

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

DISSERTATION

**Neuerungen der MRT Diagnostik bei akuten und chronischen  
zerebrovaskulären Erkrankungen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Steve Zacharias Martin

aus Karl-Marx-Stadt, jetzt Chemnitz

Datum der Promotion: 10.03.2017

## **Inhaltsangabe**

|  |               |
|--|---------------|
| <b>A. Zusammenfassung</b> .....  | <b>- 3 -</b>  |
| <b>I. Abstrakt</b> .....   | <b>- 3 -</b>  |
| (a) <b>In englischer Sprache</b> .....   | <b>- 3 -</b>  |
| (b) <b>In deutscher Sprache</b> .....  | <b>- 4 -</b>  |
| <b>II. Einführung</b> .....  | <b>- 5 -</b>  |
| (a) <b>Magnetresonanztomographie beim akuten ischämischen Schlaganfall</b> ..... | <b>- 5 -</b>  |
| (b) <b>Magnetresonanztomographie bei chronischen Hirngefäßstenosen</b> .....     | <b>- 8 -</b>  |
| <b>III. Methodik</b> .....   | <b>- 10 -</b> |
| (a) <b>Ethische Grundsätze und Studiendesign</b> .....                           | <b>- 10 -</b> |
| (b) <b>Bildgebende Verfahren und deren Postprozessierung</b> .....               | <b>- 11 -</b> |
| (c) <b>Datenanalyse</b> .....  | <b>- 12 -</b> |
| (d) <b>Statistik</b> .....   | <b>- 13 -</b> |
| <b>IV. Ergebnisse</b> .....  | <b>- 15 -</b> |
| <b>V. Diskussion</b> .....   | <b>- 17 -</b> |
| <b>VI. Literaturverzeichnis</b> .....  | <b>- 23 -</b> |
| <b>B. Eidesstattliche Versicherung</b> .....                                     | <b>- 26 -</b> |
| <b>C. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....                  | <b>- 27 -</b> |
| <b>D. Druckexemplare</b> .....   | <b>- 30 -</b> |
| <b>Publikation 1</b> .....   | <b>- 30 -</b> |
| <b>Publikation 2</b> .....   | <b>- 40 -</b> |
| <b>Publikation 3</b> .....   | <b>- 50 -</b> |
| <b>Publikation 4</b> .....   | <b>- 57 -</b> |
| <b>Publikation 5</b> .....   | <b>- 67 -</b> |
| <b>Publikation 6</b> .....   | <b>- 81 -</b> |
| <b>E. Lebenslauf</b> .....   | <b>- 91 -</b> |
| <b>F. Publikationsliste</b> .....  | <b>- 93 -</b> |
| <b>I. Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften (Peer-Review)</b> .....    | <b>- 93 -</b> |
| <b>II. Vorträge und Poster (wissenschaftliche Kongresse)</b> .....               | <b>- 94 -</b> |
| <b>G. Danksagung</b> .....   | <b>- 96 -</b> |
| <b>Appendix</b> .....  | <b>- 97 -</b> |
| <b>Abkürzungen</b> .....   | <b>- 97 -</b> |
| <b>Geräte, Chemikalien und Software</b> .....                                    | <b>- 99 -</b> |

## **A. Zusammenfassung**

### **I. Abstrakt**

#### **(a) In englischer Sprache**

This dissertation applies magnetic-resonance-(MR) techniques in both acute stroke and chronic steno-occlusive-disease. First, it was investigated whether the quantitative MR-biomarker diffusion-weighted-imaging (DWI) is associated with time-from-stroke-onset, may predict the presence of fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR) lesions and is eligible (with other MR-biomarker) to allocate stroke patients to the thrombolysis window. Secondly, optimal parameters and postprocessing routines for perfusion-weighted-imaging (PWI) were identified to detect tissue-at-risk (penumbra) in acute stroke. The two most common deconvolution methods were validated against the gold-standard positron-emission-tomography. Thirdly, in prospective imaging studies two commercially available arterial spin labeling (ASL) sequences (single-TI, multi-TI) were evaluated in comparison with PWI in chronic steno-occlusive disease. ASL offers a non-invasive measurement of cerebral perfusion. Susceptibility-induced distortions were identified in this study to hamper the clinical application. Therefore, it was additionally investigated, if a distortion correction further improves the diagnostic precision of ASL compared to PWI.

Methodologically, qualitative visual and quantitative region- and volume-of-interest (ROI, VOI) based analyses were performed. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves, multiple linear and logarithmic regression models and correlation studies were used for data analysis.

The quantitative DWI-biomarker performed well in predicting FLAIR-lesions (AUC 0,85) and showed a strong association with time-from-stroke-onset, underlining its potential for marking lesion age. Quantitative DWI and FLAIR-biomarker provided excellent prediction of eligibility for thrombolysis in acute stroke, after adjustment and stratification for easy obtainable clinical-radiological parameters were performed (AUC-DWI 0,94; AUC-FLAIR 0,96). For the detection of penumbral flow using PWI, only mean-transit-time was found to be dependent on the deconvolution technique, whilst time-to-maximum showed the highest performance (AUC 0,93). Latter parameter should therefore be used for post-processing in big clinical studies. The multi-TI ASL-sequence showed a higher image quality than the single-TI approach, because of a lower presence of artifacts due to motion and arterial transit delay. Furthermore, a moderate to good diagnostic precision and a stable moderate correlation between ASL and PWI were detected for the multi-TI sequence only, suggesting its superior clinical usefulness in chronic steno-occlusive disease. Susceptibility distortion correction further improved the diagnostic performance and

correlation coefficients and should therefore be implemented in all ASL post-processing routines.

In conclusion, this thesis adds to the clinical application of MR-biomarkers in acute stroke and suggests optimal post-processing-techniques and parameters for invasive (PWI) and non-invasive (ASL) MR- perfusion measurement. The results for ASL are promising for its transfer to clinical use and may help refining international recommendations for steno-occlusive-disease.

### **(b) In deutscher Sprache**

Diese Dissertation beschäftigt sich mit Magnetresonanz-(MR) Techniken im akuten Schlaganfall und bei chronischen Hirngefäßstenosen. Zunächst wurde retrospektiv untersucht, ob DWI (diffusion-weighted-imaging) als quantitativer MR-Biomarker den Zeitpunkt des Schlaganfallbeginns abschätzen kann (time-from-stroke-onset), fluid-attenuated-inversion-recovery (FLAIR) Läsionen vorhersagt und die Fähigkeit besitzt (neben anderen MR-Biomarkern), PatientInnen dem Lysefenster zuzuordnen. Zweitens wurden für die perfusionsgewichtete Bildgebung (PWI) optimale hämodynamische Kenngrößen und Postprozessierungstechniken identifiziert, um die Penumbra zu detektieren. In einer retrospektiven Studie wurden die zwei verbreitetsten Dekonvolutionsmethoden (ssVD, bsVD) mittels des Goldstandards, Positron-Emissions-Tomographie, validiert. Drittens sind in prospektiven Bildgebungsstudien zwei kommerziell erhältliche Arterial Spin Labeling (ASL) Sequenzen (single-TI, multi-TI) gegenüber PWI in PatientInnen mit chronischen Hirngefäßstenosen evaluiert worden. ASL bietet die Möglichkeit einer nicht-invasiven zerebralen Perfusionsmessung. Es wurde außerdem untersucht, ob die Korrektur eines im Rahmen der Studie identifizierten Suszeptibilitätsartefaktes die diagnostische Wertigkeit der ASL-Sequenz weiter erhöhen kann.

Methodisch wurden qualitativ-visuelle und quantitative ROI- und VOI-Analysen durchgeführt. Für die Datenauswertung kamen Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven, multiple lineare und logistische Regressionsmodelle und Korrelationsanalysen zur Anwendung.

Der quantitative DWI-Biomarker konnte FLAIR-Läsionen mit einer hohen Genauigkeit vorhersagen (AUC 0,85) und zeigte eine starke Assoziation mit dem time-from-stroke-onset. Damit stellt er einen möglichen Surrogatparameter für das Läsionsalter dar. Quantitative DWI- und FLAIR-Biomarker konnten PatientInnen mit einer exzellenten Genauigkeit dem Thrombolysezeitfenster zuordnen, nachdem für einfach zu erhebende klinisch-radiologische Parameter adjustiert und stratifiziert worden ist (AUC-DWI 0,94; AUC-FLAIR 0,96). Von allen PWI-Kenngrößen zeigte einzig die mittlere-Transitzeit (MTT) eine signifikante Abhängigkeit

von der Art der Dekonvolution. Die Zeit-zum-Maximum (Tmax) lieferte die beste Abschätzung des penumbralen Flusses (AUC 0,93) und kann zur Verwendung in der Postprozessierung großer klinischer Studien empfohlen werden. Die multi-TI ASL-Sequenz zeigte im Vergleich zur single-TI-Technik eine höhere Bildqualität, da sie weitaus weniger Artefakte aufgrund von Bewegungen oder verzögerten Blutankunftszeiten aufwies. Weiterhin konnten nur für die multi-TI Sequenz eine moderate bis gute diagnostische Genauigkeit und eine signifikante moderate Korrelation zwischen ASL und PWI nachgewiesen werden. Dies spricht für deren klinische Überlegenheit gegenüber der single-TI Technik in dem untersuchten Patientenkollektiv. Nach Artefaktkorrektur verbesserten sich die diagnostische Genauigkeit und die Korrelationskoeffizienten noch weiter. Deshalb ist ihre generelle Implementierung in der ASL-Postprozessierung empfehlenswert.

Zusammenfassend liefert diese Doktorarbeit neue Erkenntnisse über die Anwendungsmöglichkeiten von MR-Biomarkern in der akuten Schlaganfalldiagnostik und identifiziert optimale Parameter und Postprozessierungstechniken für invasive (PWI) und nichtinvasive (ASL) MR-Perfusionsmessungen. Vor allem die Ergebnisse des ASL sind vielversprechend für dessen Transfer in die klinische Praxis und werden dazu beitragen, zukünftig auch internationale Empfehlungen im Rahmen chronischer zerebrovaskulärer Pathologien aussprechen zu können.

## **II. Einführung**

### **(a) Magnetresonanztomographie beim akuten ischämischen Schlaganfall**

#### **1. Erfolgreiche Zuordnung zum Lysezeitfenster**

In der westlichen Welt stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für schwere körperliche und geistige Behinderungen und Frühinvalidität dar. Mit einer Inzidenz in Deutschland von 200 Ereignissen/100.000 Einwohner pro Jahr verursacht er sehr hohe direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem<sup>1</sup>. Der ischämische Schlaganfall stellt mit 80% die Mehrzahl der Schlaganfälle dar. In der Akutphase muss nach dem Konzept „brain is time“ therapeutisch schnellstmöglich eine Reperfusion erreicht werden. Die systemische Lysetherapie wird standardmäßig in der akuten Schlaganfallversorgung eingesetzt, doch ist sie nur für ein Zeitfenster von <4,5h nach Symptombeginn indiziert, das sogenannte Lysefenster. Bei bis zu 20% aller PatientInnen ist jedoch der genaue Zeitpunkt des Auftretens unbekannt<sup>2</sup>. Als ein innovativer diagnostischer Ansatz wurde in der Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung das diffusion-weighted-imaging fluid-attenuated-inversion-recovery mismatch (DWI-FLAIR-mismatch) Konzept vorgeschlagen, um auch diese PatientInnen dem Lysefenster von <4,5h

zuordnen zu können. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass sich PatientInnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in diesem Zeitfenster befinden, wenn sie bereits DWI-Hyperintensitäten aufweisen, aber noch keine FLAIR-Läsionen hatten<sup>3</sup>. Die DWI-Sequenz identifiziert hierbei den ischämischen Kern in Form einer Hyperintensität, da es im Rahmen des entstehenden zytotoxischen Ödems zu einer Verminderung der molekularen Bewegung von Wasser im Gewebe kommt, welche durch die Diffusionswichtung visualisiert wird. Diese Verminderung des Wasserdiffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient, ADC) kann auch in einer eigenen ADC-map dargestellt werden. Die FLAIR-Sequenz demarkiert den ischämischen Infarkt ebenfalls, allerdings zu einem späteren Zeitpunkt<sup>3</sup>. Ein großer Nachteil des DWI-FLAIR-mismatch Konzepts besteht in der hohen Subjektivität der Methode und ist abhängig von der Erfahrungheit des Befunders. Läsionen in der FLAIR-Bildgebung zeigen einen nur geringen Kontrast und weisen große Teilvolumeneffekte auf, welche die Befundung und eine automatisierte Auswertung erschweren<sup>4-6</sup>. DWI-Hyperintensitäten hingegen weisen einen starken Kontrast auf und sind auch von wenig geübten Befundern leicht zu diagnostizieren. Zudem wurden Programme entwickelt, welche DWI-Läsionen sehr gut automatisiert darzustellen vermögen<sup>7</sup>. Fragestellung der Publikation 1 dieser Dissertation war, inwiefern ein quantitativer MR-Biomarker der relativen Signalintensität (rSI) der DWI-Hyperintensität (rSI-DWI) mit (a) dem Auftreten von FLAIR-Läsionen und (b) dem time-from-stroke-onset assoziiert ist. Letztere Größe stellt die Zeitdauer zwischen dem Beginn der Ischämie und dem Zeitpunkt der MR-Messung dar. Gäbe es eine solche Assoziation, könnte rSI-DWI unter Umständen als Surrogatparameter für das Alter von ischämischen Läsionen fungieren und erste Informationen über das zu erwartende DWI-FLAIR-mismatch bieten. Im Gegensatz zu dem subjektiven mismatch Konzept stünde dem Kliniker somit zusätzlich eine quantifizierbare objektive Methode zur Verfügung, die weniger nutzerabhängig ist und automatisiert durchgeführt werden kann. Letztendlich bieten quantifizierbare MR-Biomarker (rSI-DWI, rSI-FLAIR, rSI-ADC) theoretisch auch die Möglichkeit, PatientInnen mit unbekanntem time-from-stroke-onset dem Lysefenster zuzuordnen. Allerdings lieferten Studien, welche diese Hypothese testeten, sehr heterogene Ergebnisse, was einem erfolgreichen klinischen Einsatz entgegen steht<sup>8-11</sup>. Publikation 2 (für rSI-DWI auch Publikation 1) untersuchte deshalb, ob es unabhängige klinisch-radiologische Variablen (Kovariaten) gibt, die eine Assoziation mit den MR-Biomarkern aufweisen und somit eine Erklärung für die erwähnte Heterogenität liefern. Es wurde weiterhin die Hypothese getestet, ob eine Adjustierung für solche klinisch-radiologischen Parameter zu einer verbesserten Fähigkeit der Marker führt, PatientInnen erfolgreich in ein geeignetes Lysefenster von <4,5h zu stratifizieren.

## 2. Erfolgreiche Bestimmung der Penumbra

Neben einer erfolgreichen Zuordnung von PatientInnen mit unbekanntem time-from-stroke-onset ins Lysefenster ist es ebenfalls erforderlich, die Erfolgsmöglichkeiten der Rekanalisierung im Vorhinein abschätzen zu können. Nach akutem Schlaganfall ist es sinnvoll, pathophysiologisch drei verschiedene Kompartimente zu unterscheiden: (1) der ischämische Kern, welcher unabhängig von einer erfolgreichen Rekanalisierung zum vollständigen Untergang des Hirngewebes führt; (2) das Gebiet der Oligämie, welches bei vollständiger neuronaler Unversehrtheit eine normale oder nur gering eingeschränkte Hirndurchblutung zeigt; und (3) die Penumbra, welche aus noch lebensfähigen Neuronen besteht. Diese sind aber durch eine stark eingeschränkte Perfusion in ihrer Funktion beeinträchtigt und bedingen in aller Regel das Auftreten funktioneller neurologischer Ausfälle. Die Penumbra stellt somit das Kompartiment dar, welches durch Rekanalisierung gerettet werden kann<sup>12</sup>. Abschätzen lässt sich die Größe der Penumbra durch das Messen der herabgesetzten Hirnperfusion in Bereichen erhaltener neuronaler Integrität (penumbraler Fluss, penumbral flow), welche in zahlreichen Studien auf ca. 12 bis 20  $\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$  bestimmt wurde<sup>12</sup>. Goldstandard hierfür stellt unter anderen die Positron-Emissions-Tomographie (PET) dar, deren Nachteile jedoch in einer hohen Strahlenbelastung, einer niedrigen Auflösung, hohen Kosten und einem extremen logistischen Aufwand bestehen. In der klinischen Routine kann sie daher nicht standardmäßig zur Anwendung kommen und auch hier stellt heutzutage die MR-Bildgebung das bevorzugte Instrument zur Perfusionsmessung dar (perfusion-weighted-imaging PWI und Arterial Spin Labeling ASL)<sup>13,14</sup>. Surrogatparameter der Hirnperfusion lassen sich u. a. mit der MR-Sequenz dynamic-susceptibility-weighted-contrast-enhanced-imaging (DSC) – auch PWI genannt – bestimmen. Hierbei wird die Anflutung eines paramagnetischen MR-Kontrastmittels während der Passage durch das Hirngewebe erfasst und Signalintensitäts-Zeit-Kurven und deren Zeit bis zum Maximum (time-to-peak, TTP) bestimmt. Aus diesen können verschiedene hämodynamische Kenngrößen, wie zerebraler Blutfluss (cerebral-blood-flow, CBF), zerebrales Blutvolumen (cerebral-blood-volume, CBV), mittlere-Transitzeit (mean-transit-time, MTT) und die Zeit zum Maximum (time-to-maximum, Tmax) berechnet werden. Dies gelingt über den mathematischen Algorithmus der Dekonvolution zur Kalibrierung des im Gewebe gemessenen Signalabfalls mittels arterieller Inputfunktionen (AIF)<sup>14</sup>.

Zur Abschätzung der Größe der Penumbra wurde das PWI-DWI-mismatch Konzept vorgeschlagen, nach welchem das Volumen einer eingeschränkten Perfusion (PWI-Hypoperfusion) vom Infarktkern (DWI-Hyperintensität) abgezogen wird<sup>12</sup>. Dieses Konzept

findet zurzeit auch Anwendung in großen klinischen Studien (z. B. ECASS-4:ExTEND, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003609-80/AT>), allerdings bleiben wesentliche methodologische Fragen dieser Technik noch immer ungeklärt. Einerseits spiegeln die verschiedenen hämodynamischen Kenngrößen unterschiedliche pathophysiologische Aspekte der Perfusionsstörung wider und unterscheiden sich im gemessenen Ausmaß und Schweregrad der akuten Läsion und in deren Ausdehnung (*siehe Publikation 3*). Es ist bis heute noch nicht abschließend geklärt, welcher der zahlreichen PWI-Parameter sich am besten für das PWI-DWI Konzept eignet<sup>12</sup>. Andererseits gibt es verschiedene Möglichkeiten der Dekonvolution, wobei unterschiedliche mathematische Algorithmen unter Umständen einen großen Einfluss auf die berechneten PWI-Parameter haben können<sup>15</sup>. Da dies eine Rolle bei der Auswertung und Vergleichbarkeit klinischer Studien (z. B. ECASS-4:ExTEND) spielen wird, ist es dringend notwendig, die geeignetste Dekonvolutionstechnik zu eruieren. Zielstellung der Publikation 3 war es zu ergründen, (a) welche Dekonvolutionsmethode und (b) welche hämodynamische Kenngröße den penumbralen Fluss der PET-Messung von PatientInnen mit akutem und subakutem ischämischen Infarkt am besten vorhersagt.

#### **(b) Magnetresonanztomographie bei chronischen Hirngefäßstenosen**

Die Messung der Gehirndurchblutung ist eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung der Hirnfunktion bei PatientInnen mit chronischen Verschlüssen oder hochgradigen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße und ist für weitere Therapieentscheidungen relevant. Hierunter zählen neben einer obligaten Blutdruckeinstellung die Entscheidung über die Notwendigkeit des Durchführens endovaskulärer (z. B. Stentangioplastie) oder gefäßchirurgischer (z. B. Thrombendarterektomie) revaskularisierender Prozeduren. Da der klinische Einsatz des Goldstandards PET wie bereits erwähnt eingeschränkt ist, stellt die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung PWI hierbei einen Standard der klinischen Routine dar<sup>12</sup>. Allerdings weist diese Technik zahlreiche Nachteile auf. Erstens birgt die intravasale Injektion des Kontrastmittels die Gefahr einer allergischen Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock. Zweitens muss vor Verabreichung eine schwere Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden, da es sonst zur nephrogenen systemischen Sklerose kommen kann. Drittens ist eine repetitive Perfusionsmessung nach Injektion nicht möglich, da das Kontrastmittel nur langsam im menschlichen Körper abgebaut wird<sup>16</sup>. Daraus resultiert, dass die Erfolge der therapeutischen Eingriffe nicht zeitnah gemessen und Therapien somit nicht kurzfristig angepasst werden können. Viertens wurde erst kürzlich beschrieben, dass neuronal eine Ablagerung von Kontrastmittel stattfindet<sup>17</sup>. Die gesundheitlichen Folgen dieser Ablagerung sind noch nicht klar



und somit wird von der FDA eine kritische Indikationsüberprüfung vor Einsatz empfohlen (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>).

Das ASL stellt eine alternative und nicht invasive MR-Technik der Perfusionsmessung dar und weist keinen der soeben beschriebenen Nachteile auf<sup>13,18,19</sup>. Hierbei werden Wasserprotonen des arteriellen Blutes im Halsbereich der PatientInnen direkt durch ein Hochfrequenzsignal magnetisch markiert (spin labeling) und als endogenes Kontrastmittel verwendet. Nach einer gewissen Zeitdauer (Arterial Transit Time ATT) erreicht das markierte Blut die Kapillarsysteme des Gehirns und es kommt zu Diffusionsprozessen in das Hirngewebe. Der Zeitabstand zwischen der Markierung des Blutes und der MR-Aufnahme (tag-image) wird Inversionszeit (TI) genannt. Eine entsprechende Subtraktion dieses Bildes von einer Kontrollaufnahme (control-image) ohne Markierung enthält die Information der Hirnperfusion. Die Magnetisierung des Blutes zerfällt allerdings sehr rasch mit der longitudinalen Relaxationszeit des Blutes (1650ms bei 3T) und liegt damit im Bereich der ATT. Daher weist diese Technik ein sehr geringes Signal-Rausch-Verhältnis (signal-noise-ratio, SNR) auf, welches anhand von Mittelungen repetitiver Messungen erhöht werden kann. PatientInnen mit chronischen zerebrovaskulären Pathologien weisen jedoch stark verlängerte ATT auf, welche zu einer weiteren Verringerung des SNR und folglich zu einer verminderten Qualität der ASL-Bildgebung führen<sup>20</sup> (*siehe Publikation 4*). Obwohl die kontrastmittelfreie Perfusionsbildgebung gerade für dieses Patientenkollektiv sehr wertvoll ist, stellt es demnach eine technische Herausforderung dar. Es existieren nur sehr wenige Studien, welche ASL im Vergleich mit etablierten Perfusionstechniken für dieses Krankheitsbild validieren und einen erfolgreichen klinischen Einsatz ermöglichen<sup>21-23</sup> (*siehe Supplement 1 der Publikation 5*). Auch in den kürzlich erschienenen internationalen Leitlinien der ASL-Bildgebung wird zwar der Vorteil von ASL-Techniken bei PatientInnen mit chronischen Pathologien der Hirngefäße erwähnt, aber keine Empfehlungen zu Sequenzen oder technischen Parametern ausgesprochen<sup>20</sup>. Ziel der Publikationen 4 und 5 dieser Dissertation war es, zwei frei auf dem Markt erhältliche ASL- Produktsequenzen auf ihre diagnostische Wertigkeit bei PatientInnen mit chronischen Hirngefäßstenosen im Vergleich zum klinischen Standard der Perfusionsmessung PWI zu untersuchen. Bei einer der Produktsequenzen handelt es sich um eine technisch relativ einfache ASL-Sequenz, welche nur eine einzige TI vermisst (single-TI) und bei der die Information der Hirnperfusion ohne die Notwendigkeit einer Postprozessierung direkt am Scanner ausgegeben werden kann. Dabei steht diese Sequenz auf 1,5T und 3T Scanner Systemen zur Verfügung (*siehe Publikation 4*). Die andere ASL-Sequenz beinhaltet ein schnelles dreidimensionales Auslesem modul (3D-GRASE<sup>24</sup>), mit welchem in einer klinisch vertretbaren Zeit von 5:30min dreißig verschiedene TI vermessen werden können (multi-TI). Allerdings ist

diese Sequenz nur auf 3T-Scanner Systemen verfügbar. Ähnlich dem PWI ermöglicht diese Technik anhand einer komplexen Postprozessierung eine Einflusskurve des markierten Blutes zu bestimmen<sup>25</sup> (hämodynamische Kenngröße der Bolus-Arrival-Time BAT) und das CBF für verspätete Ankunftszeiten des markierten Blutes zu korrigieren (*siehe Publikation 5*). Gerade bei PatientInnen mit chronischen Stenosen und Verschlüssen der hirnersorgenden Gefäße erscheint dies besonders sinnvoll<sup>20</sup>. Allerdings sind schnelle Auslesemodule (echo-planar-imaging EPI; gradient-and-spin-echo GRASE) anfällig für Verzerrungen in Richtung der Phasenkodierung an Grenzen zwischen Gewebe und Luft (z. B. am Sinus frontalis) und führten auch in Publikation 5 zu einem rechts-frontalen Suszeptibilitätsartefakt (*siehe Figure 4, Publikation 5*). Da dieses den klinischen Einsatz dieser ASL-Sequenz erheblich einschränkte, war es Zielstellung der Publikation 6 nach einer Möglichkeit zu suchen, das Artefakt zu korrigieren. Eine Variante der Korrektur stellt das TOPUP-Modul der frei zugänglichen FMRIB Software Library (FSL, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TOPUP><sup>26,27</sup>) dar. Durch das Vermessen zweier 3D-GRASE ASL-Rohbilder mit gegensätzlicher Phasenkodierung lassen sich die Feldinhomogenitäten (field-maps, *siehe Figure 2 der Publikation 6*) abschätzen und entsprechend herausrechnen. In dieser Dissertation wurde untersucht, inwiefern die Korrektur dieser Verzerrungen die diagnostische Wertigkeit der multi-TI 3D-GRASE ASL-Sequenz im Vergleich zum PWI verbessern kann.

### **III. Methodik**

#### **(a) Ethische Grundsätze und Studiendesign**

Alle PatientInnen haben schriftlich in die Studien eingewilligt. Die Studien wurden nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und ein Ethikvotum der jeweiligen verantwortlichen Institutionen lag vor (Ethikkommissionen der Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité) und der Universität/Max Planck Institut Köln (MPI Köln)). Für die Publikationen 1-3 wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Die Bildgebungsdaten stammen aus den Bildgebungsregistern der Charité und des MPI-Köln. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall, einem Auftreten der Symptome innerhalb von 12h, sichtbaren einseitigen DWI-Läsionen und erfolgter FLAIR-Bildgebung. Ausschlusskriterien waren schlechte Bildqualität, inkomplette klinische Daten, infratentorielle Infarkte oder ausschließlich kleinste punktförmige Infarkte. Die Kriterien unterschieden sich leicht zwischen Publikation 1 und 2. Für die Publikation 3 kamen als Ausschlusskriterien noch lakunäre und subkortikale Infarkte, erfolgte Thrombolyse und eine Änderung des NIHSS >2 zwischen MR und PET-Bildgebung hinzu.

Für die Publikationen 4-6 wurde eine monozentrische bildgebende prospektive Beobachtungsstudie an der Charité etabliert (WHO International Clinical Trials Registry No. DRKS00003198). Einschlusskriterien waren eine einseitige Stenose >70% des vorderen hirnversorgenden Kreislaufes (ACC, ACI, ACM, ACA); ein Patientenalter von 18–80 Jahren und ein stabiler klinischer hämodynamischer Zustand. Ausschlusskriterien waren eine kontralaterale Stenose >50% und jegliche Kontraindikationen für die MR-Bildgebung oder für die Gabe von Gadolinium.

### **(b) Bildgebende Verfahren und deren Postprozessierung**

**MRT:** MR-Bildgebung an der Charité wurde mit einem 3 Tesla (T) Ganzkörperscanner Magnetom Tim Trio (Siemens, Deutschland) durchgeführt. Am MPI-Köln wurde für die Bildgebung ein 1,5T Ganzkörperscanner Gyroscan Intera Master (Philips, Niederlande) verwendet. **ASL-Sequenzen:** Es wurden zwei pulsed ASL (PASL) Produktsequenzen verwendet. Zum einen wurde eine single-TI PICORE-Sequenz (*siehe Publikation 4*) und zum anderen eine multi-TI 3D-GRASE ASL-Sequenz (*siehe Publikation 5*) eingesetzt. Zur TOPUP-Korrektur wurden für die multi-TI Sequenz noch zwei Rohbilder mit gegensätzlicher Phasenkodierrichtung aufgenommen (R>>L und L>>R). **PWI-Sequenzen:** Für Publikation 3 wurde eine multi-shot-3D-gradient-echo (GRE)-EPI-Sequenz angewendet und für Publikationen 4-6 eine single-shot-GRE-EPI-Sequenz. Als Kontrastmittel wurde Gadovist<sup>®</sup> (Gadobutrol, 1M, Bayer AG) eingesetzt. **DWI-Sequenzen:** Es wurden single-shot-spin-echo-EPI-Sequenzen verwendet. Zusätzlich wurden ADC-maps bestimmt. Weiterhin wurden T2-gewichtete **FLAIR** und T1-gewichtete anatomische Sequenzen (z. B. magnetization-prepared-rapid-gradient-echo, **MPRAGE**) gemessen. Eine detaillierte Auflistung der entsprechenden technischen Parameter zum Einstellen der MR-Sequenzen finden sich in den jeweiligen Publikationen 1-6. **PET:** Für die Publikation 3 wurde PET an einem ECAT EXACT HR Scanner von Siemens durchgeführt und CBF im Ruhezustand mit der intravenösen Bolus Methode ermittelt. Kontinuierliche arterielle Blutentnahmen gestatteten eine absolute Quantifizierung der CBF-Werte. **Postprozessierung: Allgemein:** Alle bildgebenden Daten wurden mit VINCI (Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Deutschland) koregistriert und jeweils auf die Dimension der kleinsten Auflösung geschnitten. **PWI:** Die Postprozessierung wurde mittels Perfusion Mismatch Analyzer PMA (ASIST Japan, Japan) und für Publikation 6 mittels Perfusion Analysis Software PGUI (MINDLab, Dänemark) durchgeführt und TTP-maps bestimmt. Mehrere AIF wurden in die kontralaterale MCA der Abschnitte M1 oder M2 gelegt und die hämodynamischen Parameter CBF, CBV, MTT und Tmax wurden über die Dekonvolutionsmethode ssVD (standard

single value decomposition, Publikationen 3,4) oder bsVD (block-circulant singular value decomposition, Publikationen 3,5-6) errechnet<sup>15</sup>. In Publikation 4 wurden AIF nicht manuell, sondern automatisch gelegt. **ASL:** Für die single-TI PICORE ASL-Sequenz war keine Postprozessierung notwendig. Die entsprechenden CBF-maps stammen direkt von der MR-Konsole. Für die Postprozessierung der multi-TI 3D-GRASE ASL-Sequenz wurden einerseits ein In-house Software Packet basierend auf MeVisLab (Mevis Medical Solutions, Deutschland) und andererseits das FSL-Modul Oxford\_Asl ([http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/oxford\\_asl](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/oxford_asl)) verwendet. Beiden Programmen lagen ähnliche Einkompartiment-Kinetik-Modelle (*siehe Publikationen 5 und 6*) zugrunde. Es wurden ASL-BAT-maps bestimmt und ASL-CBF-maps für verspätete Ankunftszeiten des markierten Blutes korrigiert. Für die Publikation 6 wurden die ASL-BAT- und ASL-CBF-maps mit Hilfe des FSL-Moduls TOPUP für Suszeptibilitätsartefakte korrigiert. Eine Bewegungsartefaktkorrektur der Perfusionsdaten wurde mit SPM 8 (FIL Methods Group, London) oder MeVisLab durchgeführt.

### **(c) Datenanalyse**

Bei der Datenanalyse kamen qualitative visuelle Auswertungen und quantitative Auswertungen zur Anwendung. Bei der visuellen Analyse wurde stets nach dem Mehrheitsprinzip verfahren und gegebenenfalls ein Konsensus gesucht. Die Befunder waren gegenüber klinischen Daten verblindet und die Bilder sind entsprechend randomisiert worden. Die Stärke der Übereinstimmung wurde mit der Interrater-Reliabilität (kappa) angegeben. In den Publikationen 1-2 wurden das Vorhandensein von DWI, ADC und FLAIR-Läsionen, sowie das DWI-FLAIR-mismatch und der Wahlundscore (FLAIR-Score für Leukoaraisosen) eingeschätzt. In den Publikationen 4-6 wurden die Bildqualität der einzelnen Modalitäten (PWI-maps, ASL-maps) und die Perfusionsabnormalitäten visuell bestimmt, sowie das Auftreten von Arterial Transit Delay Artefakten (ATDA) vermerkt. Es wurde jeweils errechnet, mit welcher Sensitivität und Spezifität die ASL-maps Perfusionsabnormalitäten der PWI-maps darstellen konnten.

Bei den quantitativen Auswertungen kamen region-of-interest (ROI), volume-of-interest (VOI) und Voxel-basierte Auswertungen zur Anwendung. Bei den Publikationen 1 und 2 wurden relative Signalintensitäten der MR-Biomarker bestimmt (rSI-DWI, rSI-FLAIR, rSI-ADC). Es wurden Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (std) berechnet, letztere als Versuch die Läsionsheterogenität besser darzustellen. DWI-Volumina wurden dabei softwareautomatisiert mit MRICron (Neuropsychology Lab, Columbia SC, USA) bestimmt und manuell für falsch-klassifizierte Voxel bereinigt (MeVisLab, Mevis Medical solutions, Bremen, Deutschland). In Publikation 3 wurden mittels MeVisLab Masken des penumbralen Flusses (PET-CBF

$<20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$ ) und der grauen Substanz für die PET-CBF-maps erstellt und auf die entsprechenden PWI-maps (ssVD und bsVD) kopiert. Basierend auf einer In-House Software Solution mit MATLAB (MathWorks, Natick, MA) wurden mittlere ROI-Werte sowie Voxel ( $>20$  vs.  $<20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$ ) errechnet und mittels ROC-Kurven weiter analysiert. In den Publikationen 4-6 wurden in einer ROI- und VOI-Analyse relative Perfusionswerte der ASL und PWI Bildgebung, sowie relative TTP-Werte errechnet und miteinander verglichen. Die einzelnen Perfusionsterritorien wurden entsprechend anatomischer Vorlagen separat betrachtet. Masken der grauen Substanz, Perfusionsterritorien und Hemisphären wurden mit MIPAV (National Institutes of Health, Bethesda, USA) und MeVisLab erstellt.

#### **(d) Statistik**

**Deskriptive Statistik:** Je nach Skalenniveau der Variablen wurden in den Publikationen Mittelwerte und Standardabweichungen (normalverteilt), Mediane und Interquartilsabstände (metrisch und nicht normalverteilt) und absolute und relative Häufigkeiten (kategorial) angegeben. Ebenso wurden statistische Gruppenvergleiche entsprechend des Skalenniveaus und der Normalverteilung der Variablen durchgeführt: Kategoriale oder nicht normalverteilte metrische Variablen mit Chi-Quadrat Test oder Mann-Whitney-U-Test; Metrische Variablen mit ausreichender Normalverteilung mit Students t-Test für unabhängige Stichproben.

**Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven:** Die Güte eines diagnostischen Tests lässt sich mit ROC-Kurven beschreiben, welche unadjustiert und adjustiert (*siehe Regressionsmodelle*) errechnet werden können. In Publikation 1 wurden beide benutzt, um darzustellen, ob rSI-DWI das Auftreten von FLAIR-Hyperintensitäten vorhersagen können. In Publikation 2 wurde mit ihnen analysiert, ob rSI der MR-Biomarker DWI, ADC und FLAIR die Zugehörigkeit zu dem Lysefenster  $<4,5\text{h}$  vorhersagen können. In Publikation 3 wurde entsprechend untersucht, wie gut PWI-Parameter (Tmax, CBV, MTT, CBF) die Zugehörigkeit zum PET Status 1 ( $\leq 20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$ ) und 2 ( $>20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$ ) bestimmen können. Zum Vergleich der jeweiligen Testgüte wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve, AUC) und die Grenzen des 95% Konfidenzintervalls angegeben. Außerdem wurden in den Publikationen jeweils Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative prädikative Werte aufgeführt. Die optimalen theoretischen Schwellenwerte wurden hierbei mit dem Youden Index<sup>28</sup> beschrieben. Eine Einteilung der Testgüte erfolgte in exzellent (0,90-1,00); gut (0,80-0,90); mittelmäßig (0,70-0,80); schwach (0,60-0,70) und mangelhaft (0,50-0,60). Die AUCs der ROC-Kurven der jeweiligen Modelle wurden unter Zuhilfenahme nichtparametrischer Tests miteinander

verglichen (paired sample statistical technique<sup>29</sup> und paired Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test).

**Regressionsmodelle:** Um Zusammenhänge zwischen verschiedenen Faktoren und der abhängigen Variable zu beschreiben, wurden einfache und multiple lineare und logistische Regressionsmodelle verwendet. Anhand solcher Modelle können Effekte von Variablen auf Zielvariablen adjustiert und somit mögliche Verzerrungen bei der Effektabschätzung reduziert werden. **Lineare Regressionsmodelle** kamen zum Einsatz, wenn der gemeinsame Einfluss von unabhängigen Variablen auf eine metrische Zielvariable ermittelt werden sollte. In Publikation 1 wurde so der Zusammenhang zwischen rSI-DWI und time-from-stroke-onset bestimmt. In Publikation 2 wurde anhand dieses Modells untersucht, welche klinisch-radiologischen Variablen (Alter, NIHSS, MR-Feldstärke, Volumen der DWI-Läsion, Gefäßverschluss und Wahlundscore) als Kovariaten direkten Einfluss auf die MR-Biomarker genommen haben. Dieses ermöglichte in einem späteren Schritt die Stratifizierung adjustierter Regressionsmodelle nach eben diesen Variablen, um die Güte der Vorhersagekraft der rSI-Biomarker noch weiter zu erhöhen. **Logistische Regressionsmodelle** wurden verwendet, sobald die abhängigen Variablen ein kategoriales Messniveau aufwiesen. In Publikation 1 wurden sie verwendet, um den Einfluss unabhängiger klinischer Variablen auf die abhängige Variable FLAIR Status aufzudecken. Dazu sind verschiedene Modelle definiert und unter Verwendung adjustierter ROC-Kurven miteinander verglichen worden ( $m_0$ = Volumen der DWI-Läsion, Geschlecht, Lysetherapie, NIHSS als unabhängige Variablen;  $m_1$ =  $m_0$  + Alter;  $m_2$ =  $m_1$  + time-from-stroke-onset;  $m_3$ =  $m_1$  + rSI-DWI oder rSI-ADC). In Publikation 2 wurde dieses Modell genutzt, um zu untersuchen, welchen Einfluss klinisch-radiologische Variablen (Alter, NIHSS, MR-Feldstärke, Volumen der DWI-Läsion, Gefäßverschluss, Wahlundscore) auf die Güte der Fähigkeit verschiedener MR-Biomarker haben, PatientInnen erfolgreich in das Lysefenster <4,5h einzuordnen. Zusätzlich wurden das visuelle DWI-FLAIR-mismatch und ein adjustiertes multivariablen DWI-FLAIR-rSI Modell untersucht.

**Korrelationsanalysen:** In Publikation 1 wurde die Stärke des Zusammenhangs zwischen rSI-DWI und dem time-from-stroke-onset unadjustiert und adjustiert nach Alter, Volumen der Läsion und Lysetherapie bestimmt. In den Publikationen 4-6 wurde die Stärke des Zusammenhangs zwischen den ASL-maps und PWI-maps der ROI- und VOI-basierten Auswertung beschrieben. Weiterhin wurden zum Vergleich der beiden Modalitäten Streudiagramme und Bland-Altman-Diagramme (BA-plots) aufgeführt. Letztere geben eine Auskunft über systematische Messfehler beim Vergleich zweier Messmethoden an. Zur Bestimmung der Korrelationen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman`s rho, r) als ein parameterfreies Maß genutzt.

**Software:** Folgende Programme fanden Anwendung: SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., USA) und SAS (2010 SAS Institute Inc., USA) für die Publikationen 1-2; Sigmaplot 11.0 (Systat Software, USA) und MedCalc 12.7.5.0 (MedCalc Software bvba, Belgien) für die Publikationen 3-6. Als statistisch signifikant wurden generell p-Werte  $<0,05$  gewertet.

#### IV. Ergebnisse

In die Studie der Publikation 1 wurden 49 PatientInnen am MPI-Köln (Gruppe A) und 48 PatientInnen an der Charité (Gruppe B) eingeschlossen. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant in Alter, NIHSS und DWI-Läsionsvolumen. Die Datenanalyse wurde daher separat für beide Gruppen durchgeführt und im Folgenden getrennt nach Gruppe A/Gruppe B angegeben. Die Interrater-Reliabilität war moderat (kappa von 0,62/0,69) und wurde als ausreichend für die weitere Analyse angesehen. In unadjustierten ROC-Analysen konnte rSI-DWI die Anwesenheit von FLAIR-Hyperintensitäten mit guter Genauigkeit vorhersagen (AUC 0,84/0,85). Mithilfe des Youden-Index wurde ein optimaler Schwellenwert der rSI-DWI von 162%/161% bestimmt. Die Vorhersagekraft der rSI-ADC war mangelhaft bis mittelmäßig (AUC 0,58/0,77). In den adjustierten ROC-Analysen zeigte das Basismodell m0 eine mangelhafte bis schwache Testgüte (AUC 0,65/0,59). Das Hinzufügen des Alters (Modell m1) zu dem multiplen logistischen Regressionsmodell hatte einen signifikant positiven Effekt auf die Testgüte (AUC 0,73/0,78). Das weitere Hinzufügen der Variablen time-to-stroke-onset (Modell m2) und rSI-DWI (Modell m3) verbesserte die Vorhersagekraft jeweils noch einmal signifikant. Für die rSI-ADC zeigte sich ein ähnlicher Trend bezüglich des Alters, jedoch wies Modell m3 gegenüber m1 keine signifikante Verbesserung der Testgüte auf. In unadjustierten und adjustierten Korrelationsanalysen fanden sich signifikante moderate bis gute Korrelationskoeffizienten zwischen rSI-DWI und time-to-stroke-onset ( $r_{\text{unadjustiert}}=0,54$ ;  $p=0,001/0,73$ ;  $p=0,011$ ;  $r_{\text{adjustiert}}=0,45$ ;  $p=0,001/0,69$ ;  $p=0,011$ ) und signifikante moderate Bestimmtheitsmaße der linearen Regression ( $R^2=0,28/0,44$ ). Für rSI-ADC wurde keine Korrelation oder lineare Regression ( $R^2=0,05/0,01$ ) mit dem time-to-stroke-onset beobachtet.

In die Studie der Publikation 2 wurden 82 PatientInnen eingeschlossen, 63 im Lysefenster von  $<4,5$ h und 19 außerhalb. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant nur für NIHSS. Im Folgenden werden die Ergebnisse getrennt für mean/std angegeben. Unadjustierte ROC-Analysen der MR-Biomarker zeigten, dass rSI-DWI-mean und -std die Zugehörigkeit zum Lysefenster am besten vorhersagen konnten (AUC 0,86/0,87). Der MR-Biomarker rSI-ADC zeigte eine mangelhafte bis schlechte Testgüte (AUC 0,53/0,64) und für FLAIR ergab nur rSI-mean ein gutes Ergebnis (AUC 0,81/0,66). Das visuelle DWI-FLAIR-mismatch wies ebenfalls

eine gute Testgüte (AUC 0,80) auf. Eine Adjustierung der ROC-Kurven für einfach zu erhebende klinisch-radiologische Parameter führte zu einer signifikanten Verbesserung der Testgüte der MR-Biomarker rSI-FLAIR (AUC 0,91/0,82) und rSI-DWI-std (AUC 0,91). Auch das multivariable DWI-FLAIR-rSI Modell und das DWI-FLAIR-mismatch zeigten eine signifikante Verbesserung (von AUC 0,88 auf 0,95 und von AUC 0,80 auf 0,89). Nur die rSI-ADC zeigte mittelmäßige Testgüten (AUC 0,75/0,78). In multiplen linearen Regressionsmodellen ergab sich eine starke signifikante Assoziation des DWI-Läsionsvolumens mit den meisten MR-Biomarkern (rSI-DWI-mean und -std; rSI-ADC-std; rSI-FLAIR-std) und DWI-FLAIR-mismatch. Der Wahlundscore wiederum zeigte eine signifikante Assoziation mit rSI-FLAIR-std. Eine weitere Stratifizierung der Regressionsmodelle nach diesen zwei Variablen führte jeweils zur besten Testgüte aller MR-Biomarker (außer rSI-ADC-std) im Hinblick auf eine erfolgreiche Zuordnung der PatientInnen ins Lysefenster. Die höchsten AUCs wurden für stratifizierte und adjustierte rSI-DWI-std (AUC 0,94) und rSI-FLAIR-mean (AUC 0,96) beobachtet. Entsprechende Schwellenwerte nach dem Youden-Index wurden berechnet und sind *Tabelle 2 der Publikation 2* zu entnehmen.

In die Studie der Publikation 3 wurden 17 PatientInnen eingeschlossen, von denen sich keine/r mehr im Lysefenster befand. Sowohl die ROI-, als auch die Voxel-basierte Analyse zeigten einen signifikanten Einfluss der Art der Dekonvolutionsmethode ausschließlich auf MTT. Tmax wies die beste Vorhersagekraft für den penumbralen Fluss der PET von  $<20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{g}}$  auf (AUC  $\text{VOI}_{\text{ssVD}}=0,86$ ;  $\text{ROI}_{\text{ssVD}}=0,93$ ;  $\text{VOI}_{\text{bsVD}}=0,82$ ;  $\text{ROI}_{\text{bsVD}}=0,92$ ).

In den prospektiven ASL-Validierungsstudien wurden in Publikation 4 28, in Publikation 5 43 und in Publikation 6 13 PatientInnen eingeschlossen. Die Interrater-Reliabilitäten der visuellen Analyse der Perfusionsbilder waren stets moderat bis gut ( $\text{kappa} >0,66$ ) und wurden als ausreichend für die weiteren Analysen angesehen. In der qualitativen Analyse zeigten sich unter Verwendung der single-TI PICORE-Sequenz die ASL-maps im Vergleich zu den PWI-maps mit einer signifikant schlechteren Qualität. 40% (11/28) der ASL-Bilder wurden als nicht interpretierbar eingestuft und mussten deshalb von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu wurde nur eine von 28 PWI-maps als nicht interpretierbar gewertet. Unter Verwendung der multi-TI 3D-GRASE-Sequenz zeigten alle ASL- und PWI-Bilder eine ausreichend gute Qualität, wobei auch hier PWI eine signifikant höhere Bildqualität aufwies. Die Anwendung der TOPUP-Korrektur steigerte die Bildqualität der ASL-CBF-maps trendmäßig noch weiter. Die single-TI ASL-Sequenz führte zum Auftreten von ATDA in 71% der Fälle. Hypoperfusionen in den ASL-CBF-maps wurden nie ohne das Auftreten dieser Delay-Artefakte



beobachtet. Eine Anwesenheit der ATDA zeigte mit einer moderaten bis hohen Sensitivität Verzögerungen der PWI-TTP-maps, beziehungsweise Hypoperfusionen in den PWI-CBF-maps an. Allerdings zeigte sich nur eine sehr geringe Spezifität (*siehe Tabelle 2 und 3 der Publikation 4*). Die multi-TI ASL-Sequenz führte in nur 18% der Fälle zum Auftreten eines ATDA (*siehe Publikationen 5 und 6*). Diese wurden ausschließlich im MCA Perfusionsgebiet beobachtet und waren zu 88% mit einer gleichseitigen PWI Hypoperfusion verbunden. Hypoperfusionen der ASL-CBF-maps traten aber auch ohne Delay-Artefakte auf. ASL-CBF- und ASL-BAT-maps zeigten moderate bis hohe Sensitivitäten und auch Spezifitäten beim Aufzeigen von PWI-TTP Verzögerungen und PWI-CBF Hypoperfusionen (*siehe Tabelle 2,3 und Supplement 2 der Publikation 5*).

In der visuellen Analyse wurde für die multi-TI Sequenz in 90% der Fälle ein konsistentes rechtseitiges frontales hypointenses Artefakt in den ASL-CBF-maps beschrieben, welches fälschlicherweise als Hypoperfusion eingestuft wurde und dadurch die klinische Auswertbarkeit vor allem im ACA-Gebiet behinderte. Dies spiegelte sich entsprechend in den nur geringen Werten der Spezifitäten in diesem Perfusionsgebiet wider. Die TOPUP-Artefakt Korrektur hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von ATDA. Allerdings steigerte sie die Vergleichbarkeit der ASL-CBF-maps und geringer auch die der ASL-BAT-maps mit den PWI-maps signifikant. Die Spezifitäten im ACA-Gebiet stiegen für die ASL-CBF-maps um das Neunfache, von 8% auf 75% und für die ASL-BAT-maps um das 1,3-fache, von 64% auf 82% an.

In der quantitativen Analyse zeigte sich für die single-TI ASL-Sequenz weder in der ROI- noch in der VOI-basierten Auswertung (ROI/VOI) eine Korrelation ( $r=0,24/-0,09$ ) zwischen ASL-CBF und PWI-CBF. Unter Verwendung der multi-TI ASL-Sequenz hingegen ergaben sich signifikante moderate Korrelationen im MCA-Gebiet ( $r=0,52/0,48$ ) und schwache Korrelationen im ACA und PCA-Gebiet (*siehe jeweils Figure 3 der Publikationen 4 und 5*). Nach Verwendung der TOPUP Artefaktkorrektur stiegen die Korrelationskoeffizienten der VOI-Analyse im ACA- und MCA-Gebiet stark (ACA:  $r$  von  $-0,22$  auf  $0,71$ ; MCA:  $r$  von  $0,58$  auf  $0,76$ ) und im PCA-Gebiet schwach (PCA:  $r$  von  $0,58$  auf  $0,63$ ) an.

## **V. Diskussion**

MR-Bildgebung ist im Rahmen des akuten ischämischen Schlaganfalls diagnostisch wertvoll. DWI-FLAIR-mismatch und PWI-DWI-mismatch wurden vorgeschlagen, um einerseits die Zugehörigkeit zum Lysefenster bei unklarem Beginn des Infarktes herauszufinden und um andererseits durch Bestimmung der Größe der Penumbra den maximalen Nutzen der Reperfusionstherapie abschätzen zu können. Erst kürzlich wurde von Wouters et al.<sup>30</sup> eine starke

signifikante Assoziation zwischen beiden mismatch Konzepten beschrieben und darauf hingewiesen, dass solche PatientInnen besonders geeignet für eine Lysetherapie scheinen, die sowohl DWI-FLAIR-mismatch als auch PWI-DWI-mismatch aufweisen. In dieser Dissertation wurden einerseits die diagnostischen Einsatzmöglichkeiten von quantitativen MR-Biomarkern (rSI-DWI, rSI-ADC, rSI-FLAIR) untersucht. Andererseits ist eine optimale Postprozessierung für den klinischen Standard der Perfusionsmessung PWI identifiziert worden, um erfolgreich das Volumen der Penumbra abschätzen zu können. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen dabei zu einem besseren Verständnis der MR-Bildgebung beim akuten ischämischen Schlaganfall im Rahmen der mismatch Konzepte bei.

Zum einen konnte im Rahmen dieser Dissertation (Publikation 1) gezeigt werden, dass rSI-DWI das Auftreten von FLAIR-Hyperintensitäten mit guter Genauigkeit voraussagen. Zum anderen zeigte rSI-DWI eine starke Assoziation mit dem time-to-stroke-onset und stellt potentiell einen einfach zu erhebenden MR-Biomarker für das Alter ischämischer Läsionen dar, der somit als Surrogatparameter der FLAIR-Bildgebung dienen könnte. Ebenso wie das DWI-FLAIR-mismatch scheint rSI-DWI eine zeitabhängige Information über das Gewebeschicksal (tissue fate) zu enthalten. rSI-ADC konnte den FLAIR-Status nur ungenau vorhersagen und zeigte keine Assoziation zum time-to-stroke-onset, verhielt sich also im Rahmen des hyperakuten Infarktgeschehens zeitlich nicht progredient. Dies ließe sich dadurch erklären, dass ADC ausschließlich die Diffusionsstörung quantifiziert, wohingegen DWI zusätzlich Informationen der T2-gewichteten Bildgebung enthält. Multiserielle MR-Messungen im hyperakuten Infarktgeschehen sind allerdings notwendig, um das zeitliche Verhalten der FLAIR, ADC und DWI-Läsionen besser zu identifizieren. Zudem zeigte sich in Publikation 1 eine starke Assoziation zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten von FLAIR-Hyperintensitäten. Damit stellt dieses einen signifikanten Confounder dar und muss bei der zukünftigen Verwendung von MR-Biomarkern Beachtung finden.

In der Studie der Publikation 1 wurde nur eine Schicht untersucht und keine Einteilung ins Lysefenster (</>4,5h) vorgenommen, sodass letztlich keine Aussage über die Möglichkeiten der diesbezüglichen Stratifizierung getroffen werden konnte. Die Fähigkeit von MR-Biomarkern, PatientInnen erfolgreich dem Lysefenster zuzuordnen, wurde in Publikation 2 untersucht. Es konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass leicht zu erhebende klinisch-radiologische Parameter (Alter, NIHSS, MR-Feldstärke, DWI-Läsionsvolumen, Wahlundscore und Gefäßverschluss) MR-Biomarker direkt beeinflussen und deren klinische Anwendbarkeit einschränken. Hierbei beeinflussten das DWI-Läsionsvolumen und der Wahlundscore die MR-Biomarker am stärksten. Insgesamt liefern diese Resultate eine mögliche Erklärung dafür, dass

die bisher unadjustiert durchgeführten Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse berichteten<sup>8-11</sup>. Eine Adjustierung und weitere Stratifizierung verbesserte die Vorhersagekraft von rSI-DWI und rSI-FLAIR immens, wobei rSI-FLAIR-mean und rSI-DWI-std die höchste Testgüte zeigten. Mit ihrer Hilfe konnten über 90% der PatientInnen erfolgreich dem Lysefenster zugeordnet werden. Außerdem verbesserte solch eine Adjustierung auch das DWI-FLAIR-mismatch und das multivariable DWI-FLAIR-rSI Modell, welche in unserer Studie eine den MR-Biomarkern vergleichbare Präzision aufwiesen. Obgleich diese Ergebnisse sehr vielversprechend sind, werden große randomisierte klinische Studien nachweisen müssen, ob eine derartige Adjustierung und Stratifizierung tatsächlich einen therapeutischen Vorteil birgt. Neben den Mittelwerten der MR-Biomarker wurden auch die Standardabweichungen bestimmt, welche für rSI-DWI-std eine exzellente Testgüte aufwiesen. Dem könnte zugrunde liegen, dass rSI-std erfolgreich die Heterogenität der Progression der Infarktläsion darzustellen vermag, welche aus älteren und frischeren ischämischen Anteilen besteht. Ob dieser MR-Biomarker allerdings tatsächlich einen Surrogatparameter der Läsionsheterogenität darstellt, muss in eigenen klinischen Studien überprüft werden.

Die Studien der Publikationen 1 und 2 unterliegen gewissen Einschränkungen. Zum einen wurden nur moderate Patientenzahlen untersucht und zum anderen infratentorielle Infarkte ausgeschlossen. Weiterhin waren die eingeschlossenen PatientInnen bei Aufklärungsfähigkeit, einem geringen NIHSS-Score und kleinem DWI-Läsionsvolumen nur leicht betroffen und repräsentieren demnach nicht das typische Lysepatientenkollektiv.

Obwohl das PWI-DWI-mismatch Konzept bereits in großen klinischen Studien (z. B. ECASS-4:ExTEND) Anwendung findet, ist noch nicht endgültig geklärt, welche Art der Dekonvolution, beziehungsweise welcher PWI-Parameter in der Datenanalyse Verwendung finden sollte. In Publikation 3 wurden deswegen die beiden prominentesten Dekonvolutionen, ssVD und bsVD, untersucht<sup>15</sup>. Letztere gilt als insensitiver für verlängerte Blutankunftszeiten und erscheint in einem Kollektiv von SchlaganfallpatientInnen überlegen<sup>15</sup>. Entgegen dieser Hypothese hatte die Art der Dekonvolution nur auf einen einzigen PWI-Parameter einen signifikanten Einfluss, und zwar auf die MTT. Die Berechnung dieser hämodynamischen Kenngröße setzt eine möglichst akkurate Abschätzung der Fläche unter der dekonvolierten Signalintensitäts-Zeit-Kurve des Gewebes voraus. Da der mathematische Algorithmus der bsVD Dekonvolution auch die Rezirkulation des Kontrastmittels mit umfasst, liegt die Vermutung nahe, dass somit letztendlich diese Fläche besser abgeschätzt werden konnte. Zwar setzt auch CBV eine solche akkurate Abschätzung voraus, zeigte aber dennoch keine Abhängigkeit von der Dekonvolutionsart. Es scheinen also noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen. Da Tmax die beste Vorhersagekraft

für den penumbralen Fluss der PET aufwies und sich zudem unabhängig von der Art der Dekonvolution verhielt, kann sein klinischer Einsatz für das PWI-DWI-mismatch empfohlen werden. Dieses Ergebnis ist insofern erfreulich, als dass somit eine Vergleichbarkeit großer klinischer Studien gegeben sein kann, auch wenn im Vorfeld unterschiedliche Arten der Dekonvolution zur Datenanalyse Verwendung fanden. Eine Stärke dieser Studie besteht in der Größe des untersuchten Patientenkollektivs. Bisher wurde nur in einer sehr kleinen PET-Validierungsstudie mit fünf SchlaganfallpatientInnen der Einfluss unterschiedlicher Arten der Dekonvolution auf MTT und CBF in einer Subgruppenanalyse untersucht, wobei auch hier ein Vorteil der bsVD Dekonvolution für MTT nachgewiesen worden ist<sup>31</sup>. Auch Schaafs et al. stellten dies kürzlich fest, führten allerdings keine PET Validierung durch<sup>32</sup>. Weiterhin bestätigte eine Voxel-basierte Analyse der grauen Substanz die Ergebnisse der ROI-basierten Auswertung, was die Aussagekraft noch erhöhte. Allerdings weist diese Studie auch bestimmte Einschränkungen auf. Einerseits war das untersuchte Patientenkollektiv geringer betroffen als das allgemeine Schlaganfallkollektiv. Andererseits wurden PatientInnen mit akuten und subakuten ischämischen Schlaganfällen analysiert, um eine geeignete Patientengröße zu erreichen, was aber zu einer hohen Heterogenität führte. Schließlich wurde die Postprozessierung der PWI Daten ausschließlich mit der frei nutzbaren Software PMA durchgeführt. Verschiedene Programme könnten theoretisch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen und sollten in weiteren Studien untersucht werden.

PWI wird klinisch häufig zur Abschätzung der zerebralen Perfusion bei PatientInnen mit chronischen zerebrovaskulären Pathologien eingesetzt, um geeignete Therapiestrategien festzulegen<sup>12</sup>. Diese Technik weist jedoch zahlreiche Nachteile auf (*siehe Einleitung*), daher beschäftigte sich diese Dissertation mit einem innovativen und sehr vielversprechenden Ansatz der nicht-invasiven Messung des zerebralen Blutflusses – dem ASL. Diese Methode ist bereits für zahlreiche Indikationen etabliert<sup>19,33</sup>. Aufgrund der erhöhten ATT stellen chronische Hirngefäßstenosen allerdings eine technische Herausforderung dar. Folglich wurde ASL für dieses Krankheitsbild bisher in nur drei Studien validiert, zwei mit dem Goldstandard PET<sup>21,22</sup> und eine mit single-photon emission CT<sup>23</sup>. Es zeigte sich jeweils eine gute Übereinstimmung mit der jeweiligen mutli-TI ASL-Sequenz, jedoch wurden nur sehr kleine Patientenkollektive eingeschlossen (*siehe Supplement 1 der Publikation 5*). In dieser Dissertation konnte zum ersten Mal in einem größeren Kollektiv gezeigt werden, dass eine multi-TI ASL-Sequenz für PatientInnen mit chronischen Gefäßpathologien eine klinisch relevante Übereinstimmung auch mit dem klinischen Standard PWI aufweist. Weiterhin wurde erstmalig dargelegt, dass eine Suszeptibilitätskorrektur die Qualität und diagnostische Genauigkeit gegenüber PWI noch weiter

steigern kann. Dies ist sehr vielversprechend für einen Transfer der ASL-Technik in die klinische Praxis und die Ergebnisse werden dazu beitragen, in zukünftigen internationalen Leitlinien<sup>20</sup> konkrete Empfehlungen für ASL-Techniken und Parameter auch im Rahmen chronischer zerebrovaskulärer Pathologien aussprechen zu können.

In Publikation 4 konnte gezeigt werden, dass sich die single-TI PICORE Produktsequenz nicht für dieses Patientenkollektiv eignet. Sie zeigte sich stark anfällig für Bewegungsartefakte, was die Bildqualität erheblich verringerte und zu nicht-interpretierbaren Daten in 40% der Fälle führte. Weiterhin waren alle Hypoperfusionen in den ASL-CBF-maps von ATDA überlagert. Diese treten auf, wenn die TI kleiner als die ATT gewählt wird, sodass sich das markierte Blut noch in den makrovaskulären Strukturen vor dem Kapillarsystem befindet (*siehe Figure 5 der Publikation 4*). Daraus resultieren punktförmige Hyperintensitäten in Bereichen ausgeprägter Hypoperfusion. Obgleich diese Delay-Artefakte eine moderate bis hohe Sensitivität in der Prädiktion der PWI-Hypoperfusion und PWI-TTP-Verzögerung zeigten, schränken sie die klinische Nutzbarkeit dieser ASL-Sequenz enorm ein. In einer klinischen Situation wäre es schwer abzuschätzen, hinter welchen Hyperintensitäten sich Hyperperfusionen verbergen und hinter welchen Normo- oder Hypoperfusionen.

Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen die Verwendung von multi-TI ASL-Sequenzen für PatientInnen mit chronischen Gefäßpathologien und befürworten die Durchführung von entsprechenden Validierungsstudien<sup>20</sup>. Deren größter Vorteil besteht darin, in einer klinisch akzeptablen Zeitdauer mehrere TI zu vermessen, um das Problem einer ungünstig gewählten Einflusszeit zu umgehen. Mittels Postprozessierung wird ähnlich dem PWI eine Signal-Zeit-Kurve errechnet, welche Informationen über verlängerte Blutankunftszeiten bietet (ASL-BAT) und CBF-maps entsprechend korrigiert<sup>25</sup>. Tatsächlich traten für die multi-TI 3D-GRASE ASL-Sequenz ATDA nur noch in einem kleinen Teil der PatientInnen auf (Publikation 5). Die maximale TI kann allerdings nicht beliebig lang gewählt werden, da die Magnetisierung des Blutes mit der longitudinalen Relaxationszeit von 1650ms bei 3T zerfällt und das SNR begrenzt. Stark verlängerte Blutankunftszeiten führen deswegen auch weiterhin zu dem Auftreten von Delay-Artefakten. Hier liefert die BAT-map allerdings eine zusätzliche hämodynamische Information und kann in der klinischen Situation erleichtern, Hyperperfusionen von Hypoperfusionen abzugrenzen. Dafür spricht auch, dass das Auftreten der Artefakte mit einer exzellenten Genauigkeit eine PWI-CBF Hypoperfusion voraussagte und einen Zusammenhang beider Kenngrößen vermuten lässt. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um diese Assoziation zu untersuchen. Ein weiterer großer Vorteil der multi-TI Sequenz besteht in der Verwendung eines schnellen 3D whole-brain Auslesemoduls, welches im Unterschied zur

schichtweisen Bildakquise eine wesentlich geringere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte aufweist. Im Gegensatz zur ungenügenden Bildqualität der single-TI Sequenz, zeigte multi-TI ASL eine hohe Qualität der ASL-maps für alle PatientInnen. Daher konnten hier auch alle 43 PatientInnen in die Auswertung einfließen und die Aussagekraft der Studie weiter erhöhen.

Die multi-TI 3D-GRASE ASL-Sequenz zeigte visuell eine moderate bis gute Übereinstimmung mit dem PWI. Quantitativ fanden sich im Gegensatz zur single-TI PICORE ASL-Sequenz moderat signifikante Korrelationen in der ROI- und VOI-basierten Analyse. Es lässt sich demnach resümieren, dass die erwähnten Vorteile der multi-TI Technik diese tatsächlich geeigneter für den Einsatz in einem Patientenkollektiv mit Stenosen und Verschlüssen hirnversorgender Arterien machen. Im Rahmen der Studie kam es in 90% der Fälle zum Auftreten eines Suszeptibilitätsartefaktes, welches sich abhängig von der Phasenkodierrichtung  $R \gg L$  als rechtsfrontal darstellte. Dieses wurde als Hypoperfusion im ACA-Gebiet fehlgedeutet und schränkte die klinische Anwendbarkeit dieser ASL-Sequenz stark ein. In Publikation 6 wurde daher visuell und quantitativ nachgewiesen, dass TOPUP diese Verzerrungen erfolgreich korrigieren konnte. Einerseits verbesserte sich die Bildqualität der ASL-CBF-maps, andererseits nahm in der visuellen Auswertung die diagnostische Genauigkeit gegenüber PWI deutlich zu. Da auch quantitativ die Korrelationskoeffizienten in allen drei Perfusionsterritorien anstiegen, kann eine generelle Implementierung dieser Korrektur in ASL-Auswertungsroutinen empfohlen werden.

Einschränkungen der Studien der Publikationen 4-6 bestehen erstens darin, dass das Auftreten von hämodynamischen Veränderungen während der verschiedenen Perfusionsmessungen nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings folgte das PWI unmittelbar der ASL-Messung und der klinische Status (NIHSS) der PatientInnen verhielt sich unverändert. Zweitens weisen die PWI- und ASL-Technik methodologische und technische Unterschiede auf. PWI verwendet ein exogenes Kontrastmittel, welches bei intakter Blut-Hirn-Schranke intravaskulär verbleibt. Die zeitliche Auflösung ist bedingt durch die Repetitionszeit von 1390ms recht gering. ASL hingegen verwendet ein frei diffusionsfähiges endogenes Kontrastmittel und weist eine kürzere zeitliche Auflösung von nur 200ms auf. Häufig werden in der Literatur verschiedene Bildgebungsmodalitäten miteinander verglichen, indem Korrelationen bestimmt werden. Jedoch sollte bedacht werden, dass die technischen Unterschiede der Modalitäten dem Maximalwert des Korrelationskoeffizienten eine gewisse obere Grenze setzen. Wie in Publikation 6 gezeigt, eignet sich ein solches Vorgehen aber um Optimierungen der einzelnen Sequenzen nachzuweisen, da sich die Korrelationskoeffizienten maximieren, wenn individuelle Fehlerquellen der einzelnen Bildgebungsmodalitäten ausgeschaltet werden. Drittens wurden zahlreiche Methoden

vorgeschlagen, um Suszeptibilitätsartefakte zu korrigieren. In dieser Arbeit fand nur das FSL-implementierte TOPUP Anwendung, da dies die Möglichkeit bot, mehrere Module der ASL-Postprozessierung miteinander zu verbinden. Viertens wurde zur Validierung PWI als klinischer Standard genutzt. Jedoch handelt es sich hierbei um keinen Goldstandard der Perfusionsmessung, da gewisse methodologische Schwierigkeiten bestehen, wie eine Überbetonung großer vaskulärer Strukturen und die durch die T2\*-Wichtung bedingten Signalausfälle. Zuletzt muss Erwähnung finden, dass es eine Vielzahl an Implementierungen unterschiedlichster ASL-Techniken für die wissenschaftliche Forschung gibt<sup>20</sup>. In dieser Arbeit wurden im Hinblick auf die klinische Relevanz jedoch ausschließlich zwei auf dem Markt erhältliche Produktsequenzen untersucht, sodass die Ergebnisse auch nur für diese Sequenzen gültig sind. Effizientere Module des labeling (PCASL, CASL, velocity selective) oder des Auslesens könnten theoretisch zu noch besseren Resultaten führen und müssen in eigenen Studien erforscht werden.

## VI. Literaturverzeichnis

- [1] P. L. Kolominsky-Rabas, P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski, K. J. Krobot, and for the CompetenceNet Stroke, “Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project,” *Stroke*, vol. 37, no. 5, pp. 1179–1183, 2006.
- [2] G. Thomalla, J. B. Fiebach, L. Østergaard, S. Pedraza, V. Thijs, N. Nighoghossian, P. Roy, K. W. Muir, M. Ebinger, B. Cheng, I. Galinovic, T.-H. Cho, J. Puig, F. Boutitie, C. Z. Simonsen, M. Endres, J. Fiehler, C. Gerloff, and WAKE-UP investigators, “A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP),” *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.*, vol. 9, no. 6, pp. 829–836, 2014.
- [3] G. Thomalla, B. Cheng, M. Ebinger, Q. Hao, T. Tourdias, O. Wu, J. S. Kim, L. Breuer, O. C. Singer, S. Warach, S. Christensen, A. Treszl, N. D. Forkert, I. Galinovic, M. Rosenkranz, T. Engelhorn, M. Köhrmann, M. Endres, D.-W. Kang, V. Dousset, A. G. Sorensen, D. S. Liebeskind, J. B. Fiebach, J. Fiehler, and C. Gerloff, “DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study,” *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 11, pp. 978–986, 2011.
- [4] I. Galinovic, J. Puig, L. Neeb, J. Guibernau, A. Kemmling, S. Siemonsen, S. Pedraza, B. Cheng, G. Thomalla, J. Fiehler, and J. B. Fiebach, “Visual and region of interest-based inter-rater agreement in the assessment of the diffusion-weighted imaging- fluid-attenuated inversion recovery mismatch,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 45, no. 4, pp. 1170–1172, 2014.
- [5] A. Ziegler, M. Ebinger, J. B. Fiebach, H. J. Audebert, and S. Leistner, “Judgment of FLAIR signal change in DWI-FLAIR mismatch determination is a challenge to clinicians,” *J. Neurol.*, vol. 259, no. 5, pp. 971–973, 2011.
- [6] A. Khademi, A. Venetsanopoulos, and A. R. Moody, “Robust white matter lesion segmentation in FLAIR MRI,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 3, pp. 860–871, 2012.
- [7] M. Lansberg, J. Lee, S. Christensen, M. Straka, D. A. De Silva, M. Mlynash, B. C. Campbell, R. Bammer, J.-M. Olivot, P. Desmond, S. M. Davis, G. A. Donnan, and G. W. Albers, “Utility of Automated MRI Analysis Software (RAPID) to Select Patients for Reperfusion

- Therapy: A Pooled Analysis of the EPITHET and DEFUSE Studies,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 6, pp. 1608–1614, 2011.
- [8] S. Emeriau, A. Benaïssa, O. Toubas, F. Pombourcq, and L. Pierot, “Can MRI quantification help evaluate stroke age?,” *J. Neuroradiol.*, vol. 43, no. 2, pp. 155–162, 2016.
- [9] A. F. Geraldo, L.-P. Berner, J. Haesebaert, A. Chabrol, T.-H. Cho, L. Derex, M. Hermier, G. Louis-Tisserand, L. Chamard, I. K. Mikkelsen, L. Ribe, L. Østergaard, N. Hjort, S. Pedraza, G. Thomalla, J.-C. Baron, N. Nighoghossian, and Y. Berthèzene, “Does b1000–b0 Mismatch Challenge Diffusion-Weighted Imaging–Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Stroke?,” *Stroke*, vol. 47, no. 3, pp. 877–881, 2016.
- [10] B. Cheng, M. Brinkmann, N. D. Forkert, A. Treszl, M. Ebinger, M. Köhrmann, O. Wu, D.-W. Kang, D. S. Liebeskind, T. Tourdias, O. C. Singer, S. Christensen, M. Luby, S. Warach, J. Fiehler, J. B. Fiebich, C. Gerloff, and G. Thomalla, “Quantitative measurements of relative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal intensities in acute stroke for the prediction of time from symptom onset,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 33, no. 1, pp. 76–84, 2013.
- [11] M. Petkova, S. Rodrigo, C. Lamy, G. Oppenheim, E. Touzé, J.-L. Mas, J.-F. Méder, and C. Oppenheim, “MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time,” *Radiology*, vol. 257, no. 3, pp. 782–792, 2010.
- [12] J. Sobesky, “Refining the mismatch concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 32, no. 7, pp. 1416–1425, 2012.
- [13] A. P. Fan, H. Jahanian, S. J. Holdsworth, and G. Zaharchuk, “Comparison of cerebral blood flow measurement with [15O]-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging: A systematic review,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 36, no. 5, pp. 842–861, 2016.
- [14] L. Østergaard, “Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, no. 6, pp. 710–717, 2005.
- [15] O. Wu, L. Østergaard, R. M. Weisskoff, T. Benner, B. R. Rosen, and A. G. Sorensen, “Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 50, no. 1, pp. 164–174, 2003.
- [16] J. G. Penfield and R. F. Reilly, “What nephrologists need to know about gadolinium,” *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, vol. 3, no. 12, pp. 654–668, 2007.
- [17] R. J. McDonald, J. S. McDonald, D. F. Kallmes, M. E. Jentoft, D. L. Murray, K. R. Thielen, E. E. Williamson, and L. J. Eckel, “Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging,” *Radiology*, vol. 275, no. 3, pp. 772–782, 2015.
- [18] J. A. Detre, J. S. Leigh, D. S. Williams, and A. P. Koretsky, “Perfusion imaging,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 23, no. 1, pp. 37–45, 1992.
- [19] J. A. Detre, H. Rao, D. J. J. Wang, Y. F. Chen, and Z. Wang, “Applications of arterial spin labeled MRI in the brain,” *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 35, no. 5, pp. 1026–1037, 2012.
- [20] D. C. Alsop, J. A. Detre, X. Golay, M. Günther, J. Hendrikse, L. Hernandez-Garcia, H. Lu, B. J. Macintosh, L. M. Parkes, M. Smits, M. J. P. van Osch, D. J. J. Wang, E. C. Wong, and G. Zaharchuk, “Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia,” *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 73, no. 1, pp. 102–116, 2015.
- [21] R. P. Bokkers, J. P. Bremmer, B. N. van Berckel, A. A. Lammertsma, J. Hendrikse, J. P. Pluim, L. J. Kappelle, R. Boellaard, and C. J. Klijn, “Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times: a correlative study with H215O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion,” *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 30, no. 1, pp. 222–229, 2010.



- [22] H. Kamano, T. Yoshiura, A. Hiwatashi, K. Abe, O. Togao, K. Yamashita, and H. Honda, "Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with (15)O-PET," *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987, vol. 54, no. 1, pp. 99–106, 2013.
- [23] Y. Uchihashi, K. Hosoda, I. Zimine, A. Fujita, M. Fujii, K. Sugimura, and E. Kohmura, "Clinical Application of Arterial Spin-Labeling MR Imaging in Patients with Carotid Stenosis: Quantitative Comparative Study with Single-Photon Emission CT," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 32, no. 8, pp. 1545–1551, 2011.
- [24] M. Günther, K. Oshio, and D. A. Feinberg, "Single-shot 3D imaging techniques improve arterial spin labeling perfusion measurements," *Magn. Reson. Med.*, vol. 54, no. 2, pp. 491–498, 2005.
- [25] B. J. MacIntosh, N. Filippini, M. A. Chappell, M. W. Woolrich, C. E. Mackay, and P. Jezzard, "Assessment of arterial arrival times derived from multiple inversion time pulsed arterial spin labeling MRI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 3, pp. 641–647, 2010.
- [26] S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, and P. M. Matthews, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *NeuroImage*, vol. 23 Suppl 1, pp. S208–219, 2004.
- [27] J. L. R. Andersson, S. Skare, and J. Ashburner, "How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging," *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.
- [28] M. D. Ruopp, N. J. Perkins, B. W. Whitcomb, and E. F. Schisterman, "Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection," *Biom. J. Biom. Z.*, vol. 50, no. 3, pp. 419–430, 2008.
- [29] E. R. DeLong, D. M. DeLong, and D. L. Clarke-Pearson, "Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach," *Biometrics*, vol. 44, no. 3, pp. 837–845, 1988.
- [30] A. Wouters, P. Dupont, E. B. Ringelstein, B. Norrving, A. Chamorro, M. Grond, R. Laage, A. Schneider, G. Wilms, G. Thomalla, R. Lemmens, and V. N. Thijs, "Association between the perfusion/diffusion and diffusion/FLAIR mismatch: data from the AXIS2 trial," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 35, no. 10, pp. 1681–1686, 2015.
- [31] M. Takasawa, P. S. Jones, J. V. Guadagno, S. Christensen, T. D. Fryer, S. Harding, J. H. Gillard, G. B. Williams, F. I. Aigbirhio, E. A. Warburton, L. Østergaard, and J.-C. Baron, "How Reliable Is Perfusion MR in Acute Stroke? Validation and Determination of the Penumbra Threshold Against Quantitative PET," *Stroke*, vol. 39, no. 3, pp. 870–877, 2008.
- [32] L.-A. Schaafs, D. Porter, H. J. Audebert, J. B. Fiebach, and K. Villringer, "Optimising MR perfusion imaging: comparison of different software-based approaches in acute ischaemic stroke," *Eur. Radiol.*, pp. 1–9, 2016.
- [33] N. A. Telischak, J. A. Detre, and G. Zaharchuk, "Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 41, no. 5, pp. 1165–1180, 2015.

## **B. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Steve Zacharias Martin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Neuerungen der MRT Diagnostik bei akuten und chronischen zerebrovaskulären Erkrankungen**“ 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.

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

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

---

Datum

---

Unterschrift

### **C. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Steve Zacharias Martin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### ***Publikation 1***

V. I. Madai, I. Galinovic, U. Grittner, O. Zaro-Weber, A. Schneider, **S. Z. Martin**, F. C. v. Samson-Himmelstjerna, K. L. Stengl, M. A. Mutke, W. Moeller-Hartmann, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “DWI Intensity Values Predict FLAIR Lesions in Acute Ischemic Stroke,” PLoS ONE, vol. 9, no. 3, 2014. **Koautorenschaft**. Impact Factor 2014: 3,23

*Beitrag im Einzelnen: Der Koautor SZM hatte einen Anteil am Patientenscreening der Datenbanken und führte einen Teil der Datenanalyse durch. Weiterhin arbeitete er bei der Dateninterpretation mit und half bei der Erstellung und Korrektur des Manuskripts.*

#### ***Publikation 2***

V. I. Madai, C. N. Wood, I. Galinovic, U. Grittner, S. K. Piper, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, O. Zaro-Weber, W. Moeller-Hartmann, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W.-D. Heiss, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “Clinical-Radiological Parameters Improve the Prediction of the Thrombolysis Time Window by Both MRI Signal Intensities and DWI-FLAIR Mismatch,” Cerebrovasc. Dis. Basel Switz., vol. 42, no. 1–2, pp. 57–65, 2016. **Koautorenschaft**. Impact Factor 2014: 3,75

*Beitrag im Einzelnen: Der Koautor SZM hatte einen Anteil am Patientenscreening der Datenbanken und führte einen Teil der Datenanalyse durch. Weiterhin arbeitete er bei der Dateninterpretation mit und half bei der Korrektur des Manuskripts.*

#### ***Publikation 3***

O. Zaro-Weber, M. Livne, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W. Moeller-Hartmann, A. Schuster, P. Brunecker, W.-D. Heiss, J. Sobesky, and V. I. Madai, “Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbra Flow in Acute,” Stroke, vol. 46, no. 10, p. 2795-2799, 2015. **Koautorenschaft**. Impact Factor 2014: 5,72

*Beitrag im Einzelnen: Der Koautor SZM hatte einen Anteil am Patientenscreening der Datenbanken und führte einen entscheidenden Teil der Datenanalyse durch. Weiterhin arbeitete er bei der Dateninterpretation mit und half bei der Erstellung und Korrektur des Manuskripts.*

#### **Publikation 4**

M. A. Mutke, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, O. Zaro Weber, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, K. L. Stengl, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “Clinical evaluation of an arterial-spin-labeling product sequence in steno-occlusive disease of the brain,” PloS One, vol. 9, no. 2, p. e87143, 2014. **Koautorenschaft.** Impact Faktor 2014: 3,23

*Beitrag im Einzelnen: Der Koautor SZM hatte einen Anteil am Screening der Patienten und den Einschluss in die Studie. Er führte einen Teil der MRT-Messungen unter ärztlicher Supervision (VIM) aus und arbeitete gemeinsam mit VIM, JS und MM an der qualitativen Analyse mit. Weiterhin war er an der Datenauswertung und Dateninterpretation beteiligt und half bei der Erstellung und Korrektur des Manuskripts.*

#### **Publikation 5**

**S. Z. Martin**, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, M. A. Mutke, M. Bauer, C. X. Herzig, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla,” J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 35, no. 3, pp. 392–401, 2015. **Hauptautorenschaft.** Impact Faktor 2014: 5,41

*Beitrag im Einzelnen: Der Erstautor SZM führte selbstständig das Screening der Patienten und den Einschluss in die Studie unter ärztlicher Supervision (VIM) durch. Er führte selbstständig alle MRT-Messungen unter ärztlicher Supervision (VIM) aus und verantwortete den entscheidenden Teil der Postprozessierung (gemeinsam mit FvH und MG). Gemeinsam mit VIM und JS führte er die qualitative Analyse durch und führte selbstständig die gesamte quantitative Datenanalyse und statistische Auswertung durch. Er hatte einen entscheidenden Anteil an der Dateninterpretation und verfasste gemeinsam mit VIM das Manuskript. Die Konzeption der Studie unterlag JS, MM, SZM und VIM. An der Bearbeitung der Revision waren alle Autoren beteiligt, der entscheidende Anteil lag bei SZM und VIM. SZM organisierte die Einreichung des Manuskripts.*

### ***Publikation 6***

V. I. Madai, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, C. X. Herzig, M. A. Mutke, C. N. Wood, T. Thamm, S. Zweynert, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, "Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease," J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging, 2016. **Hauptautorenschaft.** Impact Factor 2014: 1,73

*Beitrag im Einzelnen: Der Erstautor SZM hatte einen entscheidenden Anteil am Screening der Patienten und den Einschluss in die Studie (unter Beteiligung von CXH). Er führte den Großteil der MRT-Messungen unter ärztlicher Supervision (VIM) aus und verantwortete den entscheidenden Teil der Postprozessierung (gemeinsam mit FvH). Gemeinsam mit VIM und JS führte er die qualitative Analyse durch und erarbeitete selbständig die gesamte quantitative Datenanalyse und statistische Auswertung. Er hatte einen entscheidenden Anteil an der Dateninterpretation und verfasste gemeinsam mit VIM das Manuskript. Die Konzeption der Studie unterlag JS, SZM und VIM. An der Bearbeitung der Revision waren alle Autoren beteiligt, der entscheidende Anteil lag bei SZM und VIM. SZM organisierte die Einreichung des Manuskripts.*

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **D. Druckexemplare**

### **Publikation 1**

V. I. Madai, I. Galinovic, U. Grittner, O. Zaro-Weber, A. Schneider, **S. Z. Martin**, F. C. v. Samson-Himmelstjerna, K. L. Stengl, M. A. Mutke, W. Moeller-Hartmann, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “DWI Intensity Values Predict FLAIR Lesions in Acute Ischemic Stroke,” PLoS ONE, vol. 9, no. 3, 2014.

URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092295>





















## **Publikation 2**

V. I. Madai, C. N. Wood, I. Galinovic, U. Grittner, S. K. Piper, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, O. Zaro-Weber, W. Moeller-Hartmann, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W.-D. Heiss, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “Clinical-Radiological Parameters Improve the Prediction of the Thrombolysis Time Window by Both MRI Signal Intensities and DWI-FLAIR Mismatch,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 42, no. 1–2, pp. 57–65, 2016.

URL: <http://dx.doi.org/10.1159/000444887>























### **Publikation 3**

O. Zaro-Weber, M. Livne, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W. Moeller-Hartmann, A. Schuster, P. Brunecker, W.-D. Heiss, J. Sobesky, and V. I. Madai, "Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbra Flow in Acute," *Stroke*, vol. 46, no. 10, p. 2795-2799, 2015.

URL: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010246>















#### **Publikation 4**

M. A. Mutke, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, O. Zaro Weber, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, K. L. Stengl, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “Clinical evaluation of an arterial-spin-labeling product sequence in steno-occlusive disease of the brain,” PloS One, vol. 9, no. 2, p. e87143, 2014.

URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087143>





















## **Publikation 5**

**S. Z. Martin**, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, M. A. Mutke, M. Bauer, C. X. Herzig, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla,” *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 35, no. 3, pp. 392–401, 2015.

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2014.200>































## **Publikation 6**

V. I. Madai, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, C. X. Herzig, M. A. Mutke, C. N. Wood, T. Thamm, S. Zweynert, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, "Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease," J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging, 2016.

URL: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12331>





















## **E. Lebenslauf**

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



## F. Publikationsliste

### I. Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften (Peer-Review)

#### a. Erstautorenschaften

- (1) **S. Z. Martin**, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, M. A. Mutke, M. Bauer, C. X. Herzig, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla,” *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 35, no. 3, pp. 392–401, Mar. 2015. **Impact Factor 2014: 5,41**
- (2) V. I. Madai, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, C. X. Herzig, M. A. Mutke, C. N. Wood, T. Thamm, S. Zweynert, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease,” *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, Jan. 2016. **Impact Factor 2014: 1,73**

#### b. Koautorenschaften

- (1) O. Zaro-Weber, M. Livne, **S. Z. Martin**, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W. Moeller-Hartmann, A. Schuster, P. Brunecker, W.-D. Heiss, J. Sobesky, and V. I. Madai, “Comparison of the 2 Most Popular Deconvolution Techniques for the Detection of Penumbral Flow in Acute,” *Stroke*, vol. 46, no. 10, p. 2795-2799, Oct. 2015. **Impact Factor 2014: 5,72**
- (2) V. I. Madai, I. Galinovic, U. Grittner, O. Zaro-Weber, A. Schneider, **S. Z. Martin**, F. C. v. Samson-Himmelstjerna, K. L. Stengl, M. A. Mutke, W. Moeller-Hartmann, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “DWI Intensity Values Predict FLAIR Lesions in Acute Ischemic Stroke,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, Mar. 2014. **Impact Factor 2014: 3,23**
- (3) M. A. Mutke, V. I. Madai, F. C. von Samson-Himmelstjerna, O. Zaro Weber, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, K. L. Stengl, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky, “Clinical evaluation of an arterial-spin-labeling product sequence in steno-occlusive disease of the brain,” *PloS One*, vol. 9, no. 2, p. e87143, 2014. **Impact Factor 2014: 3,23**

- (4) V. I. Madai, C. N. Wood, I. Galinovic, U. Grittner, S. K. Piper, G. S. Revankar, **S. Z. Martin**, O. Zaro-Weber, W. Moeller-Hartmann, F. C. von Samson-Himmelstjerna, W.-D. Heiss, M. Ebinger, J. B. Fiebach, and J. Sobesky, “Clinical-Radiological Parameters Improve the Prediction of the Thrombolysis Time Window by Both MRI Signal Intensities and DWI-FLAIR Mismatch,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 42, no. 1–2, pp. 57–65, Mar. 2016. **Impact Factor 2014: 3,75**

## II. Vorträge und Poster (wissenschaftliche Kongresse)

- (1) **Martin, S.Z.**, Samson, F., Madai, V.I. et al. (2013). Arterial spin labeling for hypoperfusion assessment in steno-occlusive disease: benefit of new approaches using transit delay adjustment. In *CEREBROVASCULAR DISEASES* (Vol. 35, pp. 231-232). **E-Poster** Präsentation der European Stroke Conference ESC in London
- (2) **Martin, S.Z.**, Samson, F., Madai, V.I. et al. (2013) Kontrastmittelfreie Perfusionsmessung mittels MRT: Evaluation bei Patienten mit Hirngefäßstenosen. **Posterpräsentation** mit **Posterpreis** auf dem 86. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN in Dresden
- (3) **Martin, S.Z.** (2013) Kontrastmittelfreie Darstellung der Hirnperfusion bei Gefäßstenosen. **Freier Vortrag** auf der Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin ANIM mit Joint Meeting mit der US-amerikanischen Neurocritical Care Society (NCS) in Mannheim
- (4) Madai, V.I., **Martin S.Z.**, Zaro-Weber, O. et al. (2014). DWI intensity values for the prediction of time from stroke onset in acute stroke. **Conference Paper** in *JOURNAL OF NEUROLOGY* (Vol. 261, pp. S33-S33), Joint Congress of European Neurology; 05/2014
- (5) Sobesky, J., **Martin, S.Z.**, Mutke, M., et al. (2014). Non invasive measurement of brain perfusion in steno-occlusive diseases using arterial spin labeling: clinical evaluation. In *CEREBROVASCULAR DISEASES* (Vol. 37, suppl. 1: 1-2). **Posterpräsentation** der European Stroke Conference ESC in Nizza
- (6) Weber, O.Z., Livne, M., **Martin, S.Z.** et al. (2015). Is perfusion-weighted imaging penumbral flow detection dependent on the deconvolution method? A validation with 15O-water positron emission tomography. **Conference Paper** in *INTERNATIONAL JOURNAL OF STROKE* (Vol. 10, pp. 326-326).

- (7) Madai V.I., Wood, C.N., Galinovic, I., **Martin, S.Z.**, et al. (2014). DWI relative signal intensity at 1.5 and 3 Tesla allows the allocation of patients with acute stroke to the thrombolysis time window. **Posterpräsentation** auf dem 87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie DGN in München
- (8) Samson, F., Madai, V.I., Mutke M.A., Huxol, T., **Martin S.Z.** et al. (2013). Can ASL signal fluctuations provide additional information in patients with hemodynamic impairment? **Conference Paper**, 30. annual meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Toulouse; 10/2013
- (9) Madai, V.I., Wood, C.N., Galinovic, I., Grittner, U., Revankar, G.S., **Martin, S.Z.** et al. (2015). Clinical confounders modify performance of imaging biomarkers of lesion age in acute stroke. **Conference Paper** in INTERNATIONAL JOURNAL OF STROKE (Vol. 10, pp. 62-62).

## **G. Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jan Sobesky, der mich stets förderte und unterstützte. Die gemeinsame Zusammenarbeit der letzten Jahre war unglaublich produktiv und fruchtvoll und ich konnte viel Neues erlernen. Sein Vertrauen, gepaart mit einer großartigen und kompetenten Betreuung, machte diese Dissertation erst möglich und ich hoffe auch zukünftig auf eine enge Verbundenheit.

Nicht weniger dankbar bin ich Herrn Dr. Vince Madai, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und die wissenschaftliche Arbeit zu einer wahren Freude machte.

Großer Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe „MIMAS“: Michelle Livne, Sarah Zweynert, Miriam Bauer, Matthias Mutke, Federico von Samson-Himmelstjerna, Cornelius Herzig und Thoralf Thamm. Ich werde stets dankbar und glücklich auf die letzten drei Jahre zurückschauen.

Weiterhin geht mein großer Dank an das gesamte Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) und dem BCAN, wobei vor allem Dr. Stefan Hetzer, Yvonne Kamm und Andrea Hassenpflug Erwähnung finden sollen. Im Besonderen dankbar bin ich auch unserem Kooperationspartner Prof. Dr. Matthias Günther für die fruchtbare und tolle Zusammenarbeit. Zudem möchte ich auch der gesamten Klinik für Neurologie und dem Chefarzt Herrn Prof. Dr. Endres danken.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner gesamten Familie und Freunden, von denen ich Michael Gläsner, Felicitas Strehlow, Lisa Grohmann und Andreas und Kerstin Martin hervorheben möchte.

Über meine große Dankbarkeit hinausgehend widme ich diese Arbeit jedoch den vielen Patientinnen und Patienten, welche an den jeweiligen Studien teilgenommen haben. Ohne deren Engagement und Selbstlosigkeit wäre klinische Forschung nicht möglich und medizinischer Fortschritt undenkbar.



## Appendix

### Abkürzungen

|                 |  |                   |   |
|-----------------|--|-------------------|---|
| <b>ACC</b>      | Arteria carotis communis                                     |                   |   |
| <b>ACI</b>      | Arteria carotis interna                                      | <b>DWI</b>        | diffusion-weighted-imaging                                |
| <b>ACM</b>      | Arteria cerebri media  | <b>DSC</b>        | dynamic-susceptibility-weighted-contrast-enhanced-imaging |
| <b>ACA</b>      | Arteria cerebri anterior                                     |                   |   |
| <b>ACP</b>      | Arteria cerebri posterior                                    |                   |   |
| <b>ATT</b>      | Arterial Transit Time  |                   |   |
| <b>ADC</b>      | Wasserdiffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient) | <b>EPI</b>        | echo-planar-imaging                                       |
| <b>ASL</b>      | Arterial Spin Labeling                                       | <b>FDA</b>        | Federal Drug Administration                               |
| <b>ATDA</b>     | Arterial Transit Delay Artefakt                              | <b>FLAIR</b>      | fluid-attenuated-inversion-recovery                       |
| <b>AUC</b>      | Fläche unter der Kurve (area under the curve)                | <b>FSL</b>        | FMRIB Software Library                                    |
| <b>AIF</b>      | Arterial Input Function                                      | <b>GRASE</b>      | gradient-and-spin-echo                                    |
|                 |  | <b>GRE</b>        | gradient-echo   |
| <b>BAT</b>      | Bolus-Arrival-Time   | <b>L&gt;&gt;R</b> | Phasenkodierrichtung links nach rechts                    |
| <b>bsVD</b>     | block-circulant singular value decomposition                 |                   |   |
| <b>BA-plots</b> | Bland-Altman Diagramme                                       | <b>MRT</b>        | Magnetresonanztomographie                                 |
| <b>CT</b>       | Computer Tomographie   | <b>MR</b>         | Magnetresonanz  |
| <b>CBF</b>      | zerebraler Blutfluss (cerebral-blood-flow)                   | <b>mRS</b>        | modified Rankin Scale                                     |
| <b>CBV</b>      | zerebrales Blutvolumen (cerebral-blood-volume)               | <b>MTT</b>        | mittlere-Transitzeit (mean-transit-time)                  |
| <b>CASL</b>     | continuous arterial spin labeling                            | <b>MPRAGE</b>     | magnetization-prepared-rapid-gradient-echo                |
| <b>Charité</b>  | Charité Universitätsmedizin Berlin                           | <b>mean</b>       | Mittelwert (im Rahmen der rSI-MR-Biomarker)               |
|                 |  | <b>MPI-Köln</b>   | Universität / Max Planck Institut Köln                    |

|              |  |            |   |
|--------------|--|------------|---|
|              |  | Spez.      | Spezifitäten  |
| NIHSS        | National Institute of Health<br>Stroke Scale               | <b>TI</b>  | Inversionszeit<br>(inversion-time)  |
| PET          | Positron-Emissions-<br>Tomographie                         | T          | Tesla   |
| PASL         | pulsed arterial spin labeling                              | TTP        | die Zeit bis zum Maximum<br>der Signalintensitäts-Zeit-<br>Kurve (time-to-peak) |
| PCASL        | pseudocontinuous arterial<br>spin labeling                 | Tmax       | Zeit-zum-Maximum<br>(time-to-maximum)   |
| PWI          | perfusion-weighted-imaging                                 |            |   |
| PatientInnen | Patientinnen und Patienten                                 |            |   |
|              |  | <b>VOI</b> | Volume-of-interest  |
| <b>ROI</b>   | Region-of-interest   |            |   |
| rSI          | relative Signalintensität                                  |            |   |
| rSI-DWI      | relative Signalintensität der<br>DWI-Hyperintensität       |            |   |
| rSI-ADC      | relative Signalintensität der<br>ADC-Hyperintensität       |            |   |
| rSI-FLAIR    | relative Signalintensität der<br>FLAIR-Hyperintensität     |            |   |
| ROC-Kurven   | Receiver-Operating-<br>Characteristic Kurven               |            |   |
| r            | Spearman`s rho   |            |   |
| R>>L         | Phasenkodierrichtung rechts<br>nach links                  |            |   |
| <b>SNR</b>   | Signal-Rausch-Verhältnis<br>(signal-noise-ratio)           |            |   |
| ssVD         | standard single value<br>decomposition                     |            |   |
| std          | Standardabweichung (im<br>Rahmen der rSI-MR-<br>Biomarker) |            |   |
| Sens.        | Sensitivitäten   |            |   |

## **Geräte, Chemikalien und Software**

### **Geräte**

3Tesla Ganzkörperscanner Magnetom Tim Trio von Siemens (München, Deutschland)

1,5Tesla Ganzkörperscanner Gyroscan Intera Master von Philips (Amsterdam, Niederlande)

ECAT EXACT HR Scanner von Siemens (München, Deutschland)

### **Chemikalien**

Gadovist® (Gadobutrol, 1M, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland)

### **Software**

MATLAB 7.10.0.499 R2010a (MathWorks, Natick, MA, USA)

MedCalc 12.7.5.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien)

MeVisLab (Mevis Medical solutions, Bremen, Deutschland)

MRICron (Neuropsychology Lab, Columbia SC, USA,

<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/>)

Medical Image Processing, Analysis and Visualization (MIPAV, National Institutes of Health, Bethesda, USA)

Perfusion Mismatch Analyzer PMA (ASIST Japan, Japan)

PGUI Perfusion Analysis Software (MINDLab, Aarhus, Dänemark)

SPM 8 (FIL Methods Group, London, UK)

SPSS Statistics 21 (IBM SPSS Statistics, Stanford, USA)

SAS (SAS Institute Inc., Cary, USA)

Sigmaplot 11.0 (Systat Software, San Jose, USA)

VINCI (Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Köln, Deutschland)