

**Diagnostikzentrum
des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik
für
Neuroradiologische Diagnostik und Intervention**

Direktor Prof. Dr. Hermann Zeumer

**T2-Anstieg und ADC-Abfall als Indikatoren für das frühe,
ischämische Ödem beim akuten Schlaganfall**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

**Sarah Evelore Jung
aus Trier**

Hamburg 2007

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am:**
25.03.2008

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

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r:
PD Dr. Th. Kucinski

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:
Prof. Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:
Prof. Dr. C. Nolte-Ernsting

1. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1. Der Schlaganfall	7
2.1.1. Definition	7
2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren	7
2.1.3. Symptomatologie	8
2.1.4. Ätiopathogenese	9
2.1.5. Diagnostik	9
2.1.6. Differentialdiagnose	10
2.1.7. Therapie	10
2.1.7.1. Akuttherapie	10
2.1.7.2. Operative Therapie	11
2.1.8. Prognose	11
2.2. Moderne bildgebende Möglichkeiten zur Darstellung des Infarktareals und ihr pathophysiologischer Hintergrund	12
2.2.1. Die „mikroskopische“ Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	12
2.2.2. Die craniale Computertomographie (CCT) [1, 4, 5, 42, 43, 44, 45]	13
2.2.3. Das MR-Imaging (MRI) [1, 4, 5, 42, 43, 44, 45]	15
2.2.4. Funktionelle Bildgebung (PET, SPECT)	19
2.2.5. Vergleichende Darstellung der technischen Möglichkeiten der modernen Bildgebung und ihre Grenzen in Bezug auf den ischämischen Schlaganfall	19
2.3. Bedeutung der Thrombolyse vor dem Hintergrund pathophysiologischer Vorgänge beim ischämischen Schlaganfall	21
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Standardisiertes Untersuchungsprotokoll und Weiterverarbeitung der erzeugten MR-Bilder	23
3.2. Technische Daten und verwendete Programme	23
3.3. Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs	24
3.3.1. Geschlechterverhältnis	24
3.3.2. Lebensalter	25
3.3.3. Zeitabstand zwischen ersten Symptomen und dem MRI	25
3.3.4. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)	25
3.3.5. Verschlusstyp und Therapie	26
3.4. 1. Teil: Graphische Darstellung des „zwiebelschalenähnlichen“ Aufbaus der Roi in der T2-Bildgebung	26
3.5. 2. Teil: Darstellung der T2-Verlängerung und ADC-Minderung mittels der Threshold-Auswertung von MRVision	27
3.6. 3. Teil: T2- und ADC-Signalverhalten analysiert anhand von Pixelhäufigkeiten und der direkten Gegenüberstellung ortsgleicher Pixel (Excel-Auswertung)	28
3.6.1. Allgemeine Anwendung von Makros in Excel	28
3.6.2. Zielsetzung der Datenanalyse mit Hilfe von Makros in Excel	28
3.6.3. Verwendete Makros mit dazugehöriger kurzer Funktionsbeschreibung	28
3.6.3.1. „Histogramm ADC“	29
3.6.3.2. „Histogramm T2“	29
3.6.3.3. „Patient ADC“	29
3.6.3.4. „Patient T2“	30
3.6.3.5. Statistik	30
3.6.3.6. „Punktwolke“	31
3.6.4. Zusammenfassende Bearbeitung der mittels Anwendung von Makros erzeugten Daten	31

3.7.	4. Teil: 3-D-Darstellung der Punktwolken	32
3.8.	5. Teil: Statistische Auswertung des Datenmaterials	32
3.8.1.	Mittelwerte und Mediane in der T2- und ADC-Bildgebung dargestellt als Punktwolken	32
3.8.2.	Quantitative Untersuchung des Signalverhaltens	33
4.	ERGEBNISSE	34
4.1.	Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs	34
4.2.	1. Teil: Anwendung der Colortable auf die T2-Subtraktionsbilder der Rois	34
4.3.	2. Teil: Resultat der Threshold-Auswertung in MRVision	35
4.4.	3. Teil: Erkenntnisse aus der Analyse von Pixelhäufigkeiten und aus der Gegenüberstellung ortsgleicher Pixel in Excel	38
4.5.	4. Teil: 3-D-Darstellung der Punktwolken	43
4.6.	5. Teil: Ergebnisse der statistischen Auswertung	44
4.6.1.	Mittelwerte und Mediane als Punktwolken	44
4.6.2.	Berechnung des quantitativen Signalverhaltens	45
5.	DISKUSSION	48
5.1.	Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Grundlagenforschung zum frühen, ischämischen Schlaganfall	48
5.2.	Limitationen	50
5.2.1.	Limitationen des ersten Teils	50
5.2.2.	Limitationen des zweiten Teils	50
5.2.3.	Limitationen des dritten Teils	51
5.2.4.	Limitationen des vierten Teils	52
5.2.5.	Limitationen des fünften Teils	52
5.2.6.	Allgemeine Limitationen	52
6.	ZUSAMMENFASSUNG	54
7.	ANHANG	55
7.1.	National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	55
7.2.	Kurzbeschreibung des Programms zur 3-D-Darstellung der Punktwolken	56
7.3.	Ergänzende Bemerkungen zum Umgang mit Makros	56
8.	GLOSSAR	57
9.	LITERATURVERZEICHNIS	59
10.	DANKSAGUNG	64
11.	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	65

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Beim ischämischen Schlaganfall spielt die bildgebende Diagnostik, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT), eine wichtige Rolle hinsichtlich der Therapieentscheidung. Bisher konnte eine Korrelation bezüglich des Schweregrades der Ischämie in der ADC-Bildgebung und dem CCT nachgewiesen werden. Des Weiteren ist die Deutung von EIS (early ischemic signs) im CT (insbesondere in den ersten drei Stunden post ictus) sehr umstritten. Aus diesem Grunde soll die vorliegende Arbeit das frühe ischämische Ödem (EIE) beim akuten Schlaganfall mittels quantitativer T2-Bildgebung näher charakterisieren, um die Erkenntnisse bezüglich der pathophysiologischen Vorgänge zu vertiefen. Sollte mit dem MRT der direkte Nachweis des EIE gelingen, könnte sich daraus eine erhebliche Bedeutung für die frühe Therapie (Thrombolyse) ableiten lassen. Da die Hypodensität im CCT (die bisher das frühe ischämische Ödem charakterisierte) durch eine Wasserzunahme bedingt ist, sind auch in der T2-Bildgebung des MRT äquivalente Signalveränderungen im Sinne einer Verlängerung der Spin-Spin-Relaxationszeit zu erwarten. Tierexperimentell wurde dieses Signalverhalten bereits nachgewiesen [80, 81, 82, 24, 83]. Die T2-Verlängerung sollte aus dem gleichen Grunde auch mit der ADC-Verminderung korrelieren. Dazu soll zunächst die Änderung in der T2-Bildgebung räumlich detaillierter untersucht werden. Hierbei sollte im Zentrum der Ischämie, definiert als Region-of-interest (Roi) mit ADC-Minderung eine stärkere T2-Verlängerung als in der Peripherie zu finden sein. Außerdem wird vermutet, dass die T2-Verlängerung mit T2*-Effekten interferiert [84, 86] und so die T2-Verlängerung durch die T2*-Effekte zum Teil egalisiert wird: in den peripheren Hirnregionen mit kritischer Perfusion (Penumbra) kommt es zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion und einem konsekutiv erhöhten Anteil von Desoxyhämoglobin, was die Grundlage für T2*-Effekte bildet [85]. Resultat sollte eine Art „zwiebelschalenähnliche“ Verteilung der T2-Werte mit zur Peripherie hin abnehmender T2-Verlängerung sein. Eventuell könnte es in der Zukunft gelingen, durch die T2- und T2*-Bildgebung die Penumbra prätherapeutisch direkt darzustellen. So könnte die Patientenselektion für die Thrombolyse auch jenseits des Drei-Stunden-Fensters sicherer werden.

Die Arbeit gliedert sich in fünf Teile:

- 1. Teil: Graphische Darstellung der „zwiebelschalenähnlichen“ Verteilung der T2-Werte in der Roi mit Hilfe einer Colortable.
- 2. Teil: Darstellung der T2-Verlängerung und ADC-Minderung in der Roi. Als Ergebnis wird ein Graph erwartet, der bei steigenden T2-Werten fallende ADC-Werte zeigt.
- 3. Teil: Die vermutete T2-Verlängerung und ADC-Minderung in der Roi wird durch die schichtübergreifende Analyse von Pixelhäufigkeiten untersucht. Im zweiten Schritt werden ortsgleiche Pixel in beiden Bildgebungsarten direkt gegenübergestellt.
- 4. Teil: 3-D-Darstellung der im dritten Teil erzeugten Punktwolken.
- 5. Teil: Ergänzung der vorangehenden rein deskriptiven Statistik durch Bildung von Mittelwerten und anderen statistischen Parametern.

2. Einleitung

2.1. Der Schlaganfall

2.1.1. Definition

Beim Schlaganfall müssen die zerebralen Ischämien von vaskulären Hirnblutungen abgegrenzt werden. Diese beiden Krankheitsgeschehen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Pathophysiologie, sondern insbesondere bezüglich ihrer Pathogenese:

- Zerebrale Ischämien (85%) sind in der Mehrzahl der Fälle Folge von Thromboembolien der Hirngefäße oder kardiogenen Embolien. Ursächlich können aber auch Vaskulitiden, Hirnvenen- oder Sinusthrombosen oder eine zerebrale Mikroangiopathie sein. Seltener Ursachen sind Dissekte, Migräne oder Thrombophilie [1].
- Vaskuläre Hirnblutungen (15%) manifestieren sich als intrazerebrales Hämatom oder als Subarachnoidalblutung (SAB) [1].

Da die vorliegende Arbeit nur die zerebralen Ischämien (Synonym: Ischämische Insulte) zum Thema hat, soll auf diese im Folgenden näher eingegangen werden:

bei den zerebralen Ischämien, die 85 Prozent der Schlaganfälle ausmachen, kommt es in Folge von stenosierenden oder obstruierenden Prozessen der Hirngefäße zu Perfusionsstörungen mit resultierenden neurologischen Defiziten. Diese Lumeneinengungen sind meist durch „degenerative Wandveränderungen und thrombotische beziehungsweise thromboembolische Verschlüsse extra- oder intrakranieller Gefäße“ [1] bedingt. Ursächlich dominieren hierbei die „arteriosklerotische Makro- und Mikroangiopathie bei arterieller Hypertonie und kardiale Embolien“ [1]. Bei leichteren und spontan reversiblen Verläufen, die allerdings oftmals als Vorboten des später folgenden manifesten Schlaganfalls zu werten sind, spricht man von einer TIA (Transitorischen ischämischen Attacke): die Symptome bilden sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück. Häufig kommt es zu rezidivierenden Verläufen. Ein sehr typisches und daher an dieser Stelle zu erwähnendes Symptom bei einer TIA im Karotis-Stromgebiet, wäre die Amaurosis fugax, eine flüchtige monokulare Blindheit. Ursache der TIA sind meist Mikroembolien, aber auch stärkere Blutdruckänderungen, Stenosen und Steal-Effekte. [1]

„Bei einem kompletten Infarkt entsteht eine Kolliquationsnekrose, in die es sekundär einbluten kann“ [1].

2.1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

„Die Inzidenz der zerebrovaskulären Erkrankungen beträgt in den meisten Industrienationen 150-200/100 000 Einwohner. Die Prävalenz wird auf 600/100 000 geschätzt“ [1]. Der Schlaganfall nimmt in der Mortalitätsstatistik der Industrienationen nach den Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen den dritten Rang ein [1]. Unter Berücksichtigung dieser statistischen Parameter und in Anbetracht der zum Teil erheblichen bleibenden Behinderungen bei den Überlebenden [2], kommt dem Schlaganfall eine wesentliche volkswirtschaftliche Bedeutung zu [3]. „Schon heute ist der

Schlaganfall die häufigste Ursache dauerhafter Behinderung, die dritthäufigste Todesursache weltweit und in Industrieländern die teuerste Krankheit überhaupt“ [4]. Größter Risikofaktor für zerebrale Ischämien ist die arterielle Hypertonie, die das Schlaganfallrisiko, je nach Höhe der Entgleisung, um das 4- bis 5fache steigert. Eine weitere Einflussgröße ist das Lebensalter; der Altersgipfel liegt in der achten Lebensdekade, wobei Männer (insbesondere bei früher Manifestation) häufiger betroffen sind als Frauen. Ein weiterer, nicht zu beeinflussender Risikofaktor ist die genetische Disposition zu kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen. Herzerkrankungen (v.a. Vorhofflimmern) und Diabetes mellitus erhöhen das Hirninfarktrisiko ebenfalls maßgeblich. Hyperlipidämie, hier insbesondere ein Cholesterinwert über 240 mg/dl, erhöht auch das relative Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken. Durch Nikotinabusus wird das Risiko für das Auftreten ischämischer Insulte um das Dreifache gesteigert, aber auch der Genuss größerer Mengen Alkohol stellt einen Risikofaktor dar. Daneben gibt es diverse andere Risikofaktoren: symptomatische und asymptomatische Karotisstenosen, Gerinnungsstörungen (Antikardiolipin-Antikörper, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Resistenz gegen aktiviertes Protein C), Morbus Fabry [91], Übergewicht und Bewegungsmangel, erhöhter Hämatokrit und erhöhtes Fibrinogen sowie Migräne mit Aura. Erwähnt sei hier insbesondere das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit Rauchen und Übergewicht. [4, 1]

2.1.3. Symptomatologie

Die neurologische Symptomatik lässt meistens einen direkten Rückschluss auf das betroffene Hirn- beziehungsweise Gefäßareal zu. Bei den Großhirninfarkten unterscheidet man Infarkte in den folgenden drei Gefäßgebieten, die jeweils von charakteristischen meist motorischen und sensiblen Ausfällen begleitet sind:

- A. cerebri anterior: anfangs schlaffe, später spastische kontralaterale beinbetonte (senso-)motorische Hemiparese; in 25 Prozent Läsion des kortikalen Blasenentrums mit resultierender zerebraler Blasenstörung [1]
- A. cerebri media: brachiofazial betonte (senso-)motorische Hemiparese (Typ Wernicke-Mann); anfangs Déviation conjuguée zur Seite der Läsion („der Kranke blickt den Herd an“); Aphasie (wenn die sprachdominante Hemisphäre betroffen ist); ggf. Hemianopsie oder Hemineglect [1]
- A. cerebri posterior: Hemianopsie bzw. Quadrantenanopsie zur Gegenseite; kontralaterale Hemihypästhesie; seltener Hemiparese [1]

Hirnstamminfarkte zeigen charakteristischerweise „gekreuzte Hirnstammsyndrome“ („Alternans-Syndrome“), da nukleäre Läsionen in der Regel zu ipsilateralen Hirnnervenausfällen und Läsionen der langen Bahnen zu kontralateralen sensomotorischen Paresen führen. Es gibt eine Vielzahl derartiger Alternans-Syndrome, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Hirnstamminfarkte können außerdem zu Vertigo, Dysarthrie, Dysphagie und Singultus, sowie zu Ataxie führen.

Kleinhirninfarkte zeichnen sich durch einen muskulären Hypotonus aus. Hinzu kommt meist ein pathologisches Rebound-Phänomen bei homolateraler zerebellarer Ataxie mit Dysmetrie und Intentionstremor. Häufig finden sich Koordinations-, Sprech- und Stimmstörungen. Bei ausgedehnten Kleinhirninfarkten kann es durch die Schwellung zur Verlegung des Ventrikelsystems mit folgender Entwicklung eines Hydrozephalus und schweren Hirnstammfunktionsstörungen kommen. Frühsymptome sind eine Veränderung der Bewusstseinslage, Schluckauf, Erbrechen und gegebenenfalls Doppelbilder durch eine Abduzenslähmung. [4]

Neben den bereits erwähnten typischen Lokalisationen von Ischämien mit den dazugehörigen Symptomkonstellationen, gibt es eine Reihe von häufigen Ischämien, die bestimmte zentrale „Schaltstellen“ wie den Thalamus, die Stammganglien oder das frontale Marklager betreffen. Auch hier finden sich charakteristische Symptome: häufig handelt es sich um kognitiv-mnestische Defizite und Apraxien. [1]

2.1.4. Ätiopathogenese

Es sind drei Arten von Infarkten mit den dazugehörigen Pathomechanismen voneinander abzugrenzen:

- Thromboembolisch verursachte Infarkte sind Folge einer Makroangiopathie. Die großen Hirnarterien oder ihre Äste, und hier insbesondere die A. cerebri media, sind am häufigsten betroffen. Es resultieren ischämische Schädigungen im nahezu gesamten Versorgungsgebiet des entsprechenden Gefäßes [1] und zwar meist den Kortex und die subkortikale weiße Substanz, teilweise aber auch den Thalamus und die Stammganglien, umfassend [5]. Diese Art von Infarkten bezeichnet man als „Territorialinfarkte“.
- Hämodynamische Infarkte „sind auf Fernwirkungen von Stenosen oder Verschlüssen der extra- und/oder intrakraniellen hirnversorgenden Arterien zurückzuführen“ [1]. Im Endstromgebiet der langen Markarterien („letzte Wiese“) beziehungsweise im Grenzgebiet zwischen zwei Territorien („Wasserscheide“) kommt es zum Abfall des Perfusionsdrucks, so dass ischämische Schädigungen in diesem Bereich resultieren. Dementsprechend finden sich Endstrominfarkte stets subkortikal und Grenzzoneninfarkte fronto-parietal oder parieto-okzipital.
- Lakunäre Infarkte und auch die subakute arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE; Binswanger-Krankheit) entstehen auf dem Boden einer Mikroangiopathie. Durch chronische arterielle Hypertonie kommt es über eine Hyalinisierung der Gefäßwände, zu einem Verlust der Autoregulation und letztendlich zur Lumeneinengung und zum Verschluss kleiner Arterien und Arteriolen. Von diesem Phänomen sind insbesondere Endarterien, wie die Aa. lenticulostriatae und die langen Markarterien, betroffen. Es resultieren kleine sogenannte „lakunäre Infarkte“ im Bereich der Stammganglien und im Hirnstamm oder die bereits oben erwähnte SAE. [1, 5]

2.1.5. Diagnostik

Am Anfang aller diagnostischen Schritte steht die Anamnese, wobei auf den Symptombeginn, mögliche vorangegangene transitorische ischämische Attacken (TIA) aber auch auf eine mögliche Therapie mit Antikoagulanzen ein besonderes Augenmerk gelegt werden sollte. Der gründlichen neurologischen Untersuchung sollte eine internistische Diagnostik folgen. Grundsätzlich sind Blutdruckkontrollen einschließlich 24-Stunden-Langzeitmessung, EKG und Langzeit-EKG, sowie Kontrollen der Körpertemperatur und Sauerstoffsättigung zu empfehlen. Ein Röntgen-Thorax gehört ebenfalls zum Basisprogramm [6]. Im Verlauf sollte eine Echokardiographie erfolgen, um das Herz als Emboliequelle auszuschließen. Des Weiteren sollten umfangreiche Laborparameter abgeklärt werden, zumal dies der Prophylaxe weiterer cerebrovaskulärer Ereignisse dient. Zum Ausschluss eines Blutungsgeschehens ist möglichst zeitnah zur Krankenseinlieferung ein CCT anzufertigen, wobei der befundende Arzt insbesondere auf die Frühzeichen eines ischämischen Schlaganfalls achten sollte. Auf diese Frühzeichen wird an späterer Stelle explizit eingegangen. Bei der Darstellung

mikroangiopathischer Läsionen ist die MRT-Bildgebung dem CT überlegen. Bei entsprechender Indikation ist demzufolge eine zusätzliche MRT-Untersuchung anzustreben. Ergeben die CT- und MRT-Untersuchungen Hinweise auf eine Mikroangiopathie, ist keine weitere angiologische Diagnostik notwendig. Die Doppler-Sonographie und die farbkodierte transkraniale Duplexsonographie lassen weitere Rückschlüsse auf den Gefäßstatus und etwaige thrombotische oder embolische Verschlüsse zu und können durch eine CT-Angiographie (CTA) und MR-Angiographie (MRA) ergänzt werden. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) dient dem Nachweis von akuten Arterienverschlüssen und wird vor allem vor einer lokalen Lysetherapie eingesetzt. [1]

2.1.6. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch ist vor allem an die hypertensive Blutung, die Subarachnoidalblutung sowie die Sinusvenenthrombose zu denken. Aber auch Hirntumoren, Abszesse, Migräne oder eine fokale Epilepsie können zerebrale Herdsymptome zeigen und sind somit von ischämischen Insulten abzugrenzen. Zudem ist die Hypoglykämie als häufige Ursache für fokale neurologische Ausfälle zu berücksichtigen. Die postparoxysmale Lähmung (Todd-Parese), das chronische Subduralhämatom und entzündliche Erkrankungen (Enzephalitis, Meningoenzephalitis) sind in differentialdiagnostische Überlegungen einzubeziehen. Schwierig ist häufig auch die Abgrenzung der psychogenen Hemiparese. Die hereditäre CADASIL (zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) ist als eigenständige Erkrankung zu betrachten, die ebenfalls auszuschließen ist [1, 4].

2.1.7. Therapie

2.1.7.1. Akuttherapie

Der Blutdruck sollte auf hochnormale Werte eingestellt werden (Grenzen: maximal 160-180 mmHg systolisch und 90-100 mmHg diastolisch bei Patienten ohne Bluthochdruck in der Anamnese) [6]. Bei höheren Werten sollte eine vorsichtige Blutdrucksenkung um nicht mehr als 20 Prozent des mittleren Ausgangswertes erfolgen. Über eine Sauerstoffnasenonde ist stets eine ausreichende Sauerstoffsättigung zu gewährleisten. Blutzuckerentgleisungen sind je nach Richtung der Entgleisung zu korrigieren. Eine Hyperthermie $> 37,5^{\circ}\text{C}$ verschlechtert die zerebrale Situation maßgeblich, so dass auch sie therapiert werden sollte. Hierbei kommen gekühlte Infusionen oder antipyretisch wirkende Medikamente (z.B. Paracetamol) zur Anwendung. Teilweise kann ein kausaler Therapieansatz gewählt werden, wenn beispielsweise durch eine Antibiose eine vorliegende Infektion direkt angegangen werden kann. Allgemeine Maßnahmen umfassen neben der Gabe von Protonenpumpeninhibitoren als Stressulkusprophylaxe die Gabe von Analgetika und Sedativa. Außerdem sollte auf eine gut dokumentierte Flüssigkeitsbilanz geachtet werden. Gegebenenfalls kann die Anlage eines Blasenkatheters und/oder einer Magensonde erforderlich sein. Entwickelt sich ein Hirnödem, was in der Akutphase selten geschieht, stehen osmotisch wirksame Substanzen wie Mannit und Glycerol zur Verfügung. „Eine Kortikosteroidtherapie ist bei zerebraler Ischämie nicht indiziert“ [1]. Hilfreich sind zudem die Hochlagerung des

Oberkörpers (30°) und die Vermeidung einer Lateroflexion des Kopfes, um einen ausreichenden venösen Rückfluss zu gewährleisten. Zudem gibt es weitere, zum Teil nur in wenigen Zentren durchführbare therapeutische Optionen, wie beispielsweise die Hypothermiebehandlung oder die Hyperventilation [4]. Zur kausalen Behandlung des ischämischen Schlaganfalls stehen mehrere Verfahren zur Rekanalisation zur Verfügung. Die Verfahren dürfen allerdings nur bei Ausschluss einer intrakraniellen Blutung beziehungsweise bei Fehlen ausgedehnter CT-Frühzeichen, die an späterer Stelle detailliert dargestellt werden, zur Anwendung kommen:

- systemische (intravenöse) Lysetherapie mit 0,9 mg/kg Körpergewicht rt-PA (recombinant tissue-plasminogen activator) innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn und
- lokale (intraarterielle) Lysetherapie mit rt-PA (20-40 mg) oder Urokinase (1-1,5 Mio. I.E.) innerhalb von sechs Stunden post ictus [1, 5].
- lokale mechanische Thrombektomie (mit speziellen Kathetersystemen) gegebenenfalls mit Unterstützung durch Thrombozyten-Antiaggregation (Abciximab oder Tirofiban) Ansonsten steht ursachenspezifisch häufig nur die Therapie mit Aspirin zur Verfügung.

2.1.7.2. Operative Therapie

Teilweise kann eine Karotis-Thrombendarteriektomie (Karotis-TEA) akut erforderlich werden, wenn es sich um einen hochgradigen (mehr als 70prozentigen), symptomatischen Verschluss handelt, da dieser eine erhebliche Erhöhung des homolateralen Infarkttrisikos mit sich bringt. Bei geringgradigeren oder asymptomatischen Verschlüssen ist die Operationsindikation zurückhaltend und immer unter Berücksichtigung der Verhältnisse auf der Gegenseite zu stellen. Zurzeit ist die „stentgestützte perkutane Angioplastie der Karotis“ (SPAC) als Alternative zur TEA Gegenstand intensiver klinischer Forschung (unter anderem SPACE-Studie).

Teilweise kann aufgrund der Hirnschwellung mit resultierender Raumforderung eine Entlastungstrepanation beziehungsweise bei Verschlusshydrozephalus eine externe Liquordrainage erforderlich werden. [1]

2.1.8. Prognose

„Nur ein Drittel der Patienten kann wieder eine geregelte Tätigkeit aufnehmen; ein weiteres Drittel bleibt pflegebedürftig. Das letzte Drittel überlebt die Akutphase des Hirninfarktes nicht, und jeder zweite Patient stirbt innerhalb von fünf Jahren an einem Rezidiv oder Herzinfarkt.“ Ein Großteil der Todesfälle in der Akutphase sind auf Komplikationen wie Lungenembolie, Pneumonie oder Sepsis zurückzuführen. Die Letalität hängt zudem wesentlich von den kardiovaskulären Risikofaktoren ab. Daher verbessert die konsequente antihypertensive Behandlung mit Blutdruckwerten < 140/90 mmHg die Prognose von Hirninfarkten maßgeblich. [1]

2.2. Moderne bildgebende Möglichkeiten zur Darstellung des Infarktareals und ihr pathophysiologischer Hintergrund

2.2.1. Die „mikroskopische“ Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Ursächlich für den ischämischen Schlaganfall ist eine zerebrale Durchblutungsstörung. Überwiegend wird diese durch einen embolischen oder thrombotischen Verschluss der hirnzuführenden Arterien oder deren intrakraniellen Ästen bedingt [7, 8, 9]. Innerhalb von Minuten fällt distal des Verschlusses die Metaboliten- und Sauerstoffzufuhr ab. Hierdurch bricht insbesondere der zelluläre Energiestoffwechsel zusammen. Die intrazelluläre ATP-Konzentration sinkt, wodurch es zum Ausfall der Na-K-ATPase kommt [10, 11]. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als „elektrisches Versagen“ oder „ischämische Depolarisation“ [12, 13], die zu umfangreichen Änderungen des intra- und extrazellulären Ionengleichgewichts führt. Es resultiert eine Wasserverlagerung vom Extra- in den Intrazellularraum und eine dementsprechende Zellschwellung. Diese Zellschwellung wird nach heutiger Auffassung als Ursache für die bildmorphologisch nachvollziehbare Diffusionsstörung gesehen [14, 15, 16]. Hierfür sprechen drei Ansätze:

- Die Wasserdiffusion ist intrazellulär durch Membranen und Makromoleküle behindert [17, 18].
- Der verkleinerte Extrazellularraum schränkt die Molekularbewegung von freiem Wasser ein [19, 20].
- Die energieaufwändige intrazelluläre Mikrozirkulation ist reduziert [21, 22].

Vermutlich kommt aber intrazellulären Vorgängen die größte Bedeutung für die Diffusionsstörung zu [23].

Durch die Wasserverlagerung nach intrazellulär steigt die Osmolarität im Extrazellularraum an, so dass es 15 bis 30 Minuten post ictus [24, 25, 26] zum passiven Wassereinstrom aus dem intravasalen Raum kommt und zwar auch ohne dass eine Gefäßwandschädigung vorliegt [30, 31, 32]. Möglicherweise wird dieser Vorgang allenfalls durch eine sehr frühe Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke begünstigt [28, 29]. Dieses Phänomen bedingt die frühzeitige Netto-Wasser-Zunahme, die auch als „early ischemic edema“ (EIE) bezeichnet wird [33, 34, 3]. Sie ist bereits nach nur 45 Minuten bildmorphologisch nachvollziehbar [27]. Wesentlich später (Stunden bis Tage post ictus) stellt sich ein vasogenes Ödem ein, welches primär durch die Störung der Blut-Hirn-Schranke verursacht wird [26, 37, 38].

Bei der Interpretation von bildmorphologischen Phänomenen muss berücksichtigt werden, dass die beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge in unterschiedlich schwer betroffenen Parenchymgebieten ebenfalls in unterschiedlich starker Ausprägung vorzufinden sind. Das heißt, dass es neben Arealen mit irreversibel morphologisch geschädigten Neuronen auch Gebiete gibt, in denen ausschließlich der Funktionsstoffwechsel der Nervenzellen betroffen ist. Diese Zone mit kritischer Perfusion wird als „Penumbra“ bezeichnet [39, 40, 41]. Sie wird an späterer Stelle der vorliegenden Arbeit näher charakterisiert, da ihr, als theoretisch rettbares Hirngewebe, eine besonders wichtige Stellung zukommt. Erwähnt sei hier, dass die Penumbra in aller Regel in den peripheren Gebieten des Schlaganfalls zu finden ist, da dort eine gewisse Mindest-Perfusion über leptomenigeale Kollateralen gewährleistet ist [48, 49]. Dementsprechend

finden sich im Zentrum der ischämischen Region diejenigen Neuronen mit den stärksten, oftmals irreversiblen und strukturellen Schädigungen [50, 51].

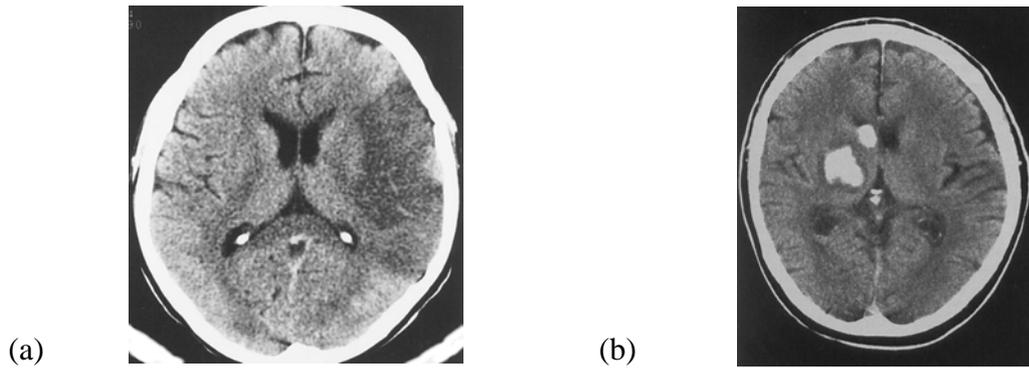
2.2.2. Die craniale Computertomographie (CCT) [1, 4, 5, 42, 43, 44, 45]

Die Computertomographie (CT) ermöglicht mit Hilfe von Röntgenstrahlen die überlagerungsfreie Darstellung transversaler Schnittbilder. Moderne Untersuchungsverfahren gehen dabei mit einer Strahlenbelastung von 1 bis 10 mSv einher, was etwa dem 0,5- bis 5-fachen der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung entspricht.

Nach jedem erzeugten Schichtbild wird der Tisch mit dem Patienten ein Stück vorgeschoben, um das nächste Schnittbild zu berechnen, was als sogenannte „Inkrementaltechnik“ bezeichnet wird. Mit modernen Computertomographen können auf diese Weise innerhalb von 0,5 bis 5 Sekunden Schnittbilder mit einer Schichtdicke von 1 bis 10 Millimetern erzeugt werden. Beim „Multislice-CT“ (MS-CT) wird durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer Detektoren eine schnellere Bildfolge, eine höhere Auflösung und eine bessere Ausnutzung der Röntgenstrahlen bei gleichbleibender Strahlenbelastung erreicht. Von der bisher dargestellten Inkrementaltechnik unterscheidet sich das „Spiral-CT“, bei dem unter konstantem Tischvorschub die Röntgenröhre kontinuierlich den Patienten umkreist. So entsteht ein spiralförmiger Rohdatensatz, der durch Messwertinterpolation in transversale Schichtbilder umgewandelt werden kann. Vorteilhaft an dieser Technik sind die Verringerung von Bewegungsartefakten und die bessere Ausnutzung von Kontrastmittel.

Nachdem die der Bildgebung zugrunde liegende Technik beschrieben wurde, soll an dieser Stelle näher auf die physikalischen Grundlagen eingegangen werden. Beim Durchdringen von Gewebe werden Röntgenstrahlen abgeschwächt. Diese Abschwächung wird in Form eines Intensitätsprofils durch das Detektorsystem gemessen. Im nächsten Schritt lassen sich die dazugehörigen Absorptionswerte berechnen. Um quantitative Dichteangaben zu ermöglichen, werden mit Hilfe der Hounsfield-Skala alle Absorptionswerte in Beziehung zu einem Referenzwert gesetzt. Als Referenzwert dient die Röntgenabsorption von Wasser (0 Hounsfield-Einheiten [HE]).

Anhand der für die einzelnen Bildpixel ermittelten Hounsfield-Einheiten wird die Kodierung in verschiedene Graustufen vorgenommen. Da allerdings die HE-Skala circa 4000 Hounsfield-Einheiten umfasst, das menschliche Auge aber lediglich 30 Graustufen unterscheiden kann, muss der Bildkontrast mit Hilfe einer Fensterung („windows“) erhöht werden. Hierbei wird, je nach Fragestellung, nur ein bestimmter Ausschnitt der Hounsfield-Skala betrachtet, auf den dann die Graustufen verteilt werden können. Werte über der oberen Fenstergrenze werden sehr hell (hyperdens) und Werte unterhalb der unteren Fenstergrenze sehr dunkel (hypodens) dargestellt. Auf diese Weise stehen für den diagnostisch entscheidenden Bereich innerhalb des Fensters alle erkennbaren Graustufen zur Verfügung, so dass eine optimale optische Dichteauflösung gewährleistet ist. Ein Schlaganfall im nahezu gesamten linsseitigen MCA-Territorium (a), der sich in der CT-Bildgebung deutlich von einem Blutungsgeschehen im Bereich der rechten Capsula interna und des rechten Vorderhorns des rechten Seitenventrikels (b) abgrenzen lässt (**Abb. 2.1.**) [Quelle: (a) aus 27 und (b) aus 1, Seite 145]:



Beim ischämischen Schlaganfall zeigen sich im CCT typische Befunde. Bildmorphologische Veränderungen, die sich bereits innerhalb der ersten 6 Stunden post ictus zeigen, bezeichnet man als „Frühzeichen“ oder auch „early ischemic signs“ (EIS) [3]. Im Folgenden werden beispielhaft typische CT-Frühzeichen im Gebiet der A. cerebri media aufgezählt:

- unscharf begrenzte hypodense Zone („early ischemic edema“/EIE) [1]
- hyperdenses Mediazeichen („hyperdense MCA sign“/HMCAS [1, 46]; Thrombosierung) oder nur ein Media-Dot-Zeichen bei Astverschluss [1]
- Abblassen der Basalganglien [1]
- Verlust der insulären Kortexzeichnung mit Aufhebung der Markrindengrenze und fokalem Verstreichen der Hirnfurchen [1]

Das frühe ischämische Ödem (EIE) entsteht 15-30 Minuten nach Ischämiebeginn durch die oben näher beschriebenen Wasserverlagerungen und die Zellschwellung [24, 25, 26]. 45 Minuten nach Auftreten der neurologischen Symptomatik ist es bereits im CCT zu identifizieren [27]. Dabei repräsentiert das CCT die Netto-Wasserzunahme [33, 34, 3]. Die CT-Hypodensität steigt linear an [47] und erreicht ihr Maximum nach 3 bis 10 Tagen post ictus. Verantwortlich hierfür ist auch das sich einstellende vasogene Ödem, welches nun quasi den Effekt der Zellschwellung verstärkt. In einem Untersuchungsintervall von 1,3 bis 2,5 Stunden nach Symptombeginn zeigte sich, dass die Zunahme der Dichteminderung im CCT mit 0,4 Hounsfield Units pro Stunde (HU/h) zeitabhängig ist [3]. Im Mittel betrug die Dichteminderung nach 2,5 Stunden Symptombdauer 1,3 HU [3]. Hieraus kann eine Wasserzunahme von 0,9 Prozent berechnet werden [3]. Innerhalb des untersuchten Zeitrahmens von 6 Stunden schritt die CT-Dichteminderung mit konstanter Geschwindigkeit fort [3].

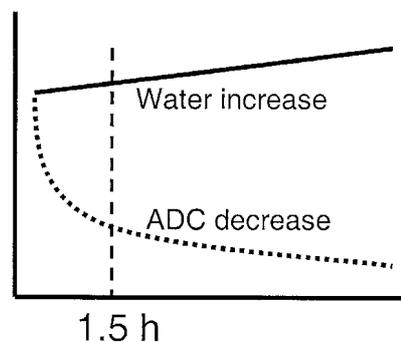


Abb. 2.2. Die Entwicklung des EIE (early ischemic edema) [Quelle: aus 47, Seite 402]

Die Zeitabhängigkeit der Dichteminderung bedeutet, dass sich das Ödem in dieser frühen Phase des Schlaganfalls zunächst stetig weiterentwickelt [3]. Im Vergleich mit dem

Signalverhalten in der ADC-Bildgebung, lassen sich hierdurch interessante Rückschlüsse ziehen, die im Rahmen des Kapitels über das MRI (MR Imaging) und in den folgenden Kapiteln näher besprochen werden sollen.

Da die morphologischen Veränderungen im Ischämiegebiet nach 6 Stunden keinen Stillstand erreichen, findet man diesen in der CT-Bildgebung ebenfalls nicht. Den Frühzeichen im CT folgen weitere charakteristische Veränderungen:

- nach 7-24 Stunden: das Infarktareal ist schärfer begrenzt; ggf. beginnende Massenverschiebung [1]
- 2. – 6. Tag: „zunehmende Dichteminderung und Raumforderung“ [1]
- 3. Tag – 4. Woche: „Luxusperfusion“ mit „gesteigerter Durchblutung bei verminderter Substratausnutzung [4]“ durch die azidosebedingte Gefäßdilatation mit Dichteanhebung nach Kontrastmittelgabe [4]
- subakute Phase (2. -5. Woche): scharf begrenztes Infarktareal, häufig isodens (sog. „fogging effect“ [52] durch Makrophageninvasion, Kapillarproliferation und Erythrozytenextravasation) [46], durch Kontrastmittelgabe nachweisbar, Abnahme der Massenverdrängung [1]
- Remissionsphase (6. -12. Woche): hypodense Zyste und fokale Atrophie [1, 53]

Das CT bietet weiterhin die Möglichkeit einer CT-Angiographie (CTA), die mittels modernster Computertechnik nach Kontrastmittelgabe innerhalb weniger Minuten die 3-D-Rekonstruktion von Hirngefäßen zulässt. Mittels der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) kann ein etwaiger Thrombus auch in weit peripheren Gefäßsegmenten lokalisiert werden. Beide Verfahren sind allerdings mit einer Strahlenbelastung bzw. einer Kontrastmittelgabe assoziiert oder sogar invasiv (DSA). Deswegen wird die MR-Angiographie (MRA) bei Durchführung eines MRT oftmals der CTA oder DSA vorgezogen. [1]

2.2.3. Das MR-Imaging (MRI) [1, 4, 5, 42, 43, 44, 45]

Beim MRI (MR-Imaging) wird der Patient auf einer Liege in eine große Röhre gefahren. In dieser Röhre wird über einen supraleitenden Magneten ein statisches magnetisches Hauptfeld mit Feldstärken von 0,5 bis 1,5 Tesla (T) erzeugt. Die neueste Generation von MR-Geräten, die allerdings bisher nur für Forschungszwecke genutzt wird, arbeitet sogar mit Feldstärken bis zu 7 Tesla. Weiterhin besteht das System aus mehreren Arten von Spulen:

- Gradientenspulen für die Ortskodierung und
- speziellen Spulen für die Sendung und den Empfang von Hochfrequenzimpulsen.

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) des menschlichen Körpers wird im Grunde das physikalische Verhalten von Wasserstoffatomen (Protonen) untersucht. Diese haben eine positive Ladung und rotieren um ihre eigene Achse (Spin). Bei Bewegung einer elektrischen Ladung entsteht ein Magnetfeld, so dass die Wasserstoffprotonen mit einem Stabmagneten (magnetischen Dipol) vergleichbar sind. Ohne äußere Einflüsse haben die unzähligen kleinen „Magnete“ des menschlichen Körpers keine geordnete Richtung. Bei der MRT-Untersuchung wird zunächst ein starkes äußeres, permanentes Magnetfeld angelegt, wodurch die Protonen in Richtung dieser Hauptmagnetfeldachse (Z-Achse) ausgelenkt werden. Sie können sich „parallel“ oder „antiparallel“ zum äußeren Magnetfeld ausrichten, wobei die antiparallele Orientierung die energiereichere ist. Hierin ist die Ursache für das Überwiegen des parallelen und somit energieärmeren Zustandes zu sehen. Da die Spin-Achsen der Protonen nicht exakt parallel oder antiparallel zur Hauptmagnetfeldrichtung liegen, ergibt sich eine leichte Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes, die als „Präzession“ bezeichnet wird. „Diese Bewegung

gleichet der eines Kreisels, der, während er sich um die eigene Achse (Spin-Achse) dreht, einen seitlichen Impuls erhalten hat und dessen Spin-Achse nicht mehr mit einer Senkrechten zum Erdmittelpunkt übereinstimmt, sondern um diese Senkrechte kreist“ [43]. Durch das Anlegen des Hauptmagnetfeldes werden also zwei Phänomene verursacht:

- Ausrichtung der Spin-Achse entlang des Hauptmagnetfeldes
- Rotation um die Hauptmagnetfeldachse (Präzession)

Die Präzessionsfrequenz, die auch als „Larmor-Frequenz“ bezeichnet werden kann, verhält sich proportional zur Stärke des Hauptmagnetfeldes. Mit Hilfe der Larmor-Gleichung kann für die Protonen eine Präzessionsfrequenz von 42,5 MHz/Tesla Hauptmagnetfeld errechnet werden. Bei der MRT-Untersuchung wird nun ein Hochfrequenz-(HF)-Impuls der gleichen Frequenz wie die Präzessionsfrequenz eingestrahlt. Hierdurch entsteht das Phänomen der „Resonanz“ (Mitschwingen), welches sich durch zwei Eigenschaften auszeichnet:

- Einige der Protonen werden aus ihrem parallelen, energiearmen Zustand in einen antiparallelen, energiereicheren Zustand ausgelenkt. Sie werden „angeregt“.
- Da sich die Protonen vor Einstrahlung des HF-Impulses zwar alle auf einer Art „Präzessionsbahn“ um die Hauptmagnetfeldachse bewegen, sich dabei jedoch alle an unterschiedlicher Stelle dieser Bahn befinden, kommt es durch den HF-Impuls zu einer Art „Synchronisation“ (Gleichschaltung). Die Protonen befinden sich nach dem HF-Impuls also alle an gleicher Stelle dieser „Umlaufbahn“.

Die Vielzahl der Magnetfelder der einzelnen Protonen wird zu einer Gesamtmagnetisierung (M) zusammengefasst. Diese Gesamtmagnetisierung erfährt durch den HF-Impuls zwei Veränderungen:

- Abnahme der Längsmagnetisierung in Richtung der Hauptmagnetfeldachse (Z-Achse)
- Zunahme der Transversalmagnetisierung in der x-y-Ebene.

Die Energie, die den Protonen durch den HF-Impuls zugeführt wurde, wird recht schnell wieder abgegeben, was als „Relaxation“ bezeichnet wird. Die in eine Richtung ausgelenkten Protonen fallen wieder in den energieärmeren parallelen Zustand zurück. Außerdem kommt es wieder zu einer Dephasierung der Protonen auf ihrer „Umlaufbahn“ um die Z-Achse. Konsequenz ist die Zunahme der Longitudinalmagnetisierung und die Abnahme der Transversalmagnetisierung, entsprechend dem Zustand vor Einstrahlung des HF-Impulses. Bei beiden Vorgängen wird Energie frei, die detektiert werden kann und als Datengrundlage für die späteren MRT-Bilder dient.

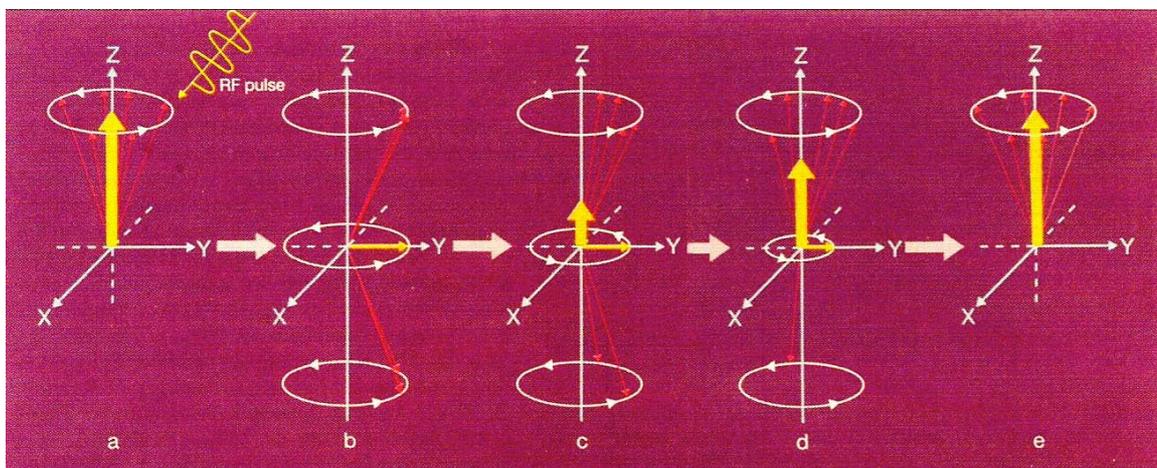


Abb. 2.3. Wirkung eines Hochfrequenzimpulses

a) zeigt die Situation vor, b) die Situation unmittelbar nach dem Einstrahlen des HF-Impulses. Durch den HF-Impuls nimmt die Longitudinalmagnetisierung (gelber Pfeil in Richtung der Z-Achse) ab und wird bei einem 90° -Impuls, wie dargestellt, zu Null. Des Weiteren beginnen die Protonen, in Phase zu präzedieren, wodurch die neue transversale Magnetisierung (oranjer Pfeil in transversaler Ebene) erzeugt wird.

c-e) Nach Abschalten des HF-Impulses nimmt die Longitudinalmagnetisierung wieder zu, erholt sich, und die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Beide Vorgänge beruhen auf vollkommen verschiedenen Mechanismen und laufen unabhängig voneinander ab, wenn auch zur selben Zeit. [Zitat/Quelle: aus 43, Seite 107]

Auf der Grundlage dieser beschriebenen Phänomene wird der Unterschied zwischen T1- und T2-gewichteten Bildern ersichtlich:

- T1 (longitudinale Relaxationszeit): „Zeitkonstante, die den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors (M) in Richtung des Hauptmagnetfeldes [...] beschreibt. Die T1-Zeit ist dadurch definiert, dass circa 63 Prozent der Protonen wieder in ihre Ausgangsposition zurückgekehrt sind [43].“ Die T1-Zeit ist abhängig vom umgebenden Gewebe (auch „Gitter“ genannt), denn von diesem wird die Schnelligkeit der Energieabgabe maßgeblich bestimmt. Daher wird die T1-Zeit auch als „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet. Gewebe mit großen, sich langsam bewegenden Teilchen nehmen die abzugebende Energie schneller auf. Ihre T1-Zeit ist daher recht kurz (Fett hat eine kurze T1-Zeit, Wasser hat eine lange T1-Zeit).
- T2 (transversale Relaxationszeit): „Zeitkonstante, die die Abnahme der Größe des Gesamtmagnetisierungsvektors (M) in der transversalen Richtung [...] zum Hauptmagnetfeld [...] beschreibt [43].“ Je mehr Protonen in synchronisierter Phase um den Hauptmagnetvektor kreisen, desto größer ist auch der Transversalmagnetisierungsvektor. Beeinflusst wird er durch Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes, aber auch durch Interaktionen der Spins untereinander (internes Magnetfeld). Daher wird die T2-Zeit auch als „Spin-Spin-Relaxation“ bezeichnet. Die T2-Zeit ist die Zeit, die benötigt wird, bis die Transversalmagnetisierung auf circa 37 Prozent ihres Ausgangswertes (kurz nach Anregung durch den HF-Impuls) abgefallen ist. Wassermoleküle bewegen sich sehr schnell, die Magnetfelder der Protonen neutralisieren sich daher gegenseitig, was zur Reduktion der Interaktionen im internen Magnetfeld führt. Die Phasengleichheit der Protonen bleibt länger bestehen, die T2-Zeit ist also relativ lang. Bei nicht reinen Flüssigkeiten und somit Beteiligung größerer Moleküle verkürzt sich die T2-Zeit dementsprechend.

T2-Zeiten sind regelmäßig kürzer als T1-Zeiten (T1 liegt im Bereich zwischen 300 und 2000 ms, T2 im Bereich von 30 bis 150 ms).

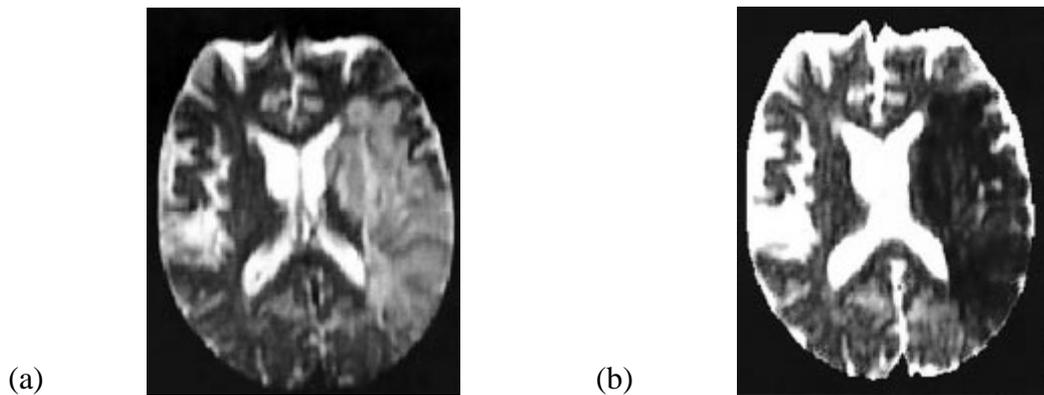
Für das weitere Verständnis sind zwei Begrifflichkeiten von Bedeutung:

- TR (Repetitionszeit): Zeit, die man dem Gewebe zum Relaxieren lässt, bevor der nächste HF-Impuls eingestrahlt wird.
- TE (Echozeit): Zeit, die man dem Gewebe zum Dephasieren gibt. Sie entspricht der Zeit zwischen dem HF-Impuls und dem Detektieren der Relaxation.

Bei T1-gewichteten Bildern wird die Repetitionszeit (TR) sehr kurz gewählt, so dass Gewebe mit langsam relaxierenden Spins ein schwächeres Signal abgeben, da viele Spins in dieser kurzen Zeit noch nicht relaxiert sind und somit nicht zur Signalgebung beitragen. Diese Gewebe erscheinen daher dunkel (hypointens). Umgekehrt verhält es sich bei Geweben mit schnell relaxierenden Spins. Bei der T2-Bildgebung verhält es sich ein wenig anders: „Gewebe mit einer langen T2-Zeit sind auch bei der Wahl einer langen Echozeit (TE) noch hell, während das Signal bei Geweben mit kurzer T2-Zeit schon zerfallen ist, so dass diese Gewebe dunkel erscheinen [44].“ Um T1- und T2-Effekte klar

voneinander abgrenzen zu können, muss für eine reine T1-Darstellung sowohl eine kurze Repetitionszeit als auch eine kurze Echozeit gewählt werden. Um hingegen eine reine T2-Bildgebung zu gewährleisten wird sowohl eine lange Echozeit als auch eine lange Repetitionszeit benötigt. Als Faustregel kann also festgehalten werden, dass sich Flüssigkeit (z.B. Liquor) im T1-Bild dunkel (schwarz, hypointens) und im T2-Bild hell (weiß, hyperintens) darstellt.

Ein Schlaganfall im linken MCA-Territorium (a) in der T2- und (b) in der ADC-Bildgebung (**Abb. 2.4.**) [Quelle: (a) und (b) aus 92]:



Durch Anwendung einer Vielzahl unterschiedlicher Kombinationen von langen und/oder kurzen Echo- beziehungsweise Repetitionszeiten, Verwendung unterschiedlich starker, in ihrer Frequenz variabler Magnetfelder und HF-Impulse sowie den Einsatz von Kontrastmitteln, ermöglicht das MRI eine umfangreiche Diagnostik verschiedenster morphologischer und pathophysiologischer Phänomene. So lassen sich beispielsweise ADC-, T1-, T2- und T2*-Bilder berechnen, bzw. der CBF („cerebral blood flow“) oder das CBV („cerebral blood volume“) darstellen. Bei der diffusionsgewichteten MRT-Technik wird die Diffusion von Wassermolekülen (beruhend auf der Brownschen Molekularbewegung) bildlich dargestellt. Hierbei wird „die durchschnittliche räumliche Ausbreitung eines Wassermoleküls pro Zeiteinheit in einem Volumen gemessen“ [54] und als DWI-Wert wiedergegeben. Der im Zusammenhang mit dem DWI (Diffusion-weighted Imaging) oftmals angegebene b-Wert ist ein Maß für die Stärke der Diffusionswichtung. Diese ist von der Gradientenstärke und –dauer abhängig. Durch die im Rahmen der zytotoxischen Zellschwellung beim ischämischen Insult eingeschränkte Diffusion, kommt es im DWI-Bild zu einem starken (hyperintens) Signal. Im ADC-Bild stellen sich, durch die Umrechnung bedingt, dieselben ischämischen Areale hypointens dar [54]. Zur Ermittlung des CBF und des CBV wird ein paramagnetisches Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA) verwendet, welches bei Passage zum Signalabfall führt [55].

Damit sind die Möglichkeiten des MRI noch nicht ausgeschöpft, denn es gibt weitere bildgebende Verfahren, von denen hier nur die bereits oben erwähnte MRA genannt werden soll, da sie Verschlüsse oder Stenosen von zerebralen Gefäßen ohne Kontrastmittelgabe und auch ohne Strahlenbelastung zur Darstellung bringen kann [1].

Ein großer Vorteil der MR-Bildgebung gegenüber der CT-Bildgebung sind die frei wählbaren Raumrichtungen der Schnittebenen, denn CT-Bilder können nur sekundär aus Transversalbildern in anderen Ebenen rekonstruiert werden. Zudem bietet das MRT einen höheren Gewebekontast. Nachteilig ist allerdings die längere Untersuchungszeit, die somit höheren Anforderungen an die Mitarbeit des Patienten und die geringere Bildauflösung im Vergleich zum CT.

Seit Ende der 90er Jahre bietet das „Diffusion-weighted-Imaging“ (DWI) einen sehr sensitiven Parameter für die frühesten Veränderungen beim ischämischen Schlaganfall, denn in ADC-Bildern gelingt bereits wenige Minuten post ictus die Darstellung der Diffusionsstörung, die als unmittelbares Korrelat der oben beschriebenen Zellschwellung gesehen werden kann. Im ADC-Bild zeigt sich diese Diffusionsstörung als ein ADC-Abfall, der sich sehr deutlich als hypointenses Areal darstellt (siehe Abbildung 2.4.). Im bereits erwähnten Untersuchungsintervall von 1,3 bis 5,7 Stunden nach Symptombeginn ist der ADC-Abfall relativ zeitunabhängig. Das bedeutet, dass der mittlere ADC-Abfall und somit die Zellschwellung zum frühesten Untersuchungszeitpunkt nahezu komplett ist. Hier besteht offensichtlich ein entscheidender Gegensatz zum EIE/der Netto-Wasser-Zunahme, die (wie im CCT zu beobachten ist) fortschreitet. Betrachtet man die Abbildung 2.2. , wird deutlich, dass in den ersten 1,5 Stunden post ictus der ADC exponentiell abfällt. Danach verlangsamt sich dieser Vorgang.

In Verbindung mit der Beobachtung, dass es im Zentrum der Durchblutungsstörung zu einer CBF-Minderung kommt, ergibt sich ein sehr kohärentes Gesamtbild, auf das später noch genauer eingegangen werden soll.

Über das exakte T2-Signalverhalten beim frühen ischämischen Schlaganfall liegen bisher wenig Erkenntnisse vor. Daher soll es auch im Rahmen dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

2.2.4. Funktionelle Bildgebung (PET, SPECT)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bietet die Möglichkeit, den CBF oder das CBV darzustellen. Auf dieser Grundlage ist die räumliche Modellvorstellung der „Penumbra“ entstanden, denn es ist in der „Oxygen-15 positron-emission tomographie“ erstmals gelungen, einen Abfall des CBF und eine Erhöhung der Sauerstoffextraktion („oxygen extraction fraction“/OEF) bei relativ erhaltenem Sauerstoff-Metabolismus nachzuweisen.

Die „single photon-emission computed tomography“ (SPECT) ist eine andere minimalinvasive Methode zur Bestimmung des CBF, mit deren Hilfe man genauere prognostische Aussagen treffen kann [56].

Beide Verfahren sind allerdings sehr kostenintensiv und erfordern erhebliche Vorbereitungen (Tracer-Herstellung) und sind in wenigen Spezialzentren zeitnah durchführbar.

2.2.5. Vergleichende Darstellung der technischen Möglichkeiten der modernen Bildgebung und ihre Grenzen in Bezug auf den ischämischen Schlaganfall

Die ADC-Bildgebung, als sehr sensitive Methode für frühe ischämische Parenchymveränderungen, bietet einige Vorteile gegenüber dem CCT:

- Bereits nach 90 Minuten post ictus ist die ADC-Minderung aufgrund ihres exponentiellen Kurvenverlaufs nahezu komplett.
- Unterschreitet der CBF eine Grenze von etwa 21 ml/100 g/Minute ist sogar nach nur wenigen Minuten Ischämiedauer ein Abfall des ADC nachzuweisen.[57]
- Der Kontrastunterschied in der ADC-Bildgebung beträgt über 20 Prozent, während er im CCT lediglich 0,1 Prozent (bezogen auf den Nullpunkt der HU-Skala bei -1024) ausmacht [3], was etwa 1,5 HU-Dichteänderung pro Prozent Wasserzunahme entspricht [47].

Aber auch das CCT bietet gegenüber dem MRI einige Vorteile:

- Es ist in der Notfallsituation schnell und in fast jedem Krankenhaus rund um die Uhr erhältlich [46].
- Das CCT ist ökonomisch betrachtet erheblich günstiger [46].
- Bei dem Verdacht auf einen Schlaganfall stellt das CCT immer noch das Mittel der Wahl zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eines Blutungsgeschehens dar [1].
- Bei vorliegenden Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate) kann das CCT eingesetzt werden [56].

Wenn die CT-Frühzeichen, trotz des erwähnten geringen Kontrastunterschiedes der eigentlichen Läsion, noch zuverlässiger diagnostiziert würden, könnten sicherlich mehr Patienten von einer raschen Lysetherapie profitieren. Vor diesem Hintergrund wird durch die „Alberta Stroke Project Early CT Score“ (ASPECTS) eine Art festes Protokoll zur Beurteilung von CCT-Bildern angestrebt, um möglichst zuverlässig und unabhängig vom beurteilenden Arzt ein sicheres Erkennen von EIS zu gewährleisten [63, 64, 65]. Schätzungsweise sind EIS in 44 Prozent, in gewissen Patientenkollektiven sogar in 80 Prozent, der Fälle zu finden [60, 61, 62]. Aufgrund der Ergebnisse der ersten „European Cooperative Acute Stroke Study“ (ECASS) werden Patienten mit ausgedehnten EIS (Hypodensität in mehr als einem Drittel des MCA-Gebietes) in den ersten sechs Stunden post ictus wegen eines erhöhten Risikos für schwere parenchymale Blutungskomplikationen von einer Lysetherapie ausgeschlossen [66, 67]. Dennoch bleibt bis heute die Interpretation von EIS in den ersten drei Stunden post ictus aufgrund der oben erwähnten geringen Sensitivität durch den geringen Kontrastunterschied pro Prozent Wasserzunahme problematisch [58,59]. Das „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) hat daher in den ersten drei Stunden nach Symptombeginn auch ausgedehnten EIS ihre Relevanz für Blutungskomplikationen wieder abgesprochen. Bestätigt wurde das NINDS durch die PROACT-II-(„Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism“)-Studie, die diese Auffassung nach angiographischen Gesichtspunkten unterstreichen konnte [67]. So wurden ausgedehnte EIS innerhalb der ersten drei Stunden post ictus als Ausschlusskriterium für die Thrombolyse [68] aus den Richtlinien der American Heart Association herausgenommen [56]. Eine mögliche Erklärung für die entstandenen unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der intravenösen rt-PA-Therapie sind die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen, die die einzelnen Forschungsgruppen zu Grunde gelegt haben. So wurden in der ECASS-I-Studie Patienten bis zu sechs Stunden post ictus eingeschlossen und mit einer rt-PA-Menge von 1,1 mg/kg KG behandelt. In der ECASS-II-Studie wurde zwar die rt-PA-Menge auf 0,9 mg/kg KG herabgesetzt, hier wurden jedoch Patienten mit EIS in über einem Drittel des MCA-Territoriums ausgeschlossen. Dahingegen hat das NINDS Patienten im Mittel nach nur neunzig Minuten mit 0,9 mg/kg KG rt-PA therapiert. Dabei wurden Patienten mit ausgedehnten EIS nicht ausgeschlossen. In der ECASS-II-Studie wiederum wurden nur Patienten ohne ausgedehnte Frühzeichen erfasst, so dass möglicherweise der messbare therapeutische Effekt gering war. Die NINDS-Studie hingegen, mit ihrem sehr frühen Therapieansatz und der geringeren rt-PA-Dosis, konnte ein deutlich besseres Outcome zeigen. Zwar waren auch hier die symptomatischen intrakraniellen Hirnblutungen häufiger in der „Lyse-Gruppe“ als in der „Placebo-Gruppe“ zu finden (6,4 Prozent gegenüber 0,6 Prozent), jedoch zeigte dies keinen Effekt auf die Mortalität nach drei Monaten beziehungsweise einem Jahr [56, 70].

Wegen der dargestellten schwierigen Interpretation von CT-Bildern in der Akutphase des ischämischen Insultes, sind alternative Bildgebungsarten (insbesondere mittels MRI) Gegenstand zahlreicher Studien. Erstrebenswert ist der Einsatz einer einzigen Bildsequenz, die in der Akutsituation ein zuverlässig zu interpretierendes diagnostisches Mittel darstellt.

CCT und ADC korrelieren bezüglich des Schweregrades der Läsion, sie korrelieren allerdings nicht in ihrem zeitlichen Ablauf. Gewebe, welches bereits EIS zeigt, ist höchstwahrscheinlich irreversibel geschädigt und wird in der ADC-Bildgebung heftigste Signalveränderungen zeigen. Starke Gewebsschädigung geht wiederum wahrscheinlich mit einem erhöhten Blutungsrisiko unter Lysebehandlung einher. Hierdurch wird zusätzlich das Ergebnis der ECASS und die daraus resultierende Einschätzung von EIS als lyselimitierende Faktoren verständlich. Unter Berücksichtigung des CBF wird deutlich, dass beide Phänomene durch den Grad der CBF-Minderung beeinflusst werden, ansonsten aber auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen beruhen. [3]

2.3. Bedeutung der Thrombolyse vor dem Hintergrund pathophysiologischer Vorgänge beim ischämischen Schlaganfall

Die systemische (intravenöse) Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) bei akuter zerebraler Ischämie wird nach derzeit geltender Auffassung, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn praktiziert. Für die lokale (intraarterielle) Thrombolyse bzw. die intravenöse Thrombolyse unter Studienbedingungen steht ein größerer Zeitrahmen von 6 Stunden zur Verfügung [66, 72]. Außerhalb dieser Zeitfenster sind die genannten therapeutischen Optionen aufgrund geringeren Nutzens und zunehmender Gefahr symptomatischer Hirnblutungen umstritten. Vermutlich profitieren nur solche Patienten von einer Reperfusion, die ein theoretisch noch rettbares Hirngewebe besitzen. Dieses zeichnet sich durch eine kritische Durchblutung mit resultierendem gestörtem Funktionsstoffwechsel bei erhaltenem Strukturstoffwechsel aus („Penumbra“) [39, 40, 41]. In der betroffenen Hirnregion werden drei Zonen mit unterschiedlich stark geschädigten Neuronenpopulationen unterschieden. Zentral liegt der „central core“ mit irreversibel geschädigtem Hirnparenchym. Peripher hiervon liegt die „salvageable penumbra“, deren Neurone morphologisch intakt sind, aber einen reversibel gestörten Funktionsstoffwechsel aufweisen und somit „elektrisch stumm sind“ (= ursprüngliche Penumbra-Definition) [39]. Dieser würde sich bei rasch erfolgreicher Reperfusion vollständig regenerieren. Somit können diese Neurone von einer schnellen Lysetherapie profitieren. Das äußerste Gebiet der Schlaganfallregion wird als „oligemic tissue“, ohne Risiko für Zelluntergang, bezeichnet. [73] Die Ausdehnung der Penumbra wird durch folgende drei Einflussgrößen bestimmt:

- Ausmaß der regionalen CBF-Minderung
- Lokalisation des Gefäßverschlusses und Versorgung durch Kollateralen [61]
- Dauer des Perfusionsdefizits [3, 4, 39]

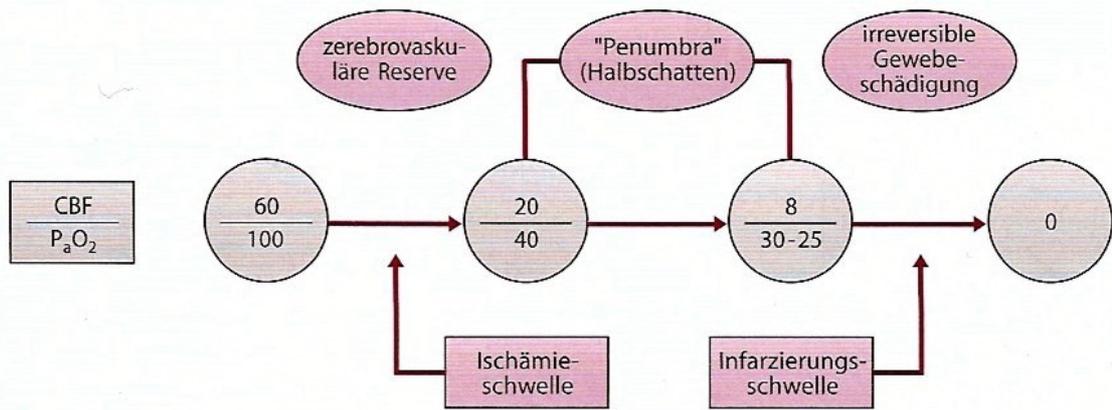


Abb. 2.5. „Der zerebrale Blutfluss“ (CBF) beim gesunden Erwachsenen beträgt circa 60 bis 80 Milliliter pro 100 Gramm Hirngewebe und Minute. Erst wenn der CBF auf ungefähr 20 ml/100 g/min sinkt (= „Ischämieschwelle“), kommt es zu neurologischen Ausfällen. Die „Infarktschwelle“, bei der es neben einem Funktions- auch zu einem Strukturverlust kommt, liegt bei einem CBF von 10 ml/100 g/min. Diese CBF-Werte sind nur als Anhaltspunkte zu sehen, denn die verschiedenen Hirnzelltypen sind unterschiedlich vulnerabel für CBF-Minderungen. [Quelle: aus 4, Seite 194]

Das Korrelat der Penumbra ist bildmorphologisch durch das „PWI-DWI-Mismatch-Konzept“ zu identifizieren: die Penumbra ist quasi die Differenz aus der Perfusionsstörung („tissue-at-risk“; PWI entspricht dem „Perfusion-weighted Imaging“) und der irreversiblen Diffusionsstörung [76, 77, 78]. Je größer diese Differenz ist, desto größer ist auch das von der endgültigen Infarktion bedrohte Hirnareal. Der Umfang dieses bedrohten Parenchyms kann ausschlaggebend für die Entscheidung zur Thrombolyse (auch jenseits des 3-Stunden-Fensters) sein [79, 35]. Die Größe der Penumbra und die Zeitspanne bis zum endgültigen Zelluntergang wird durch die leptomeningeale Kollateralversorgung bestimmt, die umso bedeutsamer ist, je proximaler der Gefäßverschluss sitzt [61]. Leptomeningeale Kollateralen bestehen aus Anastomosen zwischen Ästen der A. cerebri media, anterior und posterior an der Hirnoberfläche [48]. Die Kollateralversorgung ist in den peripheren Gebieten des ischämischen Areals am effizientesten, so dass sich bei fortschreitendem Parenchymuntergang dieser zentrifugal ausbreitet [74, 75]. Der Grad oder die Effizienz der Kollateralversorgung lässt jedoch keine prognostischen Rückschlüsse bezüglich der möglichen Ausbreitung der irreversibel geschädigten Infarktregion zu, da die Kollateralversorgung ziemlich instabil ist [46].

3. Material und Methoden

3.1. Standardisiertes Untersuchungsprotokoll und Weiterverarbeitung der erzeugten MR-Bilder

Die Patienten wurden innerhalb der ersten sechs Stunden nach Auftreten der neurologischen Symptomatik untersucht, wobei nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll vorgegangen wurde:

- Schlaganfall-CCT
- Schlaganfall-MRT mit einer perfusions-, diffusions-, T2-gewichteten und einer FLAIR-Sequenz
- zur Verschlussortbestimmung Anfertigung einer TOF-MR-Angiographie
- nach rund 7 Tagen: Nachuntersuchung zur Kontrolle und zur Infarktgrößenbestimmung mit Wiederholung der MRT-Untersuchung
- Erhebung der klinischen Rangskalen (TIMI, NIHSS, Barthel-Index) an verschiedenen Untersuchungstagen durch Neuroradiologen beziehungsweise Neurologen

Nach Zustimmung durch die örtliche Ethikkommission und durch die betroffenen Patienten wurden die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten in einem Zeitraum von Mai 2000 bis September 2001 gesammelt. Um die MRT-Bilder unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu analysieren, ist eine entsprechende Weiterverarbeitung erforderlich, die beispielsweise den Schritt der „Normalisierung“ beinhaltet. Zur Normalisierung wurde unter anderem das Programm SPM99 verwendet, durch welches die verschiedenen Datensätze in einen gemeinsamen Raum (Talarach-Raum) gebracht werden. Hierdurch werden die anatomischen Strukturen an ein Zielvolumen angeglichen und geometrische Distorsionen (z.B. Kippwinkel, Verzerrungen in EPI-MRT Bildern) ausgeglichen, so dass eine Analyse gleicher Regionen in unterschiedlichen Bildqualitäten und an verschiedenen Untersuchungstagen möglich wird. [55] Auf der Grundlage der Normalisierung basiert ebenfalls die vergleichende Analyse des Signalverhaltens der betroffenen Hemisphäre mit dem der gesunden Gegenseite. Die Normalisierung als ein Beispiel der notwendigen Vorarbeiten, aber auch alle anderen dazugehörigen Arbeitsschritte, lagen zu Beginn dieser Arbeit bereits vor. Hierzu gehört auch die genaue Bestimmung der Roi. Daher sollen die entsprechenden Vorgehensweisen im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehender beleuchtet werden.

3.2. Technische Daten und verwendete Programme

Die Daten der kranialen Computertomographie wurden mit dem „Somatom plus 4“ (Siemens Medical, Erlangen) generiert. Die Bilder wurden schichtweise mit einer Bildmatrix von 512 x 512 Pixel und einem Ansichtsfeld (FOV = field of view) von 210 x 210 mm² erzeugt. Infratentoriell (Schichtdicke: 2 mm, Schichtabstand: 1 mm) betrug der Röhrenstrom 600 mAs. Es wurde eine Fensterbreite von 30 HE (center = c) und 80 HE (window = w) gewählt. Supratentoriell betrug die Schichtdicke 6 mm mit einem Schichtabstand von 1 mm bei einer Röhrenstrommenge von 480 mAs. Die Fensterbreite wurde bei c = 35 HE und w = 50 HE festgelegt.

Die multimodale MRT-Untersuchung erfolgte in einem 1,5-Tesla-Ganzkörperscanner mit einer Standardkopfspule (Magnetom Symphony, Siemens Medical, Erlangen). Die Untersuchung der bereits oben erwähnten, unterschiedlichen Sequenzen erfolgte standardisiert in korrespondierenden Schichten (Ausrichtung nach der Schnittlinie Commissura anterior/posterior). „Bei der diffusionsgewichteten Spin-Echo (SE) Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz wurden drei unterschiedliche Diffusionsgewichtungen (sog. B-Werte: 0,500 und 0,1000 mm²/s) pro Schicht isotrop gemessen, d.h. die Bilder wurden bereits als gemittelttes Bild aus den Rohbildern in den jeweils drei Raumrichtungen und somit richtungsunabhängig rekonstruiert. Die mit einer 3-Echo Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz akquirierten T2-gewichteten Aufnahmen hatten eine Repetitionszeit (TR) von 3000 ms und eine Echozeit (TE) von 15/75/135 ms.“ [55]

Modalität	Sequenz	TE // TR [ms]	Schichtanzahl / -dicke und -abstand	FOV [mm ²]	Matrix [Voxel]	Voxel [mm ³]
DWI (ADC)	EPI	105,3 / 4800	20 / 6 mm / 10 %	240 x 240	256 x 256	0,9375 x 0,9375 x 6,6
T2	3-TSE	15 / 75 / 135 // 3000	20 / 6 mm / 10 %	240 x 240	256 x 256	0,9375 x 0,9375 x 6,6

Abb. 3.1. Details zu den MR-Bildmodalitäten [Quelle: aus 55]

Für die Weiterverarbeitung der vorliegenden Daten stand ein Linux- und ein Windows-Rechner zur Verfügung. Folgende Programme kamen hierbei zur Anwendung:

- MRVision (MRVision Co. Winchester, MA 01890, USA): Berechnung von quantifizierten T2- und ADC-Daten
- Excel (Microsoft): Tabellenkalkulationsprogramm genutzt zur weiterführenden Berechnung der quantitativen Bilddaten und zur Visualisierung der Rechenergebnisse
- Colortable von René Knab (UKE, Neurologie): Darstellung des „zwiebelschalenähnlichen“ Aufbaus der Roi im ersten Teil
- SPSS: Statistik-Programm zur statistischen Auswertung des Datenmaterials im fünften Teil

Auf die einzelnen Programme beziehungsweise auf ihre benutzten Funktionen wird in den entsprechenden Kapiteln näher eingegangen.

3.3. Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs

3.3.1. Geschlechterverhältnis

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs lässt sich hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses anhand einer SPSS-Tabelle einfach darstellen (**Abb. 3.2.**):

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig female	8	30,8	30,8	30,8
male	18	69,2	69,2	100,0
Gesamt	26	100,0	100,0	

3.3.2. Lebensalter

Die folgende Tabelle verdeutlicht die Zusammensetzung des Patientenkollektivs bezüglich des Lebensalters (**Abb. 3.3.**):

N	Gültig	26
	Fehlend	0
Mittelwert		60,81
Median		60,50
Standardabweichung		13,042
Minimum		35
Maximum		80
Perzentile	25	49,75
	50	60,50
	75	73,25

3.3.3. Zeitabstand zwischen ersten Symptomen und dem MRI

Der folgenden Tabelle ist beispielsweise zu entnehmen, dass die Bildgebung im Mittel nach 2,988 Stunden erfolgte (**Abb. 3.4.**):

N	Gültig	26
	Fehlend	0
Mittelwert		2,988
Median		3,000
Standardabweichung		,9399
Minimum		1,5
Maximum		4,8
Perzentile	25	2,000
	50	3,000
	75	3,500

3.3.4. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Die NIHSS ist eine, vor allem in den USA weit verbreitete Skala, mit deren Hilfe die neurologische Symptomatik bewertet wird. Dies geschieht durch die Vergabe von Punktwerten, wobei hohe Punktwerte für eine starke neurologische Beeinträchtigung stehen. Auf diese Weise können beispielsweise prognostische Einschätzungen getroffen werden. Bezüglich der NIHSS-Bewertung des Patientenkollektivs können folgende Aussagen gemacht werden (**Abb. 3.5.**):

N	Gültig	22
	Fehlend	4
Mittelwert		12,50
Median		13,00
Standardabweichung		5,612
Minimum		2
Maximum		24
Perzentile	25	8,00
	50	13,00
	75	15,00

3.3.5. Verschlusstyp und Therapie

Den beiden folgenden Tabellen sind nähere Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Verschlusstypen sowie die erfolgten therapeutischen Maßnahmen zu entnehmen (Abb. 3.6. und 3.7.):

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ICA&MCA	3	11,5	11,5	11,5
CTO	5	19,2	19,2	30,8
MCA&ACA	1	3,8	3,8	34,6
MCA-trunc	7	26,9	26,9	61,5
MCA-trif	4	15,4	15,4	76,9
MCA-branch	6	23,1	23,1	100,0
Gesamt	26	100,0	100,0	

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig conservative	9	34,6	34,6	34,6
lysis	16	61,5	61,5	96,2
hemispherectomy	1	3,8	3,8	100,0
Gesamt	26	100,0	100,0	

3.4. 1. Teil: Graphische Darstellung des „zwiebelschalenähnlichen“ Aufbaus der Roi in der T2-Bildgebung

Die Bewertung der mittels Colortable bearbeiteten MR-Bilder erfolgt durch zwei Untersucher. Es wird ausschließlich eine optische Beurteilung der Farbverteilungen und somit der T2-Verlängerungen vorgenommen.

Zunächst ist das betroffene Gebiet zu definieren. Zu diesem Zwecke wird es mittels des Programms „MR Vision“ manuell in der ADC-Bildgebung am Tag 0 umfahren und dann als sogenannte Roi (Region of interest) abgespeichert. Die Rois lassen sich im nächsten Schritt problemlos auf die quantitativen T2-Bilder übertragen. Die T2-Bildgebung selber bietet sich nicht zur Bestimmung der Roi an, da hier die frühen ischämischen Veränderungen so gering sind, dass (wenn überhaupt möglich) eine Bewertung mit bloßem Auge zu fehlerbehaftet wäre. Für jede betroffene Schicht resultiert im Endeffekt also eine entsprechende Roi. Diese Roi lässt sich in MRVision auf die Gegenseite spiegeln, so dass ein Vergleich der betroffenen mit der nicht betroffenen Hirnseite

beziehungsweise der entsprechenden Messwerte möglich ist. Die Roi-Daten liegen, ebenso wie die normalisierten Bilddaten, bereits vor und müssen somit nicht erneut berechnet werden.

Zunächst werden die Rois in MRVision segmentiert. Das bedeutet, dass sie quasi ausgeschnitten werden. Die Bildinformationen der restlichen, nicht betroffenen Hirnareale bleiben somit komplett unberücksichtigt. Da bei einer direkten Farbkodierung der nun bereits segmentiert vorliegenden Rois eine richtige Beurteilung des Signalverhaltens aufgrund einer Verfälschung durch anatomische Strukturen (beispielsweise Linsenkern) unmöglich wäre, muss vorab ein Subtraktionsbild errechnet werden. Hierfür wird zunächst die Roi der gesunden Seite „geflippt“ (einer Drehung um die Y-Achse entsprechend), um eine Deckungsgleichheit mit der Roi der kranken Seite zu bekommen. Hinterher wird die Roi der gesunden Seite von der Roi der kranken Seite subtrahiert. Übrig bleibt ein Subtraktionsbild mit der „Netto-T2-Verlängerung“ durch den Schlaganfall. Dieses Subtraktionsbild kann nun mit einer Colortable bearbeitet werden. Die verwendete Colortable umfasst zehn Farben, die (wenn man mit Hilfe der „Scaling-Funktion“ von MRVision nur die T2-Verlängerungen von 0-49 ms betrachtet) jeweils in 5-ms-Spannen die Pixel mit einer spezifischen Farbe codiert. Von dunkelblau nach weiß nimmt die T2-Verlängerung zu. Alle beschriebenen Arbeitsschritte sind in MRVision zu realisieren. Durch einen „Screenshot“, also ein Fotografieren, der entsprechend gefärbten Rois, lässt sich das optische Ergebnis abspeichern.

3.5. 2. Teil: Darstellung der T2-Verlängerung und ADC-Minderung mittels der Threshold-Auswertung von MRVision

Die Messwerte werden anhand der oben beschriebenen T2-Subtraktionsbilder und der entsprechenden ADC-Bilder erzeugt.

MRVision bietet mit dem „Threshold-Modus“ eine adäquate Möglichkeit, die beiden Bildgebungsarten miteinander zu vergleichen. Zunächst werden alle Pixel im T2-Subtraktionsbild ermittelt, die beispielsweise eine T2-Verlängerung von 0 bis 4 ms aufweisen. Aus den gefundenen Pixeln wird der Mittelwert errechnet. Danach werden die ortsgleichen Pixel im korrespondierenden ADC-Bild aufgesucht und auch hier der Mittelwert gebildet. Auf diese Art wird jeweils in 5-ms-Spannen ein Messwertebereich bis zu einer T2-Verlängerung von 49 ms untersucht, so dass letztendlich zehn Messwertbereiche entstehen. Ergebnis sind somit zwei Mittelwerte pro Schicht und Messwertebereich; einer für das T2-Bild und einer für das ADC-Bild.

Da von einer Standardnormalverteilung auszugehen ist, werden im Folgenden die errechneten Mittelwerte nochmals gemittelt. Hierbei gibt es zwei mögliche Vorgehensweisen:

- Zunächst werden die einzelnen Schichten des Patienten, die vom Schlaganfall betroffen sind, zu einem Mittelwert pro 5-ms-Schritt zusammengefasst. Es handelt sich also um eine schichtübergreifende Mittelwertberechnung. Ergebnis ist ein Mittelwert pro 5-ms-Schritt und pro Patient. Anschließend wird aus diesen Mittelwerten aller Patienten (26 Stück) ein einziger Mittelwert für den jeweiligen 5-ms-Schritt errechnet. Hiermit wird eine patientenübergreifende Betrachtung angestrebt. Auf diese Weise wurden im Grunde aus den im Threshold-Modus ausgegebenen Mittelwerten zweimal erneut Mittelwerte gebildet.
- Bei der zweiten möglichen Vorgehensweise gehen die im Threshold-Modus pro Schicht errechneten Mittelwerte komplett ein (insgesamt 228 Mittelwerte; entspricht

der Summe aller Rois von allen Patienten). Aus diesen 228 Mittelwerten wird anschließend direkt der Mittelwert über alle Patienten für den jeweiligen 5-ms-Schritt ermittelt. Auf diese Art wird nur einmal ein Mittelwert aus Mittelwerten gebildet und die Daten schicht- und patientenübergreifend betrachtet.

3.6. 3. Teil: T2- und ADC-Signalverhalten analysiert anhand von Pixelhäufigkeiten und der direkten Gegenüberstellung ortsgleicher Pixel (Excel-Auswertung)

3.6.1. Allgemeine Anwendung von Makros in Excel

Makros sind kleine Programme, die sich insbesondere dazu eignen, häufig wiederkehrende Arbeitsprozesse zu automatisieren und somit zu ökonomisieren. Dem Bediener bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten, ein solches ganz individuelles Makro zu erzeugen:

- Excel bietet einen Rekorder, der die verschiedenen Arbeitsschritte, die per Mausklick im normalen Arbeitsblatt des Dokumentes vollzogen werden, aufzeichnet. Später ist dann eine Wiedergabe dieser Aufzeichnung möglich, wodurch sämtliche abgespeicherte Arbeitsschritte automatisch wiederholt vollzogen werden.
- Das Makro kann auch komplett eigenhändig geschrieben werden. Die Office-Anwendungen arbeiten hierbei mit der Sprache Visual Basic für Applikationen (VBA).

Eine Kombination aus beiden Verfahren ist ebenfalls möglich. Insbesondere graphische Elemente sind außerordentlich komplex zu programmieren, so dass sich eine solche Symbiose anbietet. Zudem muss bei sehr umfangreichen Makros im Grunde fast immer „nachprogrammiert“ werden. Die Ursache hierfür liegt in relativen Zell- und auch Arbeitsblattbezügen, die sich aufgrund der speziellen Arbeitsweise von Excel/des Rekorders ergeben beziehungsweise zusätzlich aufgrund der variablen Datengrundlage entstehen.

3.6.2. Zielsetzung der Datenanalyse mit Hilfe von Makros in Excel

Anhand dieser Analyse soll eine „pixelgenaue“ beziehungsweise „pixelvergleichende“ Betrachtung ortsgleicher Pixel ermöglicht werden, was in der vorangehenden „Threshold-Auswertung“ durch die Bildung von Mittelwerten vernachlässigt wurde. Ein Aspekt hierbei sollen die Pixelhäufigkeiten sein. Um das Problem der Ortsgleichheit der untersuchten Pixel zu lösen, wird ein zweiter Arbeitsgang durchgeführt. Das Resultat sind zwei Punktwolken; eine für die kranke und eine für die gesunde Hirnseite. Diese beiden Punktwolken zeigen immer Pixelpaare. Jeder Punkt steht für einen T2-Wert und den dazugehörigen ortsgleichen ADC-Wert.

3.6.3. Verwendete Makros mit dazugehöriger kurzer Funktionsbeschreibung

3.6.3.1. „Histogramm ADC“

Das Makro „Histogramm ADC“ steht an erster Stelle einer ganzen Reihe kleiner Programme, die in einer festgelegten Reihenfolge ausgeführt werden.

Jeder Patient hat in Excel eine eigene Datei bekommen. Die ersten Arbeitsblätter enthalten zunächst nur die Datengrundlagen, die aus MRVision als Textfile importiert wurden. Hierbei handelt es sich um die segmentierten Rois. Jeder Pixel der ehemaligen MR-Bilder aus MRVision wird hierbei in einer Excel-Zelle dargestellt. Die Lagebeziehungen der Pixel zueinander bleiben dabei unverändert, so dass die Form der Rois nicht nur theoretisch, sondern auch optisch erkennbar erhalten bleibt. Diese Arbeitsblätter mit den Datengrundlagen bestehen aus einer Vielzahl von Zellen, die nur mit Nullen gefüllt sind, was im Transfer zwischen den Programmen begründet liegt. Die Nullen entsprechen den Pixeln aus MRVision, die durch die Segmentation der Rois keine Bildinformation mehr enthalten.

Daher ist eine wesentliche Funktion dieses ersten Makros das Leeren der Nullzellen in allen Arbeitsblättern mit den Datengrundlagen für den jeweiligen Patienten, um eine spätere statistische Auswertung möglich zu machen. Hiernach bildet das Makro für jede Schicht ein neues Arbeitsblatt mit dem Titel „Histo_ADC_Schicht-Nummer“. Es beinhaltet zwei Histogramme in Tabellenform (eines für die kranke und eines für die gesunde Seite), die im Bereich von 0,0003 mm²/s bis 0,0015 mm²/s die Pixelhäufigkeiten in Schritten von 0,00001 mm²/s aufzeigen. Aus diesem errechneten Datenmaterial wird im Folgenden eine Grafik erzeugt, die die Pixelhäufigkeiten in Bezug zum jeweiligen ADC-Werte-Bereich in Kurvenform und im Vergleich der kranken zur gesunden Seite darstellt. Hierbei kodiert die Farbe rot für die kranke, also vom Schlaganfall betroffene Seite und die Farbe blau für die gesunde, also nicht betroffene Seite. Zur graphischen Darstellung kommen nur die Pixelhäufigkeiten im Messwertebereich zwischen 0,0003 mm²/s und 0,0014 mm²/s, da jenseits dieser Grenzen liegende Messwerte als Artefakte angesehen werden können.

3.6.3.2. „Histogramm T2“

Dieses Makro bildet analog zum Makro „Histogramm ADC“ für jede Schicht ein neues Arbeitsblatt mit dem Titel „Histo_T2_Schicht-Nummer“. Es beinhaltet zwei Histogramme in Tabellenform (eines für die kranke und eines für die gesunde Seite), die im Bereich von 80 ms bis 160 ms die Pixelhäufigkeiten in 1 ms-Schritten aufzeigen. Auch in diesem Falle bleiben Messwerte jenseits dieser Grenzen unberücksichtigt, da sie als Artefakte angesehen werden können. Aus diesem errechneten Datenmaterial wird im Folgenden eine Grafik erzeugt, die die Pixelhäufigkeiten in Bezug zum jeweiligen T2-Werte-Bereich in Kurvenform und im Vergleich der kranken zur gesunden Seite darstellt. Hierbei kodiert die Farbe rot für die kranke, also vom Schlaganfall betroffene Seite und die Farbe blau für die gesunde, also nicht betroffene Seite.

3.6.3.3. „Patient ADC“

Dieses Makro legt ein neues Arbeitsblatt namens „Patient_ADC“ an. Zunächst werden in einer großen Tabelle nochmals Histogramme aller vom Schlaganfall betroffener Schichten für die ADC-Bildgebung in Spalten nebeneinander dargestellt. Hierbei reicht der berücksichtigte Wertebereich von 0,0003 mm²/s bis 0,0014 mm²/s. Alle jenseits dieser gewählten Grenzen liegenden Werte, die ohnehin als Artefakte angesehen werden

können, werden hier und auch bei der graphischen Darstellung nicht weiter berücksichtigt. Die Histogramme zeigen die Pixelhäufigkeiten in Schritten von 0,00005 mm²/s. Nachdem nun alle Schicht-Histogramme nebeneinander aufgereiht sind, wird ein zusammenfassendes Histogramm errechnet. Es resultiert ein einzelnes Histogramm, das die Pixelhäufigkeiten des jeweiligen Messwertebereiches schichtunabhängig für die vom Schlaganfall betroffene Seite dieses Patienten zeigt.

Diese beschriebene Prozedur wird nochmals analog abgewickelt; diesmal allerdings für die gesunde Hirnseite des Patienten.

Anhand der entstandenen zwei zusammenfassenden Histogramme wird nun eine Grafik erzeugt, die die Pixelhäufigkeiten schichtunabhängig in Bezug zum jeweiligen ADC-Werte-Bereich in Kurvenform und im Vergleich der kranken zur gesunden Seite darstellt. Hierbei kodiert die Farbe rot für die kranke, also vom Schlaganfall betroffene Seite und die Farbe blau für die gesunde, also nicht betroffene Seite.

3.6.3.4. „Patient T2“

Dieses Makro erzeugt analog zum vorhergehenden Makro letztendlich ein zusammenfassendes Histogramm, das die Pixelhäufigkeiten der kranken und der gesunden Seite schichtunabhängig für die T2-Bildgebung aufzeigt. Es wird ein Wertebereich zwischen 60 und 160 ms berücksichtigt, wobei jeweils Schritte von 2 ms gemacht werden. Anhand dieser errechneten Werte wird eine Grafik erzeugt, die die Pixelhäufigkeiten schichtunabhängig in Bezug zum jeweiligen T2-Werte-Bereich in Kurvenform und im Vergleich der kranken zur gesunden Seite darstellt. Hierbei kodiert die Farbe rot für die kranke, also vom Schlaganfall betroffene Seite und Farbe blau für die gesunde, also nicht betroffene Seite.

3.6.3.5. Statistik

Für die Erstellung der Statistik und später der Punktwolken, sind mehrere Makros nötig, um systematische Fehler möglichst klein zu halten.

Die Makros „Statistik_kranke_Seite“ und „Statistik_gesunde_Seite“ erzeugen zunächst ein neues Arbeitsblatt namens „Statistik“. Dann suchen sie aus den Arbeitsblättern mit dem ursprünglichen Datenmaterial, also den aus MRVision importierten Textfiles, die erste Zelle mit Inhalt (also den ersten Pixelwert) heraus. Die Pixelwerte werden daraufhin Spalte für Spalte und Zeile für Zeile in das neu angelegte Excel-Arbeitsblatt kopiert. Letztendlich stehen alle Pixel einer Roi in einer Spalte untereinander. Nachdem alle Pixel einer Roi übertragen sind, folgt eine freie Zelle und die Pixel der nächsten Roi (entsprechend der nächsten Schicht) folgen darunter in derselben Spalte. Es entstehen somit vier Spalten (für die kranke und die gesunde Seite jeweils in der ADC- und T2-Bildgebung). Hierbei werden die T2-Pixel der kranken Seite und die ortsgleichen ADC-Pixel der kranken Seite nebeneinander dargestellt. Eine gleichartige Anordnung wird für die gesunde Seite vorgenommen.

Da bei diesem Vorgehen zunächst die Pixel der ADC-Bilder quasi unabhängig von den Pixeln der entsprechenden T2-Bilder kopiert werden, ist nicht sichergestellt, dass wirklich immer zusammengehörige, ortsgleiche Pixelpaare abgebildet werden.

Um diese Fehlerquelle auszuräumen, wird das Makro „Punktwolke_überprüfen“ benötigt. Es sucht die erste Zelle mit Inhalt in der ADC-Bildgebung auf und überprüft, ob die ortsgleiche Zelle in der T2-Bildgebung ebenfalls über einen Inhalt (also einen Pixelwert) verfügt. Ist dies nicht der Fall, wird eine Fehlermeldung ausgegeben. So werden

nochmals alle Pixel aus allen Schichten, auf ihr paarweises und ortsgleiches Vorliegen kontrolliert. Bei einigen, wenigen Patienten fielen besagte Fehler auf, so dass ein weiteres Makro mit einer anderen Arbeitsweise erstellt werden musste.

Dieses Makro heißt „Sonderfälle_Punktwolke_krank“ beziehungsweise „Sonderfälle_Punktwolke_gesund“. Auf einem neuem Arbeitsblatt („korr_Statistik“) wird der oben beschriebene Kopiervorgang mit einer anderen Taktik wiederholt. Hierbei wird in der ADC-Bildgebung die erste Zelle mit Inhalt (also einem Pixelwert) aufgesucht und bevor ein Kopiervorgang stattfindet, überprüft, ob ein korrespondierender Pixelwert in der T2-Bildgebung existiert. Wenn das der Fall ist, wird in einem Schritt das Paar (also der ADC-Pixelwert und der T2-Pixelwert) kopiert. Im anderen Falle wird der einzeln vorliegende Pixel nicht berücksichtigt.

Die Makros „Datenbereiche_kranke_Seite“ und „Datenbereiche_gesunde_Seite“ bilden die Grundlage für die spätere Berechnung statistischer Parameter. Durch sie wird eine Begrenzung des Datenmaterials vorgenommen, um Verfälschungen der statistischen Auswertung durch stark abweichende und somit höchstwahrscheinlich artefaktbedingte Messwerte zu vermeiden. Die vier Spalten, als Resultat der vorhergehenden Makros, werden abermals kopiert. Allerdings werden hierbei nur diejenigen Messwerte berücksichtigt, die innerhalb der definierten Grenzen liegen. Für die T2-Bildgebung handelt es sich hierbei um Werte zwischen 80 und 135 ms, für die ADC-Bildgebung um Werte zwischen 0,0003 mm²/s und 0,001 mm²/s. Nur wenn sowohl der T2-Wert als auch der korrespondierende ADC-Wert innerhalb dieser vorgegebenen Grenzen liegen, wird das Pixelpaar in die neu entstehenden Spalten kopiert und somit bei späteren Berechnungen berücksichtigt.

3.6.3.6. „Punktwolke“

Dieses Makro nutzt die Daten der vorhergehenden „Statistik-Makros“, um auf einem weiteren Arbeitsblatt („PW_gesund_vorne“) zwei Punktwellen in einem Koordinatensystem zu erschaffen. Hierbei repräsentiert eine Wolke die gesunde und die andere Wolke die kranke Hirnseite. Auch hier gilt die bekannte Farbkodierung: rot für die vom Schlagabfall betroffene und blau für die nicht betroffene Hirnseite. Jedes wie beschrieben ermittelte Pixelpaar kommt als ein Punkt dieser Punktwellen zum Ausdruck. Auf der x-Achse werden die T2-Werte und auf der y-Achse die ADC-Werte dargestellt. Die festgelegten Grenzen liegen hierbei für die T2-Bildgebung bei 60 ms bis 200 ms und für die ADC-Bildgebung bei 0,0003 mm²/s bis 0,0014 mm²/s. Alle jenseits dieser Grenzen liegenden Werte können sicher als Artefakte angesehen werden. Da eine transparente Darstellung dieser Vielzahl von Punkten in Excel nicht möglich ist, kommt es zur Verdeckung der jeweils hinten liegenden Punktwellen. Aus diesem Grunde wird zur besseren Beurteilung auf einem zusätzlichen Arbeitsblatt („PW_krank_vorne“) die zuvor im Hintergrund liegende Wolke in den Vordergrund geschwitched. Dieser räumliche „Austausch“ wird wiederum automatisiert mittels des Makros „Tausch“.

3.6.4. Zusammenfassende Bearbeitung der mittels Anwendung von Makros erzeugten Daten

Zur zusammenfassenden besseren Beurteilbarkeit, werden die schichtunabhängigen Histogramme, welche durch die Makros „Patient_ADC“ und „Patient_T2“ erzeugt wurden, zusätzlich noch einmal manuell, das heißt ohne Verwendung von Makros,

patientenübergreifend zur Darstellung gebracht. Jeder Graph ist somit das Ergebnis aus 26 schichtübergreifenden Histogrammen; nämlich einem Histogramm pro Patient.

3.7. 4. Teil: 3-D-Darstellung der Punktwolken

Die zweidimensionalen Punktwolken ermöglichen zwar die Darstellung der ortsgleichen Pixel in beiden Bildgebungsarten (Pixelpaare), nicht aber die zuverlässige Interpretation der Pixelhäufigkeiten. Bei der Vielzahl der die Punktwolke bildenden Datenpunkte kommt es zu starken Überlagerungen, so dass die Dichte, also quasi der Schwerpunkt der Wolke, unklar bleibt. Die 3-D-Darstellung soll diesen Nachteil durch eine andere Art der Visualisierung ausgleichen und wird exemplarisch am Beispiel eines Patienten durchgeführt. Hierbei sollen wie bei den Punktwolken die T2-Werte auf der x-Achse und die ADC-Werte auf der y-Achse abgebildet werden. Der Unterschied besteht darin, dass hier Häufigkeiten in bestimmten Wertebereichen in Höheninformationen (auf der z-Achse) kodiert werden, so dass das Ergebnis einer Gebirgslandschaft ähnelt. Das Resultat sollten zwei „Berge“ sein, von denen einer die Pixelhäufigkeiten der kranken Seite (roter Berg) und der andere diejenigen der gesunden Seite (blauer Berg) repräsentiert. Erwartet wird, dass der „kranke Berg“ seinen Gipfel, im Vergleich zum „gesunden Berg“, bei höheren T2- und geringeren ADC-Werten hat. Eine kurze Beschreibung, des der beschriebenen Darstellungsart zugrunde liegenden Programms findet sich im Anhang.

3.8. 5. Teil: Statistische Auswertung des Datenmaterials

3.8.1. Mittelwerte und Mediane in der T2- und ADC-Bildgebung dargestellt als Punktwolken

Auf dem Arbeitsblatt „Statistik“ beziehungsweise „korr_Statistik“ dienen die zuvor mit Hilfe von Makros begrenzten Daten (T2: 80-135 ms und ADC: 0,0003-0,001 mm²/s) als Grundlage für die Berechnung von Mittelwerten und Medianen. In einer separaten Tabelle werden die Mittelwerte der kranken Seite mit denen der gesunden Gegenseite direkt verglichen. Diese Berechnung wird sowohl für die T2-Bildgebung als auch für die ADC-Bildgebung vorgenommen. In einem weiteren Arbeitsschritt wird mit den Medianen entsprechend verfahren. Um eine übersichtliche, rein deskriptive und patientenübergreifende Betrachtung zu ermöglichen, werden alle berechneten Mittelwerte und Mediane in einem neuen Excel-Dokument („MW_Median_aus_PW“) zusammengestellt. Hierbei werden sie auf vier separaten Arbeitsblättern, für beide Bildgebungsarten getrennt, tabellarisch in direkter Gegenüberstellung der kranken und der gesunden Seite aufgeführt. Aus den so zusammengestellten Mittelwerten und Medianen werden zwei Punktwolken, nach dem bereits in vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Vorbild, erzeugt. Einziger Unterschied ist quasi die Datengrundlage: bei den einzelnen, die Punktwolke bildenden Punkten handelt es sich nicht mehr um Pixelwerte, sondern um die erwähnten Mittelwerte und Mediane. Es resultieren demnach zwei Punktwolken: eine basierend auf Mittelwerten und eine weitere auf der Grundlage von Medianen. Zur besonderen Verdeutlichung des Signalverhaltens werden in die auf Mittelwerten basierende Punktwolke zusätzlich zwei weitere, sich optisch unterscheidende Punkte integriert. Bei ihnen handelt es sich um die errechneten

Mittelwerte aus den die Wolke bildenden 26 Mittelwerten (einer pro Patient). Alle erwähnten Arbeitsschritte werden manuell, ohne Verwendung weiterer Makros, ausgeführt.

3.8.2. Quantitative Untersuchung des Signalverhaltens

Um das quantitative Signalverhalten hinsichtlich diverser statistischer Parameter zu untersuchen, müssen die Daten aus Excel zunächst in das Programm „SPSS“ überführt werden, da SPSS, als spezielles Statistik-Programm, für derartige Auswertungen bessere Analysefunktionen bietet. Hierzu wird das in Excel erzeugte und im vorhergehenden Absatz beschriebene Dokument „MW_Median_aus_PW“, mit den bereits berechneten Mittelwerten und Medianen, genutzt. Die auf diese Weise in SPSS neu entstandene Tabelle wird nun durch weitere relevante Daten ergänzt, auf die in den nächsten Kapiteln näher eingegangen werden soll und mit deren Hilfe sämtliche folgende Berechnungen möglich werden.

Die vorliegenden 26 ortsgleichen Pixelpaare, wurden (wie bereits zuvor beschrieben) aus dem „begrenzten“ Datenmaterial (T2 : 80-135 ms und ADC : 0,0003-0,001 mm²/s) ermittelt, so dass nur die Pixelpaare in die Berechnung eingegangen sind, bei denen sowohl der ADC- als auch der T2-Wert innerhalb der vorgegebenen Grenzen liegen.

Nun wird der T2-Anstieg beziehungsweise der ADC-Abfall durch einfache Subtraktion der Mittelwerte (betroffene und nicht betroffene Hirnseite) Zeile für Zeile errechnet. Ergebnis sind zwei zusätzliche Spalten: eine für den T2-Anstieg und eine weitere für den ADC-Abfall. Auf der Grundlage dieser Daten lassen sich der T2-Anstieg, der ADC-Abfall sowie die diesbezügliche Korrelation nach Pearson und die entsprechende Signifikanz (2-seitig) berechnen und zusätzlich graphisch darstellen.

4. Ergebnisse

4.1. Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs

18 der 26 Patienten sind männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der bildgebenden Diagnostik 60,81 Jahre. Die Patienten verteilten sich dabei über einen Altersbereich zwischen 35 und 80 Jahren. Nach im Mittel 3,0 Stunden (Standardabweichung: 0,9 Stunden) wurden sie der MRT-Untersuchung zugeführt. Die neurologische Untersuchung hinsichtlich der Einordnung auf der NIHSS ergab einen Mittelwert von 12,50 Punkten (bei einer Standardabweichung von 5,612 Punkten) und einen Median von 13,00 Punkten. Bei den Verschlusstypen dominierten mit einem Anteil von 26,9 Prozent Verschlüsse des MCA-Stamms, gefolgt von MCA-Astverschlüssen (Anteil: 23,1 Prozent). 16 Patienten konnten einer Lysetherapie zugeführt werden, wohingegen 9 Patienten eine konservative Therapie erhielten. Ein Patient musste hemikraniektomiert werden.

4.2. 1. Teil: Anwendung der Colortable auf die T2-Subtraktionsbilder der Rois

Die Rois wurden mit der hier dargestellten Farbskala aus zehn Farbtönen bearbeitet und bezüglich eines „zwiebelschalenähnlichen“ Aufbaus durch zwei Untersucher bewertet.

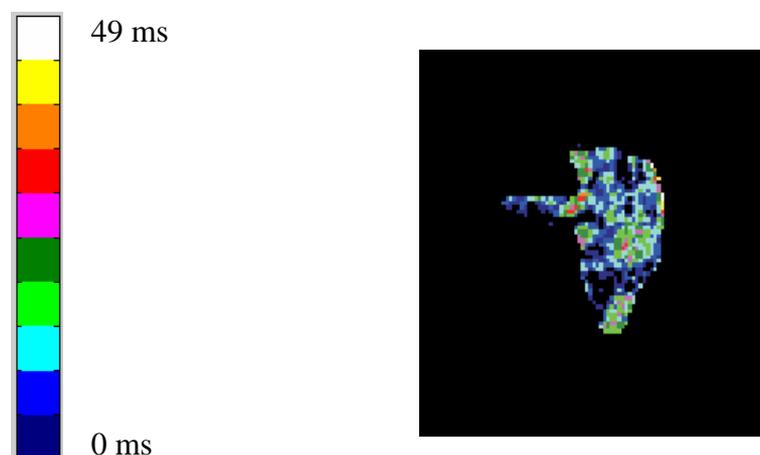


Abb. 4.1. Colortable mit 10 verschiedenen Farbtönen und eine entsprechend bearbeitete Roi mit farbkodiertem T2-Anstieg.

Von insgesamt 228 Rois (entspricht 100 Prozent) zeigen 134 Rois (entspricht 58,77 Prozent) einen zwiebelschalenähnlichen Aufbau. Bei 23 Rois (entspricht 10,09 Prozent) ist dieser Aufbau nicht nachweisbar. Bei 71 Rois (entspricht 31,14 Prozent) kann nicht klar definiert werden, zu welcher der beiden vorhergehenden Gruppen diese Rois zuzuordnen sind.

Bei Betrachtung dieser drei Kategorien für den einzelnen Patienten haben von den 26 Personen 16 Patienten überwiegend Rois, die als zwiebelschalenähnlich bewertet

werden können. Die verbleibenden 10 Patienten sind nicht klar zuzuordnen, so dass abschließend gesagt werden kann, dass die Patienten in der Mehrzahl der Rois einen zwiebelschalenähnlichen Aufbau zeigen.

4.3. 2. Teil: Resultat der Threshold-Auswertung in MRVision

Graphisch dargestellt, sieht das Ergebnis der beschriebenen Berechnungen wie folgt aus:

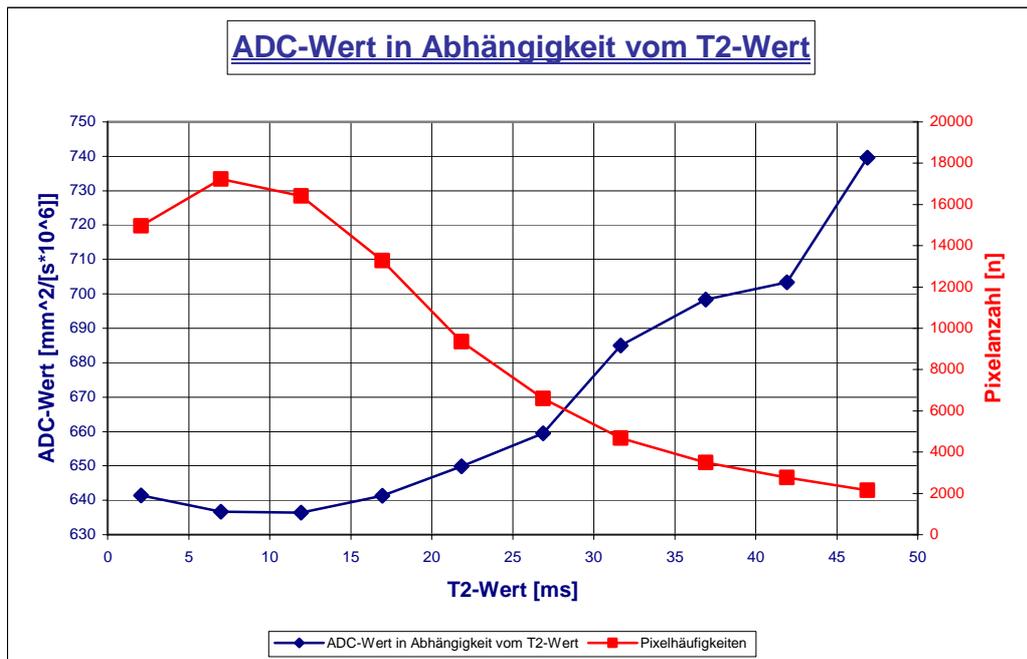


Abb. 4.2. ADC-Wert in Abhängigkeit von der T2-Wert-Änderung (blauer Graph). 1. Variante: jeder dargestellte Mittelwert ergibt sich aus 26 Mittelwerten (entsprechend einem schichtübergreifenden Mittelwert pro Patient). Roter Graph: Zahl der Pixel, die zur Bildung des T2-ADC-Graphen (blau) beitragen.

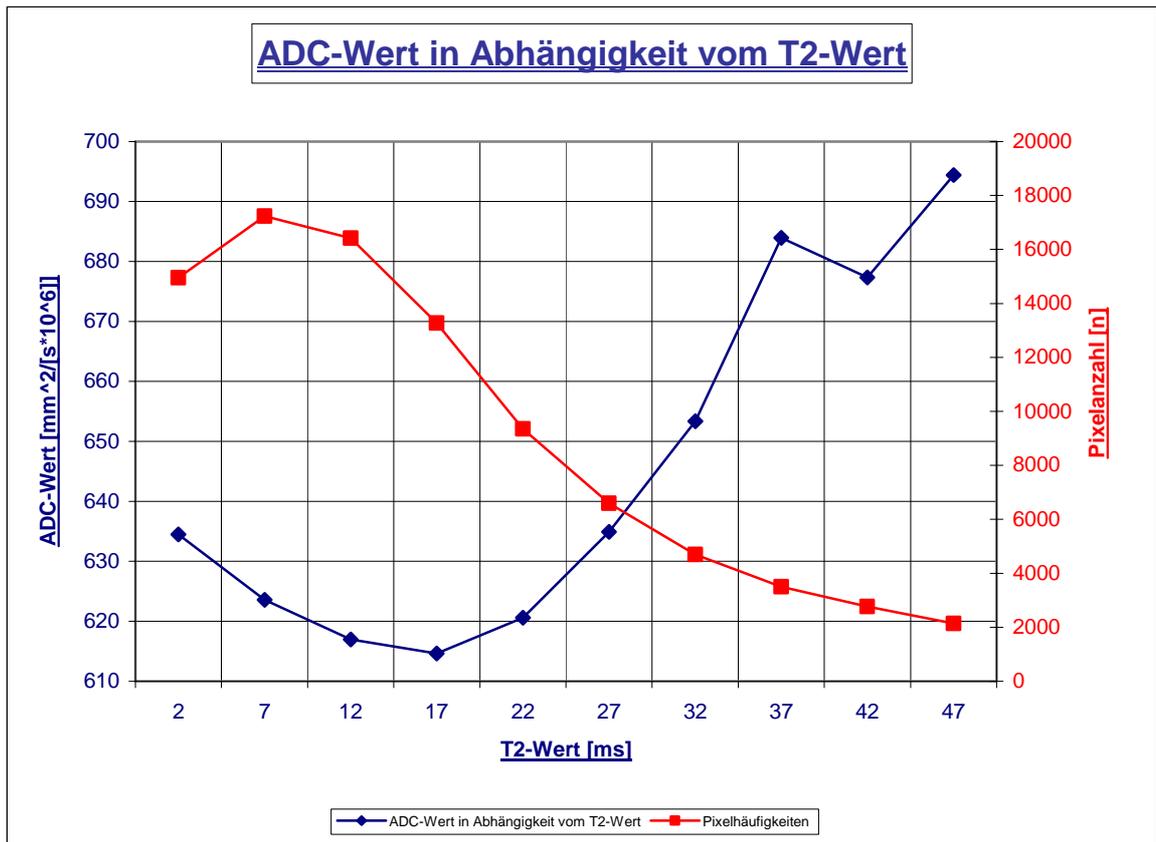
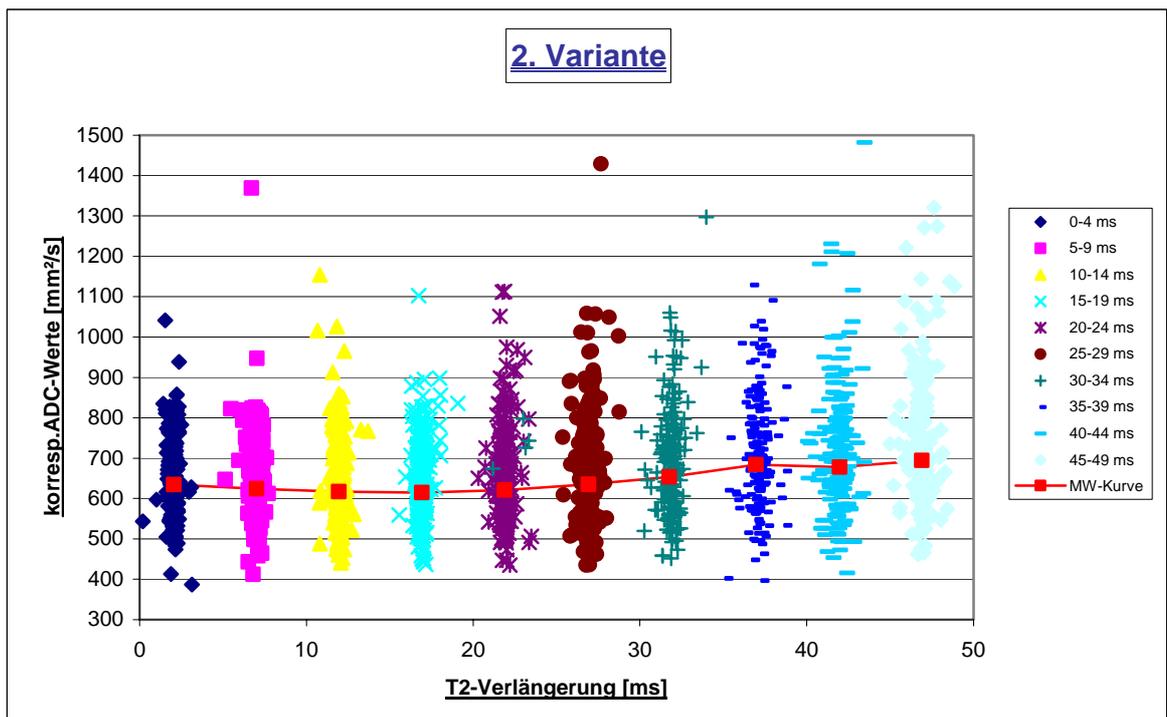
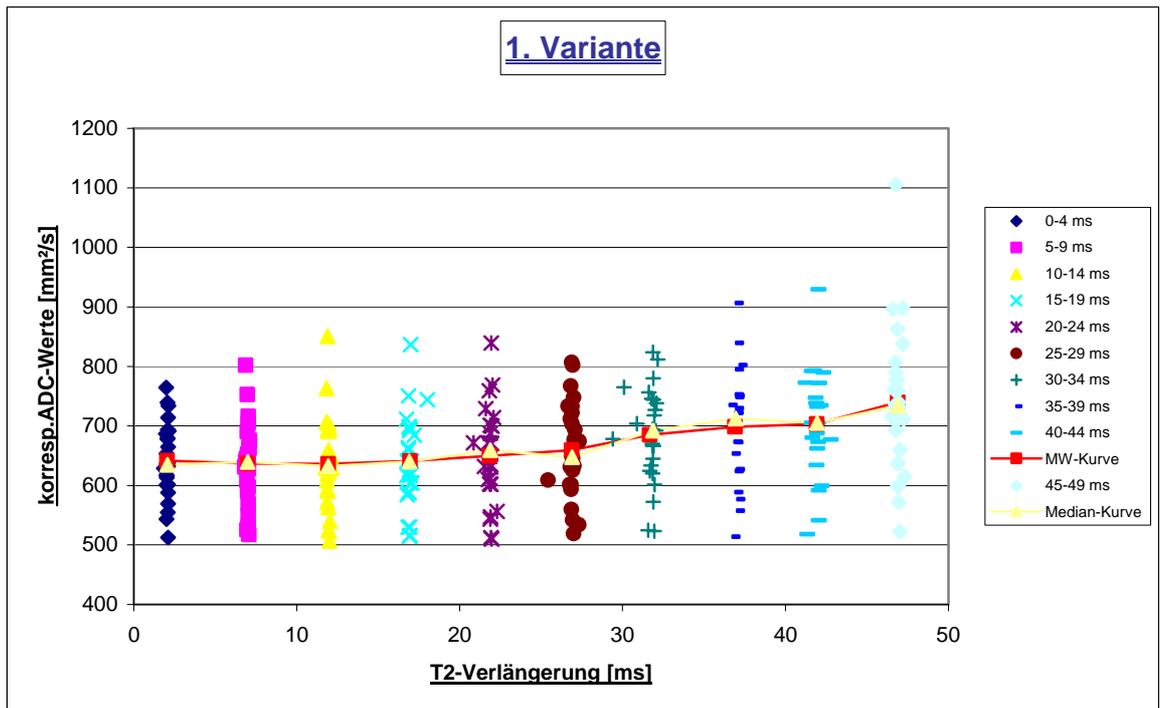


Abb. 4.3. ADC-Wert in Abhängigkeit vom T2-Wert-Änderung (blauer Graph). 2. Variante: jeder dargestellte Mittelwert ergibt sich aus 228 Mittelwerten (entsprechend der Summe aller Rois von allen Patienten). Roter Graph: Zahl der Pixel, die zur Bildung des T2-ADC-Graphen (blau) beitragen.

Beide entstandenen Diagramme bestätigen in ihrem anfänglichem Kurvenverlauf (bis zu einer T2-Verlängerung von 17 ms) die Theorie, dass es infolge der Ischämie zu einer T2-Verlängerung und ADC-Verringerung kommt, was durch den blauen Graphen repräsentiert wird. Dieses Phänomen ist bei der zweiten Variante, bei der durch einmalige und direkte Mittelwertberechnung der schicht- und patientenübergreifende Graph resultiert, deutlicher zu sehen.

Der zweite und rot dargestellte Graph verdeutlicht, dass ab einer T2-Verlängerung von circa 15 ms die Zahl der Pixel, die zur Bildung des T2-ADC-Graphen geführt hat, erheblich abnimmt.

Betrachtet man die genaue Verteilung der Mittelwerte, die zur Bildung eines einzelnen Mittelwertes geführt haben (bei der ersten Variante sind es 26 und bei der zweiten Variante 228 Stück), fällt auf, dass sich bei beiden Versionen deutliche Schwankungen um den neu gebildeten Mittelwert finden (**Abb. 4.4. und 4.5.**):



Im Rahmen der beschriebenen Auswertung des zweiten Teils bleibt die räumliche Zuordnung der Pixel zueinander unberücksichtigt. Daher wird zum Zwecke der Überprüfung des Signalverhaltens ortsgleicher Pixel der dritte Teil der vorliegenden Arbeit angeschlossen.

4.4. 3. Teil: Erkenntnisse aus der Analyse von Pixelhäufigkeiten und aus der Gegenüberstellung ortsgleicher Pixel in Excel

Die über das Makro „Histogramm ADC“ beziehungsweise „Histogramm T2“ erzeugten Graphen zeigen die Anzahl der Pixel in den verschiedenen Messwertebereichen. Hierbei wird zunächst jede betroffene Schicht separat dargestellt. Die resultierenden Diagramme zeigen einen äußerst unruhigen Kurvenverlauf, so dass eine zuverlässige Beurteilung des Signalverhaltens kaum möglich ist. Tendenziell bestätigt sich bereits hier die oben beschriebene Theorie im Sinne einer durch den Schlaganfall bedingten ADC-Verringerung und einer T2-Verlängerung.

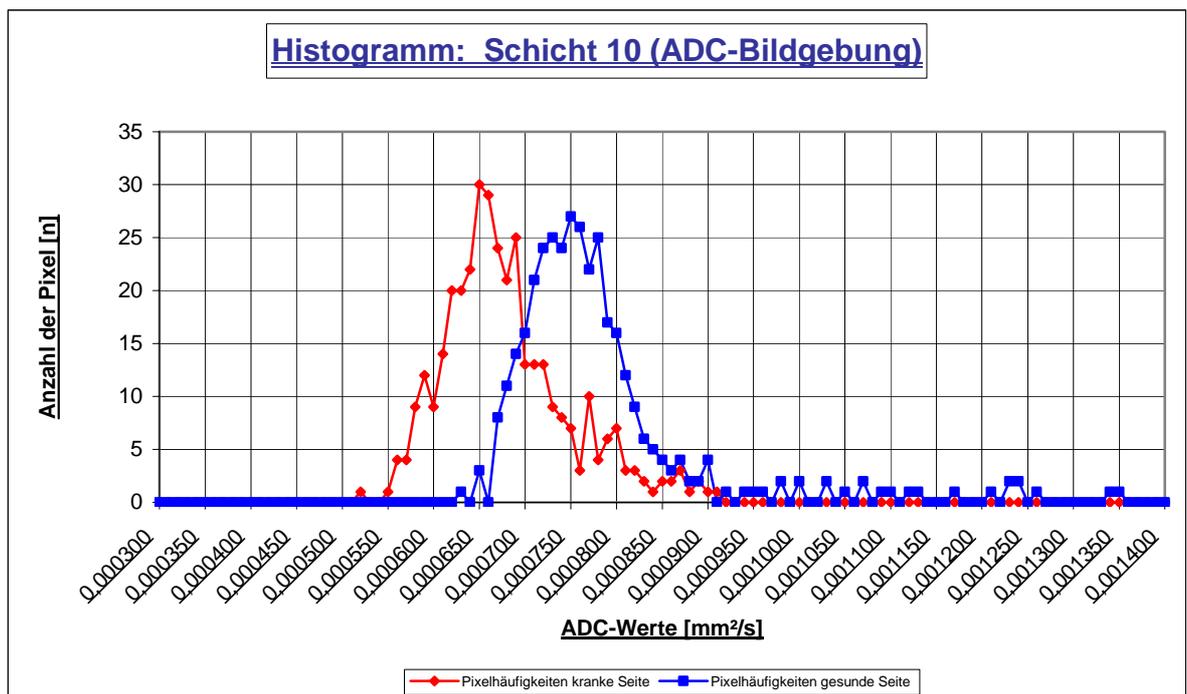


Abb. 4.6. Exemplarische Darstellung der Schichtebene 10 eines ausgewählten Patienten in der ADC-Bildgebung. Verglichen werden die Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

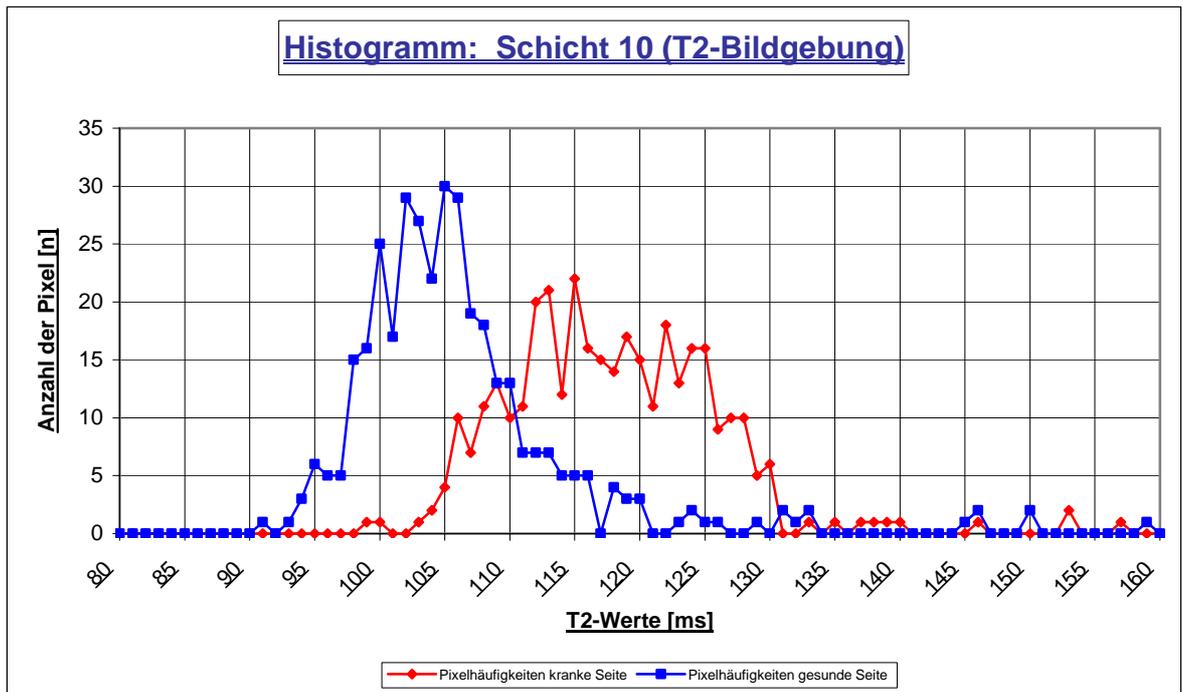


Abb. 4.7. Exemplarische Darstellung der Schichtebene 10 eines ausgewählten Patienten in der T2-Bildgebung. Verglichen werden die Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

Zur endgültigen Bewertung wird aufgrund der beschriebenen Problematik daher die schichtübergreifende Darstellung durch das Makro „Patient ADC“ und „Patient T2“ herangezogen.

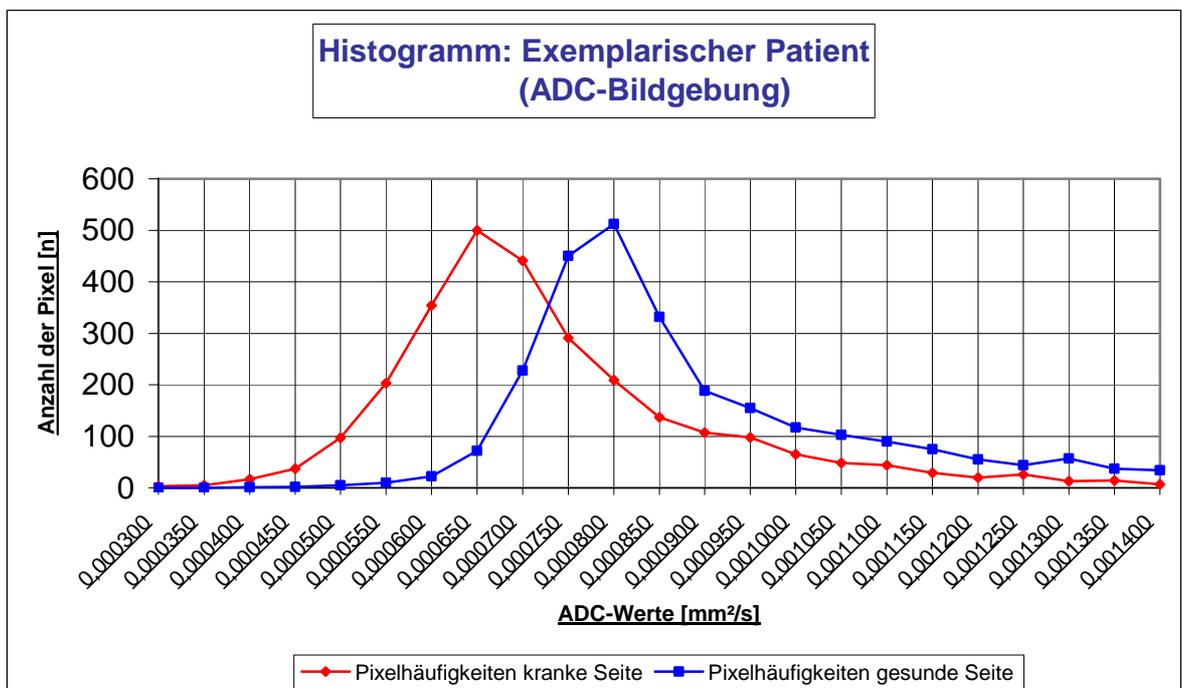


Abb. 4.8. Darstellung der schichtunabhängigen Pixelhäufigkeiten in der ADC-Bildgebung am Beispiel eines Patienten. Verglichen werden schichtübergreifend die

Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

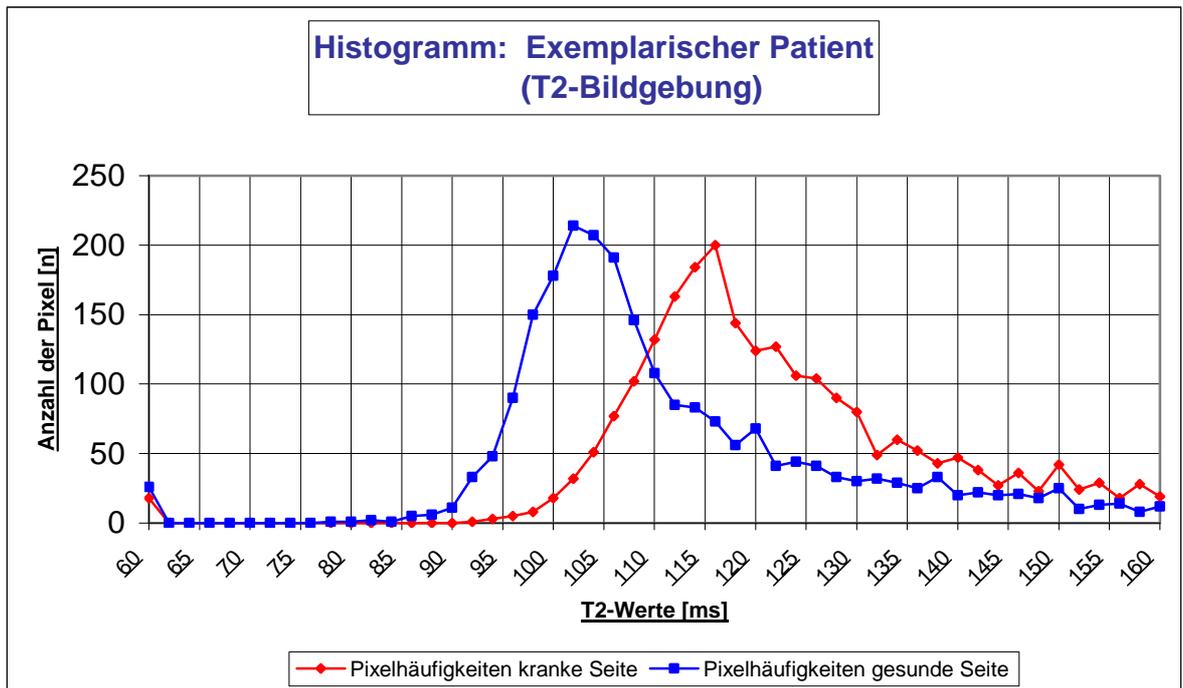


Abb. 4.9. Darstellung der schichtunabhängigen Pixelhäufigkeiten in der T2-Bildgebung am Beispiel eines Patienten. Verglichen werden schichtübergreifend die Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

Von den 26 Patienten zeigen 20 Patienten im vom Schlaganfall betroffenen Hirnareal eindeutig eine ADC-Verringerung und eine T2-Verlängerung. Bei 6 Patienten ist bei deutlicher ADC-Verringerung die T2-Verlängerung nicht sehr eindeutig. Grund hierfür ist in 5 Fällen eine sehr breite Streuung der Messwerte, die kaum eine Bestimmung des Kurvenmaximums zulässt. Im sechsten Falle kann keine signifikante T2-Verlängerung festgestellt werden.

Die patientenübergreifenden Diagramme zeigen sehr deutlich eine ADC-Verringerung um circa $0,000225 \text{ mm}^2/\text{s}$ und eine T2-Verlängerung um ungefähr 9 ms, wobei diese Zahlen nur anhand des Kurvenmaximums abgeschätzt wurden. Eine genaue Berechnung der AUC (area under the curve) und somit eine exakte Bestimmung des „Kurvenschwerpunktes“ mit einer zuverlässigen Angabe der tatsächlichen Signalverlängerungen bzw. -verringerungen, war leider nicht zu realisieren:

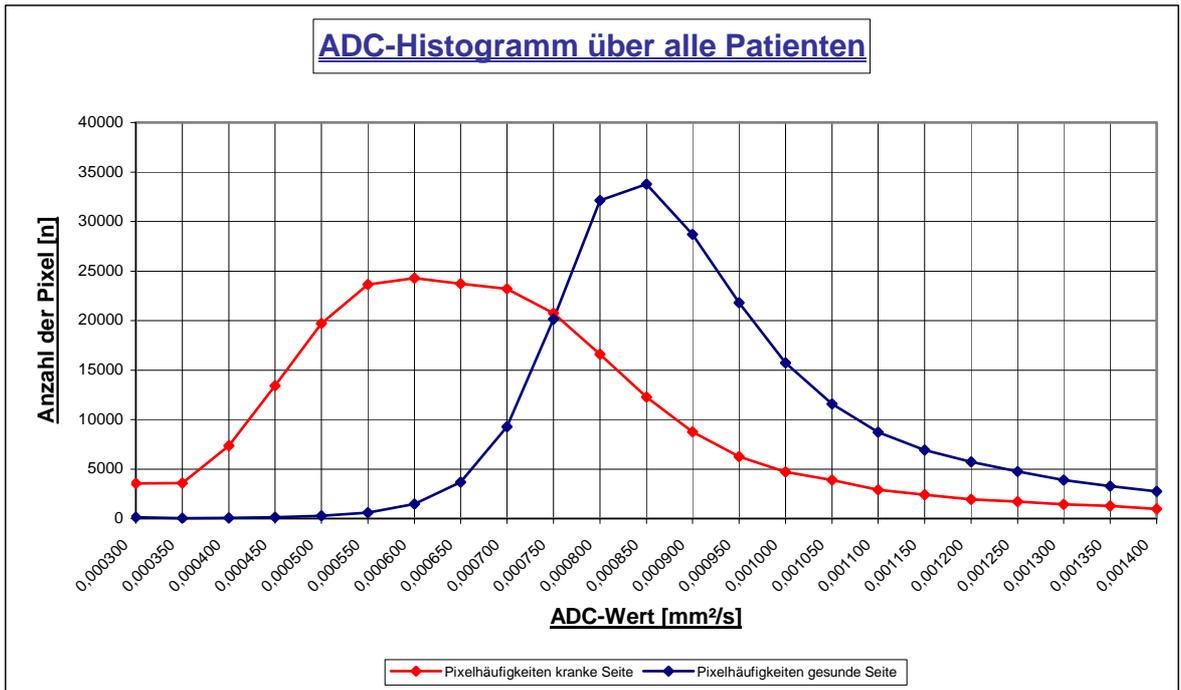


Abb. 4.10. Patientenübergreifende Darstellung der Pixelhäufigkeiten in der ADC-Bildgebung. Verglichen werden die Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

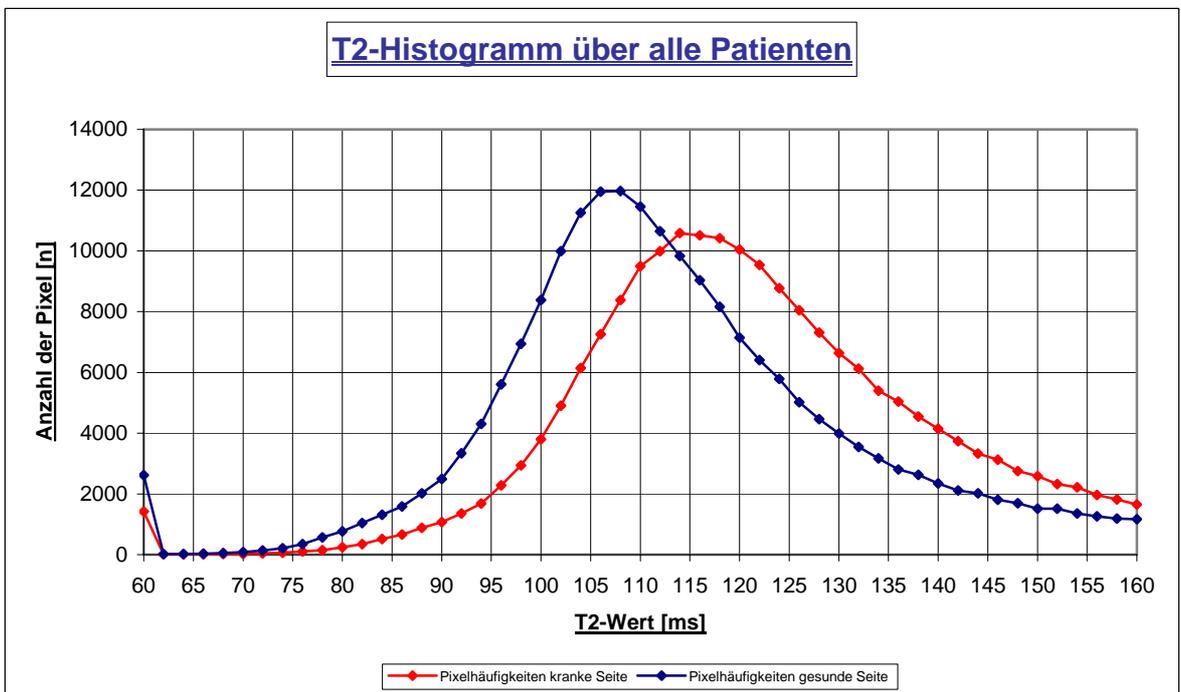


Abb. 4.11. Patientenübergreifende Darstellung der Pixelhäufigkeiten in der T2-Bildgebung. Verglichen werden die Pixelhäufigkeiten auf der gesunden Seite (blau) mit den Pixelhäufigkeiten auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite (rot).

Bei dieser Art der Darstellung gelingt die pixelgenaue Auswertung, das heißt die Mittelwertbildung und somit Fusion von Datenpunkten wird vermieden. Allerdings ist auch bei diesem Verfahren keine vergleichende Darstellung ortsgleicher Pixel möglich.

Zu diesem Zwecke müssen die „Punktwolken“ betrachtet werden. Auch bei dieser Untersuchungsmethode bestätigt sich bei sehr strenger Beurteilung, abermals das vermutete Signalverhalten. Bei 20 Patienten liegt die den Schlaganfall repräsentierende rote „Punktwolke“ im Bereich hoher T2-Werte und niedriger ADC-Werte. Räumlich betrachtet liegt die rote „Punktwolke“ im Vergleich zur blauen demzufolge weiter rechts und weiter unten im Koordinatensystem. Bei 6 Patienten ist dieses Signalverhalten weniger eindrücklich. Allerdings widersprechen auch hier die Ergebnisse nicht dem vermuteten Signalverhalten; bei sehr strenger Bewertung reicht der räumliche Lageunterschied der beiden Punktwolken lediglich nicht aus, um von einer definitiven T2-Verlängerung und ADC-Minderung auszugehen.

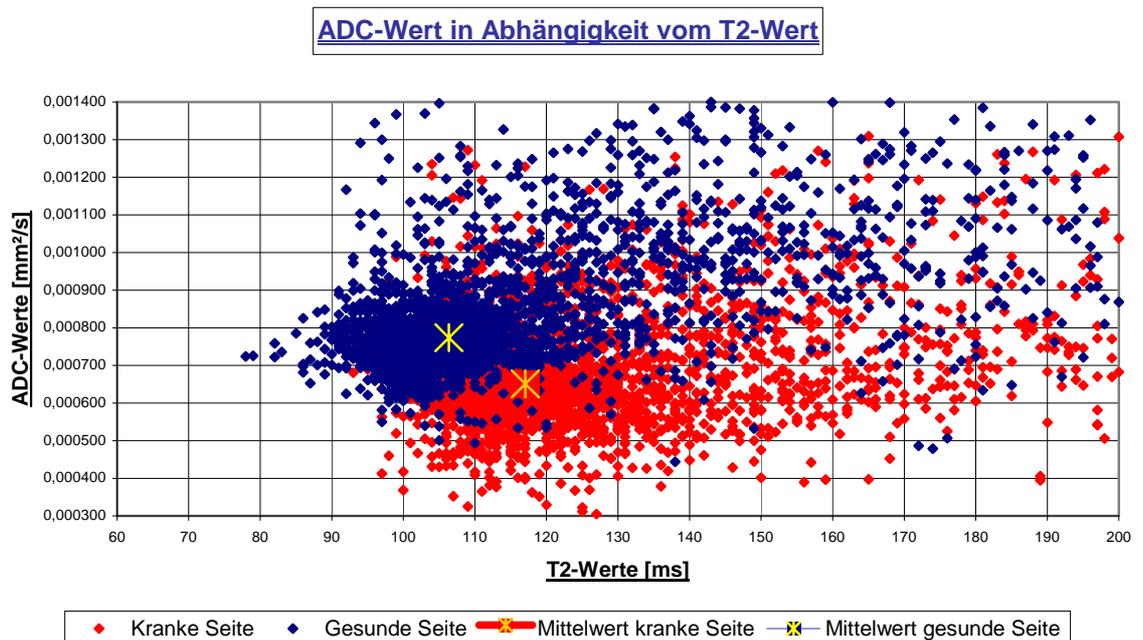


Abb. 4.12. Darstellung der Pixelpaare (T2-Pixel und ortsgleicher ADC-Pixel) als Punktwolken. Die Pixelpaare der vom Schlaganfall betroffenen Hirnseite sind rot dargestellt. Die Pixelpaare der nicht betroffenen Seite sind blau dargestellt.

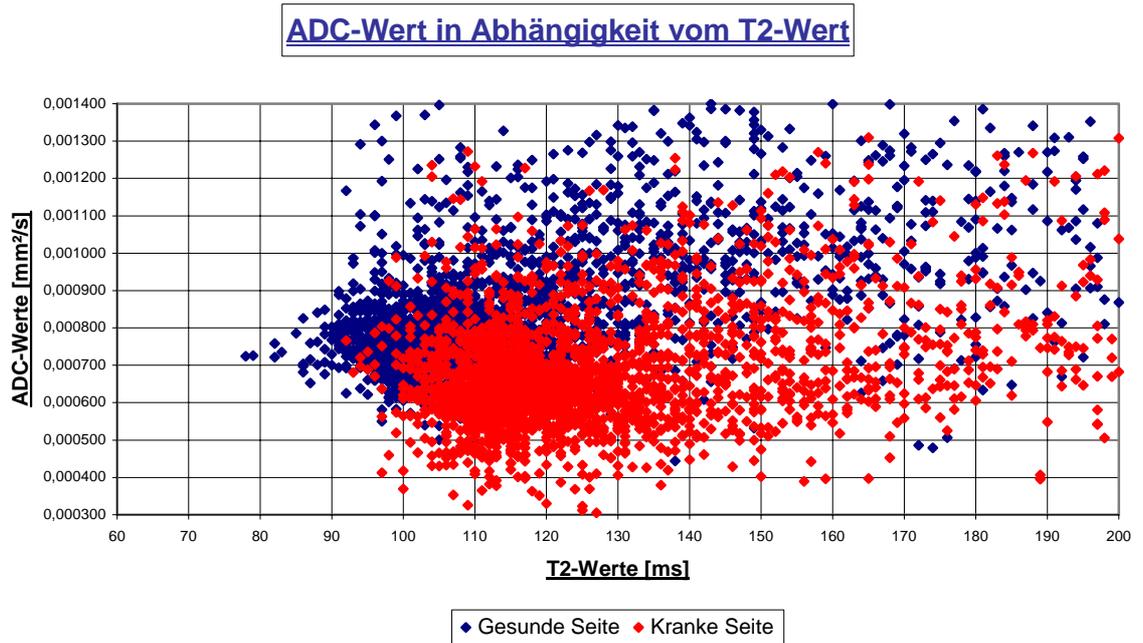


Abb. 4.13. Darstellung der Pixelpaare (T2-Pixel und ortsgleicher ADC-Pixel) als Punktwolken. Die Pixelpaare der vom Schlaganfall betroffenen Hirnseite sind rot und im Gegensatz zur Abbildung 4.12. im Vordergrund dargestellt.

4.5. 4. Teil: 3-D-Darstellung der Punktwolken

Die 3-D-Darstellung der Punktwolken ermöglicht, anders als die Punktwolken des dritten Teils, die nahezu überlagerungsfreie Darstellung der ortsgleichen Pixel in beiden Bildgebungsarten, unter Berücksichtigung der Pixelhäufigkeiten. Das Ergebnis ist sehr eindrucksvoll, denn es ist klar erkennbar, dass es durch den Schlaganfall offensichtlich zu einer Verlängerung der T2-Zeit und zu einer Verringerung des ADC-Wertes kommt.

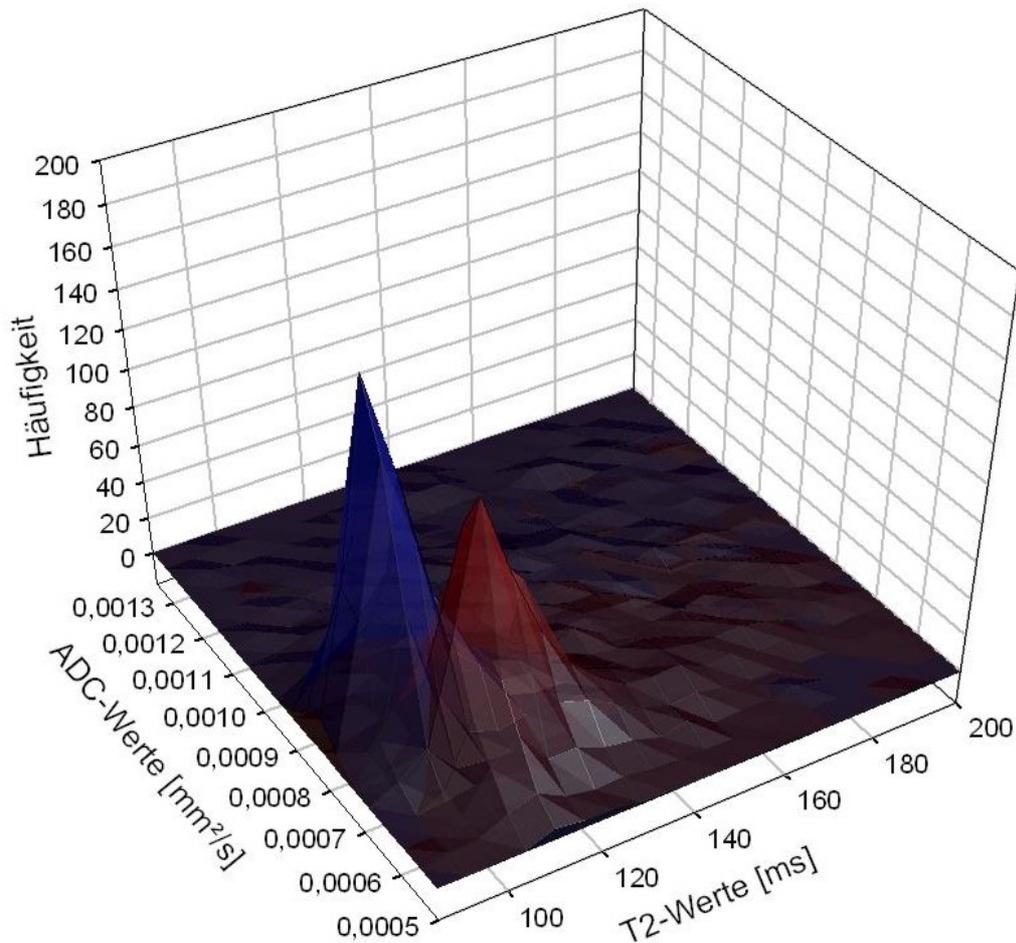


Abb. 4.14. 3-D-Darstellung der Pixelpaare (T2-Pixel und ortsgleicher ADC-Pixel). Die Pixelpaare der vom Schlaganfall betroffenen Hirnseite sind rot dargestellt. Die Pixelpaare der nicht betroffenen Seite sind blau dargestellt.

4.6. 5. Teil: Ergebnisse der statistischen Auswertung

4.6.1. Mittelwerte und Mediane als Punktwolken

Beide Punktwolken sind im Grunde eine Zusammenfassung des bereits im dritten Teil beschriebenen Signalverhaltens. Die Darstellungsart ist die gleiche. Allerdings bestehen die Wolken diesmal, bedingt durch die Berechnung von Mittelwerten und Medianen, aus weniger Einzelpunkten, so dass eine bessere Übersicht gewährleistet ist. Es ist klar ersichtlich, dass es durch den Schlaganfall zur bereits mehrfach erwähnten T2-Verlängerung und ADC-Minderung kommt. Dies wird insbesondere bei Betrachtung der Mittelwert-Punktwolke deutlich, denn hier sind durch die beiden zusätzlichen Punkte (als Äquivalent der zusammenfassenden Mittelwerte) quasi die Schwerpunkte beider Punktwolken auf den ersten Blick ersichtlich. Demzufolge liegt der Schwerpunkt der „gesunden“ Wolke bei einem T2-Wert von 107,59 ms und einem ADC-Wert von 0,000806 mm²/s. Hiervon ist der Schwerpunkt der „kranken“ Wolke bei einem T2-Wert von 113,00 ms und einem ADC-Wert von 0,000636 mm²/s klar abzugrenzen.

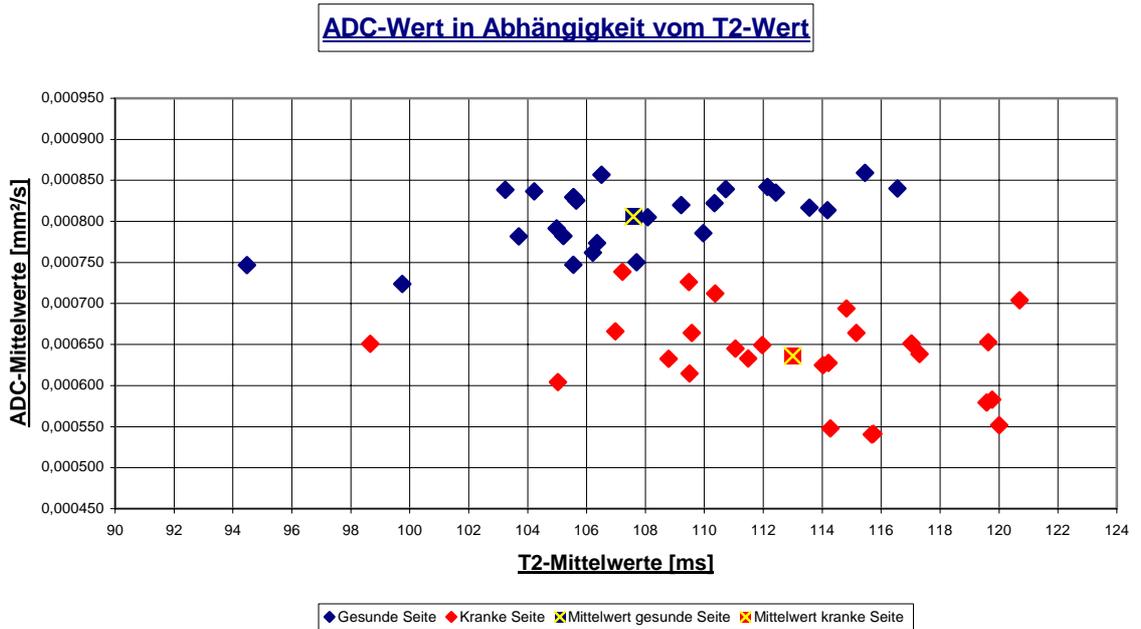


Abb. 4.15. Darstellung der Mittelwerte als Punktwolke. Jede Punktwolke besteht aus 26 Mittelwerten (einer pro Patient). Die Mittelwerte der vom Schlaganfall betroffenen Hirnseite sind rot und die der gesunden Hirnseite sind blau abgebildet.

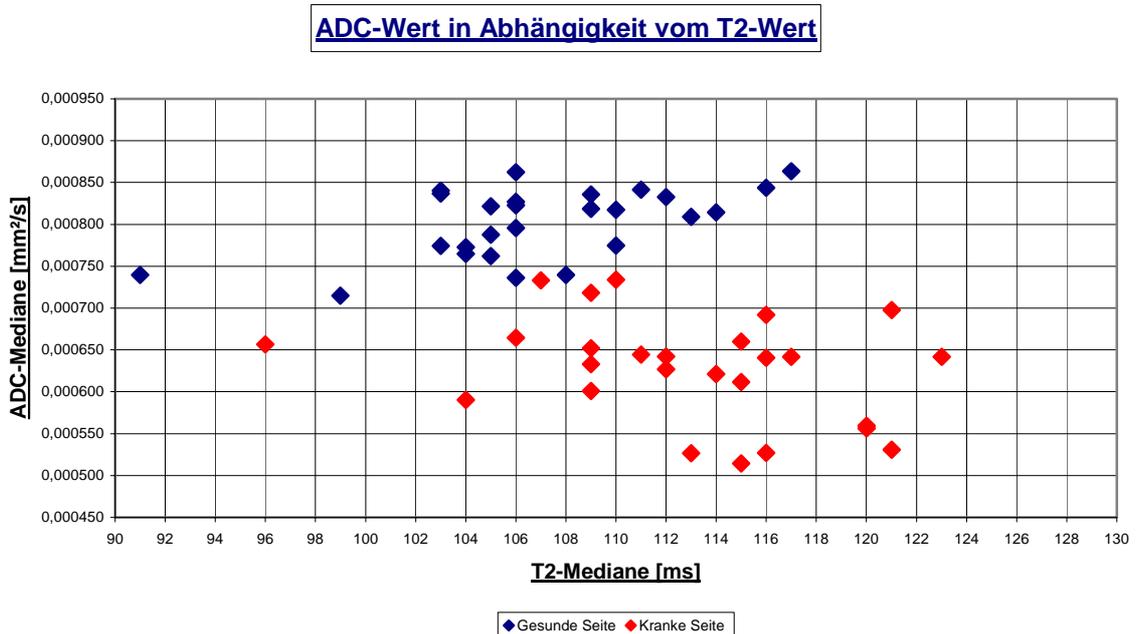


Abb. 4.16. Darstellung der Mediane als Punktwolke. Jede Punktwolke besteht aus 26 Medianen (einer pro Patient). Die Mediane der vom Schlaganfall betroffenen Hirnseite sind rot und die der gesunden Hirnseite sind blau abgebildet.

4.6.2. Berechnung des quantitativen Signalverhaltens

Die quantitative Analyse des T2-Verhaltens ergibt für die gesunde Hirnseite einen T2-Mittelwert von 107,588 ms (bei einer Standardabweichung von 4,912 ms). Im

Vergleich hierzu beträgt der T2-Mittelwert der vom Schlaganfall betroffenen Seite 112,999 ms (bei einer Standardabweichung von 5,329 ms) (**Abb. 4.17.**):

		mean t2 lesion	mean t2 normal
N	Gültig	26	26
	Fehlend	0	0
Mittelwert		112,999	107,588
Median		114,116	106,431
Standardabweichung		5,329	4,912
Minimum		98,7	94,5
Maximum		120,7	116,6

Der ADC-Mittelwert der kranken Seite liegt bei 0,000636 mm²/s (bei einer Standardabweichung von 0,000055 mm²/s). Der entsprechende Wert auf der gesunden Seite beträgt 0,000806 mm²/s (Standardabweichung: 0,000038 mm²/s) (**Abb. 4.18.**):

		mean adc lesion x 10E-6	mean adc normal x 10E-6
N	Gültig	26	26
	Fehlend	0	0
Mittelwert		636,08	805,92
Median		641,70	818,27
Standardabweichung		55,38	37,64
Minimum		540	724
Maximum		739	859

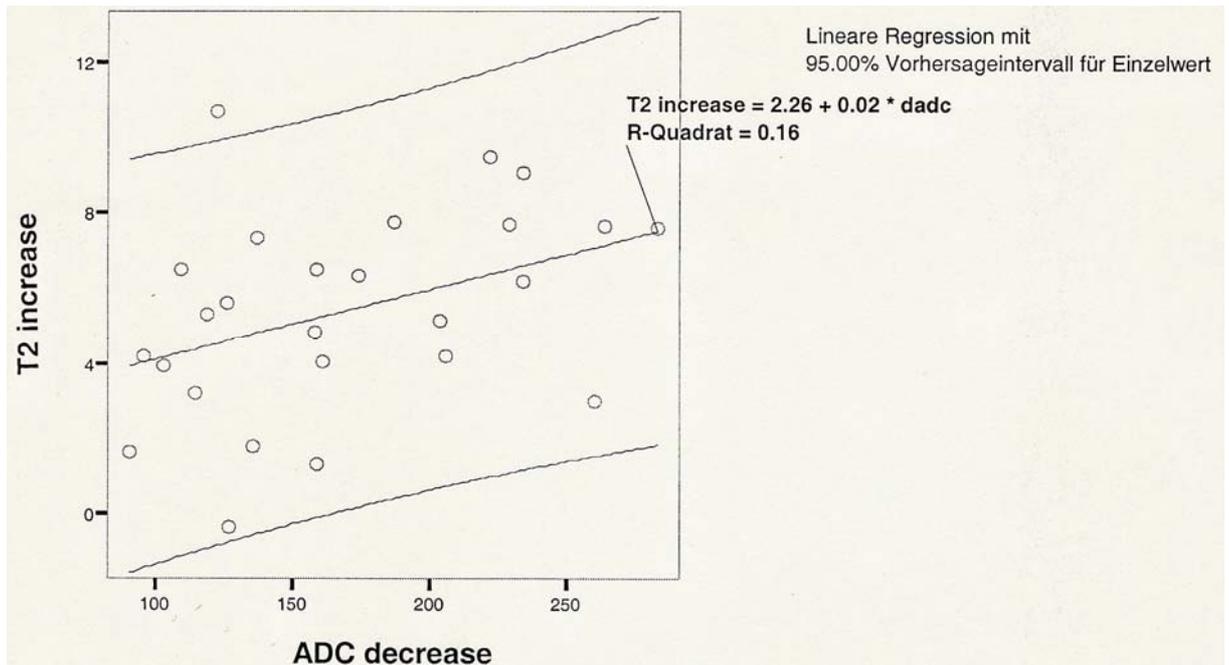
Es ist bei allen Patienten zu einem T2-Anstieg (im Mittel um 5,41 ms) und einem ADC-Abfall (im Mittel um 0,000170 mm²/s) gekommen. Bei Berechnung dieses Netto-T2-Anstieges ergibt sich eine Standardabweichung von 2,689 ms. Die Standardabweichung des Netto-ADC-Abfalls beträgt 0,000057 mm²/s. Man kann also durchaus die vermutete T2-Verlängerung und ADC-Verringerung quantitativ erfassen (**Abb. 4.19.**):

		ADC decrease	T2 increase
N	Gültig	26	26
	Fehlend	0	0
Mittelwert		169,84	5,41
Median		158,84	5,45
Standardabweichung		57,047	2,689
Minimum		90	0
Maximum		284	11

Die ADC-Verringerung korreliert mit der T2-Verlängerung ($r = 0,39$; $p = 0,046$). Die diesbezügliche Korrelation nach Pearson und die entsprechende Signifikanz (2-seitig) sind hier als SPSS-Tabelle und zusätzlich graphisch dargestellt (**Abb. 4.20. und 4.21.**):

		ADC decrease	T2 increase
ADC decrease	Korrelation nach Pearson	1	,394*
	Signifikanz (2-seitig)	.	,046
	N	26	26
T2 increase	Korrelation nach Pearson	,394*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,046	.
	N	26	26

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.



Es zeigt sich eine hohe Streuung als Zeichen für große interindividuelle Unterschiede. Je deutlicher aber der ADC-Wert fällt, desto klarer zeigt sich die Erhöhung des T2-Wertes.

5. Diskussion

5.1. Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Grundlagenforschung zum frühen, ischämischen Schlaganfall

Trotz aller zuvor beschriebener Limitationen des CCT, stellt es zurzeit das am weitesten verbreitete Mittel der Wahl beim Verdacht auf einen ischämischen Insult dar, obwohl das MR mit seiner Möglichkeit zur Diffusionswichtung gegebenenfalls besser sein könnte. Insbesondere zur Abgrenzung eines Blutungsgeschehens gilt das CCT im klinischen Alltag als Goldstandard. Die American Heart/American Stroke Association fordert in der im Jahre 2005 neu erschienen Ergänzung zu den „Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke“ weitere Forschungsbemühen zur besseren Beurteilung der Einsatzmöglichkeiten von CCT und MRT in der akuten Schlaganfalldiagnostik. Auch das MRI ermöglicht den Nachweis von frischen Blutungen und Mikrohämmorrhagien, so dass Blutungen durchaus auch anhand von MR-Bildern zu diagnostizieren sind. So könnte in Zukunft gegebenenfalls das CCT vom MRT verdrängt werden, wenn auf diese Weise beispielsweise der Grad der Gewebsschädigung besser gedeutet werden könnte. Hierdurch darf es allerdings nicht zu einer wesentlichen Verlängerung der Untersuchungszeit und somit Verzögerung des Therapiebeginns kommen. Diese Einschätzung der American Heart/American Stroke Association zeigt, wie wichtig weitere Grundlagenforschung auf diesem Gebiet ist. Insbesondere die Möglichkeiten des MRI, als relativ neue Technik, scheinen noch lange nicht erschöpft zu sein. Insofern ist die vorliegende Arbeit mit der Untersuchung des ADC- und T2-Signalverhaltens im Frühstadium des Schlaganfalls als ein Mosaik-Steinchen der aktuellen Grundlagenforschung im Bereich des MRI zu sehen. [70]

Anhand der modernen bildgebenden Möglichkeiten wird heutzutage die Penumbra (als theoretisch rettbares Hirngewebe; „tissue-at-risk“) abgeschätzt und maßgeblich bei der weiteren Therapieplanung (insbesondere nach 3 Stunden vom Beginn des Schlaganfalls) berücksichtigt. Nur wenn ein ausreichendes Volumen mit dem oben näher beschriebenen PWI-DWI-Mismatch ($PWI > DWI$) vorliegt, fällt die Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten der Lysetherapie aus. Dieses Penumbra-Modell geht dabei von einer irreversiblen ADC-Läsion aus, die erst die Berechnung der Penumbra als „tissue-at-risk“ möglich macht. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass es sehr wohl zu einer ADC-Normalisierung kommen kann [87, 88, 89]. Diese konnte insbesondere innerhalb der ersten drei Stunden post ictus und bei Patienten mit nur schwacher ADC-Verringerung durch kurze und geringe Hypoperfusion beobachtet werden. Zudem scheint die Normalisierung vor allem bei distalen Gefäßverschlüssen vorzukommen. Diese Erkenntnis bedeutet, dass die Ausdehnung der Penumbra, bestimmt nach der oben beschriebenen Vorstellung, eher unterschätzt wird. Kommt es nämlich bei konstanter Ausdehnung der PWI-Läsion zu einem „räumlichen Rückzug“ der ADC-Läsion, wäre folglich die Penumbra (als PWI-DWI-Mismatch) größer als initial bestimmt. Dementsprechend würden mehr Patienten für eine Lysetherapie in Frage kommen. Die ADC-Werte scheinen zudem ein dynamisches Verhalten zu zeigen, das grob zusammengefasst folgendermaßen aussieht:

- Minuten bis eine Stunde post ictus: ADC-Verringerung (durch die Depolarisation und das Zellödem)

- > 10 Tage post ictus: Hochnormale bis „zu hohe“ ADC-Werte (durch die Zell-Lyse und die Nekrose)

Das beschriebene dynamische Verhalten der ADC-Werte (sie werden zum Teil als „moving target“ bezeichnet) [87, 90] macht ihre Deutung zunehmend komplizierter. Insbesondere die Bestimmung der Penumbra, bei der die ADC-Läsion bisher als alleiniger Parameter zur Abschätzung des irreversibel geschädigten Parenchyms galt, gestaltet sich unter Berücksichtigung dieser neuen Erkenntnisse schwieriger. Tatsächlich wird die wirkliche Penumbra anhand des TTP-DWI-Mismatches regelmäßig deutlich überschätzt: ein wesentlicher Teil ist dabei oligämisch betroffenes aber nie gefährdetes Gewebe [51]. Ein erheblicher Teil der Penumbra scheint sich in den ersten Stunden vor allem in der Region mit ADC-Normalisierung zu befinden (siehe Normalisierung).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle die XVI. European Stroke Conference im Mai/Juni diesen Jahres erwähnt, in deren Rahmen die DIAS-2-Studie präsentiert wurde. Diese Studie untersucht die Effizienz und Sicherheit der Behandlung mit Desmoteplase innerhalb von 3 bis 9 Stunden post ictus. Die Ergebnisse sind erstaunlich, denn im Vergleich zur mit Placebo behandelten Patientengruppe ist die Mortalität in den mit Desmoteplase behandelten Gruppen erhöht ohne eine nennenswerte Verbesserung des klinischen Outcomes bei den Überlebenden. Diese erhöhte Mortalität ist nicht aufgrund neurologischer Komplikationen oder der nur gering erhöhten Blutungsereignisse in den behandelten Patientengruppen zu erklären. Tatsächlich scheinen diese frappierenden Ergebnisse eher zufällig zu sein, denn aufgrund des hohen technischen Aufwandes ist das Patientenkollektiv zu klein, um derartige zufallsbedingte Schwankungen auszugleichen. So besteht weiterhin Einigkeit über die große Bedeutung der prätherapeutischen Darstellung der Penumbra zur Selektion von Patienten zur Lysetherapie.

Daher ist, wie im Rahmen dieser Arbeit geschehen, die Erforschung anderer Bildgebungsarten von großer Bedeutung. Insbesondere die T2-Bildgebung könnte in Zukunft als alternativer Parameter zur Bestimmung des irreversibel geschädigten Parenchyms beim frühen, ischämischen Schlaganfall dienen, denn das T2-Signalverhalten könnte den irreversiblen Infarktkern anzeigen. Die T2-Erhöhung ist Ausdruck der Wasserzunahme, also des frühen ischämischen Ödems und kann somit äquivalent zu den Frühzeichen im CCT gesehen werden. Solche Frühzeichen werden als irreversibel angesehen. Tage nach Beginn des Schlaganfalls findet man oftmals eine T2-Läsion, während es in der ADC-Bildgebung zur „Pseudonormalisierung“ gekommen ist. Studien bedienen sich daher der T2-Bilder, um die endgültige Infarktgröße zu bestimmen. [87]

Bisher gibt es, auch nach Abschluss dieser Arbeit, weder für die ADC- noch für die T2-Bildgebung Schwellenwerte, die eine klare Zuordnung als durch Ischämie dauerhaft pathologisch verändertes Parenchym zulassen. Grund hierfür sind einerseits, wie sich im dritten Teil zeigte, die großen Überlappungsbereiche zwischen den Messwerten von betroffenem und nicht betroffenem Hirngewebe, andererseits aber auch die in der T2-Bildgebung nur geringe Signal-Verlängerung von im Mittel 5 ms. Es ist allerdings erstmals gelungen, diese frühe T2-Verlängerung (im Mittel nach 3,0 Stunden) beim Menschen darzustellen sowie eine Korrelation mit den ADC-Werten nachzuweisen. Die T2-Verlängerung wurde quantifiziert und ist als Äquivalent der Veränderungen im CT bedingt durch die Wassereinlagerung zu sehen. Somit ist es im Rahmen dieser Arbeit erstmals gelungen, den wirklichen Infarktkern im MRT zu definieren. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist der Grundstein für weitere Untersuchungen gelegt. Möglicherweise gelingt es in der Zukunft mit der T2*-Bildgebung, die Penumbra direkt prätherapeutisch darzustellen. So könnten unter Umständen mehr Patienten auch nach Ablauf des 3-Stunden-Zeitintervalls unter Gewährleistung eines vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Lysetherapie zugeführt werden.

5.2. Limitationen

5.2.1. Limitationen des ersten Teils

Die Bewertung der farbkodierten T2-Subtraktionsbilder im ersten Teil ist dahingehend problematisch, als dass das „Zwiebelschalen-Modell“ eine Idealvorstellung ist. Bei einer durch die Ischämie bedingten durchschnittlichen T2-Verlängerung von circa 5 ms, kombiniert mit den durch die Colortable vordefinierten 5-ms-Sekunden-Intervallen, sind sämtliche Rois relativ „pixelig“ farbkodiert. Das soll bedeuten, dass selten regelrechte Ringe im eigentlichen Sinne nachzuvollziehen sind. Allerdings wird durchaus deutlich, dass tendenziell die Pixel mit geringeren T2-Verlängerungen peripherer liegen, als solche mit größeren T2-Verlängerungen. Derartige Rois werden somit bei der Bewertung als „zwiebelschalenähnlich“ eingeschätzt. Da bei dieser Art der Auswertung vernachlässigt wird, dass es sich bei den Rois um Schichten handelt, die - übereinander angeordnet - ein dreidimensionales Gebilde repräsentieren, ist davon auszugehen, dass das oben beschriebene Ergebnis noch deutlicher zugunsten der „Zwiebelschalentheorie“ ausfallen würde. Grund hierfür ist, dass die oberen und unteren Rois, bei Berücksichtigung der Dreidimensionalität, eigentlich der Peripherie der ischämischen Region zuzuordnen sind und somit nur geringe T2-Verlängerungen zeigen sollten. Daher ist bei diesen peripher gelegenen Rois nicht mit einer deutlichen „Zwiebelschalenkonfiguration“ zu rechnen. Eine Ungenauigkeit ist, dass die Colortable im Bereich der hohen T2-Verlängerungen nicht fehlerfrei arbeitet, was sich nicht beheben ließ. Die Reihenfolge der Farben, abhängig von den steigenden T2-Verlängerungen, ist hierbei nicht betroffen. Allerdings kodieren die einzelnen Farben teilweise fälschlicherweise für zu große Intervalle, so dass die strengen 5-ms-Schritte nicht mehr eingehalten werden. Da es sich hier aber um T2-Verlängerungen im Bereich jenseits von 20 ms handelt, somit ohnehin von artefaktbedingten Phänomenen (z.B. durch Partial-Volumen Effekte mit Liquor) ausgegangen werden muss, werden die oben beschriebenen Bewertungen nicht beeinträchtigt. Zudem konnte im Rahmen der Threshold-Auswertung, bei der ebenfalls mit den strengen 5-ms-Intervallen gearbeitet wurde, zusätzlich beobachtet werden, dass die T2-Verlängerungen den beschriebenen zwiebelschalenähnlichen Charakter haben.

5.2.2. Limitationen des zweiten Teils

Die T2-Verlängerung, die sich aus der Threshold-Auswertung des zweiten Teils ergibt, ist in beiden Fällen äußerst gering und im Bereich weniger Millisekunden anzusiedeln. Außerdem zeigt nur der anfängliche Kurvenverlauf (bis zu einer T2-Verlängerung von 17 ms) diese Tendenz des T2-Signalverhaltens. Unter Berücksichtigung des zweiten und rot dargestellten Graphen widerspricht der weitere Kurvenverlauf aber keineswegs der oben beschriebenen Theorie, denn ab einer T2-Verlängerung von circa 15 ms fällt die Zahl der Pixel, die zur Bildung des T2-ADC-Graphen geführt hat, erheblich ab. Dementsprechend ist dem anfänglichen Kurvenverlauf bis zu einer T2-Verlängerung von circa 15 ms die größere Bedeutung zuzuordnen, da der weitere Kurvenverlauf durch wesentlich kleinere Anzahlen von Pixeln bestimmt wird. Der scheinbare Anstieg der T2-Werte bei höheren ADC-Werten wird durch Bildartefakte (Rauschen, Liquor mit T2-Werten > 200 ms und hieraus resultierende Mittelwertverschiebungen) bedingt.

Die Ursache für die deutlichen Schwankungen der einzelnen Mittelwerte um den neu gebildeten Mittelwert liegt sicherlich einerseits in der mehrfachen Verrechnung von Mittelwerten begründet. Andererseits wurde möglicherweise durch die recht „großen“ 5-

ms-Intervalle die Korrelation zwischen der T2- und ADC-Bildgebung nahezu artifiziell aufgehoben. Ausgehend von einer mittleren T2-Verlängerung von 5 ms, liegt bereits das zweite Intervall (von 5-9 ms) zum Teil jenseits des ischämiebedingten T2-Effektes. So lässt sich die relativ große Streubreite der ADC-Werte erklären. Denn durch die strenge Kopplung an die vordefinierten T2-Spannen, die wie oben bereits erklärt, Gebiete mit fast allen Graden der Schädigung und somit T2-Verlängerungen repräsentieren, drücken sich diese unterschiedlichen Schädigungsgrade auch in der ADC-Bildgebung in Form der beschriebenen großen Schwankungen aus. Eine wesentlich feinere Abstufung der T2-Schritte hätte sicherlich diese doch immensen Streuungen der ADC-Werte verringert. Jedoch ist trotz alledem das vor Untersuchungsbeginn vermutete Signalverhalten in beiden Bildgebungsarten nachvollziehbar.

Eine weitere Schwierigkeit dieser Untersuchung liegt im Nichtvorhandensein einer exakten räumlichen Übereinstimmung der T2- und ADC-Pixel. Grund hierfür sind die gewählten Spannen von 5 ms im T2-Bild. Durch die Mittelwertbildung werden die Pixel quasi fusioniert, so dass die räumliche Zuordnung verloren geht. Dieses Problem wird im dritten Teil, mit Hilfe der Anwendung von Makros, behoben.

5.2.3. Limitationen des dritten Teils

Die Zahlenangaben bezüglich der T2-Verlängerung und ADC-Verringerung können bei dieser Auswertung nur anhand der Kurvenmaxima abgeschätzt wurden. Eine genaue Berechnung der AUC (area under the curve) und somit eine exakte Bestimmung des „Kurvenschwerpunktes“ mit einer zuverlässigen Angabe der tatsächlichen Signalverlängerungen bzw. -verringerungen, war leider nicht zu realisieren.

Die dargestellten Ergebnisse bestätigen allesamt das vermutete Signalverhalten. Allerdings darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass die Kurven der kranken und der gesunden Seite nahezu durchgängig sehr große Überschneidungsbereiche haben. So bleibt eine Aussage darüber, ob ein bestimmter Messwert als pathologisch einzustufen ist, in der Praxis weiterhin schwierig. Dieses Überschneidungsphänomen ist in der T2-Bildgebung stärker ausgeprägt als in der ADC-Bildgebung.

Des Weiteren zeigt sich, dass die Kurven in beiden Bildgebungsarten nicht ganz zentral verteilt sind, denn regelmäßig findet sich ein langsames Abflachen der Kurven in Richtung höherer Messwerte, als ein Anstieg im Bereich niedrigerer Messwerte zu verzeichnen ist. Auch dieses Phänomen ist in den T2-Bildern stärker ausgeprägt. Dieses asymmetrische Kurvenverhalten lässt sich durch Interferenzen mit den randständig gelegenen Liquorbereichen erklären, die regelmäßig zu T2-Verlängerungen im T2-Bild führen. Darin begründet liegt auch die Beobachtung, dass im Falle der patientenübergreifenden T2-Kurven im Kurvenmaximum nur bis zu circa 12.000 Pixel liegen. Viele Pixel fallen bei einem Messwertbereich bis 160 ms aus dem Betrachtungsbereich heraus, weil sie jenseits der oberen Messwertgrenze liegen. In der ADC-Bildgebung gehen weniger Pixel durch das beschriebene Interferenz-Phänomen verloren, daher finden sich hier im Kurvenmaximum bis zu 35.000 Pixel.

Bei dieser Art der Darstellung gelingt die pixelgenaue Auswertung, das heißt die Mittelwertbildung und somit Fusion von Datenpunkten wird vermieden. Allerdings ist auch bei diesem Verfahren keine vergleichende Darstellung ortsgleicher Pixel möglich. Dies gelingt erst durch die „Punktwolken“-Analyse.

5.2.4. Limitationen des vierten Teils

Diese Untersuchung wurde exemplarisch an nur einem Patienten vorgenommen, was sicherlich die Aussagekraft limitiert. Allerdings ergaben alle bisherigen Arbeitsschritte keinen Hinweis auf ein andersartiges Signalverhalten bei den anderen Patienten. Zudem wird in wissenschaftlichen Arbeiten üblicherweise von einer Normalverteilung der Pixelhäufigkeiten ausgegangen. Insofern ist nicht damit zu rechnen, dass bei den anderen 25 Patienten plötzlich ein vollkommen von einem „Berg“ abweichendes Gebilde entsteht, zumal ohnehin anhand der Punktwolken, zwar ungenau, aber zumindest tendenziell die Bestimmung des Schwerpunktes und somit des „Berggipfels“ möglich ist.

5.2.5. Limitationen des fünften Teils

Bei der T2-Verlängerung handelt es sich um Verlängerungen von wenigen Millisekunden. Da bei beiden Bildgebungsarten recht große Standardabweichungen vorzufinden sind, muss (wie bereits bei der Analyse von Pixelhäufigkeiten im dritten Teil festgestellt wurde) von erheblichen Überschneidungsbereichen ausgegangen werden. Das bedeutet, dass es weiterhin (bei der T2-Bildgebung) schwierig bleibt, anhand bestimmter Messwerte eindeutig auf das Vorliegen eines pathologischen Geschehens zu schließen.

5.2.6. Allgemeine Limitationen

Zu erwähnen sind an dieser Stelle generelle Limitationen bezüglich des Patientenkollektivs sowie hinsichtlich der Bildbearbeitung:

das Patientenkollektiv ist mit nur 26 Patienten recht klein und umfasst nur Patienten mit ischämischen Insulten im MCA-Territorium. Hinzu kommt, dass die Patienten sehr schnell (im Mittel 3,0 Stunden) nach Beginn der neurologischen Symptomatik untersucht wurden. Diese gezielte Selektion kann Auswirkungen auf die Datenlage haben. Zudem bedeutet es, dass die gewonnen Erkenntnisse streng nur auf gleichartig vorselektierte Patientengruppen übertragen werden können. Dennoch handelt es sich um eine konsekutive Gruppe, die keine größeren Abweichungen gegenüber dem Patientenkollektiv eines Schlaganfallzentrums aufweisen sollte.

Um ein Vergleichen verschiedener Bildmodalitäten beziehungsweise ein Spiegeln von einer Hemisphäre auf die andere zu ermöglichen, müssen sämtliche mittels MRT erzeugten Datensätze einer sekundären Bildbearbeitung zugeführt werden. Hierzu zählt beispielsweise die oben erwähnte Normalisierung. Durch sie werden Unterschiede zwischen den Hemisphären ausgeglichen, wodurch erst ein Seitenvergleich und die Spiegelung von Rois möglich wird. Außerdem werden durch dieses Verfahren Verzerrungen durch EPI-Artefakte an der Schädelbasis/luftführenden Räumen ausgeglichen. Die Bestimmung der Roi geschieht durch manuelles Umfahren der hypointensen Region in den initialen ADC-Bildern, was bedeutet, dass die festgelegten Roi-Grenzen auch auf einer gewissen subjektiven Einschätzung beruhen.

Eine weitere vorhandene Einschränkung bei vielen Analyseschritten ist die Vernachlässigung interindividueller Unterschiede, da patientenübergreifende Vergleiche und Berechnungen angestellt wurden. Außerdem werden die Einzel-Pixel losgelöst von den benachbarten Pixeln betrachtet. Die Wirkung von Einflussgrößen (wie beispielsweise der Durchblutungsstörung) würde sich sicherlich auf eine bestimmte Region erstrecken und somit ähnliche Signalveränderungen angrenzender Pixel hervorrufen. Zu berücksichtigen ist zudem, dass diese „nachbarschaftliche“ Beziehung der Pixel

zueinander im dreidimensionalen Raum besteht, so dass nicht nur die benachbarten Pixel in derselben Schichtebene, sondern auch die darüber und darunter befindlichen Pixel der beiden angrenzenden Schichten berücksichtigt werden müssen. Insofern ist ein Pixel keineswegs als unabhängig zu bezeichnen. Dennoch werden in wissenschaftlichen Untersuchungen zur neuroradiologischen Bildgebung üblicherweise Mittelwerte und andere Parameter berechnet, so dass gegen dieses Vorgehen keine Einwände bestehen dürften, obwohl viele statistische Berechnungen die Unabhängigkeit der Messwerte voraussetzen. Zudem ist bei visuellen Darstellungen wie bei der Colortable ohnehin nur eine optische „Insgesamt-Auswertung“ möglich, so dass per Auge (wie auch bei der diagnostischen Auswertung von radiologischen Bildern) der sichtbare Effekt nur in Zusammenschau von Pixelgruppen vorhanden ist. Ein einzelner signalveränderter Pixel würde dem befundenden Arzt weniger auffallen.

6. Zusammenfassung

Beim ischämischen Schlaganfall nimmt die bildgebende Diagnostik einen bedeutenden Stellenwert hinsichtlich der Abschätzung der ischämischen Schädigung und ihrer zugrunde liegenden pathophysiologischen Phänomene ein. Die moderne Bildgebung (CCT und MRT) ist die Grundlage für die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens insbesondere im Hinblick auf eine etwaige Lysetherapie. Die systemische Lyse wird nach heutiger Auffassung innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn durchgeführt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Insbesondere für die Behandlung nach 3 Stunden erscheint es aber unerlässlich, das frühe ischämische Ödem näher zu charakterisieren und so die Ausdehnung des irreversibel geschädigten Infarktkernes abzuschätzen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die ADC- und die quantitativen T2-Bilder von 26 Patienten mit Verschlüssen im MCA-Territorium untersucht. Die Bildgebung erfolgte 1,5 bis 4,8 Stunden (im Mittel 3,0 Stunden) nach Beginn der neurologischen Symptomatik. Die Läsion wurde anhand der ADC-Bilder bestimmt und anschließend auf die quantitativen T2-Bilder übertragen. Im Wesentlichen können folgende Ergebnisse festgehalten werden:

- Die farbkodierte Visualisierung der T2-Verlängerung in quantitativen T2-Bildern zeigt überwiegend einen „zwiebelschalenähnlichen“ Aufbau innerhalb der Roi mit zur Peripherie hin abnehmenden T2-Verlängerungen.
- Die Analyse der Pixelhäufigkeiten ergibt, dass in der T2-Bildgebung auf der kranken Hirnseite Pixel mit höheren T2-Werten überwiegen.
- Mit Hilfe von Punktwolken und deren 3-D-Darstellung wird das Signalverhalten von ortsgleichen Pixeln im direkten Vergleich der beiden Bildgebungsarten graphisch dargestellt. Es zeigt sich eine Korrelation in dem Sinne, dass es regelmäßig zu einer ADC-Minderung und einer T2-Verlängerung kommt.
- Die statistische Auswertung der berechneten Mittelwerte ergibt einen mittleren ADC-Abfall von $0,000170 \text{ mm}^2/\text{s}$ (Läsion = $0,000636 \text{ mm}^2/\text{s}$ // Kontrolle = $0,000806 \text{ mm}^2/\text{s}$), der mit der mittleren T2-Verlängerung von 5 ms (Läsion = 113 ms // Kontrolle = 108 ms) korreliert ($r = 0,39$; $p = 0,046$).

Frühe T2-Verlängerungen können dementsprechend in quantitativen T2-Bildern in ihrer örtlichen Verteilung visuell differenziert und quantifiziert werden. T2-Verlängerung und ADC-Minderung korrelieren miteinander, so dass beide geeignete Parameter darstellen, um das frühe ischämische Ödem (EIE) näher zu charakterisieren. Die T2-Verlängerung kann, vergleichbar mit den EIS des CCT, als Indikator für eine schwere Ischämie und irreversibel geschädigtes Hirnparenchym dienen.

7. Anhang

7.1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Abbildung 7.1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [Quelle: aus 56]

Tested Item	Title	Responses and Scores
1A	Level of consciousness	0—alert 1—drowsy 2—obtunded 3—coma/unresponsive
1B	Orientation questions (two)	0—answers both correctly 1—answers one correctly 2—answers neither correctly
1C	Response to commands (two)	0—performs both tasks correctly 1—performs one task correctly 2—performs neither
2	Gaze	0—normal horizontal movements 1—partial gaze palsy 2—complete gaze palsy
3	Visual fields	0—no visual field defect 1—partial hemianopia 2—complete hemianopia 3—bilateral hemianopia
4	Facial movement	0—normal 1—minor facial weakness 2—partial facial weakness 3—complete unilateral palsy
5	Motor function (arm) a. left b. right	0—no drift 1—drift before 5 seconds 2—falls before 10 seconds 3—no effort against gravity 4—no movement
6	Motor function (leg) a. left b. right	0—no drift 1—drift before 5 seconds 2—falls before 5 seconds 3—no effort against gravity 4—no movement
7	Limb ataxia	0—no ataxia 1—ataxia in one limb 2—ataxia in two limbs
8	Sensory	0—no sensory loss 1—mild sensory loss 2—severe sensory loss
9	Language	0—normal 1—mild aphasia 2—severe aphasia 3—mute or global aphasia
10	Articulation	0—normal 1—mild dysarthria 2—severe dysarthria
11	Extinction or inattention	0—absent 1—mild (loss 1 sensory modality) 2—severe (loss 2 modalities)

7.2. Kurzbeschreibung des Programms zur 3-D-Darstellung der Punktwolken

Für die Realisierung der 3-D-Darstellung der Punktwolken bedient man sich einer zweidimensionalen Häufigkeitstabelle, die mit einem Histogramm in zwei Richtungen verglichen werden kann. Wie bei einem einfachen Histogramm werden zunächst für die T2- und ADC-Bildgebung bestimmte Messwertintervalle definiert. Durch diese Intervalleinteilung der x- und auch der y-Achse (entsprechend T2 und ADC) entsteht in der xy-Ebene eine Art Rasterung. So kann jedes der im dritten Teil ermittelten Pixelpaare nur einem bestimmten Feld des Rasters zugeordnet werden. Im nächsten Schritt wird ausgezählt, wie viele Pixelpaare sich in den einzelnen Rasterfeldern befinden. Die errechnete Anzahl dient als Grundlage für den z-Wert (= Höheninformation) beziehungsweise für eine entsprechende zusätzliche Farbkodierung der „Berge“. Höheren Werten werden intensivere Farbwerte zugeordnet. Auch in diesem Falle kodiert die Farbe rot für die kranke, also vom Schlaganfall betroffene und die Farbe blau für die gesunde Hirnseite. Abschließend wurden die beiden „Berge“ in einer Abbildung zusammengefasst, wobei der jeweils höchste Wert aus beiden Abbildungen übernommen wurde.

7.3. Ergänzende Bemerkungen zum Umgang mit Makros

Zellbezüge sollten so angepasst werden, dass alle Patienten mit einem Makro bearbeitet werden können, wofür teilweise auch Variablen eingeführt werden müssen, die im Verlaufe des Makros für den jeweiligen Patienten mittels Input-Box abgefragt und dann manuell eingegeben werden.

Da die Makros auf der Grundlage des jeweiligen Programms (in diesem Falle Excel) basieren, sind sie recht störanfällig; anders als eigenständige Programme. Deswegen gilt es einige Grundregeln zu beachten:

es lässt sich nicht vermeiden, mit kombinierten absoluten und relativen Bezügen zu arbeiten. Beispielsweise haben die Patienten unterschiedlich viele betroffene Schichten, so dass die jeweiligen Dokumente auch aus verschiedenen Anzahlen von Arbeitsblättern bestehen. Um diese Arbeitsblätter mit Hilfe eines Makros gezielt „ansteuern“ zu können, müssen diese konsequent benannt werden, was bedeutet, dass sowohl ein absoluter Teil im Namen enthalten sein muss (zum Beispiel „ADC_gesunde _Seite_“), wie auch ein variabler Teil (zum Beispiel die Schichtbezeichnung „_10“).

Aus ähnlichen Gründen ist es ebenso wichtig, dass die Anordnung der Arbeitsblätter zueinander immer gleich ist, was auch bedeutet, dass die Makros (wenn mehrere existieren) immer in der gleichen Reihenfolge ausgeführt werden sollten, weil „spätere“ Makros die Veränderungen durch vorhergehende Makros berücksichtigen. Fehlen diese vorhergehenden Schritte, kommt es leicht zu Fehlermeldungen.

Diese Grundregeln gelten sowohl für den Aufbau des gesamten Dokumentes, wie auch für den Aufbau einzelner Arbeitsblätter.

8. Glossar

ADC:	Apparent Diffusion Coefficient; Einheit: mm ² /s
ASPECTS:	Alberta Stroke Project Early CT Score (Diagnostik-Schema für EIS)
AUC:	Area under the curve
Barthel-Index:	Index zur Erfassung von Alltagsfunktionen; maximal 100 Punkte; je niedriger die Punktzahl, desto stärker die Beeinträchtigung
b-Wert:	Maß für die Stärke der Diffusionswichtung im DWI; Einheit: s/mm ²
CADASIL:	zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CBF:	cerebral blood flow; Einheit: ml/100 g Hirngewebe/Minute
CBV:	cerebral blood volume; Einheit: ml/100 g Hirngewebe
CCT:	kraniale Computertomographie
CT:	Computertomographie
CTA:	CT-Angiographie
DIAS-2:	Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke 2 (Studie)
DSA:	digitale Subtraktionsangiographie
DWI:	Diffusion-weighted Imaging
ECASS:	European Cooperative Acute Stroke Study (Studie)
EIE:	early ischemic edema
EIS:	early ischemic signs
EPI:	echo-planar imaging
FLAIR-Sequenz:	fluid-attenuated inversion recovery-Sequenz; wasserunterdrückte Sequenz
FOV:	field of view
HE:	Hounsfield-Einheiten
HF-Impuls:	Hochfrequenz-Impuls
HMCAS:	hyperdense MCA sign
INR:	International Normalized Ratio = Prothrombinzeit (Patient)/Prothrombinzeit (Kontrollkollektiv)
Karotis-TEA:	Karotis-Thrombendarterektomie
MCA:	middle cerebral artery
MRA:	MR-Angiographie
MRI:	MR-Imaging
MS-CT:	Multislice-CT
MRT:	Magnetresonanztomographie
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale; Skala, mit deren Hilfe die neurologische Symptomatik bewertet wird; maximal 36 Punkte; je höher die Punktzahl, desto stärker die Folgen des Schlaganfalls
NINDS:	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OEF:	oxygen extraction fraction; Einheit: %
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PROACT:	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (Studie)
PTT:	partielle Thromboplastinzeit; Einheit: s
PWI:	Perfusion-weighted Imaging
ROI:	Region of interest
rt-PA:	recombinant tissue-plasminogen activator
SAB:	Subarachnoidalblutung
SAE:	subakute arteriosklerotische Enzephalopathie (Binswanger-Krankheit)
SE- EPI	Spin-Echo- Echo-Planar-Imaging (diffusionsgewichtete Sequenz)

SPAC:	stentgestützte perkutane Angioplastie der Karotis
SPECT:	single photon-emission computed tomography
T1:	longitudinale Relaxationszeit; Einheit: ms
T2:	transversale Relaxationszeit; Einheit: ms
TE:	Echozeit; Einheit: ms
TIA:	Transitorische ischämische Attacke (neurologische Symptome bilden sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück)
TIMI:	Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) criteria for perfusion and vessel status: (0) no recanalization/reperfusion; (1) incomplete recanalization/reperfusion (< 20 %); (2) incomplete recanalization/reperfusion; (3) complete recanalization/reperfusion [35]
TOF-MR-Angio:	time-of-flight-Angiographie; MR-Angiographie ohne Verwendung von intravasalen MR-Kontrastmitteln
TR:	Repetitionszeit; Einheit: ms
TSE:	Turbo-Spin-Echo-Sequenz (T2-gewichtet)
TTP:	time-to-peak (=PWI); Einheit: s
VBA:	Visual Basic für Applikationen

9. Literaturverzeichnis

1. Masuhr K, Neumann M. Duale Reihe: Neurologie. 5. Auflage (2005), Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 144-153, 388-425.
2. Paciaroni M, Arnold P, Van Melle G, et al. Severe disability at hospital discharge in ischemic stroke survivors. *Eur Neurol* 2000; 43: 30-4.
3. Kucinski T, Fiehler J, Zeumer H. Imaging and pathophysiology of early ischemic edema in acute stroke. *Klin Neuroradiol.* 2005; 15: 163-73.
4. Poeck, Hacke. Neurologie. 11. Auflage (2001), Berlin: Springer Verlag. 63-65, 66-69, 185-238.
5. Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. 11. Auflage (2002), Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 131-215.
6. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (www.dgn.org)
7. de Freitas G, Bogousslavsky J. Classification of stroke. In: *Imaging in Stroke*. London, Chicago: Remedica; 2003. p. 1-17.
8. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R. Contribution of computer tomographie of the brain to differential typology and differential therapy of ischemic cerebral infarct. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1985; 53: 315-36.
9. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35: 616-21.
10. Hossmann KA, Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke* 1980; 11: 583-92.
11. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-84.
12. Hossman KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-65.
13. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-82.
14. Mintorovitch J, Yang GY, Shimizu H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na(+)-K(+)-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 332-6.
15. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14: 330-46.
16. Verheul HB, Balazs R, Berkelbach van der Sprenkel JW, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI with changes in cell volume in a rat model of brain injury. *NMR Biomed* 1994; 7: 96-100.
17. Benveniste M, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke* 1992; 23: 746-54.
18. van Gelderen P, de Vleeschouwer MH, DesPres D, et al. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med* 1994; 31: 154-63.
19. Latour LL, Svoboda K, Mitra PP, et al. Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1229-33.
20. van der Toorn A, Sykova E, Dijkhuizen RM, et al. Dynamic changes in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia. *Magn Reson Med* 1996; 36: 52-60.

21. Dijkhuizen RM, de Graaf RA, Tulleken KA, et al. Changes in the diffusion of water and intracellular metabolites after excitotoxic injury and global ischemia in neonatal rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 341-9.
22. Duong TQ, Ackermann JJ, Ying HS, et al. Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via ¹⁹F NMR. *Magn Reson Med* 1998; 40: 1-13.
23. Silva MD, Omae T, Helmer KG, et al. Separating changes in the intra- and extracellular water apparent diffusion coefficient following focal cerebral ischemia in the rat brain. *Magn Reson Med* 2002; 48: 826-37.
24. Kato H, Kogure K, Ohtomo H, et al. Characterization of experimental ischemic brain edema utilizing proton nuclear magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 212-21.
25. Mellergard P, Bengtsson F, Smith ML, et al. Time course of early brain edema following reversible forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1989; 20: 1565-70.
26. Gerriets T, Stolz E, Walberer M, et al. Middle cerebral artery occlusion during MR-imaging: investigation of the hyperacute phase of stroke using a new in-bore occlusion model in rats. *Brain Res Protoc* 2004; 12: 137-43.
27. Kucinski T, Koch, C, Grzyska U, et al. The predictive value of early CT and angiography for fatal hemispheric swelling in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 839-46.
28. Sampaolo S, Nakagawa Y, Ianonotti F, et al. Blood-brain barrier permeability to micromolecules and edema formation in the early phase of incomplete continuous ischemic. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 107-11.
29. Betz AL, Keep RF, Beer ME, et al. Blood-brain barrier permeability and brain concentration of sodium, potassium and chloride during focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 29-37.
30. Young W, Rappaport ZH, Chalif DJ, et al. Regional brain sodium, potassium and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke* 1987; 18: 751-9.
31. Hatashita S, Hoff JT, Salamat SM. Ischemic brain edema and the osmotic gradient between blood and brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 552-9.
32. Odland RM, Sutton RL. Hyperosmosis of cerebral injury. *Neurol Res* 1999; 21: 500-8.
33. Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, et al. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004; 14: 42-8.
34. Torack RM, Alcalá H, Gado M, et al. Correlative assay of computerized cranial tomography CCT, water content and specific gravity in normal and pathological postmortem brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976; 35: 385-92.
35. Rother J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. *Stroke* 2002; 33: 2438-45.
36. Gotoh O, Asano T, Koide T, et al. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: the time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to ¹²⁵I-albumin. *Stroke* 1985; 16: 101-9.
37. Go KG. The normal and pathological physiology of brain water. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1997; 23: 47-142.
38. Hatashita S, Hoff JT, Salamat SM. An osmotic gradient in ischemic brain edema. *Adv Neurol* 1990; 52: 85-92.
39. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.

40. Gass A, Röther J, Gaa J. Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie: Klinische Einsatzmöglichkeiten. *Akt. Neurologie* 1999; 236.
41. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-84.
42. Hoffmann H, Kruschewski JP. *GK 2: Radiologie*. 12. Auflage (1999), Stuttgart Georg Thieme Verlag. 70-72, 92-94.
43. Kauffmann, Moser, Sauer. *Radiologie*. 2. Auflage (2001), München Urban & Fischer Verlag. 93-96, 102-118, 199-201.
44. Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. Einführung in die radiologische Diagnostik. 10. Auflage (1998), Stuttgart Georg Thieme Verlag. 19-22, 25-28, 41-49.
45. Kauffmann, Moser, Sauer. *Radiologie: Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin*. 1996. München Urban & Fischer Verlag. 89-91, 97-101, 200-206.
46. Kucinski T. Unenhanced CT and Acute Stroke Physiology. *Neuroimag Clin N Am* 2005; 15: 397-407.
47. Kucinski T, Vaterlein O, Glauche V, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1786-91.
48. Weidner W, Hanafewmarkham CH. Intracranial collateral circulation via leptomeningeal and rete mirabile anastomoses. *Neurology* 1965; 15: 39-48.
49. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003; 34: 2279-84.
50. Fiehler J, Knab R, Reichenbach JR, et al. Apparent diffusion coefficient decreases and magnetic resonance imaging perfusion parameters are associated in ischemic tissue of acute stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 577-84.
51. Kucinski T, Naumann D, Knab R, et al. Tissue at risk is overestimated in perfusion-weighted imaging: MRI in acute stroke patients without vessel recanalization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 815-9.
52. Becker H, Desch H, Hacker H, et al. CT fogging effect with ischemic cerebral infarcts. *Neuroradiology* 1979; 18: 185-92.
53. Constant P, Renou AM, Caille JM, et al. Cerebral ischemia with CT. *Comput Tomogr* 1977 ; 1 : 235-48.
54. Röther J, Gass A, Busch E. Diffusions- und Perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie: Tierexperimentelle Ergebnisse. *Akt. Neurologie* 1999; Art. 235.
55. Kucinski T, Majumder A, Knab R, et al. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2004; 46: 716-22.
56. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke: A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.
57. Lin W, Lee JM, Lee YZ, et al. Temporal relationship between apparent diffusion coefficient and absolute measurements of cerebral blood flow in acute stroke patients. *Stroke* 2003; 34: 64-70.
58. 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: 2830-8.
59. Wardlaw JM, Mielke O. Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability an Outcome after Thrombolytic Treatment-Systematic Review. *Radiology* 2005; 235: 444-53.

60. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al. Acute Stroke: improved nonenhanced CT detection – benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology* 1999; 213: 150-5.
61. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, et al. Computed tomographic findings in patients undergoing intraarterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. *Stroke* 2002; 33: 1557-65.
62. Kucinski T, Koch C, Eckert B, et al. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2003; 45: 11-8.
63. 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: 1670-4 [erratum: *Lancet* 2000; 355:2170].
64. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534-42.
65. Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, et al. Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke* 2004; 35: e103-5.
66. 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: 1017-25.
67. von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205: 327-33.
68. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1167-74.
69. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intraarterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. *Neurology* 2001; 57: 1603-10.
70. Adams HP, Adams RJ, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke: A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916-23.
71. Hamann GF, Röther J. Early ischemic signs predict neither success nor complications of intravenous thrombolysis. *Aktuelle Neurologie* 2002; 29: 513-5.
72. NINDS (1995) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-87.
73. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 2-8.
74. 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: 1002-11.
75. Shen Q, Meng X, Fisher M, et al. Pixel-by-pixel spatiotemporal progression of focal ischemia derived using quantitative perfusion and diffusion imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:1479-88.
76. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003; 34: 575-83.

77. Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53: 1528-37.
78. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, et al. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology* 1999; 210: 519-27.
79. 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.
80. Kato H, Kogure K, Ohtomo H, Tobita M, Matsui S, Yamamoto E, Kohno H (1985). Correlation between proton nuclear magnetic resonance imaging and retrospective histochemical images in experimental cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 267-274.
81. Verheul HB, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Tamminga KS, Nicolay K (1992). Temporal evolution of focal cerebral ischemia in the rat assessed by T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Brain Topogr* 5: 171-176.
82. Boisvert DP, Handa Y, Allen PS (1990). Proton relaxation in acute and subacute ischemic brain edema. *Adv Neurol* 52: 407-413.
83. Helpert JA, Dereski MO, Knight RA, Ordidge RJ, Chopp M, Qing ZX (1993). Histopathological correlations of nuclear magnetic resonance imaging parameters in experimental cerebral ischemia. *Magn Reson Imaging* 11: 241-246.
84. Kavec M, Grohn OH, Kettunen MI, Silvennoinen MJ, Penttonen M, Kauppinen RA (2001). Use of spin echo T(2) BOLD in assessment of cerebral misery perfusion at 1,5 T. *Magma* 12: 32-39.
85. Grohn OH, Kettunen MI, Penttonen M, Oja JM, van Zijl PC, Kauppinen RA (2000). Graded reduction of cerebral blood flow in rat as detected by the nuclear magnetic resonance relaxation time T2: a theoretical and experimental approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 316-326.
86. Grohn OH, Lukkarinen JA, Oja JM, van Zijl PC, Ulatowski JA, Traystman RJ, Kauppinen RA (1998). Noninvasive detection of cerebral hypoperfusion and reversible ischemia from reductions in the magnetic resonance imaging relaxation time, T2. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 911-920.
87. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke* 2002; 33: 79-86.
88. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004; 35: 514-9.
89. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 462-9.
90. Fiehler J, Fiebach JB, Gass A, et al. Diffusion-weighted Imaging in Acute Stroke – A Tool of uncertain Value? *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 187-96.
91. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Lohr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-6.
92. Fiehler J, Knudsen K, Thomalla G, Goebell E, Rosenkranz M, Weiller C, Roether J, Zeumer H, Kucinski T. Vascular Occlusion Sites Determine Differences in Lesion Growth from Early Apparent Diffusion Coefficient Lesion to Final Infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1056-61.

10. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Hermann Zeumer möchte ich mich aufrichtig für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Insbesondere sein Engagement im Studenten-Unterricht hat bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Medizinstudiums mein Interesse an der Neuroradiologie geweckt.

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Thomas Kucinski. Er hat mich optimal betreut, hat sich stets viel Zeit für mich genommen und war jederzeit ansprechbar. Diese Zusammenarbeit werde ich in überaus positiver Erinnerung behalten. Auch über Promotions-Angelegenheiten hinaus konnte ich immer mit seiner Unterstützung rechnen. Vielen Dank!

Den Abteilungen für Neuroradiologie und Neurologie, sowie der interdisziplinären Stroke-Arbeitsgruppe möchte ich für die freundliche Aufnahme und wertvolle Zusammenarbeit herzlich danken. Zu erwähnen sind hier insbesondere Christian Saager und René Knab, die mir bei computertechnischen Problemen behilflich waren.

Ganz besonderer Dank gilt allerdings meiner Mutter und meinen Großeltern, die mir das Medizinstudium als Grundlage dieser Promotion ermöglicht haben. Sie haben mir stets mit Unterstützung und Beistand zur Seite gestanden. Vielen Dank!
Aber auch ohne meine Geschwister und Freunde wäre mir vieles sicherlich schwerer gefallen. Daher gebührt auch ihnen mein Dank.

11. Tabellarischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Sarah Evelore Jung
Wohnort: Lorenzengasse 7
22303 Hamburg
Geburtstag: 09.09.1975
Geburtsort: Trier (Rheinland-Pfalz)

Schulbildung:

1982-1986 Grundschule Tornesch-Esingen
1986-1995 Kooperative Gesamtschule Elmshorn;
Schulabschluss: Abitur

Berufsausbildung:

01.08.1995-26.01.1998 Ausbildung zur Bankkauffrau bei der Sparkasse Elmshorn;
zusätzlich betriebsinterner Abschluss zur Sparkassenkauffrau
27.01.1998-28.02.1998 Angestellte der Sparkasse Elmshorn

Sommersemester 1998 **Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg:**

Ärztliche Vorprüfung und Staatsexamina:

Ärztliche Vorprüfung: 14.03.2001
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 29.08.2002
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 23.09.2004
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 11.10.2005

Praktisches Jahr (10.2004-09.2005):

1. Terial:

Innere Medizin am Allgemeinen Krankenhaus Altona
(Abteilung für Gastroenterologie; Chefarzt: Prof. Dr. Hagenmüller)

2. Terial:

Neurologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf
(kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Liepert)

3. Terial:

Chirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Altona
(Unfallchirurgische Ambulanz – Chefarzt: Prof. Dr. Wening;
Neurochirurgie – Komm. Ltd. Arzt: Dr. Tönnies; Thorax- und
Gefäßchirurgie – Chefarzt: Prof. Dr. Kortmann)

Bisheriger beruflicher Werdegang:

13.02.2006-31.12.2006 **Assistenzärztin** in der neurologischen Abteilung der Asklepios
Klinik Barmbek (Chefarzt: PD Dr. Urban, M.A.)
seit 01.01.2007 **Assistenzärztin** im Zentrum für Schwerst-Schädel-Hirnverletzte
des Klinikum Eilbek (Chefarzt: Prof. Dr. Dauch)

Hamburg, den 20.12.2007

12. 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 an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

(Sarah Jung)