

Aus dem Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nicht-invasive MRT-Perfusionsbildgebung für Diagnosestellung,  
Therapiemanagement und Prognoseabschätzung  
bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thoralf Frank Thamm  
aus Dessau

Datum der Promotion: 05.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Abstrakt .....</b>	<b>5</b>
2.1	In deutscher Sprache .....	5
2.2	In englischer Sprache .....	6
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>8</b>
3.1	Ischämischer Schlaganfall: Diagnostik- und Therapieoptionen .....	8
3.2	Das PWI-DWI-Mismatch Konzept.....	8
3.3	Methodologische Untersuchungen zu nicht-invasiver Perfusionsbildgebung .....	9
3.4	Klinische Anwendung von ASL bei Schlaganfallpatienten.....	10
3.5	Zielsetzung dieser Arbeit .....	11
<b>4</b>	<b>Methoden und Material.....</b>	<b>11</b>
4.1	Ethische Grundsätze und Richtlinien.....	11
4.2	Studien an der Charité – Universitätsmedizin Berlin .....	11
4.2.1	TOPUP Projekt (Publikation 1) .....	11
4.2.2	PAS Projekt (Publikation 2).....	13
4.3	Studien an der Stanford University – School of Medicine .....	14
4.3.1	cCBF Projekt (Publikation 3).....	14
4.3.2	PC-PET Projekt (Publikation 4).....	15
4.4	Statistik .....	16
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
5.1	Studien an der Charité – Universitätsmedizin Berlin .....	17
5.1.1	TOPUP Projekt (Publikation 1) .....	17
5.1.2	PAS Projekt (Publikation 2).....	18
5.2	Studien an der Stanford University – School of Medicine .....	19
5.2.1	cCBF Projekt (Publikation 3).....	19
5.2.2	PC-PET Projekt (Publikation 4).....	20
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>21</b>
6.1	ASL bei Patienten im akuten Schlaganfall .....	22
6.2	ASL bei Patienten in der subakuten Phase des Schlaganfalls.....	23
6.3	Chronische Schlaganfallpatienten.....	24
6.3.1	ASL bei Patienten mit chronischen intrakraniellen Gefäßstenosen.....	24
6.3.2	PC-PET bei Patienten mit Moyamoya-Syndrom .....	24
6.4	Biomarker aus der MR-Bildgebung und relevante Einflussgrößen.....	25

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>30</b>
<b>9</b>	<b>Anteilerklärung an den vorgelegten Publikationen .....</b>	<b>31</b>
<b>10</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>35</b>
10.1	Publikation 1 (TOPUP Projekt) .....	35
10.2	Publikation 2 (PAS Projekt).....	45
10.3	Publikation 3 (cCBF Projekt).....	55
10.4	Publikation 4 (PC-PET Projekt).....	72
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>85</b>
<b>12</b>	<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>87</b>
12.1	Erstautorenschaften.....	87
12.2	Koautorenschaften .....	87
12.3	Vorträge und Posterpräsentationen als Erstautor .....	87
12.4	Konferenzabstrakts als Koautor .....	88
<b>13</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ACZ	Acetazolamid (acetazolamide)
AIF	Arterial input function
ASL	Arterial spin labeling
· PASL	Pulsed ASL
· pCASL	Pseudocontinuous ASL
ATDA	Arterial transit delay artifact
AUC	Area under the curve
BAT	Bolus arrival time
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
CAFN	Center for Advanced Functional Neuroimaging
CBF	Cerebral blood flow [ml/100g/min]
· ASL-CBF	CBF in ASL MRT
· DSC-CBF	CBF in DSC MRT
· PC-CBF	CBF in PC MRT
· PC-PET-CBF	CBF in PET nach PC MRT Skalierung
· PET-CBF	CBF in PET
cCBF	Kontralateraler CBF (contralateral CBF)
rCBF	Relativer CBF (relative CBF)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
CT	Computertomographie
DSC	Dynamic susceptibility contrast MRT
CVR	Zerebrovaskuläre Reaktivität (cerebrovascular reactivity)
DWI	Diffusion-weighted imaging MRT
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery MRT
FSL	FMRIB's Software Library (FMRIB Analysis Group, Oxford, UK)
iCAS	Imaging collaterals in acute stroke
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
ISMRM	The International Society for Magnetic Resonance in Medicine

M0	Magnetisches Equilibrium, meist proton density MRT
MIMAS	Multimodal Imaging of Stroke Pathophysiology
MR, MRI, MRT	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging)
· ASL MRT	Arterial spin labeling MRT
· DSC MRT	Dynamic susceptibility contrast MRT
· DWI MRT	Diffusion-weighted imaging MRT
· PC MRT	Phase-contrast MRT
· PWI MRT	Perfusion-weighted MRT
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OR	Odds-Ratio (odds ratio)
PAS	Perfusionsbildgebung mittels ASL im frühen Schlaganfall
PASL	Pulsed ASL
pCASL	Pseudocontinuous ASL
PC MRT	Phase-contrast MRT
PC-PET	Phase-contrast MRT und PET
PEGASUS	Perfusion Imaging by ASL for Clinical Use in Stroke
PET	Positronemissionstomographie
· PC-PET	Phase-contrast MRT und PET
· PET/MRT	Hybridbildgebung mit PET und MRT
PLD	Post-labeling delay
PWI	Perfusion-weighted MRT
R>>L; L>>R	Phasenkodierrichtung im MRT (rechts nach links; links nach rechts)
rCBF	Relativer CBF (relative CBF)
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
T1	T1-Relaxationszeit
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOPUP	FSL-Tool zur Korrektur von Distorsionsartefakten
TOF MRA	Time-of-flight MR Angiographie
tPA	Tissue Plasminogenaktivator
TTP	Time-to-peak
VOI	Volume of interest

## 2 Abstrakt

### 2.1 In deutscher Sprache

#### Nicht-invasive MRT-Perfusionsbildgebung für Diagnosestellung, Therapiemanagement und Prognoseabschätzung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall

Perfusionsbildgebung unterstützt die Diagnostik im ischämischen Schlaganfall und verbessert dadurch eine individualisierte Therapie. Kontrastmittelfreie und nicht-invasive Bildgebungsverfahren wie arterial spin labeling (ASL) und phase-contrast (PC) Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnen hier zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde die Anwendung von ASL bei Schlaganfall im chronischen, subakuten und hyperakuten Zeitfenster für den klinischen Gebrauch evaluiert (TOPUP Projekt, Publikation 1; PAS Projekt, Publikation 2; cCBF Projekt, Publikation 3). Zudem wurde ein neues Verfahren zur Quantifizierung des absoluten cerebral blood flows (CBF) für den chronischen Schlaganfall beschrieben (PC-PET Projekt, Publikation 4).

Im chronischen Schlaganfall (Charité, TOPUP Projekt, Publikation 1) wurden 13 Patienten mit Stenosen der Hirngefäße untersucht. Dabei wurde CBF mittels ASL und dynamic susceptibility contrast (DSC) MRT gemessen und nach TOPUP-Artefaktkorrektur verglichen. ASL-CBF und DSC-CBF korrelierten bereits vor TOPUP-Korrektur gut im hinteren und mittleren Stromgebiet; nach TOPUP-Korrektur auch im vorderen Stromgebiet.

Zur Darstellung des diagnostischen Mehrwertes der ASL-CBF Messung im subakuten Schlaganfall (Charité, PAS Projekt, Publikation 2) wurden 38 Patienten eingeschlossen. Die Hinzunahme der ASL-Perfusionsbildgebung zum klinischen Schlaganfallbildgebungsprotokoll erbrachte eine deutliche Verbesserung der Prognoseabschätzung; Hyperperfusion zeigte sich hierbei als prognostisch günstig, während Hypoperfusion und höhergradige Gefäßstenosen ungünstige Parameter waren.

Zur Darstellung der ASL-basierten Hirnperfusion beim hyperakuten Schlaganfall vor Rekanalisation mittels Thrombektomie (Stanford, cCBF Projekt, Publikation 3) wurden 77 Patienten untersucht und eine Methode zur absoluten Quantifizierung der ASL-CBF Werte etabliert. Es wurde gezeigt, dass ein hoher kontralateraler cerebral blood flow (cCBF) Marker einer günstigen Prognose ist. Damit konnte erstmals der prognostische Wert der kontralateralen Hirnperfusion nach fokaler Ischämie beschrieben werden.

Zur Kalibrierung der Hirnperfusion im PET/MRT-Scanner wurden 13 Moyamoya-Patienten und 12 gesunde Kontrollpersonen untersucht (Stanford, PC-PET Projekt, Publikation 4). Eine absolute CBF-Quantifizierung ohne arterial input function (AIF) wurde durch nicht-invasive

Skalierung der regionalen PET-CBF maps erreicht. Durch dieses Verfahren konnten die Hirnperfusion (PC-PET-CBF) und die zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) in absoluten Werten gemessen werden.

Die in dieser Dissertation vorgestellten Studien liefern auf methodischer und inhaltlicher Ebene relevante Beiträge zur klinischen Evaluation nicht-invasiver MRT-Perfusionsbildgebung. Insbesondere ASL steht bereits für klinische Bildgebungsprotokolle routinemäßig zur Verfügung und kann durch kontrastmittelfreie Perfusionsmessungen zukünftig klinische Entscheidungen bei Schlaganfallpatienten unterstützen.

## 2.2 In englischer Sprache

### Non-invasive Magnetic Resonance Perfusion Imaging for Stroke Diagnosis, Treatment Management, and Outcome Prediction

Perfusion imaging supports stroke diagnostics and enables informed stroke therapy decisions. Arterial spin labeling (ASL) and phase-contrast (PC) magnetic resonance imaging (MRI) offer contrast-free and non-invasive perfusion measurements. This thesis evaluated the use of ASL in stroke during chronic, subacute, and hyperacute time windows (TOPUP project, [publication 1](#); PAS project, [publication 2](#); cCBF project, [publication 3](#)). In addition, a new method was described for quantifying absolute cerebral blood flow (CBF) for chronic strokes (PC-PET project, [publication 4](#)).

In chronic stroke, 13 patients with stenoses of cerebral vessels were examined (Charité, TOPUP project, [publication 1](#)). CBF was measured using ASL and, after TOPUP artifact correction, compared with CBF measurements from dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI. ASL-CBF and DSC-CBF values were well correlated in the posterior and middle cerebral artery territory prior to TOPUP correction; after TOPUP correction, that was also the case in the anterior cerebral artery territory.

To evaluate the additional diagnostic value of ASL-based CBF in subacute stroke, 38 patients were scanned using a clinically certified ASL sequence (Charité, PAS project, [publication 2](#)). Adding ASL perfusion imaging to the standard imaging protocol resulted in a significant improvement in outcome prediction; hyperperfusion was found to be a favorable predictor, while hypoperfusion and high-grade vascular stenosis indicated unfavorable outcome.

In 77 patients with hyperacute stroke prior to thrombectomy, absolute quantification of ASL-CBF values was established (Stanford, cCBF project, [publication 3](#)). The contralateral cerebral blood flow (cCBF) was investigated as a biomarker for outcome after 90 days. High

cCBF values proved to be prognostically favorable. For the first time, the prognostic value of contralateral cerebral perfusion after focal ischemia was determined.

To calibrate brain perfusion in the PET/MRI scanner, 13 Moyamoya patients and 12 healthy controls were studied (Stanford, PC-PET project, [publication 4](#)). An absolute CBF quantification without arterial input function (AIF) was achieved by scaling regional PET-CBF maps using non-invasive PC-CBF from MRI. This method enabled quantitative measurements of brain perfusion (PC-PET-CBF) and cerebrovascular reactivity (CVR).

The studies in this thesis characterized the diagnostic value of new perfusion imaging methods in various clinical settings. ASL is already routinely available for clinical imaging protocols and can support clinical decision making through additional diagnostic information derived from contrast-free and non-invasive perfusion measurements in stroke patients.



## 3 Einleitung

### 3.1 Ischämischer Schlaganfall: Diagnostik- und Therapieoptionen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Mortalität und Morbidität weltweit.<sup>1</sup> Jedes Jahr erleiden in Deutschland rund 250.000 Menschen (Inzidenz: 292/100.000) einen Schlaganfall, davon rund 81% (237/100.000) einen ischämischen Hirninfarkt.<sup>2</sup> Mögliche kausale Akuttherapien bei einem ischämischen Hirninfarkt sind die intravenöse Thrombolyse sowie die mechanische Thrombektomie. Diese Therapieoptionen haben jedoch spezifische Anwendungszeitfenster und Kontraindikationen, die vor Therapiebeginn berücksichtigt werden müssen. Da die Einleitung einer akuten kausalen Schlaganfalltherapie aufgrund der eingeschränkten Sauerstoffversorgung betroffener neuronaler Zellen zeitsensitiv ist („time is brain“)<sup>3</sup>, müssen die angewandten diagnostischen Verfahren schnell und effizient durchgeführt werden können und durch geplante Interventionen gerechtfertigt sein.<sup>4</sup>

Zur akuten Triage von Schlaganfallpatienten und zum Ausschluss einer Hirnblutung steht zunächst die native Computertomographie (CT) zur Verfügung. Durch die intravenöse Gabe eines jodhaltigen CT-Kontrastmittels kann zudem eine erste grobe Abschätzung relevanter Gefäßverschlüsse und Perfusionsstörungen erfolgen und damit eine schnelle Entscheidung für eine intravenöse Thrombolyse mit tissue Plasminogenaktivator (tPA) bildmorphologisch unterstützt werden.

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) steht ein weiteres, hochauflösendes Bildgebungsverfahren für die erweiterte Schlaganfalldiagnostik zur Verfügung. Als Ergebnis der kontinuierlichen Weiterentwicklung und Optimierung dieses strahlungsfreien Bildgebungsverfahrens liefert die MRT Schnittbilder mit einem höheren Weichgewebekontrast, hoher Sensitivität und dadurch einem diagnostischen Mehrwert verglichen mit der alleinigen CT. Insbesondere zur Entscheidungshilfe für eine intravenöse Thrombolyse bei unbekanntem Symptombeginn<sup>5,6</sup> und zur Verfeinerung der Erstdiagnostik vor einer geplanten mechanischen Thrombektomie<sup>7,8</sup> hat die MRT heute eine herausgehobene Bedeutung.

### 3.2 Das PWI-DWI-Mismatch Konzept

Die schlaganfallspezifische MRT führte zur Etablierung des klinisch nutzbaren Mismatch-Konzepts zur Bestimmung des Risikogewebes (Mismatch), welches zuvor pathophysiologisch definiert war, jedoch in der klinischen Routine nicht exakt bestimmt werden konnte (Penumbra).<sup>9-11</sup> Das Mismatch-Konzept wird heute zur Indikationsstellung für Thrombolyse oder mechanische Thrombektomie im erweiterten Zeitfenster genutzt.<sup>7,8</sup> Hierbei ermöglicht die

MRT mit dem PWI-DWI-Mismatch, als Kombination von perfusion-weighted imaging (PWI) und diffusion-weighted imaging (DWI), die klinische Annäherung an die pathophysiologisch definierte Penumbra.<sup>9</sup> Damit kann die aktuelle Infarktausdehnung gemessen und eine Prognose für die weitere Infarktentwicklung gegeben werden. Bereits infarziertes Gewebe stellt sich in der DWI hyperintens dar, während sich das umgebende minderperfundierte und damit gefährdete Risikogewebe (dargestellt durch das PWI-DWI-Mismatch) in der DWI isointens zeigt.<sup>12</sup> Dementsprechend haben Diffusions- und Perfusionsbildgebung in der MRT Diagnostik gemäß aktueller Leitlinien eine besondere diagnostische und prognostische Relevanz.<sup>4</sup>

Der klinische Standard zur Hirnperfusionsmessung ist die dynamic susceptibility contrast (DSC) MRT. Hier wird während der Messung ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel appliziert. Auch wenn Nebenwirkungen insgesamt selten auftreten, müssen folgende erwähnt werden: Übelkeit, Erbrechen, allergische Kontrastmittelreaktionen sowie die sehr seltene nephrogene systemische Fibrose.<sup>13</sup> Es wurden zudem Ablagerungen von Gadolinium im Hirnparenchym<sup>14</sup> sowie erhöhte Gadolinium-Konzentrationen im Grund-, Leitungs- und Trinkwasser sowie auch in Softdrinks in deutschen Ballungsgebieten<sup>15</sup> nachgewiesen. Mögliche daraus resultierende gesundheitliche Folgen konnten jedoch bislang noch nicht quantifiziert werden.<sup>14</sup>

Der technische Goldstandard zur quantitativen Messung der Hirnperfusion (cerebral blood flow, CBF) ist die <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O Positronenemissionstomographie (PET), bei der ein radioaktiver Tracer als Kontrastmittel verabreicht wird und eine kontinuierliche arterielle Messung der spezifischen arterial input function (AIF) erfolgt. Neben diesen invasiven Verfahren zur Messung des CBF bietet die MRT die Möglichkeit einer kontrastmittelfreien Perfusionsmessung mittels arterial spin labeling (ASL).

### 3.3 Methodologische Untersuchungen zu nicht-invasiver Perfusionsbildgebung

ASL ist ein nicht-invasives MRT Bildgebungsverfahren zur Messung der zerebralen Hirnperfusion (CBF) ohne Applikation eines exogenen Kontrastmittels oder ionisierender Strahlung.<sup>16,17</sup> Das körpereigene Blut fungiert als endogener Tracer, indem es durch MRT-spezifische Radiofrequenzpulse kurzzeitig angeregt und gemessen wird. Dies ermöglicht sequenzielle Messungen unabhängig von der individuellen Nierenfunktion und möglichen allergischen Kontrastmittelreaktionen. Ein weiterer Vorteil ist die Messung absoluter Werte für CBF, womit intra- und interindividuelle Vergleiche ermöglicht werden.<sup>17,18</sup> Typische Nachteile sind neben den klassischen MRT-Kontraindikationen insbesondere eine niedrige signal-to-noise ratio sowie die technisch komplexe Bildentwicklung und -analyse. Eine der Herausforderungen hierbei stellen beispielsweise Bildartefakte dar. In der methodologischen

Publikation 1 (TOPUP Projekt)<sup>a</sup> wurden eine ASL Sequenz mit dem klinischen Referenzstandard DSC MRT verglichen und eine Methode zur Korrektur ASL-sequenzspezifischer Artefakte (susceptibility distortions) bei Patienten mit chronischen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße beschrieben. Eine weitere Herausforderung stellt die Quantifizierung absoluter CBF Werte dar. In Publikation 3 (cCBF Projekt)<sup>b</sup> wurden solche absoluten und damit interindividuell vergleichbaren CBF Werte mittels ASL ermittelt. In der methodologisch-experimentellen Publikation 4 (PC-PET Projekt)<sup>c</sup> wurde ein neues Verfahren zur nicht-invasiven Skalierung von PET maps anhand von phase-contrast MRT (PC MRT) vorgestellt. Absolute CBF Werte wurden hier bei Moyamoya-Patienten mit chronisch verengten Hirngefäßen und bei gesunden Kontrollpatienten im PET/MRT-Scanner gemessen – jeweils ohne invasive arterielle Messungen und ohne Anwendung einer AIF.

### 3.4 Klinische Anwendung von ASL bei Schlaganfallpatienten

Die anfänglich rasche Weiterentwicklung und ständige Optimierung von ASL-Forschungssequenzen erschwerte eine frühzeitige standardisierte Anwendung von ASL im klinischen Alltag. Daher wurden zunächst vorwiegend stabile chronische Patienten mit ASL untersucht. Zu Beginn dieser Arbeit gab es wenige Daten zur Anwendbarkeit von ASL im klinischen Routinebetrieb sowie zur diagnostischen und prognostischen Wertigkeit bei akuten Schlaganfallpatienten.<sup>19-21</sup> Mit der Veröffentlichung des wissenschaftlichen Konsensus der ISMRM<sup>d</sup> Perfusionsgruppe wurde 2014 eine klinische Anwendung von ASL bei Schlaganfallpatienten empfohlen.<sup>17</sup> Publikation 2 (PAS Projekt)<sup>e</sup> und Publikation 3 (cCBF Projekt) wendeten auf die klinische Situation angepasste, zeitlich optimierte ASL Sequenzen bei subakuten (PAS Projekt) und hyperakuten (cCBF Projekt) Schlaganfallpatienten an. In Publikation 2 (PAS Projekt) erfolgte die Evaluation des diagnostischen und prognostischen Mehrwertes einer Perfusionsbildgebung des subakuten Schlaganfalls mittels ASL während der ersten Tage nach Schlaganfall. Im hyperakuten Setting der Publikation 3 (cCBF Projekt) wurden absolute CBF Werte in der vom Schlaganfall nicht betroffenen (kontralateralen) Hirnhälfte mittels ASL gemessen und deren prognostischer Wert für eine gute neurologische Funktionsfähigkeit nach drei Monaten untersucht.

---

<sup>a</sup> TOPUP ist ein FSL-Tool zur Korrektur von suszeptibilitätsbedingten Distorsionsartefakten

<sup>b</sup> Contralateral CBF (cCBF)

<sup>c</sup> Phase-contrast MRT und PET (PC-PET)

<sup>d</sup> The International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)

<sup>e</sup> Perfusionsbildgebung mittels Arterial Spin Labeling im frühen Schlaganfall (PAS)

### 3.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die klinische Anwendung von kontrastmittelfreien Perfusionsmessungen als Alternativen zu bestehenden invasiven Bildgebungsverfahren. Neben Patienten mit chronischen Hirngefäßstenosen wurden auch Patienten mit akutem und subakutem Schlaganfall untersucht. Insgesamt konnte so die Evaluation von Perfusionsdaten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Schlaganfall ermöglicht werden. Die Studien wurden mit ihren jeweiligen Bildgebungssequenzen und Auswertungsroutinen auf das entsprechende Anwendungsgebiet angepasst und sollen den Weg für den klinischen Einsatz ebnen.

## 4 Methoden und Material

Im Folgenden sind Zusammenfassungen der den jeweiligen Publikationen zugrundeliegenden Methoden aufgeführt. Die Übersetzung erfolgte durch den Autor. Weiterführende Informationen und Details finden sich im Methodenteil der betreffenden Originalpublikation.

### 4.1 Ethische Grundsätze und Richtlinien

Für alle Studien der Publikationen 1 - 4 liegen positive Bescheide der jeweiligen zuständigen Ethikkommissionen vor. Für die prospektiven Studien der Publikationen 1, 3 und 4 wurden zudem schriftliche Einwilligungserklärungen aller Patienten zur Teilnahme an den jeweiligen Studien eingeholt. Bei der retrospektiven Beobachtungsstudie der Publikation 2 waren keine gesonderten Einwilligungserklärungen der entsprechenden Patienten gemäß Beschluss der Ethikkommission der Charité vom 10.11.2016 gefordert. Die ethischen Grundsätze und Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden stets beachtet und eingehalten.

### 4.2 Studien an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Multimodal Imaging of Stroke Pathophysiology“ (MIMAS) unter der Leitung von Prof. Dr. Jan Sobesky am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) der Charité – Universitätsmedizin Berlin begann im April 2014. Die Arbeit an der vorliegenden Dissertation und den Projekten der Publikationen 1 und 2 erstreckte sich über den Zeitraum von April 2015 bis Ende 2019.

#### 4.2.1 TOPUP Projekt (Publikation 1)

Diese Publikation untersuchte Patienten mit chronischen Stenosen und/oder Okklusionen der hirnversorgenden Arterien, welche im Rahmen der PEGASUS-Studie<sup>f</sup> zwischen September 2013 und März 2015 prospektiv eingeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv

---

<sup>f</sup> Perfusion Imaging by Arterial Spin Labelling for Clinical Use in Stroke (PEGASUS); Registrierungsnummer im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS-ID): DRKS00003198

umfasste klinisch und hämodynamisch stabile Patienten mit einer unilateralen Stenose der Arteria carotis interna (ACI) oder der Arteria cerebri media (ACM) von  $> 70\%$  ( $\rightarrow$  [Publikation 1](#), Materials and Methods, Study Design).

Die Bildgebung erfolgte an einem 3 Tesla MRT Scanner in Kooperation mit dem Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN). Es wurde eine pulsed ASL (PASL) Forschungssequenz zur kontrastmittelfreien Perfusionsbildgebung mit einer Gesamtdauer von 5:24 Minuten gemessen. Dies ermöglichte die engmaschige Messung von insgesamt 15 unterschiedlichen post-labeling delay (PLD) Zeiten (multi-delay) im Bereich von 300 ms bis 3.100 ms. Für alle multi-delay Bilder und für M0-Referenzbilder (proton density) wurden nacheinander zwei Bildsets in entgegengesetzt gerichteten Phasenkodierrichtungen ( $R \gg L$  und  $L \gg R$ ) gemessen. Bei der Offline-Auswertung der ASL Bilder wurden alle Zeitpunkte auf die M0-Aufnahmen koregistriert. Aus jedem multi-delay Bildset wurden die jeweiligen unkorrigierten CBF und BAT (bolus arrival time) maps errechnet. Im Anschluss folgte die Korrektur der susceptibility distortion Artefakte mithilfe der FSL TOPUP Toolbox,<sup>22,23</sup> welche die finalen korrigierten ASL-CBF und ASL-BAT maps lieferte (TOPUP-ASL) ( $\rightarrow$  [Publikation 1](#), Figures 1 und 2B).

Zum Vergleich wurden in derselben Sitzung eine DSC Perfusionsbildgebung als klinischer Referenzstandard unter der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel durchgeführt. Diese Bilder wurden offline ebenfalls zur vorbeschriebenen M0-Aufnahme koregistriert und DSC-CBF und DSC-TTP (time-to-peak) maps errechnet.

Qualitativ wurden die unkorrigierten ASL-CBF maps, die TOPUP-korrigierten ASL-CBF maps sowie die DSC-CBF maps (als klinischer Referenzstandard) miteinander verglichen. Drei Untersucher beurteilten unabhängig und verblindet alle Bilder im Hinblick auf Bildqualität, Vorliegen einer Perfusionsstörung (Hyperperfusion; Hypoperfusion; arterial transit delay artifact [ATDA]) und deren zugehörigem Versorgungsgebiet (A. cerebri anterior [ACA]; ACM; A. cerebri posterior [ACP]).<sup>24</sup> Analog dazu wurden die unkorrigierten ASL-BAT maps, die TOPUP-korrigierten ASL-BAT maps und die DSC-TTP maps bezogen auf Verzögerungen des Blutflusses (delays) beurteilt. Zur Bewertung der Interrater-Reliabilität wurden Kappa-Werte für alle Bildgebungsmodalitäten und vaskulären Versorgungsgebiete errechnet und verglichen. Quantitativ erfolgte für jede Modalität (ASL-CBF; TOPUP-korrigierter ASL-CBF; DSC-CBF) eine volume of interest (VOI) Analyse der CBF Werte zwischen der grauen Substanz der jeweiligen Versorgungsgebiete (ACA; ACM; ACP) in Relation zur grauen Substanz der gesamten kontralateralen Hemisphäre ( $\rightarrow$  [Publikation 1](#), Figure 2A). Die unkorrigierten ASL-CBF und die TOPUP-korrigierten ASL-CBF Relativwerte wurden jeweils gegen

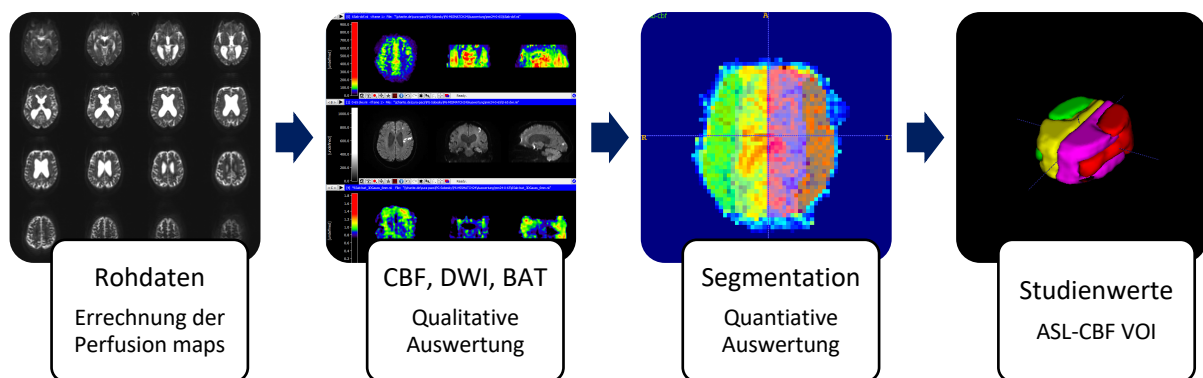
DSC-CBF in Scatterplots abgebildet und mittels des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman'sches Rho) verglichen (→[Publikation 1](#), Figure 3).

#### 4.2.2 PAS Projekt ([Publikation 2](#))

Die retrospektive Studie zum Thema „Perfusionsbildgebung mittels Arterial Spin Labeling im frühen Schlaganfall“ (PAS) untersuchte Schlaganfallpatienten während ihres Aufenthaltes auf der Stroke Unit der Charité – Campus Virchow-Klinikum. Zwischen Mai 2015 und Oktober 2016 wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, die bis zu sieben Tagen vor Bildgebung einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten hatten und die einseitige DWI Läsionen im Versorgungsgebiet der ACM zeigten.

Die Bildgebung umfasste das klinische Standardprotokoll mit mindestens DWI, 3D time-of-flight (TOF) MRA und einer lokal verfügbaren pulsed ASL (PASL) Produktsequenz. Es wurden sechs unterschiedliche PLD Zeiten (multi-delay) im Bereich von 600 ms bis 3.600 ms gemessen und dies zweifach wiederholt. Aufgrund der eingeschränkten Funktionalität dieser zertifizierten ASL Produktsequenz konnte bei fehlender M0-Option keine TOPUP-Korrektur (siehe [Publikation 1](#)) durchgeführt werden. Insgesamt lag die Gesamtdauer dieser ASL Sequenz bei 2:00 Minuten.

Zur Auswertung der Bilddaten wurden die ASL-CBF und ASL-BAT maps offline errechnet, manuell segmentiert und anschließend qualitativ und quantitativ ausgewertet.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Bildverarbeitung und -auswertung in [Publikation 2](#)<sup>§</sup> Arterial spin labeling (ASL); bolus arrival time (BAT); cerebral blood flow (CBF); diffusion-weighted imaging (DWI); volume of interest (VOI).

In der qualitativen Analyse wurden von zwei Fachärzten Bildqualität, Art der Perfusionsauffälligkeit (keine; erhöhtes CBF-Signal; erniedrigtes CBF-Signal; ATDA) sowie

<sup>§</sup> Nach Konferenzposter: [Thamm T, Mutke MA, Madai VI, Zweynert S, Siebert E, Liebig T, Sobesky J. Arterial Spin Labeling zur nicht-invasiven Darstellung der Hirnperfusion: Pilotstudie zum Nutzen einer klinisch zertifizierten Sequenz bei subakutem Schlaganfall. Posterpräsentation, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim 2016.]

Größe der DWI Läsion beurteilt. In der folgenden quantitativen Analyse wurden Perfusionsstörungen manuell volumetrisch segmentiert (volume of interest, VOI) und dies in Relation zum kontralateralen ACM-Versorgungsgebiet (region of interest, ROI) gesetzt. Dabei wurden folgende Studienwerte definiert:

- Relativer CBF (rCBF) =  $ASL\text{-}CBF \text{ [Perf. VOI]} / ASL\text{-}CBF \text{ [kontralaterale ACM ROI]}$
- Hypoperfusion:  $rCBF \leq 70\%$  und/oder ATDA
- Hyperperfusion:  $rCBF \geq 130\%$

Dies ermöglichte eine Klassifikation aller Patienten in drei relevante Perfusionsgruppen:

- (a) keine oder geringgradige Perfusionsauffälligkeiten,
- (b) relevante Hypoperfusion und
- (c) relevante Hyperperfusion.

Zur Untersuchung des prognostischen Mehrwertes der Perfusionsbildgebung wurden zwei binäre logistische Regressionsmodelle betrachtet. Als Zielvariable wurde die dichotomisierte modified Rankin Scale (mRS[0-2] vs. [3-6]) bei Entlassung gewählt. Model 1 (DWI + Klinik) beinhaltete neben der DWI-Infarktgröße die folgenden klinischen Parameter: Alter, NIHSS bei Einlieferung, gleichseitige intrakranielle Stenose/Okklusion und erfolgte Akuttherapie. Model 2 (ASL + DWI + Klinik) umfasste zusätzlich die vorbeschriebenen drei relevanten Perfusionsgruppen als additive Perfusionsinformation. Zu beiden Modellen wurden die entsprechenden ROC-Kurven (receiver operating characteristic) mit zugehöriger AUC (area under the curve) und 95% Konfidenzintervall (confidence interval [CI]) errechnet und mithilfe des Likelihood-Ratio Tests miteinander verglichen.

### 4.3 Studien an der Stanford University – School of Medicine

Die Arbeit an den Projekten der Publikationen 3 und 4 am Stanford Stroke Center sowie am Lucas Magnetic Resonance Imaging Center der Stanford University – School of Medicine erstreckte sich über den Zeitraum von Januar 2017 bis Ende 2019. Währenddessen bestand die Anbindung an das „Center for Advanced Functional Neuroimaging“ (CAFN) unter der Leitung von Prof. Greg Zaharchuk, MD, PhD und Prof. Michael Moseley, PhD.

#### 4.3.1 cCBF Projekt (Publikation 3)

Das cCBF Projekt ist Teil der prospektiven, multizentrischen iCAS-Beobachtungsstudie<sup>h</sup>, die an folgenden vier Standorten durchgeführt wurde: Stanford University (Stanford, CA, USA), University of Pittsburgh Medical Center (UPMC, Pittsburgh, PA, USA), Swedish Medical Center (Seattle, WA, USA) und Eden Medical Center (Castro Valley, CA, USA). Patienten mit

---

<sup>h</sup> Imaging Collaterals in Acute Stroke (iCAS); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02225730

akutem ischämischen Schlaganfall wurden zwischen November 2013 und August 2017 eingeschlossen, sofern die Zeitdauer seit Symptombeginn weniger als 24 Stunden betrug und eine mechanische Thrombektomie in Betracht kam.

Das Bildgebungsprotokoll umfasste neben DWI folgende ASL Sequenzen: (a) für 1,5 Tesla MRT eine single-delay pseudocontinuous ASL (pcASL) Sequenz mit einem PLD von 2.025 ms und (b) für 3 Tesla MRT eine multi-delay pcASL Sequenz mit insgesamt fünf verschiedenen PLDs zwischen 700 und 3.000 ms. Für eine absolute CBF-Quantifizierung wurde zudem eine M0-Aufnahme (proton density) gemessen. Die Auswertung der Bilddaten erfolgte mithilfe eines laboreigenen, automatisierten Skriptes. Diese Auswertung umfasste zunächst die Errechnung der ASL-CBF maps. Es erfolgte die Koregistrierung von ASL und DWI zum T1-Standardtemplate des Montreal Neurological Institute. Nach Normalisierung wurden die absoluten ASL-CBF Werte der grauen Substanz in der zum Schlaganfall kontralateralen Hemisphäre (cCBF) ausgelesen und gemittelt (→[Publikation 3](#), Supplemental Figure I). Die Infarktgröße wurde anhand der DWI Bildgebung segmentiert und semiautomatisch ermittelt.

Klinisch wurden der NIHSS<sup>i</sup> bei Aufnahme (NIHSS<sub>0</sub>), nach 24 Stunden (NIHSS<sub>1</sub>) sowie nach fünf Tagen oder bei Entlassung (NIHSS<sub>5</sub>) bestimmt. Bei klinischen Folgeuntersuchungen wurden der mRS<sup>j</sup> nach 30 Tagen (mRS<sub>30</sub>) und 90 Tagen (mRS<sub>90</sub>) sowie die TOAST<sup>k</sup> Klassifikation erhoben (→[Publikation 3](#), Supplemental Table I). Der primäre Endpunkt dieser Studie wurde definiert als gutes neurologisches Outcome mit einem mRS ≤ 2 nach 90 Tagen nach Schlaganfall (mRS<sub>90</sub>[0-2]). Das gesamte Patientenkollektiv wurde anhand des medianen cCBF Wertes in zwei Gruppen dichotomisiert: „Patientengruppe mit hohem cCBF“ und „Patientengruppe mit niedrigem cCBF“. In einem adjustierten multivariablen logistischen Regressionsmodell wurde der Einfluss der beiden cCBF Gruppen auf ein gutes neurologisches Outcome nach 90 Tagen (mRS<sub>90</sub>[0-2]) untersucht. Dabei wurde für folgende Einflussfaktoren, welche zuvor in einer univariaten Analyse als potenziell relevant identifiziert worden waren, korrigiert: NIHSS bei Aufnahme (NIHSS<sub>0</sub>), akute Infarktgröße (DWI) und mechanische Thrombektomie (nach MRT).

#### 4.3.2 PC-PET Projekt ([Publikation 4](#))

Zwischen März 2017 und April 2018 untersuchte diese Studie die Methode der Bestimmung absoluter CBF Werte im 3 Tesla PET/MRT-Scanner ohne invasive arterielle Messungen bei Patienten mit Moyamoya-Syndrom und gesunden Kontrollpatienten. Da aufgrund des

---

<sup>i</sup> National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Score

<sup>j</sup> Modified Rankin Scale (mRS) Score

<sup>k</sup> Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)



chronischen stenosierenden Fortschreitens der Moyamoya-Erkrankung durch Vasodilatation ein nahezu konstanter CBF in Ruhe gewährleistet werden kann,<sup>25</sup> wurden PET/MRT-Aufnahmen vor und nach intravenöser Gabe eines Vasodilatators (Acetazolamid [ACZ]) angefertigt und damit die zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) ermittelt. Im PET wurde radioaktives <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O intravenös appliziert; vor und 20 Minuten nach ACZ-Gabe. Simultan wurden PC-MRT kranial der Karotisbifurkation, eine anatomische T1-Messung sowie eine TOF MRA gemessen.

Die Auswertung der PC-MRT Messung erfolgte online und semiautomatisch. Hierfür wurden ROIs in die einzelnen Gefäßlumina der hirnersorgenden Arterien (beider ACI und beider Vertebralarterien) gelegt, das jeweilige einfließende Blutflussvolumen bestimmt und damit der gesamte zerebrale Blutzustrom gemessen. Zur Errechnung des PC-CBF Wertes in der Einheit ml/100g/min wurden Hirnvolumen und -gewicht anhand der anatomischen T1-Bilder ermittelt. Zur Skalierung der nicht-absoluten PET-CBF Werte wurde PET-CBF für das gesamte Hirnparenchym bestimmt und mit PC-CBF ins Verhältnis gesetzt. Anhand des so ermittelten Skalierungsfaktors wurden die absoluten, quantitativen PC-PET-CBF maps errechnet. Diese Methode wurde „PC-PET“ genannt, da jede PC-PET-CBF map den gleichen mittleren CBF Wert hat wie der gesamte zerebrale Blutzustrom aus PC-MRT (→[Publikation 4](#), Figure 1). Quantitative PC-PET-CBF maps wurde sowohl vor als auch nach ACZ-Gabe errechnet, miteinander ins Verhältnis gesetzt und so die individuelle regionale CVR bestimmt (→[Publikation 4](#), Figure 5). Für eine externe Verifikation der gewonnenen Ergebnisse wurde ein Literaturreview durchgeführt und die Studienwerte der gesunden Kontrollpatienten mit der bisherigen Fachliteratur verglichen.

Es erfolgte eine Beurteilung der Stenosen und Okklusionen der hirnersorgenden Arterien mittels TOF MRA (→[Publikation 4](#), Figure 2) sowie eine konsekutive Unterteilung der ROIs in den korrespondierenden radiologischen Versorgungsgebiete entsprechend der Schwere der Stenose in drei Schweregrade: normal; mild/moderat; schwer/okkludiert. Die statistische Auswertung der normierten und segmentierten quantitativen PC-PET-CBF und CVR maps erfolgte getrennt nach den Stenose-Schweregraden, getrennt nach Versorgungsgebieten (ACA; ACM; ACP) sowie getrennt nach grauer und weißer Substanz. Es wurden die PC-PET-CBF und CVR Werte der Moyamoya-Patienten mit denen der gesunden Kontrollpatienten zwischen prä- und post-ACZ-Injektion verglichen.

#### 4.4 Statistik

Normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen und Scores wurden mit Median und Interquartilsabstand (IQR;

25. und 75. Perzentile) angegeben, soweit nicht anders vermerkt. Der Chi-Quadrat-Test (Fisher's exact test) verglich Häufigkeiten zwischen Gruppen. Als nicht-parametrischer Test verglich der Mann-Whitney U Test metrische Variablen. Alle statistischen Analysen erfolgten zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen wurden mit zugehöriger Odds-Ratio (OR), p-Wert und 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben.

## 5 Ergebnisse

Im Folgenden sind Zusammenfassungen der Studienergebnisse der einzelnen Publikationen aufgeführt. Die Übersetzung erfolgte durch den Autor. Weiterführende Informationen und Details finden sich im Ergebnisteil der betreffenden Originalpublikation.

### 5.1 Studien an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

#### 5.1.1 TOPUP Projekt (Publikation 1)

Es wurden 13 Patienten in dieser Studie untersucht (mittleres Alter 64 Jahre; zehn Patienten im Z.n. Schlaganfall) (→Publikation 1, Table 1). In der qualitativen Analyse zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Diese nahm nach TOPUP-Korrektur zu (→Publikation 1, Table 2). Insgesamt blieb die visuelle Bildqualität von ASL-CBF und ASL-BAT maps auch nach TOPUP-Korrektur hinter der Qualität von DSC-CBF und DSC-TTP zurück. Vor allem im Versorgungsgebiet der ACA konnte jedoch eine qualitative Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit von ASL-CBF erreicht werden. Bei gleichbleibender Sensitivität (100%) wurde durch TOPUP-Korrektur eine deutliche Steigerung der Spezifität von 8% auf 75% erreicht (→Publikation 1, Table 4). Derweil zeigten sich die Ergebnisse für die Stromgebiete der ACM und der ACP weitestgehend unverändert. Für ASL-BAT wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet, wenn auch weniger stark ausgeprägt (→Publikation 1, Table 3). Die quantitative Analyse zeigte eine verbesserte Korrelation von ASL-CBF und DSC-CBF in allen vaskulären Versorgungsgebieten (→Publikation 1, Figure 3): Im ACA-Territorium kam es durch TOPUP-Korrektur zu einer Verbesserung des Korrelationskoeffizienten Rho von -0,22 auf 0,71\*\*; im ACM-Territorium von 0,58\* auf 0,76\*\*; und im ACP-Territorium von 0,58\* auf 0,63\* (\*p<0,05; \*\*p<0,005). Exemplarische Fallbeispiele mit den entsprechenden Perfusionsbildern (DSC-CBF; ASL-CBF; ASL-BAT) finden sich hier: →Publikation 1, Figure 4.

Zusammenfassung: Bei Patienten mit chronischen Stenosen der hirnversorgenden Arterien wurde die Hirnperfusion mittels ASL und DSC MRT gemessen und insbesondere nach TOPUP-Artefaktkorrektur miteinander verglichen. ASL-CBF und DSC-CBF korrelierten

bereits vor TOPUP-Korrektur gut im hinteren und mittleren Stromgebiet; nach TOPUP-Korrektur auch im vorderen Stromgebiet.

### 5.1.2 PAS Projekt (Publikation 2)

Es wurden 38 Patienten in diese Studie eingeschlossen (mittleres Alter 70; NIHSS bei Aufnahme 4; Zeitdauer seit Symptombeginn 67 Stunden; mRS bei Entlassung 2). Vor MRT erhielten elf Patienten (29%) eine systemische Thrombolyse und davon vier eine zusätzliche mechanische Thrombektomie. Die anhand des mRS bei Entlassung dichotomisierten Patientengruppen unterschieden sich in der Gruppengrößen (mRS[0-2] n=28; mRS[3-6] n=10), jedoch bestanden keine signifikanten klinischen Gruppenunterschiede bei Aufnahme (→Publikation 2, Table 1).

In der visuellen Analyse zeigte sich eine gute Bildqualität (→Publikation 2, Table 2). Bei der Mehrzahl der Patienten waren visuell Asymmetrien zwischen beiden Hemisphären für ASL-CBF (84%) und für ASL-BAT (63%) erkennbar. Insbesondere Patienten mit höhergradigen Gefäßstenosen (n=13) wiesen deutliche ASL-BAT Verzögerungen (12/13, 92%) auf und bei 6/13 (46%) war in den ASL-CBF maps zudem ein ATDA nachweisbar. Derartige ASL-BAT Verzögerungen waren signifikant häufiger in der schlechten Outcome-Gruppe (mRS[3-6]) zu finden (100% vs. 50%, p=0,006).

In der quantitativen Auswertung fanden sich relevante Perfusionsstörungen in 50% der Fälle: Hyperperfusion bei 7/38 (18%) und Hypoperfusion bei 12/38 Patienten (32%). Fallbeispiele mit den entsprechenden Perfusions- und Diffusionsbildern (ASL-CBF; ASL-BAT; DWI) finden sich hier: →Publikation 2, Figure 1. Patienten mit Hyperperfusion hatten häufiger ein günstiges Outcome (86%) als Patienten mit Hypoperfusion (58%); dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (→Publikation 2, Table 3). Patienten mit zerebralen Gefäßstenosen zeigten signifikant größere Infarktareale im DWI als Patienten ohne Stenosen (8,3ml vs. 0,6ml; p=0,008) und wiesen in 7/13 Fällen (54%) eine Hypoperfusion im Infarktgebiet auf.

Zur Beurteilung des prognostischen Mehrwertes der ASL-Perfusionsdaten wurden zwei Regressionsmodelle untersucht (→Publikation 2, Figure 2): Das erste Regressionsmodell mit etablierten klinischen und radiologischen Standardparametern (Model 1, DWI + Klinik) ergab eine AUC von 0,88 (95% CI 0,77-0,99) mit einer maximalen Genauigkeit von 87%. Das um ASL-Perfusionsdaten erweiterte zweite Regressionsmodell (Model 2, ASL + DWI + Klinik) ergab eine AUC von 0,97 (95% CI 0,91-1,00) mit einer maximalen Genauigkeit von 95%. Der Likelihood-Ratio Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Modellen (p=0,002) und damit eine verbesserte Vorhersage des frühen neurologischen Outcomes unter Hinzunahme von ASL.

Zusammenfassung: Die Hinzunahme von ASL-Perfusionsdaten zum klinischen Bildgebungsprotokoll erbrachte eine deutliche Verbesserung der Prognoseabschätzung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall; eine Hyperperfusion zeigte sich hierbei als prognostisch günstig, während sich eine Hypoperfusion und höhergradige Gefäßstenosen als ungünstig darstellten.

## 5.2 Studien an der Stanford University – School of Medicine

### 5.2.1 cCBF Projekt (Publikation 3)

In dieser Studie wurden 77 Patienten untersucht (mittleres Alter 66; NIHSS bei Aufnahme 13; Zeitdauer seit Symptombeginn 4,8 Stunden). Vor MRT erhielten 46 Patienten (60%) eine systemische Thrombolyse. Bei 41 Patienten (53%) erfolgte nach MRT eine mechanische Thrombektomie. Der mediane cCBF war 38,9 ml/100g/min (IQR 31,2-44,5); die daran dichotomisierten Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren klinischen Werten bei Aufnahme ( $\rightarrow$ Publikation 3, Table 1). Insbesondere gab es keinen Zusammenhang zwischen cCBF Werten und der DWI-Infarktgröße ( $\rightarrow$ Publikation 3, Supplemental Figure II). Jedoch unterschieden sich beide Gruppen signifikant im NIHSS<sub>1</sub> ( $p=0,016$ ), NIHSS<sub>5</sub> ( $p=0,003$ ) und mRS<sub>90</sub> ( $p=0,011$ ). Patienten mit hohem cCBF wiesen ein signifikant besseres kurzfristiges und langfristiges Outcome auf, verglichen mit Patienten mit niedrigem cCBF ( $\rightarrow$ Publikation 3, Figures 1 und 2); nach 90 Tagen waren 55% der Patienten mit hohem cCBF weitestgehend uneingeschränkt in ihren Alltagsaktivitäten (mRS<sub>90</sub>[0-2]), verglichen mit 26% der Patienten mit niedrigem cCBF.

In der multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einem cCBF größer als 38,9 ml/100g/min annähernd fünfmal wahrscheinlicher ein gutes Outcome (mRS<sub>90</sub>[0-2]) aufwiesen (OR 4,6; 95% CI 1,4-14,7;  $p=0,011$ ) als solche mit niedrigerem cCBF. Dabei waren der NIHSS bei Aufnahme ( $p=0,015$ ) und die akute Infarktgröße (DWI) ( $p=0,014$ ) signifikante Einflussfaktoren ( $\rightarrow$ Publikation 3, Table 2). Insgesamt zeigten Patienten mit gutem Outcome niedrigere NIHSS Werte bei Aufnahme und kleinere Infarktgrößen als Patienten mit schlechtem Outcome; insbesondere alle Patienten mit akuten DWI-Läsionen  $\geq 66$  ml (18/77 Patienten, 23%) zeigten ein schlechtes Outcome nach 90 Tagen.

Exemplarische Fallbeispiele mit den entsprechenden akuten Perfusions- und Diffusionsbildern (ASL-CBF; DWI) sowie follow-up FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) finden sich hier:  $\rightarrow$ Publikation 3, Figure 3.

Zusammenfassung: Zur Darstellung der ASL-basierten Hirnperfusion bei hyperakutem Schlaganfall vor Thrombektomieindikation wurde eine Methode zur absoluten CBF-Quantifizierung erfolgreich etabliert und insbesondere der kontralaterale zerebrale

Blutfluss (cCBF) als Biomarker für gutes Outcome untersucht. Dabei erwies sich ein hohes cCBF als prognostisch günstig. Somit konnte erstmals der prognostische Wert der kontralateralen Hirnperfusion nach fokaler Ischämie bestimmt werden.

#### 5.2.2 PC-PET Projekt (Publikation 4)

Die Gruppen der Moyamoya-Patienten (n=13) und gesunden Kontrollpatienten (n=12) unterschieden sich nicht hinsichtlich klinischer Basis-Charakteristika (→Publikation 4, Table 1). Die PC-PET-CBF Werte der gesunden Kontrollpatienten lagen bei 42 ml/100g/min für das gesamte Hirnparenchym, für die graue Substanz bei 50 ml/100g/min und für die weiße Substanz bei 23 ml/100g/min. Der Literaturreview anhand von 13 Veröffentlichungen lieferte vergleichbare Werte für die genannten Messgrößen (→Publikation 4, Figure 3). Unter der Gabe von ACZ kam es bei gesunden Kontrollpatienten zu einem signifikanten Anstieg von PC-PET-CBF und CVR (→Publikation 4, Table 3).

Bei Moyamoya-Patienten lieferte die Auswertung der TOF MRA folgende Verteilung unter den Stenose-Schweregraden: 50% normal; 31% mild/moderat; 19% schwer/okkludiert. Dabei befanden sich die Stenosen und Okklusionen zum überwiegenden Teil im vorderen Versorgungsgebiet (ACA und ACM) (→Publikation 4, Table 2). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ROIs der als „normal“ klassifizierten Hirngefäße und ROIs der gesunden Kontrollpatienten (→Publikation 4, Figure 6a,b). Auch fanden sich keine Unterschiede für PC-PET-CBF zwischen den verschiedenen Stenose-Schweregraden bzw. deren Versorgungsgebieten. Allerdings fanden sich signifikante Unterschiede für CVR beim Vergleich der ROIs zwischen den Kategorien „normal“ und „mild/moderat“ ( $p=0,011$ ) sowie zwischen „normal“ und „schwer/okkludiert“ ( $p=0,016$ ) (→Publikation 4, Figure 6b). Eine umfassende Übersicht aller erhobenen PC-PET-CBF und CVR Werte aufgeschlüsselt nach den einzelnen Subgruppen (prä/post-ACZ-Injektion; Versorgungsgebiet; Stenose-Schweregrad) findet sich hier: →Publikation 4, Table 3. PC MRT nach ACZ-Injektion zeigte einen signifikanten Anstieg der mittleren Blutflussvolumina und Flussgeschwindigkeiten für beide Patientengruppen. Allerdings wurden diese Anstiege bei Moyamoya-Patienten hauptsächlich über die Vertebralarterien realisiert, während sie bei gesunden Kontrollpatienten über alle vier hirnversorgenden Arterien ermöglicht wurden (→Publikation 4, Table 4).

Zusammenfassung: Die absolute CBF-Quantifizierung ohne AIF wurde im PET/MRT-Scanner durch eine nicht-invasive Skalierung der regionalen PET-CBF maps anhand von PC-CBF MRT erreicht. Durch dieses Verfahren konnten absolute Werte für Hirnperfusion (PC-PET-CBF) und zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) gemessen werden.

## 6 Diskussion

Alle vier Publikationen dieser Arbeit untersuchten Aspekte der nicht-invasiven MRT-Perfusionsmessung bei Schlaganfallpatienten. Die Projekte der Publikationen 1-3 haben die klinische Anwendung von insbesondere ASL, als kontrastmittelfreie MRT-Sequenz, vorangetrieben und sollen so den Weg für die Implementierung von ASL in die klinische Routine ebnen. Im Rahmen der Teilstudien konnten die Bildgebungssequenzen bei konstant guter diagnostischer und radiologischer Qualität klinisch optimiert und die Postprozessierung zunehmend automatisiert werden. Es wurde insbesondere die praktische Anwendbarkeit von ASL in verschiedenen Zeitfenstern nach ischämischem Schlaganfall dargestellt. Im PC-PET Projekt (Publikation 4) wurde ferner eine Methode zur absoluten CBF-Quantifizierung für chronische Schlaganfallpatienten etabliert und ihre zuverlässige Anwendung im präoperativen Setting gezeigt.

**Tabelle 1:** Übersicht spezifischer Schlaganfallzeitfenster mit den jeweiligen Charakteristika, Zielen und Ergebnissen der einzelnen Perfusionsbildgebungsstudien dieser Arbeit.

Zeitfenster	Hyperakut	Subakut	Chronisch	
<b>Studie</b>	cCBF Projekt ( <u>Publikation 3</u> )	PAS Projekt ( <u>Publikation 2</u> )	TOPUP Projekt ( <u>Publikation 1</u> )	PC-PET Projekt ( <u>Publikation 4</u> )
<b>Messzeitraum</b>	11/2013 - 08/2017	05/2015 - 10/2016	09/2013 - 05/2015	03/2017 - 04/2018
<b>Patientenzahl</b>	77	38	13	25
<b>Ziele</b>	- PWI-DWI-Mismatch - Unterstützung der Therapieentscheidung - Erste Prognose	- Klinischer Verlauf - Diagnostischer Mehrwert u. Feindiagnostik - Perfusionsstörungen - Prognoseabschätzung	<u>zerebrovask. Erkrank.</u> - Vergleich ASL u. DSC - Methodologische Verbesserung (TOPUP) - Identifikation von Risikopatienten	<u>Moyamoya-Syndrom</u> - CBF-Quantifizierung, nicht-invasiv ohne AIF - Präop. Evaluation u. Therapieentscheidung - Infarktprävention
<b>Ergebnisse</b>	- Absolute CBF Werte - Höheres cCBF zeigt günstiges Outcome - Baseline NIHSS und Infarktgröße sind relevante Einflüsse	- ASL + DWI + Klinik besser als DWI + Klinik - Hyperperfusion ist prognostisch günstig - Hypoperfusion, ATDA u. Stenosen ungünstig	- Gute Korrelation von ASL-CBF und DSC-CBF - TOPUP-Korrektur verbessert ASL-CBF: > ACA qual. u. quant. > ACM nur quantitativ	- Abs. Skalierung von PET-CBF durch PC-CBF - Absolute Werte für PC-PET-CBF und CVR - Vorderer Kreislauf am meisten betroffen

## 6.1 ASL bei Patienten im akuten Schlaganfall

Bei Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt steht im hyperakuten Zeitfenster eine spezifische Diagnostik für die akute Therapieentscheidung im Vordergrund. Patienten in der iCAS Studie erhielten MR-Bildgebung mit einer state-of-the-art ASL Sequenz nach intravenöser Thrombolyse und vor mechanischer Thrombektomie. Das cCBF Projekt (Publikation 3) ermöglichte durch absolute, quantifizierte CBF Werte einen interindividuellen Vergleich der Schlaganfallpatienten. Dies ist mit traditionellen relativen Messmethoden nicht möglich.<sup>7,11,19</sup> Mit 77 untersuchten Patienten ist diese Studie die umfangreichste der vorgelegten Publikationen und eine der größten prospektiven klinischen ASL-Studien im akuten Schlaganfall weltweit. Patienten mit einem höheren cCBF ( $cCBF > 38,9$  ml/100g/min) zeigten ein signifikant besseres Drei-Monats-Outcome als solche mit einem niedrigeren cCBF. Interessant war, dass von allen in der univariaten Analyse gefundenen Einflussfaktoren in der multivariablen Regressionsanalyse lediglich die Schlaganfallschwere bei Aufnahme (NIHSS<sub>0</sub>) sowie die akute Infarktgröße (DWI) signifikante Einflussgrößen blieben. Eine Infarktgröße von mehr als 66 ml führte in dieser Patientenpopulation in jedem Fall (n=18) zu einem schlechten Outcome nach drei Monaten; dies wurde unterstützt durch Ergebnisse externer CT-basierter Studien, in denen eine akute Infarktgröße von mehr als 60 ml ein schlechtes Outcome (mRS<sub>90</sub>[5-6]) vorhersagte.<sup>26</sup>

Ein hohes cCBF war in dieser Studie unabhängig von einer darauffolgenden Rekanalisation ein signifikanter Prädiktor für eine gute neurologische Erholung nach drei Monaten (mRS<sub>90</sub>[0-2]). Grundsätzlich kann ein hohes cCBF beispielsweise auf eine gute kardiovaskuläre Funktion<sup>27,28</sup> und eine effektive Kollateralversorgung hinweisen.<sup>29</sup> Interindividuelle Unterschiede sind dabei auch abhängig von Alter, Geschlecht, zerebraler Diaschisis, fokaler Ischämie und diffuser Mikroangiopathie.<sup>30-32</sup> Auch wenn die zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge im Rahmen des cCBF Projekts (Publikation 3) noch nicht abschließend geklärt werden konnten, lieferte diese Beobachtungsstudie erstmalig Hinweise auf einen positiven prädiktiven Wert eines hohen cCBF. Damit illustrierte sie einen potenziellen Nutzen von cCBF als objektiv messbaren und interindividuell vergleichbaren ASL-basierten Biomarker.

Bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall liefert ASL diagnostische Informationen zur Perfusion und zum PWI-DWI-Mismatch, kann mithilfe des Bildgebungsbiomarkers cCBF eine erste Prognoseabschätzung geben und könnte zukünftig Therapieentscheidungen unterstützen.

## 6.2 ASL bei Patienten in der subakuten Phase des Schlaganfalls

Nach erfolgter Akuttherapie stehen für Patienten auf der Stroke Unit die ätiologische Feindiagnostik, die Sekundärprophylaxe und die Vermeidung von Komplikationen im Vordergrund. Die Messung der Hirnperfusion kann dabei als Zeichen eines neuen Perfusionsgleichgewichts wichtige prognostische Informationen liefern. Die für den klinischen Gebrauch zertifizierte ASL Sequenz lieferte im PAS Projekt (Publikation 2) diagnostische Zusatzinformationen zur Hirnperfusion nach Schlaganfall innerhalb von zwei Minuten Messzeit und ohne Kontrastmittelanwendung. Die so erhobenen Perfusionsdaten verbesserten im subakuten Schlaganfall die frühe klinische Prognoseabschätzung und zeigten einen prädiktiven Mehrwert verglichen mit Daten aus einem gebräuchlichen Schlaganfallprotokoll. Während kleine lakunäre Infarkte keine oder nur geringste Perfusionsstörungen aufwiesen, zeigte ASL bei der Mehrzahl der größeren Infarkte eine weit darüber hinausgehende Perfusionsstörung an.<sup>33</sup> Wie bereits in anderen Studien berichtet,<sup>20,34</sup> stellte sich eine Hyperperfusion im frühen subakuten Zeitfenster als prognostisch günstig dar und war hier zu 86% mit einem guten Outcome (mRS[0-2]) assoziiert. Hingegen war die Persistenz einer Hypoperfusion, eines ATDAs oder höhergradiger Stenosen der hirnversorgenden Arterien mit einem schlechteren Outcome verbunden.

Das Monitoring von Vitalparametern auf einer Stroke Unit ermöglicht die Prävention und Detektion von Komplikationen und Rezidiven.<sup>35,36</sup> Die durch ASL gewonnenen zusätzlichen Perfusionsdaten können in den ersten Tagen nach Schlaganfall weitere Einblicke in die individuelle Pathogenese geben; so kann ein persistierendes ATDA beispielsweise auf eine chronische Hypoperfusion hinweisen. Es ist denkbar, dass durch diese und andere Methoden personalisierte Empfehlungen für eine erweiterte engmaschige Überwachung, für eine adaptierte Blutdruckeinstellung oder für eine Thrombendarteriektomie gegeben werden können.

Wegen limitierter Einstellungsoptionen der im PAS Projekt (Publikation 2) genutzten klinischen ASL Sequenz waren keine Quantifizierung absoluter ASL-CBF Werte und keine TOPUP-Korrektur möglich. Es konnten daher nur relative ASL-CBF Werte ausgewertet werden. Zudem war das Patientenkollektiv heterogen bezogen auf die erfolgte Akuttherapie (konservativ; intravenöse Thrombolyse; mechanische Thrombektomie).

Verglichen mit der alleinigen Nutzung von DWI-MRT und klinischen Standardparametern bietet die Hinzunahme von ASL einen diagnostischen und prognostischen Mehrwert bei Patienten mit subakutem ischämischen Schlaganfall. Somit könnte die Phase der frühen



Rehabilitation zukünftig durch eine individuelle, perfusionsbasierte Prognoseabschätzung unterstützt werden.

### 6.3 Chronische Schlaganfallpatienten

#### 6.3.1 ASL bei Patienten mit chronischen intrakraniellen Gefäßstenosen

Im chronischen Schlaganfall wurden Patienten des PEGASUS-Patientenkollektivs mit ASL-Forschungssequenzen untersucht und dabei die Wertigkeit der Sequenzen evaluiert.<sup>37,38</sup> Dies ermöglichte die methodologischen Untersuchungen zur TOPUP-Korrektur im gleichnamigen Projekt (Publikation 1) sowie die spätere klinische Anwendung von ASL im PAS Projekt (Publikation 2). ASL-CBF (ohne TOPUP) und DSC-CBF zeigten für das mittlere (ACM) und das hintere (ACP) Stromgebiet gute Korrelationen. Durch TOPUP-Korrektur konnten im vorderen (ACA) Stromgebiet nahe der Stirnhöhlen in der qualitativen und quantitativen Beurteilung deutliche Verbesserungen erreicht werden; in acht Fällen (62%) führte die TOPUP-Korrektur so zu einer verbesserten visuellen Beurteilung vom ASL-CBF. Für das mittlere (ACM) Stromgebiet zeigten sich keine qualitativen Änderungen – dafür aber eine moderate quantitative Verbesserung. Es kann daher insgesamt konstatiert werden, dass bei unidirektionaler Phasenkodierrichtung und fehlender TOPUP-Korrektur mögliche frontal gelegene ASL-CBF Hypointensitäten nicht sicher eine entsprechende Hypoperfusion im vorderen (ACA) Stromgebiet identifizieren. Im mittleren (ACM) Stromgebiet hingegen können visuelle ASL-CBF Hypointensitäten zuverlässiger als eine Perfusionsstörung im Sinne einer Hypoperfusion gewertet werden. Es ist weiterhin hilfreich, ASL-CBF Befunde mit den korrespondierenden ASL-BAT maps abzugleichen. Mit 13 untersuchten Patienten ist diese Studie die kleinste und auch älteste der vorgelegten Publikationen. Sie bot jedoch wertvolle erste Einblicke in ASL-Methodik und Perfusionsmessungen.

Bei den untersuchten stabilen Patienten mit chronischen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße standen sowohl die methodische Erprobung der angewendeten ASL Sequenz als auch die Charakterisierung einer zusätzlichen TOPUP-Artefaktkorrektur im Fokus. Basierend auf den Studien am PEGASUS-Kollektiv konnte gezeigt werden, dass ASL im chronischen Zeitfenster diagnostische Informationen zur zerebralen Perfusionssituation liefert.

#### 6.3.2 PC-PET bei Patienten mit Moyamoya-Syndrom

Durch die fortschreitende Stenosierung des zerebrovaskulären Gefäßsystems bei chronischen Schlaganfallpatienten mit Moyamoya-Syndrom kommt es zu einer schleichenden multifokalen Verschlechterung der zerebralen Blutversorgung und des Metabolismus. Daher ist bei Patienten mit höher- und höchstgradigen zerebralen Gefäßstenosen die exakte Messung regionaler

Perfusionswerte (CBF und CVR) mittels  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O PET diagnostisch sinnvoll und prognostisch hilfreich.<sup>39,40</sup> Es konnte im PC-PET Projekt (Publikation 4) gezeigt werden, dass bei Moyamoya-Patienten eine absolute CBF-Quantifizierung mithilfe der Skalierung von regionalen  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O PET maps anhand nicht-invasiver PC-MRT zuverlässig gelingt. Die hier ermittelten PC-PET-CBF und CVR Werte standen in Einklang mit der Fachliteratur – sowohl bei gesunden Kontrollpersonen als auch bei Moyamoya-Patienten. Im präoperativen Setting bei Moyamoya-Syndrom steht mit PC-PET-CBF im PET/MRT-Scanner eine simultane Messmethode zur Verfügung, die auf eine arterielle Punktion und auf andere AIFs verzichtet. Das PC-PET Projekt (Publikation 4) zeigte, dass regionale PC-PET-CVR Werte deutlich mit dem Stenosegrad des vorgeschalteten arteriellen Gefäßes korrelierten; erniedrigte PC-PET-CVR Werte wiesen auf höher- und höchstgradige Stenosen hin. Bei Moyamoya-Patienten war insbesondere das vordere zerebrale Gefäßsystem beeinträchtigt, während der hintere Kreislauf sowie Regionen ohne korrespondierende Stenosen Normwerte für PC-PET-CVR aufwiesen.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass kein Vergleich mit arteriell-invasiv gemessenen und quantifizierten PET-CBF Werten möglich war. Somit konnten die absoluten PC-PET-CBF und CVR Werte lediglich in einer systematischen Analyse mit der bisherigen Fachliteratur verglichen werden. Es ist zudem anzumerken, dass PC-PET weiterhin die intravenöse Gabe von  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O als Tracer voraussetzt und daher lediglich die Skalierungsmethode mittels PC MRT als kontrastmittelfrei und nicht-invasiv anzusehen ist. Weiterhin vernachlässigt die vorgestellte Skalierungsmethode etwaige extrakranielle Gefäßkollateralen. Da solche Kollateralen nur bei Moyamoya-Patienten zu erwarten gewesen wären, kann deren Einfluss auf die Werte der gesunden Kontrollpersonen jedoch vernachlässigt werden.

Zusammenfassend lieferte PC-PET als Skalierungsverfahren absolute regionale CBF und CVR Werte bei gesunden Kontrollpatienten und bei Moyamoya-Patienten. Zerebrale Stromgebiete mit einer Hypoperfusion wurden zuverlässig identifiziert und korrespondierten mit vorgeschalteten vaskulären Pathologien. Perspektivisch kann PC-PET ein diagnostischer Stellenwert bei der präoperativen Evaluation, Therapieentscheidung und Infarktprävention von Moyamoya-Patienten zukommen.

#### 6.4 Biomarker aus der MR-Bildgebung und relevante Einflussgrößen

Ein zentrales Ziel bei der Weiterentwicklung medizinischer Bildgebung ist die Verbesserung der diagnostischen und prädiktiven Wertigkeit. Bildgebungsbiomarker können dies unterstützen, indem sie radiologische Auffälligkeiten quantifizieren und damit vergleichbar machen. Die vorliegende Arbeit konnte einige solcher MR-basierten Biomarker identifizieren:

1. Bei chronischen Schlaganfallpatienten mit Moyamoya-Syndrom (Publikation 4) indizierte eine reduzierte PC-PET-CVR den Stenosegrad des korrespondierenden zerebralen Gefäßes.
2. Im Zeitfenster des subakuten Schlaganfalls (Publikation 2) stellte sich eine Hyperperfusion ( $rCBF \geq 130\%$ ) als prognostisch günstig dar. Im Vergleich dazu waren persistierende Hypoperfusion ( $rCBF \leq 70\%$  oder ATDA) und höhergradige Stenosen mit einem ungünstigen neurologischen Kurzzeit-Outcome verbunden. Damit könnte die klinische Versorgung auf der Stroke Unit diagnostisch unterstützt, ein erweitertes Monitoring indiziert und eine bessere Prophylaxe von Komplikationen und Rezidiven ermöglicht werden.
3. Im hyperakuten Schlaganfall (Publikation 3) zeigten Patienten mit einem höheren cCBF ( $cCBF > 38,9 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ) ein signifikant besseres neurologisches Outcome nach 90 Tagen als solche mit niedrigerem cCBF. Hiervon könnten Patienten zukünftig durch eine erweiterte Therapieempfehlung und eine genauere Prognoseeinschätzung profitieren. Es wurden die folgenden Einflussfaktoren als relevant identifiziert und die Regressionsmodelle entsprechend korrigiert: Infarktgröße, Schlaganfallschwere bei Aufnahme und mechanische Thrombektomie. Wie in der CT vorbeschrieben<sup>26</sup>, stellte sich insbesondere eine Infarktgröße von über 66 ml auch in der DWI MRT als prognostisch ungünstig dar.

In der Zusammenschau der einzelnen Studienergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden relevante methodische und inhaltliche Beiträge zur klinischen Evaluation kontrastmittelfreier Perfusionsbildgebung erbracht. Durch den Einschluss von Patienten mit akutem, subakutem und chronischem Schlaganfall konnten Perfusionsdaten über ein breites Zeitspektrum erhoben werden. Die dabei identifizierten MR-basierten Biomarker könnten potenziell klinische Entscheidungen unterstützen, bedürfen aber weiterer Validierung. Aktuell steht insbesondere ASL für klinische Bildgebungsprotokolle bereits routinemäßig zur Verfügung und kann die Validierung neuer Biomarker durch nicht-invasive Perfusionsdaten weiter vorantreiben.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Stahmeyer J, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S. Häufigkeit und Zeitpunkt von Rezidiven nach inzidentem Schlaganfall - Eine Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019;116(42):0711-0717.
3. Gomez CR. Editorial: Time is brain! In: *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Vol 3. United States 1993:1-2.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
5. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Nighoghossian N, Pedraza S, Lemmens R, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Ford I, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Thijs V, Endres M, Fiehler J, Gerloff C. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke*. 2017;48(3):770-773.
6. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Gunther M, Guibernau J, Hausler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611-622.
7. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG, Investigators D. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.

9. Warach S, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:53-59.
10. Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss WD. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36(5):980-985.
11. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(10):2648-2653.
12. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(3):423-429.
13. Abujudeh HH, Kosaraju VK, Kaewlai R. Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):430-434.
14. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-570.
15. Schmidt K, Bau M, Merschel G, Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Sci Total Environ.* 2019;687:1401-1408.
16. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 1992;23(1):37-45.
17. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Gunther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, Lu H, MacIntosh BJ, Parkes LM, Smits M, van Osch MJ, Wang DJ, Wong EC, Zaharchuk G. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med.* 2015;73(1):102-116.
18. Harston GW, Okell TW, Sheerin F, Schulz U, Mathieson P, Reckless I, Shah K, Ford GA, Chappell MA, Jezzard P, Kennedy J. Quantification of Serial Cerebral Blood Flow in Acute Stroke Using Arterial Spin Labeling. *Stroke.* 2017;48(1):123-130.
19. Hernandez DA, Bokkers RP, Mirasol RV, Luby M, Henning EC, Merino JG, Warach S, Latour LL. Pseudocontinuous arterial spin labeling quantifies relative cerebral blood flow in acute stroke. *Stroke.* 2012;43(3):753-758.
20. Bivard A, Stanwell P, Levi C, Parsons M. Arterial Spin Labeling Identifies Tissue Salvage and Good Clinical Recovery After Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging.* 2012.
21. Zaharchuk G. Arterial spin labeling for acute stroke: practical considerations. *Transl Stroke Res.* 2012;3(2):228-235.
22. Andersson JL, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2003;20(2):870-888.
23. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
24. Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:99-110.

25. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125(Pt 3):595-607.
26. Bivard A, Levi C, Lin L, Cheng X, Aviv R, Spratt NJ, Lou M, Kleinig T, O'Brien B, Butcher K, Zhang J, Jannes J, Dong Q, Parsons M. Validating a Predictive Model of Acute Advanced Imaging Biomarkers in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48(3):645-650.
27. Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, Pechman KR, Watchmaker JM, Gordon EA, Rane S, Bell SP, Mendes LA, Davis LT, Gifford KA, Hohman TJ, Wang TJ, Donahue MJ. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology*. 2017;89(23):2327-2334.
28. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke*. 2007;38(6):1766-1773.
29. Zaharchuk G, Do HM, Marks MP, Rosenberg J, Moseley ME, Steinberg GK. Arterial spin-labeling MRI can identify the presence and intensity of collateral perfusion in patients with moyamoya disease. *Stroke*. 2011;42(9):2485-2491.
30. Rubin G, Levy EI, Scarrow AM, Firlik AD, Karakus A, Wechsler L, Jungreis CA, Yonas H. Remote effects of acute ischemic stroke: A xenon CT cerebral blood flow study. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(3):221-228.
31. Liu W, Lou X, Ma L. Use of 3D pseudo-continuous arterial spin labeling to characterize sex and age differences in cerebral blood flow. *Neuroradiology*. 2016;58(9):943-948.
32. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, de Craen AJ, van Buchem MA, Wardlaw JM. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(10):1653-1667.
33. Kohno N, Okada K, Yamagata S, Takayoshi H, Yamaguchi S. Distinctive Patterns of Three-Dimensional Arterial Spin-Labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging in Subtypes of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1807-1812.
34. Crisi G, Filice S, Scoditti U. Arterial Spin Labeling MRI to Measure Cerebral Blood Flow in Untreated Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2019;29(2):193-197.
35. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34(11):2599-2603.
36. Fuentes B, Diez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *Int J Stroke*. 2009;4(1):28-37.
37. Mutke MA, Madai VI, von Samson-Himmelstjerna FC, Zaro Weber O, Revankar GS, Martin SZ, Stengl KL, Bauer M, Hetzer S, Gunther M, Sobesky J. Clinical evaluation of an arterial-spin-labeling product sequence in steno-occlusive disease of the brain. *PLoS One*. 2014;9(2):e87143.
38. Martin SZ, Madai VI, von Samson-Himmelstjerna FC, Mutke MA, Bauer M, Herzig CX, Hetzer S, Günther M, Sobesky J. 3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla. *J Cereb Blood Flow Metab*. Vol 35.2015:392-401.
39. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, Mazumdar M, Segal AZ, Kamel H, Leifer D, Sanelli PC. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884-2891.
40. Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. *Exp Ther Med*. Vol 17.2019:1977-1984.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thoralf Thamm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

»Nicht-invasive MRT-Perfusionsbildgebung für Diagnosestellung, Therapiemanagement und Prognoseabschätzung bei Patienten mit 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. 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.

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

---

Thoralf Thamm

## 9 Anteilserklärung an den vorgelegten Publikationen

### **Publikation 1 (TOPUP Projekt)**

Vince I. Madai\*, Steve Z. Martin\*, Federico C. von Samson-Himmelstjerna,  
Cornelius X. Herzig, Matthias A. Mutke, Carla N. Wood, Thoralf Thamm, Sarah Zweynert,  
Miriam Bauer, Stefan Hetzer, Matthias Günther, Jan Sobesky.

[\*geteilte Erstautorenschaft]

***“Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of  
Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease”***

Journal of Neuroimaging 2016

DOI: 10.1111/jon.12331

Beitrag im Einzelnen: Als Koautor hatte TT Anteile am Screening der klinischen Vorbefunde; insbesondere beteiligte er sich an der Erfassung der klinischen Duplexsonografie-Befunde zu flussrelevanten Stenosen und Okklusionen der hirnversorgenden Arterien. Unter Supervision durch die Erstautoren VIM und SZM unterstützte TT die Postprozessierung und Auswertung der Bildgebungsdaten in den Programmen FSL, MeVisLab und Vinci. Weiterhin beteiligte er sich an der Dateninterpretation im Rahmen der regelmäßigen Gruppentreffen und unterstützte aktiv die Erstellung und finale Korrektur des Manuskriptes.



## **Publikation 2 (PAS Projekt)**

Thoralf Thamm\*, Sarah Zweynert\*, Sophie K. Piper, Vince I. Madai, Michelle Livne,  
Steve Z. Martin, Cornelius X. Herzig, Matthias A. Mutke,  
Eberhard Siebert, Thomas Liebig, Jan Sobesky.  
[\*geteilte Erstautorenschaft]

### ***“Diagnostic and Prognostic Benefit of Arterial Spin Labeling in Subacute Stroke”***

Brain and Behavior 2019

DOI: 10.1002/brb3.1271

Beitrag im Einzelnen: Als einer der zwei Erstautoren war TT zentral beteiligt an der Erstellung des Studiendesigns und organisierte die Einreichung bei der lokalen Ethikkommission. Er führte unter ärztlicher Supervision das Patientenscreening und die Erfassung der Studiendaten durch. TT war zentral verantwortlich für die Erstellung und Ausführung der Postprozessierung (FSL; ITK-SNAP; MeVisLab; Vinci) sowie für die konsekutive Datenauswertung; aus diesen Daten entstanden die Tabellen 1, 3 und Abbildung 1. TT organisierte die qualitative Analyse durch JS und ES; hieraus entstand Tabelle 2. Gemeinsam mit SZ und SKP führte er die statistische Auswertung durch; hieraus entstand insbesondere Abbildung 2. Gemeinsam mit der zweiten Erstautorin SZ war er federführend an der Erstellung des Manuskriptes beteiligt und unterstützte aktiv die Einreichung sowie den Review-Prozess.

### **Publikation 3 (cCBF Projekt)**

Thoralf Thamm, Jia Guo, Jarrett Rosenberg, Tie Liang, Michael P. Marks, Soren Christensen, Huy M. Do, Stephanie M. Kemp, Emma Adair, Irina Eyingorn, Michael Mlynash, Tudor G. Jovin, Bart P. Keogh, Hui J. Chen, Maarten G. Lansberg, Gregory W. Albers, Greg Zaharchuk, on behalf of the iCAS Study Investigators.

#### ***“Contralateral Hemispheric Cerebral Blood Flow Measured With Arterial Spin Labeling Can Predict Outcome in Acute Stroke”***

Stroke 2019

DOI: 10.1161/strokeaha.119.026499

Beitrag im Einzelnen: Als der Erstautor war TT zentral beteiligt an der Erarbeitung des Projektdesigns. Unter Supervision durch JG führte TT die Postprozessierung der Bildgebungsdaten durch und verantwortete die Datenverarbeitung und -auswertung (MATLAB; SPM8; Vinci). Weiterhin führte TT die Ergebnisse dieser Auswertungen mit den klinischen Daten der Patienten zusammen; hieraus entstanden Tabelle 1 und die Abbildungen 1, 2 und 3. Zusätzlich erstellte TT das Supplement; hierbei verantwortete er insbesondere die Abbildungen I, II und Tabelle III im Supplement. Gemeinsam mit JR und TL führte er die statistische Auswertung durch (Stata); hieraus entstanden insbesondere Tabelle 2 und Tabelle IV im Supplement. Unter Supervision durch GZ übernahm TT federführend die Erstellung des Manuskriptes, dessen Einreichung und die Kommunikation im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens.

#### **Publikation 4 (PC-PET Projekt)**

Yosuke Ishii, Thoralf Thamm, Jia Guo, Mohammad M. Khalighi, Mirwais Wardak,  
Dawn Holley, Harsh Gandhi, Jun H. Park, Bin Shen, Gary K. Steinberg,  
Frederick T. Chin, Greg Zaharchuk, Audrey P. Fan.

***“Simultaneous Phase-Contrast MRI and PET for Noninvasive Quantification of  
Cerebral Blood Flow and Reactivity in Healthy Subjects and  
Patients With Cerebrovascular Disease”***

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2019

DOI: 10.1002/jmri.26773

Beitrag im Einzelnen: Als Koautor war TT betraut mit der Auswertung der phase-contrast MRT Bilddaten. Er konzipierte mit APF die Postprozessierung (Arterys; FSL) zur Errechnung von PC-CBF. TT führte die Postprozessierung und Auswertung der PC MRT Daten in enger Zusammenarbeit mit YI durch; hierauf basierten das PC-PET Skalierungsverfahren und die Tabelle 4. Weiterhin beteiligte sich TT an der Dateninterpretation im Rahmen der regelmäßigen Gruppentreffen und unterstützte aktiv die Erstellung und finale Korrektur des Manuskriptes.

---

Datum, Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers  
Prof. Dr. med. Jan Sobesky

---

Unterschrift des Doktoranden  
Thoralf Thamm

## 10 Publikationen

### 10.1 Publikation 1 (TOPUP Projekt)

Vince I. Madai\*, Steve Z. Martin\*, Federico C. von Samson-Himmelstjerna,  
Cornelius X. Herzig, Matthias A. Mutke, Carla N. Wood, Thoralf Thamm, Sarah Zweynert,  
Miriam Bauer, Stefan Hetzer, Matthias Günther, Jan Sobesky.

[\*geteilte Erstautorenschaft]

***“Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of  
Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease”***

Journal of Neuroimaging 2016

DOI: <https://doi.org/10.1111/jon.12331>

Journal Impact Factor: 1,625 (Journal Citation Reports 2015, Editions SCIE, SSCI)





















## 10.2 Publikation 2 (PAS Projekt)

Thoralf Thamm\*, Sarah Zweynert\*, Sophie K. Piper, Vince I. Madai, Michelle Livne,  
Steve Z. Martin, Cornelius X. Herzig, Matthias A. Mutke,  
Eberhard Siebert, Thomas Liebig, Jan Sobesky.  
[\*geteilte Erstautorenschaft]

***“Diagnostic and Prognostic Benefit of Arterial Spin Labeling in Subacute Stroke”***

Brain and Behavior 2019

DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1271>

Journal Impact Factor: 2,219 (Journal Citation Reports 2017, Editions SCIE, SSCI)





















### 10.3 Publikation 3 (cCBF Projekt)

Thoralf Thamm, Jia Guo, Jarrett Rosenberg, Tie Liang, Michael P. Marks, Soren Christensen, Huy M. Do, Stephanie M. Kemp, Emma Adair, Irina Eyingorn, Michael Mlynash, Tudor G. Jovin, Bart P. Keogh, Hui J. Chen, Maarten G. Lansberg, Gregory W. Albers, Greg Zaharchuk, on behalf of the iCAS Study Investigators.

***“Contralateral Hemispheric Cerebral Blood Flow Measured With Arterial Spin Labeling Can Predict Outcome in Acute Stroke”***

Stroke 2019

DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026499>

Journal Impact Factor: 6,239 (Journal Citation Reports 2017, Editions SCIE, SSCI)







































#### 10.4 Publikation 4 (PC-PET Projekt)

Yosuke Ishii, Thoralf Thamm, Jia Guo, Mohammad M. Khalighi, Mirwais Wardak,  
Dawn Holley, Harsh Gandhi, Jun H. Park, Bin Shen, Gary K. Steinberg,  
Frederick T. Chin, Greg Zaharchuk, Audrey P. Fan.

***“Simultaneous Phase-Contrast MRI and PET for Noninvasive Quantification of  
Cerebral Blood Flow and Reactivity in Healthy Subjects and  
Patients With Cerebrovascular Disease”***

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2019

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.26773>

Journal Impact Factor: 3,612 (Journal Citation Reports 2017, Editions SCIE, SSCI)



























## 11 Lebenslauf

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



## 12 Komplette Publikationsliste

### 12.1 Erstautorenschaften

- Thamm, T., J. Guo, J. Rosenberg, T. Liang, M. P. Marks, S. Christensen, H. M. Do, S. M. Kemp, E. Adair, I. Eyingorn, M. Mlynash, T. G. Jovin, B. P. Keogh, H. J. Chen, M. G. Lansberg, G. W. Albers, and G. Zaharchuk, on behalf of the iCAS Study Investigators. "Contralateral Hemispheric Cerebral Blood Flow Measured with Arterial Spin Labeling Can Predict Outcome in Acute Stroke." *Stroke* (2019). DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.119.026499>
- Thamm, T.\*, S. Zweynert\*, S. K. Piper, V. I. Madai, M. Livne, S. Z. Martin, C. X. Herzig, M. A. Mutke, E. Siebert, T. Liebig, and J. Sobesky. "Diagnostic and Prognostic Benefit of Arterial Spin Labeling in Subacute Stroke." *Brain Behav* 9, no. 5 (May 2019): e01271 [\* geteilte Erstautorenschaft]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1271>

### 12.2 Koautorenschaften

- Ishii, Y., T. Thamm, J. Guo, M. M. Khalighi, M. Wardak, D. Holley, H. Gandhi, J. H. Park, B. Shen, G. K. Steinberg, F. T. Chin, G. Zaharchuk, and A. P. Fan. "Simultaneous Phase-Contrast MRI and PET for Noninvasive Quantification of Cerebral Blood Flow and Reactivity in Healthy Subjects and Patients with Cerebrovascular Disease." *J Magn Reson Imaging* (May 1 2019). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.26773>
- Madai, V. I.\*, S. Z. Martin\*, F. C. von Samson-Himmelstjerna, C. X. Herzig, M. A. Mutke, C. N. Wood, T. Thamm, S. Zweynert, M. Bauer, S. Hetzer, M. Günther, and J. Sobesky. "Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease." *J Neuroimaging* 26, no. 4 (Jul 2016): 436-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12331>

### 12.3 Vorträge und Posterpräsentationen als Erstautor

- "Quantitative Cerebral Blood Flow Measured with Arterial Spin Labeling MRI in the Unaffected Contralateral Brain Hemisphere Predicts Outcome in Acute Ischemic Stroke." (Erstautor, Vortrag, International Stroke Conference (ISC), Los Angeles 2018. Abstract (A118) published in *Stroke* (2018), Vol. 49:A118. DOI: [http://dx.doi.org/10.1161/str.49.suppl\\_1.118](http://dx.doi.org/10.1161/str.49.suppl_1.118); Posterpräsentation, Jahrestreffen der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM-ESMRMB), Paris 2018; Abstrakt, 56. Jahrestreffen der American Society of Neuroradiology (ASNR), Vancouver 2018)
- "Arterial Spin Labeling zur nichtinvasiven Darstellung der Hirnperfusion: Pilotstudie zum Nutzen einer klinisch zertifizierten Sequenz bei subakutem Schlaganfall."



(Erstautor, Posterpräsentation, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim 2016)

- *“Routine Arterial Spin Labeling MR Imaging in Subacute Stroke: First Experience With a Clinically Certified Sequence.”* (Erstautor, Posterpräsentation, European Stroke Organisation Conference (ESOC), Barcelona 2016)
- *“Hemodynamic Patterns in Chronic Steno-occlusive Disease According to the Location of Stenoses: A Perfusion Study of 56 Patients.”* (Erstautor, Posterpräsentation, Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM), Berlin 2015)

#### 12.4 Konferenzabstrakts als Koautor

- *“The Value Of Pre-training For Deep Learning Acute Stroke Triage Models”* (Koautor, Abstrakt, International Stroke Conference (ISC), Los Angeles 2020)
- *“Infarct lesion prediction using baseline MRI in acute ischemic stroke patients: A comparison study between deep learning model and clinical thresholding model“* (Koautor, Abstrakt, Jahrestreffen der Radiological Society of North America (RSNA), Chicago 2019)
- *“Training strategy improves triage criteria in acute ischemic stroke: A study compares among pre-trained model, non-pre-trained model, and clinical thresholding criteria”* (Koautor, Abstrakt, Jahrestreffen der American Society of Functional Neuroradiology (ASFNR), San Francisco 2019)
- *“Clinical validation of Penumbra and ischemic core prediction from deep learning algorithm using baseline multimodal MRI in acute ischemic stroke patients: A multi-center study“* (Koautor, Abstrakt, BRAIN & BRAIN PET Conference, Yokohama 2019. Abstract (BS01-6) published in Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2019), Vol. 39(1S):10–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X19850985>)
- *“The feasibility of deep learning to predict final stroke lesion using baseline diffusion-weighted imaging only in non-recanalized acute ischemic stroke patients”* (Koautor, Abstrakt, BRAIN & BRAIN PET Conference, Yokohama 2019. Abstract (PB01-K11) published in Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2019), Vol. 39(1S):231–232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X19851020>)
- *“Deep learning-based penumbra estimation using DWI and ASL for acute ischemic stroke patients“* (Koautor, Abstrakt, BRAIN & BRAIN PET Conference, Yokohama 2019. Abstract (PL03-W12) published in Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2019), Vol. 39(1S):622. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X19850989>)

- *“Arterial spin labeling underestimates cerebral blood flow in regions with fast arrival times: a simultaneous [O-15] PET/MRI study with acetazolamide challenge”* (Koautor, Abstrakt, BRAIN & BRAIN PET Conference, Yokohama 2019. Abstract (BS09-6) published in Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2019), Vol. 39(1S):54–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X19850985>)
- *“Using convolutional neural networks to predict infarct development in acute ischemic stroke patients: does reperfusion status matter?”* (Koautor, Abstrakt, Jahrestreffen der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM-ESMRMB), Montréal 2019)
- *“The Feasibility of Deep Learning Algorithm in Final Stroke Lesion Prediction Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging Only in Acute Ischemic Stroke Patients”* (Koautor, Abstrakt, 57. Jahrestreffen der American Society of Neuroradiology (ASNR), Boston 2019; International Stroke Conference (ISC), Honolulu 2019)
- *“Prediction of Subacute Infarction in Acute Ischemic Stroke Using Baseline Multimodal MRI and Deep Learning”* (Koautor, Abstrakt, International Stroke Conference (ISC), Honolulu 2019. Abstract (WMP19) published in Stroke (2019), Vol. 50:AWMP19. DOI: [http://dx.doi.org/10.1161/str.50.suppl\\_1.WMP19](http://dx.doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.WMP19))
- *“Improved Prediction of the Final Infarct from Acute Stroke Neuroimaging Using Deep Learning”* (Koautor, Abstrakt, Jahrestreffen der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM-ESMRMB), Paris 2018)
- *“Validation of Cerebrovascular Reactivity by Arterial Spin Labeling MRI in Moyamoya Disease with Simultaneously Measured 15O-PET and Phase-contrast MRI”* (Koautor, Abstrakt, Jahrestreffen der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM-ESMRMB), Paris 2018)
- *“Prediction of Early Neurological Outcome by Arterial Spin Labeling in Stroke”* (Koautor, Abstrakt, European Stroke Organisation Conference (ESOC), Prag 2017)
- *“Diagnostische Wertigkeit der Perfusionsmessung mittels Arterial Spin Labeling bei Patienten mit subakutem Schlaganfall”* (Koautor, Abstrakt, Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM), Berlin 2016)
- *“Quantification of the Time of Flight (TOF) Angiography Signal to Predict Grade of Stenosis and Hypoperfusion”* (Koautor, Abstrakt, International Stroke Conference (ISC), Los Angeles 2016. Stroke (2016), Vol. 47:AWP51.)
- *“Poststenotische Quantifizierung des time of flight (TOF) Angiographiesignals als Prädiktor der kortikalen Hypoperfusion bei Patienten mit Hirngefäßstenosen”* (Koautor, Abstrakt, Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM), Berlin 2015)

## 13 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Professor Jan Sobesky sehr herzlich für seine fachliche, logistische und persönliche Unterstützung und Förderung. Ein ganz besonders lieber Dank geht gleichsam an Dr. Sarah Zweynert und Dr. Steve Martin, mit denen die gemeinsame Zeit viel zu schnell vergangen ist und von denen ich sehr viel lernen durfte. Weiterhin danke ich Dr. Vince Madai und dem ganzen MIMAS Team für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Die Arbeit am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin gemeinsam mit den Kollegen der Neurologie, Radiologie und Neuroradiologie am Charité Virchow-Klinikum wird mir immer in bester Erinnerung bleiben. Auch danke ich allen Patientinnen und Patienten für ihre Bereitschaft und ihren Beitrag zu den Forschungsprojekten dieser Arbeit.

Doing research at Stanford University was one of the most valuable experiences in my life. First and foremost, I would like to cordially say thank you to Professor Greg Zaharchuk for inviting me to join his research team at Lucas MRI Center. His and Professor Mike Moseley's guidance had a significant impact on my research interests and personal development. Thank you to Professor Huy Do and Professor Michael Marks for all of the readings at S047. Thank you to Dr. Soren Christensen, Dr. Audrey Fan, and Dr. Jia Guo for your invaluable advice and help. Thank you to Dr. Yosuke Ishii, Dr. Tie Liang, Dr. Jarrett Rosenberg, and everyone at Stanford Stroke Center for your friendly support. And, finally, thanks to all my dear friends at Stanford and in the San Francisco Bay Area.

Diese Promotionsarbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die fortwährende Unterstützung meiner wundervollen Familie und meiner lieben Freunde.

Ich danke Euch allen aus tiefstem Herzen.