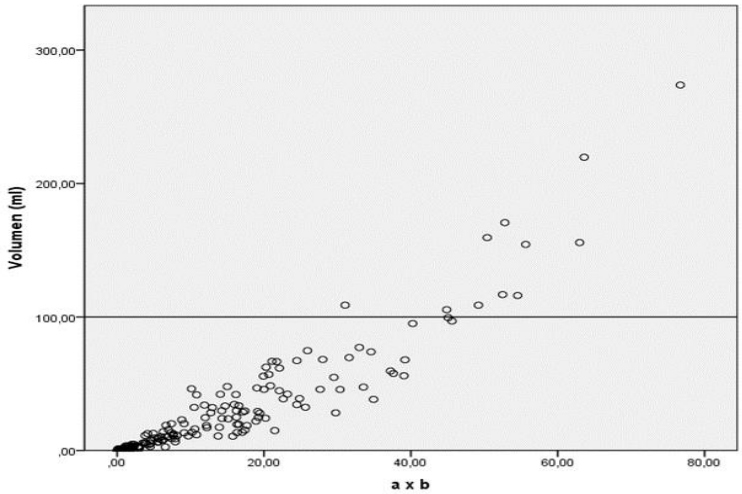
		Infarkt-volumen Tag 1 und Tag 2	*od* von Tag 1 und Tag 2	Infarkt-volumen von Tag 1	*od* von Tag 1	Infarkt-volumen von Tag 2	*od* von Tag 2
N		196	196	108	108	88	88
Mittelwert		26,384	12,761	26,733	13,253	25,956	12,156
Median		11,000	7,165	12,800	8,485	7,800	4,865
Standard-abweichung		39,930	14,801	41,990	14,501	37,483	15,223
Minimum		,030	,010	,100	,010	,030	,060
Maximum		273,800	76,700	273,800	76,700	170,700	54,540
Perzentile	5	,300	,250	,500	,340	,100	,223
	95	108,900	46,140	103,545	42,657	112,860	49,860

Tabelle 2 *Volumina und od-Werte nach Tagen aufgeteilt; Deskriptive Statistik. Volumina in ml*

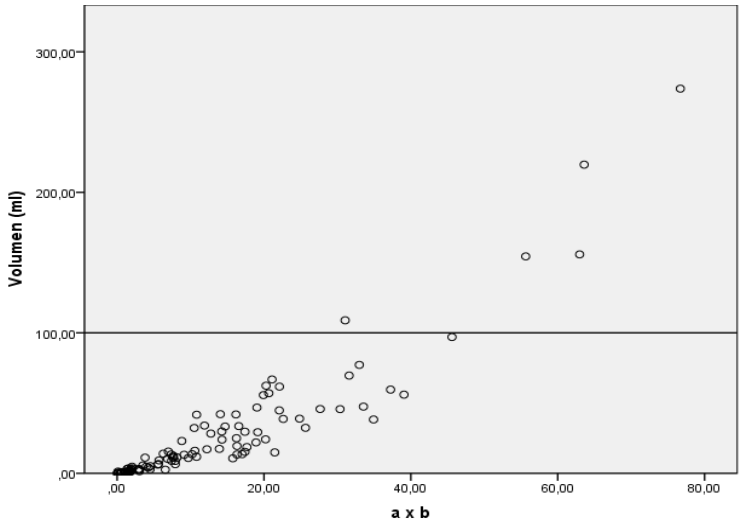
		od von Tag 1 und Tag 2	*od* von Tag 1	*od* von Tag 2
Infarktvolumen von Tag 1 und Tag 2	Spearman	,965**		
	N	196		
Infarktvolumen von Tag 1	Spearman		,951**	
	N		108	
Infarktvolumen von Tag 2	Spearman			,978**
	N			88

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

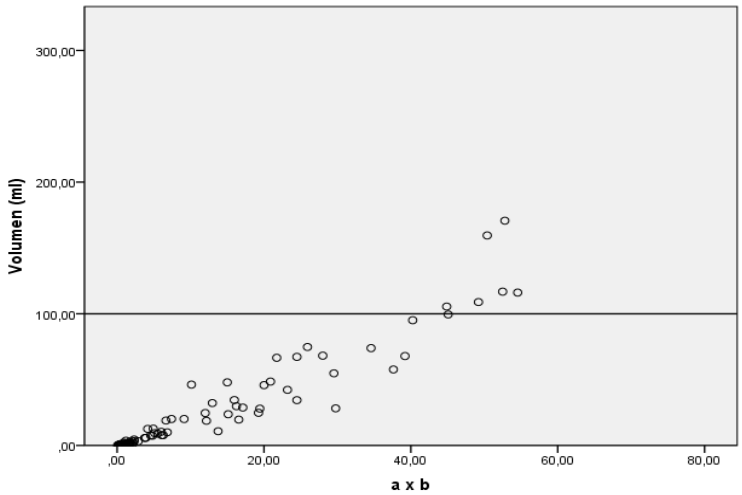
Tabelle 3 *Korrelationen von den Volumina nach Tagen geordnet zu den od*-Werten



a) Scatterplot der Tage 1 und 2 zusammengefasst.



b) Scatterplot von Tag 1.



c) Scatterplot von Tag 2.

Abbildung 1(a-c) *Insgesamt liegen 11 Infarktvolumen über dem Grenzwert von 100 ml. 5 Infarktvolumen an Tag 1 und 6 Infarktvolumen an Tag 2.*

Abhängige Variable: Volumen

	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer		
Gleichung	R-Quadrat	F	Freiheitsgrade 1	Freiheitsgrade 2	Konstante	b1	b2
Linear	,867	1269,059	1	194	-5,678	2,513	
Quadratisch	,914	1030,287	2	193	1,690	1,091	,028

Die unabhängige Variable ist *od*. Sig. < 0.001

Tabelle 4.1 *Regression der Tage 1 und 2 zusammengefasst. Der Determinationsquotient R² ist bei der Quadratischen Regression näher an der 1, als bei der linearen Regression*

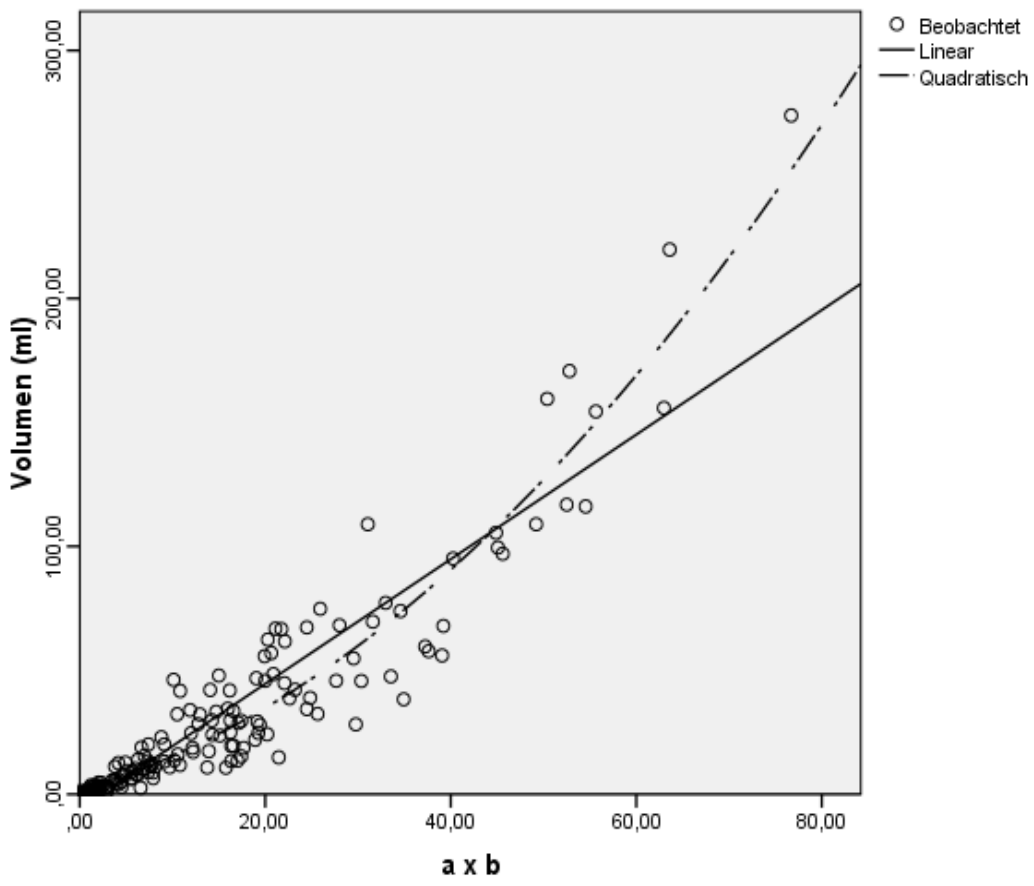


Abbildung 2.1 *Regression der Tage 1 und 2 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Parameter eine quadratische Abhängigkeit haben.*

Abhängige Variable: Volumen

	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer		
Gleichung	R-Quadrat	F	Freiheitsgrade 1	Freiheitsgrade 2	Konstante	b1	b2
Linear	,848	592,910	1	106	-8,614	2,667	
Quadratisch	,915	567,174	2	105	2,132	,947	,031

Die unabhängige Variable ist *od*. Sig. < 0,001

Tabelle 4.2 *Regression von Tag 1. Der Determinationsquotient R² ist bei der Quadratischen Regression näher an der 1, wie bei der linearen Regression*

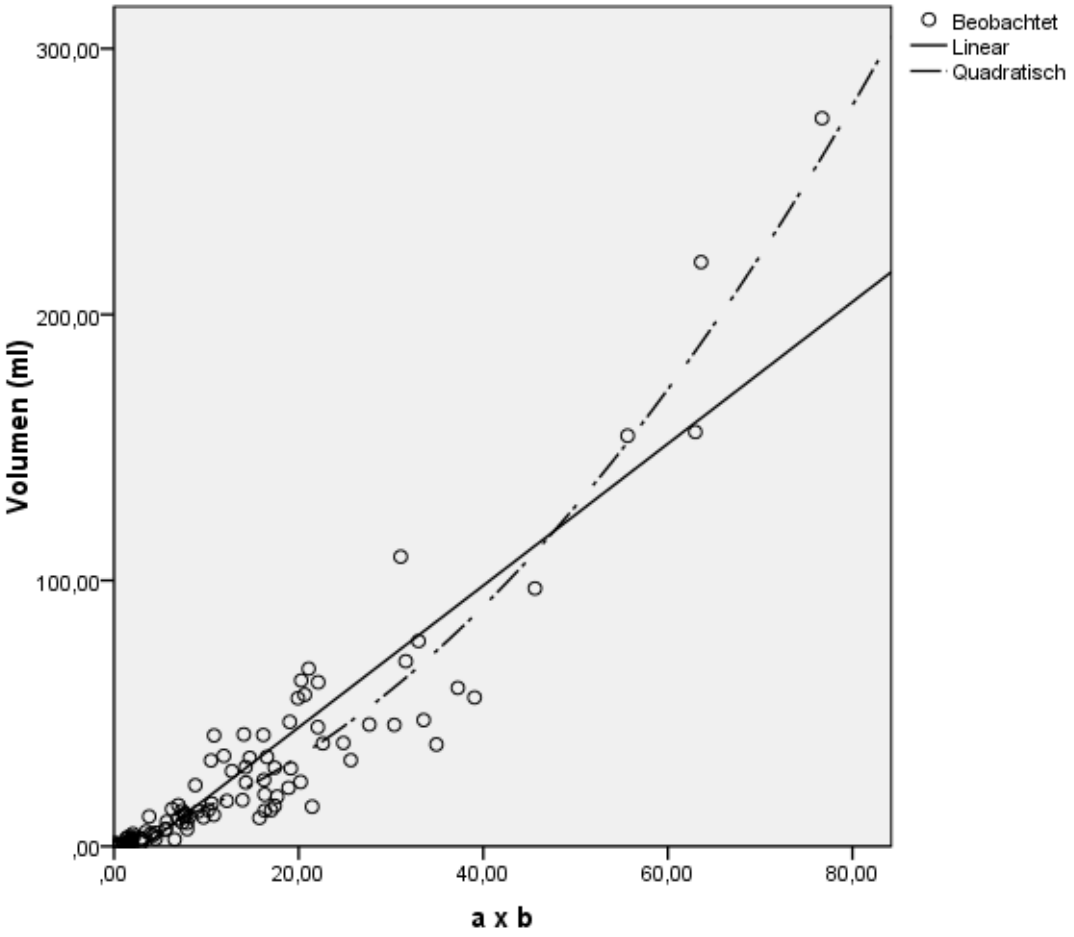


Abbildung 2.2 *Regression von Tag 1. Es zeigt sich, dass die Parameter eine quadratische Abhängigkeit haben.*

Abhängige Variable: Volumen

	Modellzusammenfassung				Parameterschätzer		
Gleichung	R-Quadrat	F	Freiheitsgrade 1	Freiheitsgrade 2	Konstante	b1	b2
Linear	,907	842,234	1	86	-2,556	2,345	
Quadratisch	,918	477,864	2	85	,500	1,548	,018

Die unabhängige Variable ist od. Sig. < 0,001

Tabelle 4.3 *Regression von Tag 2. Der Determinationsquotient R² ist bei der Quadratischen Regression näher an der 1, wie bei der linearen Regression.*

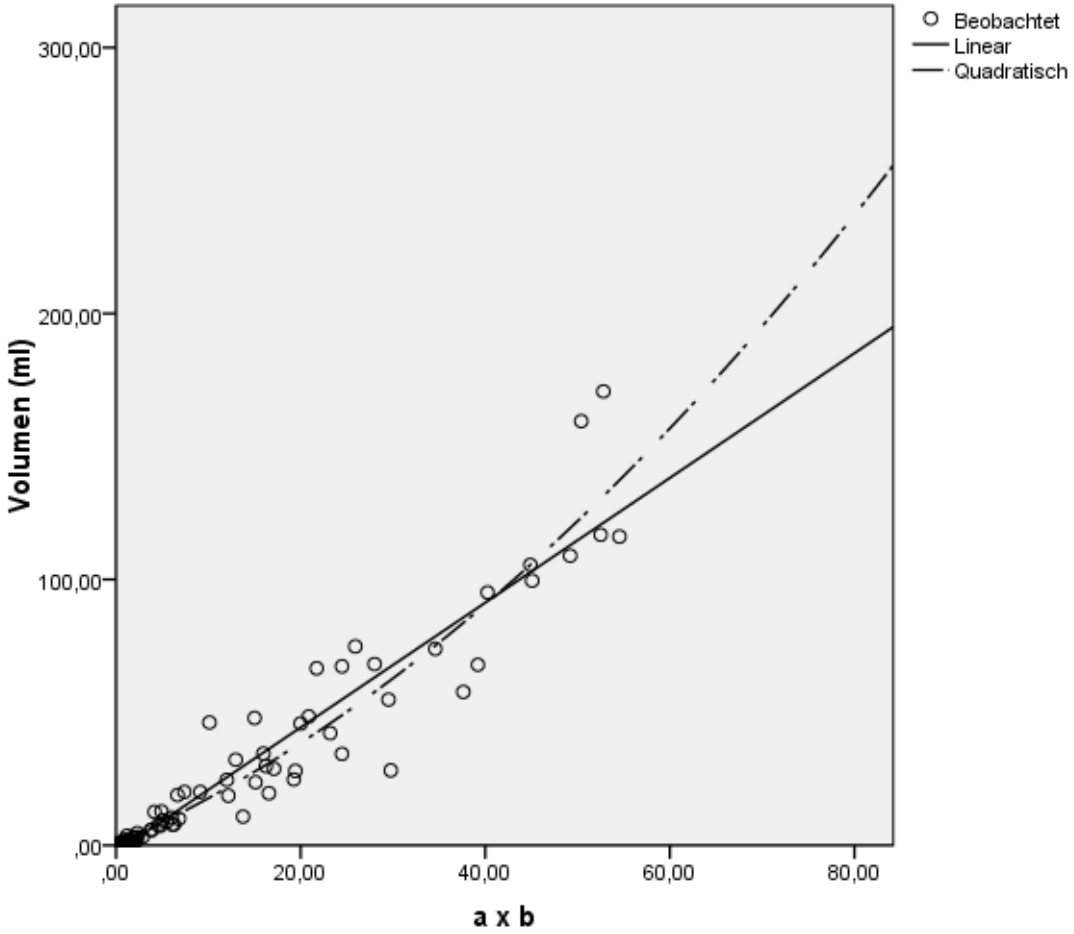
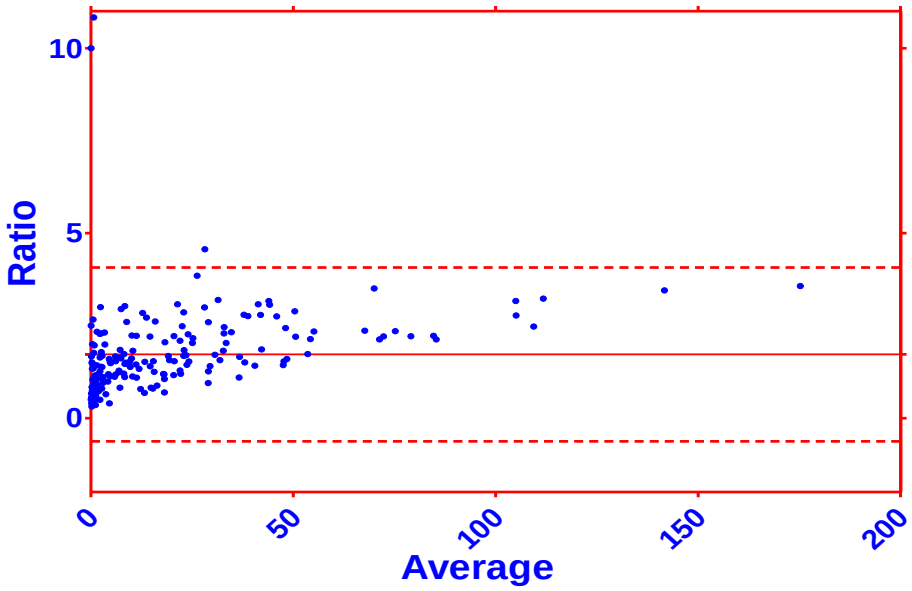
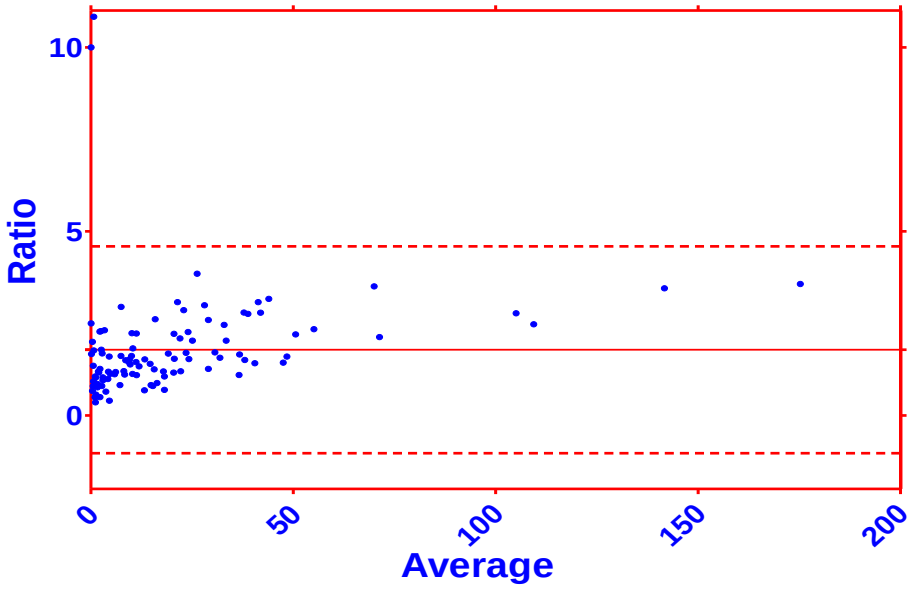


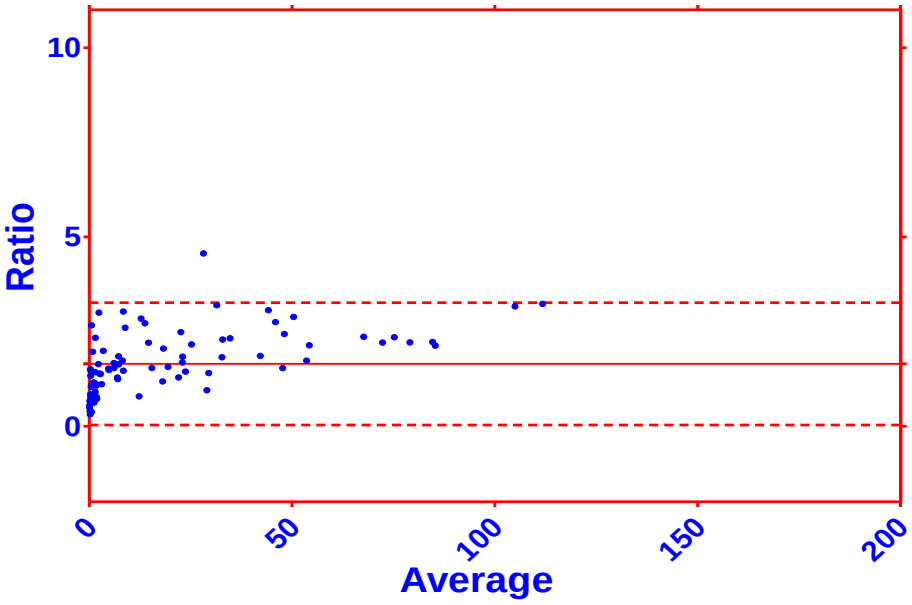
Abbildung 2.3 *Regression von Tag 2. Es zeigt sich, dass die Parameter eine quadratische Abhängigkeit haben.*



a) *Tag 1 und Tag 2 zusammen; Mittelwert: 1,722; Mittelwert ± 1.96 SD: -0,626 bis 4,071 [78].*



b) *Tag 1; Mittelwert: 1,784; Mittelwert ± 1.96 SD: -1,027 bis 4,594.*



c) *Tag 2; Mittelwert: 1,647; Mittelwert ± 1.96 SD: 0,032 bis 3,261.*

Abbildung 3(a-c) *Bland-Altman-Diagramme. Average: (Volumen + a x b) / 2; Ratio: Volumen / a x b. Die Streuung ist bei niedrigen Averages hoch und wird zunehmend kleiner.*

3.2 Bestimmung der Trennwerte

In einem nächsten Schritt wurden die ROC-Kurven erstellt. Mit den ROC-Kurven wurden daraufhin die optimalen Cut-off-Werte für die Differenzierung eines Schlagan-falls mit einem Volumen über 100 ml bzw. 70 ml von dem unter 100 ml bzw. 70 ml ermittelt. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen, unterschiedlichen Angaben, ob ein Infarktvolumen von 100 ml oder von 70 ml eine Therapiekontraindikation dargestellt wurden beide Grenzwerte untersucht.

3.2.1 Trennwert für 100 ml Infarktvolumen

Der optimale Cut-off-Wert für *od* für Tag 1 und Tag 2 zusammen ist 42,565. Die Sensitivität ist bei diesem Wert 0,909. Die Spezifität ist 0,989. Die AUC beträgt 0,993. Für Tag 1 isoliert betrachtet ist der beste Cut-off-Wert für *od* 42,330. Die dazugehörige Sensitivität beträgt 0,800 und die Spezifität 0,990. Die AUC beträgt hierbei 0,986.
An Tag 2 ist der beste Cut-off-Wert 42,565. Die zugehörige Sensitivität beträgt 1,000 und die Spezifität 0,988. Die AUC ist in diesem Fall 0,998. Alle Werte sind hoch signifikant. Die dazugehörigen Kurven befinden sich in Abbildung 4.1 - 4.3.

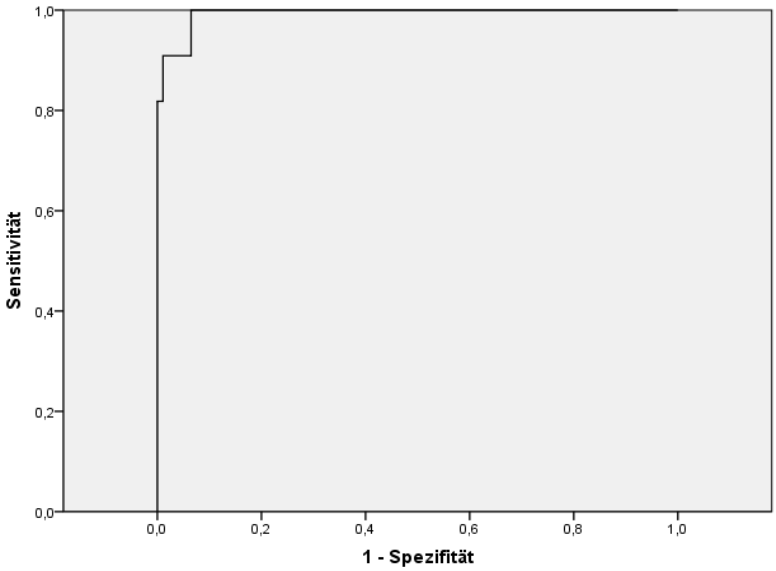


Abbildung 4.1 *ROC-Kurve von Tag 1 und Tag 2 zusammen; 100 ml als Trennpunkt; AUC: 0,993. Der optimale Trennwert ist 42,565.*

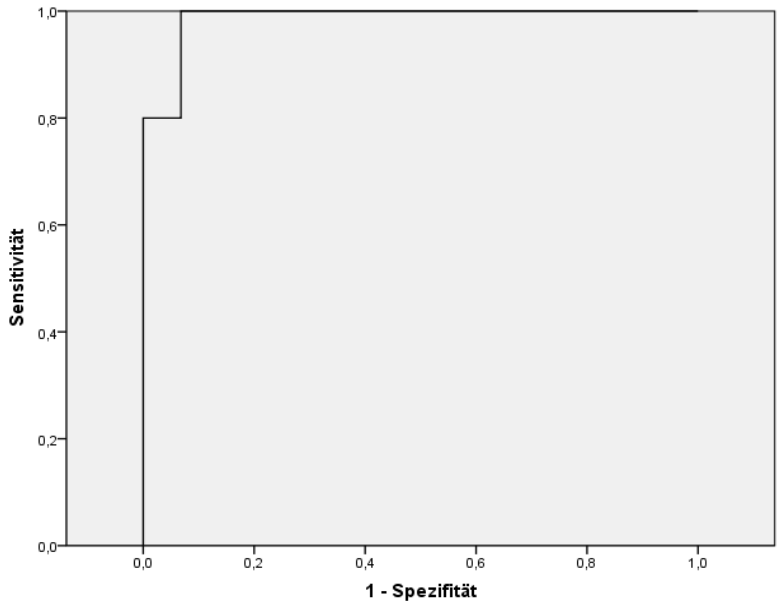


Abbildung 4.2 *ROC-Kurve von Tag 1; 100 ml als Trennpunkt; AUC: 0,986. Der optimale Trennwert ist 42,330.*

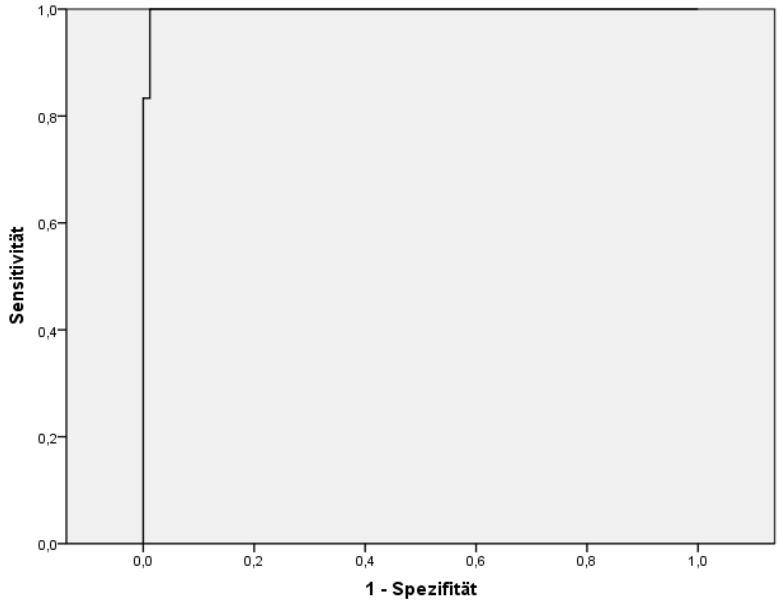


Abbildung 4.3 *ROC-Kurve von Tag 2; 100 ml als Trennpunkt; AUC 0,998. Der optimale Trennwert ist 42,565.*

3.2.2 Trennwert für 70 ml Infarktvolumen

An Tag 1 und Tag 2 zusammen konnte ein optimaler Cut-off-Wert für *od* von 32,290 ermittelt werden, die AUC der ROC beträgt 0,990. Die dazu ermittelte Sensitivität ist 0,882, die Spezifität liegt bei 0,966. Der Tag 1 hat bei einer AUC von 0,987 den besten Cut-off-Wert für *od* an der Stelle 30,705. Mit diesem Wert beträgt die Sensitivität 0,857 und die Spezifität 0,960. An Tag 2 alleine betrachtet, konnte bei einer AUC von 0,991 ein Cut-off-Wert von 32,170 ermittelt werden. Mit diesem Cut-off-Wert erhält man die Sensitivität 0,900 und die Spezifität 0,974.

Auch diese Ergebnisse sind hoch signifikant. Die zu dem Trennwert bei 70 ml gehörigen Kurven finden sich in Abbildung 4.4 - 4.6.

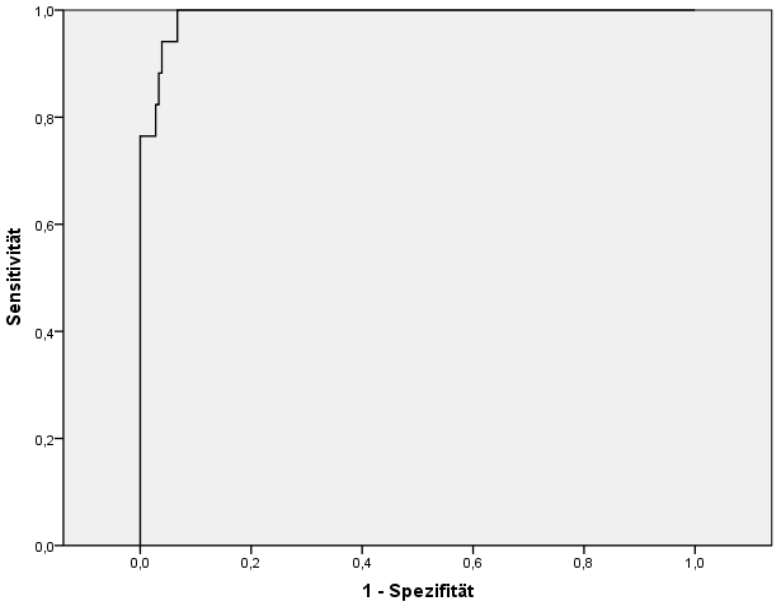


Abbildung 4.4 *ROC-Kurve von Tag 1 und Tag 2 zusammen; 70 ml als Trennpunkt; AUC: 0,990. Der optimale Trennwert ist 32,290.*

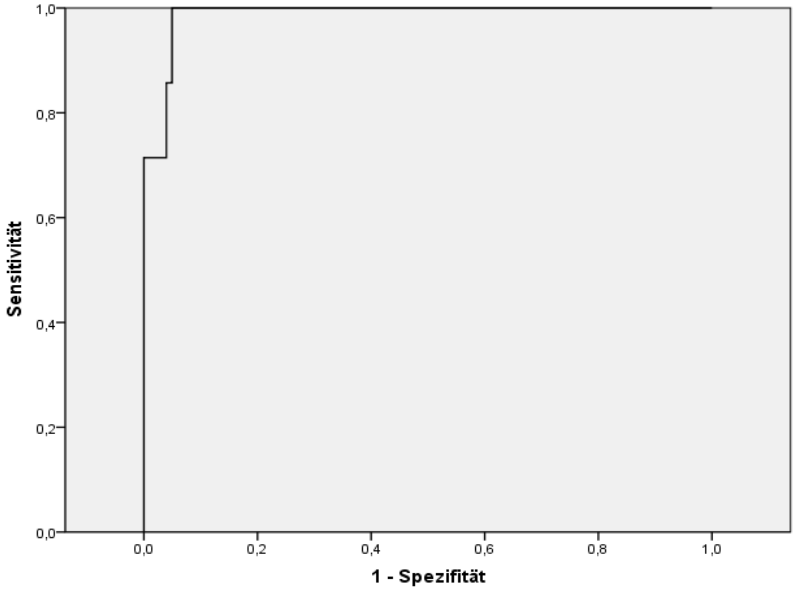


Abbildung 4.5 *ROC-Kurve von Tag 1; 70 ml als Trennpunkt; AUC: 0,993. Der optimale Trennwert ist 32,290.*

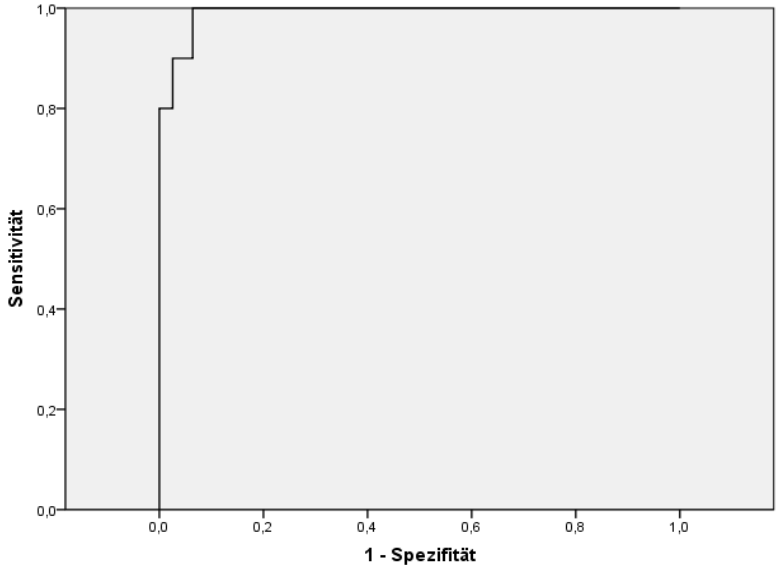


Abbildung 4.6 *ROC-Kurve von Tag 2; 70 ml als Trennpunkt; AUC: 0,991. Der optimale Trennwert ist 32,170.*

3.3 Ergebnisse der Rater und ABC/2 im Vergleich zum *od*-Wert

Es wurden von den Datensätzen 50 zufällig ermittelte Patienten ausgesucht; 25 von Tag 1 und 25 von Tag 2. Diese wurden daraufhin von 2 Untersuchern analysiert. Diese schätzten die Volumina unter der Annahme, dass es sich um eine akute Situation handelt, bei der über eine mögliche Lysetherapie entschieden werden muss. Wegen der relativ kleinen Patientenzahl pro Untersuchungstag werden zukünftig die Resultate für Tag 1 und Tag 2 immer zusammen betrachtet. In Tabelle 5 finden sich die geschätzten und die echten Volumina. Rater 1 hat im Durchschnitt 42,82 ml und Rater 2 60,40 ml geschätzt. Das tatsächliche Volumen hatte bei diesen 50 Patienten den Mittelwert 63,71 ml.
Die Korrelation zwischen den einzelnen Ratern und die Korrelation zwischen dem Rater und dem tatsächlichen Volumen finden sich in Tabelle 6.
Wenn man von zwei Ratern unterschiedliche Werte erhalten hat, ermittelt man die Übereinstimmung der beiden Rater. Diese untersucht man bei zwei Ratern mit dem Cohens Kappa. Der Kappa-Wert für die Abschätzung der Größe der Infarktvolumina von den zwei Ratern wurde für die jeweiligen Grenzwerte bestimmt. Für den Grenzwert ≥ 70 ml ergibt sich eine Übereinstimmung mit einem Koeffizienten von 0,576. Für den Grenzwert ≥ 100 ml ergibt sich eine Übereinstimmung mit einem Koeffizienten von 0,898.

		Rater 1	Rater 2	ABC/2	tatsächliches Volumen
N		50	50	50	50
Mittelwert[a]		42,820	60,400	100,156	63,706
Median[a]		36,000	50,000	73,158	47,700
Standardabweichung[a]		42,366	52,312	86,352	57,874
Minimum[a]		,000	5,000	3,550	1,500
Maximum[a]		195,000	250,000	393,09	273,800
Perzentile[a]	5	4,100	7,750	4,985	4,420
	95	150,650	222,500	299,14	192,750

Tabelle 5 *Deskriptive Statistik zu den geschätzten Volumina, ABC/2 und echten Volumina; a: in ml.*

		Rater 1	Rater 2	ABC/2
Rater 1	Spearman	1,000	,822**	,903**
	N	50	50	50
Rater 2	Spearman	,822**	1,000	,910**
	N	50	50	50
ABC/2	Spearman	,903**	,910**	1,000
	N	50	50	50
tatsächliches Volumen	Spearman	,859**	,951**	,955**
	N	50	50	50

Tabelle 6 ***: Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.*

Korrelation zwischen Rater 1, Rater 2, ABC/2 und tatsächlichem Volumen; Rater 1 hat eine höhere Korrelation als Rater 2.

		Wert	Asymptotischer Standardfehler[a]	Näherungs-weises T[b]	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	,576	,124	4,499	,000
Fälle		50			

Tabelle 7.1 *Kappa Interraterübereinstimmung von 0,576 bei dem Grenzwert ≥70 ml;*

a: Die Null-Hypothese wird nicht angenommen; b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

		Wert	Asymptotischer Standardfehler[a]	Näherungs-weises T[b]	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	,898	,100	6,383	,000
Fälle		50			

Tabelle 7.2 *Kappa Interraterübereinstimmung von 0,898 bei dem Grenzwert ≥100 ml;*

a: Die Null-Hypothese wird nicht angenommen; b: Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

Im oben stehenden Teil der Arbeit haben wir den optimalen Cut-off-Wert für die Unterscheidung von Infarktvolumina von oberhalb und unterhalb 100 ml gefunden. Zusätzlich wurde ein Grenzwert für 70 ml ermittelt. Der Cut-off-Wert war für *od* 42,565 bei dem 100 ml Trennpunkt und 32,290 bei dem 70 ml Trennpunkt. Um den Wert auch für die praktische Nutzung anwendbar zu machen, wird bei dem Trennpunkt zu 100 ml vereinfacht der Cut-off-Wert von 42 verwendet, es wurde sich für eine Abrundung entschieden, um der Sensitivität mehr Gewicht zu verleihen. Bei dem Trennpunkt zu 70 ml wurde auf 32 gerundet. Diese Cut-off-Werte wurden nun zur Differenzierung auf dieselben 50 Patienten angewandt. Geprüft wird, ob die *od*-Methode eine bessere Aussage über das tatsächliche Volumen trifft, als der geschätzte Wert der jeweiligen Rater. In Tabelle 8.1 – 8.4 finden sich die Kreuztabellen, die darstellen, ob der jeweilige Rater oder die Methoden richtig mit ihrer Annahme sind, dass das Volumen größer oder gleich 100 ml beträgt. Oder anders ausgedrückt, ob der Patient einer Lysetherapie unterzogen werden darf, oder nicht. Tatsächlich lag das Volumen bei 10 Patienten über dem Trennpunkt. Beide Rater schätzten das Volumen häufig unter 100 ml ein, obwohl es

tatsächlich darüber lag. Sie hätten also eine Lysetherapie trotz Kontraindikation eingeleitet. Beide Rater schätzten jedoch in keinem der Fälle das Volumen über 100 ml ein, wenn es tatsächlich darunter lag. Die *od*-Methode hat das Volumen in jeweils nur einem Fall überschätzt beziehungsweise unterschätzt.

Für Rater 1 ergaben sich eine Sensitivität von 0,500 und eine Spezifität von 1,000. Für Rater 2 ergaben sich eine Sensitivität von 0,600 und eine Spezifität von 1,000. ABC/2 hatte eine Sensitivität von 1,000 und eine Spezifizität von 0,825 Die *od*-Methode hatte eine Sensitivität von 0,900 und eine Spezifität von 0,975.

Der positiv prädiktive Wert betrug für beide Rater 1,000, für ABC/2 0,558 und für die *od*-Methode 0,900. Der negativ prädiktive Wert betrug für die Rater 0,889 beziehungsweise 0,909, für ABC/2 1,000 und für die *od*-Methode 0,975. Die Korrektklassifikationsrate gibt die Häufigkeit der richtigen Einschätzungen wieder, ohne zu unterscheiden, ob zu tief oder zu hoch geschätzt wird. Mit 86% richtigen Einschätzungen schneidet ABC/2 am schlechtesten ab. Mit 96% richtiger Einschätzungen hat die *od*-Methode die höchsten Werte.

In Tabelle 8.5 – 8.8 finden sich die Kreuztabellen für den 70 ml Grenzwert.

Insgesamt lagen die Infarktvolumina von 15 Patienten über oder gleich 70 ml. Dementsprechend hatten 35 Patienten ein kleineres Volumen als 70 ml. Rater 1 hat 8 mit Volumina über 70 ml richtig erkannt, 7 waren dementsprechend falsch. Er hat da-durch bei diesem Kollektiv eine Sensitivität von 0,532. Jedoch hat er kein Volumen überschätzt. Seine Spezifität ist somit 1,000. Rater 1 hat einen PPW von 1,000 und einen NPW von 0,832. Rater 2 hat bei dem Trennpunkt 70 ml sehr gute Ergebnisse erzielt. Er stufte nur zweimal das Volumen als zu niedrig ein. Er hat jedoch bei diesem Trennpunkt das Volumen dreimal zu hoch eingeschätzt. Rater 2 hat somit eine Sensitivität von 0.867 und eine Spezifität von 0,914. Der PPW ist 0,813 und der NPW ist 0,941. Die Methode mit ABC/2 hatte eine Sensitivität von 1, eine Spezifität von 0,657, ein PPW von 0,556 und ein NPW von 1,000.

Die *od*-Methode ordnete in einem Fall das Infarktvolumen als fälschlicherweise unter 70 ml ein. In den anderen 14 Fällen hat die *od*-Methode das Volumen richtig als über 70 ml erkannt. Sie überschätzte das Volumen aber auch in 4 von insgesamt 35 Fällen. Dementsprechend ergeben sich für die *od*-Methode eine Sensitivität von 0,932 und eine Spezifität von 0,829. Der PPW für die korrekte Zuordnung in über oder unter 70 ml beträgt 0,778 und der NPW beträgt 0,969. Insgesamt ergibt sich in 90% der Fälle eine richtige Einschätzung.

ABC/2 hat mit einer Korrektklassifikationsrate von 76% die häufigsten Fehleinschätzungen. Mit jeweils 90% haben Rater 1 und die *od*-Methode insgesamt die gleiche Anzahl an Fehlern.

In einem nächsten Schritt wurden wieder Bland-Altman-Diagramme angefertigt, um die Streuung graphisch darzustellen. Zu finden sind diese in Abbildung 5.1 – 5.3. Die Werte über der 0-Linie sind überschätzt und Werte darunter sind unterschätzt. Werte, die genau auf der 0-Linie sind, hat der Rater oder die Methode korrekt eingeschätzt. Die Streuung ist sowohl bei Rater 1 als auch bei Rater 2 sehr viel größer als bei der *od*-Methode. Dies verstärkt sich bei hohen Werten, die durch hohe Averages dargestellt sind. Rater 1 unterschätzt die Volumina tendenziell. Rater 2 schätzt die Infarktvolumina sowohl zu hoch, als auch zu niedrig ein. Der diagonale Verlauf ist der quadratischen Natur von *od,* im Vergleich zur kubischen Natur des Volumens, geschuldet. Bei Analyse der Streuung in Abhängigkeit von der Infarktgröße zeigt sich, dass es keine Ausreiser gibt. Je größer die Volumen sind desto größer ist die Abweichung von den tatsächlichen Werten bei der ABC/2-Methode. Die Streuung erscheint beton im Bereich des Average von 50-200 groß zu sein.

Rater 1	≥ 100 ml	< 100 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 100ml	5	0	5	PPW: 1,000
Schätzung < 100ml	5	40	45	NPW: 0,889
Gesamt	10	40	50	
	Sensitivität: 0,500	Spezifität: 1,000		Korrektklassifika-tionsrate: 0,900

Tabelle 8.1 *Kreuztabelle für Rater 1 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

Rater 2	≥ 100 ml	< 100 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 100 ml	6	0	6	PPW: 1,000
Schätzung < 100 ml	4	40	44	NPW: 0,909
Gesamt	10	40	50	
	Sensitivität: 0,600	Spezifität: 1,000		Korrektklassifika-tionsrate: 0,920

Tabelle 8.2 *Kreuztabelle für Rater 2 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

ABC / 2	≥ 100ml	< 100ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 100ml	10	7	17	PPW: 0,588
Schätzung < 100ml	0	33	33	NPW: 1,000
Gesamt	10	40	50	
	Sensitivität: 1,000	Spezifität: 0,825		Korrektklassifika-tionsrate: 0,860

Tabelle 8.3 *Kreuztabelle für ABC / 2 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

od; Cut-off: 42	≥ 100 ml	< 100 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 100 ml	9	1	10	PPW: 0,900
Schätzung < 100 ml	1	39	40	NPW: 0,975
Gesamt	10	40	50	
	Sensitivität: 0,900	Spezifität: 0,975		Korrektklassifika-tionsrate: 0,960

Tabelle 8.4 *Kreuztabelle für od-Methode im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

Rater 1	≥ 70 ml	< 70 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 70 ml	8	0	8	PPW: 1,000
Schätzung < 70 ml	7	35	42	NPW: 0,832
Gesamt	15	35	50	
	Sensitivität: 0,532	Spezifität: 1,000		Korrektklassifikationsrate: 0,860

Tabelle 8.5 *Kreuztabelle für Rater 1 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

Rater 2	≥ 70 ml	< 70 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 70 ml	13	3	16	PPW: 0,813
Schätzung < 70 ml	2	32	34	NPW: 0,941
Gesamt	15	35	50	
	Sensitivität: 0,867	Spezifität: 0,914		Korrektklassifikationsrate: 0,900

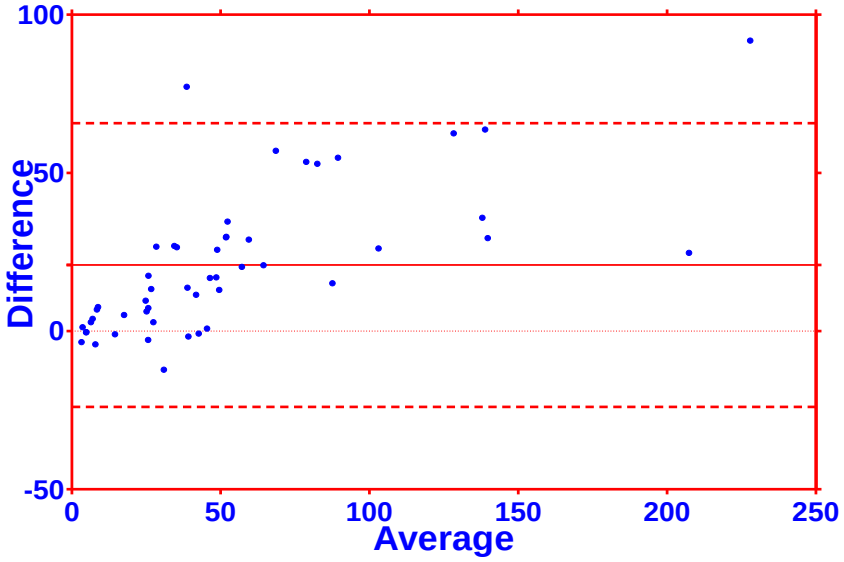
Tabelle 8.6 *Kreuztabelle für Rater 2 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

ABC / 2	≥ 70ml	< 70ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 70ml	15	12	27	PPW: 0,556
Schätzung < 70ml	0	23	23	NPW: 1,000
Gesamt	15	35	50	
	Sensitivität: 1,000	Spezifität: 0,657		Korrektklassifikationsrate: 0,760

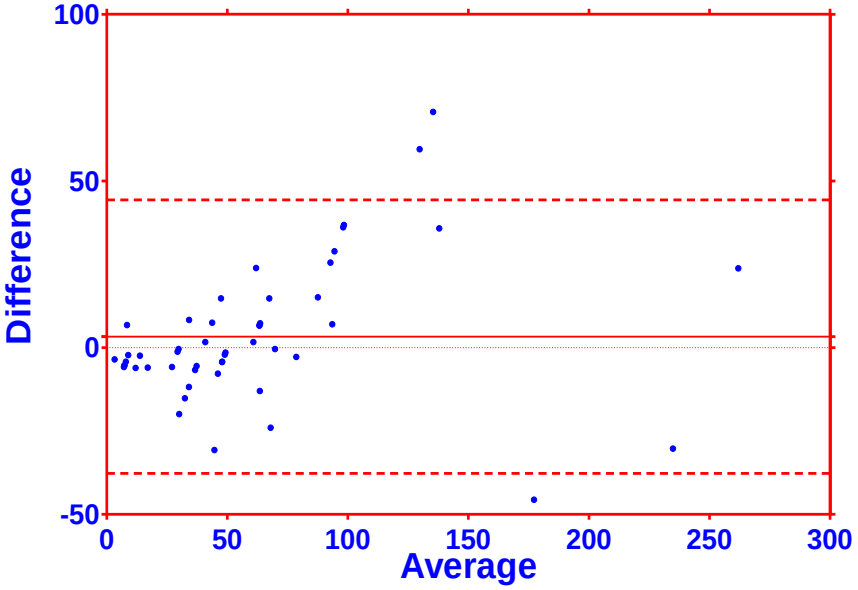
Tabelle 8.7 *Kreuztabelle für ABC / 2 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*

od; Cut-off: 32	≥ 70 ml	< 70 ml	Gesamt	
Schätzung ≥ 70 ml	14	4	18	PPW: 0,778
Schätzung < 70 ml	1	31	32	NPW: 0,969
Gesamt	15	35	50	
	Sensitivität: 0,932	Spezifität: 0,886		Korrektklassifikationsrate: 0,900

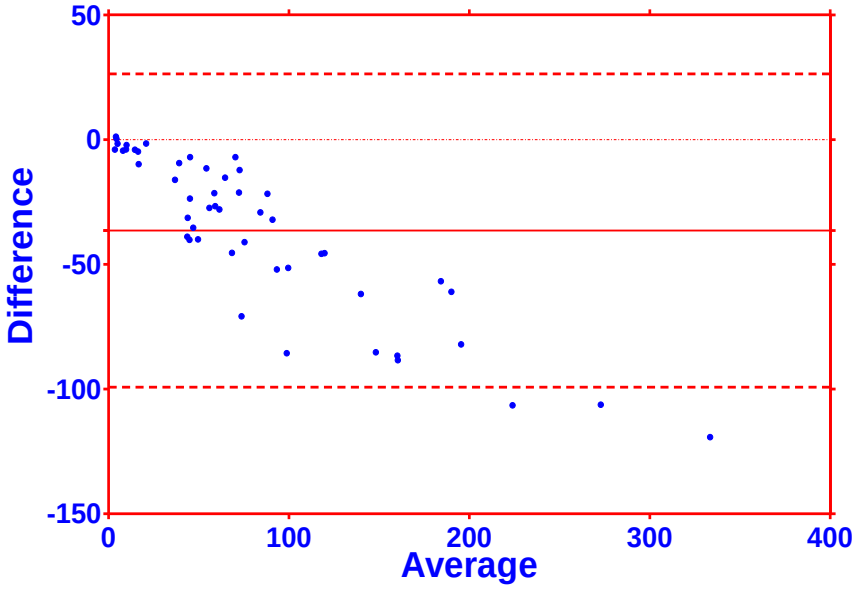
Tabelle 8.8 *Kreuztabelle für od-Methode im Vergleich zum tatsächlichen Volumen.*



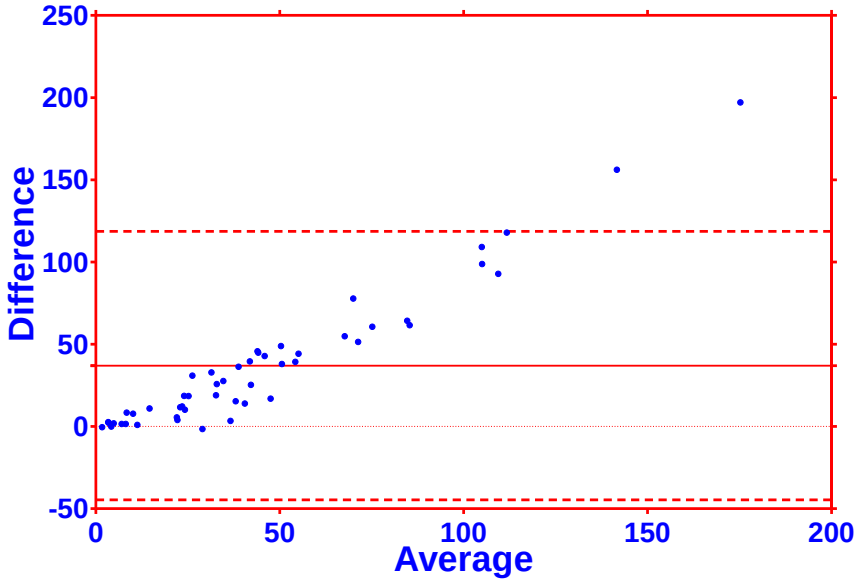
a) *Rater 1 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen; Mittelwert: 22,875; Mittelwert ± 1.96 SD: -23,949 bis 65,721.*



b) *Rater 2 im Vergleich zum tatsächlichen Volumen; Mittelwert: 3,306; Mittelwert ± 1.96 SD: -37,719 bis 44,331.*



c) *ABC/2-Methode im Vergleich zum tatsächlichen Volumen; Mittelwert: 32,049; Mittelwert ± 1.96 SD: -99,267 bis 26,366.*



d) *od-Methode im Vergleich zum tatsächlichen Volumen; Mittelwert: 39,999; Mittelwert ± 1.96 SD: -44,637 bis 118,635.*

Abbildung 5(a-d) *Bland-Altman-Diagramme der einzelnen Testmethoden im Vergleich zum tatsächlichen Volumen; Difference: Volumen - geschätztes Volumen; Average: (Volumen + geschätztes Volumen) / 2.*

Es zeigt sich eine große Streuung bei den Ratern, eine mäßige Streuung der ABC/2-Methode und eine geringe Streuung der od-Methode.

4 Diskussion

4.1 Synopsis der Ergebnisse

Die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls mit Thrombolyse ermöglicht es, mit geringen oder ohne bleibende neurologische Symptome die akute Erkrankung zu überstehen. Von Eintritt des Insults, bis zur Einleitung der Therapie dürfen nur 4,5 Stunden vergangen sein [27]. Das Gehirn darf radiologisch keine Zeichen einer Blutung aufweisen und ab einem Volumen von > 100 ml ist das Risiko für symptomatische Blutungen massiv erhöht. Nur wenn frühzeitig behandelt wird und der Infarkt zum Therapiebeginn ein begrenztes Volumen hat, ergibt sich ein Vorteil aus der Lysetherapie. Die exakte Volumenbestimmung erfordert eine manuelle Messung und ist zeitaufwändig.

Das Ziel dieser Arbeit war, bei Verwendung von DWI-Bildgebung eine schnelle und robuste Methode zu finden, das Volumen des bereits irreversibel geschädigten Gewebes beim ischämischen Schlaganfall zu bestimmen. Die Hypothese ist, dass man dies durch Multiplikation der orthogonalen Durchmesser der maximalen Infarkt-ausdehnung auf einem einzelnen Schnittbild bewerkstelligen kann.

Der ermittelte *od-Wert* korrelierte gut mit dem Infarktvolumen. Mittels Regressionsanalyse zeigt sich, dass der Zusammenhang der Kurven, für Tag 1 und Tag 2 zusammen quadratisch, mit einem R^2 von 0,914 besser beschrieben wird, als linear mit einem R^2 von 0,867. Im Bland-Altman Diagramm des Vergleichs zwischen Volumina und *od*-Wert liegen die meisten Werte über der 0-Linie.

Für 100 ml Infarktvolumen wurde ein optimaler Cut-off-Wert für *od* von 42 und für 70 ml ein optimaler Cut-off-Wert von 32 ermittelt. Im Vergleich zu den von Assistenzärzten geschätzten Infarktvolumina und der ABC/2-Methode ermöglicht *od* eine bessere Detektion großer Infarkte.

Bei der Unterscheidung zwischen Werten über 100 ml und unter 100 ml konnte mit dem *od*-Wert eine Sensitivität von 90% erreicht werden. Bei den Ratern lagen die Werte zwischen 50% und 60%. Die ABC/2-Methode erreichte 100%, zu Lasten von Spezifität und prädiktiven Werten. Die Spezifität der *od*-Werte (97,5%) und der Rater (100%) waren der ABC/2-Methode (82,25%) überlegen.

Bei der Unterscheidung zwischen Werten über 70 ml und unter 70 ml hatte der *od*-Wert eine Sensitivität von 93,2% und die Befundrichtigkeit war den Ratern und der ABC/2-Methode überlegen. Lediglich in Hinblick auf den PPW waren die Rater präziser.

4.2 Interpretation

Es ist darauf hinzuweisen, dass einige der Diskussionspunkte in der aus dieser Arbeit entstandenen Publikation bereits Erwähnung gefunden haben [78].

Auffällig am deskriptiven Teil der Daten ist, dass das maximale Volumen von Tag 2 um fast 100 ml kleiner ist als an Tag 1. Auch das durchschnittliche Volumen ist an Tag 2 kleiner als an Tag 1. Dies widerspricht der Annahme, dass das betroffene Infarktvolumen mit der Zeit wächst [18, 39]. Die Hauptursache liegt vermutlich in der fehlenden Einwilligungsfähigkeit zur Studienteilnahme bei den Patienten mit initial schon sehr schwerer Symptomatik, die wenn sie im Verlauf ein Infarktwachstum erleiden nicht einwilligen können. Andere Patienten mit großen Infarkten waren klinisch zu instabil, um erneut in das MRT gebracht zu werden, so dass hier Daten fehlen. Die Patienten von Tag 1 und Tag 2 waren nicht durchgehend die Gleichen. Für die Frage nach der Geometrie von Infarkten war eine longitudinale Beobachtung einzelner Patienten aber nicht erforderlich. An Tag 1 wurde die Mehrzahl der Patienten einge-schlossen, was eine vergrößerte Breite der Standartabweichungen ermöglichte. Patienten mit großen Infarktgebieten bedurften zum Teil einer intensivmedizinischen Versorgung und konnten somit nicht für eine Zweituntersuchung in das MRT gebracht werden, oder sie verstarben bis Tag 2 [61].

Der durchschnittliche *od*-Wert korreliert zu den Infarktvolumina an Tag 1 und 2

An Tag 1 ist er etwas größer als an Tag 2. Die Standardabweichung des *od*-Werts ist kleiner als die Standardabweichung des dazugehörigen Volumens. Das ist der Tatsache geschuldet, dass der *od*-Wert quadratisch beschrieben wird und das Volumen kubisch.

Auffallend ist außerdem, dass der Mittelwert der Infarktvolumen deutlich näher am Minimum liegt als am Maximum. Erklärbar ist dies durch die sehr vielen Infarkte mit kleinen Infarktvolumina, die trotz der Selektion von Patienten mit NIHASS-Scores ≥ 8 häufiger vorkamen, als die mit großen Infarktvolumina. Die Symptomatik wird durch die akute Hypoperfusion der Penumbra mitverursacht und kann daher auch bei kleinen Infarktvolumina in der DWI schwerwiegend sein.

Die Korrelation von *od*-Wert und Volumen ist mit einem Koeffizienten von $r^2 > 0{,}921$ und einer hohen Signifikanz ausgesprochen eng. Das spricht für wenig abweichende Werte innerhalb der Gesamtpopulation. Bemerkenswert ist, dass an Tag 2 die Korrelation zwischen Infarktgröße und den *od*-Werten stärker ist, obwohl weniger Patienten an diesem Tag eingeschlossen wurden. Dies kommt durch die einheitlichere Form der Infarkte von Tag 2 zustande. Während in der frühen Ischämie der Kortex mehr betroffen ist als das angrenzende Marklager, ist dieses am Folgetag mitinfarziert.

Die Daten beinhalten viele niedrige *od*-Werte die mit kleinen Volumina korrelieren. Ab *od*-Werten von über 10 verbreitert sich die Datenwolke. Die Schwankungsbreite bleibt bei Werten über 10 relativ konstant. Möglicherweise liegt der Grund dafür in der Hirnanatomie. Kleine Infarkte haben tendenziell eine runde Form. Größere Infarkte haben durch die Anatomie der Versorgungsgebiete eine ovale bis kegelartige Form. Außerdem wird die Form der Infarkte durch die Begrenzung der Gyri uneinheitlicher. Dazu existiert jedoch keine Arbeit, die diesen Erklärungsansatz belegt, es kann also nur gemutmaßt werden.

Die Regressionsanalyse der Daten ergab, dass der quadratische Zusammenhang von den *od*-Werten mit den Infarktvolumina enger ist als der lineare Zusammenhang. Der R^2 - Wert für den linearen Zusammenhang ist für beide Messtage zusammen 0,867 und für den quadratischen Zusammenhang 0,914. Auf dem vorhanden hohen Signifikanzniveau kann man davon ausgehen, dass der quadratische Zusammenhang die Werte gut beschreibt und somit auch Rückschlüsse vom *od*-Wert auf das Volumen und umgekehrt, vom Volumen auf den *od*-Wert, zulässt. Die Regressionsanalyse für den quadratischen Zusammenhang ergibt nach SPSS die Formel: $\text{Volumen} = 1{,}690 + 1{,}091(a \times b) + 0{,}028(a \times b)^2$. Diese Formel kann benutzt werden, um mit dem ermittelten *od*-Wert auf das tatsächliche Volumen zu schließen. Da die Formel relativ kompliziert ist, stellt sich die Frage, ob man sie nicht vereinfachen könnte. Man könnte beispielsweise folgende Formel nehmen:

$\text{Volumen} = 1{,}1(a \times b) + 0{,}03(a \times b)^2$. Wie im Ergebnisteil gezeigt, führt das zu einer nur minimalen Änderung der Werte, bei einer um ein vielfaches vereinfachten Formel. Somit ist die Formel für den klinischen Alltag zugänglicher und nützlicher.

Wenn man bei diagnostischen Genauigkeitsstudien die neu zu etablierende Methode mit dem Goldstandard vergleichen will, bietet es sich an, ein Bland-Altman-Diagramm zur Visualisierung und optischen Beurteilung zu erstellen. Dass alle Werte über der 0-Linie liegen, kann man durch die mathematische Formel für die Ratio erklären. Die Ratio, die

hier auf der Ordinate aufgetragen wurde, hat die Formel: Volumen / *od*-Wert. Da das Volumen immer größer als der *od*-Wert ist, befindet sich jeder Datenpunkt oberhalb des Nullwertes der Ratio. Definitionsgemäß besteht also ein systematischer Messfehler der *od*-Wert in Richtung zu kleinen Werten. Die Methode mittels des *od*-Wertes stellt nicht den Anspruch, das echte Volumen zu ermitteln. Vielmehr soll ein Wert gefunden werden, mit dem man mit relativer Sicherheit sagen kann, dass ein bestimmtes Volumen überschritten ist. Alternativ dient der *od*-Wert als Eingabe in die oben beschriebene Formel.

Im Bland-Altman-Diagramm sieht man, dass die Streuung bei niedrigen Werten höher ist als bei den hohen Werten. Die Werte nähern sich immer weiter einer Geraden an.

Die Ergebnisse widersprechen nicht dem Scatterplot: Durch die Darstellung in Form des Bland-Altman-Diagramms, werden die absoluten Unterschiede, die bei Zahlen mit großen Werten absolut gemessen groß sind, nicht dargestellt. Die zwei Messwerte, der Goldstandart und die zu testende Methode, werden ins Verhältnis gesetzt. Es wird die Streuung in Abhängigkeit von der Höhe der gemessenen Werte dargestellt. Auf diese Arbeit bezogen zeigt sich, dass die Methode umso genauer misst je größer die *od*-Wert und die dazugehörigen echten Volumina sind.

Es lässt sich also formulieren: Je größer der Infarkt ist, desto besser beschreibt der *od*-Wert das Volumen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Methode zu ermitteln, mit der sich möglichst schnell und präzise eine Aussage treffen lässt, ob das Infarktgebiet eine bestimmte Größe überschreitet. Hierfür gibt es in der Literatur zwei typische Grenzwerte: Die 70 ml Grenze und die 100 ml Grenze. Eine Analyse mit Hilfe der ROC - Kurve zeigt ob ein Cut-off-Wert eine gute Trenneigenschaft besitzt. Die ROC - Kurven befinden sich alle oberhalb der Diagonalen, das spricht dafür, dass Messmethode und Ergebnis richtig interpretiert wurden: Hohe *od*-Werte vergrößern die Wahrscheinlichkeit für ein Überschreiten des Grenzvolumens. Mit AUC-Werten zwischen 0,986 und 0,998 ist dieser Werte sehr hoch und bestätigt den geringen Einfluss des Zufalls und die gute Trennschärfe. Der erst steil ansteigende Verlauf zeigt, dass bei niedrigen *od*-Werten die Spezifität, also die Falsch-Positiven-Rate, sehr hoch ist.

Das wiederum heißt, dass niedrige *od*-Werte das Volumen selten über dem Grenzwert einschätzen. Im Bereich, in dem die Vertikale in die Horizontale übergeht, befinden sich die optimalen Cut-off-Werte für die Differenzierung der Volumina. Im weiteren Verlauf der Abszisse ist zwar die Richtig-Positiven-Rate optimal, aber die Spezifität sinkt ab. Das ist

der Fall, bei zu hohen *od*-Werten. Auffallend ist, dass bei den ROC-Kurven zur Unterscheidung der 70 ml Grenze die Kurven einen runderen Verlauf haben. Dies liegt daran, dass mehr Werte oberhalb dieser Grenze liegen, als es bei der 100 ml Grenze der Fall ist. Hierin liegt eine Schwäche unserer Auswertung, die wir mit Hilfe weiterer multizentrischer Daten verringern könnten.

Der optimale Cut-off-Value wurde im Anschluss mit Hilfe einer ROC Kurve berechnet. Aus Gründen der Einfachheit wurden diese Cut-off-Values dann aber auf die nächsten ganzen Zahlen gerundet. Dies dient der Vereinfachung in der klinischen Praxis, da diese Zahlen einfacher zu merken sind. Außerdem sind bei dieser großen Breite von *od*-Werten, die Nachkommastellen nicht relevant.

Um die ermittelten Cut-off-Werte zu validieren, wurden 50 Volumina zur Schätzung an zwei verschieden Rater gegeben.

Ein wichtiges Detail ist, dass beide Rater ein ausgesprochen differentes Ergebnis bezüglich der Volumeneinschätzung vorwiesen.

Rater 1 hatte einen Mittelwert, der ca. 20 ml tiefer als der Mittelwert des tatsächlichen Volumens war. Rater 2 hatte lediglich einen Mittelwert, der ca. 3 ml neben dem tatsächlichen Volumen lag. Im Durchschnitt unterschätzten beide Rater das Volumen. Auch bei den Minima und Maxima lag der Rater 2 näher an den tatsächlichen Werten.

Die Korrelation nach Pearson erbrachte ein Ergebnis, dass genau anderes herum ist: Die geschätzten Volumen von Rater 1 korrelieren stärker mit dem tatsächlichen Volumen, als die geschätzten Volumen von Rater 2. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Rater 2 die Volumina oft sowohl über- als auch unterschätzte. Denn eine Korrelation gibt lediglich den Zusammenhang von zwei Messgrößen an und nicht, ob die Messwerte eine große Differenz zueinander haben. Es ist also anzunehmen, dass Rater 1 in seiner Tendenz häufiger richtig lag als Rater 2. Im Durchschnitt hatte Rater 2 das Volumen jedoch zu niedrig eingeschätzt.

Die Einschätzungen der Rater korrelieren miteinander schlechter, als zu den tatsächlichen Werten. Das spricht dafür, dass der Grund für die Fehleinschätzung nicht an den Untersuchungen selbst liegt. Es wäre denkbar, dass bestimmte Infarktmuster tendenziell eher überschätzt werden und andere Muster eher unterschätzt werden. Genaue Untersuchungen dazu existieren jedoch nicht. Wenn das der Fall wäre und unter der Voraussetzung dass die Rater in sich stimmig schätzen, müssten die Rater jedoch eine bessere Korrelation zueinander haben, als mit den tatsächlichen Werten. Die

Beobachteten Abweichungen sind somit auf den subjektiven Charakter der geschätzten Antworten beider Rater zurückzuführen.

Man erkennt auf dem Bland-Altman-Diagramm, dass Rater 1 die Werte tendenziell eher unterschätzte. Rater 2 unter-, beziehungsweise überschätzte viele Werte. Auch die Streuung ist bei Rater 1 breiter als bei Rater 2.

Der im Bland-Altman-Diagramm für den *od*-Wert zur Darstellung kommende systematische Messfehler ist darauf zurück zu führen, dass der *od*-Wert als einheitslose Zahl immer kleiner ist, als das dazugehörige Volumen. Aufgrund der quadratischen Natur des *od*-Wertes im Gegensatz zur kubischen Natur des Volumens, wird dieser Messfehler bei höheren Werten immer größer. Dies sieht man im diagonalen Verlauf der Werte im Bland-Altman-Diagramm. Lediglich bei den ganz niedrigen Werten, kann es passieren, dass die Werte unterhalb der 0 – Linie liegen. Der Grund dafür könnte sein, dass der Messfehler bei der Bestimmung der Durchmesser bei sehr kleinen Infarkten, einen vergleichbar großen Einfluss auf den *od*-Wert hat. Die sehr kleinen Werte sind aber für die klinische Anwendung von untergeordneter Bedeutung, da sie deutlich unterhalb der Kontraindikationsgrenzwerte liegen und deshalb eindeutig eine Lysetherapie durchgeführt werden kann. Es fällt auch auf, dass es bei der Methode mittels des *od*-Wertes im Vergleich zum Goldstandart wenig Streuung gibt: Die Werte ordnen sich relativ genau an der Diagonalen an, ohne dass einzelne Werte von diesem Muster abweichen.

Bei denselben 50 Untersuchungen, die von den Ratern auf ihr Infarktvolumen geschätzt wurden, wurde die *od*-Methode angewandt. Dadurch haben wir ein dichotomes, nominalskaliertes Ergebnis, welches für die Fragestellung, Befürwortung einer Thrombolysetherapie oder nicht, entscheidend ist. Außerdem lässt sich damit die Kappa-Interraterübereinstimmung nach Cohen bestimmen. Es fällt auf, dass der Kappa-Wert für den 70 ml Grenzwert mit 0,576 nur gut ist, die Übereinstimmung bei der 100 ml Grenze mit 0,898 ist hingegen exzellent. Die Rater haben also bei höheren Volumina eher die Tendenz ähnliche Ergebnisse zu schätzen, als bei kleineren Volumina. Besonders das schwächere Ergebnis bei der 70 ml Grenze ist Ausdruck dafür, dass bei der Schätzung durch die Rater keine objektiven und vergleichbaren Ergebnisse zustande kommen. Ein ähnliches Ergebnis, mit einer hohen Unsicherheit in der Volumenabschätzung auf Seiten der Rater, wurde in der Literatur bereits beschrieben [34]. Für den Patienten und für die Ärzte kann das kein befriedigendes Ergebnis sein, denn es bedeutet, dass die Therapieentscheidung davon abhängt, welcher Arzt die Entscheidung trifft und nicht, wie hoch das individuelle Risiko tatsächlich ist. In der DEFUSE-2-Studie gilt der Trennpunkt

von 70 ml bei der Entscheidung für oder gegen eine endovasculäre Therapie [65]. Auch bei der Bestimmung dieses Punktes könnte der *od*-Wert herangezogen werden.

Es gilt zu evaluieren welcher Klassifikator besser zwischen den Volumengrenzwerten unterscheiden kann. Die Schätzung durch ärztliches Personal, ABC/2 oder die *od*-Werte? Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Grenzwert 100 ml analysiert: Tatsächlich hatten 10 der 50 Infarkte eine Größe von über 100 ml. Die restlichen 40 Volumen lagen darunter. Rater 1 hat davon 5 richtig eingeordnet. Er hätte also die Entscheidung für eine Lysetherapie bei 50% diesen Patienten fälschlich getroffen. Rater 2 hat im Vergleich dazu 6 der 10 Volumen richtig eingeschätzt. Somit wären 40% fälschlich lysiert worden. Der Cut-off-Value von 42 kategorisierte 9 der 10 Volumen korrekt als ≥ 100 ml. Mit dem Cut-off-Value 42 werden große Infarkte besser als von Ratern erkannt, wenn bei einem Patienten ein Infarkt vorliegt, dessen Volumen zu groß ist, um lysiert zu werden. Die ABC/2-Methode hat alle Volumen mit ≥ 100 ml korrekt eingeordnet, jedoch hat sie auch 7 der Volumen die tatsächlich < 100 ml betrugen in die ≥ 100 ml Gruppe eigeordnet. Somit zeigt sich, dass die ABC/2-Methode die Volumina tendenziell überschätzt und somit fälschlicherweise den Patienten eine indizierte Lysetherapie vorenthalten würde. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Pedraza et al. bei seinen Untersuchungen zu dem ABC/2-Wert überein [76].

Beide Rater haben keinen Patienten mit tatsächlichen Infarktvolumen < 100 ml als zu groß eingeschätzt. Sie hätten also keinem Patienten, der eine Lyse bekommen sollte, diese vorenthalten. Die *od*-Methode hat 1/50 der Infarktvolumen als zu groß eingeschätzt.

Um das absolute Abschneiden der verschiedenen Methoden zu vergleichen, eignet sich die Korrektklassifikationsrate (Accuracy), da sie alle Klassifikatoren zusammengefasst darstellt. Mit einer Korrektklassifikationsrate von 96% zeigt sich die *od*-Methode allen anderen Methoden bei dem 100 ml Trennwert überlegen.

Etwas anders sehen die Ergebnisse für den Grenzwert 70 ml aus:

Von den 50 Volumen waren 15 oberhalb dieser Grenze. Rater 1 / Rater 2 erreichten eine Sensitivität von 53,2% / 86,7%, im Gegensatz dazu aber äußerst hohe Spezifitäten Der *od*-Wert zeigte eine Sensitivität von 93,2%. Die ABC/2-Methode hatte hier bei einer Sensitivität von 100%, eine Korrektklassifikationsrate von 100%. Die Korrektklassifikationsrate der Rater lag bei 86% bzw. 90% und die der *od*-Methode bei 90%.

Hinsichtlich der Korrektklassifikationsrate zeigte sich die *od*-Methode gegenüber den Resultaten der Rater als treffsicherer und ist denen insgesamt überlegen. Vor allem bei

dem 100 ml Trennpunkt wurden mit 96% sehr hohe Werte erreicht. Das ein Untersucher ungewöhnlich gute Ergebnisse erreicht, wie hier Rater 2 bei der 70 ml Grenze, ist in der Literatur berichtet [34]. Bei Fiebach et al. lagen die Sensitivitätswerte der Assistenzärzte zwischen 30% und 66%, somit hängt aber die klinische Entscheidung nicht von der verwendeten Methode sondern vom individuellen Untersucher ab und schwankt vermutlich in Abhängigkeit von Tageszeit, Motivation oder Stimmung des Untersuchers.
Zudem steht die Frage im Raum, was für den Patienten besser ist: Ihn einer Lysetherapie zuzuführen, obwohl seine Volumina zu groß sind und damit eine ICH oder SICH zu riskieren, oder ihm die Lysetherapie zu verwehren, obwohl sein Infarktvolumen dies tatsächlich zulassen würde?
Im erstgenannten Fall schneiden die Resultate der Rater besser ab als die der *od*-Methode. Da sie das Volumen eher unterschätzten, würden beide Rater viel häufiger lysieren als es eigentlich gerechtfertigt wäre. Die hohen Spezifität und PPW der Rater zeigen, dass sie selten einem Patienten die Lyse vorenthalten würden, der ein kleineres Volumen als der Grenzwert hat. Die niedrigen Sensitivitäten und NPW zeigen aber, dass sie häufig einen Patienten lysieren würden, der ein Volumen über dem Grenzwert hat. Das Risiko, eine ICH oder SICH zu erleiden, wäre also größer. Die *od*-Methode hat im Gegensatz dazu sehr hohe Werte bei der Sensitivität und bei dem NPW. Sie ist also sehr gut geeignet, Risikopatienten zu erkennen, bei denen eine Lysetherapie kontraindiziert wäre. Grundsätzlich ist die klinische Umsetzung dieser Erkenntnis abhängig von der individuellen Behandlungssituation, insbesondere in Hinblick auf die Grenzen der Zulassung und die Behandlung innerhalb von randomisierten klinischen Studien.

Es gilt nun, die *od*-Methode mit den anderen Möglichkeiten zur Volumenabschätzung zu vergleichen.
Der ASPECT-Score ist ein Bewertungsscore für die radiographisch erkennbare Schwere eines ischämischen zerebralen Infarkts. Es wurde von Lin et al. untersucht, wie gut mit Hilfe des ASPECT-Scores zwischen Infarkten über 100 ml Volumen und Infarkten unter 100 ml Volumen auf DWI Bildern unterschieden werden kann [72]. Ein weiterer Trennpunkt wurde von ihnen bei 75 ml gesetzt. Bei einem Score von 3 war die Trennschärfe zur Unterscheidung von Infarkten, die größer oder kleiner 100 ml waren, am besten. Es konnte für diesen Score eine AUC von 0,979 erreicht werden. Die dazugehörige Sensitivität war 77,3%, die Spezifität 97,9%, der PPW war 85,0% und der NPW war 96,2%. Für die Unterscheidung von 100 ml konnte mit der *od*-Methode je nach

Messtag eine AUC zwischen 0,986 und 0,993 erreicht werden. Außerdem wurden eine Sensitivität von 90,9 % und eine Spezifität von 98,9% erreicht.

Der Trennpunkt bei 75 ml unterscheidet sich von dem bei 70 ml in dieser Studie. Die Studien sind also nur bedingt vergleichbar. Es lohnt sich dennoch, an dieser Stelle die Daten zu vergleichen: Lin et. al konnten den besten ASPECT-Score zur Trennung von Infarkten, die über 75 ml von denen die unter 75 ml liegen, bei einem Score von 4 feststellen [72]. Es zeigte sich eine AUC von 0,942 und eine dazugehörige Sensitivität von 71,1%, eine Spezifität von 98,2%, ein PPW von 93,1% und ein NPW von 90,9%.

Im Vergleich dazu hatte diese Studie mit der Anwendung der *od*-Methode zur Unterscheidung von Volumina größer oder kleiner 70 ml eine AUC von über 0,990. Die Sensitivität war 94,1% und die Spezifität war 96,1%.

Es ist zu erkennen, dass die *od*-Methode bei beiden Volumentrennpunkten meist bessere Ergebnisse zeigt. Lediglich bei der Spezifität des 75 ml- beziehungsweise des 70 ml-Trennpunkts zeigte sich ASPECTS überlegen. Eine neuere Studie hat hingegen einen ASPECT-Score von 6 als besten Trennpunkt ermittelt. Dort war insbesondere der PPW mit 0.35 ungenügend [74]. Es könnte ein Nachteil von ASPECTS sein, dass die einzelnen Scores auf der Basis von relativ großen Anteilen des gesamten Gehirnvolumens vergeben werden. Diese müssen aber nicht vollständig betroffen sein, sondern es muss lediglich eine Pathologie vorhanden sein. Zusätzlich sind die zentralen Scoreregionen (Insel / Caudatus / Linsenkern / Caps Interna) wesentlich kleiner als die Segmente M1-6. Die lineare Skala von 10 bis 0 kann dieser Tatsache nicht gerecht werden. *Od*-Werte basieren hingegen auf Millimeter genauen Messungen. Ein weiterer Nachteil von ASPECTS ist, dass der Score sich auf die Bewertung der betroffenen Versorgungsgebiete der zerebralen Arterien stützt. Es ist jedoch nicht immer einfach, die Unteräste dieser Arterien den sichtbaren Hirnstrukturen auf der DWI zuzuordnen. Die Anwendung des ASPECT-Scores setzt einige diagnostische Erfahrung voraus und unterliegt somit einer Variabilität. In der Arbeit von Lin et al. wurden die Daten beispielsweise von Neuroradiologen die mit dem ASPECTS-System vertraut sind erhoben [72]. Darüber hinaus unterscheiden sich die Ergebnisse verschiedener Rater stark. In einer Studie von Singer et al. wurde ein Kappa-Wert von 0,441 ermittelt, der in dieser Studie als moderat bezeichnet wird [50, 79]. Sowohl der *od*- als auch der ASPECT-Methode ist jedoch gemeinsam, dass beide relativ schnell in der Anwendung sind.

Es gibt außerdem den Ansatz, die Volumetrie automatisiert durchzuführen, um dann möglichst schnell das tatsächliche Volumen zu ermitteln.
RAPID ist ein an der Stanford Universität entwickeltes Programm, dass genau dies verspricht [70]. Der Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass kein Umweg über einen zwischengeschalteten Parameter wie den ASPECT-Score oder den *od*-Wert genom-men werden muss. Außerdem ist das Ergebnis, zumindest in der Theorie, nicht vom Untersucher abhängig. In der Praxis kann RAPID diese Automatisierung jedoch nicht leisten. Laut den Autoren muss jede Untersuchung noch einmal begutachtet werden um mögliche Fehlerquellen, wie zum Beispiel falsch markierte Areale oder markierte Artefakte, manuell zu entfernen. Außerdem waren die gemessenen Volumina um 22% beziehungsweise um 39% kleiner als die manuell volumetrisch gemessenen Volumina. Ein weiterer, jedoch nicht qualitativer, Nachteil von Software ist, dass diese häufig kostenpflichtig lizenziert werden müssen. Zudem erfordert Software einen weiteren Einarbeitungsprozess des Personals.
Es gibt einige Arbeiten, die das Volumen über den Umweg von geometrischen Körpern annähern wollen. Pedraza et al. und Sims et al. untersuchten, ob die Annäherung an das tatsächliche Volumen mit der vereinfachten Formel für das Ellipsoid gelingt [76, 77]. Wie bei der Milz, ist das über die ABC/2 – Methode machbar. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Methode das Volumen stark überschätzt. Man maß einen Median von 19,37 ml mit der ABC/2 – Methode, obwohl das echte Volumen lediglich 7,33 ml betrug. Pedraza riet aus diesem Grund von der Anwendung der Formel ab. Bei Sims zeigte sich lediglich eine durchschnittliche Überschätzung vom 1,16-Fachen des planimetrisch ermittelten Werts.
Ein weiterer Nachteil der ABC/2 – Methode gegenüber der *od*-Methode ist, dass man einen weiteren Durchmesser in der z-Achse bestimmen muss. Das kostet zusätzliche Zeit und bedeutet weitere Fehlerquellen wie die Schichtdickenunterschiede zwischen Messprotokollen und Zwischenschichtlücken (GAP), die in klinischen Protokollen von 0-20% variieren können. Sims et al. haben in ihrer Arbeit verschiedene geometrische Körper verwendet, um zu untersuchen, welche der Realität am nächsten kommen [77]. Sie konnten feststellen, dass die Ellipse am nächsten an der Realität liegt. Sie bestimmten die Steigung, wenn das tatsächliche Volumen auf der Abszisse und das ermittelte Volumen auf der Ordinate abgebildet wird. Je weiter die Steigung der Regression sich der 1 nähert, desto besser beschreibt der geometrische Körper das Infarktvolumen. Die Ellipse hat eine Steigung von 1,16. Dies bedeutet allerdings, dass

das Volumen mit steigender Größe immer stärker überschätzt wird. Es wäre möglich einen Korrekturfaktor zu benutzen, dieser wurde allerdings durch die Autoren nicht validiert. Es kann folglich keine wirkliche Aussage über das tatsächliche Volumen getroffen werden. Gerade bei großen Infarkten hat jedoch die Volumenbestimmung die größte Relevanz. Die Methodik der Volumenabschätzung über den Umweg von geometrischen Körpern, scheint also für die klinische Anwendung ungeeignet.

4.3 Bedeutung

Gerade der ischämische zerebrale Infarkt bedarf einer möglichst schnellen und dennoch genauen Diagnostik. Da dies nicht immer leistbar ist, werden viele Patienten nicht der dringend benötigten Therapie zugeführt [27, 80]. Es kommt häufig dazu, dass zu viel Zeit vergeht, bis die wichtige Diagnostik abgeschlossen ist und eine fachlich fundierte Therapieentscheidung getroffen werden kann [49]. Das hat zur Folge, dass der Patient keine Thromoblysetherapie mehr erhalten kann. Wenn er die Therapie dennoch bekommen würde, bestünde ein erhöhtes Risiko für ihn, eine unerwünschte Nebenwirkung wie eine sekundäre Blutung zu erleiden. Schlussendlich würde das Risiko den Nutzen überwiegen und somit wäre die Therapie für die betroffene Person nicht mehr gerechtfertigt [55, 56].

Wenn der Patient zeitnah eine bildgebende Diagnostik erhält, besteht das Risiko, dass der Infarkt in seiner Risikokonstellation falsch eingeordnet wird. Zu erkennen ob eine intrazerebrale Blutung besteht ist vergleichbar einfach. Zu erkennen ob der Infarkt eine kritische Größe überschritten hat, ist ohne Hilfsmittel jedoch eine Herausforderung. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Größe der Infarkte maßgeblich das Risiko der Thrombolysetherapie negativ beeinflussen [51-53, 58, 63, 64]. Einige Autoren sehen die Grenze, bei der das Risiko überwiegt, bei 70 ml großen Infarkten [61, 81]. Andere Autoren sehen die Grenze eher bei 100 ml großen Infarkten [53, 59]. Alle sind sich jedoch einig, dass keine intravenöse Thrombolyse bei Überschreiten einer gewissen Volumengröße erfolgen darf.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, besteht nun das Dilemma, zwischen schneller Diagnostik, in der das Volumen grob abgeschätzt wird, und der genauen, aber langwierigen Bestimmung des Volumens mittels Volumetrie.

Das Problem wird deutlich wenn man die Ergebnisse einiger großer Studien analysiert. In der ECASS-I-Studie wurde das Volumen von den Readern von 83% der Patienten als

über 33% des Mediaterritoriums eingeordnet [82]. In der Folgestudie, ECASS-II, wurden hingegen nur 4,6% der Volumen als über 33% des Mediaterritoriums einge-ordnet [83]. Die Autoren begründen diesen großen Unterschied mit einem Trainings-programm, das die Reader vor der ECASS-II-Studie, im Gegensatz zur ECASS-I-Studie durchlaufen mussten [84]. In einer dritten Studie wurde bei lediglich 3% der Patienten eine Infarktausdehnung festgestellt, die einer Thrombolysetherapie entgegensteht [47]. Wenn man die Studien DIAS und DEDAS vergleicht, fällt auf, dass die durchschnittlich gemessenen Volumen um 26,9% voneinander abweichen [58, 59]. Auch Fiebach et. al stellten fest, dass die Volumenabschätzung sowohl bei Experten, als auch bei Anfängern einer großen Interratervariabilität unterworfen ist [34]. Es existiert auch der Ansatz über CTA-Quellbilder (CTA-SI; *CTA-Source images)* auf die Größe von Infarkten zu schließen. Es konnte gezeigt werden, dass die mittels CTA-SI gemessenen Volumen gut mit den DWI-Volumen korrelieren, solange es zu einer Rekanalisation des thrombo-sierten Gefäßes kommt [85]. Es zeigt sich jedoch auch, dass das Volumen insgesamt zu hoch eingeschätzt wurde [86]. Insgesamt zeigt sich, wie groß die Abweichungen bei der Volumenbestimmung in der Realität sein können.

Mit dem Erkenntnisgewinn aus dieser Studie kann dieses Dilemma weitgehend um-gangen werden.

Durch die Bestimmung von lediglich zwei Durchmessern kann mit einer hohen Sensitivität und Spezifität geschlossen werden, ob die Infarktgröße den kritischen Grenzwert überschreitet, oder ob es noch sicher ist, eine Thrombolysetherapie durchzuführen. Das hat für die betroffenen Patienten den Vorteil, dass diese Entschei-dungsfindung schneller und häufiger richtig ist und damit die Chance auf ein besseres Resultat steigt. Aber auch der behandelnde Arzt erhält einen Mehrwert. Er hat mit der *od*-Methode ein robustes Werkzeug in der Hand, mit dem er seine Therapie-entscheidung objektivierbar untermauern kann. Wenn eine Einrichtung evidenzbasierte Medizin betreiben will, ist die Verwendung einer objektiven Methode einer groben Schätzung vorzuziehen. Ein weiterer Vorteil der *od*-Methode ist die leichte Erlernbarkeit der Anwendung. Es muss lediglich das oben beschriebene Tutorial durchgelesen werden. Darüber hinaus ist die Anwendung der *od*-Methode weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen auf die Untersuchungssituation: Gerade in widrigen Situationen mit Personalmangel, wie an Wochenend- oder Nachtdiensten, sind die therapie-entscheidenden Personen häufig unerfahren oder übermüdet und es könnten sich diagnostische Fehler einschleichen. Das tatsächliche Volumen wird in Folge dessen häufiger unter- als auch überschätzt. Mit der

od-Methode als diagnostische Hilfe kann die Fehlerrate und die Fehlergröße minimiert werden.

Neben der Thrombolysetherapie existieren andere Bereiche, in denen die Bestimmung des Ausmaßes des zerebralen Infarktes geboten ist. Bei Infarkten mit sehr großer Ausdehnung besteht eine große Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden Komplikationen mit malignem Verlauf. Es konnte in einer Arbeit gezeigt werden, dass bei Volumina von über 145 ml zu über 90% maligne werden [24]. Und insgesamt werden je nach Autor etwa 10% bis 20% aller MCA-Infarkte maligne [19-21]. Bei diesen Patienten kommt es zu ausgedehnten Hirnödemen mit Folgeschäden wie Einklemmungen. Die Therapie dieser Infarkte besteht dann in einer Hemikraniektiomie. Um eine Therapieentscheidung zur Hemikraniektomie bereits vor bestehender Herniation zu treffen, eignet sich das Volumen als Entscheidungshilfe. Mithilfe der oben beschriebenen Formel kann man recht zügig auf das tatsächliche Volumen schließen. Die Formel kann deshalb dem Arzt erheblich die Entscheidungsfindung erleichtern.

Außerdem unterstützt das Wissen über das Volumen eine realistische Prognoseeinschätzung über den klinischen Verlauf [64]. Das kann den Patienten, den Angehörigen und auch den Ärzten helfen, das weitere Vorgehen zu planen.

4.4 Limitationen

Diese Arbeit hat Limitationen. Außerdem werden weitergehende Fragen aufgeworfen, die in der Zukunft noch geklärt werden müssten.

Da viele der untersuchten Infarkte ein kleines Volumen haben, sind vergleichsweise wenig Patienten mit einem Infarktvolumen von über 60 ml vorhanden. Wenn man ein größeres Patientenkollektiv bearbeiten würde, wären mehr Patienten in diesem kritischen Bereich. Je mehr Volumina in diesem Bereich untersucht werden, desto genauer und universell gültiger würde der berechnete Cut-off-Wert werden. Schwankungen in diesem Patientenkollektiv könnten den Cut-off-Wert, sowohl für die 70-ml-Grenze als auch für die 100-ml-Grenze verschoben haben. Im Grenzfall kann das schon zu einer fälschlichen Einordnung in die Gruppe mit Lysetherapie oder in die Gruppe ohne Lysetherapie führen. Die Bestimmung des Cut-off-Wertes wurde mit Hilfe der ROC-Kurven berechnet. Dieses Verfahren erstellt eine Liste mit möglichen Cut-off-Wert mit den dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten, es muss jedoch diskutiert werden, ob auf Kosten der Spezifität mehr Wert auf die Sensitivität oder auf Kosten der Sensitivität mehr Wert auf

die Spezifität gelegt werden soll. Bei einer höhen Sensitivität könnte ein Großteil der für die Lysetherapie ungeeigneten Infarkte detektiert werden. Somit wäre das Risiko für iatrogene Blutungen auf ein Minimum reduziert. Die damit verbundene niedrige Spezifität würde jedoch einigen Patienten eine für sie profitable Lysetherapie vorenthalten. Im Umkehrschluss würde bei einer hohen Spezifität jeder Patient mit einem grenzwertig großen Infarkt einer Therapie unterzogen werden. Er hätte somit die Chance auf ein besseres klinisches Outcome. Es bestände jedoch das erhöhte Risiko einer Blutung und somit von noch gravierenderen Folgen des Infarkts. Diese Frage kann aber letzten Endes im Rahmen dieser Studie nicht objektiv beantwortet werden und bedürfte weiterer Untersuchungen. Hier liegt eine Schwäche dieser Studie. Ausführlich dargelegt wurde, wie man das Infarktvolumen objektiv und zeitsparend ermitteln kann. Das Infarktvolumen selber ist jedoch lediglich ein Mittel, um das Risiko für eine Lysetherapie abzuschätzen. Die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte wurden ursprünglich arbiträr ermittelt und für praktikabel befunden. Ob sie im Zeitalter moderner Stroke-Unit-Medizin noch angemessen sind, und welcher Grenzwert bei einer rein mechanischen Rekanalisation angemessen wäre ist unklar. Der *od*-Wert funktioniert unter der Annahme, dass die oben genannten Studien, die sich mit dem Risiko der Thrombolysetherapie in Abhängigkeit vom Volumen beschäftigt haben, richtige und übertragbare Ergebnisse hervorbrachten. Um den *od*-Wert zu validieren, müsste man ihn entweder direkt mit klinischen Endpunkten, zum Beispiel dem klinischen Outcome nach Therapie, dem Auftreten von ICH bzw. SICH nach Therapie oder dem Überleben nach Therapie, verknüpfen. Eine praktikable Alternative könnte die Validierung anhand von MR-Untersuchungen aus randomisierten klinischen Studie sein.

Man könnte beispielsweise retrospektiv untersuchen, wie die Patientenrekrutierung bei der jeweils untersuchten Population verlaufen wäre und ob sich eine Veränderung der per protocol population ergeben hätte. Optimal wäre es, wenn prospektiv die Therapieentscheidung mit Hilfe des *od*-Wertes getroffen wird. In einer Kontrollgruppe müsste die Therapieentscheidung über das gängige Schätzen der Volumina getroffen werden. Eine solche Studie erscheint jedoch nicht realisierbar.

Ein weiterer Schritt, um den *od*-Wert zu validieren, wäre seine Interratervariabilität zu messen. In dieser Studie wurde der *od*-Wert lediglich von einer Person ermittelt. Durch eine eindeutige Anweisung zur Durchführung der Messung sollte die Interrater-variabilität zwar gering ausfallen, ungenaues Arbeiten könnte aber einen Unterschied zwischen verschiedenen Untersuchern erbringen.

Nicht unerwähnt darf das Faktum sein, dass es zu Messfehlern seitens des Autors gekommen sein kann. Es besteht die Möglichkeit, dass bei der Volumetrie oder bei der Bestimmung des *od*-Wertes Fehler gemacht worden sind. In beiden Fällen ist die Auswertung jedoch relativ eindeutig zu machen, zumal in den Daten keine unerwarteten starken Abweichungen vorkamen. Aus diesem Grund sollten sich diese Fehler in einem akzeptablem Maß gehalten haben.

Es stellt sich außerdem die Frage, ob nur bestimmte Formen von Infarkten für die Anwendung der *od*-Methode geeignet sind. Besonders hervorzuheben ist das DWI-Bild eines Infarktes, bei dem lediglich eine Hyperintensität als Randsaum im Cortex imponiert. Dieser Saum kann sich auf sehr große Teile des Cortexes ausbreiten, hat aber auf Grund seiner Normointensität im angrenzenden Mark ein kleines Volumen. Die *od*-Methode würde diesen Infarkt also als viel zu groß einordnen. Hier würden allerdings der ASPECTS und die ABC/2 Methode ähnlich falsche Werte ergeben. Darüber hinaus wäre es richtig, einen ausgedehnten, rein kortikalen Infarkt als „groß“ zu klassifizieren, da lediglich in Fällen einer ultrafrühen Rekanalisation das angrenzende Marklager nicht betroffen ist.

Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass gescatterte Infarkte aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Bei diesen Infarkten ist es nicht möglich, die *od*-Methode, aber auch alle anderen Schätzmodelle, anzuwenden.

5 Zusammenfassung

Auf Grund der gravierenden Folgen eines zerebralen Infarktes, ist es höchst wichtige dem Patienten eine optimale Therapie zukommen zu lassen. Am besten etabliert ist die Thrombolysetherapie mit rtPA. Diese Therapie ist jedoch nur vorteilhaft für den Patienten, wenn sie in den ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgt. Außerdem darf der Infarkt eine Größe von 70 ml bzw. 100 ml nicht überschreiten. Bei Nichterfüllen dieser zwei Kriterien, kommt es vermehrt zu thrombolyseinduzierten, intrakraniellen Blutungen.

Es gilt also, dass das der Infarkt möglichst schnell und präzise diagnostiziert werden muss. Die sicherste Diagnostik des Schlaganfalls gelingt mit dem MRT. Ein häufig angewandtes Verfahren, Infarktgröße zu ermitteln, ist das Schätzen durch den anwendenden Arzt. Diese Methode ist zwar schnell, aber nicht objektiv und nur bedingt reproduzierbar. Außerdem ist das Ergebnis stark Untersucherabhängig. Als weitere Methoden der Volumenbestimmung werden in der Literatur die Formel ABC/2, die Software RAPID und der ASPECT-Score beschrieben.

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, mittels der MRT-DWI-Bildgebung ein möglichst schnelles und objektives Verfahren zur Bestimmung des Infarktvolumens zu finden. Dazu wurden 196 einzelne Infarktvolumina ausgewertet. Das Volumen wurde mittels Volumetrie ermittelt. Parallel wurde das Bild mit dem größten Infarktdurchmesser ausgewählt und die Länge dieses Durchmessers bestimmt. Dazu wurde der größte, 90° dazu stehende Durchmesser gesucht und auch seine Länge ermittelt. Diese zwei Durchmesser wurden miteinander multipliziert.

Das Ergebnis wurde *od*-Wert genannt. Es wurde im Anschluss geprüft, ob der *od*-Wert gut mit dem Volumen korreliert. Dann wurde mit der Analyse von ROC-Kurven ein optimaler Cut-off-Wert für den *od*-Wert berechnet, der eine Unterscheidung der Volumina von über 70 ml bzw. 100 ml zulässt. Dieser Cut-off-Wert ist 32 bzw. 42. Um den Cut-off-Wert zu validieren, wurde ein Vergleich mit der aktuellen Methode, dem Schätzen durch einen Arzt, angestellt. Dazu beurteilten zwei Rater 50 Infarkte. Von diesen 50 Infarkten wurde dann auch der *od*-Wert ermittelt. Es konnte einmal gezeigt werden, dass die Rater sehr unterschiedliche Einschätzungen für die Größe der Infarkt-volumen machten. Weiterhin wurde bewiesen, dass die *od*-Methode eine höhere Treffergenauigkeit als die der Rater aufweist, was die Frage betrifft, ob das Infarktvolumen über der entsprechenden Grenze liegt. Die 50 Infarkte wurden darüber hinaus mit dem ABC/2-Wert verglichen. Auch hierbei zeigte sich eine bessere Genauigkeit der *od*-Methode. Darüber hinaus zeigen sich bessere Werte der *od*-Methode für die meisten Klassifikatoren im Vergleich zu ASPECTS. Der größte Nachteil der RAPID-Software ist die hohe Fehleinschätzung der Volumen, die bei der *od*-Methode nicht in diesem Maße auftritt. Einige Ergebnisse und Diskussionspunkte sind bereits in der aus dieser Dissertationsschrift entstandenen Publikation veröffentlicht [78].

Abschließend gilt es festzuhalten, dass die *od*-Methode ein Werkzeug ist, dass in der alltäglichen Praxis durchaus anwendbar ist, um das Infarktvolumen objektiv und mit

wenig Zeitaufwand zu ermitteln. Es wird sich zeigen, ob es von ärztlicher Seite anerkannt wird und ob es das Schätzen als gängige Methode ablösen kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;367(9524):1747-57.

2. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation. Statistisches Bundesamt; 2013. (Accessed October 27 , 2015 at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachenstatistik.html)

3. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. Stroke Res Treat. 2012;2012:436125.

4. Juttler E, Kohrmann M, Schellinger PD. Therapy for early reperfusion after stroke. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006;3(12):656-63.

5. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol. 1994;36(4):557-65.

6. Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. Stroke. 2003;34(1):214-23.

7. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. Metab Brain Dis. 2004;19(3-4):151-67.

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

9. Leiva-Salinas C, Wintermark M, Kidwell CS. Neuroimaging of cerebral ischemia and infarction. Neurotherapeutics. 2011;8(1):19-27.

10. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999;22(9):391-7.

11. 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.

12. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990;21(4):637-76.

13. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612-23.

14. Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics. Radiographics. 2011;31(5):1201-14.

15. van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CA, Dujovny M. A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. Stroke. 1993;24(12):1951-9.

16. Ng YS, Stein J, Ning M, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. Stroke. 2007;38(8):2309-14.

17. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. Ann Neurol. 1999;46(4):568-78.

18. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Purushotham A, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Gold GE, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution (DEFUSE). Stroke. 2009;40(10):3245-51.

19. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. Neurosurgery. 1997;40(6):1168-75; discussion 75-6.

20. Moulin DE, Lo R, Chiang J, Barnett HJ. Prognosis in middle cerebral artery occlusion. Stroke. 1985;16(2):282-4.

21. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. Stroke. 1984;15(3):492-6.

22. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol. 1996;53(4):309-15.

23. Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. Crit Care Med. 1995;23(9):1576-87.

24. Oppenheim C, Samson Y, Manaï R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, Srour A, Cornu P, Dormont D, Rancurel G, Marsault C. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. Stroke. 2000;31(9):2175-81.

25. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM, Pexman JH, Hudon ME, Tomanek A, Frayne R, Buchan AM, Group AS. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(11):1528-33.

26. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. Eur Radiol. 2001;11(7):1220-30.

27. Committee ESOEE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.

28. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401-7.

29. Fiebach JB, Schlamann M, Schellinger PD. [Diffusion and perfusion MR imaging in stroke]. Radiologe. 2005;45(5):412-4, 6-9.

30. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. Neurology. 1992;42(9):1717-23.

31. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. Ann Neurol. 2009;65(6):724-32.

32. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med. 1990;14(2):249-65.

33. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Röther J. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(5):878-85.

34. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. Stroke. 2002;33(9):2206-10.

35. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet. 2007;369(9558):293-8.

36. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(1):9-15; discussion 6-8.

37. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Röther J, Stroke MiASSGotGCN. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. Stroke. 2006;37(3):852-8.

38. Oppenheim C, Logak M, Dormont D, Lehéricy S, Manaï R, Samson Y, Marsault C, Rancurel G. Diagnosis of acute ischaemic stroke with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted sequences. Neuroradiology. 2000;42(8):602-7.

39. Chalela JA, Kang DW, Luby M, Ezzeddine M, Latour LL, Todd JW, Dunn B, Warach S. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activator predict outcome: Insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. Ann Neurol. 2004;55(1):105-12.

40. Vora NA, Shook SJ, Schumacher HC, Tievsky AL, Albers GW, Wechsler LR, Gupta R. A 5-item scale to predict stroke outcome after cortical middle cerebral artery territory infarction: validation from results of the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. Stroke. 2011;42(3):645-9.

41. Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, Newman GC, Thijs V, Sen S, Warach S, GAIN Ct, and ASAP Investigators. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? Stroke. 2007;38(6):1820-5.

42. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med. 1999;340(23):1781-7.

43. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. Neurology. 1998;50(4):864-70.

44. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. Stroke. 2007;38(10):2640-5.

45. Bivard A, Lin L, Parsonsb MW. Review of stroke thrombolytics. J Stroke. 2013;15(2):90-8.

46. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-7.

47. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2012;366(12):1099-107.

48. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, Levi CR. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology. 2009;72(10):915-21.

49. Kwan J, Hand P, Sandercock P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. Age Ageing. 2004;33(2):116-21.

50. Singer OC, Kurre W, Humpich MC, Lorenz MW, Kastrup A, Liebeskind DS, Thomalla G, Fiehler J, Berkefeld J, Neumann-Haefelin T, Investigators MSSG. Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. Stroke. 2009;40(8):2743-8.

51. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW, Investigators D. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. Stroke. 2007;38(8):2275-8.

52. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. Stroke. 2002;33(8):2047-52.

53. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Neumann-Haefelin T,

Investigators MSSG. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 2008;63(1):52-60.

54. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thromblytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke. 2000;31(4):811-6.

55. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G, ECASS ATL, N. I. N.DS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695-703.

56. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. Stroke. 2009;40(7):2438-41.

57. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1317-29.

58. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S, Group DS. 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.

59. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W, Investigators D. 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.

60. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, Ravn GM, Grønning BA, Chabriat H, Chang KC, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A, Investigators D-. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2015;14(6):575-84.

61. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Schlaug G, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). Stroke. 2008;39(8):2257-63.

62. Warach S, Al-Rawi Y, Furlan AJ, Fiebach JB, Wintermark M, Lindstén A, Smyej J, Bharucha DB, Pedraza S, Rowley HA. Refinement of the magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch concept for thrombolytic patient selection: insights from the desmoteplase in acute stroke trials. Stroke. 2012;43(9):2313-8.

63. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM, investigators E. 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.

64. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP, Investigators D. 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.

65. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, Wilder MJ, Lutsep HL, Czartoski TJ, Bernstein RA, Chang CW, Warach S, Fazekas F, Inoue M, Tipirneni A, Hamilton SA, Zaharchuk G, Marks MP, Bammer R, Albers GW, investigators Ds. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2012;11(10):860-7.

66. Yoo AJ, Verduzco LA, Schaefer PW, Hirsch JA, Rabinov JD, González RG. MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. Stroke. 2009;40(6):2046-54.

67. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP, Investigators MT. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005;36(7):1432-8.

68. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372(1):11-20.

69. Nabavi DG, Ringelstein EB, Faiss J, Kessler C, Röther J, Busse O. [Regional and national stroke units in Germany: amended certification criteria]. Nervenarzt. 2012;83(8):1039-52.

70. Lansberg MG, Lee J, Christensen S, Straka M, De Silva DA, Mlynash M, Campbell BC, Bammer R, Olivot JM, Desmond P, Davis SM, Donnan GA, Albers GW.

RAPID automated patient selection for reperfusion therapy: a pooled analysis of the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) and the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. Stroke. 2011;42(6):1608-14.

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

72. Lin K, Lee SA, Zink WE. What ASPECTS value best predicts the 100-mL threshold on diffusion weighted imaging? Study of 150 patients with middle cerebral artery stroke. J Neuroimaging. 2011;21(3):229-31.

73. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? Int J Stroke. 2009;4(5):354-64.

74. Schröder J, Cheng B, Ebinger M, Köhrmann M, Wu O, Kang DW, Liebeskind DS, Tourdias T, Singer OC, Christensen S, Campbell B, Luby M, Warach S, Fiehler J, Fiebach JB, Gerloff C, Thomalla G, Investigators SaVI. Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early computed tomographic score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke. Stroke. 2014;45(12):3583-8.

75. Galinovic I, Ostwaldt AC, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, Schmidt WU, Jungehülsing J, Fiebach JB. Search for a map and threshold in perfusion MRI to accurately predict tissue fate: a protocol for assessing lesion growth in patients with persistent vessel occlusion. Cerebrovasc Dis. 2011;32(2):186-93.

76. Pedraza S, Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Boada I, Bardera A, Castellanos M, Serena J. Reliability of the ABC/2 method in determining acute infarct volume. J Neuroimaging. 2012;22(2):155-9.

77. Sims JR, Gharai LR, Schaefer PW, Vangel M, Rosenthal ES, Lev MH, Schwamm LH. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. Neurology. 2009;72(24):2104-10.

78. Fiebach JB, Stief JD, Ganeshan R, Hotter B, Ostwaldt AC, Nolte CH, Villringer K. Reliability of Two Diameters Method in Determining Acute Infarct Size. Validation as New Imaging Biomarker. PLoS One. 2015;10(10):e0140065.

79. Altman D. Practical Statistics for Medical Research1991 1991.

80. Bambauer KZ, Johnston SC, Bambauer DE, Zivin JA. Reasons why few patients with acute stroke receive tissue plasminogen activator. Arch Neurol. 2006;63(5):661-4.

81. Yoo AJ, Pulli B, Gonzalez RG. Imaging-based treatment selection for intravenous and intra-arterial stroke therapies: a comprehensive review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9(7):857-76.

82. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995;274(13):1017-25.

83. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet. 1998;352(9136):1245-51.

84. von Kummer R. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. Neurology. 1998;51(3 Suppl 3):S50-2.

85. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, Budzik R, Harris GJ, Buonanno FS, Ezzeddine MA, Chang Y, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schwamm LH. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery

stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome. Stroke. 2001;32(9):2021-8.

86. Yoo AJ, Hu R, Hakimelahi R, Lev MH, Nogueira RG, Hirsch JA, González RG, Schaefer PW. CT angiography source images acquired with a fast-acquisition protocol overestimate infarct core on diffusion weighted images in acute ischemic stroke. J Neuroimaging. 2012;22(4):329-35.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Ateria cerebri anterior
ADC	Apparent diffusion coefficient
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	Area under the curve

CBF	Cerebral blood flow; Campus Benjamin Franklin
CT	Computer Tomographie
CTA	CT-Angiographie
CTA-SI	CTA-Quellbilder
DWI	Diffusions weighted imaging
FLAIR	T2/fluid-attenuated inversion recovery
GAP	Zwischenschichtdickenlücke
ICH	Intrakranielle Hämorrhagien
MCA	Arteria cerebri media
MRA	MR-Angiographie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MTT	Mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	Number needed to treat
NPW	Negativ Prediktiver Wert
Od	Orthogonaler Durchmesser
PCA	Ateria cerebri posterior
PCT	Perfusions-CT
PPW	Positiv Prediktiver Wert
PWI	Perfusion weighted imaging
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
rtPA	Recombinant tissue-type Plasminogen Activator
SICH	Severe / symptomatic intracranial hermorrhage
TIA	Transient ischaemic attack

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonas David Stief, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Identifikation großer zerebraler Infarktvolumen in der diffusionsgewichteten MRT mittels zweier orthogonaler Durchmesser* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Jonas David Stief hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:
Fiebach, J. B., Stief, J. D., Ganeshan, R., Hotter, B., Ostwaldt, A. C., Nolte, C. H., & Villringer, K. (2015). Reliability of Two Diameters Method in Determining Acute Infarct Size. Validation as New Imaging Biomarker. *PLoS One, 10*(10), e0140065. doi: 10.1371/journal.pone.0140065

Anteil: Datengenerierung, Studiendesign, Bildauswertung, Statistik, Abbildungen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Aus den Daten dieser Promotionsschrift ging folgende Publikation hervor:

Fiebach JB, Stief JD, Ganeshan R, Hotter B, Ostwaldt AC, Nolte CH, Villringer K. Reliability of Two Diameters Method in Determining Acute Infarct Size. Validation as New Imaging Biomarker. PLoS One. 2015;10(10):e0140065.

11 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater PD. Dr. med. Jochen Fiebach für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, für die Unterstützung, die regelmäßigen Gespräche, die mehrmalige Korrektur und die stets zügige Antwort auf meine Fragen.

Ich bedanke mich auch herzlich bei Dr. Kersten Villringer dafür, dass sie mir die Volumetrie beibrachte und darüber hinaus meine volumetrischen Ergebnisse supervidierte.

Dann bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir den finanziellen Spielraum geschaffen haben und mich motiviert haben, dass ich das Studium ohne Sorgen be-streiten konnte.