

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie im  
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

## **Sichtbarkeit und Zeitabhängigkeit akuter ischämischer Läsionen in der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Bildgebung**

### **DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Medizin der medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg

vorgelegt von:

Philipp Roßbach  
aus Adorf / Vogtland

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am 29.08.2011.

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/ die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Gerloff  
Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/ in: Prof. Dr. J. Fiehler  
Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/ in: PD Dr. G. Thomalla

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines .....	1
1.2	Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarktes .....	2
1.3	Akutbehandlung der Hirninfarkts: Thrombolyse .....	4
1.4	Bildgebung beim akuten Schlaganfall .....	5
1.5	Problem des „wake-up-stroke“ .....	6
1.6	MRT als Surrogatparameter für das Läsionsalter .....	7
1.7	Fragestellung und Hypothesen .....	9
2	Material und Methoden .....	10
2.1	Stichprobe .....	10
2.2	Therapie .....	10
2.3	MRT-Protokoll.....	11
2.4	Ratingverfahren .....	12
2.4.1	Allgemeines .....	12
2.4.2	DWI.....	12
2.4.3	FLAIR.....	12
2.4.4	Ablauf des Ratings .....	13
2.4.5	Konsens-Rating.....	13
2.4.6	Einschätzung des Läsionsgröße .....	13
2.4.7	Einschätzung der Leukoaraiose .....	14
2.4.8	Abschließende Beurteilung .....	14
2.4.9	Training.....	14
2.5	statistische Analyse .....	15
3	Ergebnisse .....	16
3.1	Auswahl der Stichprobe / Bildqualität.....	16
3.2	Beschreibung der Stichprobe .....	17
3.3	Bildbeispiele .....	19
3.4	FLAIR-/ DWI- Rating.....	21
3.4.1	Ergebnisse aller Rater / Konsensus-Rating .....	21
3.4.2	Interrater-Agreement .....	21
3.4.3	Sensitivitäten nach Zeitintervallen.....	22
3.4.4	Prädiktoren für die Sichtbarkeit ischämischer Läsionen auf dem FLAIR .....	24
3.5	Identifikation von Patienten $\leq 3$ h mittels „DWI-FLAIR-Mismatch“ .....	27
3.6	weitere Analysen .....	28
3.6.1	Vergleich der Läsionsgröße in DWI und FLAIR (ASPECTS) .....	28
3.6.2	Hat sich die Beurteilung des FLAIR durch Kenntnis des DWI geändert? .....	28
3.6.3	Beurteilung der Läsionsgröße in FLAIR und DWI .....	28
4	Diskussion.....	29
4.1	FLAIR-Bildgebung im Rahmen der Akut-Schlaganfall-Diagnostik .....	29
4.2	Zeitabhängigkeit ischämischer Läsionen im FLAIR .....	30
4.3	Vergleich des FLAIR mit der CT-Bildgebung .....	31
4.4	Einfluss der Läsionsgröße auf die Sichtbarkeit ischämischer Läsionen auf dem FLAIR ....	32
4.5	Einfluss der Leukoaraiose auf die Sichtbarkeit ischämischer Läsion auf dem FLAIR .....	33
4.6	Möglichkeiten und Grenzen des „FLAIR-DWI-Mismatch“-Konzeptes .....	34
4.7	Bildgebungsgesteuerte Thrombolyse bei „wake-up-stroke“ .....	36
4.8	Grenzen der Arbeit .....	37
4.9	Perspektiven.....	37
5	Zusammenfassung.....	38
6	Glossar .....	39
7	Literaturverzeichnis .....	41
8	Danksagung .....	47
9	Lebenslauf.....	48
10	Erklärung .....	49
11	Abbildungsverzeichnis.....	50
12	Tabellenverzeichnis.....	54
13	Veröffentlichungen.....	55
13.1	Poster .....	55
13.2	Zeitschriftenartikel/ Paper.....	55

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache nach Myokardinfarkten und Malignomen, sowie die im Erwachsenenalter am häufigsten zur dauerhaften Invalidität führende Erkrankung in den westlichen Industrieländern. Die Schlaganfallinzidenz beträgt etwa 200/100.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz liegt bei 800/100.000 Einwohner. In den ersten 3 Monaten nach einem Schlaganfall versterben etwa 15 – 20 %, innerhalb eines Jahres etwa 30 – 35 % der Betroffenen. Weitere 30% leiden unter erheblichen Behinderungen und Einschränkungen im Alltag, die häufig bis hin zur Pflegebedürftigkeit führen [1].

Der Terminus „akuter Schlaganfall“ (engl. „stroke“) wurde zu Beginn der 70er Jahre durch eine Arbeitsgruppe der WHO definiert. Er bezeichnet ein Syndrom, das durch ein plötzlich einsetzendes, fokales zentralnervöses Defizit gekennzeichnet ist [1]. Grundsätzlich handelt es sich hierbei um „Krankheitsbilder, bei denen sich die klinischen Zeichen einer fokalen oder globalen Störung zerebraler Funktionen rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können [2].

Das klinische Syndrom eines Schlaganfalls kann verschiedene Ursachen haben. Ca. 80% aller Schlaganfälle beruhen auf einer primären Ischämie, 10 - 15% auf einer intrakraniellen Blutung und weitere 10 - 15% auf anderen Ursachen (Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose, etc.) [4].

Die Ätiologie des ischämischen Infarktes, der häufigsten Form des cerebralen Insults, bilden zu etwa je einem Drittel die Mikroangiopathie, die Makroangiopathie sowie kardiale Embolien [3].

In den vergangenen Jahrzehnten haben Fortschritte in der Diagnostik und Therapie die Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall dramatisch verändert. Mit der Einführung der Computertomographie in die klinische Diagnostik Mitte der 70er Jahre wurde erstmals, in vivo und mit den Mitteln der Notfalldiagnostik, die Differenzierung zwischen intracerebraler Blutung und ischämischem Hirninfarkt und damit eine differenzierte Behandlung dieser pathophysiologisch grundverschiedenen Entitäten möglich. Die Einführung der

Schlaganfallbildgebung mittels multiparametrischer MRT hat zu Beginn der 90er Jahre die Diagnostik des akuten Hirninfarkts noch einmal revolutioniert [5]. Hinsichtlich der Therapie hat die Behandlung auf spezialisierten Stroke-Units das Behandlungsergebnis bei Schlaganfallpatienten deutlich verbessert [6]. Zusätzlich steht mit der Thrombolyse eine effektive Akutbehandlung für den ischämischen Hirninfarkt zur Verfügung, welche in den meisten Industrieländern zugelassen ist und von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen wird [7; 8].

## **1.2 Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarktes**

Das Gewicht des menschlichen Gehirnes beträgt nur ca. 2% des Körpergewichtes, beansprucht allerdings 15% des Herzminutenvolumens und 20% des Sauerstoffbedarfs des Körpers. Zu den wichtigsten Energiequellen des Gehirns zählen Glukose und Glykogen, von denen das Gehirn Vorräte für ca. eine Minute besitzt [11; 12].

Das Zentrum der komplexen cerebralen Blutversorgung bildet der Circulus arteriosus (Willisi), der im Regelfall bei Verschluss eines Gefäßes stets die Ausbildung von Kollateralen ermöglicht. Von distal münden einerseits die Aa. carotides internae, die sich in die Aa. cerebri mediae und anteriores aufzweigen und andererseits die Aa. vertebrales, die sich zur A. basilaris zusammenschließen und anschließend in die Aa. cerebri posteriores aufzweigen, in den Circulus. Somit sind alle großen hirnversorgenden Gefäße miteinander verbunden [3].

Beim Gesunden beträgt die Hirndurchblutung etwa 50-60 ml/100g Hirngewebe/min, bei einer Durchblutung von 15-20 ml/100g Hirngewebe/min wird die kritische Ischämie- oder Funktionsschwelle erreicht, hier entsteht ein zunächst reversibler Funktionsausfall [9]. Unterhalb eines Blutflusses von 8-10 ml /100g Hirngewebe/min [13] bzw. 20% des Ausgangswertes [12], der so genannten Infarzierungsschwelle, kommt es schließlich zum Tod der betroffenen Zelle [11].

Kommt es zur Kompression oder zum Verschluss eines Hirngefäßes, so führt dies sekundär zu einem Abfall des Perfusionsdruckes distal der Stenose. Die physiologische Antwort des Gefäßes auf die daraus entstehende Hypoxie ist eine Dilatation. Es wird versucht durch die Erhöhung des Blutvolumens noch einen konstanten Blutfluss aufrechtzuerhalten, was häufig auch als vaskuläre Reserve bezeichnet wird. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung der Sauerstoffextraktion der Zellen aus dem Blut. Unterhalb der Funktionsschwelle wird es immer schwerer einen konstanten Blutfluss aufrechtzuerhalten. Das System der Autoregulation stößt an seine Grenzen und es kommt zu, zunächst noch reversiblen, Funktionsausfällen. Sinkt der Blutfluss unter die Infarzierungsschwelle, sind alle Schutzmechanismen nutzlos. Die ischämische Kaskade setzt ein und führt bis hin zum Zelltod [13].

Hierbei kommt es zunächst zum Zusammenbruch der Sauerstoff- und Glukosezufuhr. In Folge dessen bricht das Membranpotential zusammen, da der energieabhängige Ionengradient nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Es entsteht ein zytotoxisches Ödem [14]. Spätestens 3-6 Stunden nach dem ischämischen Ereignis, zum Teil sogar schon eine Stunde danach, bricht die Blut-Hirn-Schranke zusammen. Daraufhin kommt es zum Übertritt von Plasma ins Hirngewebe. Das Plasma kumuliert im Extrazellulärraum, es entsteht ein vasogenes Ödem [12].

### **1.3 Akutbehandlung der Hirninfarkts: Thrombolys**

Der Verschluss eines arteriellen, hirnversorgenden Gefäßes durch einen Thrombus stellt die Hauptursache eines ischämischen Schlaganfalles dar. Aus diesem Grund besteht die adäquate Akutbehandlung in dem Versuch, das verschlossene Gefäß wieder zu eröffnen. Hierzu gibt es die Möglichkeit der medikamentösen Thrombolys mit gerinnungswirksamen Substanzen, z.B. gentechnisch hergestelltem Gewebsplasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA). Der rationale Ansatz dieser Therapieform besteht in der Lyse eines obliterierenden Thrombus mit konsekutiver Wiederherstellung des Blutflusses durch eine zerebrovaskuläre Rekanalisation [10].

Sicherheit und Effektivität der intravenösen Thrombolys wurden in den frühen neunziger Jahren durch eine randomisierte und placebokontrollierte Studie nachgewiesen [15]. Die positiven Ergebnisse dieser Studie, die den Einsatz von rt-PA innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn untersuchte, führte 1996 in den USA zur Zulassung von rt-PA für die Behandlung akuter ischämischer Infarkte innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters. Die europäischen Studien ECASS 1 und 2 schlossen Patienten in einem Zeitfenster von 6 Stunden nach Symptombeginn ein, konnten aber keinen signifikanten Effekt der Thrombolys auf die primären Endpunkte nachweisen [16; 17]. Kürzlich konnte in der ECASS 3 Studie gezeigt werden, dass die intravenöse Thrombolys auch in einem Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn sicher und effektiv ist [18]. Metaanalysen und Phase-IV Studien haben die Sicherheit und Effektivität der Thrombolys in der klinischen Routine bestätigt [19; 20; 21]. Die Thrombolysetherapie mit rt-PA stellt somit die derzeitige einzige zugelassene und nachgewiesenermaßen effektive Akuttherapie des ischämischen Infarktes dar.

## 1.4 Bildgebung beim akuten Schlaganfall

Durch die klinische Untersuchung allein ist keine Unterscheidung zwischen ischämischem Hirninfarkt und intrazerebraler Blutung möglich. Diese Unterscheidung ermöglicht nur die Diagnostik mit modernen bildgebenden Verfahren. Insbesondere für die Indikationsstellung zur Thrombolyse kommt dem Ausschluss intracerebraler Blutungen mittels CT oder MRT eine entscheidende Rolle zu.

Die native CT ist derzeit die Standardmethode der zerebralen Bildgebung beim akuten Schlaganfall. Nationale und internationale Leitlinien fordern eine Untersuchung mit Nativ-CT als minimale zerebrale Bildgebung bei Patienten mit akutem Schlaganfall [7; 8]. Für die Indikationsstellung zur Thrombolyse ist das einzige, von der Bildgebung geforderte, Kriterium, der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. In den großen klinischen Studien zur Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt war die native CT in aller Regel die einzige durchgeführte Bildgebung [15; 16; 17; 18]. Neben dem sicheren Nachweis intracerebraler Blutungen lassen sich in den ersten Stunden nach einem Hirninfarkt in der CT Frühzeichen der Ischämie nachweisen, welche allerdings selbst von geübten Untersuchern nicht immer sicher identifiziert werden können [25]. Zu diesen Frühzeichen zählen das hyperdense Arterienzeichen, die Dichteminderung des Linsenkerns, die verstrichenen äußeren Liquorräume sowie umschriebene Hypodensitäten, die alle, je nach Größe und Ausdehnung, oft schon 2 Stunden nach dem Ereignis im cCT zu erkennen sind [22].

In vielen neuroradiologischen Zentren wird zunehmend die Kernspintomographie als primäre Modalität eingesetzt. Die MRT mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) hat bereits wenige Minuten nach Beginn der Ischämie eine hohe Sensitivität für den Nachweis frischer ischämischer Läsionen [23] und ist damit deutlich sensitiver als die CT [26]. Auch intrazerebrale Blutungen können mit verschiedenen MR-Sequenzen, insbesondere mit Gradienten Echo Sequenzen, mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden [24; 27]. Die Perfusionsbildgebung (perfusion imaging, PI oder perfusion weighted imaging, PWI) ermöglicht nach Kontrastmittelgabe die Berechnung verschiedener Perfusionsparameter wie zerebraler Blutfluss („cerebral blood flow“, CBF), zerebrales Blutvolumen

(„cerebral blood volume“, CBV), mittlere Transitzeit („mean transit time“, MTT) oder die Zeit bis zum Maximum der Signalintensitäts-Zeit-Kurve („time to peak“, TTP). Über diese Parameter kann das durch den Gefäßverschluss perfusionsgestörte Areal abgebildet werden [28].

Die MR-Angiographie erlaubt sowohl mit der Technik des Time-of-Flight als auch mit der kontrastangehobenen Angiographie eine zuverlässige Darstellung der supraaortalen und intracraniellen Gefäße [22].

Auf Basis der Kombination einer DWI- mit einer PWI-Sequenz etablierte sich innerhalb der letzten Jahre das Mismatch-Konzept, welches in zahlreichen Zentren verwendet wird, um auch jenseits eines Zeitfenster von 3 oder 4,5 Stunden nach Symptombeginn Patienten zu identifizieren, welche möglicherweise von einer Thrombolyse profitieren können [29; 30]. Man spricht hierbei von einem Mismatch wenn die Perfusionsstörung das Areal der Diffusionsläsion deutlich überschreitet. Das perfusionsgestörte Areal, welches noch nicht infarziert ist, bezeichnet man auch als „tissue at risk“. Dieses Gewebe bildet aufgrund pathophysiologischer Erwägungen das Ziel für eine Reperusionsbehandlung.

### **1.5 Problem des „wake-up-stroke“**

Der Schlaganfall mit unbekanntem Zeitpunkt des initialen Symptombeginns stellt ein häufiges Phänomen dar. Es wird vermutet, dass bei bis zu 25% der Patienten der akute Schlaganfall im Schlaf auftritt und erst beim Erwachen erste Symptome bemerkt werden, womit der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt ist [31; 32]. Nationale und internationale Leitlinien schließen diese Patienten von der Behandlung mit intravenöser Thrombolyse aus, was dazu führt, dass für Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns keine spezifische Akuttherapie verfügbar ist. Die Behandlung von Patienten mit der Diagnose „wake-up stroke“ mit dem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten Abciximab im Rahmen der AbESTT-II Studie zeigte einen Anstieg der intrazerebralen Blutungskomplikationen bei gleichzeitigem Fehlen eines positiven Effekts bzw. einer Verbesserung des Outcomes [33]. Dies führte zu einem vorzeitigen Abbruch des „wake-up“-Armes der Studie.

In mehreren Arbeiten [31; 32; 34] konnte gezeigt werden, dass sowohl die Läsionsvolumina als auch die Häufigkeit von Infarktfrühzeichen bei Patienten mit „wake-up stroke“ mit denen von Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns vergleichbar waren. So konnten Fink et.al. [31] zeigen, dass Läsionsvolumina im DWI sowie NIHSS-Score bei Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns und bei „wake-up“-Patienten im Zeitfenster bis 3 Stunden vergleichbar waren. Hingegen lag bei Patienten mit „wake-up-stroke“ ein niedrigerer ADC-Wert vor und es konnte eine Assoziation des ADC-Wertes mit dem Zeitpunkt des Symptombeginns gefunden werden. Je älter eine ischämische Läsion also war, desto kleiner war der gemessene ADC-Wert, und proportional dazu stieg das Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation [31]. In einer Studie die sich mit CT-Frühzeichen bei „wake-up-strokes“ auseinandersetzte, konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns und Patienten, die Symptome beim Aufwachen bemerkten, gab. Hingegen lagen bei Patienten bei denen der Zeitpunkt des Symptombeginns gänzlich unbekannt war, mehr definitive Hypodensitäten vor [34]. Serena et. al. [32] verglichen klinische Charakteristika und CT-Befunde von Patienten, die beim Aufwachen Schlaganfallsymptome bemerkten, mit Daten von Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede der klinischen und radiologischen Befunde zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Zusammenfassend legen diese Befunde nahe, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit „wake-up-stroke“ sich in einem Zeitfenster befindet, in dem die Patienten von einer Thrombolyse profitieren könnten.

## **1.6 MRT als Surrogatparameter für das Läsionsalter**

Es wurde bereits von mehreren Autoren [32; 35; 36] der Vorschlag gemacht, die multiparametrische MRT-Bildgebung als Gewebenuhr („tissue clock“) zur Identifikation von Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns einzusetzen. Ziel hierbei ist es die Patienten herauszufiltern, die potentiell von einer Thrombolyse profitieren. So zeigten z.B. Serena et al. in einer Studie mit über 300 „wake-up-stroke“-Patienten [32], dass auch, wenn das initiale CT keine Ischämiezeichen zeigt, im Follow-Up häufig doch ein Infarkt nachweisbar

ist. In einer koreanischen Studie wurden Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns nach MRT-Kriterien mit intravenöser oder intraarterieller Thrombolyse behandelt und das Behandlungsergebnis mit einer Gruppe von Patienten mit bekanntem Symptombeginn verglichen [35]. Hierbei zeigten sich im Hinblick auf Rekanalisationsraten, intrazerebrale Blutungskomplikationen sowie 3-Monats-Outcome keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Es ist bekannt das akute ischämische Läsionen bereits wenige Minuten nach Symptombeginn auf diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) sichtbar werden [61; 58; 23]. Hingegen bilden T2-gewichtete Sequenzen das später entstehende vasogene Ödeme mit einer hohen Sensitivität ab [61; 65; 66] und es konnte tierexperimentell bestätigt werden das innerhalb der ersten 2-3 Stunden nach Symptombeginn auf T2-gewichteten Sequenzen keine Läsionen zu erkennen sind [57; 58; 59]. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Kombination aus einer sichtbaren ischämischen Läsion auf dem DWI und einem negativen T2, innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn, einen typischen Befund beim akuten ischämischen Schlaganfall darstellt [54; 55; 56]. Wenn man sich nun daran erinnert, dass die FLAIR-Bildgebung auf einer stark T2-gewichteten Sequenz in Kombination mit einem „inversion recovery“-Puls basiert [44, 45], und für ihre gute Sensitivität zur Detektion pathologischer Veränderungen der Hirnsubstanz bekannt ist [60], erscheint die Kombination aus negativem FLAIR und sichtbarer Läsion in der diffusionsgewichteten Bildgebung als guter und sicherer Surrogatparameter für das Läsionsalter.

Bislang liegen allerdings nur wenige Studien vor die sich gezielt mit dem Einsatz der FLAIR-Bildgebung innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn auseinandersetzen [51; 52].

## **1.7 Fragestellung und Hypothesen**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit die Verwendung von „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Bildern im Rahmen einer akuten Schlaganfall-MRT-Untersuchung die zeitliche Einordnung akuter ischämischer Läsionen ermöglicht. Es soll systematisch geprüft werden, ob auch in der FLAIR-Bildgebung innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn akute ischämische Läsionen nachweisbar sind, und ob die Nachweisbarkeit von der Zeit abhängig ist, die zwischen Symptombeginn und Bildgebung vergangen ist. Ziel der Arbeit ist es dabei, Bildgebungskriterien zu identifizieren, welche es erlauben bei Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns das Alter der ischämischen Läsionen einzuschätzen und damit Patienten herauszufinden, welche sich möglicherweise noch in einem Zeitfenster befinden, in dem sie von einer Thrombolyse profitieren können.

Hierzu sollen die folgenden Hypothesen überprüft werden:

### **Hypothese 1:**

Die DWI-Bildgebung ist beim akuten Schlaganfall sensitiver als die FLAIR-Bildgebung.

### **Hypothese 2:**

Mit zunehmender Zeit nach Symptombeginn ist ein klarer Anstieg der Sichtbarkeit ischämischer Läsionen in der FLAIR-Bildgebung feststellbar.

### **Hypothese 3:**

Durch eine Kombination aus DWI- und FLAIR-Sequenz ist eine Identifikation von Patienten möglich, welche sich in einem Zeitfenster von  $\leq 3$  bzw.  $\leq 4,5$  Stunden nach Symptombeginn befinden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

In einer retrospektiven Analyse wurden konsekutive Datensätze von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2004 aus der Schlaganfalldatenbank der Neurologischen und Neuroradiologischen Klinik ausgewählt, welche folgende Einschlusskriterien erfüllten: (1) bekannter und klar definierter Zeitpunkt des Symptombeginns; (2) Schlaganfall-MRT (einschließlich DWI und FLAIR) innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt; (3) ischämischer Schlaganfall in der Verlaufs bildgebung gesichert. Während des Studienverlaufs wurde die MRT-Bildgebung 24 Stunden am Tag und 7 Tage die Woche bei allen Patienten mit Verdacht auf akuten Hirninfarkt als Diagnostikum der ersten Wahl durchgeführt. Alle Patienten erlitten einen ischämischen Hirninfarkt. Die Patienten wurden unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp und der Schwere der Symptomatik in die Analyse eingeschlossen. Alle Daten wurden im Rahmen einer prospektiven Studie zur MRT-basierten Steuerung der akuten Schlaganfallbehandlung erhoben [30]. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

### **2.2 Therapie**

Alle Patienten wurden auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik entsprechend aktueller nationaler und internationaler Leitlinien behandelt [7; 8]. Innerhalb des 3 Stunden-Zeitfensters erfolgte eine Behandlung mittels intravenöser Thrombolyse entsprechend den Zulassungskriterien. Im Zeitfenster zwischen 3 und 6 Stunden erfolgte eine Behandlung mittels intravenöser bzw. intra-arterieller Thrombolyse basierend auf den Befunden der multiparametrischen MRT-Bildgebung entsprechend dem Protokoll einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie [30].

### 2.3 MRT-Protokoll

Die MRT-Bilder wurden mithilfe eines klinischen 1.5-T Ganzkörper-scanners (Magnetom Symphony/Sonata; Siemens, Erlangen, Germany) mit einer Standard-Kopfspule aufgenommen. Bei allen Patienten wurde ein multiparametrisches Schlaganfall-MRT inklusive einer DWI und FLAIR Sequenz durchgeführt. Beim DWI handelte es sich um eine single-shot, spin-echo, echoplanar imaging isotropic (EPI) DWI mit einer TE (Echozeit) von 105.2 ms, während die TR (time to repeat) bei 4800 ms lag. Der Bildausschnitt betrug 240 mm (FOV, Field of view), die Matrix hatte 256 x 256 Pixel. Beim DWI wurden 20 Schichten mit einer Dicke von 6 mm aufgezeichnet. Der Schichtabstand betrug 10%. Es wurden drei verschiedene b-Werte (0, 500 und 1000 s/mm<sup>2</sup>) in x, y und z-Richtung gemessen. Die FLAIR-Sequenz wies eine TE von 108 ms auf, die TR betrug 8140 ms, die TR lag bei 2500 ms. Der Bildausschnitt (FOV) betrug 230 mm, die Matrix hatte 256 x 184 Pixel. Es wurden 24 Schichten aufgezeichnet, die Schichtdicke betrug 5 mm, der Schichtabstand lag bei 30%. Darüber hinaus enthielt das MRT-Protokoll eine T2\*-gewichtete echo-planare Sequenz, ein perfusionsgewichtetes Bild (PWI) und eine time-of-flight MR-Angiographie [37]. Die Gesamtdauer der MRT-Untersuchung betrug in der Regel weniger als 15 Minuten.

## 2.4 Ratingverfahren

### 2.4.1 Allgemeines

Alle zu beurteilenden MRT-Sequenzen wurden vor Beginn des Ratings anonymisiert. Die Rater hatten nur die Möglichkeit die FLAIR- und DWI-Bilder für jeden Patienten anzusehen, weitere Sequenzen waren ihnen nicht zugänglich. Die Bewertung der Bilder fand ohne weitere Nachbearbeitung statt.

Die Auswertung der Bilder wurde an 2 Arbeitsplätzen mit identischen hochauflösenden Bildschirmen (TFT-LCD, 20.1 inch, 1600x1200 Auflösung) vorgenommen. Als Bildbetrachtungs-Software kam die eFilm Wokstation® (Merge Healthcare, Milwaukee, WI USA) zum Einsatz. Um eine optimale Identifikation der ischämischen Läsionen zu gewährleisten hatten die Rater die Möglichkeit Fensterung und Kontrast selbstständig anzupassen. Die Ergebnisse des Ratings wurden für jeden Patienten auf einem eigenen Scoring-Sheet dokumentiert (siehe Anhang 3).

### 2.4.2 DWI

Für die primäre Beurteilung der DWI-Läsionen wurden Sequenzen mit starker Diffusionswichtung ( $b=1000$ ) den „apparent diffusion coefficient“ (ADC)-Bildern vorgezogen. Gründe hierfür waren der gute Kontrast in der Darstellung ischämischer Läsionen, sowie die Ähnlichkeit der Signaländerungen (Hyperintensität) bei der Darstellung einer Ischämie auf  $b=1000$  (DWI)- und FLAIR-Bildern. Es war den Ratern möglich, die ADC-Bilder zu betrachten, um durch die Beurteilung der ADC-Veränderungen das Alter der DWI-Läsion einschätzen zu können.

### 2.4.3 FLAIR

Die Rater wurden instruiert, sich bei ihrer Bildeinschätzung auf Signalveränderungen im Parenchym zu konzentrieren. So sollten z.B. hyperintense Gefäßzeichnungen auf den FLAIR-Bildern, die nachgewiesenermassen eine der 3D-TOF-MR-Angiographie vergleichbar hohe Sensitivität für den Nachweis verschlossener Gefäße bzw. einer Reduktion des

Blutflusses haben und zudem noch eine bessere Einschätzung des infarzierten Gebietes ermöglichen [38; 39], beim Rating nicht berücksichtigt werden.

#### 2.4.4 Ablauf des Ratings

Die Bilder wurden von 4 Ratern (2 Neuroradiologen und 2 Neurologen) ausgewertet. Alle 4 Rater waren in der Schlaganfall-MRT-Diagnostik erfahren und erhielten keinerlei klinische Informationen zu den Bildern. Das Rating gliederte sich in 3 Stufen: (1) Bewertung des FLAIR-Bildes ohne Kenntnis des DWI; (2) Bewertung des DWI; (3) zweite Beurteilung des FLAIR-Bildes, in Kenntnis des DWI. Für jede Stufe wurde zunächst die Bildqualität anhand einer 3-stufigen Skala („gut“, „ausreichend“, „nicht auswertbar“) eingeschätzt. Danach wurde registriert ob der Rater eine Läsion gesehen hatte und wenn ja, die Seite der Läsion aufgezeichnet. In die endgültige Auswertung gingen nur Bilder ein, die sowohl im FLAIR als auch im DWI von allen 4 Ratern hinsichtlich der Bildqualität als „auswertbar“ oder „gut“ eingestuft wurden.

#### 2.4.5 Konsens-Rating

Es wurde eine Konsensus-Variable definiert, die eine Läsion nur dann als „gesehen“, im Folgenden auch „positiv“ genannt, identifizierte wenn mindestens 3 der Rater sie gesehen hatten.

#### 2.4.6 Einschätzung des Läsionsgröße

Zusätzlich zu dem beschriebenen Rating wurden von einem der Rater zur Abschätzung der Läsionsgröße die Ausdehnung der Läsionen mit Hilfe des „Alberta Stroke Programme CT Score“ (ASPECTS) beurteilt [40]. Dieser Score stellt ein standardisiertes Ratingschema dar, der das A. cerebri media-Territorium in 10 Bereiche aufgliedert und so die Erfassung und Quantifizierung der Ausprägung ischämischer Veränderung ermöglicht. Aus der Einschätzung resultiert ein Punktwert zwischen 0 und 10 Punkten, welcher die Zahl betroffener Regionen widerspiegelt. Es wird für jede betroffene Region ein Punkt abgezogen, ein geringerer Punktwert deutet also auf eine größere Ausprägung der Läsion, einen schwereren Infarkt, hin. Der ASPECTS-Score wurde ursprünglich für die standardisierte Beurteilung von CT-Bildern

entwickelt, kann aber in vergleichbarer Weise auch zur Bewertung von MRT-Sequenzen dienen [41].

#### 2.4.7 Einschätzung der Leukoaraiose

Weiterhin wurde der Grad der Leukoaraiose auf den FLAIR-Bildern eingeschätzt. Hierzu wurde die adaptierte Skala von Fazekas und Schmidt [42] verwendet. Diese Skala erfasst Hyperintensitäten der weißen Substanz, aufgeteilt nach periventrikulären Veränderungen (periventricular changes, PVC) und Veränderungen der tiefen weißen Substanz (deep white matter changes, DWMC). Bei den periventrikulären Auffälligkeiten (PVC) werden Kappen oder dünne Linien mit einem Punkt bewertet, flächige Hyperintensitäten werden mit 2 Punkten bewertet, und irreguläre Läsionen, die sich bis in die weiße Substanz erstrecken, bekommen 3 Punkte. DWMC werden wie folgt bewertet: 1 Punkt für fokale Läsionen, 2 Punkte für beginnend konfluierende Läsionen und 3 Punkte für konfluierende Läsionen [43]. Ein Wert von 2-3-Punkten in einer der beiden Subskalen wurde als Ausdruck einer relevanten Leukoaraiose definiert. Die in der Originalpublikation zusätzlich verwendete Auszählung der Läsionen wurde analog dem Vorgehen in früheren Arbeiten [43] in unserer Studie nicht durchgeführt.

#### 2.4.8 Abschließende Beurteilung

Nach Abschluss des Ratings sollten die Beurteiler für jeden Patienten angeben, ob sich durch die Kenntnis des DWI die Einschätzung des FLAIR geändert hat. Der Rater hatte hierbei nur die Antwortmöglichkeiten: ja/ nein zur Verfügung.

In ähnlicher Form wurde von den Ratern ein Größenvergleich zwischen DWI- und FLAIR-Läsion gefordert. Hierbei konnte zwischen den Antwortmöglichkeiten: größer, gleich groß und kleiner gewählt werden.

#### 2.4.9 Training

Vor Beginn des eigentlichen Ratings wurden alle 4 Rater anhand unabhängiger Pilot-Datensätze in das Ratingverfahren eingeführt und hatten die Möglichkeit das Raten anhand des entworfenen Scoring-Sheets zu üben.

## 2.5 statistische Analyse

Für die deskriptive Statistik wurden grundsätzlich Median und Interquartile-ranges (IQR) verwendet, da eine Normalverteilung der Stichprobe nicht vorausgesetzt werden konnte. Für jede der 3 Stufen des Ratings wurde das Agreement zwischen den 4 Ratern berechnet. Jeweils 2 Rater wurden miteinander verglichen, was 6 Raterpaarungen ergab. Aus diesen Rater-Paarungen wurde das mittlere Agreement aller Rater berechnet. Für alle weitergehenden Auswertungen wurde das Ergebnis des Konsensus-Ratings verwendet.

Ein Gruppenvergleich zwischen Fällen mit positivem und negativem FLAIR erfolgte je nach Art der Variable mithilfe des Mann-Whitney-U Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher. Parameter, die im Rahmen der univariaten Analyse einen p-Wert  $<0.1$  aufwiesen, wurden in eine multivariate binär logistische Regression überführt. Es wurden zwei getrennte Analysen durchgeführt, wobei als abhängige Variablen die Parameter „FLAIR positiv – bei alleiniger Betrachtung des FLAIR“ und „FLAIR positiv – in Kenntnis des DWI“ fungierten.

Zur Überprüfung, inwieweit die Kombination aus nachweisbarer akuter ischämischer Läsion im DWI und unauffälligem FLAIR („DWI-FLAIR-Mismatch“) die Identifikation von Patienten innerhalb des 3-Stunden –Zeitfensters ermöglicht, wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert berechnet.

In Anbetracht der kürzlich nachgewiesenen Effektivität der intravenösen Thrombolyse im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn in ECASS-3 [18] wurde eine entsprechende Analyse auch für die Identifikation von Patienten  $<4,5$  Stunden durchgeführt.

Die Analyse wurde jeweils primär als per protocol-Analyse durchgeführt, d.h. nur als auswertbar eingeschätzte Bilder wurden in die Analyse eingeschlossen. Ergänzend wurden für eine intention to treat-Analyse auch Patienten mit einer FLAIR-Sequenz in schlechter Qualität eingeschlossen und als „nicht negatives FLAIR“ definiert.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe kommerzieller Statistiksoftware durchgeführt (SPSS 13.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Auswahl der Stichprobe / Bildqualität

Insgesamt wurden 120 Patienten in die Auswertung eingeschlossen (siehe Tab. 1). Von diesen 120 Datensätzen mussten bei den DWI-Bildern 2 (1,7%) und bei den FLAIR-Bildern 14 (11,7%) aufgrund der schlechten Bildqualität ausgeschlossen werden. Damit wurden 104 Datensätze (86,7%) in die endgültige Auswertung überführt. Die 16, aufgrund der Datenqualität aus dem Rating ausgeschlossenen, Patienten unterschieden sich im Hinblick auf Alter ( $p = 0,299$ ), Geschlecht ( $p = 0,424$ ), NIHSS ( $p = 0,569$ ), Seite der Läsion ( $p = 0,785$ ) sowie Zeit bis MRT ( $p = 0,263$ ) nicht signifikant von den 104 eingeschlossenen Patienten (siehe Tab. 2).

Tab. 1: Eigenschaften der Stichprobe (n=120)

Alter (Jahre), median (IQR)	65	56-74
Geschlecht = weiblich, n (%)	50	41,70
NIHSS oA, median (IQR)	14	8-17
Zeit bis MRT (min), median (IQR)	170	135-204
Seite des Infarktes = links, n (%)	73	63,80
Gefäßstatus (n,%)		
kein Verschuß	2	1.7
gekoppelter ICA + MCA Verschuß	20	16.7
Carotis-T Verschuß	19	15.8
MCA Hauptstammverschuß	35	29.2
MCA Gefäßverschuß	44	36.6
Behandlung (n,%)		
intravenöse Thrombolyse	89	74.2
intraarterielle Thrombolyse	3	2.5
randomisierte kontrollierte Studie †	9	7.5
keine spezielle Behandlung	19	15.8

† Patienten im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien zur Akut-Schlaganfall-Behandlung mit Thrombolytika oder neuroprotektiven Medikamenten behandelt

‡ Daten für n=34 bzw. n=66 Patienten mit sichtbarer Läsion auf FLAIR (1.Blick) und FLAIR (2.Blick)

ICA = Arteria carotis interna

MCA = Arteria cerebri media

Tab. 2: Gruppenvergleich: auswertbare - nicht auswertbare Datensätze

	auswertbare n=104	nicht auswertbare n=16	Gruppen- vergleich p-Wert
Alter (Jahre), median (IQR)	65 (55-73)	70 (60-77)	0,299
Geschlecht = weiblich, n (%)	45 (43,3%)	5 [31,3%)	0,424
NIHSS oA, median (IQR)	14 (7-17)	14 (9-17)	0,569
Zeit bis MRT (min), median (IQR)	150 (110-195)	132 (101-165)	0,785
Seite des Infarktes = links, n (%)	64 (61,5%)	9 (56,3%)	0,263

### 3.2 Beschreibung der Stichprobe

Von den 104 in die endgültige Auswertung eingehenden Patienten waren 45 (43.3%) weiblichen Geschlechts, das Alter betrug im Median 65 (IQR 55-73) Jahre, der NIHSS-Score bei Aufnahme lag im Median bei 14 (IQR 7-17), und die Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Akquisition betrug im Median 150 (IQR 110-195) Minuten (siehe Tabelle 3).

Insgesamt wurden 74 (71,2%) Patienten innerhalb von 3 Stunden und 30 (28,8%) Patienten nach 3-6 Stunden untersucht. Bei Einteilung der Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Akquisition in 4 Abschnitte (0-1.5, 1.5-3, 3-4.5 und 4.5-6 Stunden nach Symptombeginn) war die Verteilung der Patienten wie folgt: 13 (12.5%), 61 (58.7%), 21 (20.2%) und 9 (8.7%).

Der mediane ASPECTS-Score der DWI-Läsionen betrug 7 (IQR 6-8) Punkte, bei 67 Patienten (64,4%) betrug der DWI-ASPECTS-Score  $\leq 7$  Punkte. In 61,5% der Fälle (n=64) befand sich der Infarkt in der linken Hemisphäre. Bei allen Patienten konnte im Follow-Up-Bild ein Territorialinfarkt bestätigt werden, lakunäre bzw. hämodynamische Infarkte fanden sich in der Stichprobe nicht.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der zwei Subskalen des Fazekas-Scores. Hieraus resultierte in 30,8% der Fälle (n=32) eine Einschätzung als relevante Leukoaraiose (Score >1 in mindestens einer der beiden Subskalen).

Tab. 3: Eigenschaften der Stichprobe (n=104)

Alter (Jahre), median (IQR)	65	(55-73)
Geschlecht = weiblich, n (%)	45	43,30
NIHSS oA, median (IQR)	14	(7-17)
Zeit bis MRT (min), median (IQR)	150	(110-195)
Seite des Infarktes = links, n (%)	64	61,50
Gefäßstatus (n,%)		
Kein Verschuß	2	1.9
gekoppelter ICA + MCA Verschuß	18	17.3
Carotis-T Verschuß	15	14.4
MCA Hauptstammverschuß	30	28.8
MCA Gefäßverschuß	38	36.5
Behandlung (n,%)		
intravenöse Thrombolyse	75	72.1
intraarterielle Thrombolyse	3	2.9
randomisierte kontrollierte Studie †	9	8.7
keine spezielle Behandlung	17	16.3
DWI ASPECTS (Median, IQR)	7	6-8
FLAIR (1.Blick) ASPECTS (Median, IQR) [n=34] ‡	8	7-9
FLAIR (2.Blick) ASPECTS (Median, IQR) [n=66] ‡	8	7-8

† Patienten im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien zur Akut-Schlaganfall-Behandlung mit Thrombolytika oder neuroprotektiven Medikamenten behandelt

‡ Daten für n=34 bzw. n=66 Patienten mit sichtbarer Läsion auf FLAIR (1.Blick) und FLAIR (2.Blick)

ICA = Arteria carotis interna

MCA = Arteria cerebri media

DWI ASPECTS = DWI-Läsion eingeschätzt anhand des Alberta Stroke Programme CT Score

ASPECTS FLAIR (1.Blick) = FLAIR-Läsion (ohne Kenntnis des DWI) eingeschätzt anhand des ASPECTS-Scores

ASPECTS FLAIR (2.Blick) = FLAIR-Läsion (in Kenntnis des DWI) eingeschätzt anhand des ASPECTS-Scores

Tab. 4: Fazekas-Score

Punkte	PVML		DVML	
	n	%	n	%
0	20	19,2	38	36,5
1	54	51,9	50	48,1
2	26	25	14	13,5
3	4	3,8	2	1,9

### 3.3 Bildbeispiele

Im Hinblick auf die Sichtbarkeit der akuten ischämischen Läsion in DWI und FLAIR ergaben sich aus unserem Ratingschema fünf mögliche Befundkonstellationen (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Befundkonstellationen

	FLAIR	DWI	FLAIR (2.Beurteilung)
1	+	+	+
2	-	+	+
3	-	+	-
4	-	-	-
5	+	-	+

+ = Läsion sichtbar, - = keine Läsion sichtbar

An dieser Stelle sollen die ersten 3 Konstellationen anhand von Beispielen illustriert werden (siehe Abbildungen 1-3). So zeigt Beispiel 1 die erste Konstellation, bei der bereits bei Blick auf das FLAIR-Bild allein eine Ischämie gesehen wurde, die sich schließlich auch im diffusionsgewichteten Bild bestätigte. Im zweiten Beispiel sieht man den, der Bildkonstellation 2 entsprechenden Fall, bei der im FLAIR zunächst keine Läsion erkennbar war, während man im DWI eine deutliche Läsion abgrenzen konnte. Bei der zweiten Betrachtung des FLAIR in Kenntnis des DWI konnten die Rater die Läsion nun auch auf dem FLAIR erkennen. Befundkonstellation 3 soll mit Hilfe des dritten Beispiels verdeutlicht werden. Hierbei wurde auf dem FLAIR weder initial, noch nach erneuter Begutachtung unter Kenntnis des DWI eine akute ischämische Läsion gesehen, während auf dem diffusionsgewichteten Bild eine deutliche akute Läsion erkennbar war. In Konstellation 4 war sowohl im FLAIR als auch im DWI keine akute ischämische Läsion sichtbar. Konstellation 5 (sichtbare akute ischämische Läsion im FLAIR bei unauffälligem DWI) kam in der vorliegenden Stichprobe nicht vor.

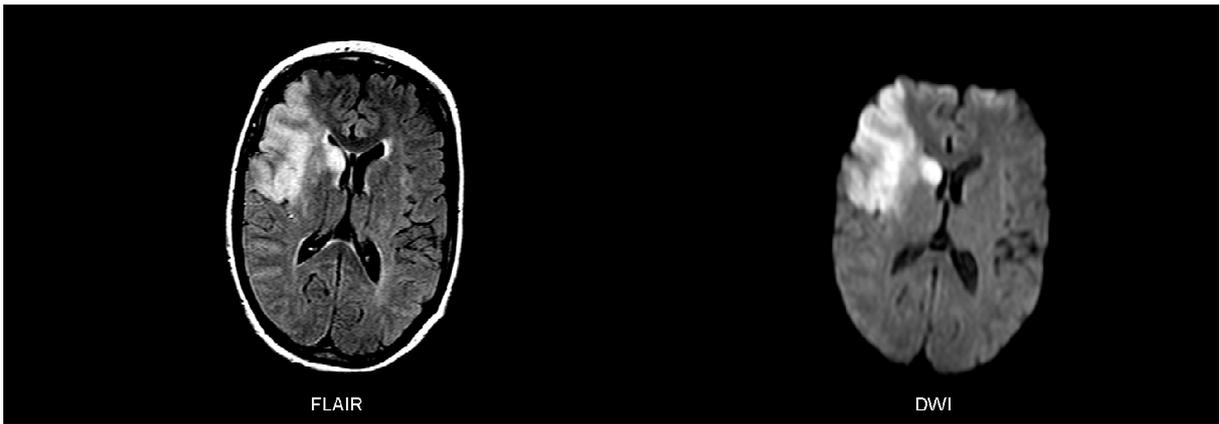


Abb. 1: Beispiel 1:  
66-jähriger weiblicher Pat., NIHSS: 11 Punkte, Zeit bis MRT: 242 Minuten

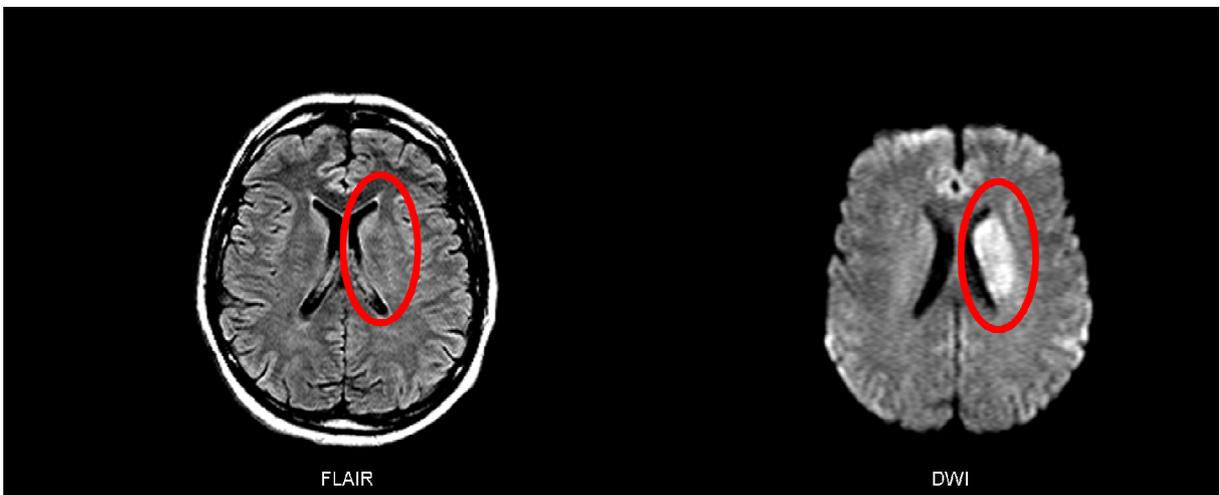


Abb. 2: Beispiel 2:  
59-jähriger männlicher Pat., NIHSS: 15 Punkte, Zeit bis MRT: 90 Minuten

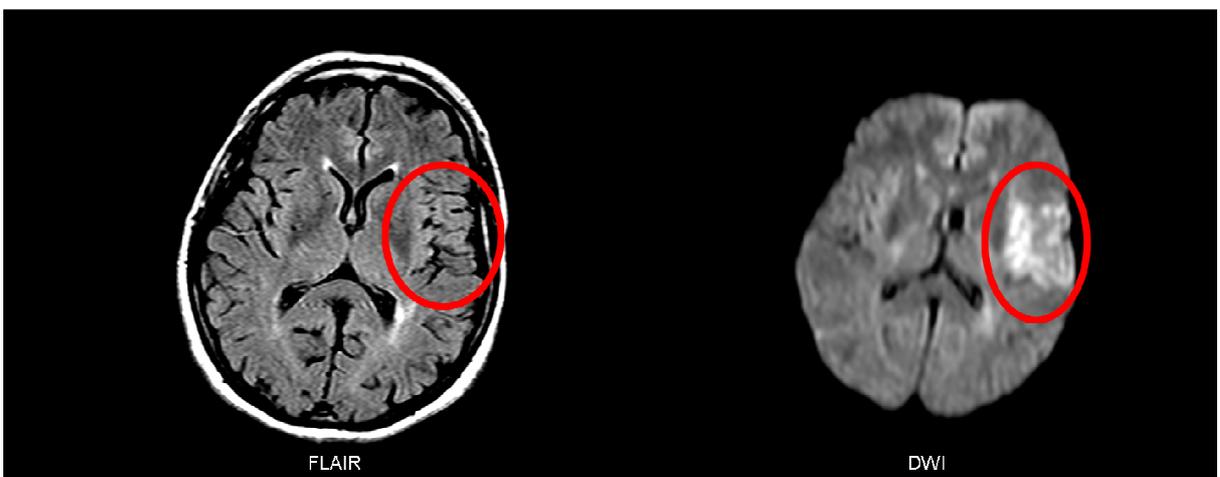


Abb. 3: Beispiel 3:  
71-jähriger weiblicher Pat., NIHSS: 14 Punkte, Zeit bis MRT: 125 Minuten

### 3.4 FLAIR-/ DWI- Rating

#### 3.4.1 Ergebnisse aller Rater / Konsensus-Rating

Die Rater identifizierten ischämische Läsionen in den DWI-Bildern mit einer Sensitivität zwischen 96.1 und 99.6% (siehe Tab. 6). Bei der ersten Betrachtung des FLAIR lag die Detektionsrate zwischen 33.0 und 69.2%. Durch Kenntnis des DWI steigerte sich diese auf Werte zwischen 46.8 und 88.3% in der zweiten Beurteilung des FLAIR. Im Konsensus-Rating wurde bei der zweiten Beurteilung des FLAIR in Kenntnis des DWI bei 65 Patienten eine ischämische Läsion gesehen (62.5%), während dies bei der alleinigen Betrachtung des FLAIR nur bei 37 Patienten der Fall war (35.6%).

Tab. 6: Sensitivität (%) von FLAIR und DWI für akute ischämische Läsionen

	<b>Rater 1</b>	<b>Rater 2</b>	<b>Rater 3</b>	<b>Rater 4</b>	<b>Konsensus</b>
DWI	96,1	99	97,9	96,2	97,1
FLAIR	33	69,2	44,9	52,9	35,6
FLAIR (2.Beurteilung)	63,5	88,3	46,8	67,3	62,5

Konsensus: eine Läsion wurde als positiv gewertet wenn mind. 3 Rater sie gesehen hatten

#### 3.4.2 Interrater-Agreement

Bei den FLAIR-Sequenzen ergab sich eine moderate Übereinstimmung zwischen den 4 Ratern, die im Mittel bei 65,9 % lag und auch durch die Kenntnis des DWI nicht signifikant gesteigert werden konnte (FLAIR (2.Beurteilung): 67,4 %) Beim DWI hingegen zeigt sich ein ausgezeichnetes Agreement, welches in allen 6 Raterpaarungen über 90% lag und im Mittelwert 96,6% erreichte (siehe Tab. 7/ Abb. 7).

Tab. 7: Interrater-Agreement (%)

	<b>R1/R2</b>	<b>R1/R3</b>	<b>R1/R4</b>	<b>R2/R3</b>	<b>R2/R4</b>	<b>R3/R4</b>	<b>Median</b>
FLAIR	58,3	71,1	68,9	67,3	68,3	61,3	65,9
DWI	96	95,8	98	97,8	96,1	95,8	96,6
FLAIR (2.Beurteilung)	73,8	65,9	73,1	55,3	73,7	62,7	67,4

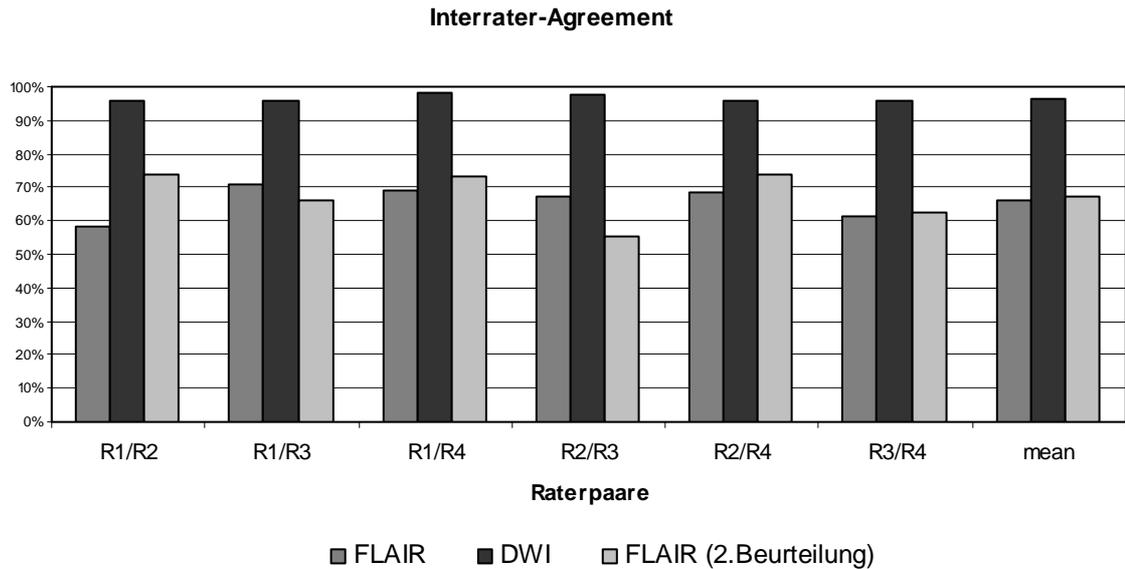


Abb. 4: Interrater-Agreement (%)

### 3.4.3 Sensitivitäten nach Zeitintervallen

Die Untersuchung der Sensitivität von DWI und FLAIR für den Nachweis akuter ischämischer Läsionen in Abhängigkeit von der Zeit seit Symptombeginn ergab Hinweise auf eine klare Zeitabhängigkeit der Sichtbarkeit ischämischer Läsionen auf den FLAIR-Sequenzen. So steigerte sich bei Einteilung des 6-Stunden-Zeitfensters in 4 Zeitabschnitte die Sensitivität des FLAIR-Bildes von 7,7% nach 0-1,5 Stunden, über 31,1% nach 1,5-3 Stunden, auf 61,9% im Zeitfenster 3-4,5 Stunden und 44,4% nach 4,5-6 Stunden ( $p=0.009$ , exakter Test nach Fisher) (siehe Tab. 8).

Ein entsprechendes Bild zeigte sich für die Beurteilung des FLAIR-Bildes nach Kenntnis des DWI. Ausgehend von einer 39%-igen Sensitivität im Zeitfenster zwischen 0-1,5 Stunden, kam es zu einer Steigerung der Sensitivität auf 53%, 95% bzw. 89% nach 1,5-3 h, 3-4,5 h bzw. 4,5-6 h ( $p<0.001$ ).

In den ersten 3 Stunden wurde das FLAIR allein und in Kenntnis des DWI in 20 von 74 Fällen (27%), bzw. 37 von 74 Fällen (50%) positiv bewertet. Im Zeitfenster von 3-6 Stunden steigerte sich die Rate der positiv bewerteten Fälle auf 17 von 30 (56,7%), sowie 28 von 30 (93,3%). Der Unterschied der Sensitivität zwischen dem Zeitfenster  $\leq 3$  h und 3-6 h war dabei für beide Auswertungen signifikant (für beide  $p<0.001$ , exakter Test nach Fisher).

Das DWI zeigte dagegen keine wesentliche Änderung der Sensitivität über die Zeit. Es wurde bereits im ersten Zeitabschnitt eine Sensitivität von über 90% erreicht, die im Verlauf hoch blieb und 100% erreichte (92%/97%/100%/100%;  $p=0,573$ ). Beim Vergleich der  $\leq 3$  Stunden und nach 3-6 Stunden untersuchten Patienten zeigte sich eine mit 96% und 100% nicht signifikant unterschiedliche Sensitivität ( $p=0.555$ , exakter Test nach Fisher).

Tab. 8: Sensitivität von DWI und FLAIR in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Symptombeginn

Zeit bis MRT	0-1.5 h	1.5-3.0 h	3.0-4.5 h	4.5-6.0 h	Chi <sup>2</sup> - Test †
	(n=13)	(n=61)	(n=21)	(n=9)	
DWI *	92,3	96,7	100	100	$p=0.573$
FLAIR *	7,7	31,1	61,9	44,4	$p=0.009$
FLAIR (2.Beurteilung)*	38,5	52,5	95,2	88,9	$p<0.001$

\* FLAIR in Kenntnis des DWI, Konsensus-Rating (eine Läsion wurde als positiv gewertet wenn mind. 3 Rater sie gesehen hatten)

† Pearson's chi<sup>2</sup> - Test

Auch die Unterteilung des 6-Stunden-Zeitfensters in Abschnitte à 60 Minuten dokumentiert den klaren Anstieg der Sichtbarkeit ischämischer Läsionen im FLAIR-Bild innerhalb der ersten 3 Stunden auf nahezu 100% nach 3-6 Stunden bei Betrachtung des FLAIR in Kenntnis des DWI (siehe Abb. 8).

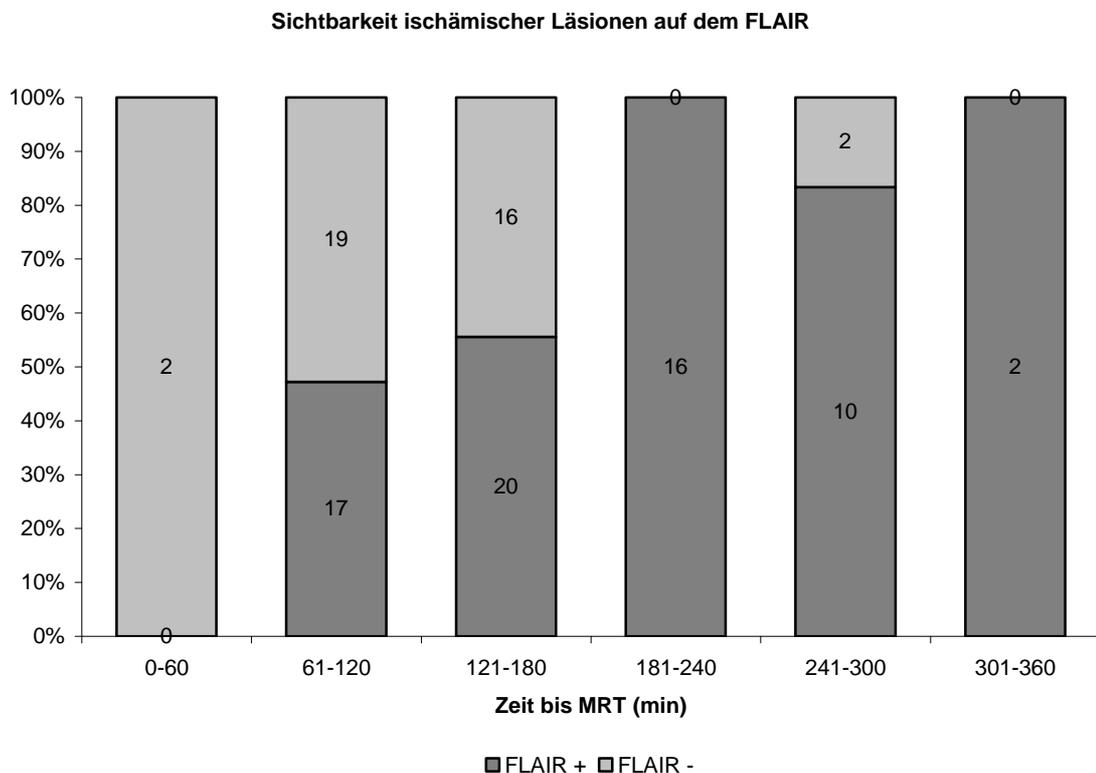


Abb. 5: Sichtbarkeit akuter ischämischer Läsionen im FLAIR (in Kenntnis des DWI) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Symptombeginns

### 3.4.4 Prädiktoren für die Sichtbarkeit ischämischer Läsionen auf dem FLAIR

Bei Patienten mit sichtbaren FLAIR-Läsionen war die Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung höher und der ASPECTS-Score niedriger als bei Patienten mit negativem FLAIR (bei Bewertung des FLAIR in Kenntnis des DWI, siehe Tab. 9). Darüber hinaus konnte bei Patienten mit positivem FLAIR häufiger eine Infarzierung des rechten Medialstromgebietes, sowie ein Trend zu höheren NIHSS-Score bei Aufnahme beobachtet werden. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand hingegen für die Variablen Alter, Geschlecht und den Nachweis von Leukoaraiosis.

Tab. 9: Gruppenvergleich FLAIR negativ vs. FLAIR positiv

	FLAIR negativ * (n=39)	FLAIR positiv * (n=65)	Gruppenvergleich p-Wert †
Alter [Jahre], median (IQR)	66 (56-73)	64 (54-73)	0,783
Geschlecht = weiblich, n (%)	13 (33.3)	32 (49.2)	0,153
Seite des Infarktes = links, n (%)	29 (74.4)	53 (53.8)	0,041
NIHSS oA, median (IQR)	13 (6-16)	14 (9-18)	0,089
Zeit bis MRT, median (IQR)	120 (100-150)	180 (120-240)	<0,001
ASPECTS, median (IQR)	8 (6-9)	6 (5-7)	<0,001
Leukoaraiosis, n (%) ‡	11 (28.2)	20 (30.8)	1.000

\* FLAIR in Kenntnis des DWI, Konsensus-Rating (eine Läsion wurde als positiv gewertet wenn mind. 3 Rater sie gesehen hatten)

† Gruppenvergleich mithilfe Mann-Whitney-U Test für kontinuierliche Parameter und exaktem Test nach Fisher für kategoriale Variablen

‡ Leukoaraiosis wurde definiert als ein Wert von >1 auf einer der Subskalen (deep white matter changes, periventricular white matter changes) der adaptierten Skala von Fazekas und Schmidt {Kapeller, 2003 #12}

NIHSS oA = National Institutes of Health Stroke Scale Score on Admission

ASPECTS = Alberta Stroke Programme CT Score

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse einer binär logistischen Regression für die Prädiktion der Sichtbarkeit der akuten ischämischen Läsion im FLAIR. Für die Betrachtung des FLAIR ohne DWI wurden nach univariater Analyse die Parameter "Zeit bis MRT" und "ASPECTS" in eine multivariate Analyse eingeschlossen und beide als unabhängige Prädiktoren der Sichtbarkeit der Läsion im FLAIR identifiziert. Dabei waren eine höhere Zeit bis zum MRT (OR 1.01, 95%CI 1.00-1.02;  $p=0.007$ ) und ein niedrigerer ASPECTS als Zeichen einer größeren Läsion (OR 0.58, 95%CI 0.44-0.78;  $p<0.001$ ) Prädiktoren für die Sichtbarkeit der Läsion.

Die entsprechende Analyse für das FLAIR in Kenntnis des DWI erbrachte ähnliche Resultate: entsprechend den Ergebnissen der univariaten Analyse wurden die Parameter "Zeit bis MRT", "ASPECTS", "Seite des Infarktes" und "NIHSS" in eine multivariate Analyse eingeschlossen. Diese identifizierte „Zeit bis MRT“ und „ASPECTS“ als unabhängige Prädiktoren der Sichtbarkeit einer Läsion im FLAIR, wobei eine längere Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Akquisition (OR 1.02, 95%CI 1.01-1.03;  $p=0.001$ ) und ein niedrigerer ASPECTS als Zeichen einer größeren Läsion (OR 0.52, 95%CI 0.36-0.76;  $p=0.001$ ) Prädiktoren für die Sichtbarkeit akuter ischämischer Läsionen auf FLAIR-Bildern waren.

Es ergibt sich hieraus eine Odds Ratio (OR) für die Sichtbarkeit einer akuten Ischämie auf dem FLAIR in Kenntnis des DWI von 1.62 (95%CI: 1.22-2.14) für jeweils 30 Minuten mehr an Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung. Bei Betrachtung der Zeit bis zum MRT als dichotomisierte Variable ( $\leq 3h/3-6h$ ) war ein Zeitfenster von 3-6 Stunden nach Symptombeginn ein klarer Prädiktor für die Sichtbarkeit der Läsion im FLAIR mit einer OR von 20,46 (95%CI: 4,04-103,58;  $p<0,001$ ).

Das Fehlen einer signifikanten Korrelation zwischen Zeit bis MRT und ASPECTS ( $R=-0,078$ ,  $p=0,434$ ) bestätigt, dass es sich bei beiden Parametern um unabhängige Variablen handelt, welche damit zu Recht in eine multivariate logistische Analyse eingeschlossen werden können.

Tab. 10: Prädiktoren für die Sichtbarkeit von FLAIR-Läsionen

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse *	
	OR (95%CI)	p-Wert	OR (95%CI)	p-Wert
<b>FLAIR (alleine)</b>				
ASPECTS	0.60 (0.46-0.78)	<0.001	0.58 (0.44-0.78)	<0.001
Zeit bis MRT (min)	1.01 (1.00-1.02)	0.005	1.01 (1.00-1.02)	0.007
Zeit bis MRT = 3-6 h	3.53 (1.36-8.56)	0.005	4.12 (1.52-11.14)	0.005
Leukoaraiosis	-	0.176		
NIHSS oA	-	0.283		
Alter	-	0.331		
Seite des Infarktes = links	-	0.457		
Geschlecht = weiblich	-	0.997		
<b>FLAIR (in Kenntnis des DWI)</b>				
ASPECTS	0.54 (0.40-0.73)	<0.001	0.52 (0.36-0.76)	0.001
Zeit bis MRT (min)	1.02 (1.01-1.02)	<0.001	1.02 (1.01-1.03)	0.001
Zeit bis MRT= 3-6 h	14.00 (3.11-63.07)	0.001	20.46 (4.04-103.58)	<0.001
Seite des Infarktes = links	2.49 (1.04-5.93)	0.040	-	0.270
NIHSS oA	1.07 (0.99-1.15)	0.076	-	0.958
Geschlecht = weiblich	-	0.115		
Leukoaraiosis	-	0.819		
Alter	-	0.936		

Ergebnisse der binär log. Regression: Parameter aufsteigend nach p-Wert geordnet

\* Parameter mit einem  $p < 0.1$  in der univariaten Analyse wurden in die multiple logistische Regression eingeschlossen.

\* OR nur angegeben für Parameter mit einem p-Wert  $< 0,05$ .

### 3.5 Identifikation von Patienten $\leq 3$ h mittels „DWI-FLAIR-Mismatch“

Bei 101 Patienten mit positivem DWI war das FLAIR (in Kenntnis des DWI) bei 37 von 71 Patienten (52.1%) im Zeitfenster  $\leq 3$  Stunden, und bei 28 von 30 Patienten (93.3%) im Zeitfenster zwischen 3-6 Stunden positiv. Ein "Mismatch" zwischen positivem DWI und negativem FLAIR identifizierte somit ischämische Läsionen mit einem Zeitfenster  $\leq 3$  h mit einer hohen Spezifität (0.93) und einem hohen positiven prädiktiven Wert (0.94). Die Sensitivität (0.48) sowie der negative prädiktive Wert (0.43) erreichten hingegen nur mäßige Werte (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Sensitivität und Spezifität des "DWI-FLAIR-Mismatch"

	Zeit von Symptombeginn bis MRT	
	$\leq 3$ Stunden n=71	$\leq 4,5$ Stunden n=92
Sensitivität	0,48	0,38
Spezifität	0,93	0,89
positiv prädiktiver Wert	0,94	0,97
negativ prädiktiver Wert	0,43	0,12

Im Rahmen der intention to treat-Analyse (ITT) war bei den 115 Patienten mit sichtbarer Läsion im DWI das FLAIR in 34 von 83 Fällen (41.0%) im Zeitfenster  $\leq 3$  Stunden negativ. Im Zeitfenster zwischen 3-6 Stunden war es hingegen nur in 2 von 32 (6.3%) Patienten negativ. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der gesamten Stichprobe, bleiben Spezifität (0.93) und positiv prädiktiver Wert (0.94) annähernd gleich, während Sensitivität (0.41) und negativ prädiktiver Wert (0.38) weiter abnehmen.

Bei einer weiteren Unterteilung des Zeitfensters bei 4,5 Stunden, wurde das FLAIR (in Kenntnis des DWI) bis 4.5 Stunden in 35 von 92 Fällen (38.0%) negativ gewertet. Im Zeitfenster oberhalb von 4.5 Stunden wurde nur einer von 9 Fällen (11.1%) als negativ bewertet. Die Spezifität des FLAIR-DWI-Mismatches zum Erkennen einer Läsion, die im Zeitfenster bis 4.5 Stunden liegt, beträgt 0.89. Der zugehörige positiv prädiktive Wert liegt bei 0.97. Sensitivität (0.38) und negativ prädiktiver Wert (0.12) liegen, ähnlich der Dichotomisierung bei 3 Stunden, deutlich darunter.

### 3.6 weitere Analysen

#### 3.6.1 Vergleich der Läsionsgröße in DWI und FLAIR (ASPECTS)

Bei Patienten mit positiver FLAIR-Läsion (n=66) wurden von einem der Rater jeweils eine Bewertung des ASPECTS-Scores für das FLAIR und eine für das DWI abgegeben. Der mittlere ASPECTS-Score des FLAIR lag bei 8 (IQR 7-9), während der Wert für das DWI bei 6,5 (IQR 5-8) lag. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied der Bildsequenzen in Bezug auf die Bewertung des ASPECTS-Scores ( $p < 0.001$ , Wilcoxon-Test).

#### 3.6.2 Hat sich die Beurteilung des FLAIR durch Kenntnis des DWI geändert?

Im Mittel änderte sich die Einschätzung des FLAIR durch Kenntnis des DWI in 32% aller Fälle (siehe Tab. 12). Dieser Wert schwankte dabei für die einzelnen Beurteiler zwischen 10,8% und 55,3%.

Tab. 12: Beurteilung des FLAIR durch Kenntnis des DWI geändert?

	Rater 1	Rater 2	Rater 3	Rater 4	Median
ja (%)	39,2	22,5	10,8	55,3	32
nein (%)	60,8	77,5	89,2	44,7	68

#### 3.6.3 Beurteilung der Läsionsgröße in FLAIR und DWI

Die ischämische Läsion wurde im Durchschnitt bei 87% der Patienten im DWI größer eingeschätzt als im FLAIR-Bild. Als durchschnittlich gleich groß wurden 10,4% der Läsionen eingeschätzt. Während Rater 4 alle Läsionen im DWI als größer einschätzte, bewerteten Rater 1, 2 und 3 einen kleinen Teil der Läsionen (4,3%; 4,3%; 2,0%) im DWI kleiner als im FLAIR.

## 4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie zur Sensitivität der FLAIR-Bildgebung zum Nachweis akuter ischämischer Läsionen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn wurden die Daten von 120 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall ausgewertet. Hierbei zeigten sich vier Hauptergebnisse:

Erstens zeigte sich erwartungsgemäß, dass die Untersucher bei Kenntnis des DWI eine deutlich höhere Anzahl akuter ischämischer Läsionen im FLAIR-Bild identifizieren konnten.

Zweitens bestätigte sich die Hypothese einer deutlich niedrigeren Sensitivität des FLAIR für den Nachweis akuter ischämischer Läsionen in der frühen Phase im Vergleich zum DWI.

Drittens konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität des FLAIR zum Nachweis einer akuten Ischämie mit zunehmender Zeit zwischen Symptombeginn und MRT-Akquisition steigt.

Als viertes, vom klinischen Gesichtspunkt aus bedeutendstes Ergebnis ergab die Auswertung, dass ein „DWI-FLAIR-Mismatch“, d.h. die Kombination aus negativem FLAIR und positivem DWI mit einer Spezifität sowie einem positivem prädiktivem Wert von mehr als 90% Patienten identifiziert, welche sich in einem Zeitfenster von  $\leq 3$  Stunden nach Symptombeginn befinden.

### 4.1 FLAIR-Bildgebung im Rahmen der Akut-Schlaganfall-Diagnostik

Die FLAIR-Bildgebung beruht im Wesentlichen auf einer starken T2-Wichtung. Es ist gut dokumentiert, dass sich mittels FLAIR pathologische Befunde im Hirn mit einem hohen Kontrast darstellen lassen [44; 45; 46]. Dies gilt auch für ischämische Läsionen [44; 47; 48], und es besteht kein Zweifel, dass die FLAIR-Bildgebung ischämische Läsionen einige Tage nach Schlaganfall mit einer hohen Sensitivität identifiziert [49; 50; 51]. Allerdings liegen bisher nur wenige Studien vor die sich mit der Anwendung der FLAIR-Bildgebung innerhalb der ersten Stunden nach Schlaganfall beschäftigen. Vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen, fand eine im Jahre 2001 veröffentlichte Studie

bei insgesamt 117 Patienten eine deutlich niedrigere Sensitivität des FLAIR (29%) im Vergleich zum DWI (95%), wobei allerdings nur insgesamt 14 Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn untersucht wurden [52]. In anderen Studien mit kleineren Stichproben konnten im Gegensatz hierzu bereits innerhalb der ersten Stunden nach einem Hirninfarkt bei einigen Patienten akute ischämische Läsionen auf FLAIR-Sequenzen identifiziert werden: so fanden z.B. Noguchi et al. in einer Studie bei 19 Patienten und 3 Ratern einen deutlichen Vorteil des FLAIR gegenüber der konventionellen T2-Wichtung, wenn es um die frühe Erkennung von Infarkten geht [48]. In einer weiteren Studie mit 34 Patienten, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn untersucht wurden, war beim FLAIR die Erkennung akuter Läsionen mit guter Übereinstimmung ( $k = 0,81$ ) zwischen mehreren Ratern möglich [53]. Und in einer von Oppenheim et al. veröffentlichten Untersuchung, die insgesamt 91 Patienten in einem Zeitfenster zwischen 80 Minuten und 48 Stunden nach Symptombeginn einschloss, erreichte das Akut-Schlaganfall-MRT, bestehend aus DWI und FLAIR, eine Sensitivität von 98% sowie eine Spezifität von 100% [51].

#### **4.2 Zeitabhängigkeit ischämischer Läsionen im FLAIR**

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die eine klare Beziehung zwischen der Zeit von Symptombeginn bis MRT-Akquisition und der Detektierbarkeit ischämischer Läsionen auf FLAIR-Sequenzen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schlaganfall zeigt. Der Anteil im FLAIR sichtbarer akuter ischämischer Läsionen steigerte sich von 50% innerhalb von 3 Stunden auf über 90% im Zeitfenster 3-6 Stunden nach Symptombeginn. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass ischämische Läsionen im Verlauf der ersten Stunden nach Ereignis in der FLAIR-Bildgebung sichtbar werden. Wird die Bildgebung sehr früh innerhalb der ersten Stunden nach Schlaganfall durchgeführt, stellt die Kombination aus einer sichtbaren ischämischen Läsion auf dem DWI, zusammen mit einem normalen T2wl oder FLAIR einen typischen Befund beim ischämischen Schlaganfall dar [54; 55; 56]. Dementsprechend konnten auch beim experimentellen Schlaganfall verschiedene Studien zeigen, dass innerhalb der ersten 2-3 Stunden nach experimentell induziertem Hirninfarkt mittels T2-gewichteter Sequenzen keine Läsionen nachweisbar waren [57; 58; 59].

Die Tatsache, dass die Signalveränderungen in der FLAIR-Bildgebung in einem bestimmten zeitlichen Verlauf zu beobachten sind, erscheint dabei einleuchtend, wenn man sich die Grundlagen des FLAIR-Signals sowie die pathophysiologischen Veränderungen innerhalb der ersten Stunden nach ischämischen Hirninfarkt ins Gedächtnis ruft. Das Grundprinzip der FLAIR-Bildgebung stellt eine starke T2-Wichtung dar. Diese wird mit einem „inversion recovery“ Puls kombiniert, womit das Liquorsignal effektiv unterdrückt werden kann [44; 45]. T2-gewichtete Sequenzen sind bekannt für ihre gute Sensitivität bei pathologischen Veränderungen innerhalb der Hirnsubstanz, besonders auch zum Nachweis eines Ödems, wie es z.B. im Rahmen einer Ischämie zu beobachten ist [60].

Die Veränderungen des Wassergehalts im Gewebe nach einem ischämischen Infarkt folgen einem charakteristischen Schema: zunächst kommt es durch den Abfall der Hirndurchblutung unter eine kritische Schwelle zum Abreißen des Energiemetabolismus mit der Folge eines zytotoxischen Ödems, welches durch eine Reduktion des ADC in der Diffusionsbildgebung schon Minuten nach dem Infarkt nachgewiesen werden kann [61; 58; 23]. Im Verlauf der folgenden 1-4 Stunden steigt die Gewebsosmolalität an, begleitet von einer Netto-Zunahme von Wasser [62; 63], so bildet sich das klassische vasogene Ödem [64]. Dieser absolute Anstieg der Wasserkonzentration kann sowohl mit T1- als auch mit T2-gewichteten Sequenzen dargestellt werden [61; 65; 66] und bildet die Basis der Signalveränderungen, die im Rahmen der ersten Stunden nach Schlaganfall auf FLAIR-Sequenzen gesehen werden können. Neuere Arbeiten unter Verwendung quantitativer T2-Bildgebung konnten auch beim Menschen eine stetige Zunahme der T2-Relaxationszeit mit zunehmender Zeit seit Symptombeginn nachweisen [67].

#### **4.3 Vergleich des FLAIR mit der CT-Bildgebung**

Die pathophysiologische Basis der Hyperintensitäten beim akuten Schlaganfall in der FLAIR-Bildgebung ist vergleichbar mit frühen Ischämiezeichen im CT [68]. Die Sensitivität der Computertomographie ohne Kontrastmittelverstärkung für frühe Ischämiezeichen sowie das „interobserver agreement“ wurden in

zahlreichen Studien untersucht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zeigte sich, dass die Sensitivität des CT für frühe Ischämiezeichen (z.B. Hypoattenuation), welche pathophysiologisch mit den Hyperintensitäten im FLAIR vergleichbar sind, zwischen 20% und 87% liegt, wobei der Mittelwert 66% beträgt [69]. Diese Ergebnisse sind durchaus mit den Ergebnissen dieser Studie zur Sensitivität des FLAIR vergleichbar. Auch das „interobserver agreement“ der frühen CT-Zeichen scheint mit den Ergebnissen für akute FLAIR-Läsionen vergleichbar zu sein. So wurden in der CT-Studie Agreement-Werte zwischen 45 und 78% gemessen. Die Kappa-Werte reichten von 0.14 bis 0.78 [69].

Trainingsprogramme zur Detektion von Ischämiefrühzeichen im CT führten zu einer Steigerung der korrekten Bewertungen, was sich auch in einer Steigerung des „interobserver agreement“ von 69% auf 77% niederschlug [49]. Langjährige Erfahrung in der Beurteilung von Akut-Schlaganfall-CT's allein führte hingegen nicht zu einer verbesserten Erkennung früher Ischämiezeichen [70].

Möglicherweise könnten vergleichbare spezifische Trainingsprogramme helfen, die Interrater-Reliabilität bei der Beurteilung früher Ischämiezeichen im FLAIR zu verbessern. Die an unserer Studie teilnehmenden Rater erhielten detaillierte Instruktionen zur Bewertung der Bilder und waren alle in der Schlaganfallbildgebung erfahren, ein spezielles Training zu akuten FLAIR-Läsionen fand allerdings nicht statt. Hierzu wäre in Zukunft eine Studie zum Effekt von Trainingsprogrammen auf die Detektionsrate akuter ischämischer Läsionen in der FLAIR-Bildgebung vorstellbar.

#### **4.4 Einfluss der Läsionsgröße auf die Sichtbarkeit ischämischer Läsionen auf dem FLAIR**

Neben der Zeit von Symptombeginn bis MRT-Akquisition erwies sich nur die Größe der DWI-Läsion, eingeschätzt anhand des ASPECTS-Scores, als ein unabhängiger Prädiktor der Sichtbarkeit von FLAIR-Läsionen. Dieser Zusammenhang zwischen Läsionsgröße und Sichtbarkeit erscheint einleuchtend. Da die Wasserzunahme im Gewebe in den ersten Stunden nur sehr gering ist, ist auch die dazugehörige T2-Verlängerung gering [68] und somit der Kontrast akuter ischämischer Läsionen in der FLAIR-Bildgebung nur schwach. Diese Tatsache limitiert die Möglichkeit des Nachweises kleinerer

Läsionen, da auch die Summe der Signalveränderung nur sehr gering ist, während größere Läsionen in der Summe, auch bei geringem Kontrast, eine größere Signalveränderung zeigen.

In dieser Stichprobe war lediglich bei zwei Patienten jenseits von 3 Stunden im FLAIR die akute ischämische Läsion auch in Kenntnis des DWI nicht sichtbar. Bei beiden Patienten waren die Läsionen klein (mit einem ASPECTS-Score von 9 Punkten, verglichen mit dem medianen ASPECTS-Score von 7 für die gesamte Stichprobe). Insbesondere bei kleinen Hirninfarkten ist also Vorsicht geboten, wenn die vorgeschlagenen Bildgebungsparameter herangezogen werden sollen, um eine zeitliche Einordnung akuter ischämischer Läsionen vorzunehmen.

#### **4.5 Einfluss der Leukaraiose auf die Sichtbarkeit ischämischer Läsion auf dem FLAIR**

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass das Vorliegen ausgeprägter Veränderungen der weißen Substanz in dieser Studie die Sichtbarkeit ischämischer Läsionen nicht beeinflusste. Eine erschwerte Abgrenzung akuter Läsionen gegenüber ausgedehnten mikroangiopathischen Veränderungen oder die Fehlinterpretation älterer Läsionen als akut wäre nicht überraschend gewesen. Die deutlich niedrigere Sensitivität der FLAIR-Bildgebung bei initialer Beurteilung ohne Kenntnis des DWI im Vergleich zur zweiten Beurteilung in Kenntnis des DWI spricht allerdings dafür, dass die Beurteiler in der vorliegenden Studie in unsicheren Fällen eher konservativ an die Beurteilung der FLAIR-Bilder herangingen und eine FLAIR-Läsion nur dann als sichtbar und verdächtig auf eine akute Ischämie bewertet wurde, wenn der Rater sich in diesem Fall sehr sicher war. Dies könnte die Beurteiler davor geschützt haben, chronische Läsionen fälschlicherweise als akut zu klassifizieren. Das unterschiedliche Verteilungsmuster chronischer mikroangiopathischer Läsionen in der weißen Substanz im Vergleich zu den überwiegend territorial verteilten akuten ischämischen Läsionen in dieser Stichprobe mag ebenfalls eine Rolle gespielt haben.

#### 4.6 Möglichkeiten und Grenzen des „FLAIR-DWI-Mismatch“-Konzeptes

Aus klinischer Sicht stellt die Möglichkeit, über ein Mismatch zwischen positivem DWI und negativem FLAIR die Einordnung akuter ischämischer Läsionen in ein Zeitfenster  $\leq 3$ h Stunden mit einer hohen Spezifität sowie einem hohen positiven prädiktiven Wert vorzunehmen das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie dar. Bei der Verwendung dieser Konstellation zur Identifikation von Patienten, die sich noch innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters befinden, gab es nur 2 Fehleinschätzungen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der dritten European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS 3) mit einem Nachweis der Effektivität der systemischen Thrombolyse mit rtPA bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn [18], prüften entsprechend auch wir die prädiktiven Werte des „DWI-FLAIR-Mismatch“ für die Einordnung von Patienten ins Zeitfenster  $\leq 4.5$  Stunden. Hierbei blieben Spezifität (0.89) und positiver prädiktiver Wert (0.97) vergleichbar hoch, während Sensitivität (0.38) und negativer prädiktiver Wert (0.12) weiter abnahmen. Dies mag im Wesentlichen daran liegen, dass bei der Mehrzahl der Patienten akute ischämische Läsionen bereits vor Ablauf von 4,5 Stunden im FLAIR-Bild sichtbar werden. In Anbetracht der Tatsache, dass die Zahl der im Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden untersuchten Patienten in dieser Studie relativ klein war ( $n=9$ ), sollten diese Ergebnisse insgesamt jedoch mit Vorsicht bewertet werden.

Eine der Einschränkungen für die mögliche Verwendung eines negativen FLAIR als einen Surrogatparameter für die bereits vergangene Zeit seit Symptombeginn sind die niedrige Sensitivität (48%) und der niedrige negative prädiktive Wert (43%) für die Einordnung von Patienten in ein Zeitfenster  $\leq 3$  Stunden. Bei isolierter Verwendung des Kriteriums „DWI-FLAIR-Mismatch“ zur Identifikation von Patienten im Zeitfenster bis 3 Stunden nach Symptombeginn würde man im Mittel einen von zwei Patienten mit Schlaganfall übersehen und fälschlicherweise als bereits jenseits von 3 Stunden einschätzen. Zukünftige Studien sollten zusätzliche Parameter auf eine mögliche Verwendung als Surrogatparameter des Läsionsalters untersuchen, so zum Beispiel aus der Diffusionstensorbildgebung resultierende Kenngrößen, wie die fraktionelle Anisotropie (FA) oder T1-Relaxationszeit, einbeziehen [71]. Auch eine

Quantifizierung der T2-Relaxationszeit bzw. der Signalveränderungen in der FLAIR-Bildgebung könnte eine verbesserte Einordnung ermöglichen [67].

Der mit 50% hohe Anteil sichtbarer akuter Läsionen im FLAIR bei Patienten innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters ist vor dem Hintergrund der Tatsache bemerkenswert, dass in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren eine sichtbar ischämische Läsion im FLAIR als Kontraindikation gegen eine intravenöse Thrombolyse ins Feld geführt wurde [72]. Für ein solches Vorgehen gibt es keine Evidenz, und die Daten dieser Studie mit einem Anteil von 50% sichtbaren FLAIR-Läsionen bei Patienten  $\leq 3$  Stunden sprechen klar dagegen. Bei ansonsten für eine Thrombolyse in Frage kommenden Patienten darf eine im FLAIR bereits sichtbare Signalveränderung im Bereich der ischämischen Läsion kein Grund sein, von der Thrombolyse Abstand zu nehmen.

Eine weitere Einschränkung der FLAIR-Bildgebung zeigte sich in der Tatsache, dass FLAIR-Sequenzen, aufgrund der im Vergleich zum DWI längeren Akquisitionszeit, deutlich anfälliger für Bewegungsartefakte sind. So musste im Rahmen der Studie ein höherer Prozentsatz an FLAIR-Bildern aufgrund schlechter Bildqualität von der Analyse ausgeschlossen werden. Der Einschluss dieser Bilder in eine intention to treat-Analyse resultierte in einer noch niedrigeren Sensitivität und einem niedrigeren negativ prädiktivem Wert für ein negatives FLAIR zur Identifikation von Patienten, die sich innerhalb 3 Stunden befanden. Spezifität sowie positiv prädiktiver Wert blieben hingegen auch in dieser Analyse hoch. Außerdem ist zu bemerken, dass das Agreement zwischen den Ratern beim FLAIR deutlich schlechter ausfällt als beim DWI. Da ein Konsensus-Rating zwischen 2 oder mehr Ratern in der klinischen Situation unrealistisch erscheint, dürfte sich, abhängig von der Erfahrung des diensthabenden Neurologen bzw. Neuroradiologen, eine noch größere Variabilität in der Beurteilung akuter FLAIR-Läsionen ergeben.

#### **4.7 Bildgebungsgesteuerte Thrombolyse bei „wake-up-stroke“**

Bei bis zu 25% der Patienten mit akutem Schlaganfall treten die Symptome im Schlaf auf und werden erst mit dem Erwachen bemerkt [31; 32]. Diese Patienten sind aufgrund der fehlenden Information über das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und MRT-Akquisition in aller Regel, entsprechend den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien, von der Behandlung mit intravenöser Thrombolyse ausgeschlossen. Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass sowohl die Läsionsvolumina als auch die Häufigkeit von Infarktfrühzeichen bei Patienten mit „wake-up-stroke“ vergleichbar sind mit denen von Patienten mit bekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns [31; 32; 34], so dass davon auszugehen ist, dass zumindest ein Teil dieser Patienten sich noch in einem Zeitfenster befindet, in dem er von einer Thrombolyse profitieren könnte.

Mit Hilfe der Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte es nun möglich sein, das Alter des Infarktes anhand des „DWI-FLAIR-Mismatch“ zu bestimmen bzw. sich ihm zumindest anzunähern. Eine solche Verwendung der FLAIR-Bildgebung als zusätzlichen Surrogatparameter für das Läsionsalter könnte die Durchführung einer bildgebungsgesteuerten Thrombolyse bei Patienten mit „wake-up-stroke“ ermöglichen. Es wäre auf diese Weise möglich, einer großen Zahl Patienten, die mit einer Schlaganfallsymptomatik erwachen, mit einer erwiesenermaßen effektiven Akutbehandlung zu helfen. Zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit einer bildgebungsgesteuerten Thrombolyse mithilfe des „DWI-FLAIR-Mismatch“ müsste allerdings zunächst eine randomisierte, kontrollierte Studie bei Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns durchgeführt werden.

#### **4.8 Grenzen der Arbeit**

Es ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse der Studie infolge der gezielten Nutzung der MRT als primärem Diagnostikum durch einen Selektions-Bias verfälscht werden. Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Arbeit stellt die Tatsache dar, dass sich die Patienten nicht gleichmäßig über die verschiedenen Zeitfenster verteilten. Besonders in der 6. Stunde war die Zahl der Patienten begrenzt. Aus diesem Grund konnte keine Auswertung mit einer noch höheren Auflösung der Zeitabschnitte durchgeführt werden. Es wurden zudem keine Daten darüber erhoben, wie viele Patienten nicht im MRT untersucht und somit auch nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ebenso ist es denkbar, dass in Einzelfällen die Zeit seit Symptombeginn durch unklare oder verwirrende Informationen falsch erfasst wurde. Weiterhin ist zu bemerken, dass die Studie eine retrospektive Erhebung an einem Schlaganfall-Zentrum in einer Metropole darstellt und somit möglicherweise nicht die Versorgungssituation in der Mehrzahl der Kliniken repräsentiert.

#### **4.9 Perspektiven**

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten eines Schlaganfallzentrums. Bevor die Ergebnisse Verwendung in der klinischen Routine finden, müssen sie in einem nächsten Schritt in einer prospektiven, multizentrischen Studie an einer größeren Stichprobe reproduziert werden. Eine zukünftige Studie sollte weiterhin versuchen, größere Patientenzahlen innerhalb der allerersten Stunden nach Symptombeginn, sowie in und jenseits der 6. Stunde einzuschließen. Ein zweiter, wünschenswerter Schritt wäre in der Folge eine randomisierte kontrollierte Studie zur MRT-basierten Thrombolyse bei Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns unter Verwendung von DWI und FLAIR. Nur eine solche Studie wird die Effektivität und Sicherheit der Verwendung der vorgeschlagenen MRT-Parameter zur Patientenauswahl für eine Thrombolyse nachweisen und bestätigen können.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Bildern zusammen mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) bei akuter zerebraler Ischämie eine zeitliche Einordnung akuter ischämischer Läsionen bei unbekanntem Zeitfenster ermöglicht. Es wurden in der Akutdiagnostik, innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn, angefertigte DWI- und FLAIR-Bilder von 120 Patienten mit akutem Hirninfarkt von 4 erfahrenen Ratern im Hinblick auf die Sichtbarkeit akuter ischämischer Läsionen ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass bei Kenntnis des DWI deutlich mehr akute ischämische Läsionen im FLAIR-Bild identifiziert wurden, als bei Beurteilung des FLAIR ohne Kenntnis des DWI. Weiterhin zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Zeit seit Symptombeginn und der Sichtbarkeit akuter ischämischer Läsionen im FLAIR-Bild mit einer deutlichen Zunahme der Sichtbarkeit mit zunehmender Zeit. Jenseits von drei Stunden nach Symptombeginn war bei über 90% der Patienten eine akute ischämische Läsion im FLAIR-Bild nachzuweisen. Ausserdem befanden sich Patienten mit nachweisbarer DWI-Läsion aber ohne hyperintense FLAIR-Läsion mit einer über 90%igen Wahrscheinlichkeit noch innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn. Allerdings zeigte das DWI-FLAIR-Mismatch eine niedrige Sensitivität, da nahezu bei der Hälfte aller Patienten im 3-Stunden-Zeitfenster bereits FLAIR-Läsionen nachweisbar waren. Damit scheint die Kombination beider Sequenzen über ein „Mismatch“ zwischen DWI und FLAIR das Potential zu haben, Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns zu identifizieren, die sich noch in einem Zeitfenster befinden, in welchem eine Thrombolyse nachweisbar sicher und wirksam ist. Möglicherweise wird das DWI-FLAIR-Mismatch in Zukunft helfen können, Patienten mit unbekanntem Zeitfenster (z.B. „wake-up-stroke“) für eine Thrombolyse auszuwählen, für die bisher keine spezifische Akuttherapie zur Verfügung steht. Bevor die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse der Daten eines Schlaganfallzentrums Eingang in die klinische Routine finden, sollten sie in einem nächsten Schritt, im Rahmen einer prospektiven Studie, überprüft werden.

## 6 Glossar

(c)CT	(craniales) Computertomogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
DWI	Diffusion weighted imaging
PWI	Perfusion weighted imaging
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ca.	circa
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo-planar-imaging
FOV	Field of View
kg	Kilogramm
g	Gramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanzangiographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
rCBF	relativer cerebraler Blutfluss
rCBV	relatives cerebrales Blutvolumen
rMTT	relative mittlere Transitzeit
rTPA	recombinant Tissue Plasminogen Activator

s	Sekunde
SAB	Subarachnoidalblutung
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
T	Tesla
TE	Echotime
TIA	transitorische ischämische Attacke
TR	Time to repeat
TTP	Time to peak
FOV	Field of view
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
Abb.	Abbildung
evt.	eventuell
etc.	et cetera
NIH	National Institute of Health
(p)UK	(pro)-Urokinase
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
KM	Kontrastmittel

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Schellinger PD, Kollmar R, Meyding-Lamade UK, Fiebach JB, Hacke W. Akute zerebrale Durchblutungsstörung. *Der Internist* 2005; 46:982-993.
- [2] Aho K, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bulletin of the World Health Organization* 1980; 58(1):113-130
- [3] Berlit P, Popescu O, Rudolf J, Grond M, Ringelstein EB, Griesse H, Busse O, Nahser HC, Kühne D, Berg-Dammer E, Henkes H, Jänisch W. Vasculäre Erkrankungen. In: Berlit PDP, ed. *Klinische Neurologie*. Heidelberg: Thieme, 1999
- [4] Sudlow CLM, Warlow CP, Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types. *Stroke* 1997; 28(3):491-499
- [5] Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*. 2009; 36:354-367
- [6] Alternative strategies for stroke care: a prospective randomized controlled trial. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. *Lancet*. 2000; 356(9233):894-9.
- [7] Diener HC, Putzki NH. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission „Leitlinien“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
- [8] ESO (2008). Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:457-507.
- [9] Hennes HJ, Heid F, Steiner Th. Präklinisches Management des Patienten mit Schlaganfall. *Anaesthesist* 1999; 48 (12):858-70.
- [10] Schellinger PD, Fiebach J, Hacke W, Röther J. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003; 34:575-83.
- [11] Heckmann JG, Erbguth FJ, Hilz MJ, Lang CJG, Neundörfer B. Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht. Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte. *Medizinische Klinik* 2001; 96 (10):583-92.
- [12] Hamann GF. Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Der Radiologe* 1997; 37(11):843-852.
- [13] Weiller C. Pathophysiologie der zerebralen Durchblutung. In: Diener HC. *Der Schlaganfall: praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation*. Thieme ed. 2007.
- [14] Ringelstein ED. Pathophysiologie des ischämischen Insults. *Krankenpflege Journal* 1991; 29 (10):424-30.

- [15] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-1587.
- [16] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama.* 1995; 274:1017-1025.
- [17] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet.* 1998; 352:1245-1251.
- [18] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317-1329.
- [19] Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (7 Suppl 4):3-14.
- [20] Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischemic stroke: *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD000213
- [21] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet.* 2007; 369(9558):275-82.
- [22] Diener HC, Hacke W, Forsting M. *Schlaganfall*, 1. Ed. Thieme 2004.
- [23] 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* 1990; 11:423-429.
- [24] Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke.* 2004; 35:502-506.
- [25] von Kummer R, Holle R, Grzyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, Schumacher M, Sartor K. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17:1743-48.
- [26] Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Öhler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor.K. CT and DWI imaging in randomized order: DWI results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2206-10.

- [27] Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama*. 2004; 292:1823-1830.
- [28] :Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 710-717.
- [29] Thomalla G, Ringleb P, Kohrmann M, Schellinger PD. Patientenauswahl zur Thrombolyse mittels Perfusions- und Diffusions-MRT. *Nervenarzt*. 2009; 80:119-129.
- [30] Thomalla G, Schwark C, Sobesky J et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006; 37:852-858.
- [31] Fink JN, Kumar S, Horkan C et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke*. 2002; 33:988-993.
- [32] Serena J, Davalos A, Segura T et al. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16:128-133.
- [33] Adams HP, Effron MB, Torner J et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008; 39:87-99.
- [34] Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT Findings in Unknown-Onset and Wake-Up Strokes. *Cerebrovascular diseases* 2006; 21:367-371.
- [35] Cho AH, Sohn SI, Han MK et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:572-579.
- [36] Iosif C, Oppenheim C, Trystram D et al. MR imaging-based decision in thrombolytic therapy for stroke on awakening: report of 2 cases. *AJNR* 2008; 29:1314-1316.
- [37] Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004; 35:514-519.
- [38] Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM, Munier T, Peeters A. Fast FLAIR sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: a comparison with MR angiography. *Neuroradiology* 1999; 41:342-346.
- [39] Schellinger PD, Chalela JA, Kang DW, Lawrence LL, Warach S. Diagnostic and prognostic value of early MR imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged < 3 hours and treated with rtPA. *AJNR* 2005; 26:618-624.

- [40] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000; 355:1670-1674.
- [41] Barber PA, Hill MD, Eliasziw M et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1528-1533.
- [42] Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003; 34:441-445.
- [43] Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J, Fiehler J, Gass A, Humpich M, Kastrup A, Kucinski T, Lecei O, Liebeskind DS, Rother J, Rosso C, Samson Y, Saver JL, Yan B for the MR Stroke Group. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke* 2006; 37:2463-2466.
- [44] Hajnal JV, Bryant DJ, Kasuboski L et al. Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr*. 1992; 16:841-844.
- [45] De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse P et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR* 1992; 13:1555-1564.
- [46] Rydberg JN, Hammond CA, Grimm RC et al. Initial clinical experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence. *Radiology*. 1994; 193:173-180.
- [47] Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke*. 1996; 27:1187-1191.
- [48] Noguchi K, Ogawa T, Inugami A et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology*. 1997; 39: 406-410.
- [49] Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, Reboussin DM. A comparison of fast spin-echo, fluid-attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction. *AJNR* 1999; 20:1535-1542.
- [50] Luby M, Bykowski JL, Schellinger PD et al. Intra- and interrater reliability of ischemic lesion volume measurements on diffusion-weighted, mean transit time and fluid-attenuated inversion recovery MRI. *Stroke*. 2006; 37:2951-2956.
- [51] Oppenheim C, Logak M, Dormont D et al. Diagnosis of acute ischaemic stroke with fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted sequences. *Neuroradiology*. 2000; 42:602-607.
- [52] Perkins CJ, Kahya E, Roque CT et al. Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- and perfusion-weighted MRI abnormalities in 117 consecutive patients with stroke symptoms. *Stroke*. 2001; 32:2774-2781.

- [53] Gauvrit JY, Leclerc X, Girot M et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke: interobserver and intertechnique reproducibility. *J Neurol.* 2006; 253:631-635.
- [54] Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A et al. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol.* 1997; 41:574-580.
- [55] Schlaug G, Siewert B, Benfield A et al. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology.* 1997; 49: 113-119.
- [56] Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1996; 199:391-401.
- [57] Horikawa Y, Naruse S, Tanaka C et al. Proton NMR relaxation times in ischemic brain edema. *Stroke.* 1986; 17: 1149-1152.
- [58] Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L et al. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med.* 1991; 18:39-50.
- [59] Levy RM, Mano I, Brito A, Hosobuchi Y. NMR imaging of acute experimental cerebral ischemia: time course and pharmacologic manipulations. *AJNR* 1983; 4:238-241.
- [60] Bydder GM, Steiner RE. NMR imaging of the brain. *Neuroradiology.* 1982; 23:231-240.
- [61] Hoehn-Berlage M, Eis M, Back T et al. Changes of relaxation times (T1, T2) and apparent diffusion coefficient after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat: temporal evolution, regional extent, and comparison with histology. *Magn Reson Med.* 1995; 34:824-834.
- [62] Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke.* 1980; 11:593-601.
- [63] Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke.* 1977; 8:71-76.
- [64] Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 1997; 23:47-142.
- [65] Venkatesan R, Lin W, Gurleyik K et al. Absolute measurements of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model. *Magn Reson Med.* 2000; 43:146-150.
- [66] Kato H, Kogure K, Ohtomo H et al. Correlations between proton nuclear magnetic resonance imaging and retrospective histochemical images in experimental cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5:267-274.
- [67] Siemonsen S, Mouridsen K, Holst B, Ries T, Finsterbusch J, Thomalla G, Ostergaard L, Fiehler J. Quantitative T2 values predict time from symptom onset in acute stroke patients. *Stroke* 2009; 40:1612-1616.

- [68] Kucinski T, Vaterlein O, Glauche V et al. Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:1786-1791.
- [69] Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment - systematic review. *Radiology*. 2005; 235:444-453.
- [70] Kamran S, Bates V, Bakshi R et al. Significance of hyperintense vessels on FLAIR MRI in acute stroke. *Neurology*. 2000; 55:265-269.
- [71] Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed* 2002; 15:561-569.
- [72] Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, Schellinger PD, Warach S, Ostergaard L. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005; 36:388-397.

## **8 Danksagung**

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Gerloff, Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKE sowie meinem Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Dr. med. Götz Thomalla, ebenfalls aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKE, die mich während und auch nach der Datenerhebung sehr umfassend, geduldig und zuverlässig betreut haben und bei Fragen und Problemen jederzeit für mich erreichbar waren und diese Doktorarbeit somit erst möglich gemacht haben.

Ganz besonders danke ich auch meinen Ratern, Dr. S. Siemonssen, Prof. Dr. J. Fiehler, Dr. M. Rosenkranz sowie Dr. G. Thomalla für die schnelle Auswertung der Bilder sowie die Anregungen zur Optimierung des Rating-Verfahrens.

Weiterer Dank gebührt der Klinik für Neuroradiologie des UKE, die mir die notwendigen MRT-Sequenzen und einen Arbeitsplatz zur Bearbeitung der MRT-Dateien zur Verfügung stellte.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie sowie Sibylle Gussmann für ihre geistige und moralische Unterstützung bei dieser Arbeit danken – Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Roßbach  
Vorname: Philipp  
Geburtsdatum: 16.12.1984  
Geburtsort: Oelsnitz  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Eltern: Dipl.-stom. Kathrin Rossbach, geb. Wild, Zahnärztin  
Dr.-Ing. Claus-Dieter Rossbach, Dozent

### Schulbildung

1991 - 1995 Grundschole Adorf  
1995 - 2003 Gymnasium Markneukirchen  
2003 Abitur, Note: 2,0

### Universität

2004-2006 vorklinisches Studium - Universität Szeged/ Ungarn  
2006 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut  
2006-2010 klinisches Studium/ Universität Hamburg  
2009 klinisches Wahlfach (Chirurgie) am Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania

### Famulaturen

2006 Neurologie, Klinik für Neurologie, UKE Hamburg  
2007 Innere Medizin/ Nephrologie, KfH Dialysezentrum Plauen  
2007 Innere Medizin/ Kardiologie, Klinik am Brunnenberg, Bad Elster  
2008 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kath. Marienkrankenhaus, Hamburg  
2009 Radiologie, Klinikum am Gesundbrunnen, Heilbronn

### Praktisches Jahr (2009-2010)

1. Tertial: Chirurgie, Luzerner Kantonsspital Sursee, Schweiz  
2. Tertial: Neurologie, SUVA Rehabilitationsklinik Bellikon und Inselspital Bern, Schweiz  
3. Tertial: Innere Medizin, Kath. Marienkrankenhaus, Hamburg

### Sonstiges

2008 – 2009 Studentische Hilfskraft im Schlafmedizinischen Zentrum, Krankenhaus Bethanien, Hamburg

## **10 Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

## 11 Anhang

NIH STROKE SCALE ITEM	Scoring Definitions	Score
1a. LOC	0–alert and responsive 1–arousable to minor stimulation 2–arousable only to painful stimulation 3–reflex responses or unarousable	
1b. LOC Questions--Ask pt's age and month. Must be exact.	0–Both correct 1–One correct (or dysarthria, intubated, foreign lang) 2–Neither correct	
1c. Commands--open/close eyes, grip and release non-parietic hand, (Other 1-step commands or mimic ok)	0–Both correct (ok if impaired by weakness) 1–One correct 2–Neither correct	
2. Best Gaze--Horizontal EOM by voluntary or Doll's.	0–Normal 1–partial gaze palsy; abnl gaze in 1 or both eyes 2–Forced eye deviation or total paresis which cannot be overcome by Doll's.	
3. Visual Field--Use visual threat if nec. If monocular, score field of good eye.	0–No visual loss 1–Partial hemianopia, quadrantanopia, extinction 2–Complete hemianopia 3–Bilateral hemianopia or blindness	
4. Facial Palsy--If stuporous, check symmetry of grimace to pain.	0–Normal 1–minor paralysis, flat NLF, asymm smile 2–partial paralysis (lower face–UMN) 3–complete paralysis (upper & lower face)	
5. Motor Arm--arms outstretched 90 deg (sitting) or 45 deg (supine) for 10 secs. Encourage best effort. Circle paretic arm in score box	0–No drift x 10 secs 1–Drift but doesn't hit bed 2–Some antigravity effort, but can't sustain 3–No antigravity effort, but even minimal mvt counts 4–No movement at all X–unable to assess due to amputation, fusion, fx, etc.	L or R
6. Motor Leg--raise leg to 30 deg supine x 5 secs.	0–No drift x 5 secs 1–Drift but doesn't hit bed 2–Some antigravity effort, but can't sustain 3–No antigravity effort, but even minimal mvt counts 4–No movement at all X–unable to assess due to amputation, fusion, fx, etc.	L or R
7. Limb Ataxia--check finger-nose-finger ; heel-shin; and score only if out of proportion to paralysis	0–No ataxia (or aphasic, hemiplegic) 1–ataxia in upper or lower extremity 2– ataxia in upper AND lower extremity X–unable to assess due to amputation, fusion, fx, etc.	L or R
8. Sensory--Use safety pin. Check grimace or withdrawal if stuporous. Score only stroke-related losses.	0–Normal 1–mild-mod unilateral loss but pt aware of touch (or aphasic, confused) 2–Total loss, pt unaware of touch. Coma, bilateral loss	
9. Best Language--Describe cookie jar picture, name objects, read sentences. May use repeating, writing, stereognosis	0–Normal 1–mild-mod aphasia; (diff but partly comprehensible) 2–severe aphasia; (almost no info exchanged) 3–mute, global aphasia, coma. No 1 step commands	
10. Dysarthria--read list of words	0–Normal 1–mild-mod; slurred but intelligible 2–severe; unintelligible or mute X–intubation or mech barrier	
11. Extinction/Neglect-- simultaneously touch patient on both hands, show fingers in both vis fields, ask about deficit, left hand.	0–Normal, none detected. (vis loss alone) 1–Neglects or extinguishes to double simult stimulation in any modality (vis, aud, sens, spatial, body parts) 2–profound neglect in more than one modality	

Anhang 1: NIHSS-Score

Patientenetikett bitte rechts aufkleben  
Zutreffende Aussagen bitte ankreuzen

### 1a. Bewusstseinszustand

- Wach unmittelbar antwortend \_\_\_\_\_  0
- Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen \_\_\_\_\_  1
- Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypien) \_\_\_\_\_  2
- Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe \_\_\_\_\_  3

### 1b. Fragen zum Bewusstseinszustand

- Monat, Alter des Patienten
- Beantwortet beide Fragen richtig \_\_\_\_\_  0
  - Beantwortet eine Frage richtig \_\_\_\_\_  1
  - Beantwortet keine Frage richtig \_\_\_\_\_  2

### 1c. Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes

- Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime
- Führt beide Aufgaben richtig aus \_\_\_\_\_  0
  - Führt eine Aufgabe richtig aus \_\_\_\_\_  1
  - Führt keine Aufgabe richtig aus \_\_\_\_\_  2

### 2. Blickbewegungen

- Blick folgt dem Finger des Untersuchers
- Normal \_\_\_\_\_  0
  - Partielle Blickparese. Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht \_\_\_\_\_  1
  - Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann \_\_\_\_\_  2

### 3. Gesichtsfelder

- Visuelle Gesten oder Finger zählen
- Keine Gesichtsfeldeinschränkung \_\_\_\_\_  0
  - Partielle Hemianopsie \_\_\_\_\_  1
  - Komplette Hemianopsie \_\_\_\_\_  2
  - Bilaterale Hemianopsie (Blindheit inkl. kortikaler Blindheit) \_\_\_\_\_  3

### 4. Facialisparese

#### Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen

- Normale symmetrische Bewegungen \_\_\_\_\_  0
- Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) \_\_\_\_\_  1
- Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) \_\_\_\_\_  2
- Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts) \_\_\_\_\_  3

### 5. / 6. Motorik von Armen und Beinen

#### 5. Arme \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_ rechts

##### Arme in 90° Position bringen

- Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten \_\_\_\_\_  0 \_\_\_\_\_  0
  - Absinken, Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett oder eine andere Unterlage wird nicht berührt \_\_\_\_\_  1 \_\_\_\_\_  1
  - Anheben gegen Schwerkraft möglich; Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden \_\_\_\_\_  2 \_\_\_\_\_  2
  - Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt \_\_\_\_\_  3 \_\_\_\_\_  3
  - Keine Bewegung \_\_\_\_\_  4 \_\_\_\_\_  4
  - Amputation, Gelenkversteifung \_\_\_\_\_  9 \_\_\_\_\_  9
- Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:
- .....

#### 6. Beine \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_ rechts

##### Beine in 45° Position bringen

- Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position \_\_\_\_\_  0 \_\_\_\_\_  0
  - Absinken, Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht \_\_\_\_\_  1 \_\_\_\_\_  1
  - Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden \_\_\_\_\_  2 \_\_\_\_\_  2
  - Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett \_\_\_\_\_  3 \_\_\_\_\_  3
  - Keine Bewegung \_\_\_\_\_  4 \_\_\_\_\_  4
  - Amputation, Gelenkversteifung \_\_\_\_\_  9 \_\_\_\_\_  9
- Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:
- .....

Punkte

Punkte

### 7. Extremitäten Ataxie

Finger-Nase-Finger bzw. Ferse-Hacke-Versuch

- Fehlend \_\_\_\_\_  0
- In einer Extremität vorhanden \_\_\_\_\_  1
- In zwei Extremitäten vorhanden \_\_\_\_\_  2

Nur das erste Item „Extremitätenataxie“ zählen, die Unterpunkte rechter/linker Arm bzw. rechtes/linkes Bein dienen nur der Information.

Falls vorhanden besteht die Ataxie in

#### Rechtem Arm

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung bitte erklären: \_\_\_\_\_  9

#### Linkem Arm

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung bitte erklären: \_\_\_\_\_  9

#### Rechtem Bein

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung bitte erklären: \_\_\_\_\_  9

#### Linkem Bein

- Nein \_\_\_\_\_  1
- Ja \_\_\_\_\_  2
- Amputation, Gelenkversteifung bitte erklären: \_\_\_\_\_  9

### 8. Sensibilität

Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht

- Normal; kein Sensibilitätsverlust \_\_\_\_\_  0
- leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr \_\_\_\_\_  1
- Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust, Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr \_\_\_\_\_  2

### 9. Sprache

Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste

- Keine Aphasie; normal \_\_\_\_\_  0
- Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen \_\_\_\_\_  1
- Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Information, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt, der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen \_\_\_\_\_  2
- Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis \_\_\_\_\_  3

### 10. Dysarthrie

Vorlesen der Wortliste

- Normal \_\_\_\_\_  0
  - Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten verstanden werden \_\_\_\_\_  1
  - Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch \_\_\_\_\_  2
  - Intubation oder andere mechanische Behinderungen \_\_\_\_\_  9
- Bewertung mit 9 = „Intubation oder andere mechanische Behinderungen“ bitte als 0 zählen, bitte erklären:

### 11. Auslöschung und Nichtbeachtung (früher: Neglect)

Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen

- Keine Abnormalität \_\_\_\_\_  0
- Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten \_\_\_\_\_  1
- Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums \_\_\_\_\_  2

Punkte 7. + 8.

Punkte 9. - 11.

Gesamtpunkte 1. - 11.

Patient – Nr:  
PNR:

**A) FLAIR – Aufnahme:**

1.) Schätzen sie die Qualität des Bildes ein:

gut	
ausreichend	
nicht auswertbar	

2.) Sehen sie eine ischämische Läsion:

Ja	
Nein	

3.) Seite der Läsion:

rechts	
links	

4.) Welche Ausprägung hat die Ischämie (ASPECTS):

subcorticale Strukturen:	C	
	L	
	IC	
corticale Strukturen:	I	
	M1	
	M2	
	M3	
	M4	
	M5	
	M6	
Summe:		<input type="text"/>

5.) Sehen sie weitere patholog. Veränderungen:

1.) alter Hirninfarkt	
2.) Mikroangiopathie	
3.) intracerebrale Blutungen	
4.) Mikroblutungen	
5.) Tumore	
6.) euzündliche Läsionen	
7.) Anderes:	

Freitext: (ohne Rückseite verwenden)

**B) DWI – Aufnahme:**

1.) Schätzen sie die Qualität des Bildes ein:

gut	
ausreichend	
nicht auswertbar	

2.) Sehen sie eine ischämische Läsion:

Ja	
Nein	

3.) Seite der Läsion:

rechts	
links	

4.) Welche Ausprägung hat die Ischämie (ASPECTS):

subcorticale Strukturen:	C	
	L	
	IC	
corticale Strukturen:	I	
	M1	
	M2	
	M3	
	M4	
	M5	
	M6	
Summe:		<input type="text"/>

5.) Wie erscheint die Läsion im Vgl. zum FLAIR?

größer	
gleich groß	
kleiner	

6.) Sehen sie weitere patholog. Veränderungen:

1.) alter Hirninfarkt	
2.) Mikroangiopathie	
3.) intracerebrale Blutungen	
4.) Mikroblutungen	
5.) Tumore	
6.) euzündliche Läsionen	
7.) Anderes:	

Freitext: (ohne Rückseite verwenden)

**C) FLAIR bei gleichzeitiger Betrachtung der DWI:**

1.) Sehen sie eine ischämische Läsion:

Ja	
Nein	

2.) Seite der Läsion:

rechts	
links	

3.) Welche Ausprägung hat die Ischämie (ASPECTS):

subcorticale Strukturen:	C	
	L	
	IC	
corticale Strukturen:	I	
	M1	
	M2	
	M3	
	M4	
	M5	
	M6	
Summe:		<input type="text"/>

4.) Hat die Kennnis der DWI die Beurteilung der FLAIR verändert?

Ja	
Nein	

Freitext: (ohne Rückseite verwenden)

5.) Mikroangiopathie (Fazekas-Score):

pVAML	1	
	2	
	3	
DVAML	0	
	1	
	2	
	3	

Freitext: (ohne Rückseite verwenden)

## 12 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Bildbeispiel 1	20
Abb. 2	Bildbeispiel 2	20
Abb. 3	Bildbeispiel 3	20
Abb. 4	Interrater-Agreement (%)	22
Abb. 5	Unterteilung des 6-Stunden-Zeitfensters in 6 Segmente	23

## 13 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Eigenschaften der Stichprobe (n=120)	16
Tab. 2	Gruppenvergleich: auswertbare - nicht auswertbare Datensätze	17
Tab. 3	Eigenschaften der Stichprobe (n=104)	18
Tab. 4	Fazekas-Score	18
Tab. 5	Befundkonstellationen	19
Tab. 6	Sensitivität (%) von FLAIR und DWI für akute ischämische Läsionen	21
Tab. 7	Interrater-Agreement (%)	21
Tab. 8	Sensitivität von DWI und FLAIR in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Symptombeginn	23
Tab. 9	Gruppenvergleich FLAIR negativ vs. FLAIR positiv	24
Tab. 10	Prädiktoren für die Sichtbarkeit von FLAIR-Läsionen	26
Tab. 11	Sensitivität und Spezifität des "DWI-FLAIR-Mismatch"	27
Tab. 12	Beurteilung des FLAIR durch Kenntnis des DWI geändert?	28

## **14 Veröffentlichungen**

### **14.1 Poster**

Die Sensitivität der FLAIR-Bildgebung zum Nachweis ischämischer Läsionen beim akuten Schlaganfall korreliert mit dem Zeitpunkt nach Symptombeginn und erreicht nach 3-6 Stunden >90%. P. Rossbach, M. Rosenkranz, S. Siemonsen, A. Krützelmann, J. Fiehler, C. Gerloff, G. Thomalla.

Vorge stellt von P. Roßbach auf dem DGN Jahreskongress 2008.

### **14.2 Zeitschriftenartikel/ Paper**

Negative Fluid-Attenuated Inversion Recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Ann Neurol 2009; 65:724-732.