

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„MRT bei zerebralen Ischämien – Stellenwert von FLAIR-Gefäßhyperintensitäten und
hochauflösender DWI-Sequenz sowie Risikofaktoranalyse bei Leistungssportlern“**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Hohenhaus

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Einleitung	7
Eigene Arbeiten	9
Auswirkung von FLAIR-Gefäßhyperintensitäten auf Infarktmorphologie, Mismatch und klinischen Schweregrad bei ischämischem Schlaganfall durch ACI- und ACM-Verschluss	9
Validität von negativer hochauflösender DWI-Bildgebung bei transitorisch ischämischer Attacke (TIA).....	12
Häufigkeit kardialer Arrhythmien und stummer Hirninfarkte bei Marathonläufern (Berlin Beat of Running Study)	14
Diskussion	16
Literaturverzeichnis	19
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	25
Eidesstattliche Versicherung	26
Lebenslauf	27
Publikationsliste	28
Danksagung	29
Anhang mit Originalpublikationen.....	30

Zusammenfassung

Die zerebrale MRT-Diagnostik gewinnt in der Akutphase des Schlaganfalls zunehmend an Bedeutung. Die dargestellten Arbeiten fokussieren die Optimierung der Bildgebung akuter zerebraler Ischämien mittels spezifischer MRT-Sequenzen sowie die Detektion des Marathonlaufens als Risikofaktor für zerebrale ischämische Läsionen.

Die Nutzung spezifischer Gefäßzeichen in der MRT-Bildgebung zur Ergänzung therapeutischer und prognostischer Fragestellungen wird zunehmend diskutiert. Wir untersuchten die Auswirkungen von distalen Gefäßhyperintensitäten in der FLAIR-Sequenz (FLAIR *Vascular Hyperintensities*; FVH) auf Infarktgröße und -morphologie, sowie klinische Betroffenheit bei 84 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall auf dem Boden des Verschlusses der A. carotis interna oder A. cerebri media. Dabei zeigten sich die FVH bei 75 (89,3%) der Patienten mit einem Median von 4 [IQR 2-7]. Es imponierten signifikant größere initiale Infarktvolumina und Perfusionsdefizite ($p=0,008$; $p=0,001$) sowie finale Infarktvolumina ($p=0,005$) für Patienten mit mehr als 4 FVH in der initialen Bildgebung im Vergleich zu Patienten mit einer FVH-Anzahl ≤ 4 . Das initiale Perfusions-Diffusions-Mismatch („*tissue-at-risk*“) war erhöht ($p=0,005$). Um das vergrößerte Mismatch in Bezug zum Infarktvolumen zu betrachten, bestimmten wir die „*rescue ratio*“ Q, als Parameter für den Anteil des zusätzlich nekrotisierenden Gewebes am initialen „*tissue-at-risk*“ bis zum finalen Infarktvolumen. Für diesen Quotienten zeigte sich eine positive Korrelation mit der FVH-Anzahl ($r=0,404$; $p=0,016$), was einen positiven Effekt der FVH auf die Infarktevolution als Zeichen der guten Kollateralversorgung darstellen könnte. Eine abschließende Bewertung diesbezüglich ist jedoch aus unseren Daten aufgrund der begrenzten Fallzahl und der fehlenden Evaluation zerebraler Kollateralversorgung mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) als Goldstandard nicht möglich. Korrelierend zu den großen geschädigten Arealen zeigten die Patienten mit vermehrten FVH schwerere klinische Defizite, gemessen am NIHSS-Score bei Aufnahme und bei Entlassung ($p=0,021$; $p=0,093$).

Eine zweite Arbeit zur Untersuchung der Validität der hochauflösenden DWI-Sequenz zur Detektion zerebraler Ischämien bei TIA-Patienten ergab eine falsch-negative Rate von 11,1% (7/64 Patienten). Aufgrund der zunehmenden Ablösung der klinischen TIA-Definition durch die MRT-Diagnostik, kann die Indikation zur Folgebildgebung, um eine sichere differentialdiagnostische Einordnung dieser Patienten zu ermöglichen, durch länger als 24 Stunden nach Symptombeginn persistierende neurologische Defizite (gemessen mittels NIHSS-Score) erleichtert werden (OR 17,5; 95% KI 2,83-108,12; $p=0,002$).

Im Rahmen der prospektiven Berlin Beat of Running Study untersuchten wir 110 Marathonläufer bezüglich des Auftretens kardialer Arrhythmien und möglicher assoziierter zerebraler Läsionen begleitend zum 38. BMW Berlin-Marathon 2011. Die Endergebnisse werden im Verlauf des Jahres 2013 erwartet und geben möglicherweise erstmalig Aufschluss über individuelle Risikoprofile von Marathonläufern für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Abstract

The importance of cerebral magnetic resonance imaging (MRI) in acute stroke has increased during the last years. The presented papers focus on improvement of the diagnostic workup of specific MRI sequences for additional information in acute stroke and on detecting risk factors for cerebral ischemic lesions in marathon runners.

The diagnostic impact of specific vessel signs on MRI for prognostic and therapeutic questions is increasingly discussed. We evaluated the association of distal cortical vessel signs on stroke FLAIR MRI (FLAIR vascular hyperintensities; FVH) with infarct size and morphology and the clinical impairment of 84 patients with symptomatic internal cerebral artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA) occlusion. FVH were detected in 75 (89.3%) patients with a median number of 4 [IQR 2-7]. Patients with FVH>4 had larger initial DWI lesions ($p=0.008$), perfusion deficits ($p=0.001$) and final infarction volumes ($p=0.005$) than patients showing less or equal than 4 FVH on admission. The initial perfusion-diffusion-mismatch (“tissue-at-risk”) was larger ($p=0.005$). We calculated a “rescue ratio” Q, representing the part of the “tissue-at-risk” that becomes necrotic after the initial imaging up to the final infarction volume, to set the size of initial mismatch in relation to the infarct volume. There was a positive correlation between the number of FVH and the “rescue ratio” Q ($r=0.404$; $p=0.016$), possibly showing a protective effect of FVH on the infarct evolution, may be implicating FVH as collateral supply. Because of our small number of patients and without DSA control as gold standard for detection of collateral vessels, we can’t finally prove this hypothesis with our data. Patients with FVH>4 and larger infarction volumes showed similarly higher NIHSS scores on admission and on discharge ($p=0.021$; $p=0.093$) implicating more severe strokes.

In a second work we evaluated the validity of negative high-resolution DWI (hrDWI) in patients with TIA. The classical clinical definition of TIA has recently been challenged because of diffusion-restricted areas in MRI. A follow-up imaging 24 hours after admission showed 11% (7/63 patients) false-negative hrDWI. Indication to follow-up imaging for detection of those infarctions can be guided by persistence of neurologic deficits, measured by NIHSS, longer than 24 hours after onset (OR 17.5; 95% CI 2.83-108.12; $p=0.002$).

Concerning the Berlin Beat of Running study we examined 110 experienced marathon runners to detect cardiac arrhythmias and associated silent brain lesions in context of the 38th BMW Berlin marathon 2011. The final results are expected during 2013. They might give information on

individual risk factors of marathon runners for exercise associated cardio- and cerebrovascular events to protect exposed athletes.

Einleitung

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stellen die zweithäufigste Todesursache weltweit dar [1] und sind aufgrund persistierender neurologischer Defizite einer der häufigsten Gründe für erworbene Behinderung und Reduktion der Lebensqualität in den Industrienationen [2-4]. Bei einer Prävalenz von 700-800/100.000 Einwohner ereignen sich jährlich allein in Deutschland ca. 250.000 Schlaganfälle [5]. Die sozio-ökonomische Bedeutung wird in den nächsten Jahren aufgrund der voraussichtlichen Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit auf Basis des demographischen Wandels [6] und der aufgrund integrativer Versorgung sinkenden Mortalitätsrate weiter zunehmen [4].

Grundsätzlich wird zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden. Die zerebrale Ischämie ist mit ca. 80-90% neben der primären intrazerebralen Blutung (10-20%) die häufigste Entität [7,8]. Die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls wird entsprechend der TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 of Acute Stroke Treatment) [9] eingeteilt, wobei die arterio-arteriell- (30%) und die kardioembolisch-bedingten Ischämien (35%) den größten Anteil einnehmen [10]. Diesbezüglich konnten in den letzten Jahrzehnten verschiedene Risikofaktoren den einzelnen Ätiologien zugeschrieben werden. Zu den wichtigsten (modifizierbaren) Risikofaktoren gehören der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchen und die Dyslipidämie bezüglich der arterio-arteriellen Genese sowie das Vorhofflimmern für die kardioembolische Genese [3].

Sportliche Aktivität muss diesbezüglich in Abhängigkeit von der Intensität differenziert bewertet werden. Moderate Belastung senkt nachweislich das arteriosklerotische Risikoprofil sowie auch das Risiko für einen Schlaganfall unabhängig davon [11]. Extreme körperliche Belastungen hingegen, wie z.B. im Hochleistungssport, können kardiale Funktionsstörungen verursachen und resultierend auch zu zerebralen Folgeerscheinungen führen [12,13]. In der von uns durchgeführten Berlin Beat of Running Study untersuchten wir erstmalig die Auswirkungen des Marathonlaufens auf den Herzrhythmus und mögliche assoziierte zerebrale Läsionen infolge der sportlichen Belastung [14].

Unter dem Gesichtspunkt der eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten bei einem akuten Schlaganfall hat die Diagnostik einen besonderen Stellenwert. Die Thrombolyse in einem Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn stellt momentan die einzig kausale Therapiemöglichkeit einer zerebralen Ischämie dar [15]. Die Durchführung kann systemisch oder in speziellen Fällen lokal erfolgen [16-18], bedarf jedoch zuvor neben der Beachtung

anderer Kontraindikationen des Ausschlusses einer intrakraniellen Blutung [15]. Klinisch ist eine sichere Differenzierung von Ischämie und Blutung nicht möglich.

Die kraniale Computertomographie (CT) stellt momentan noch den Standard der Akutbildgebung aufgrund der weiten Verbreitung und guten Durchführbarkeit dar [19,20], steht jedoch zunehmend in Konkurrenz zur Magnetresonanztomographie des Schädels (MRT) [21]. Durch verschiedene Sequenzen können sowohl ischämische Infarkte als auch intrazerebrale Blutungen in der MRT diagnostiziert werden. Die Sensitivität zur Erfassung ischämischer Läsionen, vor allem zu sehr frühen Untersuchungszeitpunkten und in der hinteren Schädelgrube, ist in der MRT im Vergleich zur CT viel höher [22,23]. Intrazerebrale Blutungen werden dabei gleichwertig detektiert [24].

In der magnetresonanztomographischen Darstellung des Hirngewebes ist aufgrund unterschiedlicher Sequenzen eine bessere Perzeptibilität der einzelnen Gewebearten und somit Differenzierung der radiologischen Fragestellungen möglich. Die in unserer Klinik routinemäßig durchgeführten Sequenzen in der Akutbildgebung eines Schlaganfalls sind T2*-Gewichtung zur Darstellung intrakranieller Hämorrhagien, das *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) zur Detektion diffusionsgestörter Areale, die *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) Sequenz zur Bestimmung des Alters zerebraler Läsionen sowie der makro- und mikroangiopathischen Vorschädigung, die MR-Angiographie-*Time of Flight* (MRA-TOF) zur Darstellung intrakranieller Gefäße ohne Kontrastmittelunterstützung sowie eine Perfusionendarstellung (*Perfusion Imaging*; PI) des Gehirns zur Detektion minderperfundierter Areale [20,25].

Über das spezifische Signalverhalten von Gefäßen in der FLAIR können weitere Aussagen über die zerebrale Ischämie getroffen werden, als nur die oben genannten. Dazu haben wir Gefäßhyperintensitäten in der FLAIR (*FLAIR Vascular Hyperintensities*; FVH) und deren Assoziation zu Infarktgröße und -morphologie sowie den klinischen Schweregrad des Schlaganfalls untersucht [26]. Weiterhin bearbeiteten wir die Fragestellung zur Sensitivität und Spezifität der DWI-Bildgebung zur Ischämiedetektion, sowie ihre Bedeutung bei der Differenzierung zwischen transitorisch ischämischer Attacke (TIA) und manifestem Schlaganfall [27].

Die in dieser kumulativen Promotionsschrift zusammengefassten Studien fokussieren somit einerseits auf die Optimierung der Bildgebung des akuten ischämischen Schlaganfalls mittels MRT und andererseits auf die Untersuchung des Marathonlaufes als Risikofaktor für zerebrale Läsionen.

Eigene Arbeiten

Auswirkung von FLAIR-Gefäßhyperintensitäten auf Infarktmorphologie, Mismatch und klinischen Schweregrad bei ischämischem Schlaganfall durch ACI- und ACM-Verschluss

Gefäßhyperintensitäten in der FLAIR-MRT-Bildgebung sind ein häufiges Phänomen bei akutem Schlaganfall [28,29]. Distale Gefäßhyperintensitäten, bildmorphologisch zirkuläre oder serpentinartige Aufhellungen der kortikalen Hirnoberfläche (FLAIR *Vascular Hyperintensities*; FVH), stellen vermutlich verlangsamten Blutfluss in leptomeningealen Kollateralen dar [30]. Daher ist auch eine funktionelle Relevanz dieser Gefäßzeichen für die Infarktentwicklung zu vermuten. Dieses Phänomen muss von proximal gelegenen Gefäßhyperintensitäten abgegrenzt werden, welche thrombotisches Material in der distalen A. carotis interna (ACI) oder bis in das M1-Segment der A. cerebri media (ACM) darstellen [31]. FVH werden als unabhängiger Marker für zerebrale Hypoperfusion konstatiert [32], welche sich distal von Verschlüssen proximaler zerebraler Gefäße darstellen [28,30]. Ihr Einfluss auf Infarktgröße, -entwicklung und -morphologie, sowie auf die klinische Betroffenheit der Patienten initial und bei Entlassung wurde kontrovers diskutiert und ergab teilweise widersprüchliche Ergebnisse [29,33].

Wir untersuchten retrospektiv 84 Patienten mit akutem ischämischen Infarkt auf dem Boden eines symptomatischen ACI- oder ACM-Verschlusses oder einer hochgradigen Stenose (Alter 73 Jahre [IQR 65-80]; 56% männlich; NIHSS 7 [IQR 3-13]). Die Gefäßpathologien wurden mittels MRA-TOF identifiziert und mithilfe des TIMI-Scores klassifiziert [34]. Die Anzahl von FVH wurde in den entsprechenden FLAIR-Sequenzen bei Aufnahme sowie in der Folgebildgebung nach 24 Stunden ermittelt und lokalisatorisch MCA-ASPECTS-Arealen zugeordnet [35]. Dabei zeigte sich ein Median von 4 [IQR 2-7] FVH pro Patient in insgesamt 73 der untersuchten 84 Patienten (89,3%). In der Folgeuntersuchung lag der Median lediglich bei 1 [IQR 0-3] FVH, was die FVH als transientes, vorrangig in der Akutphase der Ischämie auftretendes Phänomen unterstreicht [28,30]. Eine Unterteilung der Patienten in 2 Gruppen (FVH-Anzahl ≤ 4 und > 4) erbrachte in den klinischen Basisdaten (Geschlecht, Alter, Zeit Symptombeginn-MRT, vaskuläre Risikofaktoren) keine signifikanten Unterschiede, bis auf eine erhöhte Rate vorausgegangener zerebrale transients oder manifester Ischämien in der Gruppe FVH ≤ 4 . Dies könnte Ausdruck der FVH als Kollateralversorgung sein [30]. Möglicherweise profitieren Patienten mit vermehrten FVH von einer besseren Kompensationsmöglichkeit gegenüber proximalen

Gefäßverschlüssen und resultierender Minderperfusion. Die Frage, ob Patienten mit geringerer FVH-Anzahl einem höheren Infarktrisiko aufgrund weniger suffizienter Kollateralversorgung ausgesetzt sind, lässt sich jedoch anhand unserer Untersuchungsdaten aufgrund der zu geringen Fallzahl und des retrospektiven Ansatzes nicht beantworten. 48 der insgesamt 84 Patienten erhielten eine komplette Folgebildgebung an Tag 2 und Tag 5 nach akutem Ereignis. Wir ermittelten bei diesen Patienten die Volumina der Läsionen in DWI (initial infarziertes zerebrales Areal) und PI (minderperfundiertes Areal) bei Aufnahme und in FLAIR bei Entlassung (finale Infarktvolumen), sowie Infarktmorphologie, Rekanalisationsstatus, mikroangiopathische Läsionslast, hämorrhagische Transformation und weitere klinische Daten (NIHSS bei Entlassung, Ätiologie des Schlaganfalls anhand der TOAST-Klassifikation [9], Thrombolyserate). Der Vergleich beider Gruppen (FVH-Anzahl \leq 4 und FVH $>$ 4) ergab bezüglich der Ätiologie, Thrombolyserate, Infarktmorphologie sowie auch des Rekanalisationsstatus keine signifikanten Differenzen. Bei den weiterhin erfassten Parametern imponierten jedoch statistisch signifikante Unterschiede. Patienten mit der größeren Anzahl an FVH zeigten vermehrt territoriale Infarkte mit vergrößertem initialen und finalen Infarktvolumen ($p=0,008$; $p=0,005$) sowie Perfusionsdefizit ($p=0,001$) hinweisend auf einen proximalen Gefäßverschluss, was jedoch anhand unseres Patientenkollektivs nur als Trend belegt werden konnte ($p=0,071$). Es bestand eine positive Korrelation zwischen FVH-Anzahl und Perfusionsdefizit (0,371; $p=0,013$) sowie finale Infarktvolumen (0,290; $p=0,046$). Diese Patienten zeigten einen erhöhten NIHSS-Wert bei Aufnahme ($p=0,021$) und bei Entlassung ($p=0,093$), entsprechend einer schwereren klinischen Beeinträchtigung. Weiterhin von großem Interesse ist das ebenso vergrößerte initiale Mismatch (PI-Defizit – DWI-Defizit) in der FVH $>$ 4-Gruppe ($p=0,005$). Bei einem per se größeren Infarktvolumen in dieser Gruppe, ist das gleichermaßen größere absolute Mismatch durchaus zu erwarten [36]. Um die Beeinflussung der Infarktevolution unabhängig von der absoluten Infarktgröße zu beurteilen und einen Effekt der FVH auf das noch zu rettende Gewebe („*tissue-at-risk*“; initiales Mismatch aus PI und DWI) im Verlauf zu beschreiben, bestimmten wir den von uns als „*rescue ratio*“ (Q) titulierten Quotienten aus initialem PI(d1)-DWI(d1)-Mismatch und FLAIR(d5)-DWI(d1)-Mismatch. Dieser Quotient beschreibt den Anteil des zusätzlich nekrotisierenden Gewebes an dem initialen „*tissue-at-risk*“ in der Zeitspanne von initialer Bildgebung bis zum finalen Infarktvolumen (bestimmt durch die FLAIR-Volumina an Tag 5). Je höher die „*rescue ratio*“ (Q), desto weniger „*tissue-at-risk*“ wird proportional zum Infarktvolumen irreversibel geschädigt. Q imponierte in der FVH $>$ 4-Gruppe mit dem nahezu doppelten Wert gegenüber der FVH \leq 4-Gruppe (2,80 vs. 1,60; $p=0,167$) und zeigte eine positive Korrelation mit der FVH-Anzahl (0,404; $p=0,016$). Das spricht für einen protektiven Effekt von

vermehrten FVH auf das potenziell gefährdete Gewebe („*tissue-at-risk*“) nach initialer Bildgebung und könnte Ausdruck der verbesserten Kollateralversorgung sein. Somit ist zu postulieren, dass möglicherweise die Infarktentwicklung bei Schlaganfallpatienten durch eine höhere Anzahl an FVH positiv beeinflusst wird. Anhand unserer Daten kann dies jedoch nicht abschließend belegt werden. Hierzu wäre eine größere Patientenzahl, gegebenenfalls eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Goldstandard der Darstellung von Kollateralgefäßen sowie eine systematische Erfassung der Prävalenz von FVH bei gesunden Kontrollen angebracht. Die signifikant erhöhte hämorrhagische Transformationsrate in der 24h-Folgeuntersuchung in der FVH>4-Gruppe ($p=0,026$) ist am ehesten den größeren ischämischen Arealen ursächlich zuzuschreiben [37].

Zusammenfassend sind FVH ein häufiges und transientes Phänomen in der FLAIR-MRT-Akutbildgebung. Die Detektion der Gefäßzeichen impliziert große ischämische Areale mit korrespondierendem großen PI-DWI-Mismatch und schwerer klinischer Betroffenheit der Patienten. Aufgrund des durch FVH mutmaßlich dargestellten Kollateralflusses scheint ein protektiver Effekt für die Infarktevolution vorzuliegen. Um die Ausmaße der Kompensationsmöglichkeiten während einer akuten Ischämie durch solche Gefäßzeichen abschließend zu bewerten und in Zukunft die Erfassung solcher Nebenerscheinungen in der MRT-Bildgebung im klinischen Alltag zuverlässig zu nutzen, sind jedoch weitere Untersuchungen unabdingbar.

Validität von negativer hochauflösender DWI-Bildgebung bei transitorisch ischämischer Attacke (TIA)

Die Definition der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) basierte ursprünglich ausschließlich auf der klinischen Symptomatik, nämlich einer Rückbildung neurologischer Defizite nach maximal 24 Stunden [38]. Die verstärkte Bedeutung der MRT beruht auf der hohen Sensitivität für die Detektion zerebraler ischämischer Läsionen mittels DWI [39], so dass die Diagnose der TIA nur noch bei fehlendem bildmorphologischen Infarktnachweis gestellt wird [38]. Zu diagnostischer Unsicherheit führen jedoch neurologische Symptomausprägungen über 24 Stunden bei negativer initialer DWI. Dies ist bei ca. 10% dieser Patienten der Fall und tritt vor allem bei kurzem Intervall zwischen Symptombeginn und MRT-Bildgebung sowie bei lakunären oder infratentoriellen Infarkten auf [40,41]. Eine Folgebildgebung könnte dabei die diagnostische Sicherheit in dieser speziellen Fragestellung erhöhen. In dieser Arbeit untersuchten wir die Rate falsch-negativer DWI-Untersuchungen in der Akutbildgebung bei ischämischem Schlaganfall sowie das Vorhandensein positiver Screeningparameter zur Durchführung einer Folgebildgebung.

Wir untersuchten 151 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute zerebrale Ischämie und negativer DWI-Bildgebung innerhalb der ersten 24 Stunden (Alter 62,1 Jahre [SD 16,9]; 49% männlich; NIHSS bei Aufnahme 0 [IQR 0-1]). Davon erhielten 63 (41,7%) Patienten eine Folgebildgebung innerhalb der nächsten 24 Stunden, bei der 7 Patienten (11,1%) entsprechend neue Läsionen in der DWI zeigten. Darunter waren 5 (71,4%) Patienten mit weiterhin persistierenden neurologischen Defiziten. Von den Patienten mit weiterhin negativer DWI in der Folgeuntersuchung zeigten 7 (12,5%) einen NIHSS > 0. Damit war der NIHSS-Score am Folgetag signifikant mit dem Vorhandensein von DWI-Restriktionen assoziiert (OR 17,5; KI 2,83-108,12; $p=0,002$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bereits in vorangegangenen Untersuchungen mit der Assoziation von positiver DWI und verlängerter Symptombdauer [42,43]. Für die Detektion einer Ischämie am Folgetag ergibt sich damit für einen positiven NIHSS-Score eine Sensitivität von 71% sowie eine Spezifität von 88%. Eine NIHSS-abhängige Indikation zur Folgebildgebung würde somit in unserer Datenerhebung die falsch-negative DWI-Rate von 11,1% auf 3,2% senken und die Anzahl der durchgeführten MRT-Untersuchungen um 81% reduzieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz von akuten ischämischen Läsionen bei TIA-Patienten dem Nachweis in der Akutbildgebung mittels DWI

entgeht. Persistierende neurologische Defizite, gemessen mittels NIHSS-Score nach mehr als 24 Stunden, können dabei die rationale Indikationsstellung zu einer Folgebildgebung erleichtern.

Häufigkeit kardialer Arrhythmien und stummer Hirninfarkte bei Marathonläufern (Berlin Beat of Running Study)

Regelmäßige sportliche Betätigung wirkt sich protektiv auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus oder Dyslipidämie, aus [44,45]. Die Auswirkungen von Extremsport, wie beispielsweise Marathonlaufen, auf zerebrovaskuläre Ereignisse sind jedoch möglicherweise mit gegenteiligen Effekten assoziiert. Ursächlich hierfür ist das mögliche Auftreten von Vorhofflimmern während der Belastung [13,46,47]. Wir untersuchten die Häufigkeit kardialer Arrhythmien und mögliche assoziierte zerebrale Ischämien bei 110 Marathonläufern des 38. BMW Berlin-Marathons 2011 [14]. Weitere Zielsetzung dabei war, etwaige Screeningparameter, wie z.B. zerebrale mikroangiopathische Vorschädigung in der MRT oder Laborabweichungen, für Sportler mit erhöhtem Risiko für derartige Komplikationen zu detektieren.

Die Probanden durchliefen dabei ein standardisiertes Prozedere. Dies beinhaltete eine anamnestiche Erhebung bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren und sportlichen Aktivität sowie eine Duplexsonographie der Karotisarterien (Intima-Media-Dicke zur Evaluation arteriosklerotischer Veränderungen) nach dem Studieneinschluss. Die klinische Untersuchung mit Fokus auf Herz-Kreislauf-Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck) und neurologische Defizite (NIHSS-Score) sowie die Blutanalyse (vorrangig fokussierend auf Dehydratation, Nierenfunktion, kardiale Ischämieparameter, hirnspezifische Biomarker, Endothelfunktion) wurde vor, direkt nach sowie 2-3 Tage nach Marathon durchgeführt. Die zerebrale Bildgebung mittels MRT erfolgte vor sowie 2-3 Tage nach dem Marathon und wurde explizit in Hinblick auf ischämische Läsionen sowie Gefäßpathologien analysiert. Zusätzlich erfolgte bei allen Probanden das Monitoring der Herzaktionen mittels eines tragbaren Langzeit-EKG-Gerätes über die gesamte Untersuchungsdauer (4-5 Tage). Eine Folgeuntersuchung der Probanden mit 24h-EKG, neurologischer Untersuchung sowie Fragebogen bezüglich medizinisch relevanter Ereignisse und sportlicher Aktivität wurde nach 12 Monaten durchgeführt.

110 Probanden (48,8 Jahre [SD 6,0]; 75,5% männlich; BMI 23,2 kg/m² [SD 2,2]) wurden in die Studie eingeschlossen. Erwartungsgemäß für Ausdauersportler präsentierten diese ein geringes kardiovaskuläres Risikoprofil (9 Probanden mit arterieller Hypertonie (8,2%); 3 Probanden mit Hyperlipoproteinämie (2,7%); kein Proband mit Diabetes mellitus oder koronarer Herzerkrankung). Sieben Probanden (6,4%) waren Raucher. Die durchschnittliche Laufdistanz der Probanden betrug 42,3 km pro Woche [SD 13,6], die jedoch zur Vorbereitung auf den

Marathon aktuell auf 64,8 km pro Woche [SD 17,3] erhöht war. Die Anzahl zuvor bewältigter Marathonläufe zeigte eine große Varianz von 2 bis 359 [MW 16] zwischen den einzelnen Läufern. Der Geschlechtervergleich der Basisdaten ergab außer einen signifikant niedrigeren BMI bei den Frauen ($p=0,016$) keine relevanten Unterschiede. Die Endergebnisse der Berlin Beat of Running Study sind im Verlauf des Jahres 2013 zu erwarten.

Diskussion

Die auch in der Akutbildgebung zunehmend eingesetzte MRT ermöglicht im Gegensatz zur konventionellen CT eine differenziertere Darstellung zerebraler Pathologien. Die standardisierten durchgeführten Sequenzen einer Schlaganfall-MRT mit ihrer jeweiligen diagnostischen Hauptaussage werden durch verschiedenste Nebenphänomene begleitet, welche zusätzlichen Informationsgewinn bedeuten können. Exemplarisch stellen sich in der T2*-gewichteten Aufnahme zur primären Detektion von intrakraniellen Blutungen zusätzlich suszeptibilitätsverstärkte Gefäßzeichen („*Susceptibility Vessel Signs*“; SVS) als Zeichen für einen proximalen thrombotischen Gefäßverschluss im anterioren zerebralen Gefäßsystem dar [28,48]. Ein weiteres Beispiel stellt das sogenannte „*brush sign*“ im Bereich des kortikalen Marklagers in den gleichen MRT-Sequenzen dar, als Marker für eine ipsilaterale zerebrale Ischämie [49,50]. Die prognostische Wertigkeit dieser Gefäßzeichen ist weiterhin nur unzureichend untersucht. In der FLAIR-Sequenz auffällige Nebenbefunde, wie die durch uns untersuchten FVH, werden prognostisch eher kontrovers diskutiert [29,33]. FLAIR-Sequenzen, primär diagnostisch zur Beschreibung glialer Narbenstrukturen sowie der Altersbestimmung zerebraler ischämischer Läsionen eingesetzt [25], bieten zusätzlichen Informationsgewinn durch proximale und distale (FVH) Gefäßhyperintensitäten [26,28,51]. Eine vermehrte Anzahl von distalen Gefäßhyperintensitäten (FVH) ist dabei signifikant assoziiert mit ausgedehnteren Infarktarealen und Perfusionsrestriktionen, aber auch mit vergrößertem initialen PI-DWI-Mismatch („*tissue at risk*“) sowie einem höheren „*rescue ratio*“-Quotienten. Das suggeriert einen verstärkten Nutzen einer thrombolytischen Therapie bei solchen Patienten. Das Langzeitoutcome sowie die Komplikationsrate, welche gerade im Zusammenhang mit einer Lysetherapie essentiell ist, kann anhand unserer Daten jedoch abschließend nicht bewertet werden. Hierzu bedürfte es eines längeren Beobachtungszeitraums sowie einer größeren Patientenzahl.

Es ist jedoch denkbar, dass durch die Berücksichtigung bildmorphologischer Zusatzparameter wie solcher Gefäßzeichen in der MRT in der Zukunft eine effizientere Diagnostik in Bezug auf therapeutische Gesichtspunkte, potenzielle Komplikationen aber auch prognostische Aussagen möglich ist. Dies kann potenziell zu einer Zeit- und Ressourcenersparnis führen. Patienten mit spezifischen Zeichen, wie hier die FVH, assoziiert mit einem großen Mismatch profitieren möglicherweise stärker von einer intravenösen Lysetherapie auch ohne die vorherige Darstellung des Mismatches mittels Perfusionsmessung [52]. Ferner ist diesbezüglich eine gezielte Zuführung geeigneter Patienten zu interventionellen Rekanalisationsverfahren postulierbar, da

insbesondere proximale Hauptstammverschlüsse, die mit einer höheren Anzahl von FVH einhergehen, interventionell gut erreichbar sind [53]. Für eine solche Entwicklung ist jedoch momentan die Datenquantität noch zu gering und es fehlen große prospektive Studien zur Untersuchung solch spezifischer Fragestellungen in der MRT-basierten Lysetherapie.

Die kombinierte Betrachtung von Signalveränderungen in FLAIR-, DWI- und PI-Sequenzen wird momentan zur Bestimmung der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und aktueller MRT-Bildgebung bei ischämischen Schlaganfällen intensiv untersucht [25,52,54]. Ziel ist die Indikation zur Thrombolyse von individuellen Faktoren des Patienten und weniger vom starren 4,5h-Zeitfenster abhängig zu machen [15]. Insbesondere bei zerebralen Ischämien, die aus dem Schlaf heraus auftreten („*wake-up-stroke*“), welche bis zu einem Viertel aller ischämischen Schlaganfälle ausmachen, könnte damit der Zugang zur Lysetherapie ermöglicht werden [54-56]. Dies ist aktuell Gegenstand der multizentrischen, randomisierten, prospektiven „WAKE-UP“-Studie [57].

Bei zunehmender Anwendung der verschiedenen MRT-Sequenzen rückt, wie bei jedem anderen diagnostischen Verfahren, die Sensitivität und Spezifität der Methode für spezifische Fragestellungen in den Fokus. Die Sensitivität der DWI für die Detektion ischämischer Läsionen wird in der Literatur mit über 90% beschrieben und ist stark vom Untersuchungszeitpunkt abhängig [58]. Ein Teil der Patienten mit über 24 Stunden persistierender neurologischer Symptomatik präsentiert sich mit initial negativer DWI. Hier kann die Differenzierung zwischen ischämischem Schlaganfall und anderer Ursache der klinischen Symptomatik, wie z.B. epileptogene Genese, Verschlechterung einer vorbestehenden Demenz oder psychiatrische Grunderkrankungen, schwierig sein, vor allem bei eher unspezifischer Symptomatik, wie z.B. Schwindelgefühlen, Wesensveränderung oder leichten Sprachstörungen. Da in dieser Situation die Differenzierung eine Konsequenz für die weitere (sekundär-) prophylaktische Therapie der Patienten hat, ist die Folgebildgebung zur genaueren Differenzierung bei entsprechend unklaren Patienten erforderlich. Sinnvoll erscheint nach unseren Untersuchungsergebnissen eine Folgeuntersuchung mittels MRT bei persistierenden neurologischen Defiziten. Dadurch könnte die Rate an falsch-negativen Ergebnissen auf bis zu 3,2% gesenkt und somit andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden [27]. Es ist zu klären ob die Präsenz weiterer Befunde, wie z.B. Laborveränderungen oder bestimmte neurologische Defizite zukünftig zusätzlich wegweisend für eine sichere Diagnosestellung sein können.

Unsere prospektive Untersuchung zu kardialen Arrhythmien und assoziierten „*silent brain lesions*“ (Berlin Beat of Running Study) [14] beschäftigt sich hingegen mit spezifischen Risikofaktoren für zerebrale Läsionen, losgelöst von den klassischen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse [3]. Hierbei gibt es nur wenige Untersuchungen zu Ausdauersportlern und keine Informationen bezüglich kardialer Arrhythmien während des Marathonlaufens. Im Extremsport, wie z.B. Wakeboarding [59,60] oder Gewichtheben [61], gibt es mehrere Arbeiten, die akute zerebrale Läsionen beschreiben, jedoch hier vorrangig durch Dissektionen hirnersorgender Arterien bedingt. Die im Verlauf des Jahres 2013 zu erwartenden Endergebnisse der Berlin Beat of Running Study werden somit wichtige Informationen für ausübende Sportler zum Risiko des Marathonlaufens hervorbringen. Die mögliche Detektion von spezifischen Risikofaktoren für kardiale Funktionsstörungen und damit assoziierte zerebrale Läsionen bietet den Sportlern eine bessere Abschätzung ihres individuellen Risikoprofils und kann somit der Prävention zerebrovaskulärer und auch kardiovaskulärer Schäden dienen.

Literaturverzeichnis

- 1 Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D: Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 2009;92:7-32.
- 2 Suenkeler IH, Nowak M, Misselwitz B, Kugler C, Schreiber W, Oertel WH, Back T: Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. Relationship to neurological deficit, disability and depression. *J Neurol* 2002;249:1160-1167.
- 3 Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Probability of stroke: A risk profile from the framingham study. *Stroke* 1991;22:312-318.
- 4 Heuschmann PU BO, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe Schlaganfallhäufigkeit und versorgung von schlaganfallpatienten in deutschland. *Akt Neurol* 2010:333-340.
- 5 Leitlinie für diagnostik und therapie in der neurologie: Akuttherapie des ischämischen schlaganfalls. 4. Überarbeitete auflage., 2008.
- 6 Sefrin P, Griewing B, Ziegler V, Kippnich U: [acute treatment of patients after a stroke. From the incident site to the stroke unit]. *Anaesthesist* 2007;56:345-352.
- 7 Steiner T, Petersson J, Al-Shahi Salman R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Harnof S, Krieger D, Mendelow D, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Roine RO, Schmutzhard E, Tatlisumak T, Toni D, Stapf C: European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*;32:409-419.
- 8 Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD: Incidence of stroke in europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;40:1557-1563.
- 9 Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke* 1993;24:35-41.
- 10 Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, Inselmann G, Hagar M, Safer A, Becher H, Grau AJ: Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the ludwigshafen stroke study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*;33:69-75.
- 11 C. D. Reimers GK, A. K. Reimers, B. Griewing: Schlaganfälle: Einfluss körperlicher aktivität auf die prävalenz und die behinderung. *Aktuelle Neurologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2012;5/2012:220-235.

- 12 Pugh A, Bourke JP, Kunadian V: Sudden cardiac death among competitive adult athletes: A review. *Postgraduate medical journal* 2012;88:382-390.
- 13 Abdulla J, Nielsen JR: Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156-1159.
- 14 Haeusler KG, Herm J, Kunze C, Krull M, Brechtel L, Lock J, Hohenhaus M, Heuschmann PU, Fiebach JB, Haverkamp W, Endres M, Jungehulsing GJ: Rate of cardiac arrhythmias and silent brain lesions in experienced marathon runners: Rationale, design and baseline data of the berlin beat of running study. *BMC Cardiovasc Disord*;12:69.
- 15 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
- 16 Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Happola O, Kaste M: Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA* 2004;292:1862-1866.
- 17 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The proact II study: A randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
- 18 Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE: Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi merci trial. *Stroke* 2008;39:1205-1212.
- 19 Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS: Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: Feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
- 20 G. Thomalla HJA, K. Berger, J. B. Fiebach, J. Fiehler, M. Kaps, T. Neumann-Haefelin, P. D. Schellinger, M. Siebler, J. Sobesky, A. Villringer, O. W. Witte, J. Röther: Bildgebung beim Schlaganfall - eine übersicht und empfehlungen des kompetenznetzes schlaganfall. *Akt Neurol* 2009:354-367.
- 21 Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
- 22 Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K: Ct and diffusion-weighted mr imaging in randomized order: Diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and

lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2206-2210.

23 Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.

24 Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K: Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502-506.

25 Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehulsing GJ, Villringer A, Fiebach JB: Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000plus study. *BMC Neurol* 2009;9:60.

26 Hohenhaus M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Hotter B, Rozanski M, Fiebach JB, Jungehulsing GJ: Flair vascular hyperintensities in acute ica and mca infarction: A marker for mismatch and stroke severity? *Cerebrovasc Dis*;34:63-69.

27 Hotter B, Kufner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehulsing GJ, Fiebach JB: Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. *Stroke* 2013

28 Schellinger PD, Chalela JA, Kang DW, Latour LL, Warach S: Diagnostic and prognostic value of early mr imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged <3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:618-624.

29 Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S: Distal hyperintense vessels on flair: An mri marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology* 2009;72:1134-1139.

30 Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, Duckwiler GR, Jahan R, Vinuela F, Ovbiagele B, Liebeskind DS: Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:564-568.

31 Toyoda K, Ida M, Fukuda K: Fluid-attenuated inversion recovery intraarterial signal: An early sign of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1021-1029.

32 Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM, Munier T, Peeters A: Fast flair sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: A comparison with mr angiography. *Neuroradiology* 1999;41:342-346.

- 33 Kamran S, Bates V, Bakshi R, Wright P, Kinkel W, Miletich R: Significance of hyperintense vessels on flair mri in acute stroke. *Neurology* 2000;55:265-269.
- 34 Ganz W: The thrombolysis in myocardial infarction (timi) trial. *N Engl J Med* 1985;313:1018.
- 35 Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM: Use of the alberta stroke program early ct score (aspects) for assessing ct scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-1542.
- 36 Schellinger PD, Fiebach JB, Jansen O, Ringleb PA, Mohr A, Steiner T, Heiland S, Schwab S, Pohlers O, Ryssel H, Orakcioglu B, Sartor K, Hacke W: Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001;49:460-469.
- 37 Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, Rimdusid P, Lewis SC, Signorini DF, Ricci S: Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:235-246.
- 38 Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL: Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardiovascular radiology and intervention; council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary council on peripheral vascular disease. The american academy of neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-2293.
- 39 Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ: Diffusion-weighted mr imaging: Diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999;210:155-162.
- 40 Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C: False-negative diffusion-weighted mr findings in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1434-1440.
- 41 Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM: When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1898-1900.
- 42 Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M: Dwi abnormalities and clinical characteristics in tia patients. *Neurology* 2004;62:376-380.
- 43 Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL: Diffusion mri in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999;30:1174-1180.

- 44 Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM: Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: Potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-2118.
- 45 Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schrock H, Nickenig G, Kuschinsky W, Dirnagl U, Laufs U: Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol* 2003;54:582-590.
- 46 Mont L, Elosua R, Brugada J: Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11:11-17.
- 47 Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM: Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572-1577.
- 48 Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Aymerich X, Grive E, Molina C, Rovira-Gols A: Hyperacute ischemic stroke: Middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo mr imaging. *Radiology* 2004;232:466-473.
- 49 Morita N, Harada M, Uno M, Matsubara S, Matsuda T, Nagahiro S, Nishitani H: Ischemic findings of t2*-weighted 3-tesla mri in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:367-375.
- 50 Horie N, Morikawa M, Nozaki A, Hayashi K, Suyama K, Nagata I: "Brush sign" on susceptibility-weighted mr imaging indicates the severity of moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol*;32:1697-1702.
- 51 Girot M, Gauvrit JY, Cordonnier C, Pruvo JP, Verdelho A, Leys D, Leclerc X: Prognostic value of hyperintense vessel signals on fluid-attenuated inversion recovery sequences in acute cerebral ischemia. *Eur Neurol* 2007;57:75-79.
- 52 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
- 53 Vendrell JF, Mernes R, Nagot N, Milhaud D, Lobotesis K, Costalat V, Machi P, Maldonado IL, Riquelme C, Arquizan C, Bonafe A: Evaluation of an intravenous-endovascular strategy in patients with acute proximal middle cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*
- 54 Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Kohrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebich JB, Fiehler J, Gerloff C: 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*;10:978-986.

55 Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, Schlaug G: The stroke patient who woke up: Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion mri. *Stroke* 2002;33:988-993.

56 Moradiya Y, Janjua N: Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: Analysis of data from the international stroke trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*

57 Thomalla G, Ebinger M, Fiehler J, Fiebich JB, Endres M, Gerloff C: [eu-funded treatment study: Wake-up : A randomized, placebo-controlled mri-based trial of thrombolysis in wake-up stroke.]. *Nervenarzt*

58 Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, Marks MP: Comparison of diffusion-weighted mri and ct in acute stroke. *Neurology* 2000;54:1557-1561.

59 Fridley J, Mackey J, Hampton C, Duckworth E, Bershad E: Internal carotid artery dissection and stroke associated with wakeboarding. *J Clin Neurosci*;18:1258-1260.

60 Hostetler SG, Hostetler TL, Smith GA, Xiang H: Characteristics of water skiing-related and wakeboarding-related injuries treated in emergency departments in the united states, 2001-2003. *Am J Sports Med* 2005;33:1065-1070.

61 Berrouschot J, Bormann A, Routsis D, Stoll A: [sports-related carotid artery dissection]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:528-531.

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Marc Hohenhaus hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

M. Hohenhaus, W. U. Schmidt, P. Brunecker, C. Xu, B. Hotter, M. Rozanski, J. B. Fiebach, G. J. Jungehülsing

„FLAIR Vascular Hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: A marker for mismatch and stroke severity?“

Cerebrovascular Diseases 2012;34:63–69.

Beitrag im Einzelnen: ca. 60%; Studienidee und –entwurf, diagnostische und statistische Auswertung der Bild- und Patientendaten, Verfassung des Manuskriptes und Veröffentlichung

Publikation 2:

K. G. Häusler, J. Herm, C. Kunze, M. Krüll, L. Brechtel, J. Lock, M. Hohenhaus, P. U. Heuschmann, J. B. Fiebach, W. Haverkamp, M. Endres, G. J. Jungehülsing

„Rate of cardiac arrhythmias and silent brain lesions in experienced marathon runners: Rationale, design and baseline data of the Berlin Beat of Running study“

BMC Cardiovascular Disorders 2012;12:69.

Beitrag im Einzelnen: ca. 15%; Durchführung der Studie, statistische Auswertung der Patientendaten, Verfassung des Manuskriptes

Publikation 3:

B. Hotter, A. E. Kufner, U. Malzahn, M. Hohenhaus, G. J. Jungehülsing, J. B. Fiebach

“Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events“

Stroke. 2013 Sep;44(9):2598-600.

Beitrag im Einzelnen: ca. 15%; Statistische Auswertung und Verfassung des Manuskriptes

Berlin, den 22.07.2013

Marc Hohenhaus

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marc Hohenhaus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT bei zerebralen Ischämien – Stellenwert von FLAIR-Gefäßhyperintensitäten und hochauflösender DWI-Sequenz sowie Risikofaktoranalyse bei Leistungssportlern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, 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.

Berlin, den 22.07.2013

Marc Hohenhaus

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation 1:

M. Hohenhaus, W. U. Schmidt, P. Brunecker, C. Xu, B. Hotter, M. Rozanski, J. B. Fiebach, G. J. Jungehülsing
„FLAIR Vascular Hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: A marker for mismatch and stroke severity?“
Cerebrovascular Diseases 2012;34:63–69.

Publikation 2:

K. G. Häusler, J. Herm, C. Kunze, M. Krüll, L. Brechtel, J. Lock, M. Hohenhaus, P. U. Heuschmann, J. B. Fiebach, W. Haverkamp, M. Endres, G. J. Jungehülsing
„Rate of cardiac arrhythmias and silent brain lesions in experienced marathon runners: Rationale, design and baseline data of the Berlin Beat of Running study“
BMC Cardiovascular Disorders 2012;12:69.

Publikation 3:

B. Hotter, A. E. Kufner, U. Malzahn, M. Hohenhaus, G. J. Jungehülsing, J. B. Fiebach
“Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events”
Stroke. 2013 Sep;44(9):2598-600.

Berlin, den 22.07.2013

Marc Hohenhaus

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erhebung meiner Forschungsergebnisse sowie der Fertigstellung dieser Dissertation tatkräftig unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Allen voran gebührt dabei der Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Jochen B. Fiebach sowie meinem Betreuer Dr. med. Wolf Schmidt für die uneingeschränkte fachliche und motivatorische Unterstützung. Großer Dank geht zusätzlich an das gesamte Team des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin für die Ermöglichung meiner Dissertation und die zahlreichen Hilfestellungen in jeglichen Bereichen während meiner Promotionsarbeit, allen voran Peter Brunecker, Claudia Kunze, Chao Xu, PD Dr. med. Karl Georg Häusler sowie PD Dr. med. Gerhard Jan Jungehülsing.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern und meiner Schwester sowie meinem Freundeskreis für die breite Unterstützung während des gesamten Zeitraums meines Studiums und dieser Arbeit von ganzem Herzen danken.

