

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

## **Habilitationsschrift**

# **Magnetresonanztomographie zur zielgerichteten Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger**  
**geboren am 28. Dezember 1974 in Bonn**

Eingereicht: Juni 2010  
Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Professor Dr. med. Christian Gerloff  
2. Gutachter: Professor Dr. med. Claus Zimmer

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungen	02
<b>1. Einleitung</b>	<b>03</b>
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>05</b>
2.1 Frühe Endpunktbestimmung per MRT	05
2.2 Ort des Gefäßverschlusses	13
2.3 Läsionsvolumina	20
2.4 Auswahl der Perfusionsreferenz	33
2.5 Eine „mismatch“-Alternative	42
2.6 Eine weitere „mismatch“-Alternative mit FLAIR	46
2.6.1 FLAIR als Chronometer	46
2.6.2 FLAIR als Selektionskriterium	53
<b>3. Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
Danksagung	63
Erklärung	64

## Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ADC	apparent diffusion coefficient
AIF	arterial input function
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CDM	clinical-diffusion weighted imaging mismatch
CT	Computertomographie
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
IQR	Interquartilbereich
MCA	Arteria cerebri media
MRA	magnetic resonance angiography
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OR	odds ratio
P	p-Wert
PDM	perfusion-diffusion weighted imaging mismatch
PH	parenchymatöses Hämatom
SNR	signal-to-noise ratio (Signal-zu-Rausch Verhältnis)
tPA	tissue Plasminogen Activator
Tmax	Zeit bis zur maximalen Signalauslöschung nach Applikation eines Kontrastmittelbolus

## Einleitung

Der ischämische Schlaganfall ist einer der weltweit führenden Gründe für bleibende Behinderung und Tod. Klinisch ist er durch ein akut auftretendes und über mehr als 24 Stunden persistierendes neurologisches Defizit gekennzeichnet. Während er sich in der Computertomographie (CT) häufig erst nach einigen Stunden und bei Lokalisation in der hinteren Schädelgrube gelegentlich überhaupt nicht nachweisen lässt, erlaubt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine frühe Detektion ischämischer bzw. infarzierter Areale. Höhere Feldstärken haben in den letzten Jahren zu nur noch geringen Verzögerungen in der zeitkritischen Schlaganfalldiagnostik per MRT geführt (Ebinger and Fiebach 2009).

Durch ihre routinemäßige klinische Einsetzbarkeit besteht mittlerweile die Möglichkeit, Patientenversorgung und MRT-Forschung eng zu verknüpfen. Dabei konzentrierte sich die klinische Forschung der vergangenen Jahre auf die Identifizierung möglicher Prädiktoren klinischer Verläufe. So wurden große Hoffnungen in ein Bildgebungssurrogat der so genannten ischämischen Penumbra gesetzt, das „perfusion-diffusion-mismatch“ (PDM) (Ebinger, De Silva et al. 2009). Etwas vereinfacht dargestellt besagt das PDM-Konzept, dass bei einem kleineren diffusionsgestörten Areal (Infarktkern) ein umgebendes größeres perfusionsgemindertem Gebiet (Ischämiezone) durch eine erfolgreiche Intervention noch zu retten ist. Eine ausbleibende Rekanalisation hingegen führt in Abhängigkeit von der Ausprägung der Minderperfusion zu einem Infarktwachstum. Eine multizentrische randomisierte Placebo-kontrollierte Studie namens Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) aus der einige der hier vorgestellten Ergebnisse stammen, hatte überprüft, ob tissue Plasminogen Activator (tPA) 3 bis 6 Stunden nach Schlaganfallbeginn das Infarktwachstum bei Patientinnen und Patienten mit einem solchen PDM beeinflusst. Es hatte sich eine nicht-signifikante Assoziation zwischen tPA und geringerem Wachstum gezeigt. Ein signifikanter Zusammenhang hatte zwischen tPA und Reperfusion bestanden. Reperfusion wiederum war mit besseren klinischen Endergebnissen verknüpft gewesen (Davis, Donnan et al. 2008). Die PDM-Definition dieser Studie hatte dazu geführt, dass 86% der Patientinnen und Patienten ein PDM aufwiesen. Ein sinnvoller Vergleich der tPA-Effekte zwischen Personen mit und ohne PDM war somit nicht möglich gewesen. In der 1000Plus-Studie, aus der ebenfalls Ergebnisse in diese Habilitationsschrift mit einfließen, ist eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die mit einer hohen Fallzahl (>1000) ebenfalls die Bedeutung des PDM-Konzeptes untersucht (Hotter, Pittl et al. 2009). Die Suche nach weiteren Charakteristika in

MRT-Befunden, die eine Abschätzung von Risiken und Nutzen verschiedener Therapien ermöglichen, wird die klinische Forschung auch in den kommenden Jahren begleiten. Darüber hinaus kann die MRT wichtige Surrogatparameter für die Effektivitätsabschätzung neuer Therapien liefern. Im Folgenden werden eigene Arbeiten zusammengefasst, deren Bedeutung im Kontext der Suche nach Selektionskriterien anschließend diskutiert werden.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Frühe Endpunktbestimmung per MRT

Traditionell wurden in der klinischen Schlaganfallforschung die Einschränkungen einer Patientin oder eines Patienten 90 Tage nach dem Schlaganfall als Beurteilungskriterium für die Effekte einer Therapie herangezogen. In der experimentellen Forschung wurde häufig auf das Infarktwachstum als Surrogat zurückgegriffen. Sogenannte „proof-of-concept“ MRT Studien übertrugen dieses Kriterium in die klinische Forschung, um vor dem Beginn großer Studien die Erfolgsaussichten neuer Therapien abzuschätzen. Dabei galt die Differenz zwischen dem Infarktvolumen am ersten Tag und am 90. Tag nach dem Schlaganfall als entscheidender Parameter. Dieses Intervall von drei Monaten verkomplizierte die Durchführung der Studien. Die Patientinnen und Patienten mussten erneut kontaktiert und zu den MR-Tomographen gebracht werden. Nicht alle konnten erreicht werden („lost to follow-up“). Möglicherweise hatten sich in der Zeit zwischen initialem Ereignis und MR-Kontrolle sich zusätzliche Faktoren auf das Infarktwachstum ausgewirkt, die mit dem zu untersuchenden Effekt in keinem Zusammenhang standen („confounder“). Ebenso war zu berücksichtigen, dass einige Patientinnen und Patienten in der Zwischenzeit verstorben waren, sei es als direkte oder indirekte Folge des Schlaganfalls oder durch ein unabhängiges Ereignis. All diese Gründe führten zu dem Wunsch, die Möglichkeit einer früheren Endpunktbestimmung zu untersuchen.

In einer EPITHET-Substudie wurde untersucht, ob die erwähnten ‚proof-of-concept‘ Studien beschleunigt werden könnten, indem anstelle des Infarktvolumens an Tag 90 die Größe des diffusionsgestörten Gewebes zu einem früheren Zeitpunkt berücksichtigt wird. Hierzu wurden die MRT-Daten der 72 EPITHET-Patientinnen und -Patienten, von denen jeweils drei MR-tomographische Messungen vorlagen, verwendet. Die mittlere Zeit bis zur Wiederholung der ersten Messung betrug drei Tage (subakute Messung, Interquartilbereich [IQR] 2- 4) und 90 Tage (IQR 90 – 95) bis zur letzten Messung. Das Infarktwachstum zwischen akuter (Tag 1) und subakuter Messung erwies sich im Vergleich zur Plazebo-Gruppe in der tPA-behandelten Gruppe als geringer (6.8 mL; IQR 2.3 - 49.1; versus 30.0 mL; IQR 7.2 - 85.9;  $P=0.03$ ). Beim anschließenden Schrumpfen der Infarktvolumina bis zur Messung an Tag 90 zeigte sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Therapieeffekt. Der Korrelationskoeffizient zwischen den Volumina der akuten und der Messung am 90. Tag lag bei 0.81 ( $P<0.01$ ). Eine besonders ausgeprägte Korrelation fand sich zwischen den Ergebnissen der akuten und der subakuten MRT ( $\rho=0.94$ ,  $P<0.01$ ). Die Korrelationskoeffizienten für

Läsionsvolumina an Tag 1, Tag 3 und Tag 90 in Bezug zum National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) an Tag 90 lauteten 0.64 ( $P < 0.01$ ), 0.81 ( $P < 0.01$ ), and 0.77 ( $P < 0.01$ ). Diese Daten sprachen dafür, dass das Infarktwachstum bis zu Tag 3 nach Thrombolyse ein geeigneter Endpunkt für ‚proof-of-concept‘ MRT-Studien war und spätere Messungen ersetzen konnte (Ebinger, Christensen et al. 2009).

Ebinger, M., S. Christensen, et al. (2009). "Expediting MRI-based proof-of-concept stroke trials using an earlier imaging end point." *Stroke* 40(4): 1353-8.

## 2.2 Ort des Gefäßverschlusses

Die MRT diente in der Schlaganfallforschung jedoch nicht nur zur Endpunktbestimmung. Große Hoffnungen knüpften sich an sie bei der Suche nach Parametern zur Identifizierung von geeigneten Thrombolysekandidaten. Im Jahr 2008 war das Zeitfenster zur intravenösen Thrombolyse beim akuten ischämischen Schlaganfall auf 4,5 Stunden ausgeweitet worden (Hacke, Kaste et al. 2008). Der positive Effekt der Thrombolyse hatte sich dabei abermals als invers zeitabhängig erwiesen (Hacke, Donnan et al. 2004; Hacke, Kaste et al. 2008; Lees, Bluhmki et al. 2010). Drei bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn betrug die „odds ratio“ (OR) für ein gutes Funktionsniveau („modified Rankin Scale“, mRS 0-1) im Vergleich zwischen Plazebo- und tPA behandelter Gruppe 1,34 (95% Konfidenzintervall 1,02 to 1,76;  $P=0,04$ ); die ‚number needed to treat‘ betrug 14 (Hacke, Kaste et al. 2008). Es stellte sich die Frage, ob eine MR-basierte Auswahl von Thrombolysekandidaten innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden - oder sogar darüber hinaus - eine niedrigere ‚number needed-to-treat‘ ermöglichen könnte.

Der MR-Angiographie (MRA) kam dabei eine gewisse Bedeutung zu. Die Thrombolyse sollte die Wiedereröffnung eines verschlossenen Gefäßes bewirken. Der Versuch einer Thrombolyse erschien daher insbesondere dann angemessen, wenn der Verschluss eines Gefäßes nachgewiesen werden konnte. Dies war allerdings in den Zulassungsbestimmungen keine Voraussetzung für die Indikation einer Thrombolyse. In einer weiteren EPITHET-Substudie konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation des Verschlusses möglicherweise von entscheidender Relevanz war.

De Silva et al. fanden bei 87 der EPITHET-Patientinnen und -Patienten mit ausreichender MRA Qualität 54 Personen, in deren MRT-Untersuchung 3-6h nach Symptombeginn ein arterieller Verschluss (bzw. Stenose) nachweisbar war (De Silva, Brekenfeld et al. 2010). Tissue plasminogen activator (tPA) zeigte im Vergleich zu Plazebo Auswirkungen auf das Infarktwachstum bei Patientinnen und Patienten mit Verschluss/Stenose der Arteria cerebri media (MCA; Gruppengröße: tPA=16; Plazebo=16,  $p=0.04$ ). Dieser Effekt war bei MCA-Verschluss/Stenose ausgeprägter als bei Verschluss/Stenose der Arteria carotis interna (ACI, Gruppengröße: tPA=13; Plazebo=9,  $p=0.06$ ). Ein gutes klinisches Endergebnis fand sich häufiger bei Patientinnen und Patienten, die einen MCA-Verschluss bzw. eine MCA-Stenose aufwiesen ( $p=0.01$ ). Patientinnen und Patienten mit ACI-Verschluss/Stenose erreichten seltener ein gutes funktionelles Endergebnis (mRS 0-2 nach 90 Tagen) unabhängig davon, ob sie mit tPA behandelt worden waren oder nicht. Die Autoren schlussfolgerten,

dass die Verschlusslokalisierung das klinische Endergebnis beeinflusste, dass ACI-Verschlüsse/Stenosen mit einem schlechteren Verlauf und dass gute Ergebnisse bei MCA-Verschlüssen/Stenosen mit tPA vergesellschaftet waren.

De Silva, D. A., C. Brekenfeld, et al. (2010). "The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)." *Stroke* 41(2): 295-9.

### 2.3 Läsionsvolumina

Es gab verschiedene Ansätze, die unterschiedlichen tPA-Effekte bei MCA- und ACI-Stenosen zu erklären. Zum einen könnte die Größe des Gerinnsels einen Einfluss auf die Rekanalisierbarkeit gehabt haben. Zum anderen könnte die Zusammensetzung der Gerinnsel abhängig von der Lokalisation unterschiedlich gewesen sein. Möglicherweise waren größere Infarkt volumina bei ACI-Verschlüssen ein Grund für unzureichende tPA-Effekte.

So zeigten Parsons et al. ebenfalls an Patientinnen und Patienten der EPITHET-Studie, dass der Effekt von tPA wesentlich vom initialen Läsionsvolumen abhängig ist (Parsons, Christensen et al. 2010). Sie untersuchten die Wahrscheinlichkeit für ein sehr gutes (mRS 0-1) bzw. schlechtes (mRS 5-6) funktionelles Endergebnis von 98 Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der Ausdehnung von Läsionen, die auf diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) am Tag des Schlaganfalls dargestellt wurden. Der Zusammenhang zwischen Perfusionsdefizit bzw. PDM und funktionellem Ergebnis wurde ebenfalls analysiert. 19 von 43 Patientinnen und Patienten mit Perfusionsdefiziten  $>190$  mL ( $T_{max} +2$  sec) wiesen einen Verschluss der ACI auf. Ein so großes Perfusionsdefizit war mit einer OR für einen mRS 5-6 nach drei Monaten von 4.13 ( $P=0.03$ ) verbunden (58% der tPA-behandelten Gruppe versus 25% in der Plazebo-Gruppe). Exzellente funktionelle Endergebnisse häuften sich in der Gruppe, die ein Perfusionsdefizit  $< 18$  mL aufwiesen (77% der tPA-behandelten Patienten versus 18% in der Plazebo-Gruppe,  $OR=15.0$ ,  $P<0.01$ ). Ein Nutzen der systemischen Thrombolyse zeigte sich bei Patientinnen und Patienten, deren DWI-Läsionsvolumen bis zu 25 mL betrug (69% tPA versus 29% Plazebo,  $OR=5.5$ ,  $P=0.03$ ). Dieser Vorteil ließ sich nicht für Fälle zeigen, deren DWI-Läsionsvolumen größer als 25 mL waren. Es konnte kein Trend für kleinere oder größere PDM hinsichtlich der funktionellen Endergebnisse gefunden werden. Der Therapieerfolg schien also eher von DWI-Läsionsvolumina und Perfusionsdefizit als vom Ausmaß des PDM abhängig gewesen zu sein.

Parsons, M. W., S. Christensen, et al. (2010). "Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis." *J Cereb Blood Flow Metab.* 30(6):1214-25.

## 2.4 Auswahl der Perfusionsreferenz

Die Studie von Parsons et al. hatte also darauf hingewiesen, dass große Infarkt volumina mit einem geringeren Nutzen der Thrombolyse 3-6 Stunden nach Symptombeginn verbunden waren. Weder in der EPITHET-Studie (Davis, Donnan et al. 2008) noch in einer ihrer Substudien konnte ein solcher prädiktiver Wert für das PDM eindeutig belegt werden. Es wurden Zweifel laut, ob es sich bei dem PDM-Konzept um ein theoretisches Konstrukt handelte, das sich in der Praxis klinischer Studien als falsch erwiesen hatte. Bei näherer Betrachtung wurde unter anderem jedoch deutlich, dass die Definition des Perfusionsdefizits zu einer hohen Prävalenz von „mismatch“-Fällen (86%) geführt hatte. Das Perfusionsdefizit kann durch verschiedene Parameter unterschiedlich charakterisiert werden. So wurden in der Vergangenheit immer wieder neue Schwellenwerte für das zerebrale Blutvolumen (CBV), den zerebralen Blutfluss (CBF), die mittlere Zeit für das Durchfließen des Kontrastmittels (MTT) oder die Zeit bis zum Erreichen der höchsten Kontrastmittelkonzentration bzw. der stärksten Signalauslöschung (Tmax) verwendet (Kakuda, Lansberg et al. 2008; Olivot, Mlynash et al. 2009). Darüber hinaus wurde nach einer PDM-Definition gesucht, bei der das Verhältnis zwischen Perfusionsdefizit und DWI-Läsionsvolumen zum maximalen Nutzen führte - eine Definition also, die durch die Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne PDM die ausgeprägtesten Thrombolyse-Effekte ergab. Dabei wurde jedoch vorausgesetzt, dass die gemessenen Rohdaten bereits verlässlich waren. Dass es weitere Einflussfaktoren gab, denen bisher wenig Beachtung geschenkt worden war, wurde beispielhaft in einer Publikation über die Auswahl der ‚arterial input function‘ (AIF) aus dem Jahr 2010 gezeigt (Ebinger, Brunecker et al. 2010).

Die AIF, eine Voraussetzung für die Messung vieler Perfusionsparameter, wurde bei 132 Patientinnen und Patienten aus der 1000Plus Studie (Hotter, Pittl et al. 2009) manuell aus unterschiedlichen Segmenten der MCA (von proximal nach distal; M1, M2, M3) kontralateral zur vermuteten Ischämie ausgewählt. Das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) und die durch den Kontrastmittelbolus verursachte Signalabschwächung wurden analysiert sowie 3456 Perfusionskarten verglichen. Dabei zeigte sich, dass das SNR in M3 am höchsten war (36.41; IQR, 29.29 - 43.58 versus 27.54; IQR, 20.78 - 34.00 in M2 und 12.40; IQR, 9.11 - 17.15 in M1). Die Signalabschwächung kam einem theoretischen Ideal von 63% in M3 mit 72% (IQR 63% - 77%) am nächsten (77%, IQR 72% - 82% in M1 und 78%, IQR, 73% - 83% in M2;  $P < 0.01$ ). Die größte Variabilität und somit Unzuverlässigkeit fand sich in den Perfusionskarten, die auf AIF aus M1 basierten. Die Auswahl des

Segmentes zur AIF-Bestimmung hatte demnach einen ausgeprägten Effekt sowohl auf die Reliabilität als auch auf die quantitativen Parameter von Perfusionsmessungen - ein Umstand dem in bisherigen Studien noch nicht ausreichend Rechnung getragen wurde.

Ebinger, M., P. Brunecker, et al. (2010). "Reliable perfusion maps in stroke MRI using arterial input functions derived from distal middle cerebral artery branches." *Stroke* 41(1): 95-101.

## 2.5 Eine „mismatch“-Alternative

Angesichts der mit der Perfusionsmessung verbundenen Schwierigkeiten wurde nach Alternativen zur Erkennung von Patientinnen und Patienten mit einer ischämischen Penumbra gesucht. Ein Vorschlag sah den Ersatz der Perfusionsmessung durch eine klinische Skala (NIHSS) vor. Diesem Konzept lag die Beobachtung zu Grunde, dass gelegentlich eine scheinbare Diskrepanz zwischen einem kleinen diffusionsgestörten Areal ( $\leq 25$  mL) und dem Ausmaß des neurologischen Defizites (NIHSS  $\geq 8$ ) bestand. Dieses Szenario wurde „clinical-diffusion weighted imaging mismatch“ (CDM) genannt (Davalos, Blanco et al. 2004). EPITHET bot die Chance, die Effekte von tPA bei Patientinnen und Patienten mit einem solchen CDM im 3-6 Stunden Zeitfenster Plazebo-kontrolliert zu testen. 41% der EPITHET-Patientinnen und -Patienten wiesen ein CDM (NIHSS  $\geq 8$ , DWI-Läsionsvolumen  $\leq 25$  mL) und 86% ein PDM (Volumen des Perfusionsdefizits/Volumen des diffusionsgestörten Areals  $\geq 1,2$  und Perfusionsdefizit mindestens 10 mL  $>$  Volumen des diffusionsgestörten Areals) auf. Die Sensitivität von CDM für PDM betrug 46%, die Spezifität 86%. Reperfusion hatte signifikante Effekte sowohl auf die Wahrscheinlichkeit einer neurologischen Besserung (NIHSS nach 90 Tagen mindestens 8 Punkte niedriger als vor Therapie bzw. NIHSS nach 90 Tagen höchstens einen Punkt; OR 9.92, 95% CI 1.91 - 51.64;  $P=0.01$ ) als auch auf das Infarktwachstum (-59.60 mL, 95% CI -95.40 mL - -23.81mL;  $P=0.01$ ). Doch weder die Effekte der Behandlung mit tPA noch die der Reperfusion unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne CDM (Ebinger, Iwanaga et al. 2009).

Ebinger, M., T. Iwanaga, et al. (2009). "Clinical-Diffusion Mismatch and Benefit From Thrombolysis 3 to 6 Hours After Acute Stroke." *Stroke*. 40: 2572-4.

## 2.6 Eine weitere „mismatch“-Alternative mit FLAIR

Ein weiterer Versuch, geeignete Thrombolysekandidatinnen und -kandidaten per MRT zu erkennen, widmete sich dem Problem, dass bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen und Patienten der Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt war. Es ergab sich die Frage, ob mit Hilfe eines „mismatch“ zwischen nachweisbaren Diffusionsstörungen und unauffälligem Signal in der fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenz Personen identifiziert werden konnten, deren Symptombeginn weniger als 3 bzw. 4,5 Stunden zurücklag. Thomalla et al. waren die Ersten, die zeigen konnten, dass eine derartige Zuordnung mit über 90%iger Spezifität möglich war (Thomalla, Rossbach et al. 2009).

### 2.6.1 FLAIR als Chronometer

Dieses Ergebnis wurde im Wesentlichen durch eine weitere Untersuchung repliziert. Bei 94 Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn im MRT untersucht wurden, beurteilten zwei Befunder ohne Kenntnis der Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung, ob auf der FLAIR eine Signalveränderung im Bereich der Diffusionsstörung aufgetreten war. Zusätzlich wurden die apparent diffusion coefficient (ADC)-Werte, das DWI-Läsionsvolumen sowie die relative Signalintensität der FLAIR-Läsionen bestimmt. Wie erwartet betrug die durchschnittliche Zeit bis zum MRT bei den FLAIR-positiven Patientinnen und Patienten länger als bei den FLAIR-negativen (189 min, IQR 110-369 min vs. 103 min, IQR 75-183 min;  $P=0.01$ ). Wenn es um die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einem Zeitfenster  $< 4.5$  Stunden ging, lag die Sensitivität einer unauffälligen FLAIR bei 46% und die Spezifität bei 79%. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen FLAIR-Positivität und dem DWI-Läsionsvolumen ( $P<0.01$ ). Eine Korrelation mit dem ADC-Wert war nicht erkennbar ( $P=0.80$ ). Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der relativen Signalintensität der FLAIR-Läsion und der verstrichenen Zeit zwischen Symptombeginn und MRT (Spearman Korrelationskoeffizient = 0.15;  $P = 0.13$ ). Zusammenfassend wurde angesichts der relativ niedrigen Sensitivität davon abgeraten, sich auf die FLAIR bei unklarem Symptombeginn zur Zeitbestimmung zu verlassen (Ebinger, Galinovic et al. 2010). Die hohe Spezifität – insbesondere nach Ausschluss von sehr kleinen Infarkten ( $<0.5$  mL) – rechtfertigte allerdings den Verdacht, dass sich FLAIR-negative Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit noch innerhalb des 4.5 Stunden-Zeitfensters befinden.

Ebinger, M., I. Galinovic, et al. (2010). "Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock?" *Stroke* 41(2): 250-5.

## 2.6.2 FLAIR als Selektionskriterium

Zeit ist ein Surrogatparameter für variable Prozesse, die während eines ischämischen Infarktes ablaufen: Nach einem Gefäßverschluss werden neuronale Kaskaden in Gang gesetzt, die von der ischämischen Penumbra zur Infarzierung des Hirngewebes führen können. Dabei spielt neben dem zeitlichen Verlauf auch die Intensität der Ischämie eine entscheidende Rolle. In der erwähnten Studie (Ebinger, Galinovic et al. 2010) konnte ein gewisser Zusammenhang zwischen FLAIR-Positivität und verstrichener Zeit seit dem Auftreten der Symptome eines Schlaganfalls festgestellt werden. Doch war damit lediglich die Annäherung einer MR-Signatur an den Surrogatparameter Zeit untersucht worden. Der Frage, ob sich die Effekte der Thrombolyse zwischen FLAIR-positiven und FLAIR-negativen Patientinnen und Patienten unterschieden, widmete sich eine weitere Studie (Ebinger, Ostwaldt et al. 2010).

Im Rahmen der 1000Plus Studie (Hotter, Pittl et al. 2009) wurden 25 Patientinnen und 26 Patienten (Altersdurchschnitt: 71 Jahre, durchschnittlicher NIHSS: 6 Punkte) identifiziert, die innerhalb des zulässigen Zeitfensters nach MRT eine Thrombolyse zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalles erhalten hatten und bei denen am Folgetag eine erneute MRT-Bildgebung und klinische Untersuchungen (NIHSS) durchgeführt worden waren. Drei Befunder beurteilten ohne Kenntnis der klinischen Daten, ob sich die Infarkte bereits auf den FLAIR-Sequenzen der ersten Messungen demarkiert hatten. Die DWI-Läsionsvolumina vor und einen Tag nach Thrombolyse wurden bestimmt. Weder für das Infarktwachstum zwischen dem ersten und dem Folgetag, noch für die Veränderung im NIHSS fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen 26 FLAIR-positiven und 25 FLAIR-negativen Patientinnen und Patienten (Mann-Whitney Rangsummen-Test). Daraus wurde geschlossen, dass sich aus einem Infarktnachweis auf FLAIR-Sequenzen innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn keine Kontraindikation für die Thrombolyse ergibt (Ebinger, Ostwaldt et al. 2010):

Ebinger, M., A. Ostwaldt, et al. (2010). "Clinical and radiological courses do not differ between FLAIR positive and negative stroke patients after thrombolysis." *Stroke* 41:1823-5.

### 3. Diskussion

Die Indizien für eine überlegene Sicherheit und Wirksamkeit MRT-basierter Thrombolyse häufen sich (Schellinger, Thomalla et al. 2007). Aus den oben dargestellten Arbeiten könnte vorschnell der Schluss gezogen werden, dass (1) kleine Infarkte bei (2) nachgewiesenem Gefäßverschluss mit (3) PDM und /oder CDM und (4) ohne Hyperintensität in der FLAIR für eine Indikation zur Thrombolyse sprechen. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Schrift gab es jedoch noch keine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie, die zweifelsfrei den Vorteil einer MRT-basierten Thrombolyse gegenüber einem CT-gestützten Verfahren nachweisen konnte. Für keinen der genannten Parameter konnte bisher im Sinne einer Klasse I-Evidenz der Nutzen bei der Auswahl geeigneter Thrombolysekandidatinnen und -kandidaten belegt werden. Die DEFUSE-Studie hatte ermutigende Befunde hinsichtlich des PDM als Selektionskriterium geliefert. Bei 74 Patientinnen und Patienten, die im 3 bis 6 Stunden-Zeitfenster mit einer Thrombolyse behandelt worden waren, war die frühe Reperfusion mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit (OR 5.4;  $p = 0.039$ ) für eine gute klinische Entwicklung verbunden, wenn ein PDM vorlag. Dies schien bei Patientinnen und Patienten ohne PDM nicht der Fall zu sein (Albers, Thijs et al. 2006). Doch gab es in dieser Studie insgesamt nur 4 Personen ohne „mismatch“, bei denen eine frühe Reperfusion erreicht werden konnte. Diese geringe Fallzahl und die negativen Ergebnisse der Plazebo-kontrollierten EPITHET-Studie (Davis, Donnan et al. 2008) führten zu der Erkenntnis, dass angesichts der Komplexität der Perfusionmessungen zunächst methodische Übereinkünfte erreicht werden müssen (Wintermark, Albers et al. 2008; Mishra, Albers et al. 2010). So trugen retrospektive Analysen der Auswirkungen veränderter Grenzwerte von Tmax-Perfusionskarten durch die DEFUSE-Gruppe zur internationalen Konsensusbildung bei (Olivot, Mlynash et al. 2009). Wie oben dargelegt, wäre bei Perfusionmessungen, die auf einer AIF beruhen, auch Einigkeit über die Auswahl der relevanten Arterien wünschenswert (Ebinger, Brunecker et al. 2010). Solange sich die Methoden bei den unterschiedlichen Zentren und Studien unterscheiden, werden keine allgemeingültigen Erkenntnisse hinsichtlich der Verwendbarkeit des PDM gewonnen werden können. Doch sogar scheinbar simple potentielle Selektionskriterien wie das CDM sind den Nachweis ihres Nutzens bisher schuldig geblieben. In Zukunft werden die absoluten Grenzwerte (NIHSS > 8, DWI-Läsionsvolumen < 25 mL) möglicherweise durch eine logistische Regression ersetzt werden. Dabei wird dem Umstand Rechnung getragen, dass auch bei größeren ischämischen Läsionen (> 25 mL) oder geringerem

klinischen Defizit (NIHSS <8) ein „mismatch“ bestehen kann. Ein so definiertes CDM erwies sich bereits in einer Studie als Prädiktor des klinischen Verlaufs (Ebinger, Iwanaga et al. 2009). Pathophysiologisch ist es ferner plausibel, dass eine Thrombolyse, mit der das Ziel der Rekanalisation verfolgt wird, in den Fällen zum Einsatz kommt, in denen ein Gefäßverschluss nachweisbar ist. Dieses Kriterium wurde folgerichtig in Studienprotokolle wie DIAS-3 und DIAS-4 aufgenommen (<http://clinicaltrials.gov>). Wie bereits oben besprochen, könnte die Lokalisation des Gefäßverschlusses dabei eine entscheidende Rolle spielen (De Silva, Brekenfeld et al. 2010). So sind die Aussichten auf eine erfolgreiche Rekanalisation bei Verschlüssen der ACI geringer als bei Verschlüssen der MCA. Da die Bedeutung der Reperfusion für den weiteren klinischen Verlauf von entscheidender Bedeutung ist (Davis, Donnan et al. 2008), verlassen mittlerweile viele Kliniken den Bereich der Evidenz-basierten Medizin und setzen Kathetertechniken ein, um eine sogenannte mechanische Rekanalisation zu erreichen. Es fehlen noch die großen, prospektiven Studien, um den klinischen Nutzen dieses Vorgehens zu belegen. Hier liegt eine weitere Herausforderung für die aktuelle Schlaganfallforschung, die derzeit auch die Möglichkeit der Kombination einer systemischen mit einer intraarteriellen Thrombolyse („bridging“-Konzept) untersucht (Khatri, Hill et al. 2008). Vergleichbar mit CT-gestützten Thrombolyse ist auch im MRT bei großen Infarkten besondere Vorsicht hinsichtlich der Indikationsstellung geboten. Größere Volumina scheinen mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden zu sein. Zu diesem Schluss kamen Butcher et al., als sie die Größe von DWI-Läsionsvolumina sowie die Blutdruckwerte von 97 EPITHET-Patientinnen und -Patienten mit HT untersuchten (Butcher, Christensen et al. 2010). In einer multifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass DWI-Läsionsvolumina (OR 1.16 pro 10 mL; 95% CI 1.03-1.30) neben Vorhofflimmern und Blutdruckwerten 24 Stunden nach Thrombolyse mit parenchymatösen Blutungen (PH) assoziiert waren. Möglicherweise profitieren umgekehrt gerade die Patientinnen und Patienten mit relativ geringen Läsionsvolumina von einer Thrombolyse (Albers, Thijs et al. 2006; Parsons, Christensen et al. 2010). Schließlich bieten verschiedene Sequenzen, die bereits routinemäßig bei der Schlaganfall-MRT zum Einsatz kommen, vielleicht noch unentdeckte Potentiale, um besonders geeignete Patientinnen und Patienten für die Thrombolyse zu erkennen. So mögen hinsichtlich der Verlässlichkeit einer zeitlichen Zuordnung eines Schlaganfalls anhand der FLAIR-Sequenz noch Zweifel bestehen (Thomalla, Rossbach et al. 2009; Ebinger, Galinovic et al. 2010; Thomalla and Gerloff 2010), die wahrscheinlich mittels größerer Studien entkräftet werden können. Unabhängig davon gilt es jedoch zu klären, ob sich die Ergebnisse von Thrombolyse zwischen

FLAIR-positiven und FLAIR-negativen Patientinnen und Patienten unterscheiden. Die oben vorgestellte Arbeit zu diesem Thema kann angesichts der relativ geringen Fallzahl nur als Pilotstudie gewertet werden und ist nicht geeignet, um diese Frage abschließend zu klären (Ebinger, Ostwaldt et al. 2010). Mit all diesen Vorschlägen, Hypothesen und Fragen wird sich die klinische Forschung in den kommenden Jahren zu beschäftigen haben, um geeignete Selektionskriterien für die Thrombolyse zu identifizieren. Dabei können die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den vorausgegangenen Studien dazu beitragen, Ressourcen effektiver und effizienter als bisher zu nutzen (Ebinger, Christensen et al. 2009; Ebinger, Brunecker et al. 2010).

#### 4. Zusammenfassung

Die MRT ist bei fokal-neurologischen Defiziten unklarer Ursache bereits in der Akutphase ein ausgezeichnetes diagnostisches Hilfsmittel, das im Gegensatz zum CT einen Infarkt bereits sehr früh zeigen kann. Darüber hinaus kann die MRT in der bildgebenden Schlaganfallforschung schon am dritten Tag nach Symptombeginn Surrogatparameter liefern, die mit klinischem Verlauf und Infarktgröße nach 90 Tagen gut korrelieren (Ebinger, Christensen et al. 2009). Sie ermöglicht anhand von Lokalisation des Gefäßverschlusses und initialer Größe des Infarktes Aussagen über die Wahrscheinlichkeit eines Lyseerfolges (De Silva, Brekenfeld et al. 2010; Parsons, Christensen et al. 2010). Um noch verlässlichere Vorhersagen zu ermöglichen, besteht insbesondere bei der Darstellung des Perfusionsdefizites ein erheblicher Standardisierungsbedarf (Ebinger, Brunecker et al. 2010). Nur ein Konsensus über die verschiedenen Möglichkeiten, das Perfusionsdefizit zu messen, wird zu einer klinisch brauchbaren Definition des „perfusion-diffusion weighted imaging mismatch“ führen. Parallel zu dieser Entwicklung sollten Alternativen wie das „clinical-diffusion weighted imaging mismatch“ nicht außer Acht gelassen werden (Ebinger, Iwanaga et al. 2009). Als in mehrerer Hinsicht vielversprechend erweist sich zudem die FLAIR-Sequenz. Mit ihr kann das Zeitfenster bei Patienten mit unbekanntem Symptombeginn eingegrenzt werden und sie birgt möglicherweise ebenfalls einen prädiktiven Wert für den Erfolg einer Thrombolyse (Ebinger, Galinovic et al. 2010; Ebinger, Ostwaldt et al. 2010). Die Vielzahl an Informationen, die durch die MRT gewonnen werden, tragen sowohl zum pathophysiologischen Verständnis des ischämischen Schlaganfalls als auch zur zielgerichteten individuellen Behandlung bei. Doch noch hat die MRT nicht zweifelsfrei ihren überlegenen Nutzen bei der Auswahl geeigneter Thrombolysekandidatinnen und -kandidaten nach ischämischem Schlaganfall unter Beweis stellen können. Die Plausibilität der Argumente für eine Selektion der Patientinnen und Patienten per MRT lässt allerdings ein hohes Potential vermuten. Die klinische Forschung steht nun vor der Aufgabe, die einzelnen Parameter auf ihre Wertigkeit hin zu prüfen und die klinische Praxis damit nachhaltig im Sinne des erkrankten Individuums sowie des Gemeinwohls zu verbessern.

## 5. Literaturverzeichnis

- Albers, G. W., V. N. Thijs, et al. (2006). "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**(5): 508-17.
- Butcher, K., S. Christensen, et al. (2010). "Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation." *Stroke* **41**(1): 72-7.
- Davalos, A., M. Blanco, et al. (2004). "The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction." *Neurology* **62**(12): 2187-92.
- Davis, S. M., G. A. Donnan, et al. (2008). "Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial." *Lancet Neurol* **7**(4): 299-309.
- De Silva, D. A., C. Brekenfeld, et al. (2010). "The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)." *Stroke* **41**(2): 295-9.
- Ebinger, M., P. Brunecker, et al. (2010). "Reliable perfusion maps in stroke MRI using arterial input functions derived from distal middle cerebral artery branches." *Stroke* **41**(1): 95-101.
- Ebinger, M., S. Christensen, et al. (2009). "Expediting MRI-based proof-of-concept stroke trials using an earlier imaging end point." *Stroke* **40**(4): 1353-8.
- Ebinger, M., D. A. De Silva, et al. (2009). "Imaging the penumbra - strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke." *J Clin Neurosci* **16**(2): 178-87.
- Ebinger, M. and J. B. Fiebich (2009). "Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall." *Nervenheilkunde* **3**: 125-8.
- Ebinger, M., I. Galinovic, et al. (2010). "Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock?" *Stroke* **41**(2): 250-5.
- Ebinger, M., T. Iwanaga, et al. (2009). "Clinical-Diffusion Mismatch and Benefit From Thrombolysis 3 to 6 Hours After Acute Stroke." *Stroke* **40**: 2572-4.
- Ebinger, M., A. Ostwaldt, et al. (2010). "Clinical and radiological courses do not differ between FLAIR positive and negative stroke patients after thrombolysis." *Stroke* **41**: 1823-5.
- Hacke, W., G. Donnan, et al. (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." *Lancet* **363**(9411): 768-74.
- Hacke, W., M. Kaste, et al. (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." *N Engl J Med* **359**(13): 1317-29.
- Hotter, B., S. Pittl, et al. (2009). "Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study." *BMC Neurol* **9**: 60.
- Kakuda, W., M. Lansberg, et al. (2008). "Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients." *J Cereb Blood Flow Metab* **28** (5): 887-91.
- Khatri, P., M. D. Hill, et al. (2008). "Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial." *Int J Stroke* **3**(2): 130-7.
- Lees, K. R., E. Bluhmki, et al. (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." *Lancet* **375**(9727): 1695-1703.
- Mishra, N. K., G. W. Albers, et al. (2010). "Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis." *Stroke* **41**(1): e25-33.
- Olivot, J. M., M. Mlynash, et al. (2009). "Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke." *Stroke* **40**(2): 469-75.

- Parsons, M. W., S. Christensen, et al. (2010). "Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis." J Cereb Blood Flow Metab. **30**(6):1214-25.
- Schellinger, P. D., G. Thomalla, et al. (2007). "MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients." Stroke **38**(10): 2640-5.
- Thomalla, G. and C. Gerloff (2010). "We are on the clock: MRI as a surrogate marker of lesion age in acute ischemic stroke." Stroke **41**(2): 197-8.
- Thomalla, G., P. Rossbach, et al. (2009). "Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less." Ann Neurol **65**(6): 724-32.
- Wintermark, M., G. W. Albers, et al. (2008). "Acute stroke imaging research roadmap." Stroke **39**(5): 1621-8.

## **Danksagung**

Meinen Eltern danke ich für ihre liebevolle Erziehung und dafür, dass sie optimale Voraussetzungen für den Start ins Leben geschaffen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner geliebten Frau Johanna. Sie hat mich buchstäblich bis ans andere Ende der Welt begleitet, wo ich mit ihrer unentwegten Unterstützung einen wissenschaftlichen Neuanfang wagen konnte.

Ferner möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich in meiner bisherigen wissenschaftlichen Laufbahn gefördert haben.

Hierzu zählen in chronologischer Reihenfolge

- Prof. em. Dr. med. Robert F. Schmidt (PhD DSc hc) und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Würzburg,
- Prof. Dr. med. Carlos Belmonte und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in San Juan de Alicante,
- Prof. Dr. phil. Karl-Heinz Lembeck und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Würzburg,
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Florian Holsboer und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in München,
- Prof. Stephen M. Davis (MD PhD) und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Melbourne sowie
- Prof. Dr. med. Matthias Endres und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Berlin.

## **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 05. Juni 2010

Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger