

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Multimodales MRT bei
transitorischen cerebrovaskulären Ereignissen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Benjamin Hotter, M.Sc.

geboren am --.--.---- in Mittersill, Österreich

Eingereicht: November 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in:

2. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1 Transitorische ischämische Attacken und multimodales MRT	4
1.2 Zielsetzung	10
2. Eigene Arbeiten	12
2.1 Methodologische Aspekte	12
2.1.1 Evaluation unterschiedlicher Post-Processing-Methodik zur automatisierten Auswertung von MRT Perfusionsbildgebung	12
<i>Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt AC, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. Cerebrovascular Diseases 2011, 31: 408-413</i>	
2.1.2 Optimierung der manuellen Post-Processing Methodik von MRT Perfusionsbildgebung in wissenschaftlichem Kontext	20
<i>Galinovic I, Ostwaldt AC, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, Schmidt WU, Jungehulsing GJ, Fiebach JB. 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. Cerebrovascular Diseases 2011, 32: 186-193</i>	
2.2 Assoziation bildgebender Marker mit klinischem Verlauf	29
2.2.1 Klinische Marker als Triage zur Anwendung von MRT bei TIA Patienten	29
<i>Hotter B, Lechner JM, Nolte CH, Audebert HJ, Malzahn U, Heuschmann PU, Fiebach JB, Jungehulsing GJ. ABCD(2) as a screening tool for cerebral infarction on stroke MRI? European Neurology 2012, 67: 315-320</i>	
2.2.2 Validierung negativer hochauflösender DWI bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen	36
<i>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, 44: 2598-2600</i>	
2.2.3 Frequenz und Prädiktoren ischämischer Läsionen bei TIA Patienten	40
<i>Hotter B, Galinovic I, Kunze C, Brunecker P, Jungehulsing GJ, Villringer A, Endres M, Villringer K, Fiebach JB. High-resolution DWI identifies ischemic lesions in a majority of TIA patients. Annals of Neurology 2019, in press</i>	
3. Diskussion	47
4. Zusammenfassung	52
5. Literaturangaben	53
Danksagung	60
Erklärung	61

Abkürzungen

AIF	Arterial Input Function
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AT	Arrival Time
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ESO	European Stroke Organisation
MRI/MRT	Magnetic Resonance Imaging/Magnetresonanztomographie
MTT	Mean Transit Time
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
rTTP	relative Time to Peak
TIA	Transitorische Ischämische Attacke/transient ischemic attack
TTP	Time To Peak
WHO	World Health Organisation

"you don't know what you've got, 'till it's gone"

Joni Mitchell, 1970

1. Einleitung

1.1 Transitorische ischämische Attacken und multimodales MRT

Cerebrovaskuläre Erkrankungen sind die weltweit dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für Behinderung im Erwachsenenalter. Die Inzidenz akuter cerebrovaskulärer Ereignisse steigt mit dem Alter deutlich an und hat in den letzten Jahren zugenommen. Eine weitere Zunahme der Betroffenen muss in Anbetracht des demographischen Wandels erwartet werden (1).

Definition und Epidemiologie

Die World Health Organisation (WHO) teilt akute cerebrovaskuläre Ereignisse ischämischer Genese in transitorische ischämische Attacken (TIA) und den ischämischen Schlaganfall ein. Beide Syndrome sind charakterisiert durch fokal-neurologische Ausfälle, die durch eine fokale cerebrale (oder retinale) Ischämie ausgelöst werden. Das unterscheidende Definitionskriterium in der klassischen neurologischen Literatur und der WHO ist die Dauer der Symptomatik, wobei die durch eine TIA bedingten Symptome maximal 24 Stunden andauern und vollständig reversibel sind. Bei längerem Bestehen der Symptomatik liegt definitionsgemäß ein ischämischer Schlaganfall vor. Der früher gebräuchliche Begriff des prolongierten ischämischen neurologischen Defizits (PRIND) gilt mangels pathophysiologischer Grundlage als veraltet, und wird nicht mehr geführt (2-4).

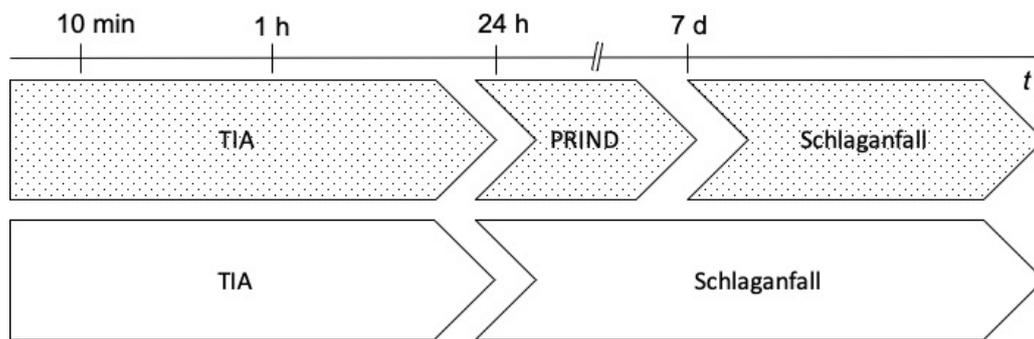


Abbildung 1: Zeitabhängige Definition der TIA nach WHO Kriterien (weiße Balken) und die alte Einteilung cerebroischämischer Syndrome einschließlich dem heute obsoleten PRIND (gemusterte Balken)

Die Inzidenz von TIA wird zwischen 0,37 bis 1,10 pro 1000 Einwohner pro Jahr geschätzt (5), eine kombinierte Auswertung des Oxford Community Stroke Projects und der Oxford Vascular Study fand beispielsweise eine Inzidenz von 0,66 pro 1000 Einwohner jährlich (6). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter exponentiell an, und verteilt sich über verschiedene Ethnien unterschiedlich (7,8). Bis zu 40% aller Schlaganfallpatienten erleiden eine TIA, bevor ein ischämischer Schlaganfall auftritt (5,9,10). Das Risiko, nach einer TIA einen Schlaganfall zu erleiden, ist insbesondere kurz nach der TIA deutlich erhöht. Das Risiko für Rezidivereignisse fällt in einer Meta-Analyse mit der Zeit seit der TIA ab: 17% der Rezidive ereignen sich am selben Tag, 9% am Folgetag, und 43% für die Periode von 7 Tagen nach der TIA (11-13).

Anwendung von DWI bei TIA

Traditionell erfolgt die bildgebende Abklärung akuter cerebrovaskulärer Ereignisse mittels kranialer Computertomographie (CT), wobei in der Akut-Phase lediglich eine Blutung als Ätiologie ausgeschlossen werden kann und ggf. Frühzeichen ischämischer Veränderungen zu entdecken sind (14). Mittels

nativer CT lassen sich bei TIAs nur selten ischämische Veränderungen darstellen (15). Durch die Anwendung diffusionsgewichteter Bildgebung (diffusion-weighted imaging, DWI) bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen konnte insbesondere die frühe Diagnose ischämischer Läsionen verbessert werden. Über Restriktion der Diffusion lässt sich der Positiv-Nachweis eines zytotoxischen Ödems führen (16); (17).

Die Anwendung von DWI bei Patienten mit transienter Symptomatik im Sinne einer TIA zeigte zum Ende der 1990er Jahre, dass auch in diesen Fällen (ultra-)strukturelle ischämische Läsionen im MRT nachgewiesen werden können (18,19). Dieses Ergebnis konnte in verschiedenen, eher kleinen Studien reproduziert werden, so wurden in Kohortengrößen von 19 bis 87 Patienten ischämische Läsionen bei 9-67% der Patienten beschrieben (20-25). Großangelegte, Populations-basierte Studien fanden eine Frequenz von 11-32% (26); (27).

Kleineren Arbeiten war es zunächst gelungen, einen Zusammenhang zwischen ischämischen Läsionen und Dauer der Symptomatik (28) bzw. Art und Schwere der Symptomatik (29,30) herzustellen. In einer Übersichtsanalyse von 9078 Patienten aus 47 Studien zeigten sich bei 34% der Patienten ischämische Läsionen. Von den extrahierbaren Daten konnte außer der Studiengröße (kleine Studien wiesen eine höhere Frequenz ischämischer Läsionen auf) kein assoziierter Faktor, insbesondere kein klinischer Prädiktor, identifiziert werden (31).

Nur wenige Studien untersuchten die Patienten an MRT-Geräten mit einer Feldstärke von 3 Tesla (32); (33-35). Die anderen angeführten Arbeiten gaben entweder keine Feldstärken an, oder verwendeten MRT-Geräte mit Feldstärken von 1 bis 1,5 Tesla. Höhere Feldstärken erlauben eine höhere Auflösung, kürzere Messzeiten, oder eine Kombination dieser Vorteile (36,37). In Anbetracht dessen wurden hochauflösende DWI-Sequenzen entwickelt (38), deren Einfluss auf die Rate von DWI-Läsionen bei TIA-Patienten unklar ist.

Neue Definition

Diese Erkenntnisse führten dazu, dass in der Literatur eine neue Definition transitorisch ischämischer Attacken bzw. des ischämischen Schlaganfalls anhand des Gewebsstatus diskutiert wurde (39). Eine andere Gruppe schlug den Begriff „transient symptoms associated with infarction“ vor (40, Seite 679). Die American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) änderte 2009 grundlegend ihre Definition einer TIA, und fordert zur Diagnose seither ein transientes fokal-neurologisches Defizit ischämischer Genese ohne (bildgebenden) Nachweis von Gewebsuntergang (5).

Diese Neudefinition zieht Versorgungsimplicationen nach sich: Sollte man für den bildgebenden Ausschluss von ischämischen Läsionen den klinischen Goldstandard der DWI fordern, müsste man ca. doppelt so viele TIA-Patienten per MRT untersuchen (41). Während die AHA/ASA nicht explizit den Nachweis per DWI zur Diagnose verlangt, zeigte sich in mehreren Kohorten, dass das Risiko für Rezidivereignisse bei Patienten mit DWI Läsionen deutlich höher ist, und damit die Methode einen zusätzlichen klinischen Nutzen hat (Albers et al., 2010; Giles et al., 2011). Eine generelle Empfehlung für oder gegen die Anwendung von DWI bei allen TIA-Patienten gibt die Leitlinie der AHA/ASA nicht (42), die European Stroke Organisation (ESO) hat bislang keine explizite TIA-Leitlinie veröffentlicht.

Perfusionsbildgebung mittels MRT

Nach Entwicklung von MRT-Sequenzen zur Beurteilung von Gewebe-Perfusion (43) wurde das pathophysiologische Konzept von Infarktkern und der umliegenden Penumbra, dem hypoperfundierten Gewebe, das potentiell gefährdet ist, und durch Therapien gerettet werden kann, auf die Bildgebung übertragen: hierbei steht im Rahmen einer multimodalen MRT-Untersuchung die ischämische Läsion in der DWI als Surrogat für den Infarktkern, und ein Defizit in der Perfusionsbildgebung dem hypoperfundiertem Gewebe. Das „mismatch“ dieser Volumina wird analog den pathophysiologischen Vorstellungen als Surrogat für die Penumbra gewertet (17).

Das gebräuchlichste Verfahren zur cerebralen Perfusionsbildgebung ist die dynamische T2- oder T2*-Suszeptibilitätsmessung zum Kontrastmittel-Bolus-Tracking. Während Kontrastmittel-Applikation und Messung gut standardisiert sind, ist das Post-Processing ausgesprochen komplex (44). Hierzu wird für jeden Bildpunkt des dreidimensionalen Messbereichs (Voxel) eine Suszeptibilitätskurve über die Zeit aufgezeichnet, die näherungsweise als inverse Kurve der Kontrastmittelanflutung entspricht. Befindet sich der beobachtete Voxel in cerebralem Parenchym, entspricht dies der Anreicherung im Kapillarbett. Die invertierte Kurve wird mathematisch von der analogen Kurve eines Voxels in einem arteriellen Gefäß (arterial input function, AIF) dekonvuliert, um die lokale Perfusion besser unabhängig von der übrigen Kreislafsituation im Körper beurteilen zu können. Bereits die Auswahl der AIF beeinflusst die Güte der errechneten parametrischen Perfusions-Maps (45).

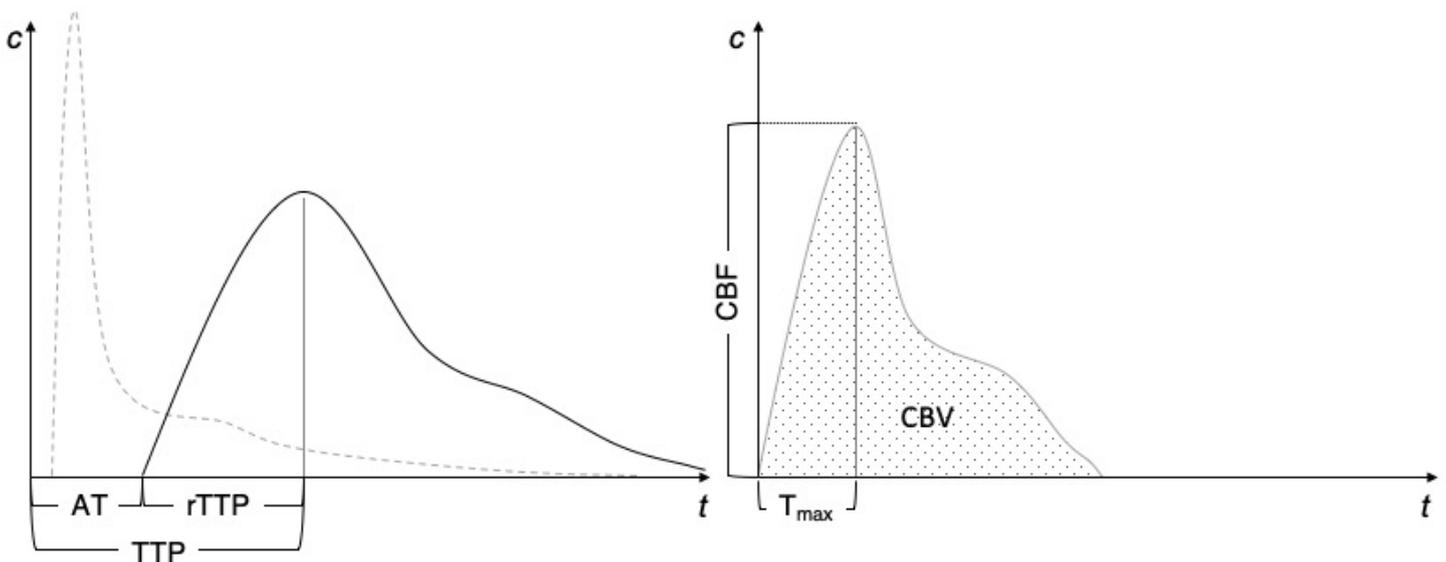


Abbildung 2: Prinzipien des Post-Processings bei Kontrastmittel-Bolustracking mit dynamischer Suszeptibilitätsmessung, illustriert anhand des Verlaufs der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe; c Konzentration Kontrastmittel, t Zeit, AT arrival time, TTP time to peak, $rTTP$ relative time to peak, CBF cerebral blood flow,

CBV cerebral blood volume; gestrichelte Kurve im linken Panel entspricht der arteriellen Kontrastmittelkurve (arterial input function, AIF) (modifiziert nach (44))

Die gebräuchlichsten Maps basieren auf dem nicht dekonvulierten Parameter time to peak (TTP) oder den dekonvulierten Parametern cerebral blood volume (CBV – die Fläche unter der Konzentrationskurve), cerebral blood flow (CBF – dem Scheitelpunkt der Kurve), T_{\max} (der Zeit bis zum Scheitelpunkt der Kurve) oder mean transit time (MTT – die mittlere Dauer, in welcher Kontrastmittel im Kapillarbett nachweisbar ist) (46).

Mit dem Ziel einer Standardisierung wurde in zahlreichen Studien ausführlich untersucht, welcher dieser Parameter der verlässlichste ist. Zum einen erfolgte der Vergleich zwischen Perfusions-CT und Perfusions-MRT-Bildgebung (47) und der Versuch einer Normierung anhand quantifizierbarer ^{15}O -PET-Untersuchungen (48). Zum anderen wurde Perfusionsbildgebung vermehrt in Phase 2 und 3 Studien beim ischämischen Schlaganfall eingesetzt, über die eine zunehmende Validierung insbesondere von T_{\max} und MTT anhand des klinischen Verlaufs erfolgte (49-53).

Nur wenige Arbeiten haben vom Einsatz von Perfusionsbildgebung bei TIA-Patienten berichtet (32,54-57). Eine spezielle Konstellation, bei der Patienten sich ohne ischämische Läsion in der DWI, aber mit einem nachweisbaren Perfusionsdefizit präsentieren, wurde als „total mismatch“ bezeichnet (58,59); (60). Verlaufsdaten zu diesem bildgebendem Syndrom liegen nicht vor, sodass eine nähere prognostische Einschätzung nicht möglich ist.

1.2 Zielsetzung

In Anbetracht des komplexen Post-Processings von Perfusionsbildgebung war es ein Ziel dieser Arbeit festzustellen, mit welcher Methodik Perfusionsdefizite valide erfasst werden können. Neben den unterschiedlichen Maps und unterschiedlichen Schwellenwerten, ab denen von einer Hypoperfusion ausgegangen werden kann, liegen mehrere Software-Lösungen vor, die bislang nicht verglichen wurden.

- a) Sind die verfügbaren Post-Processing-Lösungen geeignet dazu, automatisiert Perfusionsbildgebung auszuwerten, und verlässliche Volumina zu errechnen?
- b) Welcher Perfusions-Parameter und welcher Schwellenwert repräsentieren verlässlich das hypoperfundierte Gewebe?

Die übrigen vorgestellten Arbeiten untersuchen die Anwendung von DWI bei TIA-Patienten, insbesondere vor dem Hintergrund der überarbeiteten TIA-Definition.

In Anbetracht der höheren Sensitivität der DWI für ischämische Läsionen im Vergleich zum CT ergibt sich aus sozioökonomischen Überlegungen der Bedarf nach einem klinischen Screening-Tool zur Triage des höheren Bedarfs an MRT-Untersuchungen.

- c) Lassen sich DWI Läsionen mittels einfacher klinischer Surrogate prädictieren, und damit die Anwendung von MRT bei TIA-Patienten triagieren?

Im Fall der klinischen Situation einer frühen MRT-Bildgebung bleibt insbesondere bei Patienten mit persistierendem klinischen Syndrom Zweifel an der Validität einer unauffälligen Darstellung cerebralen Parenchyms in der DWI.

- d) Wie verlässlich ist ein in der akuten Phase erhobener unauffälliger Befund in der hochauflösenden DWI bei Patienten mit cerebroischämischen Ereignissen?

Aufgrund der breiten Variabilität der Rate an DWI-positiven TIA-Patienten nach WHO-Definition und der Entwicklung hochauflösender DWI-Sequenzen

war die Prävalenz von DWI-Läsionen nach aktuellem MRT-„Goldstandard“ in dieser Population unbekannt.

e) Wie hoch ist die Rate ischämischer Läsionen bei TIA-Patienten unter Zuhilfenahme hochauflösender DWI?

2. Eigene Arbeiten

2.1 Methodologische Aspekte

2.1.1 Evaluation unterschiedlicher Post-Processing-Methodik zur automatisierten Auswertung von MRT Perfusionsbildgebung

Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt AC, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. Fully automated postprocessing carries a risk of substantial overestimation of perfusion deficits in acute stroke magnetic resonance imaging. *Cerebrovascular Diseases* 2011, 31: 408-413

doi: 10.1159/000323212

Die häufigste Methodik zur Darstellung von cerebraler Perfusion im MRT ist die Analyse der Suszeptibilitätsänderung über die Zeit in dynamischen T2/T2* Sequenzen nach Applikation eines Kontrastmittel-Bolus. Neben den von den jeweiligen MRT-Herstellern bereitgestellten Software-Paketen existiert eine Reihe an Software-Anwendungen zur automatisierten Erhebung des Perfusionsdefizits. In dieser Arbeit verglichen wir drei der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gängigen Software-Pakete mit automatisierten Einstellungen. Hierzu wählten wir 39 Kontroll-Patienten aus der 1000Plus Studie (61) aus, die keinen Schlaganfall erlitten hatten, und in den Maps, die durch die MRT-eigene Software berechnet wurde, keinen Nachweis eines Perfusionsdefizites hatten. In dieser Kohorte wurde eine Perfusionsanalyse mit den drei verschiedenen Software-Lösungen (PerfScape/NeuroScape, PMA und Stroketool) durchgeführt. In allen Applikationen wurden jeweils drei verschiedene Parameter-Karten (mean transit time, cerebral blood flow und T_{max}) mit jeweils drei unterschiedlichen Referenzbereichen generiert, und hieraus automatisiert das Volumen des Perfusionsdefizits berechnet.

In allen Konstellationen wurde das Perfusionsdefizit drastisch überschätzt, darüber hinaus korrelierten die Volumina auch zwischen den einzelnen Software-Lösungen und Maps nicht ausreichend stabil. Typische Fehler hierbei waren fälschliche Interpretation von Kalotten-nahen Cortex-Regionen, periventrikulärer weißer Substanz, infratentoriellem Hirnstamm- und Kleinhirngewebe, sowie Bulbus- und Skalp-Artefakten als minderperfundierte Hirngewebe. Diese Fehler

waren unabhängig vom jeweilig ausgewerteten Parameter. Wenngleich eine strengere Schwellenwert-Setzung für den Referenzbereich hier bessere Resultate erbrachte, war weiterhin eine ausgeprägte Überschätzung des minderperfundierte Gewebes nachweisbar. Eine automatisierte Auswertung mittels dieser Software-Lösungen ist dementsprechend nicht verlässlich.

(Dieser Text teilweise aus dem Abstract oder der obengenannten Publikation entnommen, Übersetzung durch den Autor.)

<https://doi.org/10.1159/000323212>

2.1.2 Optimierung der manuellen Post-Processing-Methodik von MRT Perfusionsbildgebung in wissenschaftlichem Kontext

Galinovic I, Ostwaldt AC, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, Schmidt WU, Jungehuelsing GJ, Fiebach JB. 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. *Cerebrovascular Diseases* 2011, 32: 186-193 doi: 10.1159/000328663

Basierend auf den Erfahrungen in einer vorangegangenen Arbeit (62) etablierten wir eine Interimsanalyse der 1000Plus Kohorte (61). Ziel der Analyse war es, ein standardisiertes Post-Processing der Perfusionsbildgebung innerhalb dieser Kohorte zu etablieren.

Wir wählten 145 konsekutive Patienten mit nachgewiesenem ischämischen Schlaganfall aus, und verglichen standardisierte Software und Post-Processing Konstellationen (Perfscape/Neuroscape, PMA und Stroketool; mean transit time, cerebral blood flow und T_{max} ; jeweils drei verschiedene Referenzbereiche) unter visueller Kontrolle und manueller Vermessung des Defizits durch erfahrene Neurologen und Neuroradiologen.

Während einzelne Fragestellungen durch bestimmte Konstellationen besser beantwortet wurden (z.B. Identifikation fehlender Penumbra durch eine cerebral blood flow map mit permissivem Referenzbereich), zeigten sich für weiterhin alle Konstellationen auch bei manueller Auswertung durchwegs größere Perfusionsdefizite, als abschließend in der Infarktdemarkierung im Follow-Up bestätigt werden konnte.

Bei Anwendung von T_{max} (Referenzbereich 8 Sekunden) und cerebral blood flow (Referenzbereich je nach Software: PMA 20 ml/100g/min bzw. Stroketool 15% einer intraindividuell errechneten Skala) zeigte sich die stabilste Prädiktion der abschließenden Infarktgröße.

(Dieser Text teilweise aus dem Abstract oder der obengenannten Publikation entnommen, Übersetzung durch den Autor.)

<https://doi.org/10.1159/000328663>

2.2 Assoziation bildgebender Marker mit klinischem Verlauf

2.2.1 Klinische Marker als Triage zur Anwendung von MRT bei TIA-Patienten

Hotter B, Lechner JM, Nolte CH, Audebert HJ, Malzahn U, Heuschmann PU, Fiebach JB, Jungehulsing GJ. ABCD(2) as a screening tool for cerebral infarction on stroke MRI? European Neurology 2012, 67: 315-320 doi: 10.1159/000336267

Durch die neue TIA Definition der AHA/ASA erhielt die Bildgebung einen zentralen Stellenwert in der Diagnose ischämischer Ereignisse: die Definition fordert den bildgebenden Ausschluss von Untergang cerebralen Gewebes (5,39). Während die Definition die Bildgebungs-Modalität nicht festlegt, ist in Bezug auf die deutlich geringere Sensitivität einer kraniellen Computertomographie der Infarkt-Ausschluss via DWI als Goldstandard anzusehen (63). Vor dem Hintergrund limitierter Ressourcen und ökonomischen Notwendigkeiten wäre ein klinisches Instrument zur verlässlichen Prädiktion von DWI Läsionen und folglich zur Triagierung aufwändigerer Bildgebung hilfreich. Der ABCD² Score wurde zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos nach TIA entwickelt, und basiert auf schnell und kostengünstig zu erhebenden klinischen Informationen. Wir postulierten, dass Patienten mit einem hohen ABCD² Score ein höheres Risiko haben, ischämische Läsionen im MRT aufzuweisen.

Wir verglichen die ABCD² Scores von 127 sich konsekutiv vorgestellten Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken in Abhängigkeit von einem etwaigen Nachweis ischämischer Läsionen mittels DWI. Hierbei stellte sich tatsächlich ein Zusammenhang dar, jedoch war die Assoziation U-förmig, d.h. sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe ABCD² Werte waren mit Läsionen assoziiert. Der syndromatische Anteil des Scores (Vorliegen einer Aphasie und/oder Hemiparese) zeigte sich in der multivariaten Analyse als wesentlicher Faktor hinter dieser Assoziation. Zusammenfassend ist eine sichere Triage bzw. ein verlässliches Screening einer ischämischen Läsion mittels dieser Skala nicht möglich.

(Dieser Text teilweise aus dem Abstract oder der obengenannten Publikation entnommen, Übersetzung durch den Autor.)

<https://doi.org/10.1159/000336267>

2.2.2 Validierung negativer hochauflösender DWI bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen

Hotter B, Kufner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehuelsing GJ, Fiebach JB. Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. Stroke 2013, 44: 2598-2600 doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001594

Patienten, die sich innerhalb eines akuten Zeitfensters nach einem cerebrovaskulären Ereignis vorstellen, und eine unauffällige Diffusionsbildgebung aufweisen, gelten nach AHA/ASA-Definition als TIA-Patienten. Bereits 2008 wurde jedoch beschrieben, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit vermuteten cerebroischämischen Ereignissen trotz initial unauffälliger DWI persistierende klinische Defizite aufweist (64). Wir postulierten, dass bei bereits initialer Untersuchung mittels einer hochauflösenden DWI Sequenz (38) die Darstellung von spät-manifestierten ischämischen Läsionen nur dann im Verlauf gelingt, wenn das klinische Syndrom länger als 24 Stunden persistiert.

In einer Kohorte von 151 Patienten mit unauffälliger initialer DWI erfolgte bei 63 Patienten zumindest eine Follow-Up Untersuchung, die in 7 Fällen (11,1%) ischämische Läsionen darstellen konnte. Das Auftreten ischämischer Läsionen in der DWI war stark mit der Schwere der Symptomatik – gemessen mittels National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) – am Folgetag der stationären Aufnahme assoziiert (Odds Ratio 17,5, 95% Konfidenzintervall 2,83-108,12). Patienten mit einer NIHSS Punktzahl von 0 (keine residuelle Symptomatik) wiesen einen negativ prädiktiven Wert von 0,96 für das Vorliegen ischämischer Läsionen auf.

Damit weisen in einer nicht selektierten Kohorte von Patienten mit akuten cerebrovaskulären Ereignissen mit unauffälligem akutem MRT (einschließlich hochauflösender DWI) ein relevanter Anteil an Patienten im Verlauf ischämische Läsionen in der Bildgebung auf, diese präsentieren sich jedoch in aller Regel mit persistierenden klinischen Syndromen, die nach WHO Definition als Schlaganfall, und nicht als TIA gelten. Somit kann dem Resultat einer negativen hochauflösenden DWI bei Patienten mit vollständig reversiblen klinischem Syndrom (einer TIA) vertraut werden.

(Dieser Text teilweise aus dem Abstract oder der obengenannten Publikation entnommen, Übersetzung durch den Autor.)

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001594>

2.2.3 Frequenz und Prädiktoren ischämischer Läsionen bei TIA-Patienten

Hotter B, Galinovic I, Kunze C, Brunecker P, Jungehuelsing GJ, Villringer A, Endres M, Villringer K, Fiebach JB. High-resolution DWI identifies ischemic lesions in a majority of TIA patients. *Annals of Neurology* 2019, in press doi: 10.1002/ana.25552

Die klinische Definition einer TIA fordert gemäß Empfehlung der WHO ein akut aufgetretenes fokal-neurologisches Syndrom auf dem Boden einer cerebralen (oder retinalen) Perfusionsstörung mit einer Dauer von maximal 24 Stunden. Eine Übersichtsarbeit von 9078 TIA-Patienten in 47 Studien ergab eine mittlere Rate von 34,3% mittels DWI nachgewiesenen ischämischen Läsionen. Wir postulierten, dass der Anteil an Patienten mit Läsionen bei Untersuchung mittels hochauflösender DWI (38) deutlich höher ist, und mit Gefäßverschlüssen, einem höheren Schweregrad des klinischen Syndroms (gemessen mittels NIHSS) sowie einem höheren Risiko für Rezidivereignisse (gemessen mittels ABCD² Score) assoziiert ist. Darüber hinaus vermuteten wir eine Assoziation mit schlechterer mittelfristiger Prognose der klinischen Erholung (gemessen mittels modifizierter Rankin-Skala nach 3 Monaten).

Wir untersuchten 446 TIA-Patienten in einer monozentrischen Kohorte, wovon 240 Patienten (54%) ischämische Läsionen in der hochauflösenden DWI aufwiesen. Diese Läsionen waren mit größerem Schweregrad des klinischen Syndroms nach NIHSS zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ersten Hilfe, höherem Rezidivrisiko nach ABCD² und Nachweis von Gefäßverschlüssen in der MRT-Angiographie assoziiert. Die mittelfristige Prognose zeigte sich vom Nachweis ischämischer Läsionen unabhängig.

Damit konnten wir nachweisen, dass in der Mehrheit aller TIA-Patienten mit ausreichend hochauflösender Bildgebung ischämische Läsionen darstellbar sind.

(Dieser Text teilweise aus dem Abstract oder der obengenannten Publikation entnommen, Übersetzung durch den Autor.)

<https://doi.org/10.1002/ana.25551>

3. Diskussion

Das Konzept der multimodalen MRT wird beim ischämischen Schlaganfall bereits seit Ende der 1990er Jahre diskutiert (17) und in Therapie-Studien eingesetzt bzw. evaluiert (52); (53). Zu diesem Zeitpunkt wurde erkannt, dass auch bei der klassisch über die Dauer der neurologischen Symptomatik definierten TIA ischämische Läsionen entstehen können, die sich mittels DWI nachweisen lassen (18,19). Seither wurde eine durchschnittliche Inzidenz ischämischer Läsionen von 34% bei TIA-Patienten beschrieben (31), wobei in kleinen Studien zum Teil deutlich höhere Raten berichtet wurden (54).

Diffusionsgewichtete Bildgebung bei TIA

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellte Arbeit (65) nutzt hochauflösende DWI in einem Zeitfenster von 24 Stunden nach Symptombeginn, und findet ischämische Läsionen bei 54% einer Kohorte von 446 TIA-Patienten. Eine mögliche Erklärung für diese deutlich höhere Inzidenz mag darin liegen, dass die anderen Arbeiten keine hochauflösende DWI Sequenzen genutzt haben, mit wenigen Ausnahmen an 1,5 und nicht 3 Tesla MRT-Geräten durchgeführt wurden (32-35), oder die Patienten zu anderen Zeitpunkten relativ zum Akutereignis untersucht haben (66-69).

Einzelnen Arbeiten gelang es, klinische Prädiktoren zu definieren, die mit ischämischen Läsionen in der DWI assoziiert sind. Akute cerebrovaskuläre Syndrome, die länger als eine Stunde andauern, oder sich mit einer Aphasie oder Parese präsentieren, gehen häufiger mit DWI-Läsionen einher (29). Inatomi und Kollegen zeigten 2004, dass eine Dauer der Symptomatik von mehr als 30 Minuten deutlich häufiger mit ischämischen Läsionen einhergeht. Darüber hinaus waren „höhergradige neurologische Defizite“, insbesondere Paresen, aphasische Syndrome, Anopsien und/oder Hemineglekt, ein signifikanter Prädiktor für DWI Restriktionen. Bei Patienten, die an Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern leiden oder bereits akut cerebrovaskuläre Ereignisse erlitten hatten, wurden ebenfalls häufiger ischämische Läsionen nachgewiesen (28). Eine Übersichtsarbeit der

„MRI in TIA Collaborative Group“ bestätigte ebenfalls die Assoziation von DWI Läsionen mit Symptombdauer und motorischen Defiziten (30).

In den eigenen Arbeiten dieser Habilitationsschrift zeigte sich wiederholt die Assoziation vom Schweregrad des akuten cerebrovaskulären Syndroms, gemessen anhand des NIHSS Scores, und ischämischen Läsionen (65); (70). Es gelang ebenfalls, die Assoziation von motorischen Defiziten mit DWI Läsionen zu reproduzieren, ein Zusammenhang mit der Symptombdauer konnte als Trend dargestellt werden, erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz (71). Ebenfalls als Trend stellte sich eine Assoziation zum Risikofaktor Rauchen dar, die jedoch in einer zweiten Kohorte nicht erhärtet werden konnte (70).

Durch die neue Definition von TIA durch die AHA/ASA stellte sich die Frage, wie streng der Goldstandard zum bildgebenden Ausschluss von Gewebsuntergang gefordert werden müsse. Schätzungen gehen davon aus, dass die Rate der notwendigen MRT-Untersuchungen bei TIA-Patienten sich verdoppeln würde, wenn man eine negative DWI zur Diagnose fordert (41). In Anbetracht des zur einfachen Computertomographie deutlich höheren finanziellen und zeitlichen Aufwands einer multimodalen MRT besteht Bedarf an einer einfachen klinischen Methode, um Patienten zu triagieren, die dringend einer MRT bedürfen. Auf Basis der bislang beschriebenen Assoziationen war keine solche sichere Abgrenzung möglich.

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos für ischämische Ereignisse nach TIA hat sich der ABCD² Score durchgesetzt. Hierbei wird auf Basis einfach und schnell zu erhebender klinischer Größen (Alter, Blutdruck bei Vorstellung, Art und Dauer des klinischen Syndroms und Diabetes) ein Punktwert generiert, der verlässlich ein höheres Risiko anzeigt (72,73). Der Score zeigte sich auch nützlich, um den Schweregrad künftiger Ereignisse zu prädictieren (74).

In einer eigenen Arbeit zeigte sich bei einer Kohorte von 127 Patienten eine hochsignifikante Assoziation von ABCD² Score bei Aufnahme und ischämischen Läsionen in der DWI (71). Die Diskriminationsschärfe der Assoziation auf Basis

von Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven war jedoch nur mäßig. Eine mögliche Erklärung für diese schlechte Trennschärfe liegt in der U-förmigen Verteilung der Rate an ischämischen Läsionen über die unterschiedlichen ABCD² Scores. So war der Anteil an DWI Läsionen sowohl bei Patienten mit sehr niedrigem, als auch mit sehr hohen ABCD² Werten deutlich höher, während mittlere ABCD² Werte mit einer geringen Rate an DWI Veränderungen einhergingen (71). Auf Basis dieser Ergebnisse kann kein klinisches Triage-Instrument zur Entscheidung für oder gegen eine MRT Bildgebung empfohlen werden. Vielmehr muss nach der Erkenntnis, dass der Nachweis von DWI Läsionen mit einem höheren Risiko für Rezidivereignisse einhergeht (Albers et al., 2010; Giles et al., 2011) die Empfehlung ausgesprochen werden, möglichst viele TIA-Patienten mittels MRT zu untersuchen.

Hieraus ergibt sich auch die Frage, ob sich bei initial unauffälliger DWI im Verlauf Läsionen manifestieren können. Longitudinale MRT-Untersuchungen von TIA-Patienten lagen nicht vor, sodass in einer eigenen Arbeit dieser Frage nachgegangen wurde (70). Durch einfache klinische Untersuchung am Folgetag und Ausschluss eines persistierenden klinischen Defizits konnte mit einem Negativ-Prädiktiven Wert von 0.96 eine ischämische Läsion ausgeschlossen werden. Hieraus ergibt sich eine falsch negative Rate von ca. 3% bei einer Reduktion der Anzahl notwendiger Untersuchungen um 81%. Letztlich kann damit bei neurovaskulären Ereignissen, die weniger als 24 Stunden andauern, auf eine Verlaufs-MRT verzichtet werden.

Methodik der MRT Perfusionsbildgebung und des Post-Processings

Die Vielzahl an möglichen parametrischen Perfusions-Karten, die auf Basis von Kontrastmittel-Bolus-Trackings mittels dynamischen T2*-Sequenzen, errechnet werden können, wurde früh als komplexes Problem erkannt (75). Auf Bemühungen des National Institute of Health wurde auf dem Symposium „Advanced NeuroImaging for Acute Stroke Treatment“ 2007 die Etablierung eines

standardisierten Post-Processings für Perfusionsbildgebung in eine Prioritäten-Roadmap aufgenommen (76).

Die hier vorgestellten eigenen Arbeiten konnten zunächst zeigen, dass eine automatisierte Auswertung von Perfusionsbildgebung mittels akademischer und kommerzieller Software die Volumina von hypoperfundiertem Gewebe drastisch überschätzten (62). Dies lag in erster Linie an der fehlenden Abgrenzung knöcherner Strukturen und Bulbi, sowie an der schlechten Erkennung der Grenzen von Subarachnoidalraum und Parenchym. Unter manueller Selektion distaler Äste der kontralateralen MCA als arterielle Inputfunktion (45) und manueller Abgrenzung des hypoperfundierten Gewebes durch erfahrene Neuroradiologen oder Neurologen ließen sich deutlich verlässlichere Volumina generieren (77). In Bezug auf die longitudinale Entwicklung des hypoperfundierten Gewebes zeigte sich mittels Perfusionskarten auf der Basis von T_{max} und CBF die beste Vorhersage.

Diese Resultate unserer Arbeitsgruppe spiegelten sich in größeren Validierungsstudien wider, bei denen systemische Rekanalisierungskonzepte zum einen mittels Alteplase (52), zum anderen mittels Desmoteplase (49-51) geprüft wurden. Die Patientenselektion erfolgte hierbei auf Basis von T_{max} -Perfusionskarten. Erfolgreich geprüft wurde das Konzept erstmals in der DEFUSE-3 Studie zur mechanischen Thrombektomie in einem erweiterten Zeitfenster auf Basis eines DWI-Perfusionsbildgebungs-Mismatches (78). Dabei stellte sich nicht nur die initiale Darstellung des Mismatches als geeignetes Selektionskriterium für invasive Therapien dar. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die T_{max} -Perfusionskarten eine valide Basis zur Abschätzung des Infarktwachstums bei Patienten waren, die nicht rekanalisiert wurden (79). Es wurde kürzlich gezeigt, dass sich die etablierten Grenzwerte für die Perfusionsbildgebung mittels T_{max} (>5,6 Sekunden) exzellent mit quantifizierbaren Grenzwerten der ^{15}O -Positronenemissionstomographie decken (80).

Perfusionsbildgebung bei transitorisch-ischämischen Attacken

Es liegen nur wenige Berichte zum Einsatz von Perfusionsbildgebung bei TIA-Patienten vor. In der Erstbeschreibung des Mismatch-Konzepts bei TIA-Patienten fand sich bei 7 von 22 Patienten ein Perfusionsdefizit (54). Eine weitere Arbeit an

einem 3 Tesla MRT System fand Perfusionsdefizite in 21 von 56 Patienten (32). Eine weitere Arbeit untersuchte, ob Perfusionsbildgebung auf eine frühe neurologische Verschlechterung bei klinischen TIA oder „minor stroke“ Patienten hinweist, konnte dies jedoch nicht nachweisen (55). Im Zuge dessen wurde der Sonderfall eines „total mismatch“ beschrieben. Es handelt sich um Patienten mit Nachweis eines Perfusionsdefizits ohne gleichzeitiges Vorliegen einer DWI-Läsion. Kleinere Querschnittsstudien mit einer Gesamtzahl von 12 Patienten wurden hierzu in der Literatur berichtet (58-60). Aufgrund der klinischen Präsentation der Patienten wurde bei mangelnden longitudinalen Daten auf eine benigne Prognose des total mismatch geschlossen.

In den eigenen Arbeiten stellten sich Perfusionsdefizite in 21-35% der Fälle dar (65,70). Diese persistierten z.T. über die ersten 24 Stunden hinaus. In einer weiteren Arbeit konnten 23 zusätzliche Patienten mit total mismatch identifiziert werden (81). Während das Volumen des Perfusionsdefizits im Median deutlich abnahm, persistierte bei 80% der Patienten eine Auffälligkeit in den T_{max} -Parameterkarten. Neun Patienten zeigten im Verlauf DWI Läsionen. Klinisch zeigten diese Patienten mit Infarkt eine schlechtere klinische Prognose mit ausgeprägterem neurologischem Defizit, gemessen anhand der NIHSS, und schlechterer Erholung, gemessen anhand der modifizierten Rankin Scale. Damit kann die ursprüngliche Interpretation des total mismatch als ein benignes radiologisches Syndrom ohne relevante Konsequenz nicht aufrechterhalten werden.

4. Zusammenfassung

Im Zuge der eigenen Arbeiten in dieser Habilitationsschrift ist es gelungen, zur Validierung des Post-Processings von Perfusionsbildgebung zur Nutzung im Rahmen multimodaler MRT-Bildgebung bei akuten cerebrovaskulären Ereignissen beizutragen. Die Erkenntnisse der eigenen Arbeiten (77) integrieren sich hierbei gut in die zunehmende Validierung von T_{max} als standardisiertem Perfusionsparameter zur Bestimmung der Penumbra in klinischen Studien (52,78,79).

Ein einfacher klinischer Parameter zur Triage von MRT bei TIA-Patienten konnte weder in dieser Arbeit (71) noch durch andere Arbeitsgruppen validiert werden. In Anbetracht der hohen Anzahl von TIA-Patienten, die ischämische Läsionen in der DWI aufweisen (65), und dem Wissen, dass das Rezidivrisiko bei Nachweis solcher Läsionen deutlich höher ist (Albers et al., 2010; Giles et al., 2011), rechtfertigt sich der Einsatz von multimodaler MRT bei TIA-Patienten.

Das vormals als benigne eingeschätzte bildgebende Syndrom „total mismatch“ zeigt eine Rate von 39% ischämischer Läsionen im Verlauf, und sollte entsprechend behandelt werden (81). Umgekehrt kann bei selbstlimitierter Klinik und initial unauffälliger DWI auf eine Verlaufsbildgebung verzichtet werden (70).

5. Literaturangaben

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245–54.
2. Advisory Council for the National Institute of Neurological, Disorders C, Stroke National Institute of Health. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke*. 1975 Sep;6(5):564–616.
3. Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology*. 1988 May;38(5):674–7.
4. Koudstaal PJ, van Gijn J, Frenken CW, Hijdra A, Lodder J, Vermeulen M, et al. TIA, RIND, minor stroke: a continuum, or different subgroups? Dutch TIA Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992 Feb;55(2):95–7.
5. Easton JD, Albers GW, Saver JL, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. 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 Jun 1;40(6):2276–93.
6. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1925–33.
7. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):720–3.
8. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JMH, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol*. 2004 Aug 15;160(4):376–83.
9. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988 Sep;19(9):1083–92.
10. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1990 Jun;21(6):848–53.

11. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):817–20.
12. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1991 Dec;54(12):1044–54.
13. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379–87.
14. Kaste M. Reborn workhorse, CT, pulls the wagon toward thrombolysis beyond 3 hours. *Stroke*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 Feb;35(2):357–9.
15. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts SB. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3(1):130–6.
16. Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fiandaca MS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1992 Jan;42(1):235–40.
17. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1998 Aug;51(2):418–26.
18. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999 Jun 1;30(6):1174–80.
19. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, Alberts MJ. Diffusion MR imaging and transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2762–3.
20. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Chang YC, et al. “Footprints” of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3-4):177–86.
21. Takayama H, Mihara B, Kobayashi M, Hozumi A, Sadanaga H, Gomi S. [Usefulness of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of transient ischemic attacks]. *No To Shinkei*. 2000 Oct;52(10):919–23.
22. Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, Einsiedel von HG, Röttinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke*. 2004 May;35(5):1095–9.

23. Kamal AK, Segal AZ, Uluğ AM. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Oct;23(9):1533–8.
24. Bisschops RHC, Kappelle LJ, Mali WPTM, van der Grond J. Hemodynamic and metabolic changes in transient ischemic attack patients: a magnetic resonance angiography and (1)H-magnetic resonance spectroscopy study performed within 3 days of onset of a transient ischemic attack. *Stroke.* 2002 Jan;33(1):110–5.
25. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grivé E, Molina C, Alvarez-Sabín J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Jan;23(1):77–83.
26. Al-Khaled M, Matthis C, Münte TF, Eggers J, QugSS2-Study. The incidence and clinical predictors of acute infarction in patients with transient ischemic attack using MRI including DWI. *Neuroradiology.* 2013 Feb;55(2):157–63.
27. Al-Khaled M, Eggers J. MRI findings and stroke risk in TIA patients with different symptom durations. *Neurology.* 2013 May 21;80(21):1920–6.
28. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology.* 2004 Feb 10;62(3):376–80.
29. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke.* 2003 Apr;34(4):932–7.
30. Shah SH, Saver J, Kidwell CS, Albers GW, Rothwell PM, Ay H, et al. A Multicenter Pooled, Patient-Level Data Analysis of Diffusion-Weighted MRI in TIA Patients. *Stroke.* 2007;38(2):463.
31. Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Dennis M, Sandercock PAG, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol.* 2014 Jan;75(1):67–76.
32. Krol AL, Coutts SB, Simon JE, Hill MD, Sohn C-H, Demchuk AM, et al. Perfusion MRI abnormalities in speech or motor transient ischemic attack patients. *Stroke.* 2005 Nov;36(11):2487–9.
33. Morita N, Harada M, Satomi J, Terasawa Y, Kaji R, Nagahiro S. Frequency of emerging positive diffusion-weighted imaging in early repeat examinations at least 24 h after transient ischemic attacks. *Neuroradiology.* 2013 Mar;55(4):399–403.
34. Asdaghi N, Campbell BCV, Butcher KS, Coulter JI, Modi J, Qazi A, et al. DWI reversal is associated with small infarct volume in patients with TIA and minor stroke. *American Journal of Neuroradiology.* 2014 Apr;35(4):660–6.
35. Gon Y, Sakaguchi M, Okazaki S, Mochizuki H, Kitagawa K. Prevalence of positive diffusion-weighted imaging findings and ischemic stroke recurrence in transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 May;24(5):1000–7.

36. Frayne R, Goodyear BG, Dickhoff P, Lauzon ML, Sevick RJ. Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging. *Invest Radiol*. 2003 Jul 1;38(7):385–402.
37. Takahashi M, Uematsu H, Hatabu H. MR imaging at high magnetic fields. *Eur J Radiol*. 2003 Apr 1;46(1):45–52.
38. Benameur K, Bykowski JL, Luby M, Warach S, Latour LL. Higher prevalence of cortical lesions observed in patients with acute stroke using high-resolution diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1987–9.
39. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1713–6.
40. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol*. 2005 May;57(5):679–86.
41. Adeoye O, Heitsch L, Moomaw CJ, Alwell K, Khoury J, Woo D, et al. How much would performing diffusion-weighted imaging for all transient ischemic attacks increase MRI utilization? *Stroke*. 2010 Oct 1;41(10):2218–22.
42. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 3rd ed. 2014 Jul;45(7):2160–236.
43. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q*. 1989 Oct;5(4):263–81.
44. Ostergaard L. Cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Top Magn Reson Imaging*. 2004 Feb;15(1):3–9.
45. Ebinger M, Brunecker P, Jungehulsing GJ, Malzahn U, Kunze C, Endres M, et al. Reliable Perfusion Maps in Stroke MRI Using Arterial Input Functions Derived From Distal Middle Cerebral Artery Branches. *Stroke*. 2009 Dec 28;41(1):95–101.
46. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*. 1996 Nov 1;36(5):715–25.
47. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran J-P, Schnyder P, et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*. 2002 Aug 1;33(8):2025–31.

48. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D, Sobesky J. A simple positron emission tomography-based calibration for perfusion-weighted magnetic resonance maps to optimize penumbral flow detection in acute stroke. *Stroke*. 2010 Sep 1;41(9):1939–45.
49. Hacke W, Albers GW, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005 Jan 1;36(1):66–73.
50. Fiebach JB, Al-Rawi Y, Wintermark M, Furlan AJ, Rowley HA, Lindsten A, et al. Vascular Occlusion Enables Selecting Acute Ischemic Stroke Patients for Treatment With Desmoteplase. *Stroke*. 2012 May 25;43(6):1561–6.
51. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009 Feb 1;8(2):141–50.
52. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. 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 Nov 1;60(5):508–17.
53. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr 1;7(4):299–309.
54. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Wityk RJ. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Nov;25(10):1645–52.
55. Kim J-T, Kim H-J, Yoo S-H, Park M-S, Kwon SU, Cho K-H, et al. MRI findings may predict early neurologic deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack due to intracranial atherosclerosis. *Eur Neurol*. 2010;64(2):95–100.
56. Grams RW, Kidwell CS, Doshi AH, Drake K, Becker J, Coull BM, et al. Tissue-Negative Transient Ischemic Attack: Is There a Role for Perfusion MRI? *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jul;207(1):157–62.
57. Lee SH, Nah H-W, Kim BJ, Ahn SH, Kim JS, Kang D-W, et al. Role of Perfusion-Weighted Imaging in a Diffusion-Weighted-Imaging-Negative Transient Ischemic Attack. *J Clin Neurol*. 2017 Jan 12.
58. Cho T-H, Hermier M, Alawneh JA, Ritzenthaler T, Desestret V, Østergaard L, et al. Total mismatch: negative diffusion-weighted imaging but extensive perfusion defect in acute stroke. *Stroke*. 2009 Oct 1;40(10):3400–2.

59. Kim J-T, Park M-S, Kim M-K, Cho K-H. Minor Stroke with Total Mismatch after Acute MCA Occlusion. *Journal of Neuroimaging*. 2011 Jan 11;21(4):399–402.
60. Fustier A, Naggara O, Tisserand M, Touzé E, Mellerio C, Edjlali M, et al. Total mismatch in anterior circulation stroke patients before thrombolysis. *Journal of Neuroradiology*. 2013 Jul;40(3):158–63.
61. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC Neurol*. 2009 Dec 8;9:60.
62. Galinovic I, Brunecker P, Ostwaldt A-C, Soemmer C, Hotter B, Fiebach JB. Fully Automated Postprocessing Carries a Risk of Substantial Overestimation of Perfusion Deficits in Acute Stroke Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011 Feb 22;31(4):408–13.
63. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):155–62.
64. Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM, VISION Study Group. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 Jun 1;39(6):1898–900.
65. Hotter B, Galinovic I, Kunze C, Brunecker P, Jungehülsing J, Villringer A, et al. High-resolution DWI identifies ischemic lesions in a majority of TIA patients. *Ann Neurol*. 2019 Jul 12;:ana.25551.
66. van Rooij FG, Vermeer SE, Góraj BM, Koudstaal PJ, Richard E, de Leeuw F-E, et al. Diffusion-weighted imaging in transient neurological attacks. *Ann Neurol*. 2015 Dec;78(6):1005–10.
67. Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, Moen G, Waje-Andreassen U, Naess H. Diffusion-weighted lesions in stroke patients with transient symptoms--where are they located? *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):219–25.
68. Redgrave JN, Schulz UG, Briley D, Meagher T, Rothwell PM. Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2007 Jan 1;24(1):86–90.
69. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2313–9.
70. Hotter B, Kufner A, Malzahn U, Hohenhaus M, Jungehülsing J, Fiebach JB. Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2598–600.

71. Hotter BA, Lechner JM, Nolte CH, Audebert HJ, Malzahn U, Heuschmann PU, et al. ABCD(2) as a screening tool for cerebral infarction on stroke MRI? *Eur Neurol* [Internet]. Karger Publishers; 2012;67(5):315–20. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/336267>
72. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):283–92.
73. Purroy F, Begué R, Quílez A, Piñol-Ripoll G, Sanahuja J, Brieva L, et al. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2229–32.
74. Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke*. 2010 May;41(5):851–6.
75. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke*. 2005 Sep 1;36(9):e83–99.
76. Wintermark M, Albers GW, Alger JR, Alexandrov AV, Bammer R, Baron J-C, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke*. 2008 May 1;39(5):1621–8.
77. Galinovic I, Ostwaldt A-C, Soemmer C, Bros H, Hotter B, Brunecker P, et al. 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. *Cerebrovasc Dis*. Karger Publishers; 2011;32(2):186–93.
78. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
79. Rao V, Christensen S, Yennu A, Mlynash M, Zaharchuk G, Heit J, et al. Ischemic Core and Hypoperfusion Volumes Correlate With Infarct Size 24 Hours After Randomization in DEFUSE 3. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):626–31.
80. Zaro Weber O, Fleischer H, Reiblich L, Schuster A, Moeller-Hartmann W, Heiss W-D. Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15 O-positron emission tomography. *Ann Neurol*. 2019 Jun;85(6):875–86.
81. Hotter B, Ostwaldt A-C, Levichev-Connolly A, Rozanski M, Audebert HJ, Fiebach JB. Natural course of total mismatch and predictors for tissue infarction. *Neurology*. 2015 Jul 31;85(9):770–5.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Möglichkeit zur Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik f. Neurologie, dem NeuroCure Clinical Research Center und im Centrum für Schlaganfallforschung Berlin.

Besonderer Dank gilt meinen beiden wissenschaftlichen Mentoren, Prof. Dr. med. Jochen B. Fiebach und Prof. Dr. med. Andreas Meisel. Sie haben mich gefördert und durch ihr Vorbild geprägt. Ich danke Herrn PD Dr. med. Robert Lindenberg für seine Freundschaft und seinen hilfreichen und kritischen Blick beim Lesen der Arbeit.

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

Ich danke Kolleginnen und Kollegen, sowie Kooperationspartnern für die Zusammenarbeit und kritischen Diskussionen. Ferner danke ich den Doktoranden und Master-Studenten, die ich betreuen durfte.

Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Familie.

Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- Weder früher noch gleichzeitig ein habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- Die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift