

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

DISSERTATION

Klinisch stumme Hirninfarkte – Bedeutung des initialen  
Läsionsmusters für die Wahrscheinlichkeit neuer Läsionen auf  
diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen bei Schlaganfallpatienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Bastian Brämshwig  
aus Dortmund

Datum der Promotion: 04.09.2015

## **Inhaltsverzeichnis**

Abstrakt (Deutsch) .....	1
Abstrakt (Englisch) .....	3
Eidesstattliche Versicherung .....	5
Auszug aus der Journal Summary List.....	7
Publikation.....	8
Lebenslauf.....	15
Publikationsliste.....	16
Danksagung.....	17

## **Abstrakt (Deutsch)**

Einleitung: Schlaganfallpatienten weisen nach dem initialen bildmorphologischen Befund häufig neue Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen (DWI-Läsionen) auf. Diese neuen DWI-Läsionen treten meist ohne klinisches Korrelat auf. Sie sind jedoch mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende klinisch manifeste vaskuläre Ereignisse assoziiert. Ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten neuer DWI-Läsionen nach einem Schlaganfall ist das initiale Läsionsmuster: In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit nicht singulärem Läsionsmuster ein erhöhtes Risiko für neue DWI-Läsionen haben. Eine genauere Differenzierung von Patienten mit nicht singulärem Läsionsmuster nach Gefäßgebieten erfolgte bisher nicht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch eine genauere Differenzierung von Patienten mit nicht singulärem Läsionsmuster diejenigen Patienten mit dem höchsten Risiko für neue DWI-Läsionen zu identifizieren.

Methodik: Schlaganfallpatienten wurden innerhalb einer Woche nach dem initialen Ereignis dreimal mittels Magnetresonanztomografie (MRT, 3 Tesla) untersucht: In der Erstversorgung, am Folgetag und nach vier bis sieben Tagen. Die diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen wurden anonymisiert und in eine randomisierte Reihenfolge gebracht. DWI-Läsionen wurden manuell markiert. Anschließend wurden die drei Aufnahmen jedes Patienten koregistriert. Während der gesamten Bildanalyse waren sämtliche an der Auswertung beteiligte Personen bezüglich klinischer Informationen zu den jeweiligen Patienten geblindet. In der ersten MRT-Messung wurde das initiale Läsionsmuster bestimmt, die beiden Folgemessungen dienten zur Überprüfung auf neue DWI-Läsionen. Patienten mit nicht singulärem Läsionsmuster wurden differenziert in Patienten mit gescattertem (= mehrere Läsionen innerhalb eines Gefäßgebiets) und Patienten mit multiplem Läsionsmuster (= mehrere Läsionen verteilt auf zwei oder mehr Gefäßgebiete). Es wurden drei Gefäßgebiete unterschieden: Das Gefäßgebiet der Arteria carotis interna links, der Arteria carotis interna rechts und das vertebrobasiläre Gefäßgebiet.

Ergebnisse: Insgesamt 340 Schlaganfallpatienten wurden untersucht. 43% der untersuchten Patienten hatten ein singuläres, 40% ein gescattertes und 17% ein multiples Läsionsmuster. Neue DWI-Läsionen konnten bei 38% der Patienten festgestellt werden. Das Risiko für neue DWI-Läsionen nach einem Schlaganfall war bei Patienten mit multiplem Läsionsmuster ca. vierfach höher (Odds Ratio = 3.64, 95% Konfidenzintervall: 1.75 – 7.58) und bei Patienten mit

gescattertem Läsionsmuster ca. zweifach höher (Odds Ratio = 1.96, 95% Konfidenzintervall: 1.09 – 3.56) als bei Patienten mit einem singulärem Läsionsmuster. Patienten mit multiplem Läsionsmuster hatten im Vergleich zu Patienten mit gescattertem Läsionsmuster häufiger Diabetes mellitus. Auch lagen neue DWI-Läsionen bei Patienten mit multiplem Läsionsmuster häufiger außerhalb des initialen Perfusionsdefizites als bei Patienten mit gescattertem Läsionsmuster.

Schlussfolgerung: Das initiale Läsionsmuster ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten neuer DWI-Läsionen. Schlaganfallpatienten mit multiplem Läsionsmuster haben das höchste Risiko für neue DWI-Läsionen.

## **Abstrakt (Englisch)**

Background and Purpose: Patients with an acute ischemic stroke often present subsequent new diffusion-weighted imaging (DWI) lesions. These new DWI lesions typically lack clinical symptoms but they are associated with an increased risk for vascular events in the future. An independent risk factor for new DWI lesions is the initial lesion pattern: In previous studies patients with a non single lesion pattern had an increased risk for new DWI lesions. So far this risk factor has not been analyzed in detail. A more precise differentiation according to vascular supply territories may help to identify those patients with the highest risk for new DWI-lesions.

Methods: Stroke patients underwent three magnetic resonance imaging (MRI, 3 Tesla) examinations within the first week after the initial event: on admission, on the following day and four to seven days after symptom onset. The DWI images were anonymized, randomized and analyzed by raters blinded to clinical information. DWI lesions were delineated manually. Then DWI images were coregistered. The lesion pattern was assessed on the first image. The second and third images were analyzed for new hyperintensities. Patients with more than one lesion in only one vascular supply territory were defined as patients with a scattered lesion pattern. Patients with more than one lesion in more than one vascular territory were defined as patients with a multiple lesion pattern. Three different vascular supply territories were distinguished: territory of the left internal carotid artery, territory of the right internal carotid artery, and the vertebrobasilar territory.

Results: In this study, 340 patients with an acute ischemic stroke were included. Of these 147 patients (43%) had a single lesion pattern, 136 patients (40%) had a scattered lesion pattern and 57 patients (17%) had a multiple lesion pattern. New DWI lesions were detected in 38% of the study population. The risk for new DWI lesions was about four times higher in patients with a multiple lesion pattern (Odds Ratio = 3.64, 95% confidence interval: 1.75 – 7.58) and about two times higher in patients with a scattered lesion pattern (Odds Ratio = 1.96, 95% confidence interval: 1.09 – 3.56) compared to patients with a single lesion pattern. Patients with a multiple lesion pattern had diabetes mellitus more often compared to patients with a scattered lesion pattern. Also new DWI lesions in patients with a multiple lesion pattern were located remotely from the initial area of hypoperfusion more often compared to patients with a scattered lesion pattern.

Conclusion: The initial lesion pattern is an independent risk factor for new DWI lesions. Patients with a multiple lesion pattern have the highest risk for new DWI lesions.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Tim Bastian Brämshwig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinisch stumme Hirninfarkte – Bedeutung des initialen Läsionsmusters für die Wahrscheinlichkeit neuer Läsionen auf diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen bei Schlaganfallpatienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

---

Unterschrift

## **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Publikation : Braemshwig TB\*, Usnich T\*, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Scheitz JF, Fiebach JB, Nolte CH. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern. Stroke. 2013;44(8):2200-4.

\*T.B. Braemshwig and T. Usnich contributed equally to this article.

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hatte ich Anteil an der Weiterentwicklung der zugrundeliegenden Idee und des Konzeptes. 340 Schlaganfallpatienten wurden innerhalb der ersten Woche nach dem initialen Ereignis jeweils dreimal mittels MRT untersucht. Die insgesamt 1020 diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen wurden von mir und zwei weiteren Untersuchern (Dr. med. F. N. Albach und T. Usnich) Schicht für Schicht auf DWI-Läsionen überprüft (50 Schichten pro Patient). Entsprechende Läsionen wurden manuell markiert. Nach anschließender Koregistrierung habe ich bei 100 Patienten das initiale Läsionsmuster bestimmt (erste MRT-Aufnahme) und die beiden Folgeaufnahmen der Patienten auf neue DWI-Läsionen überprüft. In der Perfusionsbildgebung des Aufnahmetages habe ich bei 100 Patienten überprüft, ob und wo und welcher Größe ein initiales Perfusionsdefizit vorlag. Bei neuen DWI-Läsionen in der zweiten oder dritten Messung habe ich zusätzlich überprüft, ob diese innerhalb oder außerhalb des initialen Perfusionsdefizits lagen. Durch Auswertung der Magnetresonanzangiographie (MRA)-Aufnahmen und der Sonografie-Befunde habe ich bei 100 Patienten überprüft, ob eine Karotisstenose oder ein embryonaler Versorgungstyp bei den Patienten vorlag. Die Auswertung der bildmorphologischen Daten erfolgte unter Supervision von PD Dr. med. C. H. Nolte.

Neben bildmorphologischen Daten wurden auch soziodemografische und klinische Parameter der Patienten erhoben. Bei 100 Patienten habe ich unter anderem das Alter und Geschlecht der Patienten, Vorerkrankungen, eingenommene Medikamente und Labor-Parameter aus der elektronischen Krankenakte erhoben. Eine ätiologische Einteilung entsprechend der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation habe ich für 100 Patienten vorgenommen.

Nach Erhebung der Daten war ich an der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten maßgeblich beteiligt. Dabei konnte ich Wissen einbringen, welches ich in den Fortbildungen zu statistischen Verfahren erworben habe.

An der Erstellung und Konzeption des Manuskriptentwurfs war ich in großem Umfang beteiligt, auch habe ich die Abbildung der Publikation erstellt. An der anschließenden Revision und der dazugehörigen Bearbeitungsstrategie hatte ich großen Anteil.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

---



# Auszug aus der Journal Summary List

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

14.09.14 19:05

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>

WELCOME ? HELP

2013 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories CLINICAL NEUROLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** SORT AGAIN

Journals 1 - 20 (of 194)

Navigation: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] ] >>>

Page 1 of 10

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">LANCET NEUROL</a>	1474-4422	17534	21.823	24.075	5.817	93	4.7	0.06726	8.855
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">ALZHEIMERS DEMENT</a>	1552-5260	3821	17.472	10.035	2.373	83	2.7	0.01606	3.078
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">NAT REV NEUROL</a>	1759-4758	3257	14.103	14.785	2.719	57	3.0	0.01898	5.429
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">ANN NEUROL</a>	0364-5134	33670	11.910	11.353	1.893	178	9.5	0.06321	4.180
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">BRAIN</a>	0006-8950	44457	10.226	10.846	2.125	272	8.2	0.09020	3.870
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">ACTA NEUROPATHOL</a>	0001-6322	12284	9.777	8.854	2.717	120	6.5	0.03093	3.076
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">SLEEP MED REV</a>	1087-0792	3512	9.141	9.320	2.186	43	6.2	0.00922	3.203
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">NEUROLOGY</a>	0028-3878	76845	8.303	8.375	2.149	530	9.5	0.11936	2.794
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">NEUROSCIENTIST</a>	1073-8584	3594	7.618	6.491	1.702	47	6.6	0.00918	2.364
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">ARCH NEUROL-CHICAGO</a>	0003-9942	22121	7.008	7.481		0	9.7	0.04173	2.657
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">STROKE</a>	0039-2499	56480	6.018	6.757	1.170	653	8.5	0.10380	2.166
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">PAIN</a>	0304-3959	30877	5.836	6.341	1.084	323	9.2	0.04920	1.937
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">CURR OPIN NEUROL</a>	1350-7540	5005	5.729	5.365	0.957	92	5.8	0.01481	1.899
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">MOVEMENT DISORD</a>	0885-3185	18905	5.634	5.251	1.509	265	6.0	0.04536	1.563
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">J NEUROL NEUROSUR PS</a>	0022-3050	25643	5.580	5.345	1.936	202	>10.0	0.03445	1.760
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">BRAIN STIMUL</a>	1935-861X	1502	5.432	6.950	0.822	129	3.0	0.00636	1.910
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">EUR NEUROPSYCHOPHARM</a>	0924-977X	4652	5.395	4.736	0.773	185	5.5	0.01107	1.313
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">NEURO-ONCOLOGY</a>	1522-8517	4478	5.286	5.735	1.036	165	3.6	0.01732	1.832
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">INT J NEUROPSYCHOPH</a>	1461-1457	4557	5.264	5.061	0.909	197	4.4	0.01320	1.377
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">SLEEP</a>	0161-8105	15667	5.062	6.229	1.205	200	8.1	0.02796	1.990

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 194)

Navigation: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] ] >>>

Page 1 of 10

[Acceptable Use Policy](#)  
Copyright © 2014 Thomson Reuters.



## **Publikation**

Braemswig TB\*, Usnich T\*, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Scheitz JF, Fiebach JB, Nolte CH. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern. Stroke. 2013;44(8):2200-4.

\*T.B. Braemswig and T. Usnich contributed equally to this article.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000810>















## **Lebenslauf**

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

## **Publikationsliste**

Braemswig TB\*, Usnich T\*, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Scheitz JF, Fiebach JB, Nolte CH. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern. Stroke. 2013;44(8):2200-4.

\*T.B. Braemswig and T. Usnich contributed equally to this article.

Impact Factor: 6.018

## **Konferenzbeiträge**

Braemswig TB, Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Fiebach JB, Nolte CH. Bedeutung des initialen Infarktmusters für die Wahrscheinlichkeit neuer Diffusion-Weighted Imaging Läsionen bei Schlaganfallpatienten. Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM) 2013, Mannheim.

Usnich T, Albach FN, Braemswig TB, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Poor glyceimic control increases risk for new early diffusion-weighted imaging lesions outside the initially affected vascular territory in acute stroke patients. Meeting of the European Neurological Society (ENS) 2013, Barcelona; Oral presentation.

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die wertvolle Unterstützung bestimmter Personen nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. C. H. Nolte für die Ermöglichung dieser Dissertation und die Überlassung des Themas. Seine umfassende Betreuung, die gute Integration in seine Arbeitsgruppe und sein stets „offenes Ohr“ haben großen Anteil an meiner heutigen Begeisterung für die wissenschaftliche Arbeit. Frau T. Usnich möchte ich für die Einarbeitung in das Thema und ihre kompetente Betreuung danken. Allen Koautoren der Publikation und allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Klinische Schlaganfallforschung“ möchte ich für die konstruktive und angenehme Zeit danken.

Meinen Eltern danke ich für ihre liebevolle Unterstützung zu jeder Zeit.

Meiner Frau Anna danke ich für unsere gemeinsame Zeit und ihre Liebe.