

# Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall

## Imaging in Stroke – An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke

### Autoren

G. Thomalla<sup>1</sup>, H. J. Audebert<sup>2</sup>, K. Berger<sup>3</sup>, J. B. Fiebach<sup>4</sup>, J. Fiehler<sup>5</sup>, M. Kaps<sup>6</sup>, T. Neumann-Haefelin<sup>7</sup>, P. D. Schellinger<sup>8</sup>, M. Siebler<sup>9</sup>, J. Sobesky<sup>10</sup>, A. Villringer<sup>11</sup>, O. W. Witte<sup>12</sup>, J. Röther<sup>13</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Schlüsselwörter

- Schlaganfall
- Bildgebung
- Computertomografie
- Magnetresonanztomografie

### Keywords

- stroke
- imaging
- computed tomography
- magnetic resonance imaging

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1220430  
Akt Neurol 2009; 36: 354–367  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Götz Thomalla**  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
thomalla@uke.uni-hamburg.de

### Zusammenfassung



Die bildgebende Diagnostik liefert die Grundlagen für eine spezifische und damit effektive Therapie des Schlaganfalls. Fortschritte in der Technik bildgebender Verfahren haben in den letzten Jahrzehnten viel zum Verständnis der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie beigetragen und neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Die Computertomografie (CT) ist die weltweit am weitesten verfügbare Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Schlaganfall. Ihre entscheidende Bedeutung liegt im Ausschluss bzw. Nachweis intrakranieller Blutungen. Damit ermöglicht sie die Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolyse. Darüber hinaus lassen sich in der CT in vielen Fällen bereits innerhalb der ersten Stunden nach Schlaganfall sogenannte Ischämiefrühzeichen identifizieren, die differentialtherapeutische und prognostische Bedeutung haben. Die multiparametrische MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung, Perfusionsbildgebung, MR-Angiografie und T2\*-gewichteter Bildgebung ist ebenso sensitiv in der Diagnostik intrakranieller Blutungen und liefert darüber hinaus Informationen über das Ausmaß der Ischämie, der Hypoperfusion und den Gefäßstatus. Sie ermöglicht die Darstellung von Risikogewebe als Grundlage für eine Thrombolyse jenseits von 3 Stunden. Die multiparametrische CT mit Perfusions-CT und CT-Angiografie bietet wahrscheinlich vergleichbare Informationen, ist jedoch weniger sensitiv für kleine Infarkte. Neurosonologische Methoden ermöglichen eine Darstellung von arteriosklerotischen und nicht arteriosklerotischen Stenosen und Verschlüssen extrakranieller Hirngefäße. Transkranielle Untersuchungen können „online“ Aufschluss geben über Verschlüsse, Rekanalisationen und Reokklusionen der kaliberstarken Hirnbasisarterien einschließlich kollateraler Versorgungswege. Die Positronenemissionstomografie (PET) hat ent-

### Abstract



For the past decades, new technical developments in brain imaging have greatly contributed to a better understanding of the pathophysiology of acute stroke and have paved the way for new possibilities in the diagnosis and treatment of acute stroke. Brain imaging provides indispensable information for a specific and effective management of acute stroke patients. Non-contrast CT is the most widely available technique and has its major impact in the diagnosis or exclusion of intracranial hemorrhage. In addition, early ischaemic signs can be identified on CT in a large number of patients already within the first hours of stroke. Non-contrast CT is the only imaging modality that is required prior to treatment with intravenous thrombolysis. Multiparametric stroke MRI including diffusion-weighted imaging, perfusion imaging, MR angiography and T2\*-weighted imaging also detects intracranial haemorrhage with high sensitivity, and provides additional information on the extent of the ischaemic lesion, hypoperfused tissue and on the vessel status. Stroke MRI allows the identification of tissue at risk of infarction, which is the target for reperfusion therapies beyond the 3-hour time window. Multiparametric CT combining perfusion CT and CT angiography likely provides comparable information. Doppler and duplex sonography is a reliable method to screen for pathologies of the extracranial arteries. Transcranial sonography additionally enables one to assess large intracranial vessels in the majority of patients. For the future, multiparametric brain imaging with modern CT or MRI techniques is expected to play an increasing role in the management of acute stroke in the routine clinical setting, as well as in clinical trials.

scheidend zur Entwicklung der pathophysiologischen Modelle der zerebralen Ischämie beigetragen und dient insbesondere als Goldstandard zur Kalibrierung der Untersuchungen mit multiparametrischer CT und MRT. Es ist davon auszugehen, dass die erweiterte Bildgebung mit MRT und CT in Zukunft eine zunehmende Rolle in der Steuerung der Akutbehandlung wie auch in klinischen Studien zur akuten Schlaganfallbehandlung spielen wird. Abschließend werden Empfehlungen für die Bildgebung beim akuten Schlaganfall gegeben.

## Einführung

Der Schlaganfall ist ein neurologischer Notfall und erfordert unverzügliche Diagnostik und Therapie. Die Diagnostik mit modernen bildgebenden Verfahren liefert dabei die grundlegenden Informationen für eine spezifische effektive Akutbehandlung. Insbesondere für die Indikationsstellung zur Thrombolyse kommt dem Ausschluss intrakranieller Blutungen mittels Bildgebung neben dem klinischen Befund und der Information über das Zeitfenster eine entscheidende Rolle zu [1,2]. Fortschritte in der Entwicklung bildgebender Verfahren haben in den letzten Jahrzehnten das Verständnis für die pathophysiologischen Vorgänge bei zerebraler Ischämie und intrazerebralen Blutungen dramatisch vorangebracht und damit neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnet.

Die Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) erlauben die Differenzierung zwischen intrakranieller Blutung und ischämischem Hirninfarkt, die klinisch nicht sicher möglich ist. Die multiparametrische MRT-Bildgebung mit Diffusions- und Perfusionsbildgebung sowie MR-Angiografie (das sogenannte „Schlaganfall-MRT“) liefert beim Hirninfarkt darüber hinaus Informationen über Ausmaß und Lokalisation der Ischämie, den Gefäßstatus und das Vorhandensein von potenziell rettbar aber vom Untergang bedrohtem Risikogewebe („Tissue at Risk“ bzw. „Mismatch“ als Surrogatparameter für die „Penumbra“). Dementsprechend findet der Einsatz des Schlaganfall-MRT zur Auswahl geeigneter Patienten für eine Thrombolyse jenseits des 3-Stunden-Zeitfensters zunehmend Verbreitung [3,4]. Das „Mismatch“-Konzept als operationale Definition von potenziell rettbarem Gewebe mittels Schlaganfall-MRT findet auch in der Patientenauswahl in klinischen Studien Verwendung [5]. Die multiparametrische CT-Bildgebung mit Perfusions-CT (PCT) und CT-Angiografie (CTA) liefert mit gewissen Einschränkungen vergleichbare Informationen wie das Schlaganfall-MRT. Aktuelle Studien lassen vermuten, dass sich das Mismatch-Konzept mit gewissen Modifikationen auch auf die Perfusions-CT-Bildgebung übertragen lässt, wenngleich die Sensitivität für den Nachweis kleiner früher Infarkte deutlich geringer ist [6].

Die Doppler- und Duplexsonografie ist die Methode der Wahl zum Screening auf pathologische Veränderungen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Die transkraniale Doppler- und Duplexsonografie kann weitere Informationen über den Status der intrakraniellen Gefäße erbringen und eignet sich insbesondere zum Monitoring der Dynamik von Gefäßveränderungen. Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) hat ihren Stellenwert im Zusammenhang mit der Möglichkeit einer direkten endovaskulären Behandlung bei proximalen Verschlüssen hirnversorgender Gefäße insbesondere im vertebrobasilären Stromgebiet und im Verlauf in der Diagnostik von Gefäßstenosen. Nuklearmedizinische Techniken wie die Positronenemissionstomografie (PET) oder die Single-Photon-Emissions-Computertomo-

grafie (SPECT) spielen in der Routinediagnostik des Schlaganfalls in der Regel keine Rolle, haben aber viel zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der akuten zerebralen Ischämie beigetragen und weiterhin eine Bedeutung in der Beantwortung spezifischer wissenschaftlicher Fragestellungen.

Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die aktuellen Möglichkeiten der Bildgebung beim Schlaganfall mit einem Schwerpunkt auf den für die akute Diagnostik relevanten Methoden.

## Diagnostik intrakranieller Blutungen – CT und MRT

Die Einführung der kranialen CT in die klinische Diagnostik Ende der 70er-Jahre hat die Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls revolutioniert. Erstmals konnte *in vivo* eine Unterscheidung zwischen intrazerebraler Blutung und ischämischem Hirninfarkt getroffen werden, um damit eine differenzierte Behandlung dieser klinisch ähnlichen, jedoch pathophysiologisch grundverschiedenen Erkrankungen zu ermöglichen. Die wesentliche Bedeutung der CT in der Diagnostik des akuten Schlaganfalls liegt nach wie vor im sicheren Nachweis bzw. Ausschluss intrakranieller (intrazerebraler, subarachnoidaler, subduraler und epiduraler) Blutungen. Von der Akutphase bis in die frühe Subakutphase (ca. 7 Tage nach Ereignis) stellt sich das Hämatom in der CT hyperdens dar, während es im weiteren Zeitverlauf an Dichte abnimmt und im Vergleich zum Hirngewebe vorübergehend isodens erscheint [7]. Im chronischen Stadium bleibt in aller Regel eine Hypodensität zurück, die einer Kolliquationsnekrose entspricht. Durch den starken Kontrast des frischen Hämatoms zu Hirngewebe und Liquorräumen sind intrakranielle Blutungen innerhalb der ersten Tage deshalb mittels CT mit nahezu 100% Sensitivität nachweisbar.

In Abhängigkeit von den paramagnetischen Effekten der Hämoglobinabbauprodukte stellt sich das Signalverhalten intrakranieller Blutungen in konventionellen MRT-Sequenzen im Zeitverlauf von der Akut- in die chronische Phase deutlich heterogener – je nach Sequenz und Zeitpunkt hypo-, iso- oder hyperdens – dar (für eine Übersicht siehe [7]). Aufgrund der hohen Sensitivität T2\*-gewichteter Gradientenechosequenzen für Suszeptibilitätseffekte der paramagnetisch wirksamen Abbauprodukte des Hämoglobins sind diese Sequenzen am sensitivsten für den Nachweis intrakraniellen Blutes, welches hier von der Akutphase bis ins chronische Stadium hypointens zur Darstellung kommt [8–10]. Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren zeigen können, dass sich mithilfe dieser blutungssensitiven Sequenzen frische intrazerebrale Blutungen mit der MRT mindestens so sensitiv nachweisen lassen wie mit der CT [11–14]. In Einzelfällen ist eine Unterscheidung zwischen ganz frischen oder alten Blutungen in der MRT schwierig, in diesen Fällen kann ein Nativ-CT zur Klärung beitragen. Insbesondere für den Nachweis chronischer Blutungen scheint die MRT der CT sogar deutlich überlegen zu sein [11,12]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Bildgebung mit kranialer CT oder MRT als gleichwertige Verfahren für den Nachweis akuter intrakranieller Blutungen [1,2,15].

## Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie – Nativ-CT

Die native CT ist derzeit die Standardmethode der zerebralen Bildgebung beim akuten Schlaganfall. Nationale und internationale Leitlinien fordern eine Untersuchung mit Nativ-CT als minimale zerebrale Bildgebung bei Patienten mit akutem Schlaganfall [1,2,15]. Die native CT dient in erster Linie dem Ausschluss intrakranieller Blutungen. Dementsprechend ist für die Indikationsstellung zur Thrombolyse laut Leitlinienempfehlungen und Zulassung der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung das einzige von der Bildgebung geforderte Kriterium. In den großen klinischen (rt-PA) Studien zur Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt erfolgte der Patienteneinschluss nach Untersuchung mittels nativer CT [16–21], damit auch in den 2 Studien, welche den Nachweis der Effektivität der Thrombolyse in der Behandlung des akuten Hirninfarkts im Zeitfenster von 3 [16] bzw. 3–4,5 Stunden [19] erbracht haben.

### Frühhypodensitäten

Neben dem Ausschluss bzw. Nachweis intrakranieller Blutungen stehen bei der Beurteilung des nativen CT in der Schlaganfalldiagnostik die sogenannten „frühen Ischämie-Zeichen“ („early ischemic signs“) im Vordergrund. Zu diesen zählen die Frühhypodensität oder „Abblässung“ („Attenuation“) des Rindenbandes oder von Basalganglienstrukturen. Diese beruhen auf einer Nettowasseraufnahme des Gewebes, welche wahrscheinlich als Folge eines zytotoxischen Ödems infolge der Ischämie innerhalb der ersten 1–4 Stunden auftritt [22,23] und zu einer lokalen Dichteabnahme führt [24]. Das Ausmaß der Hypodensität korreliert mit dem Ausmaß des Perfusionsdefizits [25]. Frühhypodensitäten gelten als Zeichen für irreversiblen Gewebsuntergang [26], und ausgedehnte Frühinfarktzeichen sind ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome [27] sowie ein erhöhtes Risiko symptomatischer intrazerebraler Blutungen [28,29]. Ob die vielfach propagierte Einteilung der Ausdehnung der Frühzeichen in weniger oder mehr als ein Drittel des Territoriums der A. cerebri media in der klinischen Routine sinnvoll und von prognostischer Bedeutung ist, wird kontrovers diskutiert [30,31]. Während infolge einer erhöhten Rate intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse bei Patienten mit ausgedehnten Frühhypodensitäten in ECASS I [32] in ECASS II Infarktfrühzeichen in  $> 1/3$  des Mediaterritoriums eine Kontraindikation darstellten [21], erbrachte eine Auswertung der Daten der NINDS-Studie zur Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt keinen Zusammenhang zwischen ausgedehnten Frühinfarktzeichen und Blutungsrisiko oder klinischem Outcome [33]. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die Übereinstimmung verschiedener Untersucher in der Frage, ob Frühhypodensitäten weniger oder mehr als  $1/3$  des Mediaterritoriums betreffen, allenfalls mäßig ist [34]. Ein wesentlicher Nachteil der frühen Ischämiezeichen ist die infolge des geringen Kontrastes in den ersten Stunden nur eingeschränkte Erkennbarkeit, welche von verschiedenen Faktoren wie der Geräteeinstellung oder dem Trainingsstand des Befunders abhängt. Verschiedene Studien haben die Sensitivität der nativen CT für frühe Ischämiezeichen untersucht, dabei reichte die Sensitivität für Frühhypodensitäten von 20–87% mit einem Mittelwert von 66% [35]. Die Übereinstimmung verschiedener Untersucher in der Beurteilung von frühen Ischämiezeichen im CT liegt nach diesen Arbeiten zwischen 45 und 78% (mit  $\kappa$ -Werten von 0,14–0,78). Ein spezifisches Training resultierte in einer signifikanten Verbesserung der Beurteilung der akuten CT-Bil-

der, mit einer Zunahme der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern von 69 auf 77% [36]. Die Verwendung eines standardisierten Beurteilungsschemas, des Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS), führte ebenfalls zu einer erhöhten Sensitivität für den Nachweis von Frühhypodensitäten und zeigte eine gute Korrelation mit der Schwere des klinischen Defizits sowie dem funktionellen Outcome der Patienten [37].

Die Verschwellung der Sulci („sulcal effacement“) wurde früher ebenfalls als ein typisches frühes Ischämiezeichen aufgefasst. Im Gegensatz zur Frühhypodensität bleibt hierbei die Rindenmarkgrenze erhalten. Nach neuen Erkenntnissen liegt diesem Phänomen am ehesten eine reaktive Hyperämie durch leptomeningeale Kollaterale zugrunde, und die betroffenen Areale sind nicht notwendigerweise irreversibel geschädigt, sodass sie eher der Penumbra zuzuordnen sind und für die therapeutisch relevante Eingrenzung eines bereits irreversibel geschädigten Infarktkernel keine Bedeutung haben [38].

### Hyperdenses Arterienzeichen

Das hyperdense Arterienzeichen beschreibt den direkten Nachweis von Thrombus im Gefäß, in den meisten Fällen in der A. cerebri media als hyperdense Mediazeichen („dense media sign“) [27,39]. Die hyperdense Darstellung beruht auf erhöhten Dichtewerten des erythrozytenreichen Thrombus im Vergleich zum fließenden Blut oder umgebendem Weichteilgewebe. Das hyperdense Mediazeichen ist hoch spezifisch für einen Gefäßverschluss, jedoch ist die Sensitivität mit ca. 30% sehr niedrig [40,41].

## Das „Schlaganfall-MRT“ – operationalisierte Darstellung der Penumbra

### Grundlagen der MRT-Bildgebung bei der akuten zerebralen Ischämie

Die Schlaganfallbildgebung mittels multiparametrischer MRT hat die Diagnostik der akuten zerebralen Ischämie in den 90er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts revolutioniert. Das Schlaganfall-MRT liefert in einem Untersuchungsgang bei einer Untersuchungszeit von in der Regel weniger als 10–15 Minuten Informationen über Ausmaß und Lokalisation der Ischämie, über den Gefäßstatus und über das Vorhandensein von potenziell rettbar aber vom Untergang bedrohtem Risikogewebe [42]. Eine Schlaganfall-MRT-Untersuchung besteht dabei aus einer Kombination verschiedener MRT-Sequenzen: einer diffusionsgewichteten Sequenz („diffusion weighted imaging“, DWI), einer Perfusionsuntersuchung, welche häufig etwas unscharf als perfusionsgewichtete MRT („perfusion weighted imaging“, PWI) bezeichnet wird, einer MR-Angiografie (MRA), einer blutungssensitiven Sequenz (z. B. einer T2\*-gewichteten Gradientenechosequenz) sowie einer konventionellen fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) oder T2-gewichteten Sequenz [4,43]. Die wesentliche Stärke der MRT im Vergleich zur CT liegt in der hohen Sensitivität der DWI für frühe ischämieinduzierte Veränderungen sowie in der Möglichkeit der Perfusionsdarstellung des gesamten Hirns.

Durch die Einführung schneller Pulssequenzen wie z. B. FLASH und des „echo planar imaging“ (EPI) wurden schnelle MRT-Untersuchungen des gesamten Kopfes in wenigen Sekunden möglich. Die DWI ist sensitiv für die molekulare Bewegung von Wasser in Gewebe, welche abhängig ist von der Mikrostruktur und Integrität des Gewebes [44,45]. Bei akuter zerebraler Ischämie

kommt es in schwer betroffenen Hirnarealen aufgrund des Energiemangels zu einem Versagen der energieabhängigen Ionenpumpen („Membranversagen“) mit der Folge eines Wassereinstroms in die Zellen, dem sogenannten zytotoxischen Ödem [46]. Durch die daraus resultierende Schrumpfung des Extrazellulärums kommt es zu einer Verminderung des Wasserdiffusionskoeffizienten („apparent diffusion coefficient“, ADC), welche sich innerhalb von Minuten nach Beginn der Ischämie mittels DWI nachweisen lässt [47,48]. Damit ermöglicht die DWI den frühen Nachweis ischämisch geschädigten Hirngewebes mit deutlich höherer Sensitivität als die CT [14,34,49].

Für die Perfusionsuntersuchung mittels MRT wird in der klinischen Anwendung üblicherweise die Bolus-Track-Methode verwendet [50]. Über serielle Bildgebung mittels für Suszeptibilitätseffekte sensitiver Sequenzen (T2\*-Sequenzen) wird die Anflutung eines paramagnetischen Kontrastmittels während der ersten Passage durch das Hirngewebe erfasst [51]. Aus den abgeleiteten Signalintensitäts-Zeit-Kurven können verschiedene Perfusionsparameter wie zerebraler Blutfluss („cerebral blood flow“, CBF), zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume“, CBV), mittlere Transitzeit („mean transit time“, MTT) oder die Zeit bis zum Maximum der Signalintensitäts-Zeit-Kurve („time to peak“, TTP) berechnet werden. Durch Kalibrierung des im Gewebe gemessenen Signalabfalls mittels der arteriellen Inputfunktion (z. B. nach Ostergaard) lassen sich semiquantitative Parameterbilder für die o.g. Perfusionsparameter berechnen [50]. Die verschiedenen Parameterbilder spiegeln unterschiedliche pathophysiologische Aspekte der Perfusionsstörung wider und unterscheiden sich sowohl im gemessenen Ausmaß und dem Schweregrad der „Läsion“ wie auch in deren Ausdehnung. So sind die Läsionsgrößen in TTP- und MTT-Bildern üblicherweise deutlich größer als die sichtbaren Läsionen in CBF- und CBV-Bildern.

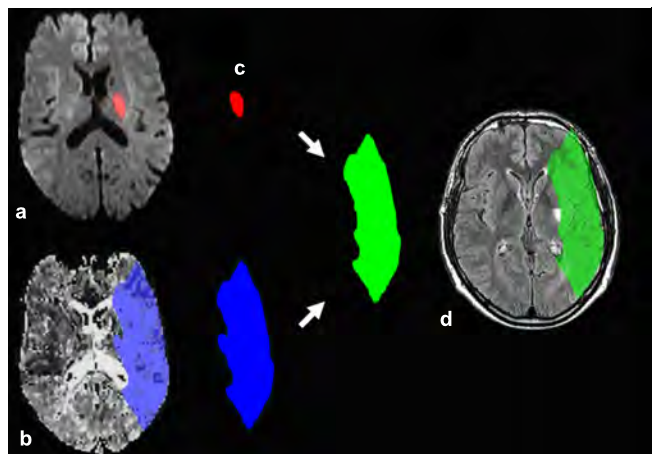
Die MR-Angiografie kann entweder mittels flusssensitiver Sequenzen („time of flight“, TOF) oder über die Gabe von Kontrastmittel („contrast enhanced“, CE-MRA) die extra- und intrakraniellen hirnvorsorgenden Arterien darstellen und einen eventuellen Gefäßverschluss nachweisen [42]. Wie bereits erwähnt, lassen sich auch intrakranielle Blutungen mit der MRT mindestens ebenso sensitiv nachweisen wie mit der CT.

### Das Perfusions-Diffusions-Mismatch-Konzept – operationalisierte Darstellung der Penumbra

Experimentelle Untersuchungen haben in den vergangenen 20–30 Jahren wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie beigetragen. Bei der akuten zerebralen Ischämie ist ein schwer geschädigter Infarktkern („Core“, Areal mit anoxischer Depolarisation, das – wenn es nicht in kürzester Zeit zu einer Reperfusion kommt – nekrotisch wird), von einem Areal kritisch minderperfundierten Gewebes, der sogenannten Penumbra (lateinisch: Halbschatten) umgeben. Die Penumbra ist definiert als Gewebe mit gestörtem Funktionsstoffwechsel bei erhaltenem Strukturstoffwechsel infolge der Minderperfusion [52]. Unterschreitet der zerebrale Blutfluss eine kritische Schwelle, kommt es zur anoxischen Depolarisation mit meist irreversibler Zellschädigung [53,54]. In Abhängigkeit von Dauer und Schwere der Hypoperfusion dehnt sich der Infarktkern in den Bereich der Penumbra aus (● **Abb. 1**), bei rechtzeitiger Reperfusion allerdings lässt sich das Gewebe in der Penumbra vor dem Untergang bewahren [55]. Dieses vom Untergang bedrohte Risikogewebe („tissue at risk of infarction“) stellt auf Gewebsebene das Therapieziel für die Thrombolysedar.

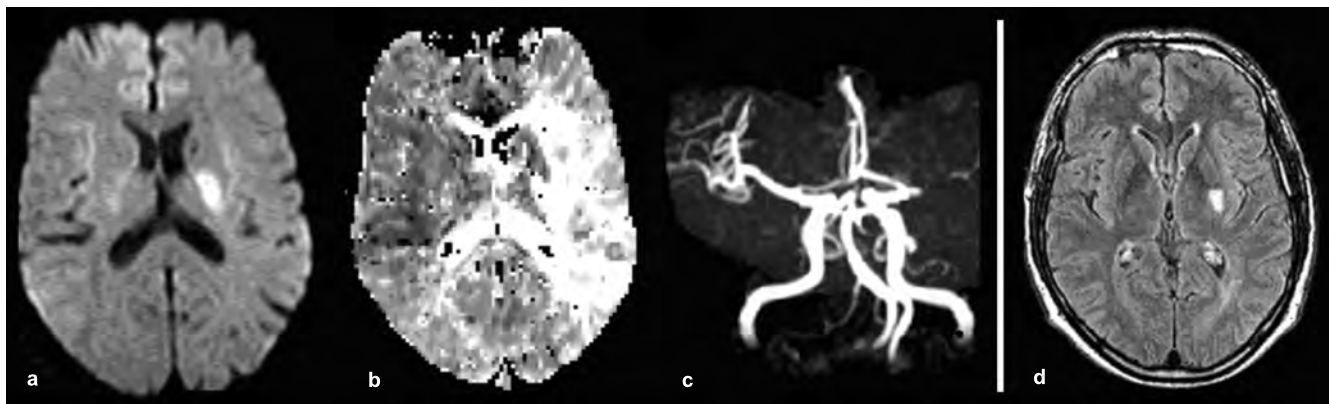


**Abb. 1** Unterschiedliche Gewebekompartimente bei akuter zerebraler Ischämie. Die Abbildung zeigt schematisch **a**) das bereits irreversibel ischämisch geschädigte Areal, d. h. den Infarktkern (rot); **b**) das diesen umgebende kritisch minderperfundierte Gewebe mit erhaltenem Strukturstoffwechsel, welches bei rechtzeitiger Reperfusion zum Untergang bewahrt werden kann, d. h. die Penumbra (gelb); sowie **c**) ein diese umgebendes oberhalb einer kritischen Grenze minderperfundierte und daher nicht vom Untergang bedrohtes Areal, üblicherweise als benigne Oligämie bezeichnet (grün).



**Abb. 2** Das Perfusions-Diffusions-Mismatch-Konzept. Das Mismatch zwischen Diffusionsläsion (rot, **a**) und Perfusionsläsion (blau, **b**) definiert das vom Untergang bedrohten aber potenziell rettbareren Risikogewebe (grün, **c**). In **d**) ist dieses Mismatch auf ein Verlaufsbild nach erfolgreicher Thrombolysed projiziert und zeigt bei nur kleiner endgültiger Infarktläsion im FLAIR-Bild, dass die Reperfusion eine Infarzierung des kompletten Mismatch-Areals verhindert hat.

Seit den ersten experimentellen Erfahrungen mit dem Schlaganfall-MRT wird versucht, über das „Mismatch“ zwischen Perfusions- und Diffusionsstörung ein Korrelat der Penumbra abzubilden [55–57] (● **Abb. 2**). Dabei wird die Diffusionsläsion dem Infarktkern und die Perfusionsstörung dem kritisch minderperfundierten Areal gleichgesetzt. Berichte über die Normalisierung von Diffusionsläsionen nach Reperfusion weisen darauf hin, dass entweder die Reperfusion so frühzeitig nach anoxischer Depolarisation erfolgt ist, dass letztere reversibel ist oder dass die Diffusionsläsion auch Teile der Penumbra umfasst [58–62]. Wahrscheinlich trifft beides zu. Trotz mehrerer methodischer Einschränkungen scheint die Gleichsetzung der DWI-Läsion mit



**Abb. 3** Beispiel einer MRT-basierten Thrombolyse. MRT-Bilder eines Patienten mit akuter Hemiparese rechts und Aphasie. Im Diffusionsbild zeigt sich eine kleine Läsion im Bereich des hinteren Kapselschenkels (a), im Perfusionsbild eine ausgedehnte Perfusionsminderung über nahezu dem gesamten Mediaterritorium (b) passend zu einem proximalen Verschluss der A. cerebri media im Hauptstamm dargestellt in der MR-Angiografie (c). Es erfolgte eine i. v. Thrombolyse mit rtPA, im Verlauf kam es zu einer raschen Besserung. Die Verlaufsbildgebung zeigt nur eine kleine endgültige Läsion im Bereich des hinteren Kapselschenkels (d). Nach 3 Monaten bestand nur eine geringe residuelle Feinmotorikstörung der rechten Hand.

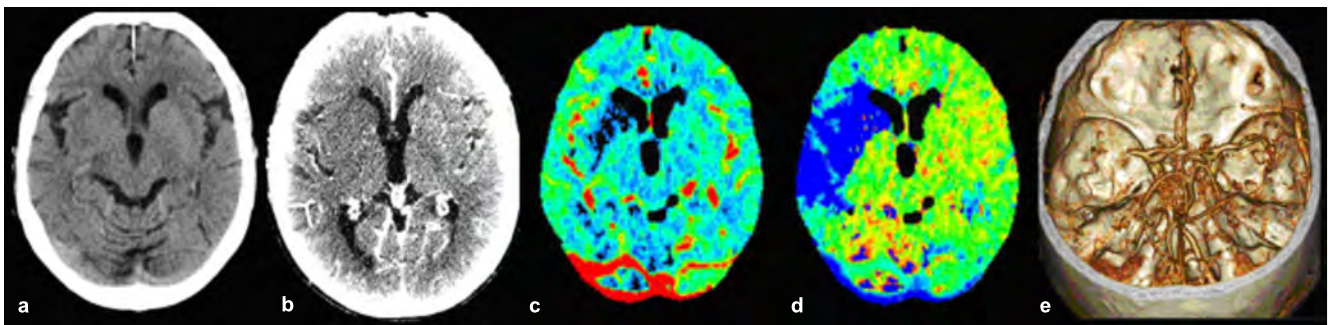
dem Infarktkern und mit hochwahrscheinlich irreversibel geschädigtem Gewebe derzeit mangels besserer Alternativen in der klinischen Routine vertretbar [3,6,42,60,61]. Problematischer scheint aktuell die genaue Bestimmung der „kritischen“ Minderperfusion, z. B. definiert über Schwellenwerte der Perfusionsverzögerung, zu sein. Hier bestehen noch Unklarheiten bezüglich der optimalen Bildparameter und der optimalen Grenzwerte zur Beschreibung der therapielevanten Hypoperfusion mittels PWI. Am häufigsten Verwendung finden bisher die „mean transit time“ (MTT) und die „time to peak“ (TTP). Die häufig verwendeten Schwellenwerte einer Verlängerung der TTP oder MTT um mehr als 2 Sekunden scheint dabei das Areal der relevanten Perfusionsverzögerung zu überschätzen. Je nach verwendeten Parameterbildern und Schwellenwerten kann die Perfusionsläsion Gewebe enthalten, das nicht der Penumbra, sondern der benignen Oligämie zuzurechnen ist. Dieser Ausdruck bezeichnet Gewebe, welches zwar minderperfundierte, aber selbst bei persistierender Minderperfusion nicht unmittelbar vom Untergang bedroht ist [60–64]. Die Verwendung höherer Schwellenwerte, z. B. einer Verlängerung von TTP oder MTT um >4 oder >6 Sekunden, scheint in einer besseren Abbildung des tatsächlich vom Untergang bedrohten Gewebes zu resultieren [65,66]. Um unter anderem diese Probleme zu lösen, hat eine große international zusammengesetzte Gruppe von Wissenschaftlern eine „Acute stroke imaging research roadmap“ vorgelegt und darin auch das Ziel formuliert, die Auswertelgorithmen insbesondere der Perfusionsbildgebung zu optimieren und zu vereinheitlichen [67].

### MRT-basierte Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster

Zunächst brachten kleinere Fallserien anekdotische Evidenz für die Möglichkeit, mittels Perfusions-Diffusions-Mismatch definiertes Risikogewebe durch eine erfolgreiche Thrombolyse vor dem Untergang zu bewahren [68–71] (● **Abb. 3**). Mittlerweile konnten mehrere größere Kohortenstudien und prospektive Fallserien diese Ergebnisse bestätigen [72–75]. So wurden in einer im Kompetenznetz Schlaganfall durchgeführten nicht kontrollierten prospektiven multizentrischen Studie 174 Patienten im erweiterten Zeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn nach MRT-Kriterien mit Thrombolyse behandelt und zeigten ein signifikant besseres klinisches Ergebnis als die historischen Vergleichsgruppen der großen randomisierten Studien zur

Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt, sowohl verglichen mit den Placebopatienten (OR: 1,82; 95%-KI: 1,32–2,51) als auch mit den mit rtPA behandelten Patienten (OR: 1,39; 95%-KI: 1,01–1,92) [75]. Zudem war die Häufigkeit von symptomatischen intrazerebralen Blutungen bei den MRT-basiert behandelten Patienten mit 3% signifikant geringer im Vergleich zu den mit Thrombolyse behandelten Patienten aus den großen klinischen Studien (8%) und vergleichbar mit der Rate symptomatischer Blutungen bei Behandlung mit Placebo in diesen Studien. Auch in einer Analyse der in einem Zentrum mit Thrombolyse behandelten Patienten zeigten die MRT-basiert in einem erweiterten Zeitfenster auch jenseits von 3 Stunden behandelten Patienten ein tendenziell besseres klinisches Ergebnis als die CT-basiert im 3-Stunden-Zeitfenster behandelten Patienten bei signifikant niedrigerer Rate symptomatischer intrazerebraler Blutungen [72]. Eine gemeinsame Analyse der Daten aus 5 europäischen Zentren mit 1210 (zum Teil bereits in frühere Publikationen eingeflossenen) Datensätzen bestätigte diese Ergebnisse mit einem geringeren Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen und einem vergleichbaren Anteil der Patienten mit einem vorteilhaften Outcome in der Gruppe der MRT-basiert behandelten Patienten – trotz des im Mittel späteren Therapiebeginns und eines deutlich höheren Schweregrads der neurologischen Symptomatik [74]. Alle diese Studien suggerieren einheitlich, dass es möglich ist, über das Konzept des PWI-DWI-Mismatch Patienten in der klinischen Praxis sicher und effektiv auch jenseits des Zeitfensters von 3 Stunden nach Symptombeginn mit einer Thrombolyse zu behandeln. In Kommentaren und Übersichtsartikeln von nationalen und internationalen Experten werden diese Arbeiten entsprechend als Belege für eine mögliche effektive durch Bildgebungsbefunde gesteuerte Schlaganfallbehandlung jenseits des Zeitfensters der Zulassung für die intravenöse Thrombolyse zitiert [76–79].

In der „Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution“ (DEFUSE)-Studie wurden Patienten im 3–6-Stunden Zeitfenster nach Blutungsausschluss im CT mit Thrombolyse behandelt und unmittelbar vor und 3–6 Stunden nach Therapie im MRT untersucht [80]. Diese Studie bestätigte insofern das Konzept des Perfusions-Diffusions-Mismatch, als Patienten mit einem Mismatch-Profil und früher Rekanalisation häufiger ein günstiges klinisches Outcome zeigten als Patienten ohne Rekanalisation. In dem „Echoplanar Imaging Thrombolytic



**Abb. 4** Multiparametrische CT-Bildgebung. Die Abbildung zeigt die Untersuchung eines 65-jährigen Patienten mit einer Hemiplegie links, 5 Stunden nach Symptombeginn. Das native CT zeigt eine flauere Hypodensität im rechten Linsenkern (a), in den Quellbildern der CTA findet sich an entsprechender Stelle eine deutlich abgrenzbare Hypodensität (b), parallel dazu im CBV-Bild ein deutlicher Perfusionsausfall (c); im MTT-Bild (d) zeigt sich eine ausgedehnte, über die Läsion im Linsenkern hinausgehende Perfusionsverzögerung rechts frontal und temporal (entsprechend einem MTT-CBV-Mismatch); die 3D-Rekonstruktion der CTA (e) zeigt einen proximalen Verschluss der rechten A. cerebri media (ACM) (mit Dank an B. Eckert für das Überlassen der CT-Bilder).

Evaluation Trial“ (EPITHET) wurden Patienten nach CT-Kriterien im 3- bis 6-Stunden-Zeitfenster randomisiert einer Behandlung mit rtPA (Alteplase) oder Placebo zugeführt [81]. Unmittelbar vor sowie 3–5 und 90 Tage nach der Therapie wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt und Patienten mit Perfusions-Diffusions-Mismatch wurden als Zielpopulation definiert. Für den primären Endpunkt, das Infarktwachstum nach 90 Tagen, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Alteplase behandelten Patienten und der Placebogruppe. Es zeigte sich allerdings eine höhere Reperforationsrate bei den mit Alteplase behandelten Patienten (56 vs. 26%,  $p=0,01$ ), und – wie in DEFUSE – eine eindeutig größere Chance auf ein gutes klinisches Outcome bei erfolgter Reperforation.

Eine Serie von Studien hat weiterhin die Behandlung mit Desmoteplase, einem biotechnisch hergestellten Thrombolytikum mit höherer Fibrinspezifität, bei Patienten mit Nachweis von Risikogewebe in einem erweiterten Zeitfenster von 3–9 Stunden untersucht. DIAS und DEDAS, 2 unabhängig voneinander durchgeführte Dosisfindungsstudien zur Behandlung mit Desmoteplase bei Patienten mit Perfusions-Diffusions-Mismatch im Zeitfenster von 3–9 Stunden, erbrachten vielversprechende Ergebnisse mit signifikant höheren Reperforationsraten in den Verumarmen [82,83]. Reperforation war dabei mit besserem klinischem Outcome assoziiert [83]. In DEDAS zeigte sich für die höhere Dosisstufe ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit gutem klinischen Outcome [82]. In beiden Studien wurden niedrige Raten symptomatischer Blutungskomplikationen bei Verwendung körperrgewichtsadaptierter Dosierungen des Thrombolytikums beobachtet. Eine daraufhin initiierte Phase-3-Studie (DIAS-2), in welcher der Einschluss auf Basis von MRT oder multiparametrischer CT-Bildgebung erfolgen konnte, zeigte überraschenderweise ganz andere Ergebnisse: Es bestand kein Unterschied im primären Endpunkt eines guten klinischen Behandlungsergebnisses zwischen Placebo- und Verumgruppe bei hoher Mortalität in der höchsten Dosisstufe von Desmoteplase (21%) und überraschend gutem Outcome in der Placebogruppe [84]. Zusammenfassend zeigen die genannten Studien weitgehend einheitlich, dass eine Gefäßrekanalisation bzw. Reperforation bei Patienten mit Perfusions-Diffusions-Mismatch mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist [80,81,83], und bestätigen damit das Konzept der Identifikation von Risikogewebe über den MR-tomografischen Nachweis von Perfusions-Diffusions-Mismatch. Allerdings sind insgesamt bisher nur wenige Patienten in randomisierte, doppelblinde Studien zur MRT-basierten Thrombolyse jenseits von 3 Stunden eingeschlossen

worden, sodass auf der Basis der existierenden Daten keine abschließende Beurteilung und Empfehlung möglich ist. Entsprechend wird in den aktuellen Leitlinien der European Stroke Organisation (ESO) die Evidenz der MRT-basierten Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt mit Klasse III Level C bewertet [1]. Auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird ein möglicher Informationsgewinn für die zur Risiko-Nutzen-Abschätzung einer Thrombolyse durch die MRT erwähnt [15], jedoch keine eindeutige Empfehlung für die Praxis gegeben.

#### Einschätzung des Risikos symptomatischer Blutungen nach Thrombolyse mittels MRT

Eine Reihe aktueller Studien hat die Bedeutung verschiedener MRT-Parameter für die Abschätzung des Risikos symptomatischer intrazerebraler Blutungen (sICB) nach Behandlung mit Thrombolyse untersucht. Dabei war eine große Läsion im initialen DWI eindeutig mit einem erhöhten Risiko einer sICB assoziiert [85]. Diese Ergebnisse bestätigen das verbreitete Vorgehen, Patienten mit sehr ausgedehnten DWI-Läsionen von einer Thrombolyse auszuschließen [4,75]. Weiterhin zeigte sich, dass bei ausgeprägter Leukoaraiose das Risiko für sICB ansteigt [86,87]. Demgegenüber scheint die Anzahl in der MRT nachweisbarer älterer Mikroblutungen entgegen früherer Annahmen nicht mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine sICB nach Thrombolyse einherzugehen [88].

#### Multiparametrische CT-Bildgebung: CT-Angiografie und Perfusions-CT

##### CT-Angiografie

Die CT-Angiografie (CTA) mittels Spiral-CT ist eine breit verfügbare Methode zur Darstellung der Gefäße beim akuten Hirninfarkt. Je nach den technischen Voraussetzungen des CT-Gerätes kann die CTA segmentale Abschnitte der intrakraniellen Arterien bis hin zum gesamten extra- und intrakraniellen Verlauf der hirnersorgenden Arterien darstellen [89,90]. Gefäßverschlüsse und hochgradige Stenosen im extrakraniellen Abschnitt und im proximalen Abschnitt der intrakraniellen Arterien können sehr zuverlässig erfasst werden. Verschlüsse im Niveau der Mediabifurkation oder der proximalen M2-Segmente können mithilfe der koronaren oder sagittalen Rekonstruktion sowie einer 3D-Rekonstruktion dargestellt werden (Abb. 4). Weiter peripher ge-

legene Verschlüsse allerdings sind mit der CTA – wie auch mit der MRA – kaum erkennbar.

Die Quellbilder der CTA bieten eine zusätzliche Informationsquelle, welche bei der Beurteilung der Gewebssituation beim akuten Hirninfarkt hilfreich sein kann. Die Darstellung der Kollateralen mittels Kontrastmittelfüllung in Arealen distal des Gefäßverschlusses kann möglicherweise noch vitales Risikogewebe vom Infarktkern abgrenzen (▶ **Abb. 4**). Die hypodense Läsion in CTA-Quellbildern zeigte in einer Arbeit eine gute Übereinstimmung mit Läsionsvolumina im DWI [91].

### Perfusions-CT

Wie die Perfusions-MRT beruht die Perfusions-CT (CTP) auf der Messung der Gewebserfusion nach Gabe eines Kontrastmittelbolus [92,93]. Nach der intravenösen Bolusgabe steigt mit dem Anstrom des Kontrastmittels die Röntgendichte des Hirngewebes vorübergehend an. Die Messung der Intensität und des zeitlichen Verlaufes der Dichtewerte im Hirngewebe erlaubt die Berechnung der verschiedenen Parameter der Perfusion wie TTP, MTT, CBF und CBV [94] (▶ **Abb. 4**). Derzeit ermöglichen die meisten Scanner nur die Erfassung eines Ausschnitts des Gehirns (bei modernen Multidetektorscannern üblicherweise 1–6 cm), sodass sich Perfusionsstörungen, die außerhalb des vorgegebenen Untersuchungsfeldes liegen, der Darstellung entziehen können. Hinzu kommt die eingeschränkte Beurteilbarkeit der CT-Bildgebung in Regionen mit starken Artefakten durch nahegelegene knöcherne Strukturen wie im Bereich von Hirnstamm und Kleinhirn.

Es wurden Schwellenwerte für die Definition des Infarktkerns (CBV < 2 ml/100 g) und des kritisch minderperfundierte Gewebes (MTT > 145% im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre) vorgeschlagen [95], welche in Analogie zum Perfusions-Diffusions-Mismatch die Identifikation von potenziell rettbares Risikogewebe ermöglichen sollen. Verschiedene Studien haben zeigen können, dass die aus der CTP berechneten Parameter eine gute Korrelation mit Läsionsvolumina in DWI und PWI zeigen [96,97]. In einer Studie, in welcher Patienten mit multiparametrischer CT- und MRT-Bildgebung untersucht wurden, hätte die Verwendung der CT-Bildgebung mit Perfusions-CT und CT-Angiografie bei 41 von 42 Patienten mit akutem Hirninfarkt zur selben Therapieentscheidung geführt wie die Verwendung des PWI-DWI-Mismatch-Konzeptes [98]. Vor dem Hintergrund dieser Daten wird darüber diskutiert, ob in Analogie zur Schlaganfall-MRT eine Erweiterung des Zeitfensters für eine Thrombolyse auch bei mittels multiparametrischer CT-Bildgebung ausgewählten Patienten erfolgen kann. Dazu bleibt festzustellen, dass es, anders als für die MRT-basierte Thrombolyse, bisher keine größeren Fallserien oder klinischen Studien gibt, welche die multiparametrische CT-Bildgebung zur Patientenauswahl für eine Thrombolyse verwendet haben und damit Daten zur Sicherheit und Effektivität dieses Vorgehens liefern konnten. Bevor solche Daten vorliegen, kann eine Empfehlung für die Verwendung der Perfusions-CT zur Patientenauswahl für eine Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster außerhalb klinischer Studien nicht gegeben werden [6,42].

### Vor- und Nachteile von CT und MRT

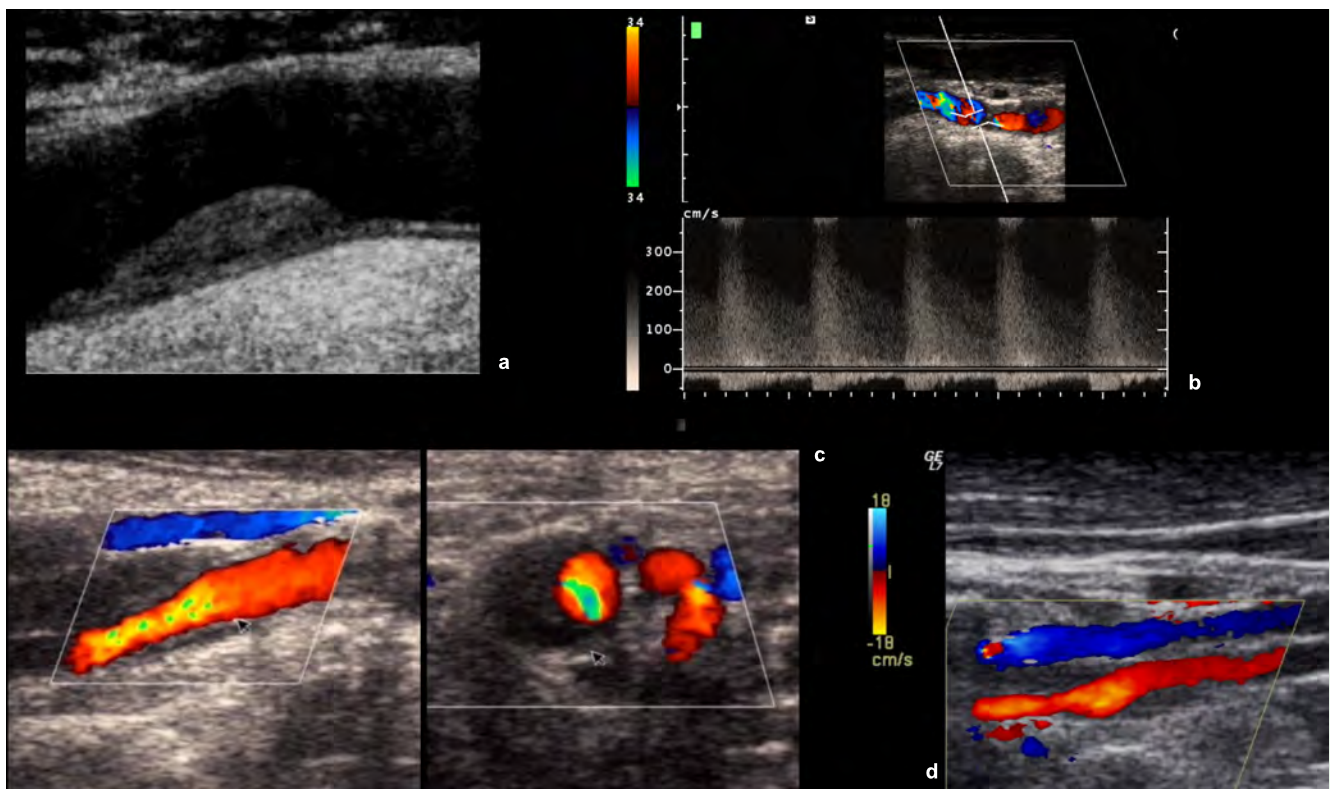
▼ Klare Vorteile der CT-Bildgebung sind die breitere Verfügbarkeit, der geringere Aufwand bei der Patientenlagerung, die schnellere Durchführbarkeit, bessere Möglichkeiten zum Monitoring wäh-

rend der Untersuchung insbesondere bei schwer betroffenen Patienten sowie die Möglichkeit auch Patienten mit MRT-Kontraindikationen zu untersuchen. Nachteile der CT sind die Verwendung ionisierender Strahlung sowie die Notwendigkeit der Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel bei CTP und CTA, welche insbesondere wiederholte Untersuchungen einschränkt oder bei Patienten mit Diabetes und Metformintherapie zu Komplikationen führen kann. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass mit dem Perfusions-CT mit den derzeit üblichen Scannern in aller Regel nur ein Ausschnitt des Gehirns untersucht werden kann. Auch in der Beurteilung von ischämischen Veränderungen im Bereich des Hirnstamms sind die Möglichkeiten der CT durch die in dieser Region ausgeprägten Artefakte eingeschränkt.

Der entscheidende Vorteil der MRT ist die sichere Darstellung ischämischer Läsionen bereits wenige Minuten nach Symptombeginn mit hohem Kontrast in der DWI. Die multiparametrische CT-Bildgebung hat keine entsprechende Technik, welche unabhängig von Perfusionsparametern direkt die metabolischen Folgen der Ischämie abbildet. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der Darstellung des gesamten Hirns in der Perfusionsbildgebung sowie in den zusätzlichen Informationen, welche über die anderen MRT-Sequenzen verfügbar sind. Nachteile der MRT sind sicherlich die Komplexität der Bildanalyse, Einschränkungen der Untersuchbarkeit bei instabilen Patienten sowie die üblichen MRT-Kontraindikationen wie z.B. Herzschrittmacher. Die Untersuchungszeit für ein komplettes Stroke-MRT-Protokoll ist dabei länger als eine Untersuchung mit Nativ-CT allein, aber insgesamt vergleichbar mit der Untersuchungszeit eines kompletten Untersuchungsprogramms mit CTP und CTA und führt bei einer entsprechenden Organisation der Abläufe in der Notaufnahme nur zu einer geringen, für den Therapieeffekt nicht relevanten Zeitverzögerung [99]. Trotz der leicht höheren Kosten bei der Verwendung der MRT zur Patientenauswahl für eine Thrombolyse wird diese nach aktuellen Kalkulationen als kosteneffektiv eingeschätzt, wenn die gewonnenen qualitätsadjustierten Patientenjahre in Betracht gezogen werden [100].

### Neurosonologische Diagnostik

▼ In der Versorgungsrealität ist die Ultraschalluntersuchung der Hirngefäße das Verfahren, welches am häufigsten in der Frühphase (<24 h) zur Evaluation der extra- und intrakraniellen Gefäße eingesetzt wird. Wie den Daten der Hessischen Qualitätssicherung zu entnehmen ist [101], wurden innerhalb von 3 Stunden nach Aufnahme 23% der Patienten mittels transkranialer Dopplersonografie (TCD) untersucht, wohingegen nur 3% im gleichen Zeitfenster zur MRT kamen. Insgesamt erhielten während des stationären Aufenthaltes 61% der Schlaganfallpatienten eine TCD, 12% eine MR-Angiografie und noch deutlich weniger eine CT-Angiografie. Diese repräsentative und weitgehend vollständige Erhebung (n=21020) in einem Bundesland belegt, dass moderne Ultraschallverfahren in nahezu jeder neurologischen Klinik verfügbar sind und zur neurologischen Standarddiagnostik gehört. Die extra- und transkraniale Farbduplexsonografie ist in multizentrischen Studien umfassend validiert und liefert unabhängig von Gerätetyp, Hersteller und Einsatzort vergleichbare Befunde mit hoher Sensitivität und Spezifität [102–104]. Allerdings kann bei der transkranialen Ultraschalluntersuchung ein Schallpenetrationsproblem auftreten, das auch unter Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln in ca. 10% der Fälle nicht überwindbar ist. Zusätzlich ist bei großen



**Abb. 5** Ultraschalluntersuchungen bei Schlaganfallpatienten. In (a) zeigt sich im B-Bild im Längsschnitt durch die A. carotis communis eine echoarme homogen begrenzte Plaque. Daneben (b) ist das Beispiel einer hochgradigen Stenose der A. carotis interna mit typischem Farbumschlag (Aliasing) in der Duplexsonografie und im PW-Modus Nachweis von Flussgeschwindigkeiten bis 300 cm/s in der Stenose gezeigt. Die untere Reihe zeigt 2 Beispiele von Dissektionen mit typischen Befundmustern: ein exzentrisch gelegenes halbmondförmiges Wandhämatom bei Dissektion der A. carotis interna im Längs- und Querschnitt mit deutlicher Lumeneinengung (c) sowie ein spindelförmig verlaufendes Wandhämatom bei einer Dissektion der A. vertebralis im V2-Abschnitt im Längsschnitt (mit Dank an M. Rosenkranz für das Überlassen der Ultraschallbilder).

Entfernungen zum Schallkopf, z. B. im Bereich der Basilarisspitze, die Zuverlässigkeit der transkraniellen Doppler- und Duplexsonografie deutlich eingeschränkt.

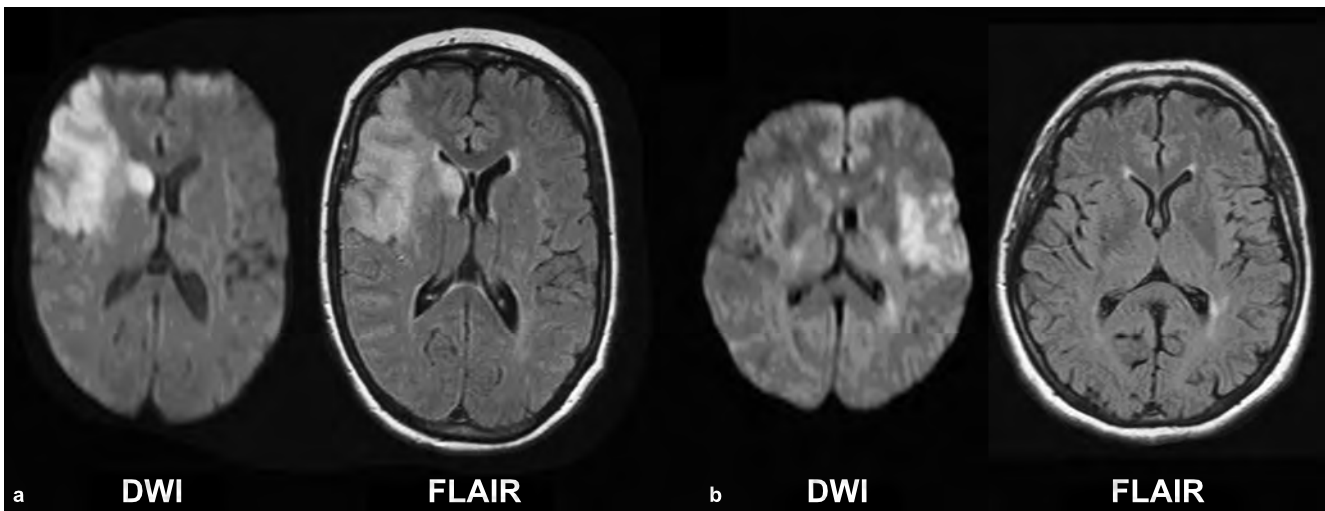
Die Bedeutung neurosonologischer Befunde ergibt sich aus der Tatsache, dass die hämodynamischen Folgen von Verschlüssen und Stenosen hirnersorgender Arterien „online“ darstellbar sind [105]. Dynamische Prozesse während der Thrombolyse wie Rekanalisation und Reokklusion sind unmittelbar zu sehen und mit dem klinischen Status korrelierbar [106]. Der Schweregrad der neurologischen Symptomatik bei Aufnahme und der Ort bzw. die Ausdehnung des Hirngefäßverschlusses sagen bei noch normalem CCT-Befund das Schicksal des akut aufgenommenen Patienten unabhängig von allen anderen Faktoren mit hoher Sicherheit voraus [107,108]. Ein Mediahauptstamm- oder -astverschluss bedeutet gegenüber einem offenen Gefäßstatus ein mehr als 11-fach höheres Risiko einer sekundären Verschlechterung oder ausbleibender klinischer Besserung [109]. Ein isolierter Verschluss der A. carotis interna bedeutet ein 4-fach höheres Risiko einer sekundären Verschlechterung. Patienten ohne Verschluss intrakranieller Gefäße haben eine 10-fach höhere Chance einer raschen klinischen Besserung. Ebenso spricht eine gute kollaterale Kompensation für stabile Verhältnisse. Daraus ergeben sich wichtige therapeutische Informationen, um mit einer neurosonologischen Untersuchung unmittelbar gefährdete Patienten zu identifizieren und die weitere Behandlungsplanung individuell bis hin zu interventionellen Therapiemaßnahmen zu gestalten [110].

Außerhalb der unmittelbaren Akutdiagnostik sind neurosonologische Untersuchungen auf der Stroke Unit indiziert, wenn es gilt, eine sekundäre Verschlechterung des neurologischen Befundes, die Ätiologie (► **Abb. 5**) oder die Hämodynamik eines Hirninfarktes besser zu verstehen. Gelegentlich können damit auch falsch positive Befunde der MR-Angiografie („Mediastenose“) aus der Welt geschafft werden.

Im Alltag werden wichtige therapeutische Entscheidungen mangels evidenzbasierter Daten meist auf der Grundlage pathophysiologischer Überlegungen getroffen. Eine kritische hämodynamische Situation [111,112] im Mediastrombahngebiet infolge eines Karotisverschlusses oder der Nachweis frequenter Mikroembolisationen, die man als Beleg für ein hohes Reinfarktisiko werten muss [113], können Anlass zur Modifikation der antihypertensiven Einstellung oder der antithrombotischen Therapie sein oder auch dazu führen, im individuellen Fall spezielle Interventionen zu beschleunigen, zu unterlassen oder in veränderter Reihenfolge durchzuführen.

Prinzipiell besteht auch mittels Ultraschall die Möglichkeit der Untersuchung der Hirnperfusion über die Analyse der Signalveränderungen nach Gabe eines Echokontrastverstärkers [114,115] in Analogie zur Bolus-tracking-Technik bei MRT oder pCT. Allerdings hat diese Technik durch die Beschränkung der Untersuchung auf eine Ebene und durch die bisher fehlenden Möglichkeiten der Quantifizierung der Perfusionsmessungen keine Verbreitung in der Routinediagnostik des akuten Schlaganfalls gefunden.





**Abb. 6** FLAIR und DWI in der Diagnostik akuter ischämischer Läsionen. Die Abbildung zeigt Beispiele für die 2 verschiedenen Muster der Sichtbarkeit der Läsion in DWI und FLAIR. In (a) ist die frische ischämische Läsion 282 min nach Symptombeginn im DWI gut sichtbar und auch bereits im FLAIR deutlich demarkiert („FLAIR positiv“). In (b) lässt sich 125 min nach Symptombeginn die akute ischämische Läsion im DWI eindeutig identifizieren, während im FLAIR keine Signalveränderung im Hirnparenchym zu sehen ist („FLAIR negativ“).

### Konventionelle intraarterielle Angiografie (digitale Subtraktionsangiografie, DSA)

Vor der Einführung der kranialen CT in die klinische Routinediagnostik war die Darstellung der Hirngefäße mithilfe der Angiografie der einzige Weg, mittels Bildgebung direkt oder indirekt Rückschlüsse auf intrazerebrale Veränderungen zu ziehen. Mit dem Aufkommen und der deutlichen Zunahme der Bildqualität der MRA und CTA und der neurosonologischen Untersuchungstechniken hat die invasive digitale Subtraktionsangiografie (DSA) zur Beurteilung von Veränderungen extra- oder intrakranieller Gefäße beim akuten Schlaganfall an Bedeutung verloren. Nach wie vor gilt die digitale Subtraktionsangiografie als Goldstandard zur Darstellung pathologischer Veränderungen der hirnersorgenden Gefäße. Ihr großer Nachteil liegt im invasiven Charakter mit einem im Vergleich zu den erwähnten nicht-invasiven Methoden höheren Risiko für Komplikationen sowie im höheren logistischen Aufwand. Für die allgemeine Notfalldiagnostik beim akuten Schlaganfall mit dem Ziel einer Darstellung der Gefäßsituation spielt die DSA deshalb in aller Regel eine untergeordnete Rolle. Eine besondere Bedeutung hat sie allerdings weiterhin bei akuten Verschlüssen im hinteren Kreislauf (z. B. Basilaristhrombose), wo die Angiografie als Vorstufe für eine direkte endovaskuläre Behandlung (z. B. lokale Lyse, mechanische Rekanalisation, Dilatation oder Stenteinlage) zu sehen ist [116–118]. In Zentren mit durchgehend verfügbarer interventioneller Neuroradiologie und einem entsprechenden Diagnostik- und Behandlungsalgorithmus ist die Angiografie in Zusammenarbeit mit nachfolgender lokaler Thrombolyse eine Therapieoption für Patienten mit akutem Mediaverschluss [119]. Weiterhin ist die konventionelle Angiografie die Methode der Wahl in der Diagnostik bei Veränderungen kleiner Arterien bei zerebraler Angiitis, Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen.

### Positronenemissionstomografie (PET) und Single-Photonen-Emissionscomputertomografie (SPECT)

Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden wie PET und SPECT haben keinen festen Platz in der Notfalldiagnostik des akuten Schlaganfalls. Allein die notwendigen logistischen Voraussetzungen wie das Bereithalten entsprechender radioaktiver Tracer und die Notwendigkeit spezialisierter Abteilungen limitieren den Einsatz dieser Techniken im Notfallbereich. Die Bedeutung der nuklearmedizinischen Untersuchungen liegt vielmehr wesentlich im wissenschaftlichen Bereich. So stützen sich die Erkenntnisse über die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie (wie z. B. das Konzept der Penumbra), die heute selbstverständliche Grundlagen für die differenzierte Betrachtung und Therapieplanung des akuten Hirninfarkts darstellen, ganz wesentlich auf PET-Untersuchungen [53,54]. Die üblicherweise verwendeten Schwellenwerte für Infarktkern, Penumbra und benigne Oligämie resultieren aus PET-Untersuchungen [120,121], und nach wie vor stellt die PET den Goldstandard für die Messung der zerebralen Perfusion wie auch des Sauerstoffmetabolismus (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>) dar. Die besondere Bedeutung der PET für die Schlaganfallbildgebung liegt auch weiterhin vorwiegend im wissenschaftlichen Bereich. So werden unter anderem vergleichende Studien zwischen PET und MRT genutzt, um die aus der MRT generierten Perfuptionsparameter anhand von PET-Untersuchungen zu „kalibrieren“ [62–64,122].

Vorteile der PET sind die unter den nuklearmedizinischen Techniken beste räumliche Auflösung und die Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung von Blutfluss, Sauerstoff- oder Glukosemetabolismus und anderen metabolischen Kenngrößen. Eine zukünftige innovative Forschungsrichtung wird die Kombination der Darstellung hämodynamischer Parameter anhand von MRT mit der Darstellung funktioneller Systeme (z. B. Rezeptor-PET) im Schlaganfall sein. Mit gewissen Einschränkungen (niedrige räumliche Auflösung, semiquantitative Messung) können ebenfalls mittels SPECT die zerebrale Perfusion und metabolische Kenngrößen bei Schlaganfallpatienten dargestellt werden. Bei PET und SPECT kann in Kombination mit der Gabe von Ace-

tacolamid die zerebrovaskuläre Reservekapazität bestimmt werden [123]. Diese Techniken haben jedoch außerhalb wissenschaftlicher Studien nur in Ausnahmefällen eine Bedeutung in der akuten Bildgebung von Schlaganfallpatienten.

## Ausblick

Es zeichnet sich ein Trend zur Verwendung multiparametrischer Bildgebung mittels MRT oder CT für die Auswahl von Patienten für akute Schlaganfallstudien ab [124]. Es ist zu erwarten, dass die Menge der systematisch erhobenen therapiebezogenen Bildgebungsuntersuchungen ansteigen und weitere Hinweise für relevante Bildgebungsparameter bringen wird. Dabei ist anzunehmen, dass die Vereinheitlichung der Protokolle von Schlaganfall-MRT-Untersuchungen und die Algorithmen zur Nachbearbeitung, insbesondere für die Perfusions-MRT, in den nächsten Jahren mehr Klarheit über sinnvolle Standards und relevante Parameter und Schwellenwerte der Perfusion bringen wird [67]. Nach wie vor wird noch die erste positive randomisierte kontrollierte Studie zur bildgebungsgesteuerten Thrombolyse jenseits von 3 Stunden nach Symptombeginn erwartet. Auch die Verwendung automatisierter Algorithmen zur Prädiktion des Gewebeschicksals wird derzeit weiter untersucht. Möglicherweise werden entsprechende Algorithmen in Zukunft auf der Basis der Bildgebungsbefunde genauere Risikoabschätzungen für den natürlichen Verlauf oder den Effekt spezifischer Therapien ermöglichen [125].

Für Patienten, bei denen die Schlaganfallsymptome im Schlaf beginnen, steht bisher keine spezifische Akutbehandlung zur Verfügung [126]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Kombination von FLAIR und DWI eine zeitliche Einordnung von ischämischen Läsionen bei unklarem Zeitfenster und die sichere Identifikation von Patienten im Thrombolysezeitfenster (d. h.  $\leq 3$  Stunden) ermöglicht [127] (● **Abb. 6**). Kleinere Fallserien haben gezeigt, dass bei Auswahl der Patienten auf der Basis der Darstellung von Risikogewebe mittels Perfusions-CT oder Schlaganfall-MRT auch bei Patienten mit unbekanntem Symptombeginn eine Thrombolyse sicher und möglicherweise effektiv erscheint [128–130]. Randomisierte Studien werden benötigt, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

Einhergehend mit Verbesserungen der Technik und der Untersuchung bei höheren Feldstärken kann die MR-Spektroskopie zusätzliche Erkenntnisse über metabolische Vorgänge in den verschiedenen Gewebезonen bei der akuten zerebralen Ischämie bringen [131]. Es bleibt abzuwarten, ob MRT-Techniken zur Untersuchung der Sauerstoffextraktionsrate mittels Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD)-Imaging [132,133] oder das molekulare Imaging mit Darstellung des Laktats und anderer Metaboliten [134,135] in der klinischen Routine Eingang finden und zu einem relevanten Informationsgewinn führen. Eine interessante Variante des BOLD-Imagings stellt das sogenannte „resting state functional connectivity fMRI“ dar. Diese Methode vermag, ohne Aktivierungsaufgabe auskommend und auf einer 4–8-minütigen „Ruhemessung“ basierend, eine Vielzahl funktioneller Netzwerke darzustellen [136] und könnte auch in der frühen Phase der zerebralen Ischämie interessante neue Erkenntnisse bringen. Die Diffusionstensorbildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) bietet eine Reihe zusätzlicher Informationen, welche auch in der akuten Phase beim Hirninfarkt von Interesse sein können. So erlaubt sie eine genauere Zuordnung ischämischer Läsionen in Bezug auf wichtige Faserbahnen [137,138] oder den frühen

Nachweis Waller'scher Degeneration als Zeichen einer schweren Pyramidenbahnschädigung [139]. Diese zusätzlichen Informationen könnten zunehmend klinische Relevanz für die Rehabilitationssteuerung haben. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob diese Methoden auf sinnvolle Weise in die klinische Routinediagnostik eingebunden werden können.

Aktuell besteht großes Interesse an therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten des Ultraschalls („Sonothrombolyse“) im Hirnkreislauf. Angestoßen durch eine Fallserie, bei welcher hohe Raten von Rekanalisation und dramatischer klinischer Besserung unter Sonothrombolyse auftraten [106], wurde die CLOT-BUST-Studie initiiert [140]. In dieser Studie wurden 126 Patienten im 3-Stunden-Zeitfenster mit Thrombolyse behandelt und randomisiert einer kontinuierlichen Beschallung oder der Kontrollgruppe zugeordnet. In der Sonothrombolysegruppe wurde eine komplette Rekanalisation oder dramatische Besserung bei 49%, in der Kontrollgruppe nur bei 30% beobachtet ( $p=0,03$ ). Die Kombination eines kontinuierlichen 2MHz-TCD-Monitorings mit der intravenösen Gabe eines Echokonstrastverstärkers („Microbubbles“) resultierte in einer noch einmal höheren Rate an früher Rekanalisation [141]. Eine Studie bei der niederfrequenter Ultraschall (300 kHz) in Kombination mit rt-PA eingesetzt wurde, musste aufgrund einer deutlich erhöhten Rate intrazerebraler Blutungen vorzeitig abgebrochen werden [142]. Inwieweit dieses neue Therapiekonzept tragfähig ist, muss zuerst noch in weiteren präklinischen und klinischen Studien geprüft werden. Neben diesen Sicherheitsbedenken muss als Einschränkung des Verfahrens gewertet werden, dass eine Anwendung auf einen Verschluss der A. cerebri media im M1- oder M2-Segment bei ausreichendem Schallfenster und motorisch ruhigem Patienten beschränkt bleibt.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass in Zukunft die erweiterte multiparametrische Bildgebung mit MRT und CT flächendeckend Eingang in die Routinediagnostik des akuten Schlaganfalls finden wird. Die zusätzlichen aus der Bildgebung gewonnenen Informationen werden helfen, der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die klinische Entität des akuten Schlaganfalls pathophysiologisch eine heterogene Gruppe darstellt. Das in greifbarer Nähe liegende Ziel ist eine auf der Basis der erweiterten Bildgebungsbefunde individuell optimierte Auswahl und Steuerung der Akutbehandlung mit einer Minimierung potenzieller Behandlungsrisiken und Maximierung möglicher Behandlungserfolge.

## Empfehlungen für die Bildgebung beim akuten Schlaganfall

1. Jeder Patient mit Verdacht auf akuten Schlaganfall benötigt ohne Zeitverzögerung eine zerebrale Bildgebung mit CT oder MRT.
2. In der Akut-Diagnostik gibt es derzeit keinen Unterschied zwischen CT und MRT für den Nachweis bzw. Ausschluss intrazerebraler Blutungen.
3. Ein akutes Schlaganfall-MRT-Protokoll muss eine DWI- und eine blutungssensitive Sequenz ( $T2^*$ -gewichtete Sequenz) enthalten.
4. *Im Zeitfenster bis 4,5 h nach Symptombeginn* reicht ein natives CT für die Indikationsstellung zur Thrombolyse aus. Anstelle der CT kann auch eine MRT durchgeführt werden, wenn diese nicht zu einer Verzögerung einer möglichen Thrombolyse führt. Insgesamt dürfen zusätzliche Untersuchungen zum

Nachweis von Perfusionsstörungen oder Gefäßveränderungen mit multiparametrischer CT, MRT oder Ultraschall bei Patienten mit akutem Hirninfarkt nicht zu einer Verzögerung der akuten spezifischen Behandlung führen. Trotz entsprechender Leitlinienempfehlungen auf der Basis der Daten von ECASS III ist die Thrombolyse im Zeitfenster von 3–4,5 h derzeit „off-label“, und Patienten sollten entsprechend aufgeklärt werden.

5. Ausgedehnte Ischämiefrühzeichen (Frühhypodensitäten oder eine DWI-Läsion > 1/3 des Mediaterritoriums) stellen im 3-Stunden Zeitfenster keine absolute Kontraindikation gegen eine Thrombolyse dar. Sie sind aber Prädiktoren für ein schlechtes Outcome (mit oder ohne Lyse) und für symptomatische intrazerebrale Blutungskomplikationen (erhöht durch eine Lyse). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten besonders eingehend erwogen werden. Bei einer Lyse im 3–4,5-Stunden-Zeitfenster wird bei ausgedehnten Frühzeichen von einer Lyse abgeraten.
6. Wird im Zeitfenster jenseits von 4,5 h nach Symptombeginn eine Thrombolyse in Betracht gezogen, sollte eine Diagnostik mit MRT inkl. Perfusionsbildgebung und MR-Angiografie angestrebt werden. Patienten mit Nachweis von Mismatch zwischen Perfusion und Diffusion können im Rahmen interner Protokolle im erweiterten Zeitfenster bis 6, ggf. auch bis 9 Stunden nach Symptombeginn behandelt werden. Allerdings ist die Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster „off-label“, und Patienten müssen entsprechend aufgeklärt werden („individueller Heilversuch“). Bei Patienten mit ausgedehnten DWI-Läsionen sollte von einer Thrombolyse Abstand genommen werden.
7. Besteht klinisch der Verdacht auf einen Infarkt im vertebro-basilären Stromgebiet und ist der Nachweis der Ischämie für die Akuttherapie relevant, sollte aufgrund der deutlich höheren Sensitivität im Vergleich zum CT primär ein Schlaganfall-MRT mit einer DWI-Sequenz durchgeführt werden.
8. Bei Verdacht auf akuten Verschluss im vertebro-basilären Stromgebiet muss unverzüglich eine Gefäßdarstellung mittels CT-Angiografie, MR-Angiografie oder invasiver Angiografie erfolgen, um die Indikation zu einer endovaskulären Behandlung oder systemischen Thrombolyse stellen zu können. An einigen Zentren wird nach Ausschluss einer Blutung parallel zur weiteren Diagnostik (z. B. CTA) eine systemische Lyse durchgeführt, um – bei fehlender Besserung oder zur Erhöhung der Rekanalisierungswahrscheinlichkeit – eine endovaskuläre Behandlung anzuschließen.
9. Alle Patienten mit akutem Hirninfarkt sollten innerhalb von 24 Stunden eine Diagnostik der hirnversorgenden Arterien mittels Duplexsonografie, CT- oder MR-Angiografie erhalten.
10. Die Sonothrombolyse muss derzeit noch als experimentelle Methode ohne praktischen klinischen Stellenwert angesehen werden.

### Danksagung

Das vorliegende Manuskript ist ein gemeinsames Positionspapier des Kompetenznetzes Schlaganfall (Vorstand des Kompetenznetzes und Subnetz Stroke Imaging). Das Kompetenznetz Schlaganfall wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

### Interessenkonflikte



Keine angegeben.

### Institutsangaben

- <sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- <sup>2</sup> Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
- <sup>3</sup> Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster
- <sup>4</sup> Klinik für Neurologie, Campus Benjamin Franklin, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
- <sup>5</sup> Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie, Diagnostikzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- <sup>6</sup> Neurologische Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen
- <sup>7</sup> Klinik für Neurologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- <sup>8</sup> Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
- <sup>9</sup> MediClin Fachklinik Rhein / Ruhr, Fachbereich Neurologie
- <sup>10</sup> Klinik für Neurologie, Campus Mitte, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
- <sup>11</sup> Kognitive Neurologie, MPI, Universität Leipzig; Charité, Universitätsmedizin Berlin
- <sup>12</sup> Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena
- <sup>13</sup> Klinik für Neurologie, Johannes-Wesling-Klinikum Minden

### Literatur

- 1 Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507
- 2 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711
- 3 Thomalla G, Ringleb P, Kohrmann M et al. Patientenauswahl zur Thrombolyse mittels Perfusions- und Diffusions-MRT. [Patient selection for thrombolysis using perfusion and diffusion MRI: An overview.] *Nervenarzt* 2009; 80: 119–129
- 4 Hjort N, Butcher K, Davis SM et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005; 36: 388–397, Epub 2004 Dec 23
- 5 Hacke W, Furlan A for the DIAS-2 Investigators. Results from the phase III study of Desmoteplase in acute ischemic stroke trial 2 (DIAS 2). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 54
- 6 Kohrmann M, Juttler E, Huttner HB et al. Acute Stroke Imaging for Thrombolytic Therapy – An Update. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 161–169
- 7 Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7: 256–267
- 8 Parizel PM, Makkat S, Van Miert E et al. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. *Eur Radiol* 2001; 11: 1770–1783
- 9 Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27: 2321–2324
- 10 Schellinger PD, Jansen O, Fiebich JB et al. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 765–768
- 11 Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502–506, Epub 2004 Jan 22
- 12 Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823–1830
- 13 Packard AS, Kase CS, Aly AS et al. „Computed tomography-negative“ intracerebral hemorrhage: case report and implications for management. *Arch Neurol* 2003; 60: 1156–1159

- 14 Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–298
- 15 Diener HC, Putzki NH. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. ed 4., überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2008
- 16 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587
- 17 Clark WM, Albers GW, Madden KP et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke* 2000; 31: 811–816
- 18 Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA* 1999; 282: 2019–2026
- 19 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329
- 20 Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025
- 21 Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251
- 22 Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980; 11: 593–601
- 23 Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 1977; 8: 71–76
- 24 Kucinski T, Vaterlein O, Glauche V et al. Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1786–1791
- 25 Kucinski T, Majumder A, Knab R et al. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2004; 46: 716–722
- 26 Kummer R von, Bourquain H, Bastianello S et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001; 219: 95–100
- 27 Kummer R von, Meyding-Lamade U, Forsting M et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 9–15, discussion 16–18
- 28 Larrue V, Kummer RR von, Muller A et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–441
- 29 Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679–1685
- 30 Lyden P. Early major ischemic changes on computed tomography should not preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003; 34: 821–822
- 31 Kummer R von. Early major ischemic changes on computed tomography should preclude use of tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003; 34: 820–821
- 32 Kummer R von, Allen KL, Holle R et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327–333
- 33 Patel SC, Levine SR, Tilley BC et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–2838
- 34 Saur D, Kucinski T, Grzyska U et al. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 878–885
- 35 Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005; 235: 444–453
- 36 Kummer R von. Effect of training in reading CT scans on patient selection for ECASS II. *Neurology* 1998; 51: S50–52
- 37 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet* 2000; 355: 1670–1674
- 38 Na DG, Kim EY, Ryoo JW et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005; 235: 992–998
- 39 Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA et al. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 473–477
- 40 Barber PA, Demchuk AM, Hill MD et al. The probability of middle cerebral artery MRA flow signal abnormality with quantified CT ischaemic change: targets for future therapeutic studies. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1426–1430
- 41 Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R et al. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 3–13
- 42 Muir KW, Buchan A, Kummer R von et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 755–768
- 43 Rother J. CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis. *Thromb Res* 2001; 103: S125–133
- 44 Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435–455
- 45 Sotak CH. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed* 2002; 15: 561–569
- 46 Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K et al. Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 1002–1011
- 47 Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 423–429
- 48 Rother J, de Crespigny AJ, D’Arceuil H et al. Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke* 1996; 27: 980–986, discussion 986–987
- 49 Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2206–2210
- 50 Ostergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 710–717
- 51 Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM et al. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14: 249–265
- 52 Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723–725
- 53 Baron JC, Rougemont D, Soussaline F et al. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 140–149
- 54 Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; 14: 329–331
- 55 Baron JC, Kummer R von, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995; 26: 2219–2221
- 56 Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53: 1528–1537
- 57 Warach S. Thrombolysis in stroke beyond three hours: Targeting patients with diffusion and perfusion MRI. *Ann Neurol* 2002; 51: 11–13
- 58 Fiehler J, Foth M, Kucinski T et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 2002; 33: 79–86
- 59 Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004; 35: 514–519

- 60 Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34: 2729–2735, Epub 2003 Oct 23
- 61 Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V. Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke* 2004; 35: 2671–2674
- 62 Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 980–985
- 63 Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnhardt FG et al. Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2843–2847
- 64 Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD et al. The Performance of MRI-Based Cerebral Blood Flow Measurements in Acute and Subacute Stroke Compared With 150-Water Positron Emission Tomography. Identification of Penumbral Flow. *Stroke* 2009; 40: 2413–2421
- 65 Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 887–891
- 66 Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 469–475
- 67 Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV et al. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke* 2008; 39: 1621–1628
- 68 Jansen O, Schellinger P, Fiebach J et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353: 2036–2037
- 69 Parsons MW, Barber PA, Chalk J et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51: 28–37
- 70 Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB et al. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2000; 31: 1318–1328
- 71 Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P et al. Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003; 34: 458–463
- 72 Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 661–667
- 73 Ribo M, Molina CA, Rovira A et al. Safety and Efficacy of Intravenous Tissue Plasminogen Activator Stroke Treatment in the 3- to 6-Hour Window Using Multimodal Transcranial Doppler / MRI Selection Protocol. *Stroke* 2005; 36: 602–606
- 74 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38: 2640–2645
- 75 Thomalla G, Schwark C, Sobesky J et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke* 2006; 37: 852–858
- 76 Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation* 2006; 114: 187–190
- 77 Fisher M. Is penumbral imaging useful for extending the treatment window for intravenous tissue plasminogen activator? *Ann Neurol* 2006; 60: 499–501
- 78 Sacco RL, Chong JY, Prabhakaran S et al. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2007; 369: 331–341
- 79 Weimar C, Diener HC. What's new in stroke prevention and treatment. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 185–193
- 80 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60: 508–517
- 81 Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309
- 82 Furlan AJ, Eydling D, Albers GW et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37: 1227–1231
- 83 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36: 66–73, Epub 2004 Nov 29
- 84 Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 141–150
- 85 Singer OC, Humpich MC, Fiehler J et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008; 63: 52–60
- 86 Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–2466
- 87 Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD et al. Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 1020–1024
- 88 Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007; 38: 2738–2744
- 89 Schellinger PD, Richter G, Kohrmann M et al. Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. Techniques and clinical applications. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24 (Suppl. 1): 16–23
- 90 Tomandl BF, Klotz E, Handschu R et al. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics* 2003; 23: 565–592
- 91 Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33: 2426–2432
- 92 Koenig M, Klotz E, Luka B et al. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998; 209: 85–93
- 93 Nagata K, Asano T. Functional image of dynamic computed tomography for the evaluation of cerebral hemodynamics. *Stroke* 1990; 21: 882–889
- 94 Koenig M, Kraus M, Theek C et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001; 32: 431–437
- 95 Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006; 37: 979–985
- 96 Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M et al. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1869–1875
- 97 Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O et al. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025–2031
- 98 Wintermark M, Meuli R, Browaeys P et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology* 2007; 68: 694–697
- 99 Kang DW, Chalela JA, Dunn W et al. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 2005; 36: 1939–1943
- 100 Earnshaw SR, Jackson D, Farkouh R et al. Cost-effectiveness of patient selection using penumbral-based MRI for intravenous thrombolysis. *Stroke* 2009; 40: 1710–1720
- 101 Gesellschaft für Qualitätssicherung Hessen. Auswertung der Statistik für das Jahr 2006. [http://www.gqhnet.de/Projekte/Akut/Auswertung/gen/2005\\_schlaganfall\\_akut\\_.pdf](http://www.gqhnet.de/Projekte/Akut/Auswertung/gen/2005_schlaganfall_akut_.pdf) (access 27.6.2009)
- 102 Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of  $\geq 50\%$  and  $< 50\%$  intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999; 30: 87–92
- 103 Gerriets T, Goertler M, Stolz E et al. Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 17–20
- 104 Jahromi AS, Cina CS, Liu Y et al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid

- artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 41: 962–972
- 105 Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 2061–2066
  - 106 Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31: 610–614
  - 107 Allendoerfer J, Goertler M, Reutern GM von. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 835–840
  - 108 Kaps M, Stolz E, Allendoerfer J. Prognostic value of transcranial sonography in acute stroke patients. *Eur Neurol* 2008; 59 (Suppl. 1): 9–16
  - 109 Stolz E, Cioli F, Allendoerfer J et al. Can early neurosonology predict outcome in acute stroke? a metaanalysis of prognostic clinical effect sizes related to the vascular status. *Stroke* 2008; 39: 3255–3261
  - 110 Ribo M, Alvarez-Sabin J, Montaner J et al. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selecting patients for rescue reperfusion techniques. *Stroke* 2006; 37: 1000–1004
  - 111 Cupini LM, Diomedei M, Placidi F et al. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol* 2001; 58: 577–581
  - 112 Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001; 124: 457–467
  - 113 Markus HS, Droste DW, Kaps M et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233–2240
  - 114 Eyding J, Krogias C, Schollhammer M et al. Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 576–582
  - 115 Wiesmann M, Meyer K, Albers T et al. Parametric perfusion imaging with contrast-enhanced ultrasound in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 508–513
  - 116 Eckert B, Koch C, Thomalla G et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. *Stroke* 2005; 36: 1160–1165, Epub 2005 May 12
  - 117 Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006; 37: 922–928
  - 118 Nagel S, Schellinger PD, Hartmann M et al. Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. *Stroke* 2009; 40: 140–146
  - 119 Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1828–1833
  - 120 Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193–201
  - 121 Heiss WD, Kracht LW, Thiel A et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20–29
  - 122 Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke* 2008; 39: 870–877
  - 123 Heiss WD, Podreka I. Role of PET and SPECT in the assessment of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5: 235–263
  - 124 Chavez JC, Zaleska MM, Wang X et al. Multimodal magnetic resonance imaging for assessing evolution of ischemic penumbra: a key translational medicine strategy to manage the risk of developing novel therapies for acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 217–219
  - 125 Wu O, Christensen S, Hjort N et al. Characterizing physiological heterogeneity of infarction risk in acute human ischaemic stroke using MRI. *Brain* 2006; 129: 2384–2393
  - 126 Serena J, Davalos A, Segura T et al. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 128–133
  - 127 Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M et al. Negative FLAIR imaging identifies acute ischemic stroke  $\leq 3$  hours. *Ann Neurol* in press
  - 128 Cho AH, Sohn SI, Han MK et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 572–579
  - 129 Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 417–419
  - 130 Josif C, Oppenheim C, Trystram D et al. MR imaging-based decision in thrombolytic therapy for stroke on awakening: report of 2 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1314–1316
  - 131 Munoz Maniega S, Cvorov V, Chappell FM et al. Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a serial MR spectroscopic imaging study. *Neurology* 2008; 71: 1993–1999
  - 132 Geisler BS, Brandhoff F, Fiehler J et al. Blood-oxygen-level-dependent MRI allows metabolic description of tissue at risk in acute stroke patients. *Stroke* 2006; 37: 1778–1784
  - 133 Simonsen S, Fitting T, Thomalla G et al. T2\* imaging predicts infarct growth beyond the acute diffusion-weighted imaging lesion in acute stroke. *Radiology* 2008; 248: 979–986
  - 134 Lee JJ, Wittsack HJ, Christaras A et al. Normalization of brain tissue lactate after hyperbaric oxygen therapy in a progressive stroke patient. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 447–448
  - 135 Stengel A, Neumann-Haefelin T, Singer OC et al. Multiple spin-echo spectroscopic imaging for rapid quantitative assessment of N-acetylaspartate and lactate in acute stroke. *Magn Reson Med* 2004; 52: 228–238
  - 136 Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P et al. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp* 2002; 15: 247–262
  - 137 Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y et al. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003; 45: 532–535
  - 138 Lie C, Hirsch JG, Rossmannith C et al. Clinicotopographical correlation of corticospinal tract stroke: a color-coded diffusion tensor imaging study. *Stroke* 2004; 35: 86–92
  - 139 Thomalla G, Glauche V, Koch MA et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767–1774
  - 140 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–2178
  - 141 Molina CA, Ribo M, Rubiera M et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006; 37: 425–429
  - 142 Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 1441–1446