

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

DISSERTATION

The phenomenon of total mismatch in acute stroke MRI –  
natural course and predictors of tissue fate

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Benjamin Hotter, M.Sc.

aus Mittersill, Österreich

Datum der Promotion: .....8.12.2017.....

## 1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Abstract	3
3. Eidesstattliche Versicherung	5
4. Ausführliche Anteilserklärung	5
5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge <sup>SM</sup> )	6
6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation	7
7. Lebenslauf	14
8. Komplette Publikationsliste	15
9. Danksagung	17

## 2. Abstract

### Deutsch

Einleitung: In dieser longitudinalen Schlaganfall-MRT-Studie untersuchten wir Patienten, die sich akut mit einem "Total Mismatch" – also einer fehlenden Infarktdemarkation in diffusionsgewichteter MRT (DWI), aber einem vorliegenden Perfusionsdefizit im MRT – vorstellten. Wir postulierten, dass die Hypoperfusions-Intensitäts-Ratio (HIR), der Schweregrad des Schlaganfalls, und ein darstellbarer Gefäßverschluss die Demarkierung eines Infarktes im Verlauf vorhersagen.

Methodik: Patienten, die sich zwischen September 2008 und Oktober 2012 mit Verdacht auf TIA oder Schlaganfall in der Ersten Hilfe unseres Hauses vorstellten, wurden in die 1000Plus-Studie eingeschlossen. Im Rahmen dieser erfolgten eine akute multimodale MRT, sowie eine weitere MRT im Verlauf der nächsten Tage. An klinischen Daten wurden unter anderem demographische Parameter und Charakteristika des Schlaganfalls erhoben, wobei der Schweregrad anhand der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) gemessen wurde. Einschlusskriterien für diese Substudie waren das Vorliegen eines „Total Mismatch“ bei der akuten Bildgebung und das Vorliegen eines MRTs im Verlauf.

Ergebnisse: Wir identifizierten 23 Patienten mit "Total Mismatch". Das mediane Alter betrug 70 Jahre (IQR 66-78), 10 Teilnehmer waren weiblich (43,5%). Eine Infarktdemarkation mittels DWI stellte sich bei 9 Patienten (39,1%) im Verlauf dar, die mediane Läsionsgröße betrug 1,3 ml. Der Nachweis eines Infarkts war assoziiert mit dem Schweregrad des Schlaganfalls gemessen anhand NIHSS bei Aufnahme ( $p=0.026$ ) und der HIR ( $p=0.015$ ), aber nicht mit nachweisbaren Gefäßverschlüssen. Der klinische Verlauf der Patienten mit Infarkt im Verlauf war gemessen an letztem erhobenen NIHSS und modifizierter Rankin Skala signifikant schlechter.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit "Total Mismatch" sind im Verlauf häufig Infarkte nachzuweisen. Das klinische Bild bei Aufnahme und der Schweregrad der Hypoperfusion, nicht aber der Nachweis von Gefäßverschlüssen präzisieren die Entstehung von Infarkten.

## **Abstract English**

Introduction: We conducted a longitudinal Stroke-MRI study to evaluate the phenomenon of „total mismatch“: a rare state of missing proof of tissue infarction by diffusion-weighted MRI (DWI) while a more or less extensive perfusion deficit is depicted in perfusion MRI. We hypothesized that the extent of hypoperfusion as measured by the hypoperfusion intensity ratio (HIR), the severity of the clinical syndrome at admission and proof of artery occlusion would predict infarction on follow-up imaging.

Methods: The 1000Plus stroke MRI study recruited patients presenting with an acute cerebrovascular event between September 2008 and October 2012. Subjects underwent multimodal MRI at admission and during early follow-up. We recorded basic demographic information and stroke characteristics. Stroke severity was measured using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Criteria for inclusion in this sub-study were presence of total mismatch in the admission MRI and availability of a follow-up MRI.

Results: Twenty-three patients were included in this analysis presenting at a median age of 70 (IQR 66-78). Ten subjects were female (43.5%). Proof of infarction was shown in 9 subjects (39.1%) during follow-up with a median infarction volume of 1.3 ml. Proof of infarction was associated with severity of stroke as measured by NIHSS at admission ( $p=0.026$ ) and intensity of hypoperfusion as measured by HIR ( $p=0.015$ ), but not with occlusion of the supplying artery on imaging. Clinical follow-up of patients with an infarction during follow-up was significantly worse as measured by last recorded NIHSS and modified Rankin scale.

Conclusion: Cerebral infarctions are frequently found in the follow-up of total mismatch. Severity of stroke and extent of hypoperfusion, but not proof of artery occlusion are predictive of tissue fate.

### 3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benjamin Hotter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „*The phenomenon of total mismatch in acute stroke MRI – natural course and predictors of tissue fate*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### 4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : Hotter B, Ostwaldt AC, Levichev-Connolly A, Rozanski M, Audebert HJ, Fiebach JB. Natural course of total mismatch and predictors for tissue infarction, *Neurology*, 2015 Sep 1;85(9):770-5.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerhebung in der 1000Plus-Studie (10% Anteil am Gesamtprojekt)
- Konzeption der „Total Mismatch“ Sub-Studie mit J.B. Fiebach (80:20)
- Alleinige Durchführung der Statistik und Erstellung des Erstentwurfes
- Überarbeitung nach Kommentaren der Co-Autoren mit J.B. Fiebach (70:30)
- Alleinige Erstellung des finalen Manuskriptes & Einreichung als corresponding author
- Erstellung der Revision 1 auf Rückfrage der Reviewer von *Neurology* zusammen mit J.B. Fiebach (80:20) und alleinige Einreichung dieser als corresponding author

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

\_\_\_\_\_

## 5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)

InCites™ Journal Citation Reports®



**Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2015 Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: 'CLINICAL%20NEUROLOGY' Selected Category Scheme: WoS**

**Platz 8 von 193 Journals in der Kategorie „Clinical Neurology“**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	21,460	23.468	0.065940
2	Nature Reviews Neurology	5,336	18.418	0.027620
3	Alzheimers & Dementia	7,019	11.619	0.027750
4	ACTA NEUROPATHOLOGICA	14,701	11.360	0.036920
5	BRAIN	46,207	10.103	0.083780
6	ANNALS OF NEUROLOGY	32,995	9.638	0.059440
7	JAMA Neurology	3,176	8.230	0.017180
8	NEUROLOGY	76,804	8.166	0.118130
9	NEURO-ONCOLOGY	7,364	7.371	0.024750
10	SLEEP MEDICINE REVIEWS	4,392	7.341	0.010330
11	NEUROSCIENTIST	4,096	7.295	0.010080
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	26,259	6.431	0.032840
13	CEPHALALGIA	7,906	6.052	0.011870
14	MOVEMENT DISORDERS	19,896	6.010	0.040140
15	STROKE	57,427	5.787	0.097720
16	Epilepsy Currents	571	5.615	0.001590
17	PAIN	32,930	5.557	0.046470
18	BRAIN PATHOLOGY	4,403	5.256	0.008770
19	Alzheimers Research & Therapy	1,164	5.197	0.005370
20	CNS DRUGS	3,755	4.910	0.008140
21	BIPOLAR DISORDERS	5,191	4.882	0.009570
22	Journal of Stroke	244	4.795	0.000990
23	Brain Stimulation	2,918	4.793	0.009070
23	SLEEP	16,906	4.793	0.026010
25	EPILEPSIA	22,884	4.706	0.041230
26	Neurotherapeutics	2,820	4.676	0.008680
27	Multiple Sclerosis Journal	8,850	4.671	0.021480
28	Translational Stroke Research	1,078	4.503	0.004200
29	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,133	4.483	0.006070
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	4,784	4.469	0.011510
31	JOURNAL OF PAIN	7,140	4.463	0.018370
32	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	5,775	4.409	0.014350
33	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	10,984	4.377	0.020440
34	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,666	4.361	0.017980

## **6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation**

Natural course of total mismatch and predictors for tissue infarction. Hotter B, Ostwaldt AC, Levichev-Connolly A, Rozanski M, Audebert HJ, Fiebach JB. Neurology. 2015 Sep 1;85(9):770-5.

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001889>















## **7. Lebenslauf**

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

## 8. Komplette Publikationsliste

Erstautorenschaften fett gedruckt, kumulativer Impact-Faktor, Stand 2017: 60,888

1. Monocyte migration: a novel effect and signaling pathways of catestatin. Egger M, Beer AG, Theurl M, Schgoer W, Hotter B, Tatarczyk T, Vasiljevic D, Frauscher S, Marksteiner J, Patsch JR, Schratzberger P, Djanani AM, Mahata SK, Kirchmair R. *Eur J Pharmacol.* 2008 Nov 19;598(1-3):104-11. [IF: 2,730]
2. **Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehülsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. *BMC Neurol.* 2009 Dec 8;9:60. [IF: 1,961]**
3. Hyperintense acute reperfusion marker on FLAIR is not associated with early haemorrhagic transformation in the elderly. Rozanski M, Ebinger M, Schmidt WU, Hotter B, Pittl S, Heuschmann PU, Jungehülsing JG, Fiebach JB. *Eur Radiol.* 2010 Dec;20(12):2990-6. [IF: 3,640]
4. Search for a map and threshold in perfusion MRI to accurately predict tissue fate: a protocol for assessing lesion growth in patients with persistent vessel occlusion. Galinovic I, Ostwaldt AC, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, Schmidt WU, Jungehülsing J, Fiebach JB. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(2):186-93. [IF: 3,359]
5. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt AC, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(4):408-13. [IF: 3,359]
6. **ABCD(2) as a screening tool for cerebral infarction on stroke MRI? Hotter BA, Lechner JM, Nolte CH, Audebert HJ, Malzahn U, Heuschmann PU, Fiebach JB, Jungehülsing GJ. *Eur Neurol.* 2012;67(5):315-20. [IF: 1,403]**
7. FLAIR vascular hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: a marker for mismatch and stroke severity?. Hohenhaus M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Hotter B, Rozanski M, Fiebach JB, Jungehülsing GJ. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(1):63-9. [IF: 3,359]
8. The potential of microvessel density in prediction of infarct growth: a two-month experimental study in vessel size imaging. Xu C, Schmidt WU, Galinovic I, Villringer K, Hotter B, Ostwaldt AC, Denisova N, Kellner E, Kiselev V, Fiebach JB. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(4):303-9. [IF: 3,359]
9. Automated vs manual delineations of regions of interest- a comparison in commercially available perfusion MRI software. Galinovic I, Ostwaldt AC, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, Fiebach JB. *BMC Med Imaging.* 2012 Jul 18;12:16. [IF: 1,663]

10. **Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. Hotter B, Kufner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehülsing GJ, Fiebach JB. Stroke. 2013 Sep;44(9):2598-600. [IF: 5.787]**
11. **Impact of selection criteria on recruitment in an interventional stroke trial. Hotter B, Jegzentis K, Steinbrink J, Schmidt WU, Endres M, Meisel A, Haverkamp W, Jungehülsing GJ. Cerebrovasc Dis. 2013;36(5-6):344-50. [IF: 3,359]**
12. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, Heuer H, Schreiber SJ, Wilhelm T, Trefzer U, Wildemann B, Ruprecht K. J Neuroimmunol. 2013 Mar 15;256(1-2):94-6. [IF: 2,536]
13. Early time course of FLAIR signal intensity differs between acute ischemic stroke patients with and without hyperintense acute reperfusion marker. Ostwaldt AC, Rozanski M, Schmidt WU, Nolte CH, Hotter B, Jungehülsing GJ, Villringer K, Fiebach JB. Cerebrovasc Dis. 2014;37(2):141-6. [IF: 3,359]
14. **Natural course of total mismatch and predictors for tissue infarction. Hotter B, Ostwaldt AC, Levichev-Connolly A, Rozanski M, Audebert HJ, Fiebach JB. Neurology. 2015 Sep 1;85(9):770-5. [IF: 8,166]**
15. Reliability of Two Diameters Method in Determining Acute Infarct Size. Validation as New Imaging Biomarker. Fiebach JB, Stief JD, Ganeshan R, Hotter B, Ostwaldt AC, Nolte CH, Villringer K. PLoS One. 2015 Oct 8;10(10):e0140065. [IF: 3,057]
16. Relative FLAIR Signal Intensities over Time in Acute Ischemic Stroke: Comparison of Two Methods. Ostwaldt AC, Galinovic I, Hotter B, Grittner U, Nolte CH, Audebert HJ, Villringer K, Fiebach JB. J Neuroimaging. 2015 Nov-Dec;25(6):964-8. [IF: 1,625]
17. Adult hemophagocytic lymphohistiocytosis causing multi organ dysfunction in a patient with multiple autoimmune disorders: when the immune system runs amok. Fleischmann R, Böhmerle W, von Laffert M, Jöhrens K, Mengel A, Hotter B, Lindenberger R, Scheibe F, Köhnlein M, von Bahr Greenwood T, Henter JI, Meisel A. Clin Case Rep. 2015 Dec 16;4(2):165-70.
18. **Author Response. Hotter B, Fiebach JB. Neurology. 2016 Mar 1;86(9):880. [IF: 8.166]**



## **9. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Möglichkeit zur Durchführung der Promotionsarbeit in der Klinik f. Neurologie und im Centrum f. Schlaganfallforschung Berlin.

Herrn Prof. Dr. med. Jochen B. Fiebach gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Promotionsthemas, die ausgezeichnete Betreuung im Rahmen der Arbeit, und für sein Mentorat, das ich seit Beginn meiner Tätigkeit an der Charité genießen darf.

Ich danke den Ko-Autoren der Hauptpublikation, allen voran Frau Ann Christin Ostwaldt, PhD, ohne deren Unterstützung und Feedback die Qualität der Arbeit deutlich geringer ausgefallen wäre.

Ich danke Herrn Dr. med. Martin Köhnlein, PD Dr. med. Gerhard J. Jungehülsing und Prof. Dr. med. Andreas Meisel für ihre Freundschaft und deren klinisches Mentoring.

Nicht zuletzt gilt mein aufrichtiger Dank meiner Familie für die allseits unermüdliche Unterstützung.