

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Charakterisierung der Gefäßveränderungen bei zerebraler Ischämie mittels Susceptibility Weighted Imaging (SWI)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nikolaus Christian Schröder
aus Rendsburg

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.06.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. G. Thomalla

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. U Grzyska

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	1
1 Einleitung	2
1.1 Allgemeines	2
1.2 Pathophysiologie der zerebralen Ischämie	2
1.3 Akutbehandlung der zerebralen Ischämie	3
1.4 Bildgebung beim Schlaganfall	5
1.5 Suzeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) in der Schlaganfall-Diagnostik	7
1.5.1 Technische Grundlagen der SWI-Sequenz	7
1.5.2 Informationsgewinn durch die SWI-Sequenz in der Schlaganfall-Diagnostik	8
1.6 Fragestellung und Hypothesen	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Erhebung der Stichprobe	12
2.2 MRT-Protokoll	12
2.3 Ablauf der MRT-Auswertung	14
2.4 Quantitativ-volumetrische Analyse mit AnTonIa PS	14
2.4.1 DWI-Auswertung	14
2.4.2 FLAIR-Auswertung	15
2.4.3 PWI-Auswertung	15
2.4.4 Bestimmung des PWI-DWI-Mismatches	16
2.5 SWI-Rating	16
2.5.1 Allgemeines und Ablauf des Ratings	16
2.5.2 Seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI	17
2.5.3 Suche nach intraarteriellen Thromben	17
2.5.4 Vergleich der SWI-Befunde mit den Befunden aus der DWI-, FLAIR-, PWI-Sequenz und der ToF-Angiographie	18
2.5.5 Training	18
2.6 Statistische Analyse	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Übersicht der Stichprobe	20
3.1.1 Umfang der Stichprobe:	20
3.1.2 Beschreibung der Stichprobe:	20
3.1.3 MRT-Befunde	20
3.2 SWI-Rating	22
3.2.1 Konsensus-Rating	22
3.2.2 Interrater-Agreement	22
3.2.3 Bildbeispiele	22
3.3 Gefäßverschlüsse in SWI und ToF-Angiographie und prädiktive Werte der SWI-Gefäßzeichnung für den Nachweis eines Gefäßverschlusses	25
3.4 Gruppenvergleich klinischer Daten und Bildgebungsparameter	27
3.5 Gruppenunterschiede und Korrelationen der ASPECT-Scores von DWI, PWI und SWI	30
3.6 Gruppenunterschiede und Korrelationen von stroke volume und tissue at risk Volumen	31
3.7 Hyperintense Gefäßdarstellung in der FLAIR	33
4 Diskussion	35
4.1 Thrombolyse-Therapie: Beurteilung des noch rettbaren Gewebes	36
4.1.1 Das PWI-DWI-Mismatch	36
4.1.2 Asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI	37

4.1.3 Einfluss eines extracraniellen ACI-Verschlusses auf die asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung.....	39
4.2 Thrombolyse-Therapie: Darstellung von Gefäßverschlüssen und Thromben und deren Bezug zur SWI-Gefäßzeichnung	40
4.3 Weitere Aspekte multimodaler MRT-Untersuchung: SWI- und FLAIR-Sequenz im Vergleich	42
4.3.1 DWI-FLAIR-Mismatch und zeitlicher Verlauf der SWI-Gefäßzeichnung....	42
4.3.2 Vergleich von hyperintensiven Gefäßen in der FLAIR- und hypointenser Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz.....	42
4.4 Weitere Aspekte multimodaler MRT-Untersuchung: Vergleich von DWI- und SWI-Befunden.....	43
4.5 Grenzen der Arbeit.....	44
4.6 Fazit und Perspektiven.....	45
5 Zusammenfassung.....	47
5 Summary.....	48
6 Glossar.....	49
7 Literaturverzeichnis	51
8 Anhang.....	58
8 Danksagung	58
9 Lebenslauf.....	59
10 Eidesstattliche Versicherung.....	60

Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist die systematische Beschreibung des Informationsgewinns durch die susceptibilitätsgewichteten Bildgebung (engl. susceptibility-weighted imaging, SWI) in der Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie. Gleichzeitig sollen Limitierungen der SWI untersucht werden.

Es soll geprüft werden, wie häufig sich bei zerebraler Ischämie eine asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI darstellt. Ergänzend soll diese in Bezug gesetzt werden zu anderen Bildgebungsbefunden aus der diffusionsgewichteten Bildgebung, der fluid-attenuated inversion recovery-Sequenz und der Perfusionsbildgebung sowie dem Vorliegen von Gefäßverschlüssen. Außerdem soll bestimmt werden, wie häufig und in welcher Lokalisation sich ein intraarterieller Thrombus in der SWI findet und in welchem Maße dieser Nachweis mit Befunden aus der time-of-flight-Angiographie übereinstimmt. Die Darstellung von Blutungen mittels SWI und der diagnostische Wert von Microbleeds sind keine Themen dieser Dissertation.

Der Fokus der Arbeit liegt auf dem Zusammenhang von SWI-Gefäßzeichnung und Perfusionsstörung sowie der Assoziation der Gefäßzeichnung mit dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses. Bezüglich der Assoziation mit Gefäßverschlüssen soll auch die Vorhersagekraft der Gefäßzeichnung für das Vorliegen eines Gefäßverschlusses und der Einfluss von extracraniellen Verschlüssen der Arteria carotis interna (ACI) auf die SWI-Gefäßzeichnung geprüft werden. Dazu soll eine Subgruppenanalyse unter Ausschluss von Patienten mit extracranielem ACI-Verschluss durchgeführt werden.

Die Arbeit wird von folgenden Hypothesen geleitet:

Hypothese 1:

Das Ausmaß der SWI-Gefäßzeichnung hängt von der Schwere der Perfusionsstörung ab: Eine asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI tritt häufiger auf, wenn begleitend ein Gefäßverschluss vorliegt.

Hypothese 2:

Die SWI erlaubt die sensitive Darstellung eines Thrombus in größeren intracraniellen Arterien (Hauptstamm und Äste der Arteria cerebri media).

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Der akute Schlaganfall ist mit einer Inzidenz von 200000 – 250000 Erkrankungen pro Jahr in Deutschland die dritthäufigste Todesursache in westlichen Industrieländern sowie der häufigste Grund für dauerhafte Behinderung (Hacke 2010). Klinisch äußert sich die Erkrankung durch ein akut einsetzendes fokalneurologisches Defizit mit einem großen Spektrum möglicher Symptome, je nachdem welches Hirnareal betroffen ist (Diener und Weimar 2012).

80 – 85% der Schlaganfälle sind durch eine zerebrale Ischämie im Rahmen einer Durchblutungsstörung bedingt, die übrigen 10 – 15% verteilen sich auf intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen, Sinusvenenthrombosen und andere, seltenere Ursachen (Hacke 2010). Die Unterscheidung von Ischämie und Blutung ist von zentraler Bedeutung, da sich beide in ihrer Behandlung grundlegend unterscheiden.

Die hohe Inzidenz sowie die hohe Mortalität und die schweren Beeinträchtigungen vieler Betroffener machen die große gesamtgesellschaftliche Relevanz dieser Erkrankung deutlich. Die zerebrale Ischämie als Hauptursache für Schlaganfälle ist deshalb in den letzten Jahrzehnten zu einem sehr großen Forschungsfeld geworden, was enorme Fortschritte sowohl im Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie als auch in Diagnostik und Therapie ermöglichte.

1.2 Pathophysiologie der zerebralen Ischämie

Ursache der zerebralen Ischämie ist ein Gefäßverschluss einer kleinen oder größeren hirnversorgenden Arterie entweder durch einen lokalen Thrombus auf Basis arteriosklerotischer Gefäßveränderungen oder häufiger durch eine Embolie. In Folge des Verschlusses sinkt der zerebrale Blutfluss im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie ab. Unterschreitet er die Infarktschwelle von etwa 10 – 20 ml pro 100 Gewebe / Minute, kommt es zu einer unzureichenden Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Glukose, was innerhalb von 4 – 5 Minuten zur Nekrose dieser Zellen führt (Siegenthaler und Blum 2006).

Zentraler Faktor dieses Zelluntergangs ist die unzureichende Produktion von Adenosintriphosphat (ATP). Energieabhängige Zellfunktionen kommen zum Erliegen, so unter anderem auch die Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase. Dies führt zu einer Natrium-Akkumulation im Zellinneren sowie zu einem Anstieg der extrazellulären Kalium-Konzentration, was wiederum den Zusammenbruch des Ruhemembranpotentials und die Depolarisation der Zelle zur Folge hat (Silbernagl und Lang 2013). Es öffnen sich spannungsabhängige Ionenkanäle, Natrium- und Chlorid-Ionen strömen vermehrt ins Zellinnere. Wasser folgt dem Konzentrationsunterschied in die Zelle hinein und das sogenannte zytotoxische Ödem entsteht (Dirnagl et al. 1999).

Im weiteren Verlauf der zerebralen Ischämie kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke unter anderem aufgrund von versagender Gefäßautoregulation und gestörter Endothelfunktion (Siegenthaler und Blum 2006). Die Folge ist der Übertritt von Plasmaproteinen in das Interstitium, Wasser strömt nach und es bildet sich ein vasogenes Ödem.

Das Ausmaß der Durchblutungsstörung ist nicht im gesamten betroffenen Gebiet gleich. Um dem Rechnung zu tragen, wird unterschieden zwischen einem irreversibel geschädigten Infarktkern und dem umliegenden minderperfundierten, aber noch vitalen Gewebe, der ischämischen Penumbra. Die Zellen in der Penumbra sind elektrophysiologisch stumm, aber werden über kollaterale Blutgefäße noch ausreichend versorgt, um am Leben zu bleiben (Siegenthaler und Blum 2006). Ohne Verbesserung der Blutversorgung können unter anderem aufgrund von Entzündungsreaktionen und Ödembildung auch Zellen der Penumbra zugrunde gehen (Silbernagl und Lang 2013).

1.3 Akutbehandlung der zerebralen Ischämie

Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall (Hacke 2010), die Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zum Behandlungsbeginn spielt eine wichtige Rolle für die Prognose. Es soll daher schnellstmöglich der Transport in ein Krankenhaus mit einer spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit) erfolgen, insbesondere weil die Behandlung auf Stroke Units erwiesenermaßen die Mortalität und die Rate an Behinderungen reduzieren kann (Diener und Weimar 2012). Im Zentrum der Therapie stehen dabei die Überwachung des

neurologischen Status und der Vitalfunktionen sowie die Behandlung entgleister physiologischer Parameter.

Für jeden Patienten sollte jedoch darüberhinaus die Möglichkeit einer intravenösen Thrombolyse mit recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) geprüft werden.

Ziel der Thrombolyse ist es, den ursächlichen Gefäßverschluss zu beseitigen und dadurch die zerebrale Blutversorgung wieder zu verbessern. Die Einführung dieser Therapie in den 1990er Jahren revolutionierte die Behandlung der zerebralen Ischämie. So konnte damals gezeigt werden, dass die i.v. Thrombolyse eine Verbesserung des klinischen Outcomes zur Folge hat (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group 1995). Es stellte sich außerdem heraus, dass die Wahrscheinlichkeit, ein besseres Outcome zu erzielen umso größer ist, je kürzer die Zeit vom Symptombeginn bis zur Thrombolyse ist (Campbell et al. 2015). Die Thrombolyse birgt jedoch immer auch ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group 1995), weswegen sie in Deutschland nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie auf Basis des aktuellen Forschungsstandes nur in einem Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn zugelassen ist (Diener und Weimar 2012). Etliche Patienten mit ischämischem Schlaganfall sind daher jedoch von der Thrombolyse ausgeschlossen, da sie entweder außerhalb des zugelassenen Zeitfensters ins Krankenhaus kommen oder der Zeitpunkt des Symptombeginns gar nicht bekannt ist. Es ist deshalb ein wichtiger Bestandteil der Schlaganfall-Forschung, Methoden zu entwickeln, um für jeden Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung durchführen zu können. Damit soll es möglich werden, das therapeutische Zeitfenster über die bisherigen 4,5 Stunden hinaus zu erweitern und auch bei Patienten mit unklarem Zeitpunkt des Symptombeginns das Alter der Läsion einzuschätzen.

Eine zentrale Rolle für diese Idee spielt die Visualisierung und Einschätzung der Penumbra. Die Positronen-Emissionstomographie (PET) stellt den Goldstandard zur Darstellung der Penumbra dar, spielt jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit und des hohen technischen Aufwandes in der Routinediagnostik praktisch keine Rolle (Chen und Ni 2012). Stattdessen sind in den letzten Jahrzehnten zunehmend verschiedene Konzepte der multimodalen

Magnetresonanztomographie-Bildgebung in den Forschungsfokus gelangt, um die Penumbra und andere pathophysiologische Aspekte der zerebralen Ischämie zu evaluieren.

1.4 Bildgebung beim Schlaganfall

Die zerebrale Bildgebung ist eine der wichtigsten diagnostischen Methoden beim Verdacht auf einen Schlaganfall. Sie liefert essentielle Informationen für den weiteren Behandlungsverlauf (Thomalla et al. 2009). Maßgeblich ist dabei zum einen die Detektion möglicher intracranieller Blutungen als Ursache für den Schlaganfall, wozu die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) unter Verwendung einer Gradienten-Echo Sequenz gleichermaßen geeignet sind (Diener und Weimar 2012).

Zum anderen ist der schnellstmögliche Nachweis ischämischer Läsionen von großer Bedeutung. Diesbezüglich ist die MRT der CT überlegen, da sie mittels diffusionsgewichteter Sequenzen in der Frühphase der zerebralen Ischämie eine höhere Sensitivität für ischämische Läsionen hat (Saur et al. 2003). Verschiedene andere MRT-Sequenzen liefern darüberhinaus weitere Informationen, die für die Behandlung von entscheidender Bedeutung sein können. Im Folgenden werden diejenigen MRT-Sequenzen und ihre diagnostischen Anwendungsmöglichkeiten vorgestellt, die auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung fanden.

Dies sind die diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. diffusion-weighted imaging, DWI), die Perfusionsbildgebung (engl. perfusion-weighted imaging, PWI), die fluid-attenuated inversion recovery-Sequenz (FLAIR), die time-of-flight-Angiographie (ToF-Angiographie) und die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung. Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist in der Lage, die nekrotischen Zellen des Infarktkerns auf Basis des sich bildenden zytotoxischen Ödems zu detektieren, das sich in der DWI hyperintens darstellt (van Everdingen et al. 1998). Ein großer Vorteil der DWI im Vergleich zur CT oder auch anderen MRT-Sequenzen ist der frühe Nachweis der Ischämie, die Läsionen sind schon innerhalb von Minuten nach Beginn der Durchblutungsstörung sichtbar (Merino und Warach 2010, Moseley et al. 1990). Zusätzlich zu den DWI-Schnittbildern wird auch immer eine Karte des Wasserdiffusionskoeffizienten (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) erstellt. Während es auf den DWI-Bildern aufgrund der T2-Wichtung der

Sequenz auch andere Ursachen für hyperintense Areale gibt („T2-shine-through“ Effekt), ist ein begleitendes Absinken des ADC-Wertes ein klares Indiz für eine frische ischämische Läsion (Fiehler et al. 2002).

Die Perfusionsbildgebung basiert auf der Applikation eines paramagnetischen, Gadolinium-haltigen Kontrastmittels. Das Kontrastmittel führt nach Passage der zerebralen Blutgefäße zu einer Veränderung der Signalintensität im Hirnparenchym (Østergaard 2005, Kim et al. 2014). Diese Veränderung wird ab dem Zeitpunkt der Verabreichung des Kontrastmittels über einen gewissen Zeitraum von etwa 1 – 2 Minuten mit wiederholten Bildaufnahmen festgehalten. Aus diesen Daten lassen sich Karten für verschiedene Perfusionsparameter erstellen, dies waren in unserer Arbeit das zerebrale Blutvolumen (engl. cerebral blood volume, CBV), der zerebrale Blutfluss (engl. cerebral blood flow, CBF), die mean transit time (MTT) und die time to maximum (Tmax). All diese Parameter beleuchten unterschiedliche Aspekte der Perfusionsstörung (Kim et al. 2014).

Auf Grundlage der Perfusionsbildgebung und der diffusionsgewichteten Bildgebung wurde bereits in den 1990er Jahren ein Konzept zur Evaluation der Penumbra mittels MRT entwickelt (Schlaug et al. 1999). Die Idee dieses PWI-DWI-Mismatches (PDM) basiert auf der Annahme, dass die Perfusionsstörung das gesamte im Rahmen der Ischämie minderdurchblutete Areal widerspiegelt, während die DWI-Läsion den darin enthaltenen Teil bereits untergegangenen Gewebes, den Infarktkern, darstellt. Die Differenz der beiden repräsentiert demnach das „tissue-at-risk-of-infarction“, die Penumbra. Das PDM-Konzept hat sich in der klinischen Routine etabliert und findet Anwendung in der Entscheidung für oder gegen eine Thrombolyse-Therapie.

Bei der FLAIR handelt es sich um eine T2-gewichtete Sequenz, in der das Bildsignal des Liquor cerebrospinalis durch einen sogenannten inversion recovery pulse unterdrückt wird (Merino und Warach 2010). Ischämische Läsionen stellen sich im Zeitverlauf auch in der FLAIR-Sequenz hyperintens dar. Dies basiert auf der Ausbildung des vasogenen Ödems im ischämischen Areal, das aufgrund des ansteigenden Wassergehalts zu einer Zunahme der Signalintensität in der T2-gewichteten Sequenz führt. Im Gegensatz zur DWI-Sequenz ist der Ischämienachweis in der FLAIR aber erst einige Stunden nach Beginn der Durchblutungsstörung möglich (Mintorovitch et al. 1991, Moseley et al. 1990). Dieser Umstand wird in aktuellen Studien in Form eines DWI-FLAIR-

Mismatches untersucht, um darüber Patienten mit unklarem Zeitpunkt des Symptombeginns zu detektieren, die sich noch im Thrombolyse-fähigen Zeitfenster befinden (Thomalla et al. 2009a, Thomalla et al. 2011). Darüberhinaus finden sich in der FLAIR im Rahmen von Gefäßverschlüssen mitunter hyperintense Gefäße in distalen Gefäßabschnitten (engl. distal hyperintense vessels, DHV). Diese sollen nach der gängigen Hypothese langsamen Blutfluss innerhalb dieser Gefäße repräsentieren und ein Zeichen von kollateraler Blutversorgung sein (Sanossian et al. 2009, Lee et al. 2009).

Die Gefäßdarstellung mit der ToF-Angiographie erfordert keine Applikation von Kontrastmittel. Stattdessen wird mittels eines mit hoher Frequenz wiederholt applizierten Magnetfeldes das Bildsignal des Gewebes unterdrückt, das die Gefäße umgibt. Die Magnetisierung des einströmenden Blutes ist durch dieses Magnetfeld nicht beeinflusst, sodass es im Vergleich eine hohe Signalintensität aufweist (Özsarlak et al. 2004).

Einschränkungen der ToF-Angiographie sind die Tendenz, das Ausmaß von Gefäßstenosen zu überschätzen sowie die schlechte Darstellung von kollateralen Blutgefäßen (Merino und Warach 2010).

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung im Rahmen der Schlaganfallbildgebung wird als zentrales Thema dieser Arbeit im nächsten Absatz ausführlicher vorgestellt.

1.5 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) in der Schlaganfall-Diagnostik

1.5.1 Technische Grundlagen der SWI-Sequenz

Magnetische Suszeptibilität bezeichnet das Ausmaß der Magnetisierung, die ein Stoff durch ein auf ihn einwirkendes externes Magnetfeld erfährt (Haacke et al. 2009). Die Suszeptibilität ist somit eine Eigenschaft dieses Stoffes und ist für verschiedene Gewebearten des menschlichen Körpers unterschiedlich.

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung ist eine relativ neu etablierte MRT-Sequenz, die sich diese Suszeptibilitätsunterschiede verschiedener Gewebe zunutze macht, um Bildkontrast zu erzeugen.

Es handelt sich um eine hoch auflösende, T2*-gewichtete 3D Gradienten-Echo (GRE) Sequenz (Kao et al. 2012). Sie ist sehr sensitiv für Inhomogenitäten des Magnetfeldes, die eine lokale Dephasierung der Protonen-Spins und somit

darstellbare Unterschiede in der Signalintensität verursachen (Hermier et al. 2004).

Eine Ursache für solche Feldinhomogenität ist unter anderem die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität benachbarter Gewebe. Dies führt beispielsweise zu unerwünschten Suszeptibilitätsartefakten an Orten, wo Gewebe an Luft grenzt wie im Bereich der Schädelbasis mit den darunter liegenden Nasennebenhöhlen (Hermier et al. 2004). Aber auch ein hoher Anteil an Eisen, Calcium oder desoxygeniertem Hämoglobin im Gewebe verursacht derartige Suszeptibilitätsunterschiede (Kao et al. 2012, Kesavadas et al. 2010).

Die Besonderheit der SWI besteht darin, dass bei der Bilderstellung zusätzlich zu der gemessenen Signalintensität (magnitude images) auch Informationen über die Phasendifferenz der Protonen-Spins (phase images) einbezogen werden (Haacke et al. 2004). Dies verstärkt die Sensitivität für Suszeptibilitätseffekte im Vergleich zu gewöhnlichen GRE-Sequenzen signifikant (Gasparotti et al. 2011, Jensen-Kondering und Böhm 2013).

Die SWI-Sequenz nutzt mit diesen Suszeptibilitätseffekten eine neuartige Möglichkeit, um Bildkontrast zu erzeugen. Im Rahmen der Schlaganfall-Diagnostik ist insbesondere das desoxygenierte Hämoglobin, das als paramagnetisches Molekül starke Suszeptibilitätseffekte verursacht, als „endogenes Kontrastmittel“ von Interesse (Jensen-Kondering und Böhm 2013). Durch diese Kontrasterzeugung ist die SWI gut geeignet, um einige pathophysiologische Bereiche der zerebralen Ischämie näher zu beleuchten und in der klinischen Routine therapeutische Entscheidungen zu unterstützen.

1.5.2 Informationsgewinn durch die SWI-Sequenz in der Schlaganfall-Diagnostik

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung liefert aufgrund ihrer hohen Sensitivität für desoxygeniertes Hämoglobin Informationen über intracranielle Blutungen, über Microbleeds und über das Vorliegen von Thromben. Die hypointense Gefäßzeichnung in der SWI ist Gegenstand aktueller Forschungen zur Evaluation der Penumbra.

Es konnte gezeigt werden, dass die SWI-Sequenz eine höhere Sensitivität für intracranielle Blutungen hat als die Computertomographie und andere MRT-Sequenzen (Wycliffe et al. 2004). Fiebach et al. (2004) zeigten außerdem, dass der Blutungsnachweis mit T2*-gewichteten Sequenzen bereits innerhalb der

ersten Stunden möglich ist. Dementsprechend betrachten auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die Verwendung von T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen als der CT gleichwertig zum Blutungsausschluss (Diener und Weimar 2012). Weiterhin ist es möglich, mit der SWI Einblutungen nach zerebraler Ischämie bereits früh zu detektieren (Hermier et al. 2001). Das Risiko für eine solche hämorrhagische Transformation bei zerebraler Ischämie ist erhöht, wenn der Patient eine thrombolytische Therapie erhält (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group 1995).

Es wurde von verschiedenen Autoren die Hypothese aufgestellt, dass der Nachweis und die Quantifizierung von Microbleeds mittels T2*-gewichteter MRT-Sequenzen hilfreich sein könnte, um das Risiko einer hämorrhagischen Transformation nach Thrombolyse-Therapie einzuschätzen (Kidwell et al. 2002, Nighoghossian et al. 2002, Derex et al. 2004).

Die SWI-Sequenz ist in der Lage, frische Thromben aufgrund ihres hohen Gehalts an desoxygeniertem Hämoglobin darzustellen (Hermier et al. 2004, Mittal et al. 2009). Der Nachweis eines Gefäßverschlusses ist eine wichtige Information für die Entscheidung zur Thrombolyse-Therapie jenseits des zugelassenen Zeitfensters. Auch wenn die Detektion von Thromben in der Arteria carotis interna mittels SWI-Sequenz aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten im Bereich der Schädelbasis meist nicht möglich ist (Hermier et al. 2004), zeigt die SWI stattdessen eine höhere Sensitivität für distal lokalisierte Gefäßverschlüsse als die ToF-Angiographie (Radbruch et al. 2013). Damit bildet sie eine gute Ergänzung zur Beurteilung des Gefäßstatus.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Analyse der seitendifferenten, hypointensen Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz. Pathophysiologisch basiert diese Gefäßzeichnung ebenfalls auf einem erhöhten Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin (Mittal et al. 2009, Gasparotti et al. 2011), man spricht deshalb in diesem Zusammenhang auch von blood-oxygen level dependent (BOLD) imaging (Jensen-Kondering und Böhm 2013). Wie von Powers (1991) ausführlich erläutert, kommt es im Rahmen der zerebralen Ischämie distal des ursächlichen Gefäßverschlusses zu einem Absinken des regionalen zerebralen Perfusionsdrucks (engl. regional cerebral perfusion pressure, rCPP). Dies kann bis zu einem gewissen Grad über Vasodilatation kompensiert werden, sodass der regionale cerebrale Blutfluss (engl. regional cerebral blood flow, rCBF)

aufrecht erhalten werden kann. Gerät diese Gefäßautoregulation an ihre Grenzen, sinkt der rCBF ab. Das umliegende Gewebe reagiert mit einer Erhöhung der Sauerstoffextraktion aus dem Blut (engl. oxygen extraction fraction, OEF), um den Zellmetabolismus aufrecht zu erhalten (Powers 1991). Die erhöhte OEF ist ein wichtiges Kennzeichen der Penumbra (Baron 1999).

Während anfangs bei der Interpretation der hypointensen SWI-Gefäßzeichnung noch die Vermutung bestand, dass es sich bei den hypointensen Gefäßen ähnlich wie bei den FLAIR-DHV um arterielle Kollateralgefäße handeln könnte, setzte sich im Verlauf die Hypothese durch, dass diese Gefäße Venen repräsentieren (Kesavadas et al. 2010, Mucke et al. 2015). Es erscheint plausibel, dass eine erhöhte OEF zu einem vermehrten Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin in den drainierenden Venen führt. Mehrere Autoren formulierten deshalb die Hypothese, dass es mittels der SWI-Gefäßzeichnung möglich sei, eine erhöhte OEF und darüber die Penumbra darzustellen (Kao et al. 2012, Mittal et al. 2009).

Bisherige Studien zu dem Thema zeigten vielversprechende Ergebnisse (Kao et al. 2012, Chen et al. 2015, Lou et al. 2014). Allerdings bedarf der genaue Zusammenhang zwischen erhöhter OEF und Ausmaß der SWI-Gefäßzeichnung weiterer Forschung, da die Quantifizierung der OEF mittels SWI bisher nicht möglich ist (Jensen-Kondering und Böhm 2013). Auch sind mehr Informationen über andere mögliche Einflussfaktoren auf die Ausprägung der Gefäßzeichnung nötig. So wiesen Kesavadas et al. (2010) eine asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung auch bei Patienten mit chronischem Verschluss der Arteria carotis interna ohne begleitende Ischämie nach, was ein wichtiger Störfaktor bei der Interpretation der Gefäßzeichnung im Rahmen zerebraler Ischämie sein könnte.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Dissertation ist die systematische Beschreibung des Informationsgewinns durch die suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung in der Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie. Gleichzeitig sollen Limitierungen der SWI untersucht werden.

Es soll geprüft werden, wie häufig sich bei zerebraler Ischämie eine asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI darstellt. Ergänzend soll diese in Bezug gesetzt werden zu anderen MRT-Befunden aus DWI, FLAIR und PWI sowie dem Vorliegen von Gefäßverschlüssen. Außerdem soll bestimmt werden, wie häufig und in welcher Lokalisation sich ein intraarterieller Thrombus in der SWI findet und in welchem Maße dieser Nachweis mit Befunden aus der ToF-Angiographie übereinstimmt. Die Darstellung von Blutungen mittels SWI und der diagnostische Wert von Microbleeds sind keine Themen dieser Dissertation. Der Fokus der Arbeit liegt auf dem Zusammenhang von SWI-Gefäßzeichnung und Perfusionsstörung sowie der Assoziation der Gefäßzeichnung mit dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses. Bezüglich der Assoziation mit Gefäßverschlüssen soll auch die Vorhersagekraft der Gefäßzeichnung für das Vorliegen eines Gefäßverschlusses und der Einfluss von extracraniellen ACI-Verschlüssen auf die SWI-Gefäßzeichnung geprüft werden. Dazu soll eine Subgruppenanalyse unter Ausschluss von Patienten mit extracranielem ACI-Verschluss durchgeführt werden.

Die Arbeit wird von folgenden Hypothesen geleitet:

Hypothese 1:

Das Ausmaß der SWI-Gefäßzeichnung hängt von der Schwere der Perfusionsstörung ab: Eine asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI tritt häufiger auf, wenn begleitend ein Gefäßverschluss vorliegt.

Hypothese 2:

Die SWI erlaubt die sensitive Darstellung eines Thrombus in größeren intracraniellen Arterien (Hauptstamm und Äste der Arteria cerebri media).

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung der Stichprobe

Für die retrospektive Analyse wurden aus dem Zeitraum vom 02.01.2012 bis zum 01.06.2013 MRT-Aufnahmen sowie klinische Daten von Patienten mit akuter zerebraler Ischämie nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- (1) Lokalisation der Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri media;
- (2) zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn;
- (3) Vorliegen folgender MRT-Sequenzen bei der Bildgebung: DWI, FLAIR, PWI, SWI und ToF-Angiographie.

Die verwendeten MRT-Aufnahmen und klinischen Daten stammen aus der gemeinsamen Datenbank der Neurologie und Neuroradiologie sowie aus den digitalen Patientenakten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erhoben. Nach Erfassung der Daten wurden diese anonymisiert.

Die erhobenen klinischen Daten umfassten Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Schwere des neurologischen Defizits, gemessen mittels der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). Außerdem wurde dokumentiert, ob ein Diabetes mellitus, ein arterieller Hypertonus, ein Vorhofflimmern oder eine Stenose der Arteria carotis interna (eingeteilt nach den NASCET-Kriterien) diagnostiziert worden waren. Die diagnostizierte Ätiologie des Schlaganfalls und die Laborwerte für Hämoglobin und Hämatokrit zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung wurden ebenfalls festgehalten.

Die Patientenselektion erfolgte unabhängig vom Ausmaß des klinischen Beschwerdebildes und der im Behandlungsverlauf diagnostizierten Ursache der zerebralen Ischämie.

2.2 MRT-Protokoll

Alle MRT-Untersuchungen erfolgten mit einem 1,5-Tesla Tomographen (Magnetom Avanto; Siemens, Erlangen, Germany) und einer Mehrkanal-Kopfspule. Es wurde bei allen Patienten ein multiparametrisches Schlaganfall-MRT aufgezeichnet, das verschiedene Sequenzen beinhaltet, unter anderem eine DWI-, PWI-, FLAIR- und SWI-Sequenz sowie eine ToF-Angiographie.

Bei der DWI-Sequenz handelte es sich um eine single-shot, spin-echo, echoplanar imaging (EPI) DWI mit einer TE (echo time) von 84 ms und einer TR (time to repeat) von 4000 ms. Es wurden 30 Schichten mit einer Schichtdicke von 4,0 mm und einem Schichtabstand von ebenfalls 4,0 mm aufgenommen. Der Bildausschnitt (engl. Field of view, FOV) betrug 240,0 x 240,0 mm, die Display-Matrix umfasste 128 x 128 Pixel. Die entlang der x-, y- und z-Achsen angelegten Diffusionsgradienten wurden mit 3 verschiedenen b-Werten von 0, 500 und 1000 s/mm² appliziert.

Bei der FLAIR-Sequenz lag die TE bei 103 ms und die TR bei 8000 ms, die TI (inversion time) lag bei 2370 ms. Die Schichtdicke betrug 5,0 mm, der Schichtabstand 1,5 mm, insgesamt wurden 20 Schichten aufgenommen. Der Bildausschnitt betrug 172,5 x 230,0 mm, die Display-Matrix hatte 384 x 512 Pixel. Für die SWI-Sequenz betragen die Parameter folgende Werte: TE 30 ms, TR 46 ms, Schichtdicke 2,0 mm, die einzelnen Schichten folgten ohne Abstand aufeinander, der Flip Angle lag bei 15°. FOV: 172,5 x 230,0 mm, Display-Matrix: 144 x 192 Pixel. Es wurden 57 Schichten aufgenommen. Bei der ToF-Angiographie wurden 72 Schichten mit nachstehenden Werten aufgenommen: TE 7 ms, TR 27 ms, Schichtdicke 0,9 mm, kein Abstand zwischen den einzelnen Schichten, FOV: 180,0 x 240,0 mm, Display-Matrix: 384 x 512 Pixel

Für die Durchführung der PWI wurden etwa 15 ml Kontrastmittel (Bayer Magnevist, Bayer HealthCare, Leverkusen, Germany) appliziert. Im Anschluss wurden die Bilder innerhalb von 90 Sekunden nach Verabreichung des Kontrastmittels mit folgenden Parametern aufgenommen: TE 22 ms, TR 1800 ms, Schichtdicke 4,0 mm, Schichtabstand 4,0 mm, FOV: 240,0 x 240,0 mm, Display-Matrix: 128 x 128 Pixel. Es wurden dabei für jeden Zeitpunkt 26 Schichten aufgezeichnet.

Die gesamte MRT-Untersuchung dauerte in der Regel etwa 15 – 20 Minuten, die Aufnahme der SWI-Sequenz nahm davon etwa 3 – 4 Minuten in Anspruch.

2.3 Ablauf der MRT-Auswertung

Von den akquirierten MRT-Aufnahmen wurden zunächst die DWI-, FLAIR- und PWI-Sequenzen mit der am UKE im Institut für Computational Neuroscience entwickelten Analyse-Software AnToNla PS (Analysis Tool for Neuro Imaging Data - Perfusion & Stroke) bearbeitet und quantitativ-volumetrisch ausgewertet (Forkert et al. 2014). Dies diente der Ermittlung des Schlaganfall-Volumens sowie der Suche nach einer Perfusionsverzögerung, um über das PWI-DWI-Mismatch minderperfundierte, potentiell noch zu rettendes Gewebe (tissue at risk) zu bestimmen. Außerdem wurde die FLAIR-Ratio als Surrogat des Alters des Schlaganfalls berechnet (siehe 2.4.2).

Nach Abschluss der quantitativen Auswertung mit AnToNla PS folgte das visuelle Rating der SWI-Sequenz. Im Anschluss wurden die Ergebnisse des SWI-Ratings mit den Befunden der anderen Sequenzen (DWI, PWI, FLAIR und ToF-Angiographie) verglichen.

2.4 Quantitativ-volumetrische Analyse mit AnToNla PS

Für eine detaillierte Beschreibung der technischen Grundlagen und der einzelnen Arbeitsschritte sei an dieser Stelle auf die Arbeit von Forkert et al. (2014) zur methodischen Einführung in AnToNla PS verwiesen.

2.4.1 DWI-Auswertung

Zu Beginn der Auswertung mit AnToNla PS stand die Analyse der DWI-Sequenz. Dazu wurde zunächst aus zwei DWI-Sets mit unterschiedlich starker Diffusionswichtung (b-Werte: 0 und 1000 s / mm²) eine Karte des apparent diffusion coefficient (ADC) errechnet. Auf dieser konnte die Diffusionsrestriktion semiautomatisch segmentiert und dadurch das stroke volume ermittelt werden. In einem Areal mit einem ADC-Wert unterhalb eines Thresholds von 550 x 10⁻⁶ mm²/s wurde zu diesem Zweck manuell ein Startpunkt für die Segmentierung (seed point) gesetzt. Ausgehend von diesem seed point segmentierte die Software umliegende Voxel in allen drei Dimensionen, deren ADC-Wert unterhalb dieses Grenzwertes lag. Abschließend wurde das so entstandene stroke volume of interest (VOI), definiert als eben jenes Areal mit akuter Diffusionsstörung, entlang einer manuell platzierten Spiegelebene, die dem

Interhemisphärenspalt entsprach, als mirrored stroke VOI auf die kontralaterale Hemisphäre übertragen.

2.4.2 FLAIR-Auswertung

Der nächste Schritt bestand in der Auswertung der FLAIR-Sequenz. Nachdem die FLAIR-Bilder auf die bereits bearbeiteten DWI-Daten registriert worden waren, wurde die FLAIR-Ratio als Surrogatmarker für das Alter des Schlaganfalls bestimmt.

Dazu wurde auf den FLAIR-Bildern der Quotient der mittleren Signalintensitäten in zwei VOIs gebildet, dem stroke VOI und dem mirrored stroke VOI in der kontralateralen Hemisphäre (Cheng et al. 2013). War die mittlere Signalintensität im stroke VOI höher und die Ischämie in der FLAIR also schon hyperintens demarkiert, sprach dies dafür, dass sich der Schlaganfall schon einige Stunden vor der Bildgebung ereignet hatte (Thomalla et al. 2011).

2.4.3 PWI-Auswertung

Die PWI-Auswertung erfolgte in Form einer deconvolution-based analysis, dem heutigen Goldstandard zur quantitativen Perfusionsanalyse (Forkert et al. 2014). Diese Analyse wird in Bezug auf die arterial input function (AIF) korrigiert, die wiederum abhängig ist vom Applikationsprotokoll des Kontrastmittels und der kardialen Leistungsfähigkeit des Patienten (Forkert et al. 2014). Am Beginn der PWI-Auswertung stand eine slice-time correction mittels b-spline interpolation, die dazu diente, Zeitunterschiede zwischen direkt benachbarten Schnittebenen zu korrigieren, die der Reihenfolge der Bildaufzeichnung der PWI-Daten geschuldet waren (Forkert et al. 2014). Anschließend folgten die automatische Bestimmung der AIF und die Deconvolution. Die Deconvolution generierte Perfusionskarten für die Parameter cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT) und time to maximum (Tmax). Für die nachfolgenden Auswertungen wurden ausschließlich die Tmax-Messwerte verwendet.

2.4.4 Bestimmung des PWI-DWI-Mismatches

Als letzter Schritt der quantitativ-volumetrischen Analyse folgte die Berechnung des PWI-DWI-Mismatches als Surrogat für die ischämische Penumbra (tissue at risk). Nach der Registrierung der Perfusionskarte auf den DWI-Datensatz folgte ausgehend von der bereits definierten Diffusionsrestriktion als seed point die automatische Segmentierung des Perfusionsdefizits. Diese Segmentierung erfolgte mit einem Tmax-Threshold von 6 Sekunden zur Definition des Perfusionsdefizits. Dieser Threshold von 6 Sekunden ist bei AnToNla PS standardmäßig eingestellt und stimmt überein mit den Empfehlungen von Zarow-Weber et al. (2010) aus ihrer PET-Vergleichstudie.

Abschließend wurde das tissue at risk berechnet, indem das Volumen der Diffusionsrestriktion (als Infarktkern) von dem Volumen des hypoperfundierten Gewebes subtrahiert wurde.

2.5 SWI-Rating

2.5.1 Allgemeines und Ablauf des Ratings

Die visuelle Auswertung der SWI-Sequenz erfolgte durch zwei Rater, die sowohl für die Befunde der übrigen MRT-Sequenzen als auch für klinische Informationen zu den Patienten verblindet waren. Beide Rater arbeiteten für die Auswertung an einem gemeinsamen Arbeitsplatz mit dem gleichen Bildschirm (TFT-LCD-Monitor, 17 Zoll, Auflösung: 1280 x 1024). Die Darstellung der SWI-Bilder geschah ebenfalls mit AnToNla PS auf den Schnittbildern der minimum intensity projection (mIP).

Es war den Ratern freigestellt, Kontrast und Fensterung eigenständig anzupassen, um eine optimale Sichtbarkeit der hypointensen Gefäßzeichnung in der SWI zu ermöglichen.

Das Rating der SWI-Sequenz umfasste folgende Arbeitsschritte: (1) Bewertung der Bildqualität der SWI-Sequenz („sehr gute Bildqualität“, „moderate Bildqualität“, „nicht auswertbar“). Berücksichtigt wurden hier in erster Linie Bewegungsartefakte, der Gewebekontrast und die allgemeine Bildauflösung.

(2) Suche und Beurteilung einer seitendifferenten hypointensen Gefäßzeichnung („keine Seitendifferenz“, „moderate Seitendifferenz“, „deutliche Seitendifferenz“). Zunächst fällten beide Rater dazu unabhängig voneinander ein Urteil und

bildeten dann im Anschluss einen Konsens. Vergleiche hierzu 2.5.2. (3) Suche nach intraarteriellen Thromben. Siehe hierzu 2.5.3. Im Anschluss folgte der Vergleich der SWI-Auswertung mit den Befunden der anderen MRT-Sequenzen.

2.5.2 Seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI

Nachdem beide Rater bezüglich der Ausprägung der Gefäßzeichnung ein Urteil gefällt hatten, wurde ein Konsens gebildet. Stimmt die Beurteilungen der Rater nicht überein, wurden die SWI-Bilder zu diesem Zweck erneut gemeinsam gesichtet und bewertet.

Um anschließend das räumliche Ausmaß der Gefäßzeichnung verlässlich einschätzen zu können, wurde diese erneut mit Hilfe des „Alberta Stroke Programme CT Score“ (ASPECTS) beurteilt (Barber et al. 2000). Dieses eigentlich für die Computertomographie entwickelte Scoring-System zielt darauf ab, ein standardisiertes Bewertungssystem zur Quantifizierung der Ausprägung ischämischer Veränderungen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (ACM) zu bieten. Dazu wird das Stromgebiet der ACM in 10 Regionen unterteilt, 7 auf Höhe von Thalamus und Basalganglien und 3 oberhalb der Basalganglien im oberen Bereich der Seitenventrikel. Für jede Region, in der sich ischämische Veränderungen finden, wird ein Punkt von einem Maximalwert von 10 abgezogen, sodass am Ende der Beurteilung ein Punktwert zwischen 0 und 10 resultiert. Das Ausmaß der ischämischen Veränderungen ist demnach umso größer, je niedriger der ASPECT-Score ausfällt.

War also beim SWI-Rating eine Seitendifferenz in der Gefäßzeichnung festgestellt worden, wurde für jede ASPECTS-Region, in der sich vermehrt hypointense Gefäße fanden, ein Punkt abgezogen und darüber der jeweilige ASPECT-Score ermittelt.

2.5.3 Suche nach intraarteriellen Thromben

Zusätzlich zur Einschätzung der hypointensen Gefäßzeichnung wurden die SWI-Sequenzen im Anschluss auf das Vorliegen intraarterieller Thromben geprüft. Das Vorliegen eines intraarteriellen Thrombus wurde dabei dadurch definiert, dass der Durchmesser der sich hypointens darstellenden Arterie am Verschlussort deutlich vergrößert war. Dies bezeichneten Santhosh et al. (2009)

als „blooming artefact“. Insbesondere bei proximalen Thromben im M1 Abschnitt der ACM war auch der Vergleich zum entsprechenden Gefäß in der kontralateralen Hemisphäre aufschlussreich (Santhosh et al. 2009). Die Suche nach Thromben erfolgte durch beide Rater gemeinsam.

2.5.4 Vergleich der SWI-Befunde mit den Befunden aus der DWI-, FLAIR-, PWI-Sequenz und der ToF-Angiographie

Zunächst wurde geprüft, ob die vermehrte Gefäßzeichnung in der SWI in der gleichen Hemisphäre lag wie Diffusionsrestriktion und Perfusionsdefizit. Anschließend wurde auch für die DWI- und PWI-Sequenz das Ausmaß der jeweiligen Läsionen mittels des ASPECT-Scores dokumentiert. Hierzu wurden für die DWI die Aufnahmen mit einem b-Wert von 1000 s/mm² und für die PWI die Tmax-Karte verwendet.

Die FLAIR-Sequenz wurde auf das Vorhandensein distaler, hyperintenser Gefäße (DHV) untersucht. Wenn sowohl hyperintense Gefäße in der FLAIR als auch eine seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI vorlagen, wurde geprüft, in welcher der beiden Sequenzen das Ausmaß der Gefäßzeichnung größer war. Abschließend wurde in der ToF-Angiographie nach Gefäßabbrüchen gesucht. Fanden sich sowohl ein Gefäßabbruch in der ToF-Angiographie als auch ein Thrombus in der SWI, so wurden diese auf Lagekongruenz überprüft.

2.5.5 Training

Bevor die eigentliche Auswertung der eingeschlossenen MRT-Bilder begann, übten beide Rater anhand von jeweils fünf zusätzlichen, unabhängigen MRT-Datensätzen das SWI-Ratingverfahren und den Vergleich mit den übrigen Sequenzen.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 22.0 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, NY, USA).

Es lag keine Normalverteilung der Daten vor, daher wurden für die deskriptive Statistik grundsätzlich Median und Interquartils-Abstand (IQR) angegeben. Nur für das stroke volume und das tissue at risk Volumen wurden zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben, um die deutlichen Abweichungen vom Median zu veranschaulichen.

Das Interrater-Agreement wurde berechnet in Form des prozentualen Anteiles der Fälle mit Übereinstimmung beider Rater an der Gesamtheit der ausgewerteten Fälle. Zusätzlich wurde der κ -Koeffizient nach Cohen als Maß für die interindividuelle Übereinstimmung ermittelt. Gruppenvergleiche zwischen Fällen mit oder ohne seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI wurden je nach Skalierung der Variable mit dem Mann-Whitney-U-Test oder mit dem Chi²-Test durchgeführt. Korrelationsanalysen erfolgten mittels Berechnung von Spearmans Rangkorrelationskoeffizient.

Die Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen erfolgten zum einen für die gesamte Stichprobe und zum anderen für die Subgruppe, von der Patienten mit extracraniallem ACI-Verschluss ausgeschlossen worden waren.

Die Analyse erfolgte explorativ, p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der Stichprobe

3.1.1 Umfang der Stichprobe:

Es wurden insgesamt 37 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Zwei dieser 37 Patienten schieden im Laufe der Auswertung aus der Stichprobe aus. In einem Fall war die Bildqualität der SWI-Sequenz ungenügend, weshalb eine Beurteilung nicht möglich war. Der zweite Datensatz musste ausgeschlossen werden, da es sich um die Verlaufsbildgebung eines bereits eingeschlossenen Patienten im Rahmen des gleichen klinischen Ereignisses handelte, sodass die Daten redundant waren. Somit verblieben 35 Patienten für die endgültige Analyse.

3.1.2 Beschreibung der Stichprobe:

Eine Übersicht über klinische Daten und Bildgebungsparameter der Stichprobe findet sich in Tabelle 1.

Von den 35 eingeschlossenen Patienten waren 12 weiblich (34,3%). Das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung betrug im Median 69 Jahre (IQR: 61 – 77 Jahre). Der NIHSS bei Aufnahme ins Krankenhaus lag im Median bei 10 (IQR: 6 – 20). Es lag in 9 Fällen (25,7%) ein Diabetes mellitus vor, ein arterieller Hypertonus in 28 Fällen (80,0%) und ein Vorhofflimmern in 14 Fällen (40,0%). Bei 11 Patienten (31,5%) wurde neurosonographisch eine Stenose der Arteria carotis interna ipsilateral zur Ischämie diagnostiziert (50 – 100% nach NASCET). Ätiologisch lag der Ischämie in 15 Fällen (42,9%) eine Makroangiopathie zugrunde, in 12 Fällen (34,3%) eine Kardioembolie und in 8 Fällen (22,9%) gab es eine andere Ursache, bzw. die Ursache konnte nicht ermittelt werden. Der Hämoglobin-Wert lag im Median bei 13,8 g / dl (IQR: 13,3 – 15,2 g / dl) und der Hämatokrit betrug im Median 40,7% des Blutvolumens (IQR: 38,4 – 43,2%).

3.1.3 MRT-Befunde

In der SWI wurde insgesamt in 14 Fällen (40,0%) ein Thrombus gesehen, davon in 9 Fällen (25,7%) im M1-Abschnitt der Arteria cerebri media (ACM) und in 5 Fällen (14,3%) im M2-Abschnitt der ACM. In der Time-of-Flight-Angiographie stellte sich in 20 Fällen (57,1%) ein Gefäßverschluss dar, davon befanden sich 8

Verschlüsse (22,9%) im extracraniellen Abschnitt der Arteria carotis interna und 12 (34,3%) intracraniell am Carotis-T oder in der ACM.

Es fanden sich bei 17 Patienten (48,6%) hyperintense Gefäße in der FLAIR ipsilateral zur Ischämie, die FLAIR-Ratio betrug im Median 1,10 (IQR: 1,01 – 1,14). Das stroke volume betrug im Median 1,56 ml (IQR: 0,22 – 13,65 ml), das Tissue-at-risk volume mit einem Tmax-Threshold von 6 Sekunden (TaR_{6s}) lag im Median bei 1,70 ml (IQR: 0,00 – 46,36 ml).

Tab. 1: Übersicht klinischer Daten und Bildgebungsparameter (n=35)

Klinische Daten		
Geschlecht = weiblich, n (%)	12	34,3%
Alter (Jahre), median (IQR)	69	61 - 77
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	10	6 – 20
Diabetes mellitus vorliegend, n (%)	9	25,7%
Arterieller Hypertonus vorliegend, n (%)	28	80,0%
Vorhofflimmern vorliegend, n (%)	14	40,0%
Ipsilaterale ACI-Stenose* vorliegend, n (%)	11	31,5%
Ätiologie		
– Makroangiopathie, n (%)	15	42,9%
– Kardioembolie, n (%)	12	34,3%
– Ursache unbekannt, n (%)	8	22,9%
Bildgebungsparameter		
SWI-ASPECT-Score, median (IQR)	6	4 – 9
DWI-ASPECT-Score, median (IQR)	7	4 – 9
PWI-ASPECT-Score, median (IQR)	4	2 – 8
Thrombus in der SWI sichtbar, n (%)	14	40,0%
Intracranieller Gefäßverschluss in der ToF, n (%)	12	34,3%
Ipsilaterale DHV** in der FLAIR, n (%)	17	48,6%
Stroke volume		
Median (IQR) (ml)	1,56	0,22 – 13,65
Mittelwert (SD) (ml)	15,47	± 34,16
Tissue-at-Risk		
Median (IQR) (ml)	1,70	0,00 – 46,36
Mittelwert (SD) (ml)	29,07	± 47,45
FLAIR-Ratio		
Median (IQR)	1,10	1,01 – 1,14
Mittelwert (SD)	1,09	± 0,12
*50 – 100% nach den NASCET-Kriterien		
** DHV = distal hyperintense vessels		

3.2 SWI-Rating

3.2.1 Konsensus-Rating

Nach Konsensbildung der beiden Rater wurde die Seitendifferenz der Gefäßzeichnung in der SWI („Hypointense vessel sign“) in 12 von 35 (34,3%) als ‚moderat‘ und in 15 von 35 Fällen (42,9%) als ‚deutlich‘ dokumentiert. Insgesamt wurde also in 27 von 35 Fällen (77,2%) eine Seitendifferenz in der Gefäßzeichnung gesehen und in 8 Fällen (22,9%) fand sich keine SWI-Seitendifferenz.

25 von diesen 27 (92,6%) waren richtig-positiv, d.h. die Seitendifferenz in der SWI befand sich in der gleichen Hemisphäre wie die DWI-Läsion. Der mediane ASPECT-Score für die SWI lag bei 6 (IQR: 4 – 9), für die DWI bei 7 (IQR: 4 – 9) und für die PWI bei 4 (IQR: 2 – 8).

Zur detaillierten Beschreibung der beiden Fälle mit falsch-positivem SWI-Befund sei auf Abschnitt 3.2.3 sowie die Abbildungen 3 und 4 verwiesen.

3.2.2 Interrater-Agreement

Bei der Beurteilung der seitendifferenten Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz stimmten die beiden Rater in 27 von 35 Fällen überein (77,1%). Das ergab einen κ -Koeffizient nach Cohen von 0,644, was auf eine gute interindividuelle Übereinstimmung schließen ließ.

3.2.3 Bildbeispiele

Nachfolgend finden sich vier Bildbeispiele für die SWI-Auswertung im direkten Vergleich zu DWI und PWI. Abbildung 1 zeigt einen Fall mit deutlicher Seitendifferenz der Gefäßzeichnung in der SWI, demgegenüber ist in Abbildung 2 ein Fall ohne seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI dargestellt. Ergänzend sind in den Abbildungen 3 und 4 die beiden Fälle mit falsch-positivem SWI-Befund aufgeführt: Bei dem ersten der beiden Fälle (siehe Abb. 3) fanden sich sowohl die Perfusionsverzögerung als auch die vermehrte SWI-Gefäßzeichnung kontralateral zur DWI-Läsion (Abb. 3a – c). Dazu passend lag kontralateral zum Infarkt ein extracranieller ACI-Verschluss vor (Abb. 3d). Die SWI-Sequenz zeigte ipsilateral zur Diffusionsrestriktion einen Thrombus im M1-Abschnitt der Arteria cerebri media (Abb. 3e), während sich in der ToF-

Angiographie an dieser Stelle die Perfusion zwar verschmälert aber durchgängig darstellte (Abb. 3f). Die Bildqualität der SWI wurde als sehr gut gewertet.

In Abbildung 4 findet sich der zweite falsch-positive Fall mit moderat verstärkter Gefäßzeichnung in der SWI kontralateral zur Ischämie bei unauffälligem kontralateralem Gefäßbefund. Die Bildqualität der SWI wurde hier als moderat eingestuft.

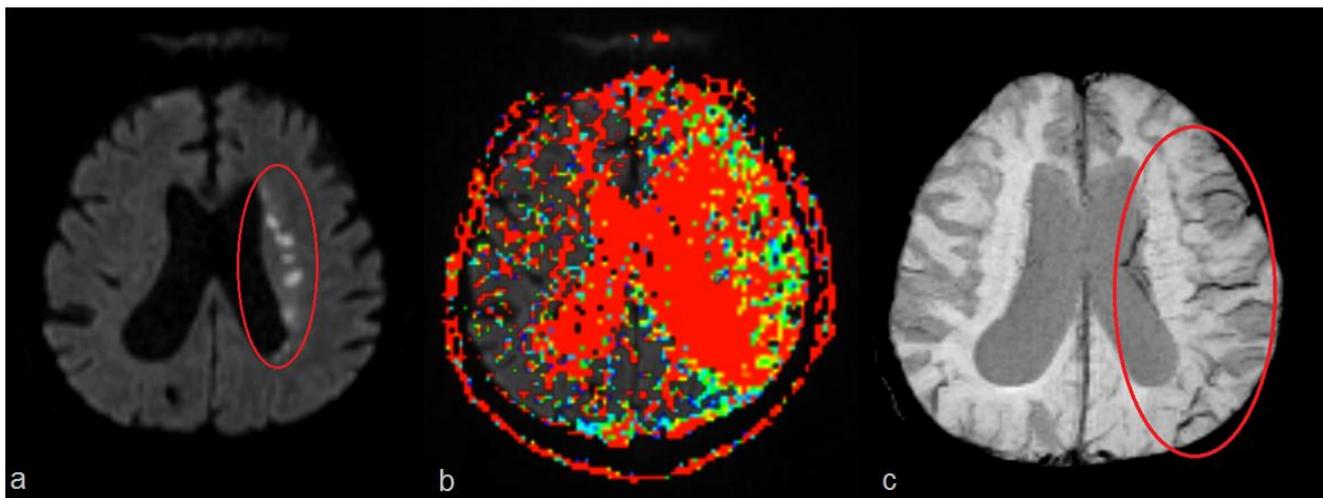


Abb. 1: Beispiel 1 – Deutliche Seitendifferenz der Gefäßzeichnung in der SWI
67-jähriger männlicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 12 Punkte
(a) DWI: ASPECTS: 5, (b) PWI: ASPECTS: 0, (c) SWI: ASPECTS: 3

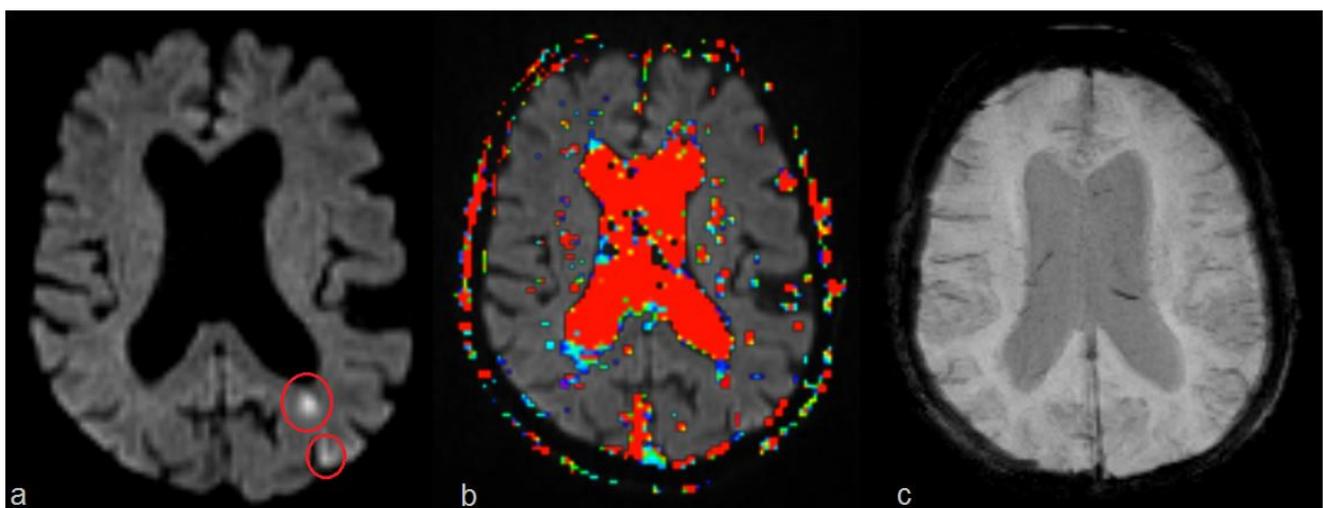


Abb. 2: Beispiel 2 – Keine Seitendifferenz der Gefäßzeichnung in der SWI
73-jähriger weiblicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 9 Punkte
(a) DWI: ASPECTS: 7, (b) PWI: ASPECTS: 10, (c) SWI: ASPECTS: 10

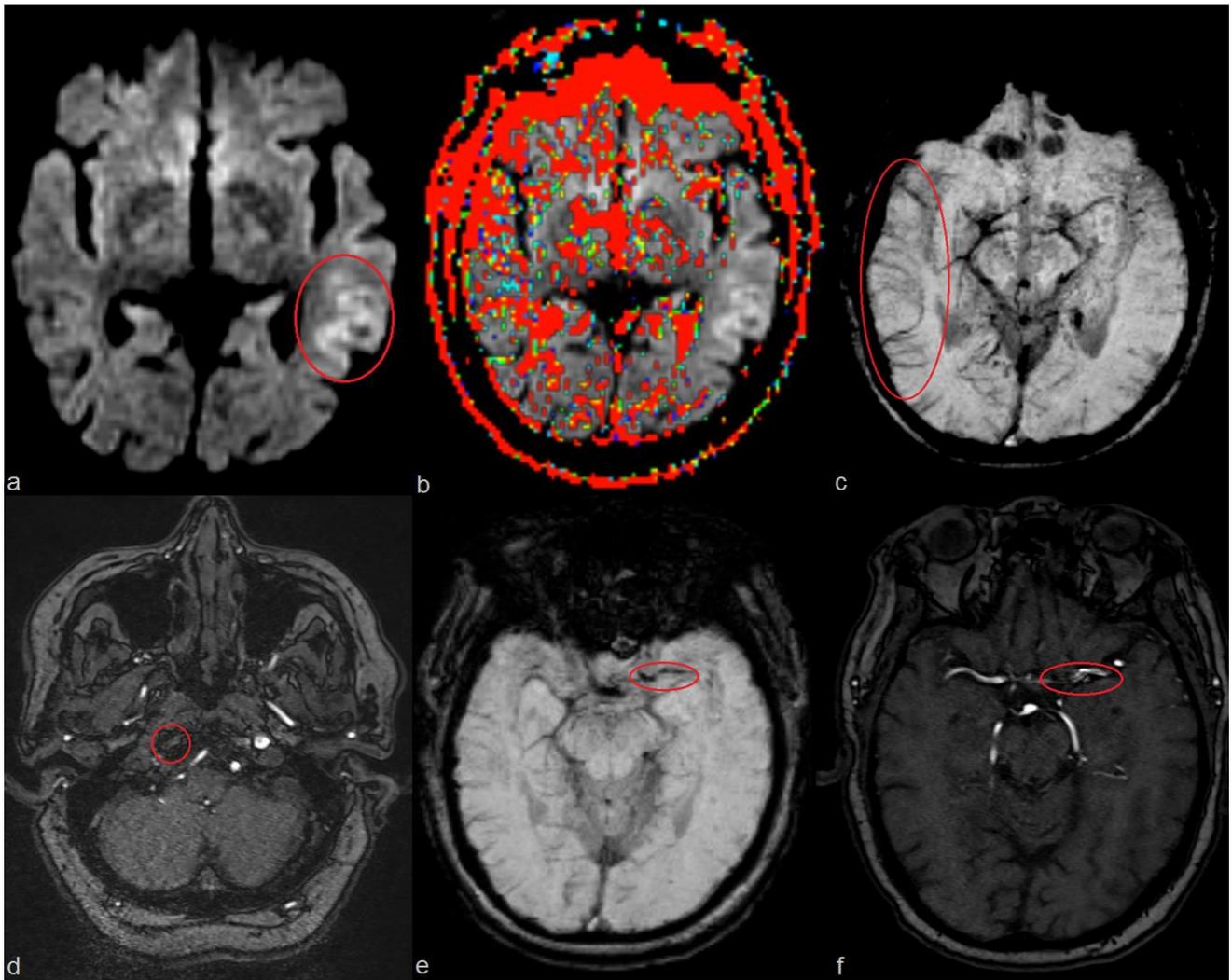


Abb. 3: Beispiel 3 – Falsch-positiver SWI-Gefäßbefund Nr. 1

73-jähriger männlicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 6 Punkte

(a) DWI: ASPECTS: 9, (b) PWI: ASPECTS kontralateral zur Ischämie: 2, (c) SWI: ASPECTS kontralateral zur Ischämie: 4 (d) ToF-Angiographie: kontralateraler ACI-Verschluss, (e) SWI: ipsilateraler Thrombus im M1-Abschnitt der ACM, (f) ToF-Angiographie: ipsilateral verschmälerte, aber durchgängige Perfusion im M1-Abschnitt der ACM

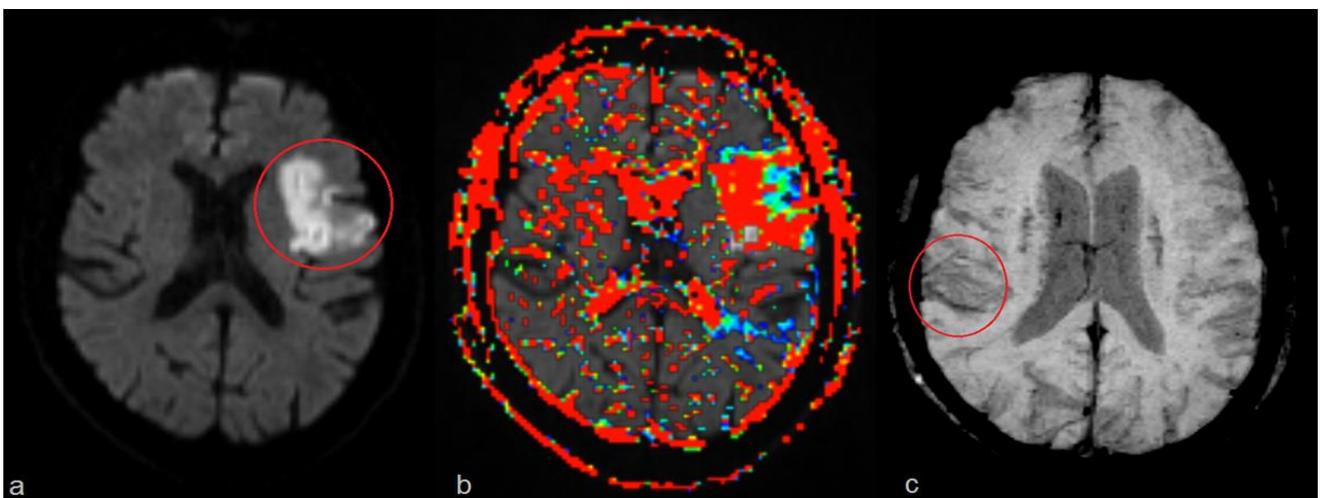


Abb. 4: Beispiel 4 – Falsch-positiver SWI-Gefäßbefund Nr. 2

64-jähriger männlicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 18 Punkte

(a) DWI: ASPECTS: 5, (b) PWI: ASPECTS: 4, (c) SWI: ASPECTS kontralateral zur Ischämie: 7

Die nachfolgende Beschreibung des Zusammenhangs von Gefäßverschluss und SWI-Gefäßzeichnung bezieht sich weiterhin auf die Grundgesamtheit von 35 Patienten, inklusive der zwei falsch-positiven Fälle, da auch bei diesen die Assoziation von Verschluss und Gefäßzeichnung geprüft werden sollte. Alle weiteren Ergebnisse (ab Abschnitt 3.4) schließen diese beiden Fälle aus und beziehen sich auf eine Gesamtheit von 33 Fällen, da für den Gruppenvergleich nur die tatsächlich positiven Fälle ausgewählt wurden.

3.3 Gefäßverschlüsse in SWI und ToF-Angiographie und prädiktive Werte der SWI-Gefäßzeichnung für den Nachweis eines Gefäßverschlusses

In der ToF-Angiographie zeigten sich in 20 von 35 (57,1%) Fällen Gefäßverschlüsse, davon 8 in der extracraniellen ACI und 12 intracraniell in der ACM. In 18 dieser 20 Fälle mit Gefäßverschluss (90%) befanden sich sowohl Gefäßverschluss als auch die SWI-Gefäßzeichnung ipsilateral zur DWI-Läsion. Von den 15 Fällen ohne Gefäßverschluss in der ToF-Angiographie zeigten 7 (46,7%) eine Seitendifferenz in der SWI ipsilateral zur DWI-Läsion. Der Chi²-Test ergab, dass sich bei Patienten mit Gefäßverschluss signifikant häufiger ipsilateral eine asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung zeigte als bei Patienten ohne Gefäßverschluss ($p=0,014$).

Die seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI zeigte eine Sensitivität von 90,0% für das Vorliegen eines Gefäßverschlusses in der Hemisphäre der Ischämie. Der positive prädiktive Wert betrug 72,0%, die Spezifität 53,3% und der negative prädiktive Wert 80,0%. Vergleiche diesbezüglich Tabelle 2.

Tab. 2: Vierfeldertafel – Asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung ipsilateral zur DWI Läsion über ToF-Gefäßverschluss ipsilateral zur DWI-Läsion (n=35)

	Asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung ipsilateral zur DWI-Läsion	Keine asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung ipsilateral zur DWI-Läsion	Randsumme
Gefäßverschluss ipsilateral zur DWI-Läsion	18	2	20
Kein Gefäßverschluss ipsilateral zur DWI-Läsion	7	8	15
Summe	25	10	35

Sensitivität: 90%, Spezifität: 53,3%, Positiver prädiktiver Wert: 72%, Negativer prädiktiver Wert: 80%
Chi²=6,033, $p=0,014$

In der SWI stellte sich in 14 von 35 Fällen (40%) ein Thrombus dar, alle Thromben waren im Stromgebiet der Arteria cerebri media lokalisiert. Es zeigte sich dabei in 13 dieser 14 Fälle (92,9%) eine seitendifferente Gefäßzeichnung. In dem einen Fall ohne seitendifferente Gefäßzeichnung befand sich der Thrombus im M2-Abschnitt der Arteria cerebri media und hatte kein Korrelat in der ToF-Angiographie.

Von den 13 Fällen mit Seitendifferenz in der SWI hatten 12 (93,3%) ein Korrelat in der ToF-Angiographie. Bei diesen 12 Fällen fand sich die vermehrte Gefäßzeichnung in der SWI ipsilateral zum Thrombus. Bei dem 13. Fall mit SWI-Seitendifferenz handelte es sich um den ersten falsch-positiven SWI-Befund (Vergleiche 3.2.1). Der Thrombus stellte sich hier ohne vollständiges Korrelat in der ToF-Angiographie ipsilateral zur DWI-Läsion dar (Siehe Abb. 3f). Kontralateral zur DWI-Läsion fand sich, wie oben beschrieben, die vermehrte Gefäßzeichnung in der SWI, die Perfusionsverzögerung in der PWI sowie ein extracranieller ACI-Verschluss in der ToF-Angiographie.

Abbildung 5 zeigt exemplarisch korrespondierende Befunde für SWI und ToF-Angiographie. Thrombus und Gefäßabbruch befinden sich deckungsgleich am Abgang der Arteria cerebri media aus der Arteria carotis interna.

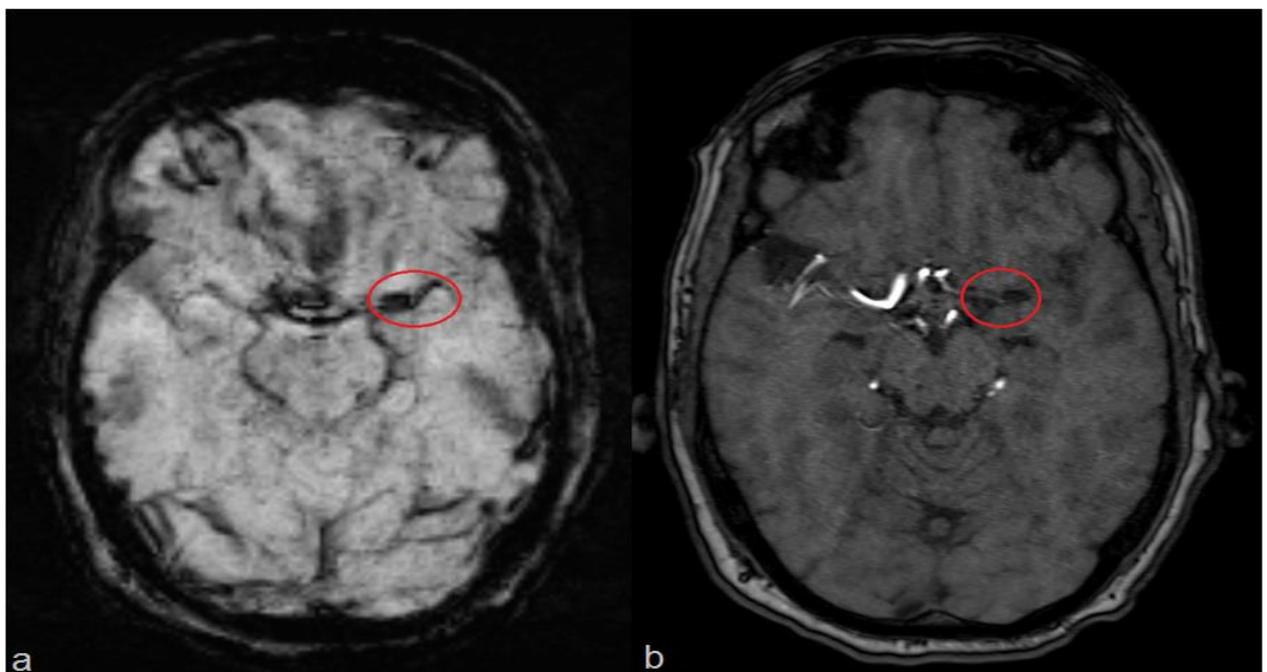


Abb. 5: Gegenüberstellung: Thrombus in der SWI gegen Gefäßverschluss in der ToF-Angiographie

52-jähriger männlicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 22 Punkte

(a) SWI: linksseitig Thrombus im M1-Abschnitt der ACM (b) ToF-Angiographie: linksseitig Gefäßverschluss im M1-Abschnitt der ACM

3.4 Gruppenvergleich klinischer Daten und Bildgebungsparameter

Für den Gruppenvergleich bezüglich der klinischen Daten und der Bildgebungsparameter wurden die Daten der gesamten Stichprobe (jetzt ohne falsch-positive Fälle, n=33) aufgeteilt, je nachdem ob in der SWI eine Seitendifferenz in der Gefäßzeichnung gesehen wurde oder nicht. Zu diesem Zweck wurden die Gruppen ‚moderate Seitendifferenz‘ und ‚deutliche Seitendifferenz‘ zur Gruppe ‚Seitendifferenz vorhanden‘ zusammengefasst und der Gruppe ‚keine Seitendifferenz‘ gegenübergestellt. Dieser Gruppenvergleich wurde ein weiteres Mal unter Ausschluss von sechs Patienten mit extracraniallem ACI-Verschluss durchgeführt (n=27).

Der Vergleich der verschiedenen Variablen für die gesamte Stichprobe und für die Fälle ohne ACI-Verschluss findet sich in Tabelle 3.

In der gesamten Stichprobe zeigten Patienten mit SWI-Seitendifferenz häufiger intracraniale Gefäßverschlüsse in der ToF-Angiographie als Patienten ohne Seitendifferenz (p=0,014). Gleiches galt für das Auftreten hyperintenser Gefäße in der FLAIR (p=0,019).

Bei den Patienten ohne extracranialen ACI-Verschluss ergaben sich für die gleichen Variablen signifikante Unterschiede. Darüberhinaus fanden sich in diesem Kollektiv bei Patienten mit seitendifferenzierter SWI-Gefäßzeichnung signifikant häufiger Thromben in der SWI als bei Patienten ohne seitendifferente SWI-Gefäßzeichnung (p=0,016).

In Bezug auf die klinischen Daten zeigten sich weder bei der gesamten Stichprobe noch bei den Fällen ohne ACI-Verschluss statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit oder ohne Seitendifferenz in der SWI.

Zur Beschreibung der sechs Fälle mit extracraniallem ACI-Verschluss sind in Tabelle 4 die klinischen Daten und Bildgebungsparameter dieser Patienten aufgelistet. Alle sechs Patienten hatten eine asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung. Keiner hatte ein Stroke volume, das größer als 2 ml war. Einer der sechs Patienten hatte ein tissue at risk Volumen, das größer als 2 ml war.

Tab. 3: Gruppenvergleich klinischer Daten und Bildgebungsparameter

Gesamt, ohne falsch-positive Fälle (n=33)				Ohne ACI-Verschlüsse (n=27)		
Klinische Daten	Seitendifferenz vorhanden (n=25)	Keine Seitendifferenz (n=8)	p-Wert	Seitendifferenz vorhanden (n=19)	Keine Seitendifferenz (n=8)	p-Wert
Geschlecht = weiblich, n (%)	8 (32,0)	4 (50,0%)	0,357	6 (31,6)	4 (50,0%)	0,365
Alter (Jahre), median (IQR)	69 (59 – 78)	73 (66 – 78)	0,420	68 (57 – 77)	72,5 (66 – 78)	0,238
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	12 (7 – 20)	8 (3 – 12)	0,127	18 (8 – 21)	8 (3 – 12)	0,106
Diabetes mellitus vorliegend, n (%)	6 (24,0)	3 (37,5%)	0,456	3 (15,8)	3 (37,5%)	0,215
Arterieller Hypertonus vorliegend, n (%)	19 (76,0)	7 (87,5%)	0,489	13 (68,4)	7 (87,5%)	0,302
Vorhofflimmern vorliegend, n (%)	9 (36,0)	4 (50,0%)	0,481	6 (31,6)	4 (50,0%)	0,365
Ipsilaterale ACI-Stenose* vorliegend, n (%)	8 (32,0)	1 (12,5%)	0,537	4 (21,1)	1 (12,5%)	0,677
Ätiologie						
– Makroangiopathie, n (%)	11 (44,0)	3 (37,5%)		6 (31,6)	3 (37,5%)	
– Kardioembolie, n (%)	8 (32,0)	4 (50,0%)	0,613	7 (36,8)	4 (50,0%)	0,580
– Ursache unbekannt, n (%)	6 (24,0)	1 (12,5%)		6 (31,6)	1 (12,5%)	
Bildgebungsparameter						
SWI-ASPECT-Score, median (IQR)	5 (3 – 7)	10 (10 – 10)	<0,001	5 (3 – 7)	10 (10 – 10)	<0,001
DWI-ASPECT-Score, median (IQR)	6 (3 – 9)	8 (6 – 9)	0,176	5 (2 – 8)	8 (6 – 9)	0,106
PWI-ASPECT-Score, median (IQR)	3 (1 – 7)	9 (6 – 10)	0,001	2 (0 – 8)	9 (6 – 10)	0,004
Thrombus in der SWI sichtbar, n (%)	12 (48,0)	1 (12,5%)	0,074	12 (63,2)	1 (12,5%)	0,016
Intracranieller Gefäßverschluss in der ToF, n (%)	12 (48,0)	0 (0,0%)	0,014	12 (63,2)	0 (0,0%)	0,003
Ipsilaterale DHV** in der FLAIR, n (%)	15 (60,0)	1 (12,5%)	0,019	12 (63,2)	1 (12,5%)	0,016
Stroke volume						
Median (IQR) (ml)	2,21 (0,18 – 16,64)	1,00 (0,13 – 11,16)	0,496	9,90 (0,25 – 20,70)	1,00 (0,13 – 11,16)	0,180
Mittelwert (SD) (ml)	19,42 ± 39,69	4,32 ± 5,85		25,38 ± 44,08	4,32 ± 5,85	
Tissue-at-Risk						
Median (IQR) (ml)	2,39 (0,00 – 77,01)	0,00 (0,00 – 1,70)	0,081	22,87 (0,00 – 87,64)	0,00 (0,00 – 1,70)	0,025
Mittelwert (SD) (ml)	38,92 ± 52,90	4,24 ± 10,76		42,89 ± 50,35	4,24 ± 10,76	
FLAIR-Ratio						
Median (IQR)	1,11 (1,00 – 1,15)	1,06 (0,98 – 1,12)	0,330	1,11 (1,00 – 1,17)	1,06 (0,98 – 1,12)	0,283
Mittelwert (SD)	1,09 ± 0,13	1,04 ± 0,09		1,10 ± 0,15	1,04 ± 0,09	

*50 – 100% nach den NASCET-Kriterien

** DHV = distal hyperintense vessels

Tab. 4: Übersicht klinischer Daten und Bildgebungsparameter der Fälle mit ACI-Verschluss (n=6)

Klinische Daten		
Geschlecht = weiblich, n (%)	2	33,3
Alter (Jahre), median (IQR)	73	68 – 81
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	11	5 – 16
Diabetes mellitus vorliegend, n (%)	3	50,0
Arterieller Hypertonus vorliegend, n (%)	6	100,0
Vorhofflimmern vorliegend, n (%)	3	50,0
Ipsilaterale ACI-Stenose* vorliegend, n (%)	5	83,4
Ätiologie		
– Makroangiopathie, n (%)	5	83,3
– Kardioembolie, n (%)	1	16,7
– Ursache unbekannt, n (%)	0	0
Bildgebungsparameter		
SWI-ASPECT-Score, median (IQR)	6	3 – 6
DWI-ASPECT-Score, median (IQR)	8	6 – 9
PWI-ASPECT-Score, median (IQR)	4	2 – 6
Thrombus in der SWI sichtbar, n (%)	0	0
Intracranieller Gefäßverschluss in der ToF, n (%)	0	0
Ipsilaterales DHV** in der FLAIR, n (%)	3	50,0
Stroke volume		
Median (IQR) (ml)	0,39	0,05 – 0,94
Mittelwert (SD) (ml)	0,53	± 0,59
Tissue-at-Risk		
Median (IQR) (ml)	0,00	0,00 – 40,37
Mittelwert (SD) (ml)	26,34	± 63,70
FLAIR-Ratio		
Median (IQR)	1,06	1,01 – 1,13
Mittelwert (SD)	1,07	± 0,08

*50 – 100% nach den NASCET-Kriterien

** DHV = distal hyperintense vessels

3.5 Gruppenunterschiede und Korrelationen der ASPECT-Scores von DWI, PWI und SWI

Für die gesamte Stichprobe betrug der mediane ASPECT-Score der SWI in der Gruppe mit seitendifferenz Gefäßzeichnung bei 5 (IQR: 3 – 7), für die DWI bei 6 (IQR: 3 – 9) und für die PWI bei 3 (IQR: 1 – 7), während die medianen Werte in der Gruppe ohne SWI-Seitendifferenz bei 8 (IQR: 6 – 9) für die DWI und bei 9 (IQR: 6 – 10) für die PWI lagen. Der ASPECT-Score der SWI belief sich in dieser Gruppe definitionsgemäß auf 10. Vergleiche Tabelle 3 und Abbildung 6.

Für die PWI ergab sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$), hingegen zeigte der DWI-ASPECT-Score im Gruppenvergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Rangkorrelation nach Spearman zeigte für den ASPECT-Score der PWI einen signifikanten, mittelstarken Zusammenhang sowohl mit dem ASPECT-Score der SWI ($r_s=0,676$; $p<0,001$) als auch mit dem ASPECT-Score der DWI ($r_s=0,727$; $p<0,001$). Zwischen den ASPECT-Scores für DWI und SWI gab es hingegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

In der Patientengruppe ohne ACI-Verschluss fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den PWI-ASPECT-Score zwischen Patienten mit und Patienten ohne seitendifferenz Gefäßzeichnung in der SWI ($p=0,004$). Auch die Rangkorrelation nach Spearman wies hier für den ASPECT-Score der PWI einen signifikanten, mittelstarken Zusammenhang sowohl mit dem ASPECT-Score der SWI ($r_s=0,658$; $p<0,001$) als auch einen starken Zusammenhang mit dem ASPECT-Score der DWI ($r_s=0,812$; $p<0,001$) auf. In dieser Gruppe zeigte sich außerdem auch eine statistisch signifikante, moderate Korrelation zwischen den SWI- und DWI-ASPECT-Scores ($r_s=0,412$; $p=0,033$).

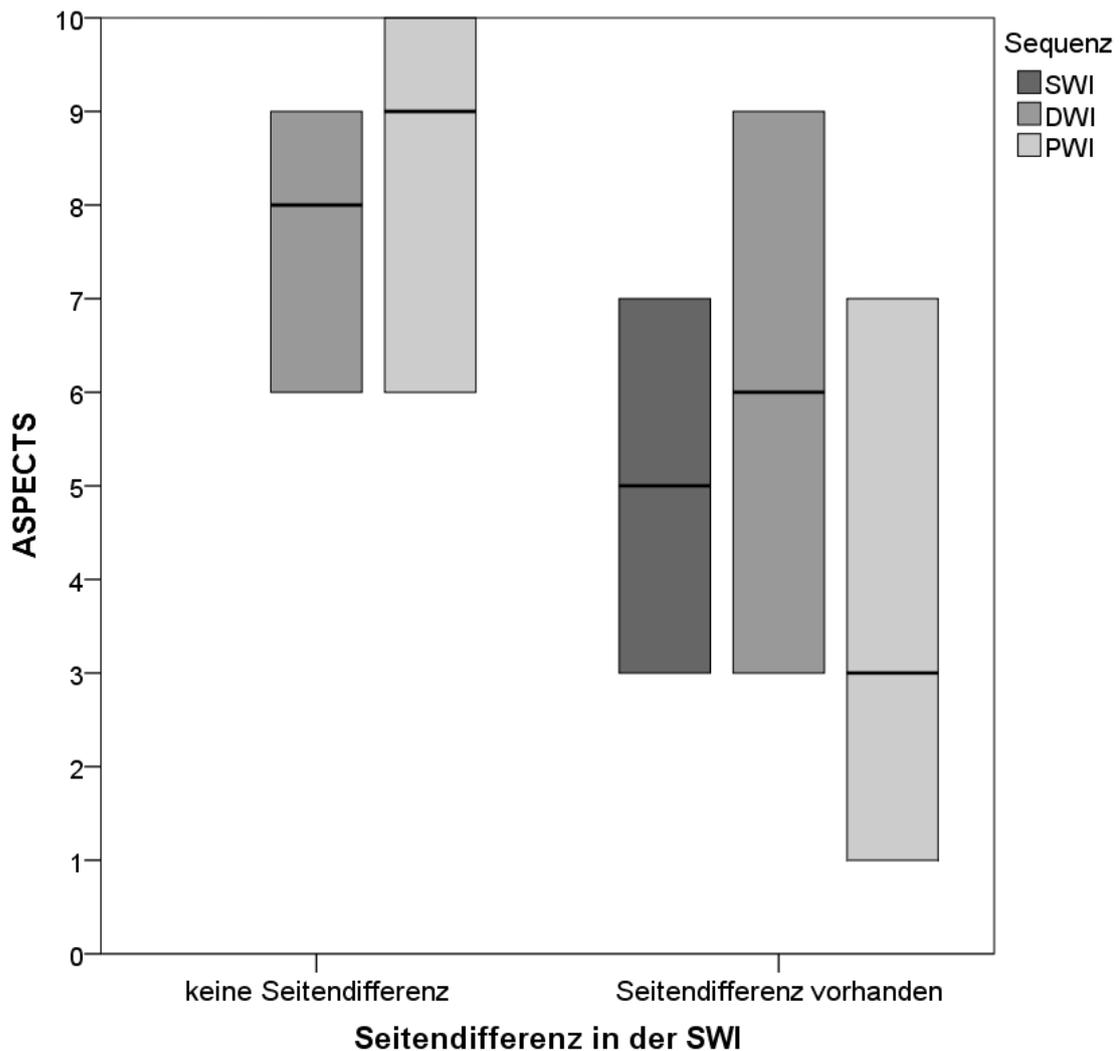


Abb. 6: Gruppenvergleich der ASPECT-Scores für SWI, DWI und PWI bei Patienten mit und Patienten ohne seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI für die gesamte Stichprobe (n=33). Dargestellt sind Median (schwarzer Strich) und Interquartilsabstand (Balkenhöhe). Für die SWI entfiel die Darstellung in der Gruppe ‚keine Seitendifferenz‘, da der ASPECT-Score dort definitionsgemäß auf 10 festgelegt war.

3.6 Gruppenunterschiede und Korrelationen von stroke volume und tissue at risk Volumen

Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, war die Spannweite der Volumina in der gesamten Stichprobe sowohl für das stroke volume als auch das TaR_{6s} Volumen in der Gruppe mit seitendifferenz Gefäßzeichnung in der SWI größer: In der Gruppe mit SWI-Seitendifferenz betrug das stroke volume im Median 2,21 ml (IQR: 0,18 – 16,64 ml) und das TaR_{6s} 2,39 ml (IQR: 0,00 – 77,01 ml), während in der Gruppe ohne SWI-Seitendifferenz das stroke volume im Median bei 1,00 ml (IQR: 0,13 – 11,16 ml) lag und das TaR_{6s} Volumen bei 0,00 ml (IQR: 0,00 – 1,70 ml).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bezogen auf die gesamte Stichprobe weder für das stroke volume noch für das TaR_{6s} Volumen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Stroke volume: $p=0,496$; TaR_{6s} Volumen: $p=0,081$).

Bei den 27 Patienten ohne ACI-Verschluss betrug das stroke volume in der Gruppe mit SWI-Seitendifferenz im Median 9,90 ml (IQR: 0,25 – 20,70 ml) und das TaR_{6s} Volumen 22,87 ml (IQR: 0,00 – 87,64 ml), in der Gruppe ohne SWI-Seitendifferenz lag das mediane Stroke volume bei 1,00 ml (IQR: 0,13 – 11,16 ml) und das TaR_{6s} Volumen bei 0,00 ml (IQR: 0,00 – 1,70 ml).

In diesem Kollektiv zeigte der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied für das tissue at risk Volumen zwischen Patienten mit und Patienten ohne seitendifferenz Gefäßzeichnung ($p=0,025$).

Weiterhin zeigte sich in der gesamten Stichprobe eine moderate, aber statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen dem ASPECT-Score der SWI und dem TaR_{6s} Volumen ($r_s = -0,426$; $p=0,014$). Zwischen dem ASPECT-Score der SWI und dem stroke volume gab es hingegen keine statistisch signifikante Korrelation.

Auch in der Subgruppe von Patienten ohne ACI-Verschluss ließ sich eine statistisch signifikante, moderate, negative Korrelation zwischen dem SWI-ASPECT-Score und dem TaR_{6s} Volumen ($r_s = -0,497$; $p=0,008$) nachweisen. Außerdem zeigte sich hier auch zwischen SWI-ASPECTS und stroke volume eine signifikante, negative Korrelation ($r_s = -0,418$; $p=0,030$).

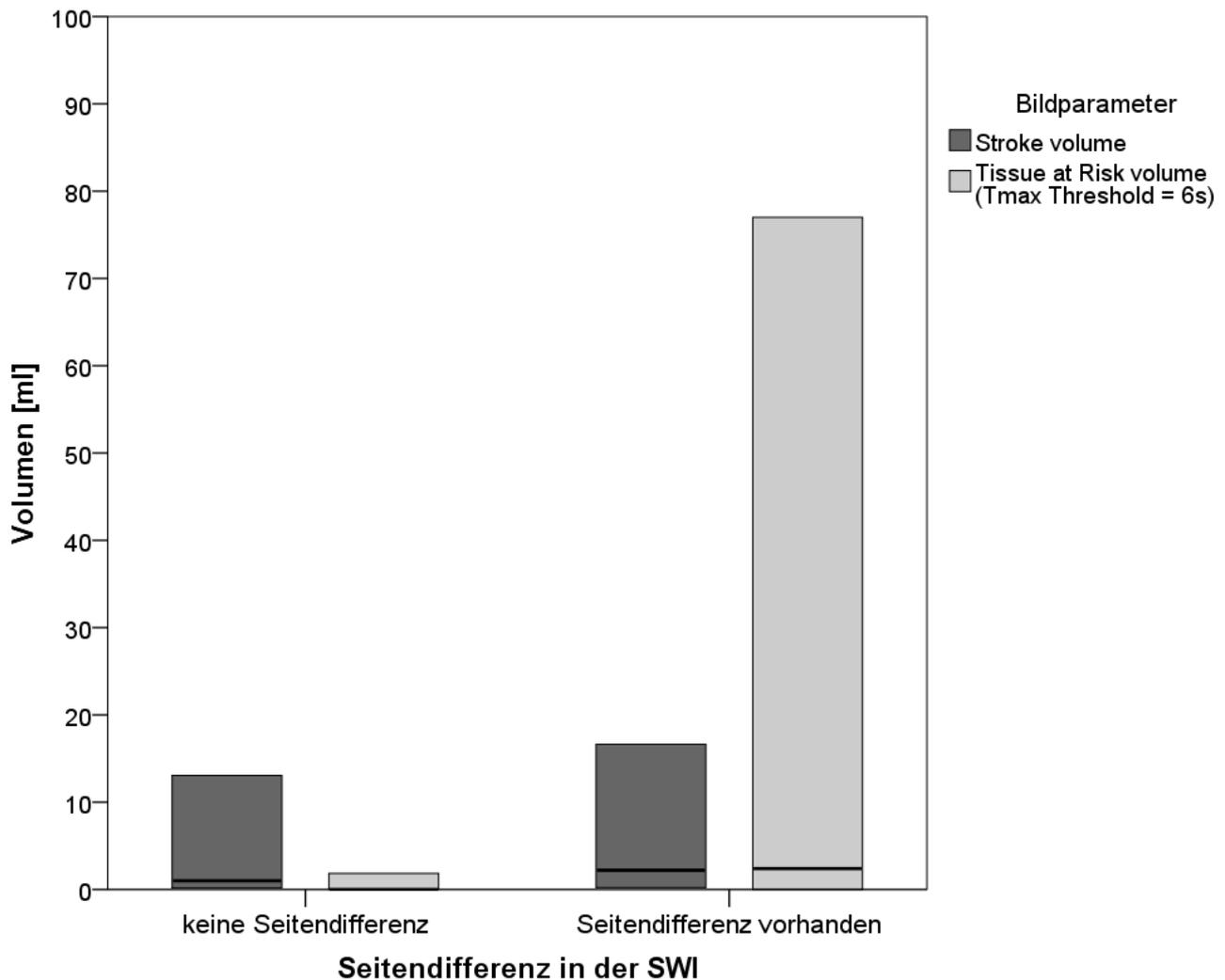


Abb. 7: Gruppenvergleich von Stroke volume und Tissue-at-Risk volume bei Patienten mit und ohne seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI für die gesamte Stichprobe (n=33). Dargestellt sind Median (schwarzer Strich) und Interquartilsabstand (Balkenhöhe).

3.7 Hyperintense Gefäßdarstellung in der FLAIR

Hyperintense Gefäße fanden sich in der FLAIR in 16 von 33 Fällen (48,5%). In 15 dieser 16 Fälle (93,8%) lag begleitend in der SWI eine Seitendifferenz der Gefäßzeichnung vor. In 7 von 33 Fällen (21,2%) zeigten sich weder eine SWI-Seitendifferenz noch hyperintense Gefäße in der FLAIR. Es gab von 33 Fällen insgesamt 10 (30,3%), in denen die SWI eine Seitendifferenz aufwies, aber sich in der FLAIR keine hyperintensiven Gefäße darstellten.

Demgegenüber gab es, wie oben erwähnt, von 33 Fällen einen (3,0%), bei dem sich in der FLAIR hyperintense Gefäße zeigten, aber in der SWI keine

Seitendifferenz vorlag. Dies war der einzige Fall, in dem der FLAIR-Befund ein größeres Ausmaß hatte als der SWI-Befund. In allen Fällen, in denen sowohl eine seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI als auch hyperintense Gefäße in der FLAIR sichtbar waren, war der SWI-Befund größer. In Abbildung 8 ist hierzu exemplarisch der Vergleich von hyperintensiven Gefäßen in der FLAIR mit der seitendifferenten Gefäßzeichnung in der SWI dargestellt.

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI in Bezug auf das Auftreten von hyperintensiven Gefäßen in der FLAIR. Bei den Patienten mit SWI-Seitendifferenz zeigten 15 von 25 (60,0%) ein FLAIR hyperintense vessel sign, bei den Patienten ohne SWI Seitendifferenz war es nur einer von 8 (12,5%) ($p=0,019$).

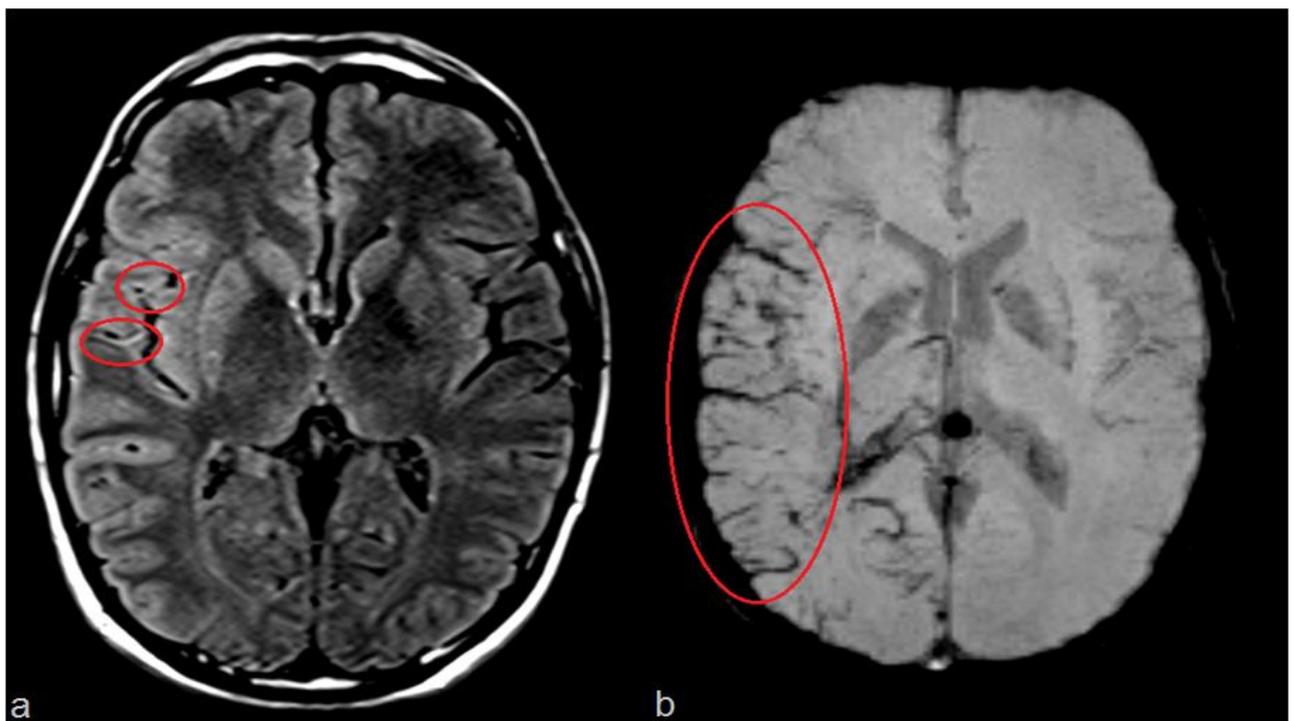


Abb. 8: Vergleich hyperintensiver Gefäße in der FLAIR mit seitendifferenzter Gefäßzeichnung in der SWI

49-jähriger männlicher Patient, NIHSS bei Aufnahme: 21 Punkte

(a) FLAIR: hyperintense Gefäße im Mediaterritorium, (b) SWI: vermehrte Gefäßzeichnung im Mediaterritorium, ipsilateral zum FLAIR-Befund

4 Diskussion

Für die vorliegende Dissertation zum Thema der Charakterisierung der Gefäßveränderungen bei zerebraler Ischämie mittels Susceptibility Weighted Imaging wurden die MRT-Aufnahmen und klinischen Daten von 35 Patienten retrospektiv ausgewertet. Es fanden sich folgende Hauptergebnisse:

Erstens stellte sich heraus, dass sich in der SWI-Sequenz im Großteil der Fälle mit zerebraler Ischämie (25 von 33, 75,8%) eine seitendifferente Gefäßzeichnung nachweisen ließ.

Zweitens wies die SWI eine höhere Detektionsrate für Thromben in größeren intracraniellen Arterien auf als die ToF-Angiographie.

Drittens ergab sich eine deutliche Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses und einer vermehrten Gefäßzeichnung in der gleichen Hemisphäre. Bei Patienten mit Gefäßverschluss in der ToF-Angiographie fand sich ipsilateral signifikant häufiger eine vermehrte SWI-Gefäßzeichnung als bei Patienten ohne Gefäßverschluss.

Viertens fand sich eine signifikante Korrelation der Ausprägung der SWI-Gefäßzeichnung sowohl mit der Ausprägung des Perfusionsdefizits (beide eingeschätzt mit Hilfe des ASPECT-Scores) als auch mit dem Tissue-at-risk-Volumen.

Fünftens zeigte sich in einer Subgruppe, von der Patienten mit extracraniellem ACI-Verschluss ausgeschlossen worden waren, ein signifikant größeres tissue-at-risk Volumen bei Patienten mit asymmetrischer SWI-Gefäßzeichnung als bei Patienten mit seitengleichem SWI-Befund.

4.1 Thrombolyse-Therapie: Beurteilung des noch rettbaren Gewebes

4.1.1 Das PWI-DWI-Mismatch

Die intravenöse Thrombolyse mit recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) ist derzeit die einzige gesichert effektive Behandlungsmethode der zerebralen Ischämie (Hacke 2010, Kim et al. 2014, Jensen-Kondering und Böhm 2013), sie ist jedoch aufgrund des Blutungsrisikos in Deutschland nur im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn zugelassen (Diener und Weimar 2012).

Bereits in den 1990er Jahren kamen Bestrebungen auf, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung auf Grundlage des klinischen Befundes und der zerebralen Bildgebung für jeden Patienten zu entwickeln (Schlaug et al. 1999, Neumann-Haefelin et al. 1999).

Mit dem Konzept des PWI-DWI-Mismatches (PDM) hat sich in den letzten Jahren eine Methode etabliert, die im klinischen Alltag den Standard zur Einschätzung der Penumbra mittels MRT bildet. Damit soll es in Zukunft auch möglich werden, Patienten jenseits des 4,5-Stunden Zeitfensters für die Thrombolyse einzuschließen, wenn sich in der Bildgebung noch tissue-at-risk-of-infarction findet.

Es gibt zu diesem Thema schon einige vielversprechende Ergebnisse. So zeigte beispielsweise die DEFUSE-Studie, dass die Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn bei Patienten mit PDM mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert war (Albers et al. 2006). Die EPITHET-Studie zeigte im erweiterten 6-Stunden Zeitfenster bei Patienten mit PDM eine höhere Reperfusionrate durch rtPA als durch das Placebo-Präparat, die Reperfusion war wiederum mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert (Davis et al. 2008). Allerdings fehlte beiden Studien aufgrund zu kleiner Stichproben die statistische Power, um den klinischen Erfolg der Mismatch-Hypothese zu belegen (Donnan et al. 2009). Zurzeit ist mit EXTEND jedoch eine groß angelegte multizentrische Phase III-Studie in Arbeit, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster auf Basis des PDM-Konzeptes prüfen soll (Ma et al. 2012).

Ein viel grundlegenderes Problem der PDM-Theorie ist aber, dass bisher für viele Aspekte des Konzepts etablierte Standards fehlen. So gibt es weder für den zur Berechnung verwendeten Perfusionsparameter noch für den dazugehörigen

Threshold einheitliche Regelungen (Kim et al. 2014, Chen und Ni 2012). Auch hat sich nach wie vor noch keine universelle Definition des PWI-DWI-Mismatches durchgesetzt (Kane et al. 2007). Dies sind mögliche Erklärungen, weshalb das PWI-DWI-Mismatch nicht in der Lage ist, die Penumbra optimal einzuschätzen (Kidwell et al. 2003, Sobesky et al. 2005). Eine weitere Einschränkung stellt die Verwendung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel dar, das bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz kontraindiziert ist (Merino und Warach 2010).

Aufgrund dieser Limitierungen des derzeitigen PDM-Konzeptes schlagen einige Autoren die Untersuchung anderer MRT-Sequenzen und alternativer Mismatch-Konzepte als Ergänzung zur Evaluation der Penumbra vor, um darüber eine verbesserte Entscheidungsgrundlage für oder gegen die Thrombolyse zu haben (Kim et al. 2014, Chen und Ni 2012).

4.1.2 Asymmetrische, hypointense Gefäßzeichnung in der SWI

Im Rahmen dieser Suche nach alternativen Methoden zur Einschätzung der Penumbra ist im Verlauf der letzten Jahre auch die asymmetrische hypointense Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz zunehmend in den Fokus der Forschung geraten. Die derzeit gängige Hypothese zu der hypointensen Gefäßzeichnung führt diese auf einen erhöhten Gehalt an desoxygeniertem Hämoglobin in den Gefäßen zurück (BOLD-Effekt), der wiederum auf einer vermehrten Sauerstoffextraktion durch das Gewebe (OEF) aufgrund verminderter Blutversorgung basiert (Hermier et al. 2004, Mittal et al. 2009, Gasparotti et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit fand sich bei einem Großteil der untersuchten Patienten (75,8%) eine seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI. Dies steht in guter Übereinstimmung mit einem Review von Jensen-Kondering und Böhm (2013), das in Bezug auf alle Patienten der eingeschlossenen Studien zum Thema SWI-Gefäßzeichnung eine kumulative Häufigkeit von 81% nachwies. Auch die Verwendung des ASPECT-Scores zur Beurteilung der Ausdehnung von DWI-, PWI- und SWI-Läsionen findet sich bereits in früheren Arbeiten zu dem Thema (Kao et al. 2012, Polan et al. 2014).

In unserer Studie zeigte sich für die gesamte Stichprobe ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der asymmetrischen SWI-Gefäßzeichnung und dem

Befund der PWI-Sequenz sowie dem tissue at risk Volumen: Bei Patienten mit seitendifferenzierter Gefäßzeichnung in der SWI war der PWI-ASPECT-Score signifikant kleiner als bei Patienten ohne seitendifferente Gefäßzeichnung. Außerdem fand sich eine moderate negative Korrelation zwischen dem SWI-ASPECT-Score und dem TaR_{6s}-Volumen sowie eine mittelstarke Korrelation zwischen dem SWI- und dem PWI-ASPECT-Score. Ähnliche Zusammenhänge ergaben auch die Studien von Kao et al. (2012) und Park et al. (2014). Chen et al. (2015) fanden in ihrer Arbeit eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der SWI-Gefäßzeichnung und späterem Infarktwachstum bei Patienten, die keine rekanalisierende Therapie erhielten. Weiterhin zeigte sich in der Studie von Baik et al. (2012), dass bei allen von ihnen untersuchten Patienten, die in der initialen MRT-Bildgebung eine seitendifferente Gefäßzeichnung aufwiesen, diese nach erfolgreicher Rekanalisation verschwunden war, was ebenfalls eine Assoziation von Perfusionsstörung und SWI-Gefäßzeichnung vermuten lässt. Einige Autoren entwickelten die Idee eines SWI-DWI-Mismatches zur Beurteilung der Penumbra (Kao et al. 2012, Lou et al. 2014, Polan et al. 2014).

So fanden beispielsweise Lou et al. (2014) in ihrer Arbeit, dass Patienten mit einem SWI-DWI-Mismatch häufiger ein besseres klinisches Outcome nach Thrombolyse hatten als Patienten ohne Mismatch. Es erscheint folglich plausibel, dass die seitendifferente Gefäßzeichnung in der SWI im Zusammenhang mit der Perfusionsstörung steht und eine Einschätzung der Penumbra ermöglicht.

Allerdings hat das Konzept, die Penumbra über die SWI-Gefäßzeichnung einzuschätzen, auch einige wesentliche Einschränkungen:

Eine Herausforderung in der SWI-Auswertung stellt die Beurteilung des Ausmaßes der Gefäßzeichnung dar. Wie in unserer Arbeit wurde dafür auch in vielen anderen Studien der ASPECT-Score verwendet. Schröder et al. (2014) zeigten jedoch, dass für DWI-Läsionen die Korrelation zwischen ASPECT-Score und tatsächlichem Läsionsvolumen auch davon abhängig ist, welches ASPECTS-Territorium betroffen ist. Dies führten sie darauf zurück, dass die ASPECTS-Regionen nicht anatomisch gleichmäßig auf das Media-Stromgebiet verteilt sind, sondern sich in ihrer Größe deutlich unterscheiden. Dieses Problem des Scoring-Systems lässt sich durchaus auf die SWI-Auswertung übertragen und stellt die Validität des ASPECT-Scores zur Evaluation des Ausmaßes der Gefäßzeichnung in Frage. Die Entwicklung eines automatisierten quantitativen

Verfahrens könnte daher eine wichtige Ergänzung zur SWI-Auswertung darstellen. Es gibt dazu bereits erste Ansätze, so haben beispielsweise Lou et al. (2014) einen „Asymmetrie-Index“ verwendet, wofür hypointense Venen auf den SWI-Bildern mittels eines Signalintensitäts-Thresholds segmentiert wurden.

Ein anderes grundlegendes Problem ist, dass die SWI-Gefäßzeichnung zwar allgemein als Zeichen einer erhöhten oxygen extraction fraction betrachtet wird, aber keine Quantifizierung dieser OEF-Veränderung mittels SWI möglich ist. Die hypointense Gefäßzeichnung sei laut Jensen-Kondering und Böhm (2013) daher nur ein indirekter Indikator der OEF. Dazu passen auch die Ergebnisse von Kesavadas et al. (2010), die eine asymmetrische Gefäßzeichnung in der SWI bei Patienten mit extracraniallem ACI-Verschluss, aber ohne zerebrale Ischämie, nachwiesen. Demnach scheint sich die Änderung der Gefäßzeichnung in der SWI bereits vor Erreichen der kritischen Ischämieschwelle einzustellen.

4.1.3 Einfluss eines extracraniellen ACI-Verschlusses auf die asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung

Die Ergebnisse unserer Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Patienten mit extracraniallem ACI-Verschluss fügen sich gut in dieses Bild. Während alle sechs Patienten mit ACI-Verschluss eine seitendifferente SWI-Gefäßzeichnung zeigten, hatten sie alle sehr kleine Infarkt volumina und nur einer hatte ein tissue at risk Volumen über 2 ml. Auffällig ist bei diesen sechs Patienten die Diskrepanz zwischen dem kleinen medianen tissue-at-risk Volumen und dem niedrigen medianen PWI-ASPECT-Score (Vergleiche Tabelle 4). Dieser impliziert ausgeprägte Perfusionsstörungen und in Anbetracht der geringen Infarkt volumina ein großes Perfusions-Diffusions-Mismatch. Diese fehlende Übereinstimmung der ASPECT-Scores mit den mittels AnToNIa PS berechneten Volumina könnte ebenfalls auf die eingeschränkte Verlässlichkeit des ASPECT-Scores zur Quantifizierung ischämischer Befunde hindeuten. Allerdings ist die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahl diesbezüglich gering. Dennoch scheint der Zusammenhang zwischen SWI-Gefäßzeichnung und Perfusions-Diffusions-Mismatch bei Patienten mit extracraniallem ACI-Verschluss unter Berücksichtigung der kleinen tissue at risk Volumina schwach.

Von den 27 Patienten ohne extracraniellen ACI-Verschluss hatten diejenigen mit asymmetrischer SWI-Gefäßzeichnung ein signifikant größeres tissue at risk

Volumen als jene mit seitengleichem SWI-Befund, was bezogen auf die gesamte Stichprobe nicht der Fall war. Auch die negative Korrelation zwischen SWI-ASPECTS und tissue at risk Volumen war in dieser Gruppe etwas stärker ausgeprägt als in der gesamten Stichprobe. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Vermutung ableiten, dass ein extracranieller ACI-Verschluss im Rahmen einer zerebralen Ischämie die SWI-Gefäßzeichnung stark beeinflusst und deren Übereinstimmung mit der Perfusionsstörung verringert. Die asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung scheint im Rahmen eines extracraniellen ACI-Verschluss auch dann bereits aufzutreten, wenn noch keine relevante Perfusionsverzögerung vorliegt.

Zu diesem Thema passt auch die Feststellung von Sun et al. (2014), dass bei der Beurteilung der SWI-Gefäßzeichnung auch der Gefäßstatus des Patienten berücksichtigt werden müsse, da ausgeprägte kontralaterale Stenosen den Seitenunterschied in der Gefäßzeichnung schmälern könnten. Diese These wird in der vorliegenden Arbeit auch durch den ersten falsch-positiven Fall unterstützt, bei dem der kontralateral zur DWI-Läsion gelegene ACI-Verschluss sogar eine vermehrte Gefäßzeichnung in dieser Hemisphäre verursachte (Vergleiche Abschnitt 3.2.3 und Abbildung 3). Der zweite falsch-positive Fall in unserer Studie war hingegen keiner eingeschränkten kontralateralen Hämodynamik geschuldet. Im Vergleich mit den anderen MRT-Sequenzen lässt sich erkennen, dass hier ein tiefer Sulcus als deutlich gezeichnete Vene interpretiert worden ist (Vergleiche Abbildung 4). Dieser falsche Befund ist unserem Auswertungsprotokoll zuzuschreiben, das die Beurteilung der SWI-Sequenz in Unkenntnis der übrigen MRT-Sequenzen vorsah.

4.2 Thrombolyse-Therapie: Darstellung von Gefäßverschlüssen und Thromben und deren Bezug zur SWI-Gefäßzeichnung

Die SWI ist aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten im Bereich der Schädelbasis nur eingeschränkt in der Lage, Thromben in der Arteria carotis interna nachzuweisen (Hermier et al. 2004). Dafür ist ihre Sensitivität für distale Gefäßverschlüsse höher als die der ToF-Angiographie (Radbruch et al. 2013). Dies bestätigte sich auch in unserer Arbeit: Alle in der SWI gefundenen Thromben befanden sich im Stromgebiet der Arteria cerebri media. Während sich in der ToF-Angiographie mit den ACI-Verschlüssen zwar insgesamt mehr

Gefäßverschlüsse darstellten, hatte die SWI-Sequenz für intracranielle Verschlüsse eine höhere Detektionsrate. Insgesamt zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der ToF-Angiographie und der SWI in Bezug auf den Nachweis intracranieller Gefäßverschlüsse, was auch bereits in früheren Studien nachgewiesen wurde (Radbruch et al. 2013, Weisstanner et al. 2014).

In unserer Studie fand sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen SWI-Gefäßzeichnung und dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses. So zeigte sich bei Patienten mit Gefäßverschluss signifikant häufiger ipsilateral eine vermehrte SWI-Gefäßzeichnung als bei Patienten ohne Gefäßverschluss. Im Umkehrschluss ergab sich eine sehr hohe Sensitivität (90%) für die Gefäßzeichnung, auf einen ipsilateral zur Ischämie gelegenen Gefäßverschluss hinzuweisen, der negative prädiktive Wert betrug 80%. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Chen et al. (2015), die in ihrer Arbeit eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer vermehrten Gefäßzeichnung und dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses feststellten. Allerdings fanden wir auch bei Patienten ohne Gefäßverschluss oft eine seitendifferente Gefäßzeichnung, was in einer eher schwachen Spezifität (53,3%) und einem moderaten positiven prädiktiven Wert (72,0%) der SWI-Gefäßzeichnung für das Vorliegen eines Gefäßverschlusses ipsilateral zur Ischämie resultierte.

Es wurde von mehreren Autoren die Hypothese aufgestellt, dass der Thrombusnachweis eine wichtige Information sein könnte, um über die Erfolgswahrscheinlichkeit der intravenösen Thrombolyse zu urteilen: So fanden Riedel et al. (2011) in einer CT-basierten Studie, dass die i.v. Thrombolyse bei einer Thrombuslänge von mehr als 8 mm in ihrer Stichprobe kaum Aussicht auf Erfolg hatte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Yan et al. (2014), die in ihrer Arbeit zeigten, dass die i.v. Thrombolyse eine niedrigere Rekanalisationsrate aufwies, wenn der Thrombus in der SWI eine unregelmäßige Form oder eine Länge von mehr als 20 mm hatte. Interessanterweise fanden Weisstanner et al. (2014) keinen Unterschied für die Reperfusionrate in Abhängigkeit der Thrombuslänge, wenn statt i.v. Thrombolyse ein endovaskuläres Therapieverfahren verwendet wird. Auch wenn in den Arbeiten unterschiedliche Methoden zur Darstellung und Auswertung verwendet wurden, scheint die Thrombusdarstellung relevante Informationen für die Wahl und die Erfolgsaussichten einer rekanalisierenden Therapie zu liefern.

4.3 Weitere Aspekte multimodaler MRT-Untersuchung: SWI- und FLAIR-Sequenz im Vergleich

4.3.1 DWI-FLAIR-Mismatch und zeitlicher Verlauf der SWI-Gefäßzeichnung

Das Konzept des DWI-FLAIR-Mismatches wurde in den letzten Jahren mit der Idee entwickelt, das Alter von ischämischen Läsionen anhand von MRT-Bildern einschätzen zu können und darüber zu bestimmen, ob Patienten mit unklarem Zeitpunkt des Symptombeginns sich noch im Thrombolyse-fähigen Zeitfenster befinden (Thomalla et al. 2009a, Thomalla et al. 2011).

Verma et al. (2014) formulierten die Hypothese, dass der Zeitverlauf zwischen Symptombeginn und MRT-Aufnahme einen Einfluss auf das Ausmaß der Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz haben könnte. In der vorliegenden Arbeit wurde mit der FLAIR-Ratio ein quantitatives Verfahren verwendet, um das DWI-FLAIR-Mismatch zu beurteilen (Cheng et al. 2013). Es ließ sich kein Unterschied zwischen Patienten mit und Patienten ohne seitendifferenter Gefäßzeichnung in Bezug auf die FLAIR-Ratio feststellen. Demnach fanden wir keinen Hinweis auf einen zeitlichen Einfluss auf die SWI-Gefäßzeichnung. Park et al. (2014) fanden ebenfalls keinen zeitlichen Einfluss auf die Gefäßzeichnung. Diese Ergebnisse sprechen eher für die Hypothese von Hermier et al. (2004), dass sich die OEF-bedingten Veränderungen in der SWI-Gefäßzeichnung innerhalb weniger Minuten nach Ischämie-Beginn einstellen.

4.3.2 Vergleich von hyperintensiven Gefäßen in der FLAIR- und hypointenser Gefäßzeichnung in der SWI-Sequenz

Während ein hyperintenses FLAIR-Signal in proximalen Gefäßabschnitten als Darstellung eines intraarteriellen Thrombus betrachtet wird, gelten distale hyperintense Gefäße (DHV) als Zeichen kollateralen Blutflusses bei zerebraler Ischämie (Lee et al. 2009, Haussen et al. 2013). So wurde in bisherigen Studien beispielsweise eine Assoziation der DHV mit langsamerem Infarktwachstum und größerem PWI-DWI-Mismatch-Areal gefunden (Pérez et al. 2012, Lee et al. 2009).

Demnach stellen DHV und die hypointense Gefäßzeichnung in der SWI verschiedene pathophysiologische Veränderungen im Rahmen zerebraler Ischämie dar. Dazu passt, dass es in unserer Studie zehn Fälle gab, die eine

vermehrte SWI-Gefäßzeichnung, aber keine DHV aufwiesen. Wenn sowohl DHV als auch hypointense Gefäßzeichnung in der SWI vorlagen, hatten diese stets ein unterschiedliches Ausmaß (Vergleiche Abschnitt 3.6 und Abbildung 8). Dennoch fand sich ein Zusammenhang zwischen den beiden Befunden: Fast alle Fälle mit DHV zeigten auch eine SWI-Gefäßzeichnung und in der Gruppe mit seitendifferenzierter Gefäßzeichnung in der SWI gab es signifikant mehr Fälle mit DHV als bei den Patienten ohne SWI-Gefäßzeichnung. Park et al. (2014) fanden einen ähnlichen Zusammenhang von DHV und SWI und deuteten dies so, dass kollateraler Blutfluss mit ausgeprägter SWI-Gefäßzeichnung assoziiert sei. Jedoch korrelierte in einer anderen Studie, die Kollateralkreisläufe bei zerebraler Ischämie mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) untersuchte, ausgeprägter kollateraler Blutfluss mit einer schwachen Gefäßzeichnung in der SWI (Verma et al. 2014). Letztendlich bedarf der Zusammenhang zwischen Kollateralisierung und SWI-Gefäßzeichnung noch weiterer Forschung.

4.4 Weitere Aspekte multimodaler MRT-Untersuchung: Vergleich von DWI- und SWI-Befunden

In Bezug auf die gesamte Stichprobe fanden wir keinen Unterschied für den DWI-ASPECT-Score oder das Stroke volume zwischen Patienten mit und Patienten ohne SWI-Gefäßzeichnung. Es gab auch keine Korrelation des SWI-ASPECT-Scores mit dem Stroke volume oder dem ASPECT-Score der DWI-Sequenz. Dieser fehlende Zusammenhang zwischen den DWI- und SWI-Befunden erscheint auch plausibel, wenn man bedenkt, dass die Befunde beider Sequenzen auf verschiedene pathophysiologische Aspekte des ischämischen Schlaganfalls zurückzuführen sind: Die DWI-Läsion bei akuter zerebraler Ischämie basiert auf der Visualisierung der eingeschränkten Diffusion im Bereich des zytotoxischen Ödems und repräsentiert damit den Infarktkern (van Everdingen et al. 1998, Fiehler et al. 2002). Grundlage der vermehrten Gefäßzeichnung in der SWI ist hingegen die Erhöhung der OEF. Diese ist jedoch im Infarktkern, sprich in der DWI-Läsion, reduziert, da die zugrunde gegangenen Zellen keinen Sauerstoff mehr verbrauchen (Park et al. 2014, Sobesky et al. 2005).

Auch in der Subgruppe ohne extracranielle ACI-Verschlüsse fand sich kein Unterschied für den DWI-ASPECT-Score oder das Stroke volume zwischen

Patienten mit und Patienten ohne SWI-Gefäßzeichnung. Es gab hier aber interessanterweise eine signifikante Korrelation des SWI-ASPECT-Scores mit dem DWI-ASPECT-Score und auch mit dem Stroke volume. Dies scheint in Anbetracht obenstehender pathophysiologischer Überlegungen überraschend. Allerdings war in dieser Subgruppe neben dem medianen Stroke volume auch das mediane tissue at risk Volumen bei Patienten mit seitendifferenzierter SWI-Gefäßzeichnung größer als dies bei Patienten mit seitendifferenzierter SWI-Gefäßzeichnung in der gesamten Stichprobe der Fall war (Vergleiche Tabelle 3). Demnach war der relative Anteil an großen Territorialinfarkten mit ausgeprägtem Perfusions-Diffusions-Mismatch in dieser Subgruppe höher, was am ehesten die Korrelation mit dem SWI-Befund erklärt.

4.5 Grenzen der Arbeit

Unsere Studie hat gewisse Limitierungen. So resultiert die kleine Fallzahl, die wir einschließen konnten, in einer eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse. Während die SWI-Sequenz seit einigen Jahren standardmäßig zum Protokoll der Schlaganfall-MRT-Untersuchung am UKE gehört, wird die PWI-Sequenz nicht bei allen Patienten durchgeführt, sodass viele Fälle aufgrund fehlender Perfusionsdaten ausgeschlossen werden mussten.

Wegen dieser geringen Größe der Stichprobe war es nicht möglich, eine weitere interessante Eigenschaft der SWI-Sequenz in die Arbeit miteinzubeziehen, nämlich ihre hohe Sensitivität, Blutungen zu detektieren. Insbesondere die Darstellung von Mikroblutungen als Risikomarker für sekundäre Einblutungen nach zerebraler Ischämie ist noch Gegenstand aktueller Forschung (Huang et al. 2012), wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

Eine exakte Quantifizierung analog zur quantitativen Bestimmung des Volumens der Perfusionsläsion ist derzeit für die hypointensen Gefäße in der SWI nicht möglich. Die Verwendung des ASPECT-Scores ist nur eingeschränkt zur Quantifizierung des Ausmaßes der SWI-Gefäßzeichnung geeignet. Da er jedoch in vielen bisherigen Arbeiten zu dem Thema die Methode der Wahl war, erleichtert die Verwendung zumindest die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien, bis ein geeigneteres quantitatives Verfahren etabliert ist.

4.6 Fazit und Perspektiven

Die asymmetrische Gefäßzeichnung in der SWI scheint eine vielversprechende Methode zu sein, um die Penumbra zu beurteilen. Es ließ sich bereits in bisherigen Arbeiten eine gute Übereinstimmung mit den Befunden der PWI-Sequenz (Kao et al. 2012, Park et al. 2014) zeigen. Dies bestätigte sich auch in unserer Arbeit. Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist dabei der beobachtete Einfluss extracranieller ACI-Verschlüsse auf die SWI-Gefäßzeichnung. Darüberhinaus fanden wir eine deutliche Assoziation der SWI-Gefäßzeichnung mit dem Vorliegen von Gefäßverschlüssen. Es scheint ratsam, bei der Auswertung der SWI-Sequenz den Gefäßstatus des Patienten zu berücksichtigen und umgekehrt beim Vorliegen einer asymmetrischen Gefäßzeichnung in der SWI das Augenmerk auch auf mögliche Gefäßverschlüsse zu legen. Unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe dieser Arbeit ist zur genaueren Untersuchung des Einflusses von extracraniellen ACI-Verschlüssen auf den SWI-Befund eine größere Studie notwendig.

Zur Beurteilung der Penumbra scheint es in Anbetracht der Limitierungen und Unsicherheiten sowohl des PDM-Konzeptes als auch der SWI-Gefäßzeichnung nicht hinreichend, sich auf eine Methode zu beschränken. Wie bereits von anderen Autoren vorgeschlagen (Kim et al. 2014, Jensen-Kondering und Böhm 2013), scheint es vielmehr empfehlenswert, ein multimodales Konzept unter Einbeziehung verschiedener MRT-Sequenzen als Grundlage für die Beurteilung der Penumbra und für die Thrombolyse-Entscheidung zu etablieren. Die SWI-Sequenz ist hierfür zusätzlich zu der Möglichkeit der Gefäßdarstellung und ihrer Sensitivität für Blutungen auch wegen ihrer Fähigkeit, Thromben zu detektieren, wertvoll. In unserer Arbeit bestätigte sich die höhere Detektionsrate der SWI für intracranielle Gefäßverschlüsse im Vergleich zur ToF-Angiographie.

Um die Validität der SWI-Gefäßzeichnung zur Einschätzung der Penumbra weiter zu prüfen, ist es erforderlich, mehr Informationen über den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der hypointensen Gefäßdarstellung und der Veränderung der Sauerstoffextraktion des umliegenden Gewebes zu gewinnen. Hierfür wäre eine Studie mit einem direkten Vergleich von PET- und SWI-Daten hilfreich.

Darüberhinaus ist eine bessere Quantifizierung der hypointensen Gefäßzeichnung als nur mit visueller Beurteilung unter Verwendung des

ASPECT-Scores erforderlich, um genauere Auswertungen und besser vergleichbare Methoden zu etablieren. Mit dem erwähnten „Asymmetrie-Index“ von Lou et al. (2014) zeigt sich bereits ein erster Schritt in dieser Entwicklung.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte der vielfältige Informationsgewinn der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung in der Diagnostik der zerebralen Ischämie bestätigt werden, gleichzeitig zeigten sich aber auch einige Limitierungen der SWI-Sequenz und aktuell gängiger Rating-Verfahren. Klinische Daten von 35 Patienten mit zerebraler Ischämie wurden erhoben und deren Bilder aus den MRT-Sequenzen DWI, PWI, FLAIR, SWI sowie ToF-Angiographie zum einen quantitativ-volumetrisch und zum anderen von zwei Ratern visuell ausgewertet. Eine asymmetrische, hypointense SWI-Gefäßzeichnung ließ sich im Großteil der Fälle nachweisen. Es zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der SWI-Gefäßzeichnung und der Größe der Perfusionsstörung, der umso deutlicher wurde, wenn Patienten mit einem extracraniellen ACI-Verschluss von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Dieser hatte einen starken Einfluss auf den SWI-Befund: Bei Vorliegen eines extracraniellen ACI-Verschlusses zeigte sich auch dann eine ausgeprägte SWI-Gefäßzeichnung, wenn kein dazu passendes Perfusions-Diffusions-Mismatch vorhanden war. Die Validität des ASPECT-Scores zur Quantifizierung der ischämischen Veränderungen in SWI, DWI und PWI scheint unter anderem wegen teilweise mangelnder Übereinstimmung mit den volumetrischen Daten fraglich. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Gefäßverschlusses und einer ipsilateral vermehrten hypointensen Gefäßzeichnung in der SWI. Die vermehrte Gefäßzeichnung wies mit einer hohen Sensitivität auf das Vorliegen eines ipsilateralen Gefäßverschlusses hin. Die SWI zeigte eine höhere Detektionsrate für intracranielle Gefäßverschlüsse als die ToF-Angiographie. Beide Sequenzen zeigten eine gute Übereinstimmung, jedoch war der Nachweis von ACI-Verschlüssen mittels SWI nicht möglich. Die asymmetrische SWI-Gefäßzeichnung scheint eine gute Ergänzung zur Einschätzung der Penumbra zusätzlich zum Perfusions-Diffusions-Mismatch zu sein. Aufgrund der kleinen Stichprobe sind jedoch zur weiteren Bestimmung des Einflusses von ACI-Verschlüssen auf den SWI-Befund und zur Assoziation von Gefäßverschlüssen und SWI-Gefäßzeichnung größere Studien erforderlich. Die Entwicklung eines quantitativen Verfahrens zur Beurteilung des Ausmaßes der SWI-Gefäßzeichnung scheint empfehlenswert, um den ASPECT-Score zu ersetzen.

5 Summary

The Study confirms the diagnostic value of SWI in the assessment of acute ischemic stroke patients. In addition potential confounding factors in interpreting SWI and in grading the extent of ischemic image alterations using ASPECTS were identified. The analysis was based on clinical data and magnetic resonance images of 35 patients with acute anterior circulation ischemic stroke. DWI, PWI, FLAIR, SWI and ToF-angiography images were analyzed using the in-house software AnToNIa for volumetric quantification of lesion volumes. In addition SWI images were rated visually by two separate raters. The majority of patients showed asymmetrical, hypointense veins on SWI. We found a significant correlation between the extent of SWI hypointense vessel sign and the size of the perfusion lesion. After excluding patients with extracranial internal carotid artery (ICA) occlusion this correlation became even more distinct, indicating the influence of extracranial ICA occlusion on SWI vessel findings. In line with this, patients with extracranial ICA occlusion demonstrated asymmetrical, hypointense vessels on SWI even if they showed no perfusion-diffusion-mismatch at all. Using ASPECTS for quantification of ischemic lesion size appears questionable as among other things our results using ASPECTS varied from the volumetric quantification using AnToNIa. Asymmetrical, hypointense vessels on SWI were found significantly more often in patients with ipsilateral vessel occlusion. Hypointense vessel sign on SWI indicated ipsilateral vessel occlusion with high sensitivity. Intracranial vessel occlusion was detected more frequently on SWI as compared to ToF-angiography. Overall SWI and ToF-angiography showed good agreement, however, SWI was unable to detect ICA occlusion due to susceptibility artifacts.

Analyzing asymmetrical, hypointense veins on SWI appears to offer useful supplement to perfusion-diffusion-mismatch in assessing the penumbra. Due to our small sample size further studies are required to assess both the confounding influence of extracranial ICA occlusion on SWI vessel findings and the relation between vessel occlusion and asymmetrical, hypointense veins on SWI. Developing an automatic way to quantify the extent of SWI vessel sign appears to be recommended as the validity of ASPECTS remains questionable.

6 Glossar

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADC	apparent diffusion coefficient
AIF	arterial input function
AnToNIa PS	Analysis Tool for Neuro Imaging Data - Perfusion & Stroke
ASPECTS	Alberta Stroke Programme CT Score
ATP	Adenosintriphosphat
BOLD imaging	blood-oxygen level dependent imaging
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CT	Computertomographie
DHV	distal hyperintense vessels
DWI	diffusion-weighted imaging
EPI	echoplanar imaging
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FOV	Field of view
GRE	Gradienten-Echo
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
mIP	minimum intensity projection
ml	Milliliter
mm / mm ²	Millimeter / Quadratmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OEF	oxygen extraction fraction
PDM	Perfusions-Diffusions-Mismatch
PET	Positronen-Emissionstomographie
PWI	perfusion-weighted imaging

rCPP	regional cerebral perfusion pressure
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SWI	susceptibility-weighted imaging
TaR	tissue at risk
TE	echo time
TI	inversion time
Tmax	time to maximum
ToF-Angiographie	time-of-flight Angiographie
TR	time to repeat
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VOI	volume of interest

7 Literaturverzeichnis

1. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP (2006) Magnetic Resonance Imaging Profiles Predict Clinical Response to Early Reperfusion: The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) Study. *Annals of Neurology*; 60: 508 – 517.
2. Baik SK, Choi W, Oh SJ, Park K, Park M, Yang TI, Jeong HW (2012) Change in Cortical Vessel Signs on Susceptibility-Weighted Images after Full Recanalization in Hyperacute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*; 34: 206 – 212.
3. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet*; 355: 1670 – 1674.
4. Baron J (1999) Mapping the Ischaemic Penumbra with PET: Implications for Acute Stroke Treatment. *Cerebrovascular Diseases*; 9: 193 – 201.
5. Campbell BCV, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM (2015) Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke*; 46: 2341 – 2346.
6. Chen CY, Chen CI, Tsai FY, Tsai PH, Chan WP (2015) Prominent Vessel Sign on Susceptibility- Weighted Imaging in Acute Stroke: Prediction of Infarct Growth and Clinical Outcome. *PLoS ONE*; 10: 1 – 12.
7. Chen F, Ni Y (2012) Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World Journal of Radiology*; 4: 63 – 74.
8. Cheng B, Brinkmann M, Forkert ND, Treszl A, Ebinger M, Köhrmann M, Wu O, Kang D, Liebeskind DS, Tourdias T, Singer OC, Christensen S, Luby M, Warach S, Fiehler J, Fiebach JB, Gerloff C, Thomalla G (2013) Quantitative measurements of relative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal intensities in acute stroke for the prediction of time from symptom onset. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*; 33: 76 – 84.
9. Davis MD, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber A, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM (2008) Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *The Lancet. Neurology*; 7: 299 – 309.
10. Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Philippeau F, Honnorat J, Yilmaz H, Dardel P, Froment JC, Trouillas P (2004) Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovascular Diseases*; 17: 238 – 241.

11. Diener HC, Weimar C (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission „Leitlinien“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5. vollständig überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
12. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neuroscience*; 22: 391 – 397.
13. Donnan GA, Baron J, Ma S, Davis SM (2009) Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *The Lancet. Neurology*; 8: 261 – 269.
14. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LMP, Mali WPTM (1998) Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Stroke. *Stroke*; 29: 1783 – 1790.
15. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Ölkens P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K (2004) Stroke Magnetic Resonance Imaging Is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging. *Stroke*; 35: 502 – 507.
16. Fiehler J, Fiebach JB, Gass A, Hoehn M, Kucinski T, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Villringer A, Röther J (2002) Diffusion-Weighted Imaging in Acute Stroke – A Tool of Uncertain Value? *Cerebrovascular Diseases*; 14: 187 – 196.
17. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J for the MR STROKE Group (2007) Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL) - Pooled Analysis of T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke*; 38: 2738 – 2744.
18. Forkert ND, Cheng B, Kemmling A, Thomalla G, Fiehler J (2014) ANTONIA Perfusion and Stroke A Software Tool for the Multi-purpose Analysis of MR Perfusion-weighted Datasets and Quantitative Ischemic Stroke Assessment. *Methods of information in medicine*; 53: 1 – 13.
19. Gasparotti R, Pinelli L, Liserre R (2011) New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. *Insights into Imaging*; 2: 335 – 347.
20. Haacke EM, Xu Y, Cheng YCN, Reichenbach JR (2004) Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine*; 52: 612 – 618.
21. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YCN (2009) Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 1. *American Journal of Neuroradiology*; 30: 19 – 30.
22. Hacke W (2010) Neurologie, 13. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 169 – 226.

23. Haussen DC, Koch S, Saraf-Lavi E, Shang T, Dharmadhikari S, Yavagal DR (2013) FLAIR distal hyperintense vessels as a marker of perfusion-diffusion mismatch in acute stroke. *Journal of Neuroimaging*; 23: 397 – 400.
24. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Berthezène Y, Blanc-Lasserre K, Trouillas P, Froment JC (2001) MRI of acute post-ischemic cerebral hemorrhage in stroke patients: diagnosis with T2*-weighted gradient-echo sequences. *Neuroradiology*; 43: 809 – 815.
25. Hermier M, Nighoghossian N (2004) Contribution of susceptibility-weighted imaging to acute stroke assessment. *Stroke*; 35: 1989 – 1994.
26. Huang P, Chen C, Lin W, Lin R, Khor G, Liu C (2012) Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke. *Journal of Neurology*; 259: 1426 – 1432.
27. Jensen-Kondering U, Böhm R (2013) Asymmetrically hypointense veins on T2*w imaging and susceptibility-weighted imaging in ischemic stroke. *World Journal of Radiology*; 5: 156 – 165.
28. Kane I, Sandercock P, Wardlaw J (2007) Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 78: 485 – 491.
29. Kao H, Tsai FY, Hasso AN (2012) Predicting stroke evolution: comparison of susceptibility-weighted MR imaging with MR perfusion. *European Radiology*; 22: 1397 – 1403.
30. Kesavadas C, Santhosh K, Thomas B (2010) Susceptibility weighted imaging in cerebral hypoperfusion - can we predict increased oxygen extraction fraction? *Neuroradiology*; 52: 1047 – 1054.
31. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca P, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F (2002) Magnetic Resonance Imaging Detection of Microbleeds - An Emerging Application. *Stroke*; 33: 95 – 98.
32. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL (2003) Beyond Mismatch: Evolving Paradigms in Imaging the Ischemic Penumbra With Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*; 34: 2729 – 2735.
33. Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, Ahn SH, Kim NY, Warach S, Kang D (2014) Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *Journal of Stroke*; 16: 131 – 145.
34. Lee KY, Latour LL, Luby M, Hsia AW, Merino JG, Warach S (2009) Distal hyperintense vessels on FLAIR: An MRI marker for collateral circulation in acute stroke? *Neurology*; 72: 1134 – 1139.

35. Lou M, Chen Z, Wan J, Hu H, Cai X, Shi Z, Sun J (2014) Susceptibility-Diffusion Mismatch Predicts Thrombolytic Outcomes : A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Neuroradiology*; 35: 2061 – 2067.
36. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BCV, Churilov L, Conelly A, Yan B, Bladin C, Phan T, Barber AP, Read S, Hankey GJ, Markus R, Wijeratne T, Grimley R, Mahant N, Kleinig T, Sturm J, Lee A, Blacker D, Gerraty R, Krause M, Desmond PM, McBride SJ, Carey L, Howells DW, Hsu CY, Davis SM, Donnan GA (2012) A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *International Journal of Stroke*; 7: 74 – 80.
37. Merino JG, Warach S (2010) REvIEWs Imaging of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*; 6: 560 – 571.
38. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR (1991) Comparison of Diffusion- and T2-Weighted MRI for the Early Detection of Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rats. *Magnetic Resonance in Medicine*; 18: 39 – 50.
39. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM (2009) Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *American Journal of Neuroradiology*; 30: 232 – 252.
40. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D (1990) Diffusion-Weighted MR Imaging of Acute Stroke: Correlation with T2- Weighted and Magnetic Susceptibility- Enhanced MR Imaging in Cats; *American Journal of Neuroradiology*; 11: 423 – 429.
41. Mucke J, Möhlenbruch M, Kickingereeder P, Kieslich PJ, Bäumer P, Gumbinger C, Purrucker J, Mundiyanapurath S, Schlemmer HP, Bendszus M, Radbruch A (2015) Asymmetry of Deep Medullary Veins on Susceptibility Weighted MRI in Patients with Acute MCA Stroke Is Associated with Poor Outcome. *PLoS ONE*; 10: 1 – 11.
42. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa Stroke Study Group (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*; 333: 1581 – 1587.
43. Neumann-Haefelin T, Wittsack H, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund H (1999) Diffusion- and Perfusion-Weighted MRT The DWI / PWI Mismatch Region in Acute Stroke. *Stroke*; 30: 1591 – 1597.

44. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, Philippeau F, Dugor JF, Froment JC, Trouillas P (2002) Old Microbleeds Are a Potential Risk Factor for Cerebral Bleeding After Ischemic Stroke - A Gradient-Echo T2*-Weighted Brain MRI Study. *Stroke*; 33: 735 – 742.
45. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW (2009) Optimal Tmax Threshold for Predicting Penumbra Tissue in Acute Stroke. *Stroke*; 40: 469 – 475.
46. Østergaard L (2005) Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 22: 710 – 717.
47. Özsarlak Ö, van Goethem JW, Maes M, Parizel PM (2004) MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications. *Neuroradiology*; 46: 955 – 972.
48. Park M, Yang T, Oh S, Baik SK, Kang YH, Park K (2014) Multiple hypointense vessels on susceptibility-weighted imaging in acute ischemic stroke: surrogate marker of oxygen extraction fraction in penumbra? *Cerebrovascular Diseases*; 38: 254 – 261.
49. Pérez de la Ossa N, Hernández-Pérez M, Domènech S, Cuadras P, Massuet A, Millán M, Gomis M, López-Cancio E, Dorado L, Dávalos A (2012) Hyperintensity of distal vessels on FLAIR Is associated with slow progression of the infarction in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*; 34: 376 – 384.
50. Polan RM, Poretti A, Huisman TAGM, Bosemani T (2014) Susceptibility-Weighted Imaging in Pediatric Arterial Ischemic Stroke: A Valuable Alternative for the Noninvasive Evaluation of Altered Cerebral Hemodynamics. *American Journal of Neuroradiology*; 36: 783 – 788.
51. Powers WJ (1991) Cerebral Hemodynamics in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Annals of Neurology*; 29: 231 – 240.
52. Radbruch A, Mucke J, Schweser F, Deistung A, Ringleb PA, Ziener CH, Roethke M, Schlemmer H, Heiland S, Reichenbach JR, Bendszus M, Rohde S (2013) Comparison of Susceptibility Weighted Imaging and TOF-Angiography for the Detection of Thrombi in Acute Stroke. *PLoS ONE*; 8: 4 – 9.
53. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011) The importance of size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke*; 42: 1775 – 1777.
54. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, Kim D, Duckwiler GR, Jahan R, Vinuela F, Ovbiagele B, Liebeskind DS (2009) Angiography Reveals That Fluid-Attenuated Inversion Recovery Vascular Hyperintensities Are Due to Slow Flow , Not Thrombus. *American Journal of Neuroradiology*; 30: 564 – 568.

55. Santhosh K, Kesavadas C, Thomas B, Gupta AK, Thamburaj K, Raman Kapilamoorthy T (2009) Susceptibility weighted imaging: a new tool in magnetic resonance imaging of stroke. *Clinical radiology*; 64: 74 – 83.
56. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Röther J (2003) Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *American Journal of Neuroradiology*; 24: 878 – 885.
57. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S (1999) The ischemic penumbra Operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*; 53: 1528 – 1537.
58. Schröder J, Cheng B, Ebinger M, Köhrmann M, Wu O, Kang D, Liebeskind DS, Tourdias T, Singer OC, Christensen S, Campbell B, Luby M, Warach S, Fiehler J, Fiebach JB, Gerloff C, Thomalla G (2014) Validity of Acute Stroke Lesion Volume Estimation by Diffusion-Weighted Imaging – Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score Depends on Lesion Location in 496 Patients With Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*; 45: 3583 – 3588.
59. Siegenthaler W, Blum HE (2006) *Klinische Pathophysiologie*, 9., völlig neu bearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1080 – 1091.
60. Silbernagl S, Lang F (2013) *Taschenatlas Pathophysiologie*, 4., aktualisierte und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 386 – 387.
61. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt F, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss W (2005) Does the Mismatch Match the Penumbra? Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography in Early Ischemic Stroke. *Stroke*; 36: 980 – 985.
62. Sun W, Liu W, Zhang Z, Xiao L, Duan Z, Liu D, Xiong Y, Zhu W, Lu G, Liu X (2014) Asymmetrical cortical vessel sign on susceptibility-weighted imaging: a novel imaging marker for early neurological deterioration and unfavorable prognosis. *European Journal of Neurology*; 21: 1411 – 1418.
63. 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 (2009) Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*; 36: 354 – 367.
64. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, Gerloff C (2009 a) Negative Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging Identifies Acute Ischemic Stroke at 3 Hours or Less. *Annals of Neurology*; 65: 724 – 732.
65. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang D, Dousset V,

- Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C (2011) DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *The Lancet. Neurology*; 10: 978 – 986.
66. Verma RK, Hsieh K, Gratz PP, Schankath AC, Mordasini P, Zubler C, Kellner-Weldon F, Jung S, Schroth G, Gralla J, El-Koussy M (2014) Leptomeningeal collateralization in acute ischemic stroke: Impact on prominent cortical veins in susceptibility-weighted imaging. *European Journal of Radiology*; 83: 1448 – 1454.
 67. Weisstanner C, Gratz PP, Schroth G, Verma RK, Köchl A, Jung S, Arnold M, Gralla J, Zubler C, Hsieh K, Mordasini P, El-Koussy M (2014) Thrombus imaging in acute stroke: Correlation of thrombus length on susceptibility-weighted imaging with endovascular reperfusion success. *European Radiology*; 24: 1735 – 1741.
 68. Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Oyoyo UE, Haacke EM, Kido DK (2004) Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: A retrospective study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 20: 372 – 377.
 69. Yan S, Hu H, Shi Z, Zhang X, Zhang S, Liebeskind DS, Lou M (2014) Morphology of susceptibility vessel sign predicts middle cerebral artery recanalization after intravenous thrombolysis. *Stroke*; 45: 2795 – 2797.
 70. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J (2010) Maps of Time to Maximum and Time to Peak for Mismatch Definition in Clinical Stroke Studies Validated With Positron Emission Tomography. *Stroke*; 41: 2817 – 2822.

8 Danksagung

Ich danke in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Götz Thomalla, sowie meinem Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Dr. med. Bastian Cheng, für die umfassende Unterstützung und Beratung während der gesamten Arbeitszeit an der Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. Nils Daniel Forkert für die Bereitstellung der von ihm entwickelten Bildanalyse-Software AnToNIa PS und seine Hilfe bei technischen Fragen. Herrn Dr. med André Kemmling gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Datenerhebung aus der gemeinsamen Bilddatenbank der Neurologie und Neuroradiologie des UKE.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Schröder
Vornamen: Nikolaus Christian
Geburtsdatum: 31.03.1990
Geburtsort: Rendsburg

Schulische Ausbildung

1996 – 2000 Grund- und Gemeinschaftsschule Altstadt in Rendsburg
2000 – 2009 Gymnasium Herderschule in Rendsburg
2009 Abitur, Note: 1,1

Studium

2010 – 2012 Vorklinisches Studium, Universität Hamburg
2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut (1,5)
2012 – 2017 Klinisches Studium, Universität Hamburg
2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: gut

Famulaturen

2013 Innere Medizin, imland Klinik, Rendsburg
2014 Neurologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
2014 Urologie, imland Klinik, Rendsburg
2015 Hausärztliche Versorgung, Gemeinschaftspraxis Trojan, Jürgensen, Tams-Jürgensen, Kropp

Praktisches Jahr (2016 – 2017)

1. Tertial Innere Medizin, UKE, Hamburg
2. Tertial Psychiatrie, UKE, Hamburg
3. Tertial Chirurgie, Klinikum Itzehoe, Itzehoe

10 Eidesstattliche Versicherung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: