

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

DISSERTATION

Die Vorhersagekraft des ABCD²-Scores bei zerebrovaskulären Attacken in Bezug
auf Läsionen in der diffusionsgewichteten MRT und den Infarktnachweis in der
FLAIR

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Maximilian Lechner
aus Königstein/Taunus

Datum der Promotion: 09.09.2016

INHALTSVERZEICHNIS

1 ABSTRAKT (DEUTSCH)	4
2 ABSTRACT (ENGLISCH)	5
3 EINLEITUNG	6
4 GRUNDLAGEN DER SCHLAGANFALLDIAGNOSTIK	11
4.1 Diffusions-Magnetresonanztomographie	11
5 FRAGESTELLUNG	14
6 METHODEN	15
6.1 Patientenauswahl	15
6.2 ABCD ² -Score	16
6.3 Magnetresonanztomographie	18
6.4 Statistik	21
7 ERGEBNISSE	22
8 DISKUSSION	27
8.1 Limitierungen	32
9 ZUSAMMENFASSUNG	33
10 LITERATURVERZEICHNIS	34
11 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	40
11.1 Abbildungsverzeichnis	40
11.2 Tabellenverzeichnis	40
12 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	41

13 LEBENSLAUF	42
14 PUBLIKATION	44
15 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	45
16 ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	46
17 DANKSAGUNG	47

1 Abstrakt (deutsch)

Die Vorhersagekraft des ABCD²-Scores bei zerebrovaskulären Attacken in Bezug auf Läsionen in der diffusionsgewichteten MRT und den Infarktnachweis in der FLAIR

Jan Maximilian Lechner

Einleitung: Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erleiden, zeigt bildmorphologische Korrelate eines Infarktes in der Diffusions-Magnetresonanztomographie (*diffusion-weighted imaging* = DWI). Einer neu formulierten Definition zufolge sollte daher für die Diagnose einer TIA ein Infarkt mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ausgeschlossen werden. Die Durchführung einer MRT-Untersuchung ist jedoch vielerorts nur eingeschränkt möglich. In dieser Dissertation soll daher die Fragestellung untersucht werden, ob der klinisch bewährte ABCD²-Score in der Lage ist, infarktspezifische Veränderungen in der DWI vorherzusagen und somit die MRT-Untersuchungen auf die Patientengruppe zu beschränken, bei denen eine DWI-Läsion wahrscheinlich ist. Außerdem soll geprüft werden, wie hoch das Risiko einer scorebasierenden Auswahl wäre, Infarkte zu übersehen.

Methoden: In dieser prospektiven Studie erhielten Patienten mit dem Verdacht auf eine transitorische ischämische Attacke eine MRT-Untersuchung. Ferner wurden ABCD²-Score und Komorbiditäten ermittelt.

Resultate: Von 127 untersuchten Personen weisen 45 Individuen (35 %) eine DWI-Läsion auf. Sowohl der ordinalskalierte, dichotomisierte als auch der trichotomisierte ABCD²-Score zeigen einen signifikanten Zusammenhang zu Veränderungen in der DWI. Nach einer multivariaten Analyse der einzelnen ABCD²-Score-Items sowie anderer Risikofaktoren kristallisiert sich eine signifikante Verbindung zwischen dem Vorliegen einer Hemiparese und Läsionen in der DWI heraus.

Schlussfolgerung: Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Hochrisikoprofils laut ABCD²-Score und einer positiven DWI bei zerebrovaskulären Attacken ermitteln. Dies scheint vor allem auf den Einfluss des Symptoms der Hemiparese innerhalb des ABCD²-Scores zurückzuführen zu sein. Für eine scorebasierende Auswahl, bei der nur Patienten mit einem Hochrisikoprofil eine MRT-Untersuchungen erhalten würden, wird ein negativer prädiktiver Wert von 0,71 berechnet. Somit würde bei 29 % der TIA-Patienten aus der Gruppe mit einem moderaten/niedrigen Risiko ein Infarkt nicht diagnostiziert werden.

2 Abstract (englisch)

The predictive value of the ABCD² score concerning lesions in diffusion-weighted MRI and detection of infarction in FLAIR in cerebrovascular attacks

Jan Maximilian Lechner

Introduction: In a significant amount of patients, suffering from a transitoric ischemic attack (TIA), signs of infarction in diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) can be detected. According to a new definition infarction in patients with suspected TIA should be excluded by MRI. Because of limited resources for MRI, this thesis examines if the ABCD² score is able to predict lesions typical of infarction on diffusion-weighted imaging (DWI), so that MRI could be restricted to those patient with probable DWI lesions. Moreover the risk of missing infarction by using a score-based selection is calculated.

Methods: In this prospective study patients with suspected TIA received diagnostic with MRI. Furthermore ABCD² score and comorbidities were determined.

Results: 45 (35 %) of the 127 enrolled patients showed a lesion in DWI. Ordinal, dichotomised and trichotomised ABCD² scores were significantly associated with DWI lesions. In multivariate analysis of the single score items and other risk factors a significant association between unilateral weakness and positive DWI was found.

Conclusion: There is a significant association between high-risk ABCD² score and the detection of an infarction in DWI of patients with cerebrovascular attacks. This seems to be especially due to the impact of unilateral weakness in the ABCD² score. For a score-based selection, which restricts MRI to patients with a high-risk ABCD² score, a negative predictive value = 0.71 was determined. Thus if the indication for MRI in TIA patients only depended on a calculated ABCD² score, in 29 % of patients with a low-risk/moderate-risk ABCD² score infarction would be missed.

3 Einleitung

Jedes Jahr erleiden in Deutschland schätzungsweise 196.000 Menschen erstmalig einen Schlaganfall [1]. In 15-30 % geht diesen Schlaganfällen eine sogenannte transitorische ischämische Attacke (TIA) voraus [2]. Diese Erkenntnis und die damit verbundene Frage nach einer eventuellen Möglichkeit der frühzeitigen Intervention und somit Prävention, hat die TIA in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses rücken lassen.

Die transitorische ischämische Attacke wird durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine sich rasch entwickelnde, neurologische Symptomatik, die innerhalb von 24 Stunden einer kompletten Remission unterliegt, definiert [3]. Tatsächlich zeigen Studien, dass sich bis zu 50 % der transitorischen ischämischen Attacken bereits nach einer Stunde zurückbilden [4, 5]. Die Ätiologie eines Großteils der transitorischen ischämischen Ereignisse lässt sich dabei auf kleinere Embolien zurückführen, die aus der Plaquesruptur einer atherosklerotisch veränderten Gefäßwand oder einer kardiologischen Emboliequelle hervorgehen und zu einem vorübergehenden Gefäßverschluss führen [6]. Die Variationsbreite der neurologischen Symptomatik ist weit gefächert und steht in Abhängigkeit zur Lokalisation des durch die Ischämie betroffenen Gefäßes. Sie reicht von sensorischen Ausfällen über Formen der Aphasie, Dysarthrie bis hin zur motorischen Hemiparese. Diese Vielfalt, aber auch die Abgrenzung gegenüber anderen möglichen Pathologien, wie z.B. der Migräne, dem epileptischen Anfall, der Synkope etc., bereitet häufig Schwierigkeiten in der Diagnosestellung [7]. Die Tatsache, dass die geschilderten Syndrome nur vorübergehend auftreten und somit scheinbar reversibel sind, hat eine lange Zeit dazu geführt, dass die TIA im Gegensatz zum Schlaganfall als gutartig angesehen worden ist [8]. Gladstone et al. stellen fest, dass die Patienten in ihrer Studie, die die Diagnose einer transitorischen ischämischen Attacke erhalten haben, im Anschluss weniger intensiv untersucht und behandelt werden als Patienten mit der Diagnose eines Schlaganfalls [9]. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Annahme dieser Benignität trügerisch ist. Tatsächlich scheint das Risiko nach einer stattgehabten TIA einen Schlaganfall zu entwickeln in Abhängigkeit vom betrachteten Zeitraum bei 4-17 % in den ersten drei Monaten zu liegen [8-16]. In manchen Studien treten 50 % der nachfolgenden Schlaganfälle innerhalb der ersten zwei Tage nach erlebter TIA auf [9, 12]. Giles und Rothwell berechnen in ihrer Metaanalyse ein Schlaganfallrisiko von ca. 5 % nach 7 Tagen und 10-15 % nach 90 Tagen [16]. Das Schlaganfallrisiko nach einer TIA liegt somit sogar über dem Risiko eines Rezidivs nach einem

manifesten Schlaganfall [17]. Daffertshofer et al. berichten, dass 17 % der Patienten, die eine TIA erlitten haben, nach 6 Monaten auf Hilfe im Bereich alltäglicher Aktivitäten angewiesen sind [8].

Diese Beobachtungen untermauern ein nicht zu vernachlässigendes Risiko, nach einer stattgehabten TIA einen Schlaganfall zu entwickeln. Aus diesem Grund sind in der Vergangenheit vermehrt Studien durchgeführt worden, um weitere Erkenntnisse zu erlangen, die eine präzisere Einschätzung des Schlaganfallrisikos nach einer TIA ermöglichen sollen. Genauere Risikostratifikationen sind dabei vor allem an die Hoffnung gebunden, eine raschere und individuellere Entscheidung treffen zu können, welcher Patient von einer frühzeitig einsetzenden, therapeutischen Intervention profitiert bzw. einem intensiveren Monitoring unterzogen werden muss.

Die Bemühungen, eine exaktere Prognose stellen zu können, wie hoch das Risiko der Patienten mit einer TIA sei, in der Folge einen manifesten Schlaganfall zu erleiden, haben im Jahr 2000 zur Entwicklung eines klinischen Scores, dem sogenannten California-Score geführt [12].

Der California-Score erfasst fünf Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko eines Schlaganfalls 90 Tage nach dem Auftreten einer TIA einhergehen. Als Risikofaktoren gelten dabei: Alter > 60 Jahre, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Symptombdauer > 10 Minuten, motorische Parese sowie Dysarthrie oder Aphasie. In Abhängigkeit von der Gesamtzahl der vorhandenen Risikofaktoren sind in dieser Studie Schlaganfälle bei bis zu 34 % (alle fünf Risikofaktoren) der Patienten nach einer TIA beobachtet worden. Fünf Jahre später beschreibt die Arbeitsgruppe um Rothwell den sogenannten ABCD-Score, der im Gegensatz zum California-Score das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, nicht jedoch das eines Diabetes mellitus berücksichtigt und sich auf das Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten 7 Tage nach einer TIA bezieht [18]. Ferner erfahren die motorische Hemiparese sowie eine Symptombdauer \geq 60 Minuten eine stärkere Gewichtung innerhalb dieses Scores (bei Vorliegen = 2 Punkte). Ermittelt wird ein Schlaganfallrisiko von 0,4 % bei einem Score < 5, 12,1 % bei einem Punktwert = 5 und von 31,4 % bei einem Score = 6 [18]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien bilden im Jahr 2007 die Grundlage für die Entwicklung des ABCD²-Scores, der California-Score und ABCD-Score in sich vereint [11]. Dieser Score berechnet das individuelle Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten zwei Tage nach einer vorangegangenen TIA und soll somit eine genauere und rasche Risikoeinschätzung rezidivierender Ereignisse ermöglichen [11]. Der Score erfasst sowohl individuelle klinische Charakteristika der Patienten als auch Qualität und Quantität der neurologischen Symptomatik. Je nach Ausprägungsgrad werden den einzelnen Komponenten

des Scores bestimmte Punktwerte zugeordnet. Die Risikoeinschätzung erfolgt anschließend durch die Addition der einzelnen Punktwerte. Im Detail berücksichtigt der Score folgende Parameter:

Tabelle 1: Übersicht der einzelnen ABCD²-Score-Kriterien

A	age (Alter)	> 60 Jahre	1 Punkt
B	blood pressure (Blutdruck bei medizinischem Erstkontakt)	≥ 140/90 mm Hg	1 Punkt
C	clinical presentation (klinisch neurologische Symptomatik)	Hemiparese	2 Punkte
		Aphasie oder Dysarthrie	1 Punkt
D	duration of symptoms (Symptombdauer)	≥ 60 Minuten	2 Punkte
		10-59 Minuten	1 Punkt
D	diabetes mellitus	Typ I/II	1 Punkt

In Abhängigkeit der ermittelten Gesamtpunktzahl differenzieren die Autoren ein niedriges Risiko (low-risk = 0-3 Punkte), ein moderates Risiko (moderate-risk = 4-5 Punkte) sowie ein hohes Risiko (high-risk = 6-7 Punkte). Den Daten zufolge liegt das Risiko der Patienten einen Schlaganfall innerhalb der ersten zwei Tage zu erleiden in der high-risk Gruppe bei ca. 8 %, in der moderate-risk Gruppe bei ca. 4 % und im low-risk Kollektiv bei ca. 1 % [11].

Darüber hinaus haben weitere Faktoren in unterschiedlichen Arbeiten einen statistischen Zusammenhang zu rekurrenten ischämischen Schlaganfällen gezeigt. Dazu zählen unter anderem pathophysiologische Bedingungen der TIA. Vor allem für atherosklerotische Veränderungen und das Vorliegen eines Vorhofflimmerns hat man ein erhöhtes Risiko einer neuerlichen Ischämie nachweisen können [19, 20].

Neben diesen Risikobewertungen haben jedoch andere Studien im Hinblick auf die radiologische Diagnostik von TIA-Patienten mittels neuerer bildgebender Verfahren Resultate ergeben, die eine breite Diskussion über die Definition der TIA als klinisches Ereignis hervorgerufen haben. In diesen Verfahren haben sich bei 25-67 % der Patienten mit der klassischen Diagnose einer TIA, trotz Rückbildung der neurologischen Symptomatik, Läsionen in der Magnetresonanz-

tomographie (MRT), vor allem in der diffusionsgewichteten Bildgebung (*diffusion-weighted imaging* = DWI), gezeigt [19, 21-26]. Bei diesen Patienten liegt somit ein Infarkt vor, der per definitionem ein bildmorphologisches Korrelat der irreversiblen Zellschädigung darstellt [27]. Patienten, bei denen diese Auffälligkeiten mittels DWI nachzuweisen sind, scheinen darüber hinaus ein deutlich höheres Risiko zu besitzen, einen manifesten Schlaganfall in der Folge zu entwickeln [19, 28-31]. Diese prognostisch wertvolle Information hat daher zu der Überlegung geführt, den vorbestehenden ABCD²-Score durch die Berücksichtigung der Befunde in der DWI zu erweitern [19, 28, 32, 33]. Merwick et al. ergänzen in ihrer Arbeit ebenfalls den ABCD²-Score um das Score-Item der bildgebenden Diagnostik mittels DWI. Zusätzliche Punkte erhalten die Patienten darüber hinaus bei Vorliegen einer Karotisstenose $\geq 50\%$ sowie bei TIA in der unmittelbaren Vorgeschichte (innerhalb der letzten 7 Tage vor dem aktuellen ischämischen Ereignis). Sie nennen diesen Score ABCD³-I-Score [34]. Das Ergebnis dieses extern validierten Scores ist eine signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft in Bezug auf das Schlaganfallrisikos in den ersten 7 Tagen nach einer TIA gewesen [35].

Obwohl die zuvor aufgelisteten Studien deutlich aufzeigen, dass die vorübergehende Gefäßischämie bei einem Großteil der TIA-Patienten in einem Untergang neuronaler Zellen resultiert, findet ein gewebebasierender Aspekt in der bisherigen TIA-Definition der WHO jedoch keinerlei Beachtung. In den Definitionen anderer Erkrankungen, die durch eine Ischämie bedingt sind, stellt eine derartige Gewebekomponente jedoch eine unabdingbare Voraussetzung dar [26]. Als ein Beispiel kann hierbei die Unterscheidung zwischen einer Angina pectoris und einem Herzinfarkt herangezogen werden, die ganz eindeutig auf Grund einer gewebebasierenden Definition getroffen wird [26].

Die Definition der WHO ist vor dem Hintergrund der zuvor erwähnten Beobachtungen in der Folge daher stark in die Kritik geraten [26, 36, 37]. Die Quintessenz der anschließend geführten Diskussionen ist der Entwurf einer neuen Definition der transitorischen ischämischen Attacke gewesen, die durch Autoren der AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) formuliert worden ist [26]. Diese definiert eine TIA als ein ischämisches Ereignis, das durch eine vorübergehende, neurologische Symptomatik charakterisiert ist, bei der jedoch keinerlei Hinweise auf das Vorliegen eines Infarktes in der Bildgebung zu erkennen sind [26]. Patienten, die trotz Rückbildung ihrer Symptomatik Läsionen in der DWI vorweisen, würden somit der neuen Definition entsprechend die Diagnose Schlaganfall und nicht TIA erhalten. Der Ausschluss infarktspezifischer Veränderungen mittels Bildgebung stellt bei diesen Patienten demnach eine unabdingbare Voraussetzung für die exakte Unterscheidung der Diagnosen TIA

und Schlaganfall dar. Als Goldstandard in der akuten Bildgebung beim Schlaganfall gilt hinsichtlich Sensitivität die DWI [38-40]. Theoretisch sollte darum jeder Patient, der ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis erlitten hat, zur näheren Differenzierung ein Schlaganfall-MRT erhalten [41]. Laut Adeoye et al. müsste die Anzahl der bisherigen MRT-Untersuchungen bei TIA-Patienten verdoppelt werden, wenn man dieser neuen Definition gerecht werden wollen würde [42]. In der Praxis ist aber eine ebensolche Umsetzung schwer zu realisieren, da die Verfügbarkeit und Durchführung von MRT-Untersuchungen nach wie vor aus logistischen und finanziellen Gründen eingeschränkt ist. Hinsichtlich dieses Engpasses in der Verfügbarkeit stellt sich daher die Frage, ob ein einfaches klinisches Werkzeug die Auswahl für eine MRT-Untersuchung ausreichend sensitiv und spezifisch ermöglicht.

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit besteht darin zu prüfen, ob der klinisch einfach praktikierbare ABCD²-Score in der Lage ist, als ein geeignetes Hilfsmittel zu fungieren, Veränderungen in der DWI vorherzusagen und somit die MRT-Untersuchungen auf die Patientengruppe zu beschränken, bei der eine DWI-Läsion wahrscheinlich ist.

4 Grundlagen der Schlaganfalldiagnostik

In der Schlaganfalldiagnostik hat die MRT mit ihren Sequenzen T2*-gewichteter/DWI/FLAIR/MRA und Perfusion auf Grund ihrer hohen Sensitivität in Bezug auf den Nachweis ischämischer Infarzierung im Vergleich zur Computertomographie verstärkt Einzug erhalten [38-40]. Darüber hinaus kann diese bildgebende Diagnostik mittlerweile auch eine der CT ebenbürtige Sensitivität im Hinblick auf den in der Schlaganfalldiagnostik wichtigen Ausschluss einer intrakraniellen Blutung vorweisen [43]. Ein suffizientes Schlaganfallprotokoll kann mit der MRT innerhalb von weniger als 15 Minuten durchgeführt werden [43].

In Anbetracht ihres hohen Stellenwertes in der vorliegenden Dissertationsarbeit soll an dieser Stelle ein kurzer Einschub erfolgen, in dem Funktion und Auswertung der bildgebenden MRT-Sequenz DWI kurz dargestellt und erläutert wird.

4.1 Diffusions-Magnetresonanztomographie

Bei der Diffusions-Magnetresonanztomographie (*diffusion-weighted imaging* = DWI) handelt es sich um eine spezielle Sequenz der MRT, die kurz umschrieben auf der Messung der Beweglichkeit von Wassermolekülen beruht. Erstmals beschrieben wurde diese Erscheinung von den Chemikern Edward O. Stejskal und John E. Tanner im Jahr 1965 [44]. Die Beweglichkeit der Wassermoleküle basiert dabei auf zwei grundlegenden physikalischen Modellen: dem Modell der Brown'schen Molekularbewegung und dem Modell der Diffusion. Die Theorie der Brown'schen Molekularbewegung besagt, dass die Bewegung von Molekülen in einem flüssigen oder gasförmigen Medium nach dem Prinzip des Zufalls erfolgt. Als Ursache werden unregelmäßige Wärmebewegungen der Flüssigkeitsmoleküle und damit einhergehend mechanische Stöße auf benachbarte sich in Suspension befindliche Moleküle angesehen [45]. Diffusion von Molekülen hingegen findet entlang eines Konzentrationsgradienten statt und hat das Bestreben einen Konzentrationsausgleich herbeizuführen. Häufig kann man Diffusion entlang einer selektiv permeablen Membran, wie zum Beispiel der Zellmembran der menschlichen Zelle, beobachten [46]. Die Beweglichkeit der Wassermoleküle, die in der DWI gemessen wird, konzentriert sich im Allgemeinen auf den extrazellulären Raum, da die intrazelluläre Beweglichkeit durch Strukturen wie z.B. das Zytoskelett oder Zellorganellen eingeschränkt ist [47]. Der Messung der Wassermolekülbewegungen in der DWI liegt das folgende Prinzip zugrunde: Einer T2-gewichteten Spinechosequenz (SE) werden zwei zusätzliche Feldgradienten in einem zeitlich definierten Abstand nacheinander hinzugefügt. In

Folge des ersten Gradienten findet eine Dephasierung der Wassermoleküle statt. Durch einen zeitlich versetzten zweiten Gradienten werden die Wassermoleküle jedoch wieder komplett rephasiert. Voraussetzung hierfür ist, dass die Moleküle ihre räumliche Position in der Zeit zwischen den Gradienten nicht verändert haben. Die Anlage der beiden Gradienten hätte in diesem Fall somit keinen Einfluss auf die ursprünglich durchgeführte T2-Sequenz, da die beiden Gradienten sich gegenseitig aufheben. Ein Areal, in dem sich die Position der Wassermoleküle nicht verändert, in dem die Wassermolekülbeweglichkeit folglich reduziert ist, resultiert daher in einem intensen Signal. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer positiven DWI. Verändern die Wassermoleküle jedoch ihre Position, wie sie es in gesundem Hirngewebe mit normaler Diffusionsfähigkeit tun, gelingt es dem zweiten Gradienten nicht mehr eine vollständige Rephasierung zu bewirken. Das Ergebnis ist ein Signalverlust in der DWI-Aufnahme (→ negative DWI). Zusammengefasst erscheint in der DWI gesundes Gewebe mit normaler Diffusionsfähigkeit dunkel (hypointens), Gewebe mit reduzierter Diffusion dagegen hell (hyperintens) [47, 48].

Die in der DWI angelegten Gradienten kann man in ihrer Stärke variieren. Je höher der Gradient, desto stärker ist der Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher Diffusion [47]. Setzt man anschließend diese unterschiedlichen Aufnahmen in ein Verhältnis zueinander, kann der sogenannte *apparent diffusion coefficient* (ADC) berechnet werden, der eine quantitative Beschreibung der vorherrschenden Diffusion ermöglicht. Der ADC kann in gesundem Gehirngewebe Werte von $0,7-0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ annehmen [49]. Bei einem Gefäßverschluss und der damit einhergehenden Ischämie sinkt der ADC zunächst akut auf Werte von bis zu $0,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ab, um anschließend im Stadium der chronischen Schädigung (Nekrose) auf Werte von bis $2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ anzusteigen [49]. Eine Erklärung für die anfängliche Abnahme der Diffusion im ischämischen Gehirngewebe liegt in der Beobachtung, dass die Ischämie eine Störung spezifischer Ionenkanäle (Na^+ , K^+ , Cl^-) bedingt, die wiederum eine veränderte Diffusionsfähigkeit der Zellmembran für Wasser nach sich zieht. In der Folge kommt es zu einer intrazellulären Wasseranreicherung. Das intrazelluläre Volumen nimmt somit durch das Anschwellen der betroffenen Zellen zu, wohingegen das Volumen des extrazellulären Kompartiments drastisch absinkt. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem zytotoxischen Ödem [47, 49, 50]. Das Resultat dieses zytotoxischen Ödems ist eine Abnahme der Brown'schen Molekularbewegung im Extrazellularraum und der Diffusion der Wassermoleküle.

Läsionen des Gehirngewebes, die im Zusammenhang mit einem ischämischen Ereignis auftreten, können in der DWI schon wenige Minuten nach Gefäßverschluss detektiert werden [51]. Andere Studien zeigen jedoch auch, dass die DWI ebenfalls einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an falsch-negativen Befunden bei Patienten in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls produziert [52, 53]. Die Lokalisation des von der Ischämie betroffenen Gewebes scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. So treten falsch-negative Befunde am häufigsten im vertebrobasilären Stromgebiet auf [52].

Ein hyperintenses Signal in der DWI stellt somit infarziertes Gewebe dar. Im Gegensatz dazu scheinen sich die vorab beschriebenen DWI-Läsionen im Zusammenhang mit einer TIA von denen beim Schlaganfall in ihrer oftmals geringeren Intensität, ihrem Ausmaß und ihrem geringeren ADC-Abfall zu unterscheiden [21, 24]. Die Chance, dass die DWI-Läsionen bei Patienten mit TIA auf Grund ihrer geringeren Intensität ein höheres Potenzial zur Rückbildung haben, scheint nicht vollkommen ausgeschlossen, jedoch dennoch bisher eher auf einzelne Studien beschränkt zu sein. In einer Studie von Fiehler et al. wird zwar eine Reversibilität der initialen Hyperintensitäten bei 26,67 % der Patienten beschrieben [54], Lecouvet et al. berichten hingegen nur von einem Einzelfall, in dem neben der neurologischen Symptomatik auch die Auffälligkeiten in der DWI komplett reversibel gewesen sind [55]. In der Studie von Oppenheim et al. zeigt ebenfalls nur ein geringer Prozentsatz eine Reversibilität in der Bildgebung, abhängig vom Volumen der ursprünglichen Läsion [24] und in der Veröffentlichung von Inatomi et al. unterliegt sogar keine einzige Auffälligkeit in der DWI einer kompletten Remission [56]. Die Möglichkeit einer vollständigen und bleibenden Remission der DWI-Auffälligkeiten, wie in einem Tierversuch von Minematsu et al. beschrieben [57], konnte daher zum aktuellen Zeitpunkt beim Menschen nicht ausreichend bestätigt werden. Auffälligkeiten in der DWI bei TIA-Patienten müssen daher trotz reversibler Symptomatik als Infarkt deklariert werden.

5 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Frage zu klären, in wie weit ein klinisch erprobter Score, in diesem Fall der ABCD²-Score, in der Lage ist, eine Prognose bezüglich des Auftretens von Hyperintensitäten in der DWI zu stellen. Somit soll eine Rationale gefunden werden, Patienten, die eine MRT-Untersuchung benötigen, zu erkennen. Hintergrund ist die eingeschränkte Verfügbarkeit von MRT-Untersuchungen im Alltag.

Die Fragestellung dieser Dissertationsarbeit lautet:

Kann der klinische ABCD²-Score hyperintense Läsionen in der DWI vorhersagen?

Wenn dies möglich ist, welches Risiko bietet die scorebasierende Auswahl, Infarkte nicht zu erkennen?

6 Methoden

6.1 Patientenauswahl

Die Patientenauswahl ist im Rahmen der 1000Plus-Studie des *Center for Stroke Research Berlin* (CSB) erfolgt [43]. In dieser Studie ist ursprünglich die Inzidenz eines DWI/PI-Mismatches bei Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis, das nicht länger als 24 Stunden zurückgelegen hat, und die Aussagekraft dieses Mismatches im Hinblick auf das Ausmaß des endgültigen Infarkt volumens untersucht worden. Insbesondere ist diesbezüglich die Abhängigkeit dieser Aussagekraft vom Zeitraum zwischen Ereignis und Untersuchung sowie vom Gefäßstatus bzw. vom Erfolg einer rekanalisierenden Therapie genauer beobachtet worden. Für die vorliegende prospektive Studie dieser Dissertationsarbeit sind post-hoc noch einmal all die Patienten selektiert worden, die sich im Zeitraum vom 01.09.2008 bis zum 01.06.2009 stationär oder in der Rettungsstelle des Universitätsklinikums Benjamin Franklin/Berlin-Steglitz mit dem Verdacht auf eine transitorischen ischämischen Attacke vorgestellt haben (siehe Abbildung 1). Die Diagnose TIA orientiert sich an der durch die WHO ausgegebenen Definition einer neurologischen Symptomatik, die nicht länger als 24 Stunden andauert und einer kompletten Remission unterliegt [3]. Volljährige Patienten, deren klinische Symptomatik sich als vorübergehende Erblindung (amaurosis fugax) geäußert hat, sind entsprechend der WHO-Definition in die Studie eingeschlossen worden [41]. Als Ausschlusskriterien haben eine bestehende Schwangerschaft sowie allgemeine Kontraindikationen für die Durchführung einer Untersuchung mittels MRT (Herzschrittmacher, Metallimplantate, etc.) gegolten. Alle teilnehmenden Patienten haben eine bildgebende Untersuchung mittels MRT erhalten. Ferner sind zusätzlich allgemein anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren dokumentiert worden. Hierzu zählen das Vorliegen eines Nikotinabusus, einer Hyperlipoproteinämie sowie eines Vorhofflimmerns. Schlaganfälle/TIA in der Vorgeschichte haben ebenfalls in der Dokumentation Berücksichtigung gefunden. Abschließend ist für jeden Teilnehmer der Studie individuell der ABCD²-Score berechnet worden. Die dafür erforderlichen Daten sind den Aufnahmeprotokollen aus der Rettungsstelle oder/und den Arztbriefen in Folge des stationären Aufenthaltes entnommen worden. In die spätere statistische Analyse sind nur die Patienten eingeflossen, deren Angaben in Bezug auf die zu untersuchenden Merkmale lückenlos und eindeutig nachzuvollziehen gewesen sind. Alle Patienten haben ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben an der Studie teilzunehmen. Von den Patienten, bei denen dies

nicht möglich gewesen ist, ist unter Zeugen eine mündliche Einwilligung eingeholt worden. Die Studie ist durch die Ethikkommission der Charité geprüft und genehmigt worden [41].

6.2 ABCD²-Score

Der ABCD²-Score ist in allen Fällen nach der bereits eingangs erläuterten Methodik berechnet worden. Eine faziale Parese ist ebenfalls als Hemiparese gewertet und daher mit 2 Punkten codiert worden [41]. Für die Codierung eines pathologischen Blutdruckwertes sind die bei Erstkontakt in der Rettungsstelle gemessenen Werte entscheidend gewesen. Patienten, die trotz eines anamnestisch gesicherten und medikamentös behandelten arteriellen Hypertonus unauffällige Blutdruckwerte bei Erstkontakt vorgewiesen haben, haben den Punktwert Null erhalten.

Wenn die genaue Dauer der Symptomatik durch den Patienten nicht genau erinnerbar gewesen ist, ist der letzte zu erinnernde Zeitpunkt ohne pathologisch neurologische Symptomatik als Ausgangswert festgelegt worden. Haben die Patienten mehrere Episoden mit neurologischem Defizit angegeben, so ist das Ereignis mit der längsten Dauer für die Berechnung des ABCD²-Scores ausgewählt worden [41]. Neben der Berechnung des ordinalskalierten ABCD²-Scores ist zudem eine trichotomisierte Einteilung in eine niedrige (≤ 3), mittlere (4-5) und hohe (≥ 6) Risikogruppe wie in der Originalpublikation sowie eine dichotomisierte Einteilung in eine moderate (≤ 5) und hohe Risikogruppe (≥ 6) erfolgt [41].

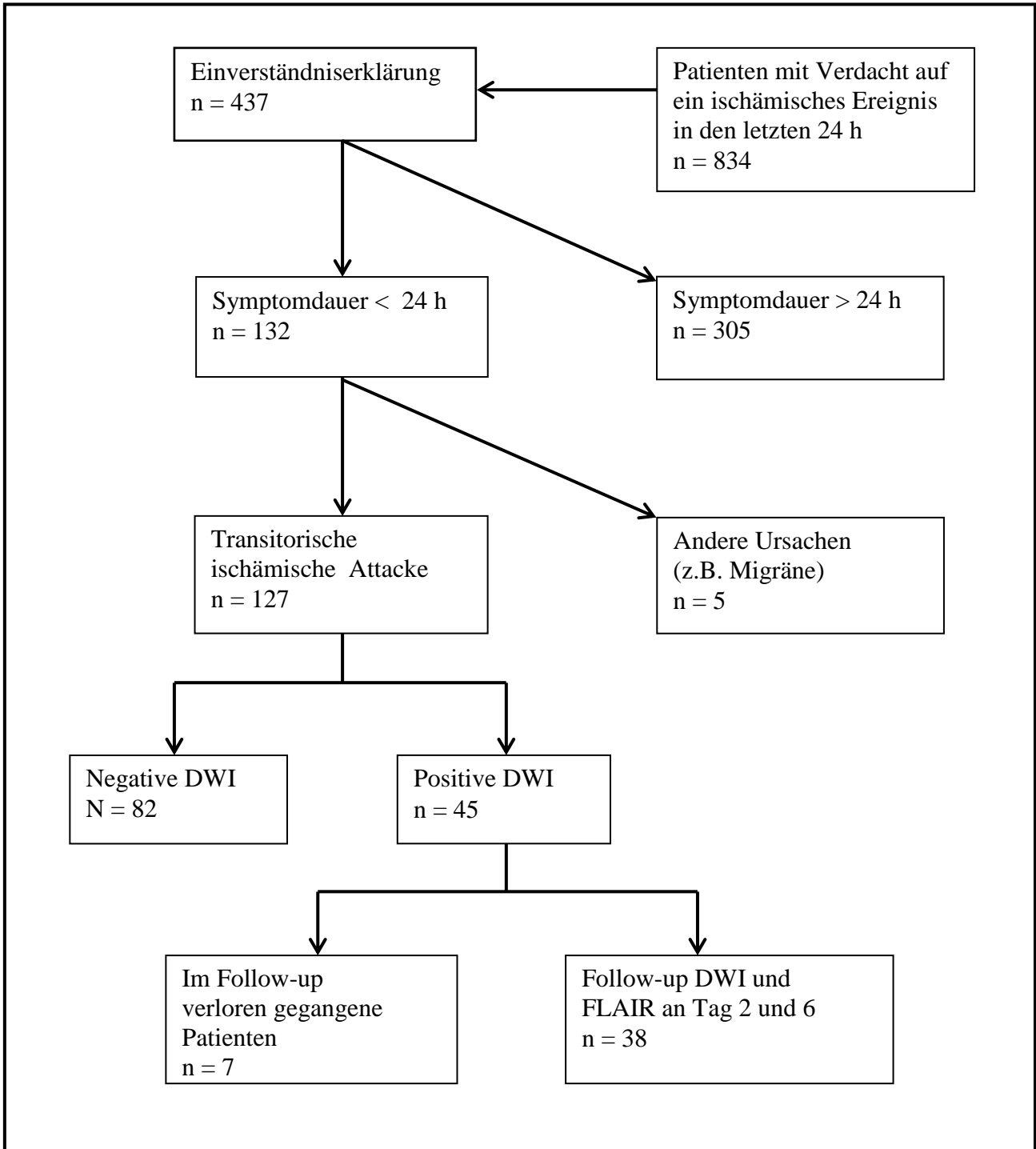


Abbildung 1: Flowchart der Patienten der Studienkohorte [41]

6.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen sind mit einem 3Tesla MRT (Siemens Trio Tim 3T, Erlangen, Deutschland) durchgeführt worden [41]. Alle Patienten haben am Tag ihrer Vorstellung sowie am Tag danach eine bildgebende Diagnostik erhalten, die nach dem folgenden Sequenz-Protokoll durchgeführt worden ist:

Tabelle 2: Akut-Schlaganfall-MRT

T2*-gewichtete Sequenz	Ausschluss einer intrakraniellen Blutung
DWI	Vorliegen eines zytotoxischen Ödems
TOF MRA	Darstellung eines Gefäßverschlusses
FLAIR	Untersuchung mikroangiopathischer Prozesse und subakuter sowie chronischer Infarkte
PI	Erfassung einer Perfusionsstörung

Es handelt sich hierbei um ein Protokoll, das bei Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall Anwendung findet. Es ist zu berücksichtigen, dass das Patientenkollektiv dieser Dissertation ein Bestandteil der 1000Plus-Studie ist und somit eine umfangreichere Diagnostik vorgenommen wurde, als es für die vorliegende Promotionsarbeit notwendig gewesen wäre [43]. In den Abbildungen 2-4 sind Beispielbilder für die in dieser Dissertation vorrangig betrachteten DWI aufgeführt. Patienten mit Auffälligkeiten in der DWI haben darüber hinaus eine weitere Diagnostik mittels FLAIR-Sequenz sowie Kontroll-DWI nach 2 und 4-6 Tagen erhalten, um zwischen einer reversiblen Signalveränderung und einem manifesten Infarkt zu unterscheiden [41]. Die FLAIR-Sequenz findet unter anderem eine große Verwendung in der Schlaganfall- und MS-Diagnostik. Sie ist sowohl für die Diagnostik akuter Läsionen als auch für die Unterscheidung zwischen frischen und alten Schädigungen geeignet. Neben der hohen Sensitivität dieser Sequenz muss demgegenüber aber auch ihre deutlich geringere Spezifität für hyperakute Infarkte erwähnt werden [58].

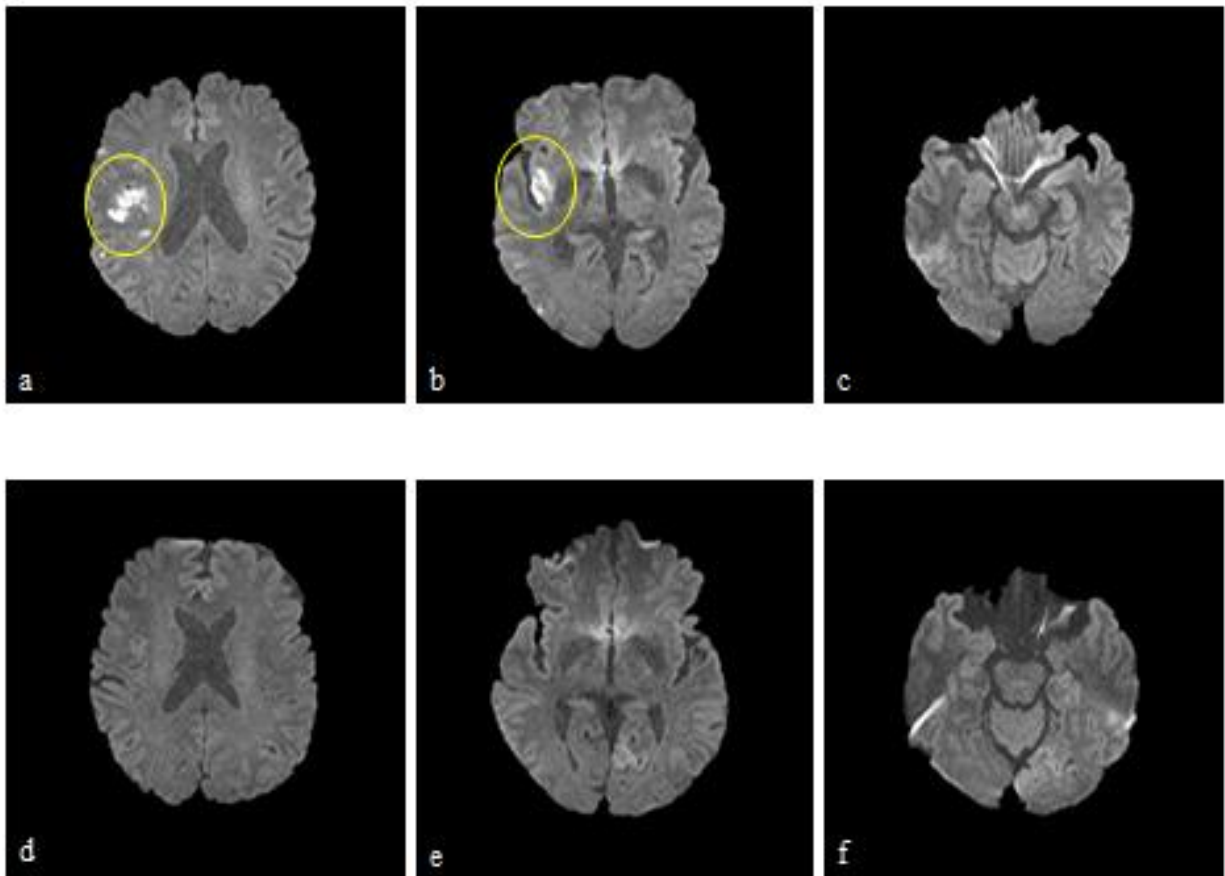


Abbildung 2: Gegenüberstellung positiver und negativer DWI am Beispiel zweier Patienten in unterschiedlichen Schnittebenen (Patient 1 a-c, Patient 2 d-f)

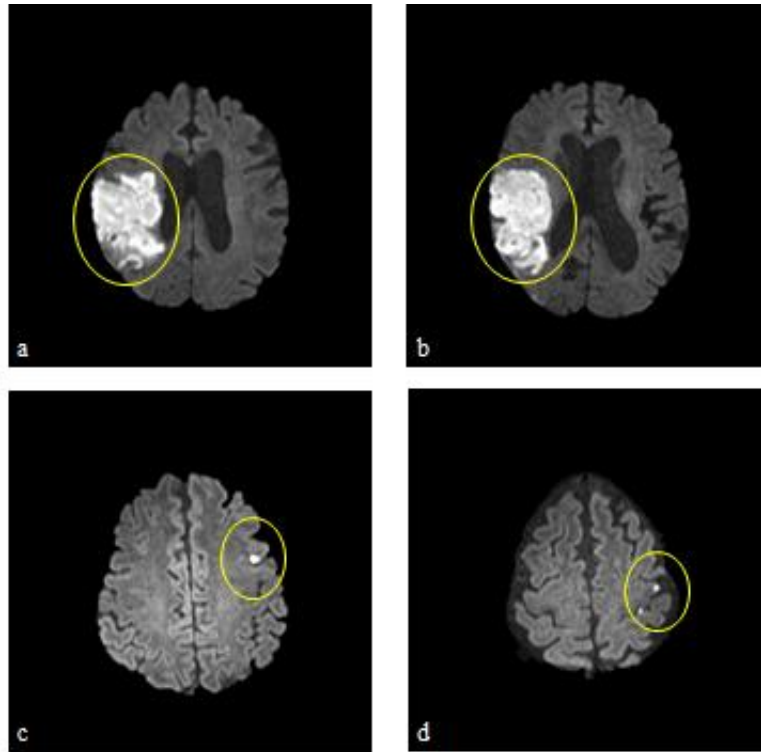


Abbildung 3: Infarkte in der DWI: großer Infarkt vordere Strombahn (a, b);
kleiner Infarkt vordere Strombahn (c, d)

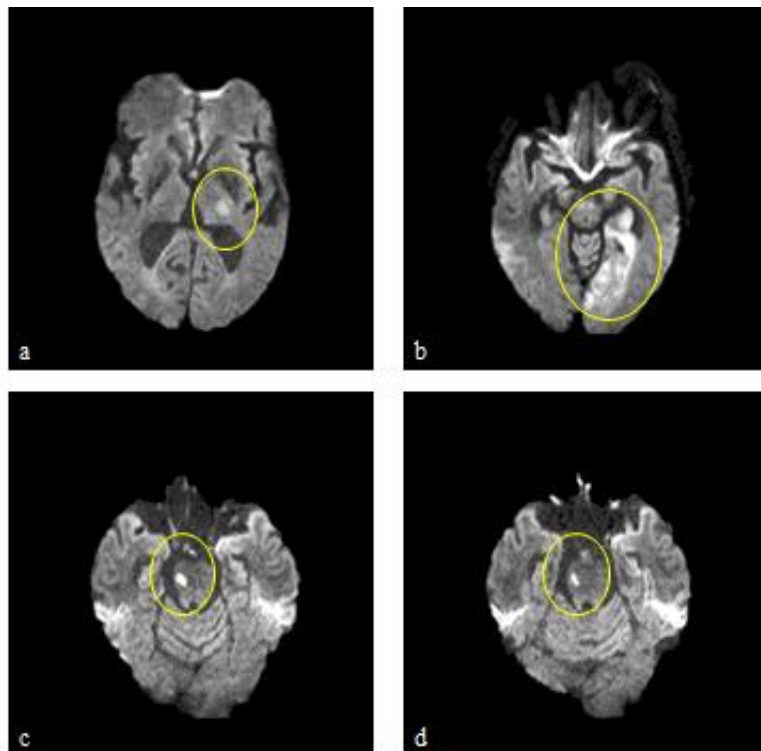


Abbildung 4: Infarkte in der DWI: hintere Strombahn; Thalamusinfarkt (a), kortikaler ACP
Infarkt (b), Mittelhirninfarkte (c, d)

6.4 Statistik

Um eine Aussage treffen zu können, in wie weit der ABCD²-Score in der Lage ist, Veränderungen in der DWI vorherzusagen, sind Odds-Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % KI) für verschiedene ABCD²-Scoremodelle berechnet worden [41]. Bei diesen Modellen handelt es sich um eine ordinalskalierte, dichotomisierte und trichotomisierte ABCD²-Scoreeinteilung [41]. Um den eventuellen unabhängigen Einfluss einzelner Parameter des ABCD²-Scores oder der zusätzlich erfragten, vaskulären und soziodemographischen Risikofaktoren auf Veränderungen in der DWI zu untersuchen, wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell berechnet [41]. Als Regressoren sind jene Faktoren eingeflossen, für die in der univariaten Analyse ein Alphafehler $p < 0,1$ berechnet worden ist. Das Signifikanzniveau ist für die multivariate Analyse auf $p < 0,05$ festgelegt worden. Eine schrittweise Rückwärtsselektion ist darüber hinaus eingesetzt worden um die einzelnen Variablen zu selektieren und somit das Problem nicht berücksichtigter Variablen zu vermeiden [41]. C-Statistiken, die die Flächen unter den *receiver operating characteristic* (ROC) Kurven darstellen, sind ermittelt worden, um die Diskriminierungsfähigkeit der jeweiligen Modelle zu bewerten [41]. Die Fläche unter der Kurve kann dabei Werte von 0-1 annehmen. Bei guter Diskriminierungsfähigkeit sollten die berechneten Werte der Fläche bei $> 0,5$ liegen [59]. Alle Berechnungen sind mit Hilfe des PASW statistical package (Version 18, SPSS inc., Chicago, III) durchgeführt worden [41].

7 Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen dem 01.09.2008 und dem 01.06.2009 haben 132 Patienten, die mit dem Verdacht auf eine transitorische ischämische Attacke in der Rettungsstelle des Universitätsklinikums Benjamin Franklin/Berlin-Steglitz vorstellig gewesen sind, in die Studie Einzug gehalten. Genauere Informationen sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Fünf Patienten werden auf Grund einer anderen Diagnose (z.B. Migräne) nachträglich ausgeschlossen, sodass insgesamt 127 Personen für die engere Analyse verbleiben [41]. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer liegt bei $64 \pm 12,9$ Jahren [41]. 52,8 % sind männlichen und 47,2 % weiblichen Geschlechts [41]. Die erste MRT-Untersuchung ist im Durchschnitt $12,7 \pm 8$ Stunden, nachdem die neurologische Symptomatik initial aufgetreten ist, erfolgt [41]. 45 (35 %) Individuen zeigen hierbei eine DWI-Läsion [41]. Von diesen 45 Patienten haben 36 am folgenden Tag und 20 Teilnehmer 5-7 Tage nach dem ischämischen Ereignis eine Kontrolluntersuchung mittels FLAIR-Sequenz erhalten [41]. 7 Teilnehmer haben sich nicht zu den Kontrolluntersuchungen zurückgemeldet oder diese abgelehnt und sind somit im Follow-up verloren gegangen [41].

Von den restlichen 38 Patienten zeigen 34 (89,5 %) auch in der FLAIR-Sequenz bildmorphologische Korrelate eines Infarktes [41]. Der mediane ABCD²-Score-Wert beträgt 4 für die Patienten mit negativer DWI und 5 für diejenigen mit positiver DWI [41]. Sowohl der ordinalskalierte ($p = 0,03$) als auch der dichotomisierte ($p < 0,01$) und der trichotomisierte ($p < 0,01$) ABCD²-Score zeigen einen signifikanten Zusammenhang zu Veränderungen in der DWI [41]. In Bezug auf die einzelnen Items des ABCD²-Scores lässt sich in einer univariaten Analyse hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven DWI-Befund und einem erhöhten Blutdruck bei Aufnahme ($p = 0,41$), einem Diabetes mellitus ($p = 0,60$) und dem Alter der Patienten ($p = 0,55$) nachweisen. Gleiches gilt für andere postulierte Risikofaktoren wie eine TIA oder einen Schlaganfall in der Vorgeschichte ($p = 0,70$), die Hyperlipoproteinämie ($p = 0,26$) und das Vorhofflimmern ($p = 0,16$) sowie das männliche Geschlecht ($p = 0,46$).

Tabelle 3: Darstellung der demographischen Eigenschaften und der vaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektives [41]

	alle Patienten	negative DWI	positive DWI	p-Wert
N	127	82	45	
Männliches Geschlecht, n (%)	67 (52,8)	41 (50,0)	26 (57,8)	0,46
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	64,6 ± 12,9	64,9 ± 13,2	64,2 ± 12,4	0,55
ABCD ² , Median (IQR)	4 (3–5)	4 (3–5)	5 (3,5–6)	
ABCD ² -Score, n (%)				< 0,01
0	3 (2,4)	1 (1,2)	2 (4,4)	
1	5 (3,9)	3 (3,7)	2 (4,4)	
2	16 (12,6)	11 (13,4)	5 (11,1)	
3	17 (13,4)	15 (18,3)	2 (4,4)	
4	35 (27,6)	27 (32,9)	8 (17,8)	
5	28 (22,0)	17 (20,7)	11 (24,4)	
6	19 (15,0)	7 (8,5)	12 (26,7)	
7	4 (3,1)	1 (1,2)	3 (6,7)	
Trichotomisierter ABCD ² -Score, n (%)				0,02
Low-risk (≤ 3)	41 (32,3)	30 (36,6)	11 (24,4)	
Intermediate-risk (4–5)	63 (49,6)	44 (53,7)	19 (42,2)	
High-risk (≥ 6)	23 (18,1)	8 (9,8)	15 (33,3)	
Dichotomisierter ABCD ² -Score, n (%)				< 0,01
Moderate-risk (≤ 5)	104 (81,9)	74 (90,2)	30 (66,7)	
High-risk (≥ 6)	23 (18,1)	8 (9,8)	15 (33,3)	
Komponenten des ABCD ² -Scores				
Erhöhter Blutdruck bei Erstkontakt	91 (71,7)	61 (74,4)	30 (66,7)	0,41
Klinische Symptomatik				< 0,01
Aphasie	30 (23,6)	26 (31,7)	4 (8,9)	

Hemiparese	50 (39,4)	22 (26,8)	28 (62,2)	
Symptombdauer in Min.				0,07
10-60 Min.	34 (26,8)	26 (31,7)	8 (17,8)	
> 60 Min.	75 (59,1)	42 (51,2)	33 (73,3)	
Diabetes mellitus	18 (14,2)	13 (15,9)	5 (11,1)	0,60
Komorbiditäten				
TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte	44 (35,5)	27 (33,8)	17 (38,6)	0,70
Hyperlipoproteinämie	70 (56,5)	42 (52,5)	28 (63,6)	0,26
Vorhofflimmern	15 (12,2)	7 (9,0)	8 (17,8)	0,16
Nikotinabusus	40 (32,0)	21 (25,9)	19 (43,2)	0,07

Bei Patienten, die nach Berechnung des ABCD²-Scores einen Punktwert von 6 oder 7 erreichen, besteht eine Assoziation zum simultanen Vorliegen einer positiven DWI [41]. Diese Signifikanz kristallisiert sich sowohl nach Dichotomisierung, als auch Trichotomisierung heraus, wobei die Punktwerte 6-7 in beiden Fällen die Hochrisikogruppe repräsentieren (siehe Tabelle 4) [41].

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen verschiedenen ABCD²-Score-Klassifikationen und Läsionen in der DWI [41]

	Odds Ratio (OR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Trichotomisierter ABCD ² -Score			< 0,01
Low-risk (≤ 3)	1		
Intermediate-risk (4-5)	1,18	0,49-2,83	
High-risk (≥ 6)	5,11	1,70-15,39	
Dichotomisierter ABCD ² -Score			< 0,01
Moderate-risk (≤ 5)	1		
High-risk (≥ 6)	4,63	1,78-12,05	

Um detailliertere Aussagen zu der Diskriminierungsfähigkeit der unterschiedlichen ABCD²-Scoremodelle, eine Veränderung in der DWI vorherzusagen, treffen zu können, werden die Flächen unter der ROC-Kurve berechnet [41]. Hierbei findet wiederum eine Unterscheidung in ordinalskalierten, dichotomisierten und trichotomisierten ABCD²-Score statt [41]. Das Resultat stellt sich wie folgt dar:

Ordinalskaliertes ABCD²-Score: → 0,71 (95 % KI 0,62–0,81)

Dichotomisierter ABCD²-Score: → 0,62 (95 % KI 0,51–0,72)

Trichotomisierter ABCD²-Score: → 0,63 (95 % KI 0,53–0,74)

In einer univariaten Analyse zeigt sich darüber hinaus eine relevante Verbindung zwischen positiver DWI und dem klinischen Erscheinungsbild der Symptomatik, der Symptombdauer und dem Risikofaktor Nikotinabusus ($p < 0,10$) [41]. Für eine weitere Validierung werden diese Faktoren daher in ein multivariates Model eingespeist. Nach der Durchführung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse kann nur noch eine signifikante Verbindung

zwischen klinischem Erscheinungsbild der Symptomatik und Läsionen in der DWI ($p < 0,01$) nachgewiesen werden [41]. Die Symptombdauer ($p = 0,09$) sowie ein bestehender Nikotinabusus ($p = 0,11$) erreichen hingegen das festgelegte Signifikanzniveau von $p = 0,05$ nicht mehr. (Tabelle 5; C-Statistik: 0,73; 95 % KI 0,64-0,83) [41].

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen soziodemographischen Merkmalen, kardiovaskulären Risikofaktoren und einzelnen ABCD²-Score-Items und positiver DWI in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell [41]

	OR	95 % KI	p-Wert	C-Statistik (95 % KI)
einzelne ABCD² -Score-Items				0,73 (0,64–0,83)
klinische Symptome			< 0,01	
keine Aphasie, keine Hemiparese	1			
Aphasie ohne Hemiparese	0,50	0,14–1,78		
Hemiparese	3,71	1,49–9,24		
Symptombdauer in Minuten			0,09	
< 10 min	1			
10-60 min	0,88	0,18–4,33		
> 60 min	2,38	0,59–9,65		
Nikotinabusus	2,08	0,86–5,07	0,11	

8 Diskussion

Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke erleiden, zeigt trotz vollständiger Reversibilität der neurologischen Symptomatik Signalsteigerungen in der DWI. Diese sind als ein bildmorphologisches Korrelat infarzierten Gewebes zu verstehen. Von den insgesamt 127 in unsere Studie eingeschlossenen Patienten zeigen 45 Individuen (35 %) in der DWI Auffälligkeiten im Sinne eines Infarkts. Im Vergleich zu vorherigen Studien fällt der Anteil der Patienten mit positiver DWI etwas niedriger aus, ist jedoch von der Tendenz her mit diesen Resultaten vergleichbar [19, 21, 41, 60]. Als eine mögliche Ursache für die geringfügige Abweichung unserer Ergebnisse kann zum Beispiel die differierende Zusammensetzung der Patientenkollektive genannt werden. So ist in der Studie von Calvet et al. der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Hemiparese vorweisen, am Gesamtkollektiv deutlich höher als es bei uns der Fall ist [19]. Da wir in unserer Studie jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und hier vor allem dem Vorliegen einer Hemiparese und einer positiven DWI zeigen können, dürfte dieser Aspekt als ein Erklärungsansatz dienen. Kidwell et al., die sich in ihrer Arbeit insbesondere auf den Zusammenhang zwischen Symptombdauer und DWI-Veränderungen fokussieren und eine positive DWI bei 48 % ihrer Patienten feststellen, machen keine Angaben zu der Häufigkeit des Symptoms der Hemiparese, sodass diese Theorie in diesem Fall nicht sicher belegt werden kann [21]. Ferner unterscheidet sich unsere Studie von den zuvor genannten Publikationen in der Verwendung eines 3Tesla statt eines 1,5Tesla MRT-Scanners mit der Möglichkeit einer hochauflösenden DWI (hr-DWI=high-resolution diffusion-weighted imaging) [41]. Inwieweit der Einsatz einer höheren Auflösung eigentlich eine höhere Nachweisrate für DWI-Läsionen ermöglichen soll, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Benameur et al. können zwar eine höhere Sensitivität der hr-DWI für die Erkennung multipler Läsionen, vor allem im kortikalen Bereich, nicht jedoch explizit für die Erkennung einzelner Läsionen nachweisen [61]. Eine weitere Ursache für weniger Infarktnachweise in unserer Studie könnte die Einbeziehung von Patienten mit Schwindel (potenzieller Hirnstamminfarkt) sein, da einer Veröffentlichung von Oppenheim et al. nach zu urteilen, das Risiko falsch-negativer DWI-Befunde für Infarkte im vertebrobasilären Stromgebiet und hier insbesondere in der Hirnstammregion am höchsten ist [52].

Darüber hinaus kann bei 34 Patienten (89,5 %), bei denen eine initial positive DWI auffällig gewesen ist, in einer anschließenden Kontrolluntersuchung mittels FLAIR eine persistierende Läsion als Nachweis eines manifesten Infarkts nachgewiesen werden [41]. Diese Zahl fällt höher

aus als zuvor von Oppenheim et al. beschrieben (76,3 %), in deren MRT-Protokoll die erste Aufnahme durchschnittlich 30 Stunden und die Kontrolluntersuchung nach 10,6 Monaten nach TIA-Beginn erfolgte [24, 41]. Die Arbeitsgruppe um Inatomi et al. findet hingegen bei 100 % ihrer untersuchten Patienten eine persistierende Läsion in der nachfolgenden Bildgebung. Hierbei findet die initiale MRT im Durchschnitt nach 188 Minuten und die Kontrolluntersuchung nach 5,1 Tagen statt [41, 56]. Die Patienten in unserer Studie haben ihre erste bildgebende Untersuchung innerhalb von durchschnittlich 12,7 Stunden und die Kontrolluntersuchung im Zeitfenster von 5,8 Tagen nach TIA-Manifestation erhalten [41].

Bei lediglich 4 Patienten (10,81 %) hat sich darüber hinaus in unserer Studie eine komplette Remission der DWI-Hyperintensitäten eingestellt [41]. Vergleiche mit der Studie von Fiehler et al., die 15 Schlaganfallpatienten untersuchten, von denen 53 % eine Lyse-Therapie erhielten, ergeben höhere prozentuale Werte (26,67 %) bei deren Patienten [54]. Eine Ursache hierfür mag in der Verwendung eines 3Tesla MRT-Gerätes mit hochauflösender DWI liegen, mit der Möglichkeit einer detaillierteren Differenzierung zwischen einer kompletten Remission des zytotoxischen Ödems im Gegensatz zu einer schlichten Verkleinerung [41]. Hintergrund dafür ist, dass bei Verwendung einer größeren Schichtdicke der Partialvolumeneffekt eine höhere Rate negativer Verlaufsuntersuchungen und somit im Vergleich zu einer hr-DWI höhere falsch negative Raten ermöglicht. Darüber hinaus kann diskutiert werden, ob die Stichprobengröße ($n = 15$) in der Studie von Fiehler et al. groß genug ist, um eine repräsentative Aussage treffen zu können [54]. Albach und Mitarbeiter beobachteten hingegen in einer Kohorte von 153 Patienten (ohne Lysetherapie) eine vollständige und bleibende DWI-Normalisierung bei lediglich 2 % der Patienten. Von insgesamt 611 DWI-Läsionen zeigte sich bei 16 % eine Reversibilität, die mit einer mittleren initialen Größe von 0,029 ml jedoch sehr klein ausfiel und mit keiner signifikanten klinischen Verbesserung einherging [62].

Einen linearen Zusammenhang zwischen ABCD²-Score und positiver DWI konnten wir in unserer Arbeit nicht herstellen. Vielmehr lässt sich eine Assoziation in Gestalt einer U-förmigen Kurve beobachten [41]. Dies hat zur Konsequenz, dass im ordinalskalierten ABCD²-Score sowohl Patienten mit einem sehr niedrigen (0 und 1) als auch Patienten mit einem sehr hohen Scorewert (6 und 7) das größte Risiko zu besitzen scheinen, einen positiven DWI-Befund vorzuweisen. In einer derartigen Verlaufskurve lässt sich demnach nicht jedem Wert auf der Ordinate ein eindeutiger Wert auf der Abszisse zuordnen. Es ist an dieser Stelle jedoch anzumerken, dass die Stichprobengröße der Patienten mit einem niedrigen Scorewert von 0 und

1 mit 8 Patienten vermutlich zu klein ist, um einen aussagekräftigen Zusammenhang herzustellen. Eine mögliche Begründung hierfür könnte darin zu finden sein, dass diese Studie durch das CSB, einem hochspezialisiertem Zentrum für Schlaganfallforschung, durchgeführt worden ist und somit das Risiko hoch ist, dass Patienten mit geringer ausgeprägtem Beschwerdebild unterrepräsentiert sind. Einem vergleichbaren selection bias unterliegen jedoch auch die Studien von Oppenheim und Kidwell, die ebenfalls wie wir ihr Patientenkollektiv in einem Schlaganfallzentrum rekrutiert haben [21, 24].

Es kristallisiert sich eine deutliche Assoziation zwischen ordinalskaliertem, dichotomisiertem und trichotomisiertem ABCD²-Score und reduzierter Diffusionsfähigkeit in der DWI in unserer Studie heraus [41]. Wir haben zudem für diese drei unterschiedlichen Modelle des ABCD²-Scores C-Statistiken berechnet, die mit denen übereinstimmen, die in der ursprünglichen Publikation von Johnston et al. in Bezug auf die Diskriminierungsfähigkeit des ABCD²-Scores einen konsekutiven Schlaganfall vorherzusagen, veröffentlicht worden sind [11, 41]. Vor allem Patienten, die nach Erhebung des ABCD²-Scores als Hochrisiko-Patienten eingestuft worden sind, besitzen ein hohes Risiko für eine positive DWI. In der Analyse der einzelnen Items des ABCD²-Scores zeigt sich, dass insbesondere die klinische Symptomatik einen bedeutenden Einfluss auf das Vorliegen einer positiven DWI besitzt. Der große Einfluss der klinischen Symptomatik innerhalb des ABCD²-Scores könnte somit eine der Hauptursachen dafür sein, dass wir einen Zusammenhang zwischen diesem Score und Veränderungen in der DWI nachweisen [41]. Speziell das klinische Erscheinungsbild der Hemiparese scheint dabei aufzuzeigen, dass der neurologischen Symptomatik mit großer Wahrscheinlichkeit vielmehr ein manifester Infarkt als eine transiente Ischämie zugrunde liegt [41]. Diese Beobachtung deckt sich mit denen anderer veröffentlichter Studien [23, 60, 63, 64].

Im Gegensatz dazu finden Purroy et al. in einer Kohorte von 135 Patienten im Jahre 2009 keinen Zusammenhang zwischen California-Score, ABCD-Score oder ABCD²-Score und Veränderungen in der DWI [41, 63]. Redgrave et al. beschreiben zwar in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen den aufgeführten Scores und Hyperintensitäten in der DWI, berichten jedoch über keine prädiktiven Werte [65].

Obwohl die Symptombdauer und ein Nikotinabusus in der Anamnese zunächst ebenfalls mit dem Vorliegen eines positiven DWI-Befundes assoziiert zu sein scheinen, können wir nach Durchführung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse im Gegensatz zu vorherigen Studien [23, 66] keinen signifikanten Zusammenhang erkennen. Auch einen in anderen Studien aufgeführten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns und positiver DWI

[60, 65] können wir nach Auswertung unserer Daten nicht bestätigen. An dieser Stelle muss jedoch die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, dass die Anzahl n der von uns untersuchten Individuen mit Vorhofflimmern mit 15 Patienten zu niedrig ist, als dass sie einen tatsächlichen Zusammenhang abzubilden vermag.

Die von uns beobachteten Ergebnisse unterstützen die Forderungen nach einer strengeren Differenzierung der Begriffe TIA, Schlaganfall und Infarkt. Die Beobachtung, dass bei einem nicht zu unterschätzenden prozentualen Anteil der Patienten mit der herkömmlichen Diagnose einer TIA bildmorphologische Korrelate eines Infarktes vorliegen, lässt die Redefinition des Begriffes „TIA“, wie durch Easton et al. geschehen, als unumgänglich erscheinen. Ein weiteres Argument für die Notwendigkeit einer genaueren Diskriminierung dieser Begrifflichkeiten liefern darüber hinaus die Ergebnisse anderer Studien, die zeigen, dass Patienten mit vermeintlicher TIA und positiver DWI ein deutlich höheres Risiko besitzen, einen nachfolgenden Schlaganfall zu erleiden als Patienten, die im Gegensatz dazu keinerlei Hyperintensitäten in der DWI vorweisen [19, 28-31].

Die bisherige TIA-Definition mit der Reduktion des Fokus auf die Reversibilität der neurologischen Symptomatik und die Komponente „Zeit“ ist vor diesem Hintergrund kritisch zu bewerten, da eine laut WHO definierte TIA aus pathophysiologischer Sicht prinzipiell sowohl durch eine transitorische Ischämie als auch einen zerebralen Infarkt bedingt sein kann. Aus diesem Grund würde eine gewebebasierende Definition der ursächlichen Pathologie, die der TIA zugrunde liegt, gerecht werden [41]. Die ASA/AHA und die Deutsche Schlaganfallgesellschaft kommen dieser Forderung mittlerweile in ihren aktuellen Leitlinien nach [27]. Für eine gewebebasierende Definition ist die routinemäßige Durchführung einer bildgebenden Diagnostik unabdingbar. Die MRT und hierbei speziell die diffusionsgewichteten Sequenzen haben sich für diese Aufgabe durch eine hohe Spezifität und Sensitivität in der TIA-Diagnostik ausgezeichnet. Eine neuere Studie zeigt jedoch, dass lediglich 40 % der Patienten mit transienten neurologischen Symptomen aktuell eine Untersuchung mittels DWI erhalten, sodass die Rate der MRT-Untersuchungen nach dem heutigen Stand verdoppelt werden müsste, um eine TIA von einem ischämischen Schlaganfall zu unterscheiden [41, 42]. Nach wie vor ist die Verfügbarkeit einer MRT-Untersuchung vielerorts zu einem großen Teil auf spezialisierte Einrichtungen beschränkt. Die Entwicklung weiterer Screeningmethoden nimmt daher einen wichtigen Stellenwert ein, um eine geeignete Auswahl treffen zu können, welche Patienten hierfür vorrangig in Betracht gezogen werden sollten. Da die Erhebung des ABCD²-Scores vergleichsweise einfach durchzuführen ist, ist er für diesen Zweck vor dem Hintergrund der Praktikabilität geeignet [41]. Wir haben in dieser Studie einen Zusammenhang zwischen

positivem DWI-Befund und ABCD²-Score in der Hochrisikogruppe aufzeigen können. Eine mögliche Schlussfolgerung könnte darin bestehen, für dieses Patientenkollektiv vorrangig eine Empfehlung für eine MRT-Untersuchung auszusprechen. Umgekehrt würde eine derartige scorebasierende Indikationsstellung einen restriktiveren Einsatz der MRT bei Patienten aus der Gruppe mit einem niedrigen/moderaten Risiko nach sich ziehen.

Den in unserer Studie erhobenen Daten nach zu urteilen, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient aus der low-risk/moderate-risk Gruppe keinen Infarkt vorweist, bei 71 % (negativ prädiktiver Wert (NPV)= 0,71). Gleichzeitig würde jedoch auch bei 29 % dieses Kollektivs somit ein Infarkt übersehen werden.

Es zeigt sich somit auch unter Berücksichtigung der vorab beschriebenen U-förmigen Assoziation zwischen ABCD²-Score und positiver DWI, dass sich eine definitive Unterscheidung zwischen TIA und Schlaganfall durch die Berechnung des ABCD²-Scores allein nicht eindeutig treffen lässt. Im Hinblick auf die neue TIA-Definition sollten daher zum jetzigen Zeitpunkt alle Patienten mit Verdacht auf eine TIA zum Ausschluss eines Schlaganfalls eine MRT-Untersuchung erhalten [41].

8.1 Limitierungen

In wie weit unsere Studie möglichen Limitierungen unterliegt, soll in der Folge diskutiert werden. Hierfür soll vor allem der methodische Teil genauer untersucht werden.

Da die Patientenauswahl an einem Universitätsklinikum erfolgt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese einem selection bias unterliegt und somit einzelne Patientenuntergruppen im Hinblick auf ABCD²-Scoreeinteilung womöglich unterrepräsentiert sind [41, 43]. Ferner ist unsere Patientenkohorte zu klein, als dass sie einen validen, klinischen Score herzuleiten vermag. Dennoch ist sie groß genug, dass sie Ergebnisse und Zusammenhänge aus anderen Studien reproduzieren und bestätigen kann [41]. Darüber hinaus hat unsere Studie auf Grund ihres prospektiven Studiendesigns zwar auf der einen Seite den Vorteil im Vergleich zu einer retrospektiven Studie tendenziell eine höhere Datenqualität aufzuweisen [67], auf der anderen Seite muss jedoch berücksichtigt werden, dass der prospektive Charakter eine Einschränkung durch die retrospektive Erhebung der ABCD²-Scorewerte erfährt. Ein anderer Kritikpunkt in Bezug auf die Erhebung der einzelnen Items, die für die Berechnung des individuellen ABCD²-Scores benötigt worden sind, besteht darin, dass wir hierfür auf die Angaben aus den Aufnahmeprotokollen aus der Rettungsstelle oder/und aus Arztbriefen in Folge des stationären Aufenthaltes zurückgegriffen haben. Diese stützen sich selbstverständlich neben objektivierbaren Parametern, wie z.B. Alter, Blutdruck, Blutglukosekonzentration, eben auch auf schwieriger objektivierbare Angaben der Patienten (z.B. Dauer der Symptomatik, TIA in der Vorgeschichte, klinisches Beschwerdebild). Hierbei handelt es sich jedoch um einen Kritikpunkt, mit dem sich nicht nur diese Studie, sondern vielmehr alle Studien, die mit dem ABCD²-Score arbeiten, konfrontiert sehen. Dennoch haben nur die Patienten in die Studie Einzug erhalten, bei denen alle erfragten Parameter eindeutig und lückenlos nachzuvollziehen gewesen sind.

Leider hat sich darüber hinaus ein relevanter Anteil der Patienten im weiteren Verlauf nicht mehr zu einer Nachkontrolle auf der Stroke-Unit vorgestellt, sodass wir keine Aussagen bezüglich des prädiktiven Wertes des ABCD²-Scores im Hinblick auf das weitere Schlaganfallrisiko treffen können. Dennoch hat unsere Kohorte ermöglicht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen ABCD²-Score und DWI-Läsionen zu untersuchen [41].

9 Zusammenfassung

Bis zu 67 % aller Patienten, die eine transitorische ischämische Attacke erleiden, zeigen trotz vollständiger Remission der neurologischen Symptomatik Zeichen eines Infarktes in der DWI [26]. In unserer Studie können wir dieses Phänomen bei 35 % (n = 45) aller teilnehmenden Patienten nachweisen. Darüber hinaus finden wir bei 89,5 % der Personen, die über Auffälligkeiten in der DWI verfügen, auch in der FLAIR-Sequenz, die im Rahmen der Kontrolluntersuchung nach 2 beziehungsweise 4-6 Tagen durchgeführt worden ist, persistierende Läsionen, die als akuter Infarkt zu diagnostizieren sind. Da der Zugang zu bildgebenden Untersuchungstechniken wie der DWI vielerorts nur eingeschränkt möglich ist, hat unsere Arbeitsgruppe die Fragestellung untersucht, inwieweit der klinisch bewährte ABCD²-Score in der Lage ist, eine positive DWI vorherzusagen.

Dieser Score ist ursprünglich zur Beurteilung des Risikos, nach einer TIA einen anschließenden Schlaganfall zu erleiden, entwickelt worden. In der Tat können wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Hochrisikoprofils laut ABCD²-Score und dem Auftreten eines zerebralen Infarktes in der DWI bei klinisch transienten Symptomen ermitteln [41]. Unseren Daten zur Folge würde eine scorebasierende Indikationsstellung für eine MRT-Untersuchung, nach der Patienten aus der Hochrisikogruppe vorrangig eine Bildgebung erhalten würden, womöglich jedoch ebenfalls dazu führen, dass bei ca. 29 % der Patienten aus der low-risk/moderate-risk Gruppe ein Infarkt nicht diagnostiziert werden würde.

Abschließend ist festzuhalten, dass der ABCD²-Score allein eine TIA nicht von einem manifesten Schlaganfall zu unterscheiden vermag [41]. Daher sollten zum aktuellen Zeitpunkt alle Patienten mit dem Verdacht auf eine TIA nach der neuen Definition einer Untersuchung im MRT unterzogen werden [41].

Darüber hinaus befürwortet unsere Arbeitsgruppe in Anbetracht unserer Ergebnisse einen Wandel des Begriffes „TIA“ hin zu einer wie von Easton et al. vorgeschlagenen gewebebasierenden Definition.

10 Literaturverzeichnis

1. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010;37:333-40.
2. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
3. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14.
4. Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology* 1988;38:674-7.
5. Werdelin L, Juhler M. The course of transient ischemic attacks. *Neurology* 1988;38:677-80.
6. Delank HW, Gehlen W. Zerebrale Durchblutungsstörungen. In: Delank HW, Gehlen W, eds. *Neurologie*. 11th ed. Stuttgart: Thieme, 2006:307-8.
7. Calanchini PR, Swanson PD, Gotshall RA, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. *JAMA* 1977;238:2029-33.
8. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M and Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-8.
9. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A and Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ* 2004;170:1099-104.
10. Coull AJ, Lovett JK and Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326-8.
11. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
12. Johnston SC, Gress DR, Browner WS and Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
13. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
14. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PAG, Bamford J, Warlow CP and Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:138-40.

15. Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, et al. Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. *Stroke* 2006;37:2892-7.
16. Giles MF and Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
17. Johnston SC, Leira EC, Hansen MD, Adams HP Jr. Early recovery after cerebral ischemia risk of subsequent neurological deterioration. *Ann Neurol* 2003;54:439-44.
18. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29-36.
19. Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF and Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 2009;40:187-92.
20. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M and Alvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007;38:3225-9.
21. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999;30:1174-80.
22. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grivé E, Molina C and Alvarez-Sabín J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:77-83.
23. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S and Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology* 2004;62:376-80.
24. Oppenheim C, Lamy C, Touzé E et al. Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-7.
25. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. 'Footprints' of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-86.
26. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.

27. Leitlinie zur „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012. (Accessed May 8th 2014, at <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls.html>).
28. Ay H, Arsava EM, Johnston SC, et al. Clinical- and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model. *Stroke* 2009;40:181-6.
29. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol* 2005;57:679-86.
30. Prabhakaran S, Chong JY and Sacco RL. Impact of abnormal diffusion-weighted imaging results on short-term outcome following transient ischemic attack. *Arch Neurol* 2007;64:1105-9.
31. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-54.
32. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain infarction to the ABCD2 Score (ABCD2I): a collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients. *Stroke* 2010;41:1907-13.
33. Coutts SB, Eliasziw M, Hill MD, et al. An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke. *Int J Stroke* 2008;3:3-10.
34. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD(2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:1060-9.
35. Purroy F, Jimenez-Caballero PE, Mauri-Capdevila G, et al. Predictive value of brain and vascular imaging including intracranial vessels in transient ischaemic attack patients: external validation of the ABCD3-I score. *Eur J Neurol* 2013;20:1088-93.
36. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713-6.
37. Warach S and Kidwell CS. The redefinition of TIA: the uses and limitations of DWI in acute ischemic cerebrovascular syndromes. *Neurology* 2004;62:359-60.
38. Fiebich JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2206-10.

39. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999;210:155-62.
40. Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-6.
41. Hotter BA, Lechner JM, Nolte CH, et al. ABCD² as a Screening Tool for Cerebral Infarction on Stroke MRI? *Eur Neurol* 2012;67:315-320.
42. Adeoye O, Heitsch L, Moomaw CJ, et al. How much would performing diffusion-weighted imaging for all transient ischemic attacks increase MRI utilization? *Stroke* 2010;41:2218-22.
43. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol* 2009;9:60-8.
44. Stejskal EO and Tanner JE. Spin diffusion measurements - Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics* 1965;42:288-292.
45. Falbe J, Regitz M. In: Falbe J, Regitz M, eds. *Römpp Lexikon Chemie*. 11th ed. Stuttgart: Thieme, 1996:530-1.
46. Henning H, Sicker D, Franz J. Diffusion. In: Henning H, Sicker D, Franz J, eds. *Grundlagen der Chemie für Mediziner systematisch*. 1st ed. Bremen: Uni-Med Verlag, 2002:70.
47. Fiebach JB and Schellinger PD. Modern magnetic resonance techniques in stroke. *Radiologe* 2003;43:251-64.
48. Baird AE and Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:583-609.
49. Gass A, Niendorf T and Hirsch JG. Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders--biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;186:15-23.
50. Dirnagl U, Iadecola C and Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
51. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-9.
52. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1434-40.

53. Hotter B, Kuffner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehülsing GJ and Fiebach JB. Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. *Stroke* 2013;44:2598-600.
54. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 2002;33:79-86.
55. Lecouvet FE, Duprez TPJ, Raymackers JM, Peeters A and Cosnard G. Resolution of early diffusion-weighted and FLAIR MRI abnormalities in a patient with TIA. *Neurology* 1999;52:1085-7.
56. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. Hyperacute diffusion-weighted imaging abnormalities in transient ischemic attack patients signify irreversible ischemic infarction. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:362-8.
57. Minematsu K., Li L, Sotak CH, Davis MA and Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1992;23:1304-10.
58. Zimmermann RA, Gibby WA, Carmody RF. Basics Pulse Sequences. In: Zimmermann RA, Gibby WA, Carmody RF, eds. *Neuroimaging: Clinical and physical principles*. New York: Springer-Verlag, 2000:95-97.
59. Park SH, Goo JM and Jo CH. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. *Korean J Radiol* 2004;5:11-8.
60. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D and Rothwell PM. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-8.
61. Benameur K, Bykowski JL, Luby M, Warach S, Latour LL. Higher prevalence of cortical lesions observed in patients with acute stroke using high-resolution diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1987-9.
62. Albach FN, Brunecker P, Usnich T, et al. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke* 2013;44:1043-8.
63. Purroy F, Bequé A, Quílez A, et al. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. *Stroke* 2009;40:2229-32.

64. Crisostomo RA, Garcia MM and Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-7.
65. Redgrave JN, Schulz UG, Briley D, Meagher T, Rothwell PM. Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:86-90.
66. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M and Alvarez-Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004;35:2313-9.
67. Harms V. Versuchsplanung. In: Harms V, ed. *Medizinische Statistik*. 8th ed. Lindhöft: Harms Verlag, 2012:242.

11 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Patienten der Studienkohorte

Abbildung 2: Gegenüberstellung positiver und negativer DWI am Beispiel zweier Patienten in unterschiedlichen Schnittebenen (Patient 1 a-c, Patient 2 d-f)

Abbildung 3: Infarkte in der DWI: großer Infarkt vordere Strombahn (a, b); kleiner Infarkt vordere Strombahn (c, d)

Abbildung 4: Infarkte in der DWI: hintere Strombahn; Thalamusinfarkt (a), kortikaler ACP Infarkt (b), Mittelhirninfarkte (c, d)

11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der einzelnen ABCD²-Score-Kriterien

Tabelle 2: Akut-Schlaganfall-MRT

Tabelle 3: Darstellung der demographischen Eigenschaften und der vaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektives

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen verschiedenen ABCD²-Score-Klassifikationen und Läsionen in der DWI

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen soziodemographischen Merkmalen, kardiovaskulären Risikofaktoren und einzelnen ABCD²-Score Items und positiver DWI in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell.

12 Abkürzungsverzeichnis

ACP	- Arteria cerebri posterior
ADC	- apparent diffusion coefficient
CSB	- Center for Stroke Research Berlin
Cl⁻	- Chlorid-Anion
DWI	- diffusion weighted imaging
FLAIR	- fluid attenuated inverse recovery
hr-DWI	- high-resolution diffusion-weighted imaging
IQR	- interquartile range
K⁺	- Kalium-Kation
KI	- Konfidenzintervall
Min.	- Minuten
MRT	- Magnetresonanztomographie
MS	- Multiple Sklerose
n	- numerische Angabe
Na⁺	- Natrium-Kation
NIHSS	- National Institutes of Health Stroke Scale
NPV	- negative predictive value
OR	- odds ratio
p	- Irrtumswahrscheinlichkeit
PASW	- Predictive Analysis Software
PI	- perfusion-weighted imaging
ROC	- receiver operating characteristic
rt-PA	- recombinant tissue-type plasminogen activator
SD	- standard deviation
SE	- Spinechosequenz
TIA	- transitorische ischämische Attacke
TOF MRA	- time-of-flight magnetic resonance angiography
WHO	- World Health Organization

13 Lebenslauf

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

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

14 Publikation

Benjamin A. Hotter, Jan M. Lechner, Christian H. Nolte, Heinrich J. Audebert, Uwe Malzahn, Peter U. Heuschmann, Jochen B. Fiebach, Gerhard J. Jungehulsing. ABCD² as a Screening Tool for Cerebral Infarction on Stroke MRI? *Eur Neurol* 2012;67:315–320.

15 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan Maximilian Lechner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Vorhersagekraft des ABCD²-Scores bei zerebrovaskulären Attacken in Bezug auf Läsionen in der diffusionsgewichteten MRT und den Infarktnachweis in der FLAIR“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

16 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jan Maximilian Lechner hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Benjamin A. Hotter, Jan M. Lechner, Christian H. Nolte, Heinrich J. Audebert, Uwe Malzahn, Peter U. Heuschmann, Jochen B. Fiebach, Gerhard J. Jungehulsing. ABCD² as a Screening Tool for Cerebral Infarction on Stroke MRI? Eur Neurol 2012;67:315–320.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Errechnung klinischer Prädiktionsscores sowie Datenmanagement, statistische Auswertung und Interpretation unter Supervision. Darüber hinaus Beitrag im internen Review des Manuskripts vor Submission beim Journal.

Unterschrift des Doktoranden

17 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich vor allem Hr. PD Dr. Jochen Fiebach danken, der sich meiner als Doktorvater angenommen und mir mit seiner konstruktiven Kritik immer weitergeholfen hat. Ich möchte außerdem meinem Betreuer Dr. Benjamin Hotter, der mich über die gesamte Zeit begleitet hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, einen sehr großen Dank aussprechen. Lieber Benjamin, vielen lieben Dank. Keineswegs vergessen möchte ich, Peter Rattke für seine Nachhilfe in Power-Point und dem Rest meiner Familie und Freundeskreis für die emotionale Unterstützung zu danken. Mein größter Dank geht an meine Lebensgefährtin Viola Braun, die mir über den langen Zeitraum die Kraft gegeben hat, mich nicht entmutigen zu lassen.