

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Magnetresonanztomographie im akuten ischämischen Schlaganfall: Validierung mit Positronenemissionstomographie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Olivier Zaro Weber
geboren in Düsseldorf

Eingereicht: März 2012
Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Professor Dr. med. Christian Gerloff, Hamburg
2. Gutachter: Professor Dr. med. Hartwig R. Siebner, Kopenhagen, DK

Parabase

Freudig war vor vielen Jahren
Eifrig so der Geist bestrebt,
Zu erforschen, zu erfahren,
Wie Natur im Schaffen lebt.
Und es ist das ewig Eine,
Das sich vielfach offenbart:
Klein das Große, groß das Kleine,
Alles nach der eignen Art.
Immer wechselnd, fest sich haltend,
Nah und fern und fern und nah,
So gestaltend, umgestaltend -
Zum Erstaunen bin ich da.

Johann Wolfgang von Goethe
(1749 - 1832)

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	4
1.	Einleitung	5
2.	Eigene Arbeiten	
2.1	Detektion der Penumbra im akuten und subakuten Schlaganfall mittels MRT basierter zerebraler Blutflussmessung. Eine Validierung mittels Positronenemissionstomographie. Originalarbeit 1: Zaro-Weber et al., 2009	9
2.2	Validierung der PWI Parameter im akuten Schlaganfall mittels 15O-Wasser-Positronenemissionstomographie. Originalarbeit 2: Zaro-Weber et al., 2010b	11
2.3	Optimierung der Penumbradetektion in der PWI mittels PET basierter Kalibrierung. Originalarbeit 3: Zaro-Weber et al., 2010c	13
2.4	Ein Vergleich von Tmax und TTP zur MRT basierten Mismatchdefinition in klinischen Studien. Originalarbeit 4: Zaro-Weber et al., 2010a	14
2.5	Einfluss der Arteriellen Input Funktion auf absolute und relative PWI Penumbradetektion. Eine Validierungsstudie mittels 15O-Wasser-PET. Originalarbeit 5: Zaro-Weber et al., 2012	15
3.	Diskussion	16
4.	Zusammenfassung	22
5.	Literatur	24
	Danksagung	27
	Erklärung	29

Abkürzungen

ACI	arteria carotis interna
AIF	arterial input function (arterielle Inputfunktion)
AUC	area under the curve
CBF	cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CBV	cerebral blood flow (zerebrales Blutvolumen)
CT	Computertomographie
CMRO2	cerebral metabolic rate of oxygen (Sauerstoffmetabolisierungsrate)
cICA	kontralaterale arteria carotis interna
cMCA-M1	kontralaterale arteria cerebri media – media 1 Segment
DIAS	Diffusion-Weighted Imaging Evaluation for Understanding Stroke
DEFUSE	Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution
DWI	diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EXTEND	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
MCA	middle cerebral artery (arteria cerebri media)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
MR-RESCUE	MR & Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
OEF	oxygen extraction fraction (Sauerstoffextraktionsfraktion)
PET	Positronenemissionstomographie
PWI	perfusion weighted imaging (perfusionsgewichtete Bildgebung)
rtPA	rekombinant tissue Plasminogen Activator
ROC	receiver operating characteristic
Tmax	time to maximum
TTP	time to peak

1. Einleitung

Untersuchungen fokaler zerebraler Durchblutungsstörungen bei Patienten mit Schlaganfall haben gezeigt, dass es zu einer Funktionsstörung des betroffenen Hirnareals kommt. Das betroffene Hirngewebe bleibt jedoch zunächst morphologisch intakt. Kommt es rechtzeitig innerhalb einer bestimmten Zeitspanne zu einer Reperfusion des minderperfundierten Areals, lässt sich das Funktionsdefizit beheben, ohne dass es zu einem morphologisch bleibenden Schaden der Hirnregion kommt (Heiss et al., 1997, Heiss et al., 1998). Die Zeitspanne dieses therapeutischen Fensters für eine erfolgversprechende Reperfusion hängt vom Grad und der Dauer der Hypoperfusion im Gewebe ab. Das minderdurchblutete Gewebe, welches funktional eingeschränkt jedoch zunächst morphologisch intakt bleibt, wird als Penumbra („Halbschatten“) bezeichnet (Astrup et al., 1981). Das Zentrum der Durchblutungsstörung hingegen ist aufgrund einer sehr ausgeprägten Minderperfusion bereits innerhalb der ersten Stunden irreversibel geschädigt und wird als infarziertes Gewebe bezeichnet. Die Penumbra ist leichtgradiger minderperfundiert, sodass dieses Gewebe über einen längeren Zeitraum trotz Funktionsstörung morphologisch intakt bleibt. Studien konnten eine Penumbra bis zu 16 Stunden nach akutem Schlaganfall nachweisen (Marchal et al., 1996). Daraus ergibt sich, dass innerhalb einer bestimmten Zeitspanne nach Auftreten des ischämischen Schlaganfalles unterschiedlich große Penumbra-Areale im Gewebe vorhanden sind. Diese werden mit der Zeit und bei persistierender Hypoperfusion irreversibel geschädigt und gehen in infarziertes Gewebe über.

Das Konzept der Schlaganfalltherapie beruht darauf, innerhalb eines bestimmten Zeitfensters mittels reperfundierender Maßnahmen (z.B. Thrombolyse), möglichst viel in der Funktion beeinträchtigt jedoch morphologisch intaktes Gewebe vor dem Untergang zu bewahren. Der rasche Beginn der therapeutischen Intervention nach Auftreten der Symptome ist essenziell („time is brain“), da so möglichst viel Penumbra gerettet werden kann und die durch die Thrombolyse verursachte Einblutungsgefahr in den Infarkt relativ gering gehalten wird.

Da die Einblutungsgefahr nach Auftreten der Symptome mit der Zeit zunimmt, ist für Patienten eine rekanalisierende intravenöse Lysetherapie mit rekombinantem Gewebe Plasminogen Aktivator (rtPA), basierend auf den Ergebnissen der ECASS III Studie (Hacke et al., 2008), in Deutschland seit November 2011 innerhalb des

erweiterten Zeitfensters bis 4.5 Stunden zugelassen. Ein großer Teil der Patienten erreichen die Notaufnahme jedoch erst nach 4.5 Stunden. Ein anderer nicht zu vernachlässigender Teil der Patienten, bemerkt die Symptome erstmals beim Aufwachen („wake-up strokes“), so dass der genaue Symptombeginn nicht bekannt ist (Mackey et al., 2011). Eine Lysetherapie nach diesem kritischen Zeitfenster (>4,5 Stunden) ist aus pathophysiologischer Sicht jedoch nur dann sinnvoll, wenn sich mittels bildgebender Verfahren (PET, CT, MRT) eine Penumbra nachweisen lässt.

Der zerebrale Blutfluss (CBF) lässt sich im akuten ischämischen Schlaganfall mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in vivo messen. Die zerebralen Perfusionsschwellenwerte der Penumbra liegen im PET-CBF zwischen ca. 12 und 20 ml/100g/min (Milliliter pro 100 Gramm Hirngewebe pro Minute) (Furlan et al., 1996, Marchal et al., 1999, Heiss, 2000). CBF Werte unter 12 ml/100g/min führen innerhalb kurzer Zeit zur Ischämie. Pathologisch verminderte CBF Werte oberhalb 20 ml/100g/min stellen Regionen dar, welche zwar minderdurchblutet sind jedoch auch bei persistierender Hypoperfusion keinen relevanten bleibenden Schaden erleiden (benigne Oligämie).

Untersuchungen mittels (PET) stellen den „Goldstandard“ zur quantitativen Messung der regionalen Hirndurchblutung (cerebral blood flow, CBF), der Sauerstoffextraktion (oxygen extraction fraction, OEF) sowie der Sauerstoffmetabolisierungsrate (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO₂) dar und erlauben die Darstellung der potenziell reversiblen Penumbra und damit des therapeutisches Zielgewebes. Die 15O-PET-Messungen erfordern jedoch eine komplexe Logistik und sind im akuten Schlaganfall zurzeit weltweit nur an wenigen Zentren durchführbar.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeichnet sich hingegen durch bessere Verfügbarkeit, schnellere Messung und geringere Kosten aus. Daher hat sich die MRT für die Detektion des Infarktkernes sowie der minderperfundierte Hirnareale im akuten ischämischen Schlaganfall etabliert (Warach et al., 1995). Die diffusionsgewichteten (DWI) Läsionen repräsentieren die irreversibel geschädigten Areale (Ischämie), die Veränderungen der perfusionsgewichteten (PWI) Messungen stellen minderperfundierte Hirnregionen dar (Heiss et al., 2004).

Wie erwähnt entspricht das Areal, welches im ^{15}O -Wasser-PET Blutflusswerte zwischen 12 und 20 ml/100g/min aufweist, der Penumbra (Heiss, 2000). Übertragen auf die Bildgebung der Schlaganfall MRT stellt die volumetrische Differenz zwischen der DWI Läsion (Ischämie-Grenzwert <12 ml/100g/min) und der PW Läsion (Penumbra-Grenzwert <20 ml/100g/min) ein Mismatchareal dar, welches in Analogie zur Penumbra als „tissue at risk“ bezeichnet wird. Neben dem „tissue at risk“ beinhaltet die PW Läsion jedoch auch noch benigne Oligämie (Oligämie-Grenzwert >20 ml/100g/min) die von der Penumbra abzugrenzen ist (Sobesky et al., 2005).

Patienten mit einem großen Mismatch, also einer kleinen DWI und großen PWI Läsion, profitieren von einer rekanalisierenden Therapie, eventuell auch nach Überschreiten des kritischen Zeitfensters von 4.5 Stunden nach Symptombeginn (Albers et al., 2006, Olivot et al., 2009). Patienten mit einem kleinen Mismatch, also einer großen DWI und kleinen oder fehlenden PWI Läsion, würden wahrscheinlich wenig bzw. gar nicht von einer rekanalisierenden Therapie profitieren oder durch eine Einblutung sogar einen Schaden erleiden.

In der akuten klinischen Schlaganfalldiagnostik wurde das Konzept der Penumbra im PET durch das Mismatchkonzept der MRT abgelöst. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass das Mismatch ein Surrogat der Penumbra darstellt. Die Optimierung der Mismatchdefinition und -detektion steht aktuell im Zentrum der Schlaganfall MRT Forschung (Donnan et al., 2009, Del Zoppo et al., 2011). Das Mismatch dient als Grundlage für individuelle Therapieentscheidungen über das Zeitfenster von 4.5 Stunden hinaus, und wird auch in klinischen Schlaganfallstudien wie z.B. DEFUSE, EPITHET sowie deren Nachfolgestudien DEFUSE-2 und ECASS IV – EXTEND verwendet (Albers et al., 2006, Davis et al., 2008, Hacke et al., 2008).

Für die klinische Anwendung des MR basierten Mismatchkonzeptes existierten bezüglich der optimalen Anwendung der DWI und PWI Parameter bisher keine validen klinisch anwendbaren Durchblutungsschwellenwerte für die exakte Detektion der Penumbra (12-20 ml/100g/min im PET-CBF). Es ist daher Ziel der

vorliegenden Arbeit eine Validierung der MR-Befunde im akuten Schlaganfall durchzuführen. Die in dieser Habilitationsschrift zusammengestellten Arbeiten sollen dem Kliniker eine validierte und standardisierte Anleitung für die optimale Bestimmung des Mismatches und damit letztendlich der Penumbra bieten. Zu diesem Zweck konnten wir erstmals an einem einzigartigen Patientenkollektiv eine Validierung der Schlaganfall MRT mittels Vergleich mit ^{15}O -Wasser-PET im akuten Schlaganfall durchführen und (1) die besten gängigen PWI Modalitäten festlegen, (2) die optimalen Grenzwerte zur Penumbradetektion bestimmen, (3) eine simple und klinisch anwendbare Kalibrierung der Grenzwerte vornehmen, (4) den Nutzen der in mehreren klinischen Studien verwendeten T_{max} untersuchen und letztendlich (5) den Einfluss der arteriellen Inputfunktion (AIF) auf den absoluten und relativen Penumbragrenzwert analysieren.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Detektion der Penumbra im akuten und subakuten Schlaganfall mittels MRT basierter zerebraler Blutflussmessung. Eine Validierung mittels Positronenemissionstomographie.

Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J.

The performance of MRI-based cerebral blood flow measurements in acute and subacute stroke compared with ¹⁵O-water positron emission tomography: identification of penumbral flow.

Stroke, 2009 Jul, 40(7), 2413-21.

Das Mismatch Konzept der Schlaganfall MRT hat die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles entscheidend beeinflusst. Die Penumbra und damit das „tissue at risk“ (PET-CBF 12-20 ml/100g/min) lässt sich vereinfacht als Mismatch (volumetrische Differenz) zwischen der Hypoperfusion (PWI) und dem Infarktkern (DWI) darstellen. Dieses Konzept beruht primär auf der validen Detektion des PWI Grenzwertes zwischen Penumbra und Oligämie („penumbral flow threshold“), welcher im PET-CBF <20 ml/100g/min entspricht.

Bisher ist im akuten Schlaganfall nicht untersucht worden, wie genau dieser Grenzwert sich mittels der perfusionsgewichteten MRT darstellen lässt. Daher wird mittels vergleichender Perfusionsmessungen am größten existierenden Patientenkollektiv nach akutem und subakutem Schlaganfall untersucht, inwiefern die PWI den physiologisch wichtigen CBF Penumbra Grenzwert („penumbral flow threshold“ entsprechend PET-CBF <20 ml/100g/min) darstellen kann. Dafür wurden konsekutiv quantitative zerebrale Blutflussmessungen mit ¹⁵O-Wasser-PET und PWI-MRT durchgeführt. Der zeitliche Abstand der beiden Messungen wurde so kurz wie möglich gehalten und beträgt im Mittel 68 Minuten.

Ein visueller qualitativer Vergleich der beiden bildgebenden Modalitäten zeigt eine sehr gute Übereinstimmung der hypoperfundierten Areale (CBF <20 ml/100g/min). Eine volumetrische quantitative Analyse zeigt die beste Übereinstimmung der zu

validierenden PW-CBF mit der Referenz PET-CBF <20 ml/100g/min bei einem mittleren PWI Grenzwert von <20 ml/100g/min. Dieser PWI Grenzwert klassifiziert 76% der Voxel korrekt als hypoperfundiert und 96% der Voxel korrekt als nicht-hypoperfundiert. Auffällig ist eine große interindividuelle Streuung der volumetrischen Kongruenz des „tissue at risk“ (C-ratio 0.3 bis 3.5). Eine Bland-Altman Analyse zeigt eine gute Übereinstimmung der CBF-Werte von PET und PWI.

Zusammenfassend identifiziert ein mittlerer PWI-CBF Grenzwert <20 ml/100g/min das „tissue at risk“ und damit letztendlich die Penumbra am besten. Hervorzuheben ist jedoch eine nicht zu vernachlässigende interindividuelle Variabilität der PWI Penumbragrenzwerte im akuten Schlaganfall, welche für die MR basierte Penumbradetektion in der klinischen Routine berücksichtigt werden muss. Zur Optimierung der PWI-CBF basierten Penumbradetektion sollten neben der Wahl der adäquaten arteriellen Inputfunktion (AIF) weitere individuelle Korrekturfaktoren angewendet werden.

2.2 Validierung der PWI Parameter im akuten Schlaganfall mit 15O-Wasser-Positronenemissionstomographie.

Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J.

MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography.

Stroke, 2010 Mar, 41(3), 443-9.

Verschiedene PWI Modalitäten werden zur Detektion der Penumbra im akuten Schlaganfall herangezogen. Daher wurden alle gängigen PWI Modalitäten "cerebral blood flow" (CBF), "cerebral blood volume" (CBV), "mean transit time" (MTT) und „time to peak“ (TTP) am Penumbragrenzwertes mit 15O-Wasser-PET validiert.

Hierzu erhalten 26 Patienten mit akutem und subakutem ischämischem Schlaganfall konsekutiv ein quantitatives 15O-Wasser-PET sowie eine PWI Messung. Die Zeit zwischen PET und PWI betrug im Mittel 65 Minuten. Die PWI Modalitäten CBF, CBV, MTT und TTP werden mittels einer ROC Kurvenanalyse mit dem PET-CBF Referenzwert <20 ml/100g/min verglichen.

Die Analyse zeigt dass die PWI Modalitäten CBF und TTP die beste grenzwertunabhängige Bestimmung des Penumbragrenzwertes zulassen (AUC 0,94 und 0.93). Die dem PET-CBF <20 ml/100g/min entsprechenden mittleren PWI Grenzwerte ergeben sich für CBF <21.7 ml/100g/min, für CBV <1.5 ml/100g, für MTT >5.3 Sekunden und für relative TTP >4.2 Sekunden. Für die Modalitäten CBF und TTP ergibt sich eine hohe Sensitivität und Spezifität (CBF, 89% und 87% sowie TTP, 91% und 82%). Interessanterweise ist die Performance der nicht-deconvolierten Modalität TTP, welche ohne die Wahl einer AIF auskommt, nicht signifikant schlechter als die der deconvolierten Modalität CBF. Dies spricht in der klinischen Situation für die Verwendung der TTP Bilder, da diese schneller und ohne aufwendige Bestimmung der AIF zur Verfügung stehen.

Aus dieser Studie ergibt sich, dass validierte Grenzwerte für die einzelnen PWI Modalitäten zur Detektion der Penumbra dringend angewendet werden sollten, da

ansonsten das „tissue at risk“ teilweise über- oder unterschätzt wird. Zur Therapieentscheidung, aber auch in klinischen Studien, sollten die PWI Modalitäten CBF und TTP verwendet werden, da diese die Penumbra am besten darstellen. Die interindividuelle Varianz der Grenzwerte spricht für die Verwendung individueller Korrekturfaktoren.

2.3 Optimierung der PWI basierten Penumbra-Detektion durch PET basierte Kalibrierung.

Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J.

A simple positron emission tomography-based calibration for perfusion-weighted magnetic resonance maps to optimize penumbral flow detection in acute stroke.

Stroke, 2010 Sep, 41(9), 1939-45.

Wie in den vorangegangenen Arbeiten bereits deutlich wurde, zeigt sich bei der Detektion des optimalen Penumbragrenzwertes für alle PWI Modalitäten eine signifikante intraindividuelle Streuung. Dies führt dazu, dass bei einem gemeinsamen Grenzwert für alle Patienten die Bestimmung der Penumbra basierend auf dem Mismatchkonzept teilweise über- oder unterschätzt wird.

Die vorliegende Arbeit schlägt eine PET validierte jedoch auf der MRT basierende individuelle Korrektur der Grenzwerte vor. Diese Korrektur ergibt sich aus dem linearen Verhältnis zwischen den individuellen PET validierten PWI Penumbragrenzwerten und den individuellen PWI Mittelwerten der gesunden Hemisphäre. Aus diesen Regressionsgeraden kann eine „look-up“ Tabelle erstellt werden, welche es dem Kliniker schnell und unkompliziert ermöglicht, für die jeweiligen Mittelwerte der gesunden Hemisphäre den individuell besten Penumbragrenzwert abzulesen.

Mittels volumetrischem Vergleich sowie Bland-Altman-Plot kann eine deutliche Verbesserung der Penumbradetektion durch individuelle Korrektur der Penumbragrenzwerte nachgewiesen werden. Somit ist diese einfache individuelle Kalibrierung nach der beschriebenen Methode effektiv und sollte als Grundlage für Therapieentscheidungen in der Klinik verwendet werden.

2.4 MRT basierte Mismatchdefinition in klinischen Studien: Ein Vergleich von Tmax und TTP

Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J.

Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography.

Stroke, 2010 Dec, 41(12), 2817-21.

Verschiedene klinische Studien haben den Nutzen rekanalisierender Maßnahmen im akuten und subakuten Schlaganfall unter Verwendung des Mismatchkonzeptes untersucht (z.B. DIAS, DIAS II, DEFUSE, EPITHET). Insbesondere die klinischen Studien DEFUSE und EPITHET sowie die laufenden Studien DEFUSE-2 und ECASS IV - EXTEND verwenden zur Bestimmung der Penumbra die PWI Modalität „time to maximum“ (Tmax).

Daher wird die PWI Modalität Tmax bezüglich ihrer Performance zur Detektion der Penumbra und des optimalen Penumbragrenzwertes mittels komparativer Bildgebung mit 15O-Wasser-PET (CBF <20 ml/100g/min) untersucht. Des Weiteren werden die beiden zeitbasierten PWI Modalitäten (Tmax und TTP) bezüglich ihrer Performance miteinander verglichen. Dieser Vergleich ist insbesondere hinsichtlich der Anwendbarkeit in der akuten Schlaganfalldiagnostik von Interesse, da die Modalität TTP ohne die zeitaufwendige Auswahl einer arteriellen Inputfunktion auskommt.

Bei 26 Patienten mit akutem Schlaganfall wird mittels ROC Kurvenanalyse für Tmax ein optimaler Penumbragrenzwert von 5.5 Sekunden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (88% und 89%) gefunden. Dieser PET validierte Grenzwert sollte sowohl in der Klinik aber auch in klinischen Studien zukünftig verwendet werden. Die grenzwertunabhängige Performance von Tmax ist sehr gut (AUC = 0.95) erzielt jedoch keine signifikant höheren AUC Werte als die einfach zu generierende TTP (AUC = 0.94). Daher ist im klinischen Alltag die „einfache“ TTP eine Alternative zur zeitaufwendigeren AIF abhängigen Tmax.

2.5 Einfluss der arteriellen Input-Funktion auf die absolute und relative PWI Penumbra-Detektion. Eine Validierungsstudie mit 15O-Wasser-PET.

Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J.

Influence of the arterial input function on absolute and relative PWI penumbral flow detection. A validation with 15O-water PET.

Stroke, 2012 Feb, 43(2), 378-385

Quantitative PWI Modalitäten werden zur Detektion der Penumbra unter Anwendung des Mismatchkonzeptes angewandt. Die Quantifizierung der deconvolierten PWI Maps (CBF, CBV, MTT und Tmax) hängt jedoch von der Wahl der arteriellen Inputfunktion (AIF) ab.

Um diese Abhängigkeit für absolute aber auch relative PWI Penumbragrenzwerte zu untersuchen wird ein direkter Vergleich mit 15O-Wasser-PET dem „Goldstandard“ der in vivo Perfusionmessung durchgeführt. Die AIF wird für 7 Referenzregionen ausgewählt (proximale ACI und proximale und distale ACM Abschnitte). Aus den daraus resultierenden PW Bildern werden die Penumbragrenzwerte der vier PWI Modalitäten mittels ROC Kurvenanalyse mit PET CBF <20 ml/100g/min als Referenz bestimmt.

Es zeigt sich, dass die Wahl der AIF die optimalen Penumbragrenzwerte der „quantitativen“ PWI Modalitäten entscheidend beeinflusst. Die „relativen“ PWI Grenzwerte sind hingegen unabhängig von der Wahl der AIF. Um die beste Übereinstimmung mit der Referenzmethode PET zu erzielen, sollte bei absoluten Penumbragrenzwerten eine AIF aus einem proximalen Gefäß kontralateral (cM1 oder cICA-cM1) zum Infarkt gewählt werden. Die richtige Wahl der AIF ist neben der Anwendung in der Klinik auch für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien von essenzieller Bedeutung. Die Performance relativer Penumbragrenzwerte ist hingegen unabhängig von der Wahl der AIF und somit ein robuster Parameter für die Detektion des „tissue at risk“.

3. Diskussion

Für die intravenöse Thrombolyse mit rtPA im akuten ischämischen Schlaganfall konnte ein Nutzen für den Patienten in den ersten 4.5 Stunden nach Auftreten der Symptome nachgewiesen werden (Hacke et al., 2008). Obwohl der Nutzen der Thrombolyse innerhalb dieser Zeitspanne nachgewiesen ist, erhält nur ein kleiner Teil der Patienten (ca. 5%) eine Therapie mit rt-PA (Mackey et al., 2011). Ziel verschiedener Studien ist das „therapeutische Fenster“ für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zu erweitern und damit die Anzahl der Patienten, welche von der Therapie profitieren können zu erhöhen. Grundlage dieser Bestrebungen ist, das minderperfundierte jedoch noch nicht infarzierte Gewebe (Penumbra) zu retten, welches bis zu 16 Stunden nach ischämischem Ereignis noch vereinzelt nachweisbar ist (Marchal et al., 1996, Markus et al., 2004).

Aktuelle Studien sprechen für einen therapeutischen Nutzen der Thrombolyse über das therapeutische Zeitfenster von 4.5 Stunden nach Auftreten der Symptome (Lees et al., 2010).

Das Mismatchkonzept der Schlaganfall MRT begründet, in Analogie zum Penumbra-Modell der PET, ein neues Kapitel der ischämischen Schlaganfalltherapie. Das DWI/PWI Mismatch und damit das „tissue at risk“ ist bei einem Teil der Patienten noch weit über 4.5 Stunden nach akutem ischämischem Schlaganfall nachweisbar (Darby et al., 1999).

Um dementsprechend Patienten über das zugelassene Zeitfenster bzw. Patienten mit unklarem Zeitfenster (z.B. „wake-up strokes“) lysieren zu können, ist der valide Nachweis des „tissue at risk“ mit der Schlaganfall MRT von essenzieller Bedeutung.

Mehrere Multicenterstudien haben den Nutzen mismatchbasierter, rekanalisierender Maßnahmen im akuten ischämischen Schlaganfall untersucht (z.B. EPITHET, DEFUSE, DIAS-2). Die DEFUSE Studie konnte zwar einen klinischen Nutzen für Patienten nach früher Reperfusion bei vorhandenem Mismatch im Gegensatz zu Patienten ohne Mismatch nachweisen. Jedoch gab es in der Gruppe ohne Mismatch bei früher Reperfusion lediglich 4 Patienten, sodass die Aussagekraft der Studie, durch die geringe Anzahl von Patienten eingeschränkt wird (Albers et al., 2006). Die

EPITHET Studie (Davis et al., 2008) sowie die DIAS-2 Studie (Hacke et al., 2009) zeigten keinen signifikanten klinischen Nutzen einer mismatchbasierten Lyse. Keine dieser Studien konnte zunächst zweifelsfrei den Vorteil einer MRT basierten Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster nachweisen (Mishra et al., 2010).

Ein Problem dieser Studien war jedoch, dass zur Definition des Mismatches keine standardisierten und insbesondere keine validierten Grenzwerte zur Detektion der Penumbra verwendet wurden. Die EPITHET und die DEFUSE Studien wählten einen Penumbragrenzwert für Tmax von >2 Sekunden, die DIAS-2 Studie schätzte das PWI Defizit lediglich auf visueller Basis ohne einen Grenzwert festzulegen. Die in dieser Habilitationsschrift zusammengestellten Arbeiten konnten nachweisen, dass ein Grenzwert von Tmax >2 Sekunden bzw. kein Grenzwert das „tissue at risk“ deutlich überschätzt (Zaro-Weber et al., 2010a). Dies führte dazu, dass in diesen Studien Patienten mit nur wenig Penumbra und großem benigne-oligämischem Gewebsvolumen lysiert wurden (Mishra et al., 2010).

Ein direkter Vergleich mit PET konnte nachweisen, dass ein höherer Grenzwert von Tmax >5-6 Sekunden gewählt werden muss, um die Penumbra adäquat zu bestimmen (Zaro-Weber et al., 2010a). Auf Basis der vorliegenden Arbeit haben post hoc Analysen der EPITHET und DEFUSE Daten ergeben, dass bei Anwendung des höheren Grenzwertes von Tmax >6 Sekunden eine signifikant bessere Korrelation zwischen Infarktwachstum und gerettetem Penumbrawebe besteht (Olivot et al., 2009). Bei Anwendung standardisierter und validierter Grenzwerte sprechen die Studien für die individualisierte Anwendung des Mismatchkonzeptes zur Erweiterung des aktuellen therapeutischen Zeitfensters über 4.5 Stunden hinaus (Davis and Donnan, 2009).

Angesichts der variablen Mismatchdefinition stellt sich die Frage, wie gut sich das „tissue at risk“ anhand der Schlaganfall MRT darstellen lässt. Zur Beantwortung dieser Frage ist eine Standardisierung der Mismatchdefinition dringend notwendig und von herausragender Bedeutung (Wintermark et al., 2008, Donnan et al., 2009, Mishra et al., 2010).

Diese Standardisierung im akuten Schlaganfall war Ziel der vorliegenden Arbeiten. Mittels PET, dem Goldstandard der in vivo Perfusionssmessung, wurden die PWI Modalitäten und deren Penumbragrenzwerte validiert. Es handelt sich dabei um das weltweit größte Patientenkollektiv dieser Art im akuten Schlaganfall. Die vorliegenden Arbeiten konnten dem Kliniker erstmals eine mit PET validierte Anleitung zur Wahl der optimalen PW Modalitäten und der entsprechenden Penumbragrenzwerte inklusive deren individuellen Kalibrierung an die Hand geben.

In dieser komparativen Arbeit konnte für den akuten und subakuten ischämischen Schlaganfall erstmals nachgewiesen werden, dass der PW-CBF Grenzwert <20 ml/100g/min den PET-CBF Penumbragrenzwert <20 ml/100g/min mit einer hohen Sensitivität und Spezifität ($>80\%$) nachweisen kann. Trotz dieser sehr guten Übereinstimmung der beiden Modalitäten auf individueller Ebene besteht eine signifikante interindividuelle Varianz der Penumbragrenzwerte: Es kann bei Anwendung des gemittelten Grenzwertes bei einem Teil der Patienten zu einer Über- oder Unterschätzung des „tissue at risk“ kommen (Takasawa et al., 2008, Zaro-Weber et al., 2009).

In einer weiteren Arbeit wurde mittels einer grenzwertunabhängigen receiver operating characteristic (ROC) Kurvenanalyse untersucht wie gut die gängigen PWI Modalitäten den Penumbragrenzwert detektieren können. So konnte gezeigt werden, dass die PW-Parameter CBF und Tmax, aber auch der von der arteriellen Inputfunktion (AIF) unabhängige Parameter TTP die idealen Parameter für die Detektion des „tissue at risk“ sind (AUC über 0.9). Die Modalitäten CBV und MTT schnitten hingegen signifikant schlechter ab. Während im ersten Teil dieser Arbeit die grenzwertunabhängige Performance der PWI Parameter untersucht wurde, befasste sich der zweite Teil der Arbeit mit der Bestimmung der optimalen Penumbragrenzwerte. Erstmals konnten an einem großen Patientenkollektiv mit PET validierte Grenzwerte für alle gängigen PWI Modalitäten (CBF, CBV, MTT, Tmax und TTP) bestimmt werden (Zaro-Weber et al., 2010b, a). Diese Arbeiten lassen zwei wichtige Schlussfolgerungen zu: Zum einen sollten zur optimalen Detektion des „tissue at risk“ die Modalitäten CBF, Tmax oder TTP verwendet werden. Zum anderen sind CBF <21.7 ml/100g/min, Tmax >5.5 Sekunden und TTP >4.2

Sekunden die gemittelten Grenzwerte für die Detektion des „tissue at risk“ mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (Zaro-Weber et al., 2009, 2010a, b).

Basierend auf der signifikanten individuellen Variabilität dieser Penumbra Grenzwerte ergibt sich jedoch eine dritte wichtige Implikation der vorliegenden Arbeiten: Wenn diese Grenzwerte für alle Patienten gleichermaßen Anwendung finden, kann es bei einem Teil der Patienten zu einer Über- oder Unterschätzung des Mismatchvolumens kommen. Dies könnte dazu führen, dass Patienten mit wenig Penumbra und großem benigne-oligämischem Gewebsvolumen lysiert würden oder dass die Penumbra fälschlicherweise unterschätzt wird und dem Patienten rekanalisierenden Maßnahmen vorenthalten werden (Zaro-Weber et al., 2010b). Daher war es für die sichere Anwendung der PWI Grenzwerte wünschenswert, einen individuellen Korrekturfaktor zu entwickeln, welcher für den Kliniker schnell zu ermitteln und einfach anzuwenden ist. Basierend auf der vorliegenden Arbeit (Zaro-Weber et al., 2010c) konnte eine PET validierte und auf MR basierende „look-up“ Tabelle erstellt werden. Durch diese Kalibrierung lässt sich für jede PWI Modalität schnell ein optimierter, individueller Grenzwert bestimmen. Der Nutzen eines individuellen statt eines gemeinsamen Grenzwertes konnte mittels eines Bland-Altman-Plots eindeutig nachgewiesen werden. Eine Implementierung dieser Korrektur in standardisierte PWI Schlaganfall-Protokolle sollte angestrebt werden (Zaro-Weber et al., 2010c).

Eine weitere offene Frage betrifft den Einfluss der Wahl der arteriellen Inputfunktion (AIF) auf die PWI Modalitäten (CBF, CBV, MTT und Tmax), welche mittels einer mathematischen Operation basierend auf einer AIF entwickelt werden (Deconvolution). Die vorliegende Arbeit konnte erstmals eine klare Abhängigkeit der Detektion des „absoluten“ Penumbra Grenzwertes von der AIF nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass für die optimale Bestimmung der Penumbra eine AIF in einem proximalen Gefäß kontralateral zur betroffenen Hemisphäre gewählt werden sollte. Nur wenn die AIF aus der kontralaterale ACI bzw. ACM-M1 bestimmt wird, können die oben genannten quantitativen Penumbra Grenzwerte verwendet werden. Sollte eine andere AIF gewählt werden, müssen die Grenzwerte entsprechend unserer Arbeit modifiziert werden (Zaro-Weber et al., 2012). Diese Erkenntnisse haben mehrere wichtige klinische Implikationen: Erstens muss gewährleistet sein, dass für klinische Entscheidungen basierend auf Penumbra Grenzwerten die „richtige“ AIF

ausgewählt wird. Zweitens ist ein Vergleich des „tissue at risk“ zwischen verschiedenen Zentren nur dann möglich, wenn die AIF anatomisch im gleichen Gefäßabschnitt bestimmt wird. Drittens hängen „relative“ Grenzwerte nicht von der Wahl der AIF Lokalisation ab. Dies bedeutet, dass sowohl relative Grenzwerte der PW Modalitäten wie auch die ohne AIF auskommende TTP eine Alternative für die Klinik darstellen können, wenn auf Absolutwerte verzichtet werden kann oder wenn keine Zeit für die genaue Wahl der AIF bleibt (Sobesky et al., 2004, Christensen et al., 2009, Zaro-Weber et al., 2012).

Zwei bisher ungeklärte und in der aktuellen Literatur kontrovers diskutierte Aspekte der Verwendung der Schlaganfall MRT in akuten Schlaganfallstudien betrifft die Frage, wie sich die PW Modalität Tmax im Vergleich zu TTP und den anderen PW Modalitäten verhält und welche Grenzwerte verwendet werden sollten (Olivot et al., 2009, Zaro-Weber et al., 2010a).

Wie bereits diskutiert, verwendeten die Studien EPITHET sowie DEFUSE die PW Modalität Tmax mit einem zu niedrigen Grenzwert von >2 Sekunden zur „tissue at risk“ Detektion. Aktuell untersuchen mehrere internationale, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Phase III Studien im akuten ischämischen Schlaganfall (die Nachfolgestudien DEFUSE 2 und ECASS IV – EXTEND sowie MR RESCUE) den Nutzen mismatchbasierter rekanalisierender Maßnahmen 4.5 bis 9 Stunden nach Symptombeginn. Der Penumbra Grenzwert wird in allen diesen Studien entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeiten mit Tmax >6 Sekunden definiert (Zaro-Weber et al., 2010a, Olivot and Albers, 2011). Erstmals werden mismatchbasiert Patienten für rekanalisierende Maßnahmen ausgewählt: Das „tissue at risk“ wird anhand der in meinen Arbeiten standardisierten Auswertalgorithmen sowie validierten Grenzwerte bestimmt. Es bleibt abzuwarten, inwiefern diese Studien einen signifikanten klinischen Nutzen für die optimierte mismatchbasierte Lyse bzw. mechanische Rekanalisation nachweisen können.

Diese und andere Arbeiten, die sich mit der Optimierung und Validierung des Mismatchkonzeptes beschäftigen, sind für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles von entscheidender Bedeutung. Dem Kliniker werden dadurch neue

Möglichkeiten für individualisierte Therapieentscheidungen eröffnet, sowohl bei unklarem Zeitfenster als auch über das etablierte Zeitfenster hinaus.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden vergleichende Messungen zwischen Schlaganfall MRT und quantitativem 15O-Wasser-PET erstmals an einem großen Patientenkollektiv im akuten humanen ischämischen Schlaganfall präsentiert. Insbesondere die Detektion des „tissue at risk“ basierend auf dem Mismatchkonzept wurde mit 15O-Wasser-PET, dem „Goldstandard“ der in-vivo Perfusionsmessung, verglichen. Das „Mismatch“ der Schlaganfall MRT lässt sich vereinfacht als volumetrische Differenz (Mismatch) zwischen dem Infarktkern (DWI) und der Perfusionsminderung (PWI) darstellen. Insbesondere die valide Detektion der PWI Grenzwerte zwischen Penumbra und Oligämie (Penumbragrenzwert) ist für die Bestimmung des Mismatches und damit letztendlich der Penumbra von entscheidender Bedeutung. Dieser Grenzwert konnte in meinen Arbeiten für alle gängigen PW Parameter bestimmt und validiert werden.

Der Vergleich zwischen der PWI-CBF und der Referenzbildgebung PET-CBF konnte eine gute volumetrische Übereinstimmung der hypoperfundierten Regionen für den Penumbragrenzwert <20 ml/100g/min nachweisen (Zaro-Weber et al., 2009).

Die vergleichende ROC Kurvenanalyse aller gängigen PWI Modalitäten mit PET als Referenz zeigt dass die Modalitäten CBF, Tmax und die AIF unabhängige TTP den Penumbragrenzwert am besten darstellen (AUC über 0.9). Die optimalen PWI Penumbragrenzwerte sind CBF <21.7 ml/100g/min, CBV <1.5 ml/100g, MTT >5.3 Sekunden, Tmax >5.5 Sekunden und relative TTP >4.2 Sekunden. Für diese Grenzwerte weisen der CBF, die Tmax und die TTP die höchste Sensitivität und Spezifität (über 80%) auf (Zaro-Weber et al., 2009, 2010b).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die arterielle Inputfunktion (AIF) für die Quantifizierung der PWI Modalitäten von zentraler Bedeutung ist. Die AIF sollte für quantitative Grenzwerte idealerweise in einem proximalen Gefäß kontralateral zum Infarkt gewählt werden (cACI bzw. cM1). Relative Penumbragrenzwerte hingegen sind weitestgehend AIF unabhängig und damit eine alternative für die Klinik, wenn die genaue Platzierung einer AIF zu zeitaufwendig sein sollte (Zaro-Weber et al., 2012).

Die Penumbra Grenzwerte weisen jedoch eine signifikante interindividuelle Varianz auf, sodass ein gemeinsamer mittlerer Grenzwert die Bestimmung der Penumbra, basierend auf dem Mismatchkonzept, teilweise über- oder unterschätzen würde. Daher wurde eine individuelle Kalibrierung der Grenzwerte mittels PET vorgenommen und eine „look-up“ Tabelle erstellt. Dies ermöglicht es dem Kliniker im akuten Schlaganfall schnell und zuverlässig den individuellen besten Penumbra Grenzwert zu wählen und dadurch die Penumbra zuverlässiger zu bestimmen (Zaro-Weber et al., 2010c).

Mehrere klinische Studien haben den Behandlungseffekt rekanalisierender Maßnahmen (z.B. Thrombolyse) im akuten ischämischen Schlaganfall untersucht. Die Studien DEFUSE und EPITHET basieren auf dem Mismatchkonzept und verwenden die PWI Modalität Tmax mit einem Penumbra Grenzwert >2 Sekunden. Wir konnten hingegen zeigen dass ein Penumbra Grenzwert für Tmax >5.5 Sekunden gewählt werden sollte, da dieser das „tissue at risk“ am besten darstellt. Die beiden klinischen Schlaganfallfolgestudien DEFUSE-2 und ECASS IV - EXTEND haben dementsprechend den Penumbra Grenzwert für Tmax auf >6 Sekunden angepasst. Interessanterweise ergibt ein Vergleich der AIF abhängigen Tmax mit der AIF unabhängigen TTP keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Bestimmung des „tissue at risk“ (Zaro-Weber et al., 2010a).

Die vorliegenden Arbeiten dienen der Optimierung der Detektion des „tissue at risk“ mit der Schlaganfall MRT und damit der genaueren Bestimmung der Penumbra im akuten Schlaganfall. Die Ergebnisse sind für die erfolgreiche Selektion von Patienten zur Thrombolyse und interventionellen Reperfusionstherapie im verlängerten Zeitfenster (>4.5 Stunden) von entscheidender Bedeutung.

5. Literaturangaben

- 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 (Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 60:508-517.2006).
- Astrup J, Siesjo BK, Symon L (Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12:723-725.1981).
- Christensen S, Mouridsen K, Wu O, Hjort N, Karstoft H, Thomalla G, Rother J, Fiehler J, Kucinski T, Ostergaard L (Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke* 40:2055-2061.2009).
- Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, Li T, Tress BM, Davis SM (Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 30:2043-2052.1999).
- Davis SM, Donnan GA (MR mismatch and thrombolysis: appealing but validation required. *Stroke* 40:2910.2009).
- 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 (Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 7:299-309.2008).
- Del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW (Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:1836-1851.2011).
- Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM (Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 8:261-269.2009).
- Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC (Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 40:216-226.1996).
- Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Sohngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S (Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 8:141-150.2009).
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329.2008).
- Heiss WD (Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1276-1293.2000).
- Heiss WD, Graf R, Lottgen J, Ohta K, Fujita T, Wagner R, Grond M, Weinhard K (Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:388-400.1997).
- Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M, Lottgen J, Stenzel C, Pawlik G (Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a

- positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:1298-1307.1998).
- Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V (Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* 35:2671-2674.2004).
- 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 (Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695-1703.2010).
- Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, Flaherty ML, Woo D, Khatri P, Adeoye O, Ferioli S, Khoury JC, Hornung R, Broderick JP (Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 76:1662-1667.2011).
- Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, de la Sayette V, Le Doze F, Viader F, Derlon JM, Baron JC (Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke* 27:599-606.1996).
- Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC (Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. *Brain* 122 (Pt 12):2387-2400.1999).
- Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, Tochon-Danguy HJ, Sachinidis JI, Donnan GA (Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain* 127:1427-1436.2004).
- Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Lees KR (Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* 41:e25-33.2010).
- Olivot JM, Albers GW (Diffusion-perfusion MRI for triaging transient ischemic attack and acute cerebrovascular syndromes. *Curr Opin Neurol* 24:44-49.2011).
- Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW (Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke* 40:469-475.2009).
- Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss WD (Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke* 36:980-985.2005).
- Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Thiel A, Dohmen C, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD (Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke* 35:2843-2847.2004).
- Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, Gillard JH, Williams GB, Aigbirhio FI, Warburton EA, Ostergaard L, Baron JC (How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke* 39:870-877.2008).
- Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR (Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37:231-241.1995).

- Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC, Davis S, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Donnan GA, Eastwood JD, Fiebach JB, Fisher M, Furie KL, Goldmakher GV, Hacke W, Kidwell CS, Kloska SP, Kohrmann M, Koroshetz W, Lee TY, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Ostergaard L, Powers WJ, Provenzale J, Schellinger P, Silbergleit R, Sorensen AG, Wardlaw J, Wu O, Warach S (Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke* 39:1621-1628.2008).
- Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (The performance of MRI-based cerebral blood flow measurements in acute and subacute stroke compared with 15O-water positron emission tomography: identification of penumbral flow. *Stroke* 40:2413-2421.2009).
- Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (Maps of time to maximum and time to peak for mismatch definition in clinical stroke studies validated with positron emission tomography. *Stroke* 41:2817-2821.2010a).
- Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (MRI perfusion maps in acute stroke validated with 15O-water positron emission tomography. *Stroke* 41:443-449.2010b).
- Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (A simple positron emission tomography-based calibration for perfusion-weighted magnetic resonance maps to optimize penumbral flow detection in acute stroke. *Stroke* 41:1939-1945.2010c).
- Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (Influence of the Arterial Input Function on Absolute and Relative Perfusion-Weighted Imaging Penumbral Flow Detection: A Validation With 15O-Water Positron Emission Tomography. *Stroke* 43:378-385.2012).

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Mentor Herrn Professor Wolf-Dieter Heiss für die langjährige großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit am Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung und an der Neurologischen Klinik der Universität zu Köln.

Meinem wissenschaftlichen und klinischen Lehrer und Freund Herrn Professor Jan Sobesky möchte ich sehr für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Entwicklung danken. Seine langjährige konstruktive Begleitung und großzügige Unterstützung meines wissenschaftlichen Werdeganges haben die Entstehung großer Teile dieser Arbeit ermöglicht.

Herrn Professor Matthias Endres danke ich für die Möglichkeit, meine wissenschaftliche und klinische Arbeit am Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin und an der Neurologischen Klinik der Charité weiterführen zu können.

Ich bedanke mich bei Professor Gereon Fink für die freundliche Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit an der Klinik für Neurologie der Universität zu Köln.

Ich danke den Mitarbeitern des PET-Labors des Max Planck Institutes für Neurologische Forschung sowie den Mitarbeitern der Neurologischen Intensivstation und Stroke-Unit der Neurologischen Klinik in Köln für die langjährige wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit.

Bei meinen klinischen Lehrern sowie allen Kollegen aus Köln möchte ich mich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und viele konstruktive Anregungen bedanken.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Radiologische Diagnostik der Universität zu Köln, insbesondere bei Priv.-Doz. Walter Moeller-Hartmann, Priv.-Doz. Volker Heßelmann und Dr. rer. nat. Harald Kugel für die langjährige wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Neurologie der Charité sowie des Zentrums für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) für die klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Meinem „Lehrer der ersten Stunde“ Herrn Dr. rer. nat. Dr. phil. Franz Josef Burghardt möchte ich ganz herzlich für die unermüdliche Bereitschaft danken, das Streben nach Erkenntnis gefördert und das Fundament für mein wissenschaftliches Arbeiten gelegt zu haben.

Mein ganz besonders liebevoller Dank gilt nicht zuletzt meiner Mutter und meinem Vater, die mir immer mit Vertrauen und gutem Rat zur Seite stehen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig von mir ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 23.März 2012

Dr. med. Olivier Zaro Weber