

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

DISSERTATION

**Charakterisierung des Neuauftretens und der Rückbildung von  
Hyperintensitäten in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fredrik Nils Albach  
aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

Abstrakt .....	1
Abstract .....	2
Zusammenfassende Darstellung zur Publikationspromotion.....	3
1. Einleitung und Zielsetzung.....	3
2. Methodik .....	6
3. Ergebnisse.....	9
4. Diskussion .....	13
5. Literaturverzeichnis.....	18
Eidesstattliche Versicherung .....	21
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	23
1. Publikation.....	23
2. Publikation.....	30
3. Publikation.....	35
Lebenslauf.....	41
Komplette Publikationsliste.....	42
Danksagung.....	44

## Abstrakt

**Einleitung und Zielsetzung:** Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) ist sensibler in der Aufdeckung ischämischer Hirnläsionen als die klinisch-neurologische Untersuchung. Obwohl DWI-Hyperintensitäten üblicherweise als irreversibel geschädigtes Infarktgewebe angesehen werden, konnte in Einzelfällen eine frühe komplette Rückbildung gezeigt werden. Durch eine systematische Untersuchung der Inzidenz und der Charakteristika des Neuauftretens und der frühen Rückbildung von DWI-Hyperintensitäten soll diese Arbeit zu einem besseren Verständnis der Rezidivrate, Pathophysiologie und des zeitlichen Verlaufs der bildgebenden Korrelate innerhalb der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall beitragen.

**Methodik:** Bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall wurden an drei Zeitpunkten innerhalb der ersten Erkrankungswoche magnetresonanztomographische Untersuchungen durchgeführt. Die auf den DWI-Bildern sichtbaren akuten Hirnläsionen wurden jeweils geblindet gegenüber den klinischen Informationen und unabhängig von den zeitlich früheren oder späteren Bildbefunden manuell markiert. Auf koregistrierten Bildern wurden daraufhin mithilfe der Markierungen neu auftretende sowie vollständig reversible DWI-Läsionen identifiziert und mit klinischen, bildgebungs-basierten und laborchemischen Risikofaktoren korreliert.

**Ergebnisse:** Bei mehr als einem Viertel der Patienten traten innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall neue zusätzliche ischämische Hirnläsionen auf. Klinisch manifeste Schlaganfallrezidive zeigten sich bei 3 % der Patienten. Bei einem Viertel der Patienten bildeten sich einzelne initial sichtbare Hyperintensitäten vollständig zurück. Die Rückbildung war auf kleine Läsionen beschränkt. Sowohl neue als auch reversible Läsionen waren signifikant mit multiplem Infarktmuster und symptomatischen Karotisstenosen assoziiert. Thrombolysetherapie war insbesondere mit neuen Läsionen innerhalb der ersten 24 Stunden assoziiert und Rekanalisation war insbesondere mit neuen Läsionen innerhalb des initialen Perfusionsdefizits assoziiert. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit reversiblen Läsionen fanden sich auch zusätzliche neue Läsionen in der ersten Woche.

**Schlussfolgerungen:** In der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall zeigen serielle DWI-Untersuchungen viele neue Läsionen, die der klinisch-neurologischen Untersuchung entgehen. Der Zeitpunkt des Auftretens und das initial bestehende Perfusionsdefizit können dabei helfen, tatsächliche Rezidivereignisse von Verlaufereignissen des Indexinfarktes im Rahmen von Thrombolyse und Rekanalisation abzugrenzen. Die frühe komplette Rückbildung von DWI-

Hyperintensitäten ist kein seltenes Phänomen, sie ist jedoch auf einzelne kleine Läsionen beschränkt. Neue sowie reversible Läsionen sind möglicherweise Ausdruck eines mehrzeitigen embolischen Infarktgeschehens.

## **Abstract**

**Background and Purpose:** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) is more sensitive in detecting ischemic brain lesions than the neurologic examination. Usually, DWI hyperintensities are regarded as irreversibly damaged infarct tissue. In some cases however, a complete early reversal of hyperintensities has been reported. In this study, incidence and characteristics of new as well as reversible hyperintensities in the first week were systematically investigated to extend the current knowledge on recurrence rates, pathophysiology and the time course of hyperintensities after ischemic stroke.

**Methods:** Patients with an acute ischemic stroke underwent magnetic resonance imaging at three time points within the first week of stroke. DWI hyperintensities were manually delineated by raters blinded to clinical information and without knowledge of the findings of the other time points. Then, images of the three time points were coregistered. New as well as fully reversible DWI lesions were identified using the delineated regions of interest on coregistered images and correlated with risk factors derived from the clinical evaluation, imaging and laboratory results.

**Results:** New ischemic lesions were found in more than a fourth of the patients in the first week after stroke. Clinical stroke recurrence was seen in 3 % of the patients. Individual initial hyperintensities reversed completely in a fourth of the patients. Reversal was limited to small lesions. New as well as reversible lesions were significantly associated with multiple initial infarcts and symptomatic carotid stenosis. Thrombolytic therapy was especially associated with new lesions in the first 24 hours and recanalization was especially associated with new lesions inside the area of initial hypoperfusion. In more than half of the patients with reversible lesions, new additional lesions were also found in the first week.

**Conclusions:** Follow-up DWI measurements reveal many new lesions in the first week after ischemic stroke that are not detected by neurologic examination. The time point of occurrence and the initial perfusion deficit can help to differentiate true recurrent events from those related to thrombolysis and recanalization. Complete reversal of DWI hyperintensities is not a rare phenomenon, but it is limited to small individual lesions. New as well as reversible lesions may indicate ongoing recurrent embolism.

# **Zusammenfassende Darstellung zur Publikationspromotion**

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

### **Diffusionsgewichtete Bildgebung beim Schlaganfall**

Der Schlaganfall stellt ein akutes fokal-neurologisches Defizit mit zerebrovaskulärer Ursache dar. Er ist eine der wichtigsten Ursachen von Mortalität und dauerhafter Behinderung weltweit. Etwa 80 % der Schlaganfälle werden durch ischämische Hirninfarkte verursacht, weitere 15 % sind die Folge einer intrazerebralen Blutung. Die vorliegende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf die Untersuchung ischämischer Schlaganfälle. Die sensitivste Diagnostik zum Nachweis des ischämischen Schlaganfalls in der Akutphase ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit die Magnetresonanztomographie (MRT) unter Verwendung einer diffusionsgewichteten Sequenz (diffusion-weighted imaging, DWI) (1). Sie basiert auf einer indirekten Messung der Brownschen Molekularbewegung. In Geweben mit einem hohen Gehalt an extrazellulärem Wasser kommt es durch die residuelle Dephasierung nach einem bipolaren Gradientenpulspaar zu einem Signalverlust. Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es hingegen durch ein zytotoxisches Ödem zu einer Abnahme des Extrazellulärvolumens und somit relativ zu einer Signalanhebung. Da die DWI auf einer T2-gewichteten Sequenz basiert, bleiben Läsionen nach Schlaganfall üblicherweise auch über das Stadium des zytotoxischen Ödems hinaus über mehrere Wochen deutlich sichtbar (2). Errechnete Bilder des Diffusionskoeffizienten (apparent diffusion coefficient, ADC) haben einen kürzeren Zeitverlauf und helfen bei der zeitlichen Abgrenzung, während Folgeuntersuchungen mittels Fluid Attenuated Inversion Recovery Sequenzen (FLAIR) eine Einschätzung des finalen Infarktausmaßes erlauben (3, 4). Der Vergleich mit kontrastmittelbasierten Perfusionsbildern liefert in der Akutphase zudem Informationen über das Ausmaß der Perfusionsminderung distal der Gefäßstenosen (1).

### **MRT-basierte Rezidivrate**

Nach einem überstandenen Schlaganfall ist insbesondere in den ersten Wochen und Monaten die Gefahr eines erneuten zerebrovaskulären Ereignisses deutlich erhöht (5). Zur Einschätzung der Prognose und des Rezidivrisikos bestimmter Patientengruppen ist eine genaue Erhebung der Rezidivraten erforderlich. Die Erfassung von Schlaganfallrezidiven beruht üblicherweise auf der Detektion von neuen klinischen Zeichen und Symptomen durch den Patienten oder den

untersuchenden Arzt. Hirninfarkte können jedoch ohne offensichtliche Symptome ablaufen und auch bei umfassender neurologischer Untersuchung unentdeckt bleiben. Dennoch sind sie nicht immer harmlos, für spontan auftretende stumme Infarkte konnte bereits ein Zusammenhang mit Demenz, Depressionen und späteren klinischen Schlaganfällen gezeigt werden (6).

Eine genauere Erhebung ischämischer Rezidivereignisse ist durch serielle DWI-Bildaufnahmen möglich. Besonders häufig treten neue Hirnläsionen in den ersten Wochen nach Schlaganfall auf (7, 8). Eine Arbeitsgruppe fand bei etwa einem Drittel der Patienten neue Läsionen innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn (9, 10). Andere Untersuchungen beschränkten die Patientenauswahl auf bestimmte Risikogruppen (gering oder kurzzeitig betroffene Patienten, große Mediainfarkte) und fanden abweichende Raten von 18 und 53 % (11, 12). In dieser Arbeit wird das Auftreten neuer Läsionen bei Schlaganfallpatienten in der ersten Erkrankungswoche erneut untersucht. Hierbei werden methodische Neuerungen vorgenommen und wichtige Fragestellungen ergänzt. So wird eine randomisierte Vorbearbeitung der einzelnen Bilder durchgeführt um den Untersucher-Bias durch ein gezieltes Suchen nach neuen Läsionen zu reduzieren. Durch die Koregistrierung der bei 3 Tesla und mit einer geringen Schichtdicke von 2,5 mm erstellten DWI-Aufnahmen der verschiedenen Zeitpunkte wird eine präzise Auswertung möglich. Darüber hinaus wird ein besonderer Fokus auf die Abgrenzung tatsächlich neuer Ereignisse gelegt, da es sich bei neu auftretenden Läsionen auch um eine Folge des natürlichen Schlaganfallverlaufs handeln kann (12). In den ersten Stunden nach Symptombeginn können separate Anteile eines Infarktereignisses später zur Darstellung kommen als andere und dadurch bei späteren Untersuchungen fälschlicherweise als neue Ereignisse gedeutet werden. Auch mehrzeitig auftretende Ereignisse können Ausdruck des natürlichen Verlaufs nach Gefäßverschluss sein, beispielsweise durch das Aufbrechen eines Embolus. Insbesondere früh auftretende sowie distal des ursprünglichen Gefäßverschlusses und somit innerhalb der ursprünglichen Minderperfusion gelegene neue Läsionen könnten Ereignisse im weiteren Verlauf des Indexinfarktes darstellen. Um weitere Erkenntnisse zu tatsächlichen Rezidivereignissen zu erlangen, werden daher in dieser Arbeit Subpopulationen neuer Läsionen zeitlich und örtlich unterschieden und unter Beachtung der jeweiligen Risikofaktoren verglichen.

### **Frühe Reversibilität von DWI-Läsionen**

Sowohl die frühe Diagnose des ischämischen Schlaganfalls und der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) als auch die Einschätzung der ischämischen Penumbra erfordern eine verlässliche Beurteilung des irreversibel geschädigten Infarktareals. Dieses Areal wird in der MRT-Diagnostik des akuten Schlaganfalls üblicherweise anhand der Signalanhebung in der DWI

abgeschätzt (1). Die Ergebnisse aus Tierstudien sowie aus kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie/MRT-Studien legen jedoch eine mögliche Regeneration des Gewebes innerhalb der DWI-Hyperintensitäten nahe (3, 13). In den vergangenen Jahren wurde immer wieder diskutiert inwieweit eine frühe Rückbildung von DWI-Hyperintensitäten möglich ist. In einer Metaanalyse wurde bei etwa einem Viertel der Patienten eine frühe Größenreduktion von DWI-Hyperintensitäten beobachtet (14). Unter gesonderter Berücksichtigung von Infarktresten wie Glianarben und Zysten fand eine neuere Studie bei etwa 7 % der Patienten eine frühe Größenreduktion der DWI-Hyperintensitäten (15). In Tierstudien wurde nach kurzen Episoden der Hypoperfusion eine transiente oder gar permanente Rückbildung kompletter DWI-Hyperintensitäten festgestellt (16, 17). Auch bei Menschen wurde in Einzelfällen über eine komplette Rückbildung von DWI-Läsionen in den ersten Tagen nach Schlaganfall und TIA berichtet (18, 19). Die Inzidenz und die Charakteristika komplett reversibler Läsionen in der Frühphase nach Schlaganfall bleiben bisher jedoch unklar.

### **Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Rate neuer ischämischer Läsionen in der ersten Woche nach Schlaganfall und ein Vergleich mit der klinischen Rezidivrate. Es werden Risikofaktoren für das Auftreten neuer Läsionen ermittelt und eine weitere Charakterisierung von Subpopulationen der neuen Läsionen vorgenommen. So werden in einer ersten Analyse neue Läsionen innerhalb der ersten 24 Stunden von neuen Läsionen ab dem zweiten Tag abgegrenzt (Publikation 1). In einer weiteren Analyse werden bei Patienten mit einer initial nachweisbaren lokalen Minderperfusion neu auftretende Läsionen innerhalb und außerhalb dieses Perfusionsdefizits unterschieden (Publikation 2). Durch den Vergleich der jeweiligen Risikofaktoren sollen Erkenntnisse zu einer möglichen Unterscheidung tatsächlicher Rezidivereignisse von Ereignissen im Verlauf des initialen Gefäßverschlusses erlangt werden. Des Weiteren wird erstmals die vollständige Rückbildung initial sichtbarer Läsionen in der ersten Erkrankungswoche systematisch untersucht und charakterisiert (Publikation 3). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Rückbildung und Neuauftreten von Läsionen wird analysiert. Somit soll diese Arbeit zu einem besseren Verständnis der Rezidivrate, Pathophysiologie und des zeitlichen Verlaufs der Korrelate in der diffusionsgewichteten Bildgebung beim Schlaganfall beitragen.

## **2. Methodik**

### **Patienten**

Patienten am Campus Benjamin Franklin der Universitätsklinik Charité Berlin mit der klinischen Diagnose eines akuten zerebrovaskulären Ereignisses ohne MRT-Kontraindikationen wurden im Zeitraum von März 2008 bis Juli 2009 (für die Kohorte der Publikation 2 bis März 2010) berücksichtigt. Bei schriftlicher Einwilligung und der MRT-basierten Aufnahmediagnose eines akuten ischämischen Hirninfarkts wurden innerhalb der ersten Woche zwei weitere MRT-Untersuchungen durchgeführt. Patienten mit chirurgischen oder endovaskulären Interventionen im Beobachtungszeitraum wurden ausgeschlossen, da diese Eingriffe neue Hirnläsionen und andere Veränderungen unabhängig vom initialen Schlaganfall verursachen können (20). Alle Patienten wurden in der Schlaganfallabteilung entsprechend aktueller Leitlinien zur Behandlung und zur frühen Sekundärprophylaxe therapiert (21). Die Untersuchungen wurden als Substudien der Studie „3 Tesla Stroke Medical Radiologic Technology for Examining Mismatch in 1000 Plus“ des Center for Stroke Research Berlin durchgeführt. Diese Studie ist bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) unter NCT00715533 registriert und von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt worden (EA4/026/08). Die Erhebung und Auswertung der Daten wurde unter Berücksichtigung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen durchgeführt.

### **MRT-Protokoll**

Die Bildakquisition wurde mit einem 3 Tesla MRT Scanner (Tim Trio, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine hochauflösende DWI angefertigt (50 Schichten, Schichtdicke 2,5 mm ohne Lücke zwischen den Schichten, Sichtfeld 230 mm x 230 mm, Akquisitionsmatrix 192 x 192, Repetitionszeit 7600 ms, Echozeit 93 ms). Die Messungen entlang sechs unterschiedlicher Richtungen bei einem Diffusionsgewichtungsfaktor von  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  und einmalig bei  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  wurden außerdem zur Berechnung der ADC-Bilder herangezogen. Des Weiteren wurden eine FLAIR (25 Schichten, Schichtdicke 5 mm mit einer Lücke von 0,5 mm zwischen den Schichten, Sichtfeld 220 mm x 220 mm, Akquisitionsmatrix 256 x 232, Repetitionszeit 8000 ms, Echozeit 100 ms, Inversionszeit 2370 ms), eine T2\*-gewichtete Bildgebung und eine dreidimensionale Time-of-Flight-MR-Angiographie (TOF-MRA) der intrakraniellen Arterien angefertigt. Die Perfusionsbildgebung wurde unter Injektion von 5 ml Gadovist (Gadobutrol, 1 M, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland), gefolgt von 20 ml physiologischer Natriumchloridlösung bei einer Durchflussrate



von 5 ml/s durchgeführt. Im Verlauf der Injektion wurden während 118 Sekunden alle 1,39 Sekunden echoplanare Gradientenecho-Bilder (T2\*) angefertigt (21 Schichten, Schichtdicke 5 mm, 0,5 mm Lücke zwischen den Schichten, Repetitionszeit 1390 ms, Echozeit 29 ms). Mithilfe der Software Perfusion Mismatch Analyzer (Acute Stroke Imaging Standardization Group, Japan) wurden Bilder der mittleren Durchflusszeit errechnet.

Es wurden drei MRT-Untersuchungen durchgeführt: Am Tag der Aufnahme im Krankenhaus, am Folgetag sowie vier bis sieben Tage nach Symptombeginn. In der finalen Datenanalyse wurden nur Patienten mit vollständig auswertbaren DWI und ADC-Bildern sowie TOF-MRA-Messungen an allen drei Untersuchungszeitpunkten berücksichtigt. In der Studie zu neuen Läsionen außerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits (Publikation 2) mussten außerdem auswertbare initiale Perfusionsbilder vorliegen. Um eine Beschreibung der Lokalisation der neuen Läsionen in Relation zum initialen Perfusionsdefizit zu ermöglichen, wurden Patienten ohne abgrenzbares initiales Perfusionsdefizit ausgeschlossen. In der Studie zu reversiblen DWI-Läsionen (Publikation 3) mussten auswertbare FLAIR-Bilder an allen drei Zeitpunkten vorliegen.

### **Auswertung der MRT-Bilder**

Die MRT-Bilder der drei Untersuchungszeitpunkte wurden pseudonymisiert und in randomisierter Reihenfolge unabhängig voneinander und geblindet gegenüber den klinischen Daten bearbeitet. Akute Läsionen wurden auf den DWI-Bildern manuell mithilfe der Software MRIcro (Version 1.40, Chris Rorden, Columbia, USA) pixelgenau als gesonderte Regionen markiert. Hyperintensitäten anderer Genese, beispielsweise Suszeptibilitätsartefakte, wurden nicht beachtet. In Zweifelsfällen wurden ADC und FLAIR-Bilder zur Beurteilung hinzugezogen. Daraufhin wurden die DWI, ADC und FLAIR-Bilder des ersten und dritten Zeitpunktes mithilfe der Software SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, England) zur jeweiligen Bildaufnahme des zweiten Zeitpunktes koregistriert. Hierbei wurden die Voxel auf eine Größe von 1 mm<sup>3</sup> neu zugeschnitten.

Das Vorliegen von mehr als einer initialen Läsion wurde als multiples Infarktmuster gewertet. Direkt aneinander angrenzende sowie später konfluierende Läsionen wurden als singuläre Läsionen betrachtet. In der ersten MRT bereits eindeutig als alte Infarktreste identifizierbare reine T2-Signalanhebungen (2) wurden nicht berücksichtigt. Die koregistrierten DWI-Bilder des ersten und zweiten sowie des zweiten und dritten Zeitpunktes wurden nun Schnitt für Schnitt miteinander verglichen um neue oder komplett reversible Hyperintensitäten zu ermitteln. Um den Untersucher-Bias durch ein gezieltes Suchen nach neuen oder reversiblen

Läsionen zu minimieren, wurden hierbei die in der randomisierten Vorbearbeitung markierten Regionen als Anhaltspunkte verwendet. Neue Läsionen wurden nur gewertet, wenn sie deutlich separat von den Indexläsionen lokalisiert waren, Infarktwachstum wurde nicht berücksichtigt.

In der ersten Analyse (Publikation 1) wurden neu hinzugekommene Läsionen in der zweiten Messung (erstes Intervall) nur gewertet, wenn durch deutlich unterschiedliche ADC-Werte ein mehrzeitiges Auftreten der Indexläsionen nahelag. Da ADC-Werte bei sehr kleinen Läsionen nicht zuverlässig auswertbar sind, wurden zur Vermeidung von Fehlinterpretationen hierbei nur Läsionen mit mehr als 5 mm Durchmesser beachtet. Zusätzlich wurden neue Läsionen in der zweiten Messung (erstes Intervall) von neuen Läsionen in der dritten Messung (zweites Intervall) unterschieden.

In der zweiten Analyse (Publikation 2) wurden zusätzlich Perfusionsbilder des ersten Zeitpunktes ausgewertet. Patienten mit neuen Läsionen innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits wurden von Patienten mit neuen Läsionen außerhalb oder gleichzeitig außerhalb und innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits unterschieden.

In der dritten Analyse (Publikation 3) wurden insbesondere reversible Hyperintensitäten analysiert. Hierbei wurden zusätzlich individuelle Charakteristika der einzelnen initialen Läsionen ausgewertet (Größe, minimale ADC-Werte, ausschließliche Lokalisation in der Großhirnrinde). Außerdem wurde untersucht, ob bei reversiblen DWI-Läsionen eine korrelierende Hyperintensität auf den FLAIR-Bildern des dritten Untersuchungszeitpunktes sichtbar war. Im Falle vorbestehender FLAIR-Abnormalitäten konnte diese Information nicht ermittelt werden.

### **Erhebung der klinischen Daten**

Soziodemographische und klinische Daten wurden durch eine Auswertung der Arztbriefe, Notarztprotokolle, Erste-Hilfe-Befunde, Überwachungsbögen der Notaufnahme und der Schlaganfallstation sowie der Pflegeberichte erhoben. Die Originalbefunde der apparativen Diagnostik sowie der Labordiagnostik wurden einbezogen. Die Schlaganfallätiologie wurde anhand der Kategorien des Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) zugeordnet (22). Ipsilateral zum Indexinfarkt gelegene Karotisstenosen > 50 % wurden als symptomatische Karotisstenosen gewertet. Signifikante Gefäßrekanalisation entsprechend einem Grad zwei oder drei der Klassifikation Thrombolysis in Myocardial Infarction (23) nach vollständigem oder annähernd vollständigem Gefäßverschluss wurde anhand der TOF-MRA-Bilder der drei Untersuchungszeitpunkte erfasst. Patienten wurden bei Aufnahme im Krankenhaus sowie täglich bis zum Tag der Entlassung dreimalig von Ärzten der Schlaganfallstation untersucht. Die

Ausprägung der funktionellen Beeinträchtigung wurde von den zertifizierten Ärzten mithilfe der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) eingeschätzt (24). Klinische Schlaganfallrezidive wurden definiert als neue Symptome oder funktionelle Verschlechterungen zerebrovaskulären Ursprungs, die deutlich vom Indexinfarkt zu unterscheiden waren. Eine Veränderung des NIHSS auf null oder eine Verbesserung um mehr als drei Punkte zwischen Aufnahme im Krankenhaus und Entlassung wurden als deutliche Befundverbesserungen gewertet.

### **Statistische Analyse**

Klinische Daten und neuroradiologische Charakteristika der Patienten mit und ohne neue beziehungsweise reversible Läsionen wurden bei nominal skalierten Variablen mithilfe des Chi-Quadrat Tests verglichen. Ordinal skalierte und metrisch skalierte Variablen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U Tests überprüft. Diese Tests wurden ebenso zur Beschreibung der Charakteristika einzelner reversibler und verbleibender Läsionen verwendet. Die Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (CI) unabhängiger Einflussvariablen wurden mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen ermittelt. Alle Tests waren zweiseitig und statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen. Einzelne Variablen wurden bei einem univariaten Ergebnis des Signifikanzwertes  $p < 0,1$  in die multivariaten Modelle integriert. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS für Windows durchgeführt (Versionen 18.0 und 19.0, Chicago und Armonk, USA).

## **3. Ergebnisse**

### **Charakteristika der Patienten**

Von 996 zwischen März 2008 und Juli 2009 behandelten Patienten wurden 159 Patienten eingeschlossen (Publikation 1). Von diesen 159 Patienten konnten 153 mit auswertbaren FLAIR-Bildern an allen drei Untersuchungszeitpunkten für die Untersuchung der reversiblen DWI-Läsionen berücksichtigt werden (Publikation 3). Für die Untersuchung neuer Läsionen außerhalb des initialen Perfusionsdefizits wurden 164 Patienten mit einem abgrenzbaren initialen Perfusionsdefizit von 228 Patienten mit drei MRT-Aufnahmen bis März 2010 berücksichtigt (Publikation 2).

In der ersten Kohorte (Publikation 1) lag das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten bei 70 Jahren (Interquartilsabstand [IQR] 59-79), 41 % der Patienten waren weiblich. Der mediane NIHSS lag bei 4 (IQR 2-8). Die mediane Zeit zwischen Beginn der Schlaganfallsymptomatik und erster, zweiter und dritter MRT betrug 7 Stunden (IQR 2-19), 31 Stunden (IQR 24-41) und 122 Stunden (IQR 115-142). Die analysierten Kohorten der drei Publikationen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der wichtigen Schlaganfallrisikofaktoren und Charakteristika (Alter, Geschlecht, Ausprägung der Symptomatik, Zeit bis zur Bildgebung, Hypertonus, Diabetes, Vorhofflimmern, Karotisstenose, Hyperlipidämie, vorhergehender Schlaganfall). Für die Kohorte der dritten Publikation wurde außerdem das mediane totale Infarktvolume ermittelt. Es lag in der ersten, zweiten und dritten DWI bei 0,7 ml (IQR 0,2-5,6), 2,0 ml (IQR 0,4-14,4) und 1,7 ml (IQR 0,4-13,3).

### **Inzidenz neuer ischämischer Läsionen**

Unter Beschränkung der neuen Läsionen im ersten Intervall auf solche mit deutlich unterschiedlichen ADC-Werten (Publikation 1) wurden bei insgesamt 26 % der Patienten (42 von 159) neue DWI-Läsionen in der ersten Woche nach Schlaganfall festgestellt (Bild Seite 12). Bei 6 % der Patienten (9 von 159) zeigten sich neue Läsionen innerhalb des ersten Intervalls und bei 23 % (37 von 159) zeigten sich neue Läsionen innerhalb des zweiten Intervalls. Unter Berücksichtigung aller neuen Läsionen bei allen verfügbaren Patienten mit drei DWI wurden bei 36 % der Patienten (82 von 228) neue Läsionen in der ersten Woche festgestellt (Publikation 2). Bei 16 % der Patienten (10 von 64) ohne initiales Perfusionsdefizit und bei 44 % der Patienten (72 von 164) mit initialem Perfusionsdefizit traten neue Läsionen auf. Neue Läsionen innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits traten bei 21 % der Patienten (34 von 164) auf und neue Läsionen außerhalb oder gleichzeitig außerhalb und innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits traten bei 23 % der Patienten (38 von 164) auf. Klinische Schlaganfallrezidive wurden bei vier Patienten festgestellt (entsprechend 2-3 % in den Kohorten der Publikationen 1 bis 3).

### **Risikofaktoren für neue Läsionen**

Der univariate Vergleich der Risikofaktoren der Patienten mit und ohne neue Läsionen ergab eine statistisch signifikante Assoziation des Auftretens neuer Läsionen mit höherem Alter ( $p=0,02$ ), Vorhofflimmern ( $p=0,03$ ), ipsilateraler Karotisstenose ( $p<0,01$ ), Rekanalisation ( $p<0,01$ ) und multiplem Infarktmuster ( $p<0,01$ ; Publikation 1). Unter den ätiologischen Subtypen hatten Patienten mit einer zerebralen Mikroangiopathie am seltensten neue Läsionen.

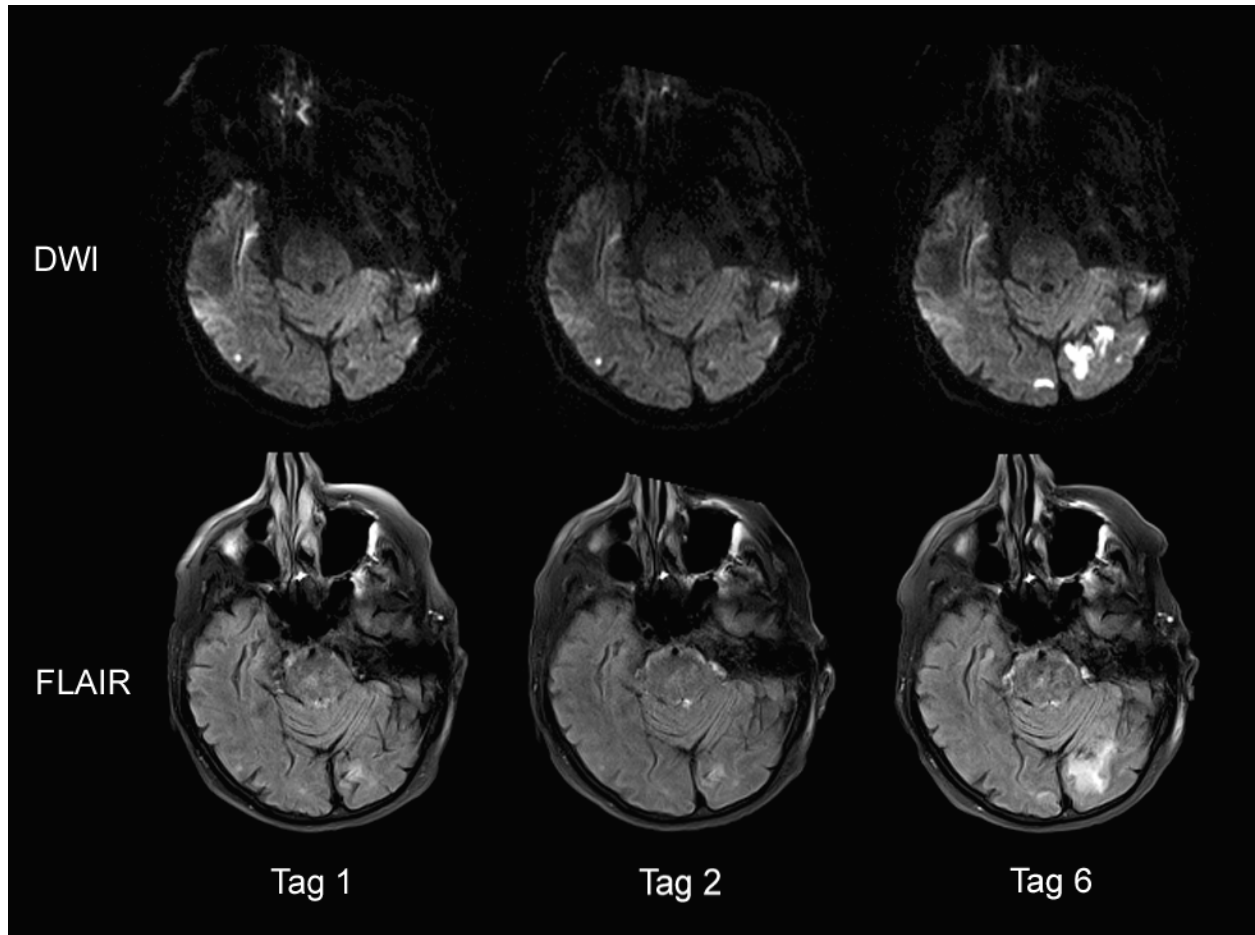
Patienten mit Schlaganfällen kardioembolischer Genese oder aufgrund einer arteriosklerotischen Erkrankung der großen hirnvorsorgenden Gefäße hatten am häufigsten neue Läsionen ( $p < 0,01$ ). In der logistischen Regressionsanalyse waren ipsilaterale Karotisstenosen (OR 4,87; 95 % CI 1,30-18,27), multiples Infarktmuster (OR 3,57; 95 % CI 1,34-9,43) und Rekanalisation (OR 2,61; 95 % CI 1,02-6,70) signifikant mit dem Auftreten neuer Läsionen innerhalb der ersten Woche assoziiert. Unter Beschränkung auf neue Läsionen im zweiten Intervall ergaben sich die gleichen Risikofaktoren. Für neue Läsionen im ersten Intervall zeigte sich in der univariaten Analyse eine Assoziation mit multiplem Infarktmuster ( $p = 0,03$ ) und mit intravenöser Thrombolysetherapie ( $p = 0,05$ ), eine Regressionsanalyse war aufgrund der geringeren Patientenzahl nicht möglich. Unter Berücksichtigung aller neuen Läsionen im ersten Intervall ohne Beachtung der ADC-Werte ergab sich eine noch deutlichere Assoziation mit Thrombolyse ( $p < 0,01$ ; bisher unveröffentlicht). Läsionen im zweiten Intervall waren hingegen nicht mit Thrombolyse assoziiert.

Ein Vergleich der Risikofaktoren der Patienten mit neuen Läsionen innerhalb und außerhalb des initialen Perfusionsdefizits ergab ebenfalls unterschiedliche Risikoprofile (Publikation 2). In der univariaten Analyse waren symptomatische Karotisstenosen ( $p = 0,02$ ) und Hyperlipoproteinämie (definiert als Lipoprotein niedriger Dichte [LDL]  $> 130$  mg/dl;  $p < 0,01$ ) häufiger bei Patienten mit neuen Läsionen außerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits zu finden. Demgegenüber waren Thrombolysetherapie ( $p < 0,01$ ) und Rekanalisation ( $p < 0,01$ ) häufiger bei Patienten mit neuen Läsionen innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits. Vorhofflimmern ( $p = 0,03$ ) und multiples Infarktmuster ( $p < 0,01$ ) fanden sich insgesamt häufiger bei Patienten mit neuen Läsionen. In der multivariaten Regressionsanalyse waren symptomatische Karotisstenosen (OR 5,04; 95 % CI 1,37-18,50) und hohe LDL-Werte (OR 3,01; 95 % CI 1,33-6,81) signifikant mit neuen Läsionen außerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits assoziiert. Rekanalisation (OR 10,94; 95 % CI 4,23-28,26) und niedrige LDL-Werte (OR 4,17; 95 % CI 1,22-14,29) waren hingegen signifikant mit neuen Läsionen innerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits assoziiert. Das Vorliegen eines multiplen Infarktmusters war sowohl mit außerhalb (OR 5,44; 95 % CI 1,71-17,30) als auch mit ausschließlich innerhalb (OR 6,31; 95 % CI 1,32-30,23) des Perfusionsdefizits auftretenden neuen Läsionen assoziiert.

### **Inzidenz reversibler Läsionen**

Bei 24 % der Patienten (37 von 153) bildete sich mindestens eine DWI-Läsion vollständig innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall zurück (Bild Seite 12 und Publikation 3). Bei 2 % der Patienten bildeten sich sämtliche initialen DWI-Hyperintensitäten zurück. Von allen

separaten initialen Hyperintensitäten bildeten sich 16 % (97 von 611) zurück. 4 % der Hyperintensitäten bildeten sich im ersten Intervall zurück und 12 % im zweiten Intervall. Keine der Hyperintensitäten, die sich im ersten Intervall zurückgebildet hatten, erschienen erneut in der dritten DWI.



Bei dieser Schlaganfallpatientin zeigte sich zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus in diesem Anschnitt rechts temporo-okzipital eine kleine akute Hyperintensität in der DWI und FLAIR sowie links okzipital eine ältere Infarktschädigung. Die akute Läsion war am sechsten Tag nicht mehr sichtbar, es traten jedoch beidseits okzipital neue Hirnläsionen ohne assoziierte neue klinische Symptome hinzu.

### **Charakteristika reversibler Läsionen**

Reversible DWI-Hyperintensitäten waren signifikant kleiner als sichtbar bleibende Hyperintensitäten ( $p < 0,01$ ). Keine der Läsionen mit einem Volumen über 1 ml bildete sich vollständig zurück. Reversible Hyperintensitäten hatten außerdem eine geringere initiale ADC-Absenkung ( $p < 0,01$ ) und waren häufiger ausschließlich im Großhirnkortex lokalisiert ( $p < 0,01$ ).

Bei 6 % der reversiblen Läsionen (6 von 97) konnte die FLAIR aufgrund vorbestehender Abnormalitäten nicht beurteilt werden. Unter den übrigen reversiblen Hyperintensitäten hatten

13 % (12 von 91) korrespondierende FLAIR-Läsionen in der dritten Messung. Unter den beurteilbaren nicht reversiblen DWI-Läsionen ähnlicher Größe (gefiltert für Läsionen unter 0,1 ml) hatten 78 % (190 von 244) bleibende korrespondierende FLAIR-Läsionen.

Unter den ätiologischen Subtypen hatten Patienten mit einer zerebralen Mikroangiopathie am seltensten reversible Läsionen. Patienten mit Schlaganfällen kardioembolischer Genese oder aufgrund einer arteriosklerotischen Erkrankung der großen hirnversorgenden Gefäße hatten am häufigsten reversible Läsionen ( $p=0,01$ ). In der univariaten Analyse sowie in der multivariaten Regressionsanalyse waren außerdem multiples initiales Infarktmuster (OR 22,12; 95 % CI 4,46-109,69) und symptomatische Karotisstenosen (OR 5,53; 95 % CI 1,42-21,53) signifikant mit reversiblen Läsionen assoziiert. Das Auftreten einer funktionellen klinischen Verbesserung war hingegen nicht mit reversiblen Läsionen assoziiert.

Unter den Patienten mit reversiblen initialen Läsionen hatten 59 % (22 von 37) zusätzliche neue Läsionen innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall. Das Auftreten neuer und reversibler Läsionen war univariat signifikant miteinander assoziiert ( $p<0,01$ ). Darüber hinaus waren 9 % der neuen Läsionen des ersten Intervalls (11 von 124, ohne ADC- und Größeneinschränkung) im zweiten Intervall reversibel (bisher unveröffentlicht).

## 4. Diskussion

### Inzidenz neuer Läsionen

Bei mehr als einem Viertel der untersuchten Patienten wurden in der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall neue Läsionen festgestellt. Um den Untersucher-Bias durch ein gezieltes Suchen nach neuen Läsionen zu verringern wurde dabei erstmals eine randomisierte Vorbearbeitung der Bilder vorgenommen. Da separate und auf frühen DWI-Bildern noch nicht sichtbare Anteile disseminierter Indexinfarkte auf späteren Bildern fälschlicherweise als neue Läsionen gewertet werden können, haben bisherige Untersuchungen die Rate neuer Läsionen möglicherweise überschätzt. In der ersten Analyse wurden daher neue Läsionen im ersten Intervall nach Schlaganfall nur berücksichtigt, wenn deutlich unterschiedliche ADC-Werte ein mehrzeitiges Auftreten der Läsionen nahelegten. Andererseits sind ADC-Werte zusätzlich vom Ausmaß der Gewebeschädigung abhängig und die unzureichende Beurteilbarkeit kleiner Läsionen beinhaltet bei dieser Methode das Risiko einer Unterschätzung der Inzidenz. Unter Berücksichtigung aller neu auftretenden Hyperintensitäten ohne Einschränkungen wurden in der

ersten Erkrankungswoche bei mehr als einem Drittel der Patienten neue Läsionen festgestellt. Diese Rate entspricht den Ergebnissen bisheriger Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv (9, 10). Die tatsächliche Rate der Patienten mit neu aufgetretenen Läsionen lag demnach wahrscheinlich bei einem Viertel bis zu einem Drittel der Patienten. Somit lag sie zehnmal höher als die Rate klinischer Rezidivereignisse in der untersuchten Kohorte und in populationsbasierten Studien (5).

### **Risikofaktoren für neue Läsionen**

Unter den ätiologischen Subtypen waren insbesondere kardioembolische Schlaganfälle und die ebenfalls häufig embolisch verursachten makroangiopathischen Schlaganfälle mit neuen Läsionen assoziiert, während bei Patienten mit mikroangiopathischen Schlaganfällen nur selten neue Läsionen auftraten. Dies entspricht sowohl den Ergebnissen bisheriger Studien zu neuen DWI-Läsionen als auch zum frühen klinischen Rezidivrisiko (5, 9). Bei Betrachtung einzelner Risikofaktoren waren multiples initiales Infarktmuster sowie symptomatische Karotisstenosen mit dem Auftreten neuer Läsionen assoziiert. Beide Risikofaktoren gehören ebenfalls zu den wichtigsten Risikofaktoren früher klinischer Rezidive (25, 26).

Im Unterschied zu klinischen Rezidiven gehörten jedoch auch Thrombolyse und Rekanalisation zu den Risikofaktoren neuer Läsionen. Beide Faktoren deuten darauf hin, dass neue Läsionen pathophysiologisch nicht immer tatsächlichen Rezidivereignissen entsprechen. In einigen Fällen sind sie wahrscheinlich vielmehr als Ausdruck des weiteren Verlaufs des ursprünglichen Gefäßverschlusses anzusehen. So könnte die Thrombolysetherapie mit Alteplase ein Aufbrechen des Embolus verursacht und somit zur Entstehung neuer Läsionen geführt haben. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit der Alteplase waren insbesondere die neuen Läsionen innerhalb des ersten Intervalls mit Thrombolyse assoziiert. Im zweiten Intervall zeigte sich weiterhin eine Assoziation mit Rekanalisation, möglicherweise aufgrund einer späteren spontanen Thrombusauflösung. Dementsprechend waren vorwiegend die Regionen distal der initialen Gefäßstenosen und Verschlüsse und somit die Regionen der ursprünglichen Perfusionsdefizite betroffen. Die initiale Perfusionsminderung könnte zudem durch eine vermehrte Thrombusformation bei verringerter Auswaschung von Mikrothromben zu einer Ausbildung neuer Läsionen distal der Stenose beigetragen haben (11). Neue Läsionen im Zusammenhang mit Karotisstenosen traten hingegen insbesondere im zweiten Intervall und außerhalb der initialen Perfusionsdefizite auf. Auch die beobachtete Assoziation eines erhöhten LDL-Spiegels mit neuen Läsionen außerhalb des initialen Perfusionsdefizits könnte ein Hinweis auf Atherosklerose sein. Neue Läsionen im zweiten Intervall und außerhalb des ursprünglichen



Perfusionsdefizits könnten demnach pathophysiologisch vorwiegend echten Rezidivereignissen entsprechen und mit einem höheren klinischen Rezidivrisiko einhergehen.

### **Bedeutung neuer Läsionen**

Trotz der Abwesenheit klinisch fassbarer Zeichen und Symptome handelt es sich bei neuen Läsionen nicht immer um harmlose Befunde. Bisherige Untersuchungen spontaner stummer Hirninfarkte in der Allgemeinbevölkerung haben eine Assoziation mit Demenz, Depressionen und mit einem erhöhten Risiko klinischer Schlaganfälle nachgewiesen (6). Für Patienten mit neuen DWI-Läsionen nach Schlaganfall konnte bereits ein erhöhtes klinisches Rezidivrisiko gezeigt werden (10). Patienten mit neuen DWI-Läsionen sind demnach eine besondere Risikogruppe und benötigen eine konsequente Sekundärprophylaxe. Das Auftreten neuer Läsionen bietet sich außerdem als Surrogatparameter für symptomatische Schlaganfallrezidive in klinischen Studien an. Bei Studien zu Karotisendarterektomien und Stentangioplastien werden DWI-Läsionen bereits zur Beurteilung der Sicherheit der Prozeduren herangezogen (20).

### **Inzidenz reversibler Läsionen**

Für die Beurteilung der klinischen Bedeutsamkeit von DWI-Läsionen ist es notwendig, die frühe Reversibilität von DWI-Hyperintensitäten zu untersuchen. Bei einem Viertel der untersuchten Patienten bildete sich mindestens eine DWI-Läsion innerhalb der ersten Woche vollständig zurück. Insgesamt war jede sechste initiale Läsion nach einer Woche nicht mehr sichtbar. In bisherigen Studien zum Zeitverlauf der DWI-Signalintensität nach Schlaganfall blieben DWI-Läsionen über mehrere Wochen sichtbar (2). In einigen Studien wurde eine frühe Größenreduktion gezeigt (14, 15), eine vollständige frühe Rückbildung von DWI-Läsionen wurde bisher jedoch nur in Einzelfällen beschrieben (18, 19). Bisherige Untersuchungen haben sich dabei insbesondere auf größere Läsionen konzentriert, während in dieser Studie alle eindeutig abgrenzbaren Läsionen unabhängig von ihrer Größe berücksichtigt wurden.

### **Charakteristika und Bedeutung reversibler Läsionen**

Reversible DWI-Hyperintensitäten waren signifikant kleiner, hatten eine geringere initiale ADC-Absenkung und eine geringere Rate korrelierender FLAIR-Hyperintensitäten in der dritten Messung als die sichtbar bleibenden DWI-Läsionen. Diese Charakteristika könnten Ausdruck einer geringen Schädigung und frühen Erholung des Gewebes sein. Insbesondere bei reversiblen DWI-Läsionen mit sichtbar bleibenden korrelierenden FLAIR-Hyperintensitäten ist hingegen lediglich von einem verkürzten Zeitverlauf der DWI-Signalanhebung trotz irreversibler

Gewebeschädigung auszugehen. Der Vergleich zwischen DWI und FLAIR war durch die größere Schichtdicke der FLAIR-Messungen eingeschränkt. Vor allem kleine Läsionen können auf der FLAIR übersehen worden sein. Eine gesonderte Betrachtung kleiner bleibender DWI-Läsionen bestätigte jedoch eine höhere Rate korrelierender FLAIR-Hyperintensitäten in der dritten Messung.

Eine abschließende Aussage über das Ausmaß der Gewebeschädigung lässt sich nicht ohne eine Korrelation mit der Histopathologie treffen. In Tierstudien konnten neuronale Nekrosen sowie andauernde Verhaltensabnormalitäten nach transienter und auch nach permanenter Rückbildung von DWI-Hyperintensitäten nachgewiesen werden (16, 17). Die klinische Bedeutsamkeit früher Reversibilität bleibt ungewiss. Eine frühe Rückbildung aller initialen DWI-Läsionen trat nur bei 2 % der Patienten auf und das Auftreten einzelner reversibler Läsionen war nicht mit einer klinischen Verbesserung der Patienten assoziiert. Sämtliche Läsionen mit einem Volumen über 1 ml blieben deutlich sichtbar. Bei Läsionen, die nicht sehr klein sind, ist die finale Infarktdiagnose anhand der DWI somit weiterhin möglich.

Patienten mit embolischen Schlaganfällen hatten am häufigsten reversible Läsionen, Patienten mikroangiopathischen Schlaganfällen hingegen am seltensten. Unter den einzelnen Risikofaktoren waren multiples Infarktmuster und symptomatische Karotisstenosen signifikant mit reversiblen Hyperintensitäten assoziiert. Somit überschneiden sich die Risikofaktoren für das Auftreten reversibler Läsionen mit den Risikofaktoren für neue Läsionen. Mehr als die Hälfte der Patienten mit reversiblen initialen Läsionen hatten zusätzliche neue Läsionen innerhalb der ersten Woche nach Schlaganfall. In manchen Fällen könnte das Vorhandensein älterer Läsionen bei Symptombeginn durch den natürlichen Zeitverlauf der DWI-Signalanhebung eine scheinbar frühe Rückbildung einzelner Hyperintensitäten erklären. Reversible sowie neue Läsionen sind möglicherweise Ausdruck anhaltender mikroembolischer Ereignisse. Eine hohe Inzidenz von Mikroembolien in der Akutphase nach TIA und Schlaganfall konnte mithilfe des transkraniellen Dopplers bereits nachgewiesen werden, insbesondere bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen (27).

### **Einschränkungen**

Die Interpretierbarkeit der beschriebenen Ergebnisse unterliegt Einschränkungen. Die Datenerhebung geschah in einer einzelnen Klinik. Aufgrund der Voraussetzung einer schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme sowie der erforderlichen Durchführung von drei MRT-Untersuchungen wurden überwiegend Patienten mit einer geringen bis moderaten klinischen Beeinträchtigung eingeschlossen. Patienten mit großen Infarkten sind daher

unterrepräsentiert. Die Anzahl der Patienten mit neuen oder reversiblen Läsionen ist möglicherweise zu klein, um bei manchen Risikofaktoren signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Insbesondere gilt dies für Patienten mit neuen Läsionen im ersten Intervall. Die Aussagekraft der multivariaten Analysen ist ebenfalls durch die Fallzahlen limitiert. Die visuelle Bearbeitung und Auswertung von MRT-Bildern ist generell untersucherabhängig. Durch unterschiedliche Anschnitte und durch den Partialvolumeneffekt kann bei sehr kleinen Läsionen eine unterschiedlich gute Sichtbarkeit an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zu einer falschen Erfassung neuer oder reversibler Läsionen geführt haben. Das gänzliche Fehlen von nur am ersten und dritten Zeitpunkt sichtbaren Läsionen spricht jedoch gegen einen signifikanten Einfluss dieses Effektes. Der Vergleich von Läsionen in der DWI und FLAIR ist zudem durch die größere Schichtdicke der FLAIR eingeschränkt.

### **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

In der ersten Woche nach Schlaganfall traten bei über einem Viertel der Patienten neue DWI-Läsionen auf. Diese Rate war zehnmal höher als die Rate klinischer Rezidivereignisse. Manche neue Läsionen sind dabei jedoch nicht als echte Rezidivereignisse sondern vielmehr als eine Folge des ursprünglichen Gefäßverschlusses anzusehen. Die Erfassung neu auftretender Läsionen nach den ersten 24 Stunden und neuer Läsionen außerhalb des ursprünglichen Perfusionsdefizits kann zur Identifizierung tatsächlicher Rezidive beitragen. Bei etwa einem Viertel der Patienten fanden sich einzelne kleine initiale Hyperintensitäten, die sich innerhalb weniger Tage zurückbildeten. Eine Rückbildung aller initialen Läsionen war hingegen selten und ein Zusammenhang mit einer signifikanten klinischen Verbesserung der Patienten war nicht feststellbar. Reversible sowie neue Läsionen traten insbesondere bei embolischen Schlaganfällen mit disseminierten Indexinfarkten auf und sind möglicherweise Ausdruck anhaltender mikroembolischer Ereignisse. Diese Ergebnisse können dabei helfen, die Pathophysiologie und den zeitlichen Verlauf der bildgebenden Korrelate beim ischämischen Schlaganfall besser zu verstehen. Die Registrierung neuer DWI-Läsionen nach Schlaganfall kann außerdem zu einer besseren Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten klinischen Rezidivrisiko beitragen und könnte Verwendung als Surrogatparameter in klinischen Studien finden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology*. 2010;52(3):189-201.
2. Eastwood JD, Engelter ST, MacFall JF, Delong DM, Provenzale JM. Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):680-7.
3. Fiehler J, Fiebach JB, Gass A, Hoehn M, Kucinski T, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Villringer A, Röther J. Diffusion-weighted imaging in acute stroke - a tool of uncertain value? *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3-4):187-96.
4. Gaudinski MR, Henning EC, Miracle A, Luby M, Warach S, Latour LL. Establishing final infarct volume: stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke*. 2008;39(10):2765-8.
5. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
6. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-9.
7. Sylaja PN, Coutts SB, Subramaniam S, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM. Acute ischemic lesions of varying ages predict risk of ischemic events in stroke/TIA patients. *Neurology*. 2007;68(6):415-9.
8. Mazzucco S, Redgrave JN, Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Asymptomatic recurrent cerebral ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging in the subacute and chronic phase after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):133-5.
9. Kang DW, Latour LL, Chalela JA, Dambrosia J, Warach S. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003;54(1):66-74.

10. Kang DW, Lattimore SU, Latour LL, Warach S. Silent ischemic lesion recurrence on magnetic resonance imaging predicts subsequent clinical vascular events. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1730-3.
11. Bang OY, Kim GM, Chung CS, Kim SJ, Kim KH, Jeon P, Saver JL, Liebeskind DS, Lee KH. Differential pathophysiological mechanisms of stroke evolution between new lesions and lesion growth: perfusion-weighted imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(4):328-35.
12. Asdaghi N, Hameed B, Saini M, Jeerakathil T, Emery D, Butcher K. Acute perfusion and diffusion abnormalities predict early new MRI lesions 1 week after minor stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2011;42(8):2191-5.
13. Guadagno JV, Warburton EA, Jones PS, Day DJ, Aigbirhio FI, Fryer TD, Harding S, Price CJ, Green HA, Barret O, Gillard JH, Baron JC. How affected is oxygen metabolism in DWI lesions? A combined acute stroke PET-MR study. *Neurology.* 2006;67(5):824-9.
14. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun;30(6):1206-12.
15. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, Lansberg MG, Mlynash M, Straka M, De Silva DA, Olivot JM, Bammer R, Albers GW, Donnan GA, Davis SM. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(1):50-6.
16. Li F, Liu KF, Silva MD, Omae T, Sotak CH, Fenstermacher JD, Fisher M, Hsu CY, Lin W. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke.* 2000;31(4):946-54.
17. Sicard KM, Henninger N, Fisher M, Duong TQ, Ferris CF. Long-term changes of functional MRI-based brain function, behavioral status, and histopathology after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 2006;37(10):2593-600.
18. Terasawa Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Shibasaki K. Reversible diffusion-weighted lesion in a TIA patient without arterial recanalization: a case report. *J Neurol Sci.* 2008;272(1-2):183-5.

19. Peters JM, Maclean AV, Young GS. Rapid resolution of diffusion weighted MRI abnormality in a patient with a stuttering stroke. *BMJ Case Rep.* 2010; Epub 2010 Feb 8, doi: 10.1136/bcr.07.2009.2063.
20. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jäger HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol.* 2010;9(4):353-62.
21. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
22. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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(1):35-41.
23. Arnold M, Nedeltchev K, Remonda L, Fischer U, Brekenfeld C, Keserue B, Schroth G, Mattle HP. Recanalisation of middle cerebral artery occlusion after intra-arterial thrombolysis: different recanalisation grading systems and clinical functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(10):1373-6.
24. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T. The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1999;67(2):81-93.
25. Wen HM, Lam WW, Rainer T, Fan YH, Leung TW, Chan YL, Wong KS. Multiple acute cerebral infarcts on diffusion-weighted imaging and risk of recurrent stroke. *Neurology.* 2004;63(7):1317-9.
26. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodriguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2009;40(8):2727-31.
27. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2009;40(12):3711-7.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fredrik Nils Albach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakterisierung des Neuauftretens und der Rückbildung von Hyperintensitäten in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der ersten Woche nach ischämischem Schlaganfall“ 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

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Fredrik Nils Albach hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Nolte CH, Albach FN, Heuschmann PU, Brunecker P, Villringer K, Endres M, Fiebach JB. Silent new DWI lesions within the first week after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(3):248-54.

Beitrag im Einzelnen (ca. 40%): Mitarbeit bei der Konzeption des Projektes und bei der Erarbeitung der Methodik, weitgehend eigenständige Erhebung der Daten, Mitarbeit bei der statistischen Auswertung und der Dateninterpretation, Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskriptentwurfs, Erstellung der Bilder.

**Publikation 2:** Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of new diffusion-weighted imaging lesions outside the area of initial hypoperfusion within 1 week after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2654-8.

Beitrag im Einzelnen (ca. 30%): Mitarbeit bei der Konzeption des Projektes und bei der Erarbeitung der Methodik, Erhebung eines entscheidenden Anteils der Daten, Mitarbeit bei der Dateninterpretation, Revision des Manuskriptes.

**Publikation 3:** Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, Nolte CH. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke.* 2013;44(4):1043-8.

Beitrag im Einzelnen (ca. 60 %): Eigenständige Idee und weitgehend eigenständige Konzeption des Projektes, Erarbeitung der Methodik, weitgehend eigenständige Erhebung der Daten, weitgehend eigenständige statistische Auswertung und entscheidender Anteil bei der Dateninterpretation, Verfassung des Manuskriptentwurfs, Bearbeitung der Revisionsvorschläge, Erstellung der Bilder.

---

Unterschrift



# Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

## 1. Publikation

Nolte CH, Albach FN, Heuschmann PU, Brunecker P, Villringer K, Endres M, Fiebach JB.  
Silent new DWI lesions within the first week after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(3):248-54.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000334665>













## **2. Publikation**

Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of new diffusion-weighted imaging lesions outside the area of initial hypoperfusion within 1 week after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2654-8.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.655993>











### **3. Publikation**

Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, Nolte CH. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke*. 2013;44(4):1043-8.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.676346>













## **Lebenslauf**

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

# Komplette Publikationsliste

## Originalarbeiten

1. Nolte CH, Albach FN, Heuschmann PU, Brunecker P, Villringer K, Endres M, Fiebach JB. Silent new DWI lesions within the first week after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(3):248-54.
2. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Incidence of new diffusion-weighted imaging lesions outside the area of initial hypoperfusion within 1 week after acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2654-8.
3. Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, Nolte CH. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke.* 2013;44(4):1043-8.
4. Braemswig TB, Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Grittner U, Scheitz JF, Fiebach JB, Nolte CH. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern. *Stroke.* 2013;44(8):2200-4.

## Konferenzbeiträge

1. Albach FN, Nolte CH, Heuschmann PU, Brunecker P, Rozanski M, Villringer K, Endres M, Fiebach JB. Stroke recurrence on MRI within the first seven days after ischemic stroke. European Stroke Conference (ESC) 2010.
2. Albach FN, Nolte CH, Heuschmann PU, Brunecker P, Villringer K, Fiebach JB. Neue MRT-Läsionen in den ersten sieben Tagen nach ischämischem Schlaganfall. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2010.
3. Usnich T, Albach FN, Brunecker P, Fiebach JB, Nolte CH. Inzidenz neuer, klinisch stummer DWI Läsionen nach akutem ischämischen Schlaganfall in Relation zum initial bestehenden Perfusionsdefizit. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012.

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

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

### **Auszeichnungen**

1. Young Investigator Award der European Stroke Conference (ESC), Mai 2010.

2. Veröffentlichung des Monats des Center for Stroke Research Berlin (CSB), April 2013

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. Christian Nolte für die Initiierung dieses Forschungsprojektes sowie die äußerst kompetente und jederzeit gewährte Unterstützung und Motivation in allen Phasen der Forschung von der Planung bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse.

Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenso Privatdozent Dr. Jochen Fiebach, der das Projekt von Anfang an überaus kompetent supervidiert und betreut hat und jederzeit für Fragen offen war.

Des Weiteren möchte ich Tatiana Usnich sowie Dr. Peter Brunecker und allen weiteren an dieser Forschung beteiligten Mitarbeitern danken.

Ein sehr großes Dankeschön geht an meine Freundin Friederike für ihre stetige und geduldige Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank meinen Eltern Heidrun und Manfred, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben und meinem Bruder Thorsten für die gewährte Unterstützung.