Neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf

- Direktor Prof. Dr. med. C. Gerloff -

Regionale Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von initialer Diffusions- und Perfusionsstörung und endgültiger Infarktläsion bei proximalem Mediahauptstammverschluss

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Amir Golsari aus Kabul/Afghanistan Hamburg 2012 Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.02.2013

Veröffentlicht mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof. Dr. Christian GerloffPrüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Ulrich GrzyskaPrüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. Axel Larena-Avellaneda

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Hintergrund	2
2.1. Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls	2
2.1.1 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls	2
2.1.2 Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen	3
2.2 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	4
2.3 Das Penumbrakonzept	5
2.4 Arteria cerebri media (ACM) Infarkt	6
2.4.1 Arteria cerebri anterior (ACA) Infarkt	6
2.4.2 Arteria cerebri posterior (PCA) Infarkt	7
2.5 Bildgebende Diagnostik bei Schlaganfallaptienten	7
2.6 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	9
2.6.1 Echo-Planar-Imaging (EPI-Sequenzen)	9
2.6.2 Diffusionsgewichtete Kernspintomographie	10
2.6.2.1 Physikalische und technische Grundlagen	11
2.6.3 Perfusionsgewichtete Kernspintomoraphie	13
2.7 Therapeutische Maßnahmen beim Schlaganfall	14
3. Probanden, Material und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2.1 In die Auswertung einbezogene Daten	. 19
3.2.2 Technische Grundlagen zu den	
kernspintomographischen Untersuchungen	21
3.3 Software	22
3.3.1 MATLAB	. 22
3.3.2 SPM	. 22
3.3.3 MRVision	23
3.3.4 FSL	.23
3.4 Bildauswertung	23
3.4.1 Konvertierung der MR-Aufnahmen	23
3.4.2 Quantifizierung der TTP Perfusionsparameter	24
3.4.3 Definition der ROI (region of interest)	25
3.4.4 Berechnen der Läsionsmasken	25
3.4.5 Koregistrierung	26
3.4.6 Stereotaktische Normalisierung	26
3.4. / Erstellen der Summenbilder	27
3.5 Quantifizierung der regionalen Läsionsverteilung	~-
nach anatomischen Atlanten	27
3.6 Quantifizierung der regionalen Läsionsverteilung	• •
nach dem ASPECT-Score	28
37 Statistische Auswertung	28

4. Ergebnisse	. 30
4.1 Quantitative Beschreibung der anatomischen	
Infarktausdehnung für das Gesamtkollektiv	. 30
4.1.1 Initiale Diffusionsläsion	30
4.1.2 Initiale Perfusionsläsion	31
4.1.3 Perfusions-Diffusions-Mismatch (PWI/DWI-Mismatch)	31
4.1.4 Endgültiger Infarkt	32
4.1.5 Infarktwachstum	32
4.1.6 Gerettetes Risikogewebe	33
4.2 Quantitative Beschreibung der anatomischen	
Infarktausdehnung in den einzelnen Subgruppen	. 33
4.2.1 Subgruppenanalyse : Verschlussseite (rechts vs. Links)	33
4.2.2 Subgruppenanalyse: Lysezeitfenster (Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)	33
4.2.3 Subgruppenanalyse: Rekanalisation vs. Keine Rekanalisation	34
4.3 Anatomische Läsionsverteilung nach ASPECT-Modell	
für das Gesamtkollektiv	. 34
4.3.1 Initiale Diffusionsläsion	34
4.3.2 Initiale Perfusionsläsion	34
4.3.3 Perfusions-Diffusions-Mismatch (PWI/DWI-Mismatch)	35
4.3.4 Endgültiger Infarkt	35
4.3.5 Infarktwachstum	35
4.3.6 Gerettetes Risikogewebe	35
4.4 Anatomische Läsionsverteilung nach ASPECT-Modell	
für die einzelnen Subgrupppen	. 36
4.4.1 Subgruppenanalyse : Verschlussseite (rechts vs. Links)	36
4.4.2 Subgruppenanalyse: Lysezeitfenster (Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)	36
4.4.3 Subgruppenanalyse: Rekanalisation vs. Keine Rekanalisation	36
5 Diskussion der Frachnisse	40
5.1 Das Konzent der Penumbra	· ••
5.2 Lägiongschwarpunkt in den Stammagnalion	. 40
5.2 Die Dedeutung des Zeitfensters der Untersuchungen	. 40
5.5 Die Bedeutung des Zeitiensters der Untersuchungen	. 42
5.4 Die Bedeutung der Kollateralen.	. 42
5.5 Läsionsverteilung in den Grenzzonen des Mediaterritoriums	. 43
5.6 Voxelbasierte Analyse der Dynamik der Läsionsverteilung	. 45
5.7 Rekanalisation und Lysezeitfenster	. 46
5.8 Limitation der Arbeit	. 47
5.9 Schlussfolgerung	. 48
6. Zusammenfassung	. 50
Literaturverzeichnis	. 51
Abbildungsverzeichnis	. 57
Tabellenverzeichnis	. 59
Abkürzungen	. 60
Anhang	. 61

Danksagung	79
Eidesstattliche Erklärung	80

1. Einleitung

Der ischämische Schlaganfall entwickelt sich in Folge einer akuten Durchblutungsstörung umschriebener Hirnareale auf der Basis eines Gefäßverschlusses intra- oder extrakranieller hirnversorgender Arterien. Das Ausmaß der klinischen Manifestation und die weitere Prognose wird im Wesentlichen von der Lokalisation des Gefäßverschlusses und der Dauer der Durchblutungsminderung beeinflusst. Die systemische Thrombolysebehandlung ist eine effektive Maßnahme um im Rahmen der Akutbehandlung durch Rekanalisation des Gefäßverschlusses die zerebrale Perfusion wiederherzustellen und die Ischämieschwelle für das Hirnparenchym zu erhöhen. Limitiert wird die Einsetzbarkeit der Thrombolysebehandlung durch das Zeitfenster (innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn) und die Gefahr der intrazerebralen Blutung. Die bildgebende Diagnostik mit verschiedenen MR-Sequenzen ist für die Selektierung geeigneter Patienten, die von einer Lysebehandlung profitieren würden, ein entscheidender Baustein des Schlaganfallmanagements. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei dem Mismatch zwischen Perfusions- und Diffusionsstörung (PWI-DWI-Mismatch) zu, welches MR-tomographische Korrelat der Penumbra darstellt. Die Penumbra beschreibt die Gewebsareale mit eingeschränkter zerebraler Perfusion, bei denen eine Einschränkung des Funktionsstoffwechsels besteht, der Strukturstoffwechsel jedoch weiterhin intakt ist. In der Penumbra ist im Gegensatz zum Infarktkern noch keine endgültige strukturelle Schädigung eingetreten und das Gewebe kann somit von einer Reperfsuion durch eine Thrombolysetherapie profitieren.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe von diffusions- und perfusionsgewichteten MR-Untersuchungsmethoden eine deskriptive Darstellung der anatomisch regionalen Läsionsverteilung und Dynamik der Läsionsentwicklung beim ischämischen Schlaganfall durch einen proximalen Mediahauptstammverschluss erfolgen. Hintergrund dieser Arbeit ist die Überlegung, dass das Wissen um die Wahrscheinlichkeit mit der bestimmte Hirnregionen beim akuten Schlaganfall initial oder im Verlauf betroffen sein können, sicherlich dazu beitragen kann die therapeutischen Bemühungen und die Prognoseabschätzung weiter zu individualisieren und zu optimieren. Weiterhin werden Verteilung und Verlauf der Läsionsentwicklung in verschiedenen Subgruppen definiert durch das Zeitfenster der Behandlung oder das Auftreten einer Rekanalisation nach Therapie untersucht.

2. Hintergrund

2.1. Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist die häufigste neurologische Erkrankung und rangiert in der Todesursachenstatistik in den westlichen Industriestaaten hinter den kardiovaskulären- und Tumorerkrankungen auf Platz 3 [Metzler-Posche et al. 2002]. Zudem stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für bleibende Behinderung im Erwachsenenalter dar /Kolominsky-Rabas et al. 2002/. In der Bundesrepublik Deutschland verzeichnen wir pro Jahr zwischen 185.000 und 220.000 Schlaganfälle. Daraus lässt sich eine jährliche Inzidenz von ca. 180 Fällen pro 100.000 Einwohner ableiten. Die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 28 Tage nach Symptombeginn beträgt nach Daten des Erlanger Schlaganfallregisters rund 20 Prozent, 29 Prozent innerhalb der ersten drei Monate und 37 Prozent innerhalb des ersten Jahres /Kolominsky-Rabas et al. 1996]. Einen wiederholten Schlaganfall erleiden 5-10 Prozent der Patienten [Morone et al. 1998]. Im Durchschnitt sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Die Schlaganfallinzidenz steigt mit zunehmenden Lebensalter. Nach den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters fallen dabei 51 Prozent der Schlaganfälle in die Altersgruppe der über 75-Järigen /Kolominsky-Rabas et al. 2002]. Angesichts des demographischen Wandels in Deutschland durch die Zunahme der Lebenserwartung ist trotz Präventionsmaßnahmen in Zukunft eine steigende Inzidenz und vor allem der Prävalenz des Schlaganfalls zu befürchten. Demnach stellt der Schlaganfall eine enorme ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar.

2.1.1 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Schlaganfälle lassen sich unterteilen in ischämische Hirninfarkte, intrazerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen; vielfach werden auch Hirn- und Sinusvenenthrombosen zu den Schlaganfällen dazugezählt. Der ischämische Schlaganfall stellt mit 80-85 Prozent aller Schlaganfallsyndrome die häufigste Form dar. Bei der Frage nach der Klassifikation des Schlaganfalls herrschte in den letzten Jahren eine lebhafte Diskussion. Der Hirninfarkt wird sowohl nach klinischen als auch nach ätiologischen Aspekten eingeteilt. Bei der Klassifikation nach klinischen Geschichtspunkten ist vor allem die Reversibilität der neurologischen Funktionsausfälle von ausschlaggebender Bedeutung. Kommt es innerhalb von 24 h nach Symptombeginn zu Rückbildung der neurologischen Funktionsbeeinträchtigung spricht man von einer transistorisch ischämischen Attacke (TIA). Nach Ätiologie und Pathogenese unterscheidet man zwischen Mikroangipathie und Makroangiopathie. Mikroangiopathien entstehen Infolge von Gefäßwanderkrankungen an kleine Arteriolen und verursachen lakunäre Infarkte an Stammganglien und Hirnstamm. Die häufigsten Ursachen von Makroangiopathien sind arteriosklerotisch bedingte Gefäßstenosen und Verschlüsse oder thromboembolische Verschlüsse der hirnversorgenden Gefäße. Dabei werden Territorialinfarkte im Versorgungsgebiet von hirnversorgenden Gefäßen sowie hämodynamische Infarkte als Endstrom- und Grenzstrominfarkt verursacht. Das morphologische Charakteristikum für einen Territorialinfarkt in der neuroradiologischen Bildgebung, ist die zu meist keilförmige Ausdehnung des Infarkts im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie. Sind die Randbezirke der Infarktregion ausreichend kollateralisiert so entstehen zentrale Infarkte *[Poeck* 2006]. Ursachen sind zumeist eine Makroangiopathie der zuführednen extrakraniellen Arterien oder kardiogene Embolien.

2.1.2 Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen

Die arterielle Hypertonie ist neben dem Lebensalter der bedeutendste Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall [Bronner et al. 1995, Group SCR 1997] und ist wesentlich an der Entstehung von Makro- und Mikroangiopathien beteiligt. In einer zusammfassenden Auswertung von 17 weltweit durchgeführte Studien mit einem Kollektiv von 50.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine konsequente antihypertensive Behandlung mit einer optimalen Blutdruckeinstellung zu einer Risikoreduktion von 42% für Schlaganfall führte [Diener et al. 2003]. Ein ebenfalls wichtiger Risikofaktor für zerebrale Ischämien ist der Nikotinabusus. Es konnte gezeigt werden, dass eine Nikotinabstinenz schon im ersten Jahr zu einer Reduktion des Schlaganfalls um 50% führte [Goldstein et al. 2001]. Der Diabetes mellitus spielt bei der Entstehung von vaskulären Erkrankungen eine wichtige Rolle. Dies betrifft insbesondere die Entstehung von Erkrankungen mit mirkroangiopathischer Pathophysiologie, wie Retino-, Neprho- oder Polyneuropathie. Kardiale Erkrankungen sind ebenfalls mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Dabei sind vor allem das Vorhofflimmern, Vorhofseptumdefekte, Kardiomypathien und abgelaufene Myokardinfarkte von wesentlicher Bedeutung. Diese Erkrankungen können als Emboliequelle fungieren. Die Makroangiopathie durch Atherosklerose der Halsgefäße ist ebenfalls ein zerebrovaskulärer Risikofaktor mit gesichertem Kausalzusammenhang. Dabei bedeuten insbesondere hämodynamisch relevante Stenosen ein deutlich erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse. Eine Auflistung der klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall gib die Tabelle 1 wieder.

Klassische Risikofaktoren der akuten zerebralen Durchblutungsstörungen						
Therapeutisch beeinflussbar	Odds Ratio	Therapeutisch nicht beeinflussbar	Odds Ratio			
Vorhoffflimmern	3-18	Alter	pro 10 Jahre x 2			
Arterielle Hypertonus	3-5	Männliches Geschlecht	1,3			
Diabetes mellitus	1,4	Positive Familienanamnese	1,4 - 1,8			
Nikotinabusus	1,4 - 1,8	ethnische Zugehörigkeit	2 - 2,5			
Karotisstenose > 70%	2					

Tabelle 1: Darstellung der klassischen Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen. Unterteilt nach therapeutisch beeinflussbare und nicht beeinflussbare [Hamann 2002].

2.2 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Der Energiestoffwechsel des Gehirns ist abhängig von der oxidativen Phosphorylierung. Dies erfordert eine kontinuierliche ausreichende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glucose. Durch die Unterbrechung der Substratzufuhr (Glucose und Sauerstoff) während des Hirninfarkts kommt es zu einem Minderangebot von ATP und somit zu einem Funktionsausfall der ATP-abhängigen Natrium-Kalium Pumpen der Zellmembran. Durch den fehlenden Austausch dieser Ionen zwischen dem Intra- und Extrazellularraum bricht der energieabhängige Inonengradient mit Verlust des Membranpotentials zusammen. Die extrazellulär gelegenen Natrium- und Calciumionen gelangen in den Intrazellularaum. Die Anreicherung dieser Elektrolyten bewirkt eine Erhöhung des osmotischen Drucks. Die Folge ist ein Einstrom von Wasser in die geschädigten Zellen, was zur Ausbildung eines zytotoxischen Ödems führt. Das zytotoxische Ödem ist der erste nachweisbare Marker, der durch diffusionsgewichtete Messung mittels Kerspintomographie detektiert werden kann [Moseley et al 1990]. Bei einem Voranschreiten des Infarktgeschens resultiert ein Zusammenbruch der Bluthirnschranke sowie eine Schädigung der Endothelzellen der Gefäße. Dies führt zu einem Einstrom von Wasser und osmotisch aktiven Substanzen in den Extrazellulärraum. Es bildet sich ein vasogenes Ödem. Nach etwa 24 Stunden lässt sich eine Leukozyteninfiltration im Randbereich des Infarktes nachweisen. Beginnend ab dem 5. Tag findet eine Resorption des nekrotischen Gewebes statt (Kolloquationsnekrose). Sechs Wochen nach dem Infarktereignis sind Nekrosen und Resorption weitgehend abgeschlossen, es resultieren Defekte (kolliquationszysten) mit angrenzenden bindegewebigen Glianarben mit reaktiven Asstrozyten /Böcker 2004].

2.3 Das Penumbrakonzept

Die in Abschnitt 2.2 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls beschriebenen elektrophysiologischen, metabolischen und hämodynamischen Effekte laufen in den verschiedenen ischämischen Regionen nicht homogen und zeitgleich ab. Hierbei konnte in tierexperiementellen Untersuchungen und humanen PET-Studien gezeigt werden, dass innerhalb eines Infarktareals Unterschiede hinsichtlich physiologischer Parameter bestehen. Dabei spielen das Ausmaß der Minderung der zerebralen Perfusion und der Energiestoffwechsel eine übergeordnete Rolle. Im Zentrum des ischämisch betroffenen Areals befindet sich der Infarktkern mit einem regionalen Blutfluß von weniger als 6 cm3/ 100g Gewebe/ min [Touho et al. 1996]. Durch die ausgeprägte Durchblutungsstörung in dieser Region entwickelt sind bereits innerhalb der ersten Stunden nach akutem Ereignis ischämisch infarziertes Gewebe [Astrup et al. 1981]. Um diesen Infarktkern herum befindet sich ein Randsaum, die sogenannte Penumbra. Astrup et. al. definierte die Penumbra als ein Areal mit einer der regionale Durchblutung unterhalb einer kritischen Schwelle, in dem die Aufrechterhaltung des zellulären Funktionsstoffwechsels beeinträchtig oder gar erloschen ist, aber dessen Grund- und Erhaltungfsuntkion zur Gewährleistung der morphologischen Integrität erhalten sind. Die Durchblutungsrate dieses Gewebsareals wird mit 12-20 cm3/100g Gewebe/min angegeben. Und je nachdem ob die Durchblutungssituation verbessert wird, kann die Penumbra sich erholen oder zugrunde gehen. Die Beziehung zwischen Ausmaß der Residualdurchblutung und die Dauer der Durchblutungsminderung für die Ausbildung von Infarkten und irreversible morphologische Zellschädigung konnten in vielen tierexperimentellen Studien gezeigt werden. Darüber hinaus nimmt die kollaterale Gefäßversorgung in Form von leptomeningealen Gefäßen einen entscheidenden Einfluss auf die Größe des Penumbra und die weitere Ausdehnung des Infarktkerns, die umso bedeutsamer ist, je proximaler der Gefäßverschluss sitzt /Weidner et al. 1965]. Leptomeningeale Kollateralen bestehen aus Anastomosen zwischen Ästen der A. cererbi media, anterior und posterior an der Hirnoberfläche /Hoehn-Berlage et al. 1995]. Die Kollateralversorgung ist an den peripheren gebieten des ischämischen Areals am effizientesten, so dass bei fortschreitendem Parenchymuntergang dieser zentrifugal ausbreitet [Hoehn-Berlage 1999].

Die Penumbra als hypoperfundiertes aber noch nicht untergegangenes Gewebsareals stellt somit das risikogefährdete Hirngewebe dar. Erfolgt eine schnelle Reperfusion, so kann sich das Gewebe der Penumbra vollständig regenerieren. MRT-tomographisch erfolgt eine Annäherung an die Darstellung der Penumbra über das Konzept des PWI/DWI-Mismatch *[Thomlla et al 2009]*. Die Penumbra bildet hierbei die Differenzregion zwischen initialer Perfusions- und Diffusionsstörung [Schlaug et al. 1999, Sorensen et al. 1999, Rother et al. 2002] (siehe Abbildung 1). Je größer die Differenz ist, desto größer ist auch das potentiell rettbare vom Untergrang bedrohte Gewebsareal. In den vergangenen Jahren wird zunehmend diskutiert, diese Erkenntnisse in Therapieentscheidungen beim akuten Schlaganfall umzusetzen und das Vorliegen von Perfusions-Diffusions-Mismatch für die Indikationsstellung zur Thrombolyse zumindest außerhalb des Zulassungszeitfenster von innerhalb 4,5 h heranzuziehen [Thomalla et al 2009, Albers et al 1999, Muir et al 2006].

2.4 Arteria cerebri media (ACM) Infarkt

Im Folgenden sollen die anatomischen Grundlagen sowie die Klinik des Infarktes durch Verschluss der A. cerebri media näher erläutert werden. Ein Infarkt im Mediastromgebiet ist mit Abstand die am häufigste Form des ischämischen Infarkts /Delank 1999/. Die A. cerebri media (ACM) geht wie die A. cerebri anterior aus der A. carotis interna hervor und ist die kaliberstärkste hirnversorgende Endarterie. Jede ACM versorgt annährend 2/3 einer Großhirnhemisphäre. Aus diesem anatomischen Versorgungsgebiet heraus, lässt sich sehr gut die Häufigkeit und die zumeist schweren ausgedehnten neurologischen Defizite von ACM-Insulten nachvollziehen. Anatomisch und funktionell wird die ACM in Ihrem Verlauf in mehrere Segmente unterteilt: Das M1-Segment erstreckt sich vom Abgang der ACM aus der A.carotis interna bis zur Ihrer Teilung. Nahezu rechtwinklig zweigen vom M1-Segment die Aa. lenticulae striatae ab und übernehmen als funktionelle Endarterie die Versorgung der Capsula interna, großer Teile der Stammganglien sowie von Anteilen des paraventrikulären Marklagers. Das M2-Segment umfasst den insulären Abschnitt der ACM und teilt sich in Ihrem Verlauf in die langen Zirkumferenzarterien, die zum Frontal-, Temporalund Parietallappen ziehen. Die Endäste der ACM und bilden wichtige Anastomosen mit der A. cerebri anterior und A. cerebri posterior sowie die leptomeningealen Gefäße aus dem A. carotis externa-Versorgungsgebiet.

2.4.1 Arteria cerebri anterior (ACA) Infarkt

Im Vergleich zum ACM-Infarkt sind Infarkte im Versorgungsgebeit der A. cerebri anterior seltener. Der Anteil isolierter ACA-Infarkte an der Gesamtheit aller Hirninfarkte beträgt 0,6-3% [Hamann 2002]. Die A. cerebri Anterior (ACA) geht als medialer Ast von der intrakraniellen Bifurkation der A. carotis interna (ACI) hervor. Die ACA versorgt die mediale Hemisphärenfläche von frontal bis zum Sulcus parieto-occipitalis. Zusätzlich versorgt die ACA 4/5 des Balkens, mit Ausnahme des Spleniums. Außerdem versorgt die A. cerebri anteroir den Gyrus frontalis anterior, den mantelkantennahen Anteil der Gyri prae- und postcentralis sowie die oberen Parietalwindungen. In ihrem Versorgungsgebiet liegen das motorische und das somatosensorische Primärfeld für das kontralaterale Bein [Schiebler 1999]. Die häufigsten neurologischen Funktionsausfälle bei einem ACA-Infarkt sind somit motorische Defizite, üblicherweise kommt es hierbei zu distal betonten Monoparesen des kontralateralen Beins oder einer beinbetonten Hemiparese, die häufig mit Harninkontinenz infolge einer Schädigung des kortikalen Blasenzentrums einhergeht [Chamorro et al. 1997].

2.4.2 Arteria cerebri posterior (ACP) Infarkt

Ein ischämischer Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior (PCA) tritt in 5-10 Prozent aller Schlaganfälle auf /Kinkel et al 1984, Mohr et al 1992]. Die PCA nimmt Ihren Ursprung durch Bifurkation der distalen A. basilaris und verläuft bogenförmig um das Hirnstamm herum, um sich dann in seine kortikalen Aste aufzugliedern. Die PCA kann neuroradiologisch in Segmente (P1-P4) unterteilt werden: Das P1-Segment erstreckt sich vom Ursprung der PCA aus der A. basilaris bis zum Rammus comminicans posterior. Das P2-Segment bildet den unteren Abschnitt des Ramus communicans posterior und teilt sich in Ihrem Verlauf in die P3-P4-Segmente. Die PCA versorgen mit ihren entsprechenden Ästen den Okzipitallappen, Teile des Temporallappens einschließlich des Hippocampus, den größten Teil des Thalamus sowie Teile des Mittelhirns. Den häufigsten klinische Befund bei einem Infarkt im Posterior-Stromgebiet stellen kontralaterale homonyme Hemianopsien dar. Bei Verschlüssen im proximalen Anteil der PCA kann es zu Infarzierung des Mittelhirns sowie Schädigung des Thalamus kommen [Milandre et al. 1994]. Klinisch äußern sich Infarkte in diesen Regionen durch eine Vielfalt von Symptomen wie kontralaterale Sensibilitätsstörung, leichte schlaffe Lähmungen, Gedächtnisstörungen und Verwirrtheit. Durchblutungsstörungen im vertebrobasilären Stromgebiet äußern sich ebenfalls durch sehr vielfältige Symptome wie Drehschwindel, Kopfschmerz, Augenmuskellähmungen, Hörstörungen, Nystagmus, Sturzattacken [Drop attacks], leichte schlaffe Lähmungen und Sensibilitätsstörungen auf bei den Seiten /Delank 1999].

2.5 Bildgebende Diagnostik bei Schlaganfallpatienten

In der Akuttherapie des Hirninfarkts ist die Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen in erheblichem Maße von den neuroradiologischen Befunden abhängig. Mit Hilfe der bildgebenden Verfahren können dabei in der Frühphase des Infarkts der Verschluss hirnversorgender Gefäße, die Perfusionsstörung und die Ausbildung eines Ödems im Infarktareal nachgewiesen werden. Die pathophysiologischen Veränderungen treten jedoch nicht zeitgleich auf. Während Gefäßverschluss und Perfusionsausfall sofort nachgewiesen werden können, bildet sich das Infarktödem mit einer zeitlichen Verzögerung aus. Dabei steigt das Wassergehalt im betroffenen Gewebe linear an und beträgt etwa 3% in 4 Stunden. Eine Zunahme des Gewebswasser um 1% führt im Computertomographie (CT) zu einer Dichteminderung von etwa 2-3 Hounsfieldeinheiten (HE). Das menschliche Auge kann die Läsion jedoch erst erkennen wenn eine Verminderung der Röntgenabsorbtionsdichte von etwa 4 HE vorliegt. Daraus resultiert eine zeitliche Verzögerung von etwa 2 Stunden, bevor die Gewebswasserzunahme im Infarktareal mit Hilfe der CT erkennbar ist [von Kummar et al. 2001]. Somit sind die ersten Frühzeichen im CT etwa 2-6 Stunden nach Infarktereignis darstellbar [Grotta et al. 1999, Marks et al. 1999]. Aber trotz der zeitlichen Einschränkung ist die Computertomographie aufgrund ihrer weiten Verbreitung, der schnellen Verfügbarkeit, sowie der sicheren Differenzierung zwischen einer Einblutung und Ischämie nach wie vor die Standardmethode in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls. Des Weiteren können mit Hilfe des CT Aussagen über das Alter, Lokalisation und anatomische Ausdehnung der Hirnläsion gemacht werden. Die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie kann hierbei durch die Anwendung der CT-Angioraphie und CT-Perfusion deutlich erhöht werden. Mit der Entwicklung ultraschneller Kernspintomographischer Sequenzen (Echo-Planar-Imaging, EPI) sowie der Technik der diffusions- und perfusionsgewichteten MRT wurde die Schlaganfalldiagnostik revolutioniert. Mit der Kombination aus Diffusions- (DWI)- und Perfusionsbildung (PWI), MR-Angiographie und blutungssensitiven Sequenzen (z.B. T2*-gewichteten Sequenzen) gibt die Schlaganfall-MRT-Untersuchung in einem Unetrsuchungsgang zuverlässige Informationen über die wesentlichen pathophysiologischen Vorgänge im Gewebe und Gefäßsystem des Gehrins: der Nachweis und die Darstelllung der Ausdehnung der ischämischen Läsion (DWI), die Darstellung des kritisch minderperfundierten Gewebes (PWI), die Darstelllung der Gefäßsituation und der Nachweis eventuelle Gefäßverschlüsse (MR-Angiographie), sowie der sichere Ausschluss bzw. Nachweis intrakranieller Blutungen (T2*-gewichtete Bildgebung). Die Kombination aus DWI und PWI-Aufnahmen erlaubt dabei die Differenzierung zwischen strukturell irrversibel geschädigtem Infarktkern und kritisch minderperfundiertem Gewebe (ischämisches Penumbra) über das PWI-DWI-Mismatch.

Ein weiterer Schwerpunkt der Infarktdiagnostik beruht auf die Ursachenforschung. Dabei werden im Rahmen neurosonographischer Untersuchungen Stenosen und hämodynamische Veränderung beurteilt. Andere funktionelle Methoden zur Ergänzung der zerebralen Bildgebung bei Schlaganfallpatienten sind die PET (Positronen-Emission-Tomographie) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Mit diesen nuklearmedizinischen Verfahren ist es möglich wichtige physiologische Daten über den Hirnstoffwechsel und die zerebrale Durchblutung zu gewinnen. Somit lassen sich analog zu den diffusionsund perfusionsgewichteten MRT Untersuchungen auch unter diesen Verfahren eine Differenzierung zwischen funktionsgestörten Gewebsarealen und morphologisch infarzierten Hirnregionen zu erzielen. Insbesondere PET-Untersuchungen wurden hierbei in wissenschaftlichen Arbeiten als Referenz für die MRT-basierte Defintion der Gewebszustände beim Schlaganall herangezogen.

2.6 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Da in der vorliegen Arbeit primär die MRT-Aufnahmen von Schlaganfallpatienten mit einem Mediahauptstammverschluss beurteilt wurden, wird im folgenden näher auf die physikalischen Grundlagen der MRT-Untersuchung, die Funktionsweise ultraschneller MRT-Sequenzen (Echo-Planar-Imaging) sowie das Prinzip der diffusions- und perfusionsgewichteten Aufnahmen eingegangen.

2.6.1 Echo-Planar-Imaging (EPI-Sequenzen)

Durch die ständige Verbesserung der Tomographenhardware erhalten ultraschnelle MR-Sequenzen immer mehr Einzug in die klinische Diagnostik. Vorallem bei funktioneller MRT Untersuchung, wo die Beobachtung der Hirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung abgebildet werden, spielen diese Untersuchungstechniken eine besondere Rolle. Im Gegensatz zu den Spin- und Gradienten-Echo-Aufnahmen müssen bei der echoplanaren Bildgebung keine Serien von elektromagnetischen Anregungsimpulsen geschaltet werden um MR-Signale zu erhalten. Bei der EPI werden zur Datenakquisition lediglich ein Anregungsimpuls, mit einem Winkel von 90°, benötigt um die gesamte Bildinformation auszulesen. Somit dauert der ganze Prozess ca. 150 ms. Um diese schnelle Aufnahmezeit zu realisieren wird der Frequenzgradient extrem schnell von positiven zu negativen Amplituden hin und her geschaltet. Analog dazu kann die Phasenkodierung ebenfalls schnell gepulst werden, oder er wird während der Aufnahme mit einer geringen Amplitude geschaltet um eine kontinuierlichen Phasenverschiebung zu erzielen. Dabei müssen die gesamten Informationen, im Zuge der Phasenkodierung ermittelt wurden, vor dem Abbau der transversalen Magnetisierung ausgelesen werden. Ein weiterer Vorteil dieser Untersuchungstechnik ist die Tatsache, dass man diese auch mit Spin- und Gradienten-Echo-Verfahren kombinieren kann. Das ermöglicht dem Anwender eine größere Flexibilität. Darüber hinaus begünstigt die kurze Aufnahmezeit und die damit einhergehenden kurzen Liegzeiten eine Reduzierung der Bewegungsartefakte. Die Aufnahmezeit stellt aber auch zugleich einen Kritikpunkt dieser Aufnahmetechnik dar. Denn durch die kurze Messzeit kann die Bildinformation nur mit einer Auflösung von 64x64 und maximal 128x128 ausgelesen werden. Die Limitierung ergibt sich aus der Tatsache, das nach der Anregung das MR-Signals durch den T2* Abfall zu schnell abklingt und keine Zeit mehr bleibt für weitere Phasen- und Frequenzkodierungen. Zusätzlich weisen die durch die geringe Frequenzbreite ausgelesenen Signale eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Susezptibilitätsartefakten auf. Hierbei kommt zu Abbildungsartefakten durch geometrische Verzerrungen. Eine Verbesserung der Bildqualität und der räumlichen Auflösung kann hier unter Umständen durch den Einsatz besserer Hardware,

die Aufteilung der Single-Shot-Technik, die Segmentierung der Rohdatenmatrix und die Applikation mehrer Anregungsimpulse erreicht werden.

2.6.2 Diffusionsgewichtete Kernspintomographie

Die Erfassung von Diffusionsprozessen innerhalb eines biologischen Systems stellt neben den konventionellen MR-Techniken eine zusätzliche Methode zur Generierung eines MR-Signals dar. Die ersten Erfahrungen hierzu wurden schon bereits in den fünfziger Jahren des vorherigen Jahrhunderts beschrieben *[Hahn et al.1950]*. Die Robustheit und die Aussagekraft dieser Aufnahmen wurden jedoch durch Bewegungsartefakte limitiert. Erst mit der Entwicklung ultraschneller MR-Sequenzen und der Echoplanartechnik konnten die Bewegungsartefakte reduziert werden. In verschiedenen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass beim ischämischen Infarkt das betroffene Hirnparenchym in einer sehr frühen Phasen Diffusionsstörungen aufweist *[Maseley et al. 1990]*, welche mit der Verlagerung von Gewebswasser aus dem extrazellulär Raum in das intrazellulär Raum und der Ausbildung eines zytotoxischen Ödems einhergeht. Die diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen besitzen eine sehr hohe Sensitivität genau diese frühen Veränderungen bei einem akuten Schlaganfall zu detektieren. Die Möglichkeit, mithilfe der Diffusions-MRT Hirninfarkte auch beim Menschen in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, wurde 1992 zuerst von Warach et. al. dargestellt. Seitdem konnte sich die DWI zur Standarddiagnostik beim ischämischen Schlaganfall etablieren.

2.6.2.1 Physikalische und technische Grundlagen

Der Vorgang der Diffusion beschreibt die mikroskopische Teilchenbewegung von gasförmigen oder gelösten Stoffen innerhalb eines Systems mit bestehendem Konzentrationsunterschieds infolge der Brown'schen Molekularbewegung. Mit Hilfe der ermittelten Eigendiffusionskonstante kann man dann die Diffusionseigenschaften von Wasser innerhalb des untersuchten Gewebes charakterisieren. Dies trifft aber nur in einem unbegrenzten Medium zu, welches eine freie Molekularbewegung in alle Richtungen erlaubt. Diese Art der Diffusion wird auch als Isotropie bezeichnet. In biologischen Systemen trifft dieses Modell nur bedingt zu, da hier physikalische Grenzen in Form von Zellorganellen, Membranen, Faserrichtungen usw. die gerichtete Diffusion einschränken. Dieses richtungsabhängige Verhalten der Wasserdiffusion wird als anisotrope Diffusion bezeichnet. Um ein solche anisotrope Diffusion untersuchen zu können muss die Diffusion mathematisch als Tensor betrachtet werden. Bei der diffusionsgewichteten Bildgebung wird zur Ortsauflösung des MR-Signals die Wasserstoffdiffusion ausgenutzt. Zur Erzeugung des MR-Signals kombiniert man dabei den Einsatz von zwei gleichstarken entgegen gerichteten Gradientespulen und einer Spin-Echo-Sequenz. Erstmalig wurde diese Methode von Stejskal und Tanner (1965) in dem [Pulsed Gradient Spin Echo-Experiment] beschrieben. In dieser PGSE-Technik werden die zwei identischen Magentfeldgradienten in einer Raumrichtung nach entsprechender Applikation von 90° und 180° HF-Pulsen angelegt. Durch den 90° HF-Impuls werden die Protonen zunächst in der transversalen Ebene magnetisiert. Der erste angelegte Gradient dephasiert diese Protonen dann in die gemeinsame Raumrichtung. Der 180° HF-Impuls in Kombination mit dem zweiten Gradienten rephasieret die Protonen wieder. Durch diesen Prozess erreicht man eine ortsabhängige Markierung der Wassermoleküle. Bei Vorliegen von Diffusionsbewegungen erzeugen diese Wassermoleküle eine Abschwächung der gemessenen Signalintensität. Die Signalintensität (SI) einer Pixel-Einheit lässt sich nach folgender Gleichung berechnen:

$$SI = SI_0 * \exp(-b * D)$$

Dabei entspricht SI_0 der lokalen Signalintensität der T2-gewichteten Bildes (b=0 s/mm2), D der Diffusionskonstanten und b dem Gradientenfaktor. Letzteres hängt von der Gradientenstärke, der Dauer des Gradientenpulses, der Zeitdauer zwischen den Gradientenspulmitten sowie dem gyromagnetischen Verhältnis bei einer bestimmten Magnetfeldstärke ab. *[Ahlhelm et al. 2002]*. Die Signalintensität bei diffusionsgewichteten Untersuchungen wird neben der Diffusionskonstante auch von der Stärke der Bewegungssensitivierung innerhalb der Sequenz, dem sog. b-Faktor beeinflusst. Der b-Faktor ist somit eine sequenzspezifische Größe und gibt die Stärke der Diffusionswichtung an. Einfluss auf den b-Faktor haben demnach die Stäke der angelegten Diffusionsgradienten und das Zeitintervall zwischen den Gradientenpulsen (Diffusionszeit) *[Warach et al. 1992]*. Die Einheit von b ist s/mm2. Ein typischer b-Wert der für eine optimale Signalabschwächung durch die Diffusion sorgt, liegt in der Größenordnung von 500-1500 s/mm2. Entsprechend dazu wurden auch in der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit b= 1000 s/mm2 DWI-Aufnahmen gearbeitet.

Wie oben angedeutet besteht in biologischen Systemen das Problem der anisotropen Diffusion. Die natürlichen Barrieren in Form von Zellmembranen, Faserrichtungen und Myeleinscheiden verhindern eine freie tranlatorische Teilchenbewegung. Um die Diffusionsverhältnisse in vivo auch in einem solchen Fall quantifizieren zu können, berechnet man daher den scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) [Cercignani et al. 2001]. Dafür benötigt man mindestens 2 verschieden stark gewichtete also auf einem Gradientefaktor beruhende DWI-Aufnahmen [Warach et al. 1992]. Trägt man die gemessene Signalintensität einer Pixel-Einheit (y-Achse) gegen die dazugehörigen b-Werte (x-Achse) graphisch auf, so lässt sich aus dem Kurveverlauf der lokale ADC-Wert ermitteln [Ahlhelm et al. 2002]. Der ADC-Wert kann aber auch mit folgender mathematischer Gleichung berechnet werden:

$$ADC = -(\frac{1}{b}) * \log(\frac{SI}{SI_0})$$

Dabei entspricht SI der Signalintensität einer Pixel-Einheit beim Gradientefaktor b und der SI_0 der lokalen Singnalintensität eine T2-gewichteten Bildes (b=0s/mm2) [Cercignani et al. 2001]. Neben der quantitativen Darstellung der ADC-Werte, liegt der große Vorteil der ADC-Maps in der Eliminierung der in der DWI miterfassten T2-Effekte, welche auch als T2 shine-through bezeichnet werden [Fisher et al. 1951].

Mittels perfusionsgewichteter MRT (perfusion weighted imaging, PWI) lässt sich die Perfusion des Hirngewebes darstellen und Störungen der Hirnperfusion [Thomalla et al 2009, Muir et al 2006]. Während der Perfusionsbildgebung werden dynamische Daten erfasst. Diese Bilddaten enthalten Informationen zu Signaländerungen, die durch die Anflutungsund Auswaschungsvorgänge eines während der Untersuchung intravenös applizierten paramagnetischen Kontrastmittels hervorgerufen wird. Zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Kontrastmittelanreicherung werden zu verschiedenen Zeitpunkten Schnittbilder akquiriert. Die Kontrastmittelanreicherung in diesen Aufnahmen sorgt für eine Reduktion der Intensitätswerte in den perfundierten Hirnregionen [siehe Abbildung 2]. Aufgrund der schnellen Bolusdurchgangszeit innerhalb des Hirnparenchams kommen zur Erfassung der Signalabschwächung ultraschnelle Untersuchungstechniken wie die Echo Planar Imaging (EPI) Technik zum Einsatz. Zur weiteren Bestimmung absoluter quantitativer Perfusionsparameter aus der Zeit-Intensitätskurve werden pharmakokinetische Modelle verwendet. Diese Modelle basieren darauf, Parameter zu extrahieren, die mit physikalischen Größen korrelieren (z.B. lokale Gefäßpermeabilität, Diffusionskoeffizient). Die Kontrastmittel die hierbei zu Einsatz kommen, dürfen lediglich zwischen Interstitium und Intravaslaraum diffundieren. Und nicht durch die Zellen aufgenommen werden. Des weiteren wird angenommen, dass die Signaländerung in erster Linie aus der Anderung der KM-Konzentration resultiert. Die Grundlage dieser modelbasierten Analyse beruht somit auf einen Diffusionsprozess zwischen zwei verschiedenen Kompartimenten. Eine weitere Vorraussetzung ist die Kenntnis der arteriellen Inputfunktion (AIF) und die Annahme, dass es zu keiner Verzögerung zwischen AIF und Gewebsbolus kommt [Calmante et al. 2000]. Damit die berechneten Perfusionsparameter aussagekräftig und robust sind muss der Anwender diese Variabeln in seiner Berechnung mit einkalkulieren und somit ist die quantitative Parametasierung eine sehr zeitaufwendige und wenig intuitive Methode. Diese Probleme können durch die Berechnung semiquantitativer Parameter umgangen werden. Für die semiquantitaive Parametasierung werden die Kurven lediglich in relative Zeit-Intensitätskurven umgewandelt. Die Berechnung eines relativen Kurvenwerts $I_{rel}^k \Delta t$ einer kurve k zum Zeitpunkt Δt kann dann über folgende mathematischen Berechnungvorschrift erfolgen:

$$I_{rel}^{k} \Delta t = \left(\frac{I^{k} \Delta t - I_{Baseline}^{k}}{I_{Baseline}^{k}}\right) * 100$$

Hierbei stellt $I_{rel}^k \Delta t$ die Intensitätswerte der Kurve k zum Zeitpunkt Δt dar. Aus der Mittelung der Intensitätswerte vor der KM-Anreicherung errechnet sich die Baseline $I_{Baseline}^k$ der Kurve k. Aus der erhaltenen Zeit-Intensitätskurve lassen sich dann verschiedene semiquatitative Parameter berechnen. *Abbildung 3* gibt eine schematische Darstellung des Allgemeinen Kontrastverlaufes und den berechneten semiquantitativen Parameter im Rahmen einer kontrastgestützten Perfusionsbildgebung wieder.

- Maximale Kontrastmittelanreicherung (Peak Enhancement, PE): Berechnet sich aus der Differenz der Signalintensität zwischen Baseline und dem Maximum der Kurve zwischen Messbeginn und Messende und entspricht dem Sättigungsnieveau.
- Anreicherungsgeschwindigkeit (Up-Slope): Entspricht dem Abschnitt zwischen beginn und höchstem Punkt der Einwaschungsphase
- Zeitpunkt des Maximus (Time to Peak, TTP): Zeit von Beginn der Intensitätsänderung bis zum erreichen der maximalen Signaländerung.
- Mittlere Anflutungszeit des Kontrastmittels (Mean Transit Time, MTT): Entspricht der Fläche unter der Kurve bis zum Messpunkt der maximalen Intensitätsänderung.
- *Integral:* Enspricht der Fläche unterhalb der Kurve für einen definierten Zeitbereich.
- **Baseline:** Die mittlere Signalintensität zwischen Beginn der Messung und Anfluten des Kontrasmittels. Errechnet sich aus der Differenz des ersten Messpunktes und dem beginn der Steigung durch Anfluten des Kontrastmittels
- Auswaschungsgeschwindigkeit (Down-Slope): Berechnet sich zwischen Beginn und Ende der Auswaschungskurve und entspricht der Steigung bzw. Abfall derselben.

2.7 Therapeutische Maßnahmen beim Schlaganfall

Der Schlaganfall stellt eine medizinische Notfallsituation dar. Deshalb nimmt das Zeitmanagement und die frühe Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen eine hervorgehobene Sonderstellung in der Akuttherapie des Schlaganfall ein *(Time is brain)*. Eine optimale Versorgung beginnt somit nicht erst bei der Klinikaufnahme bzw. auf den Strok-Units sondern vielmehr schon während der präklinischen Versorgung. In dieser Phase der Therapie, steht die Stabilisierung der Vitalfunktion, die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung und ein guter zerebraler Perfusionsdruck im Vordergrund. Die Basismaßnahmen hierfür sind die Sicherung der Atem- und Kreislauffunktion, Fiebersenkung, Blutdruckregulation sowie die Optimierung des Glucosespiegels. In MRT-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das sekundäre Infarktwachstum bei Patienten mit erhöhten Blutlucosespiegels besonders auseprägt ist. Diese Patienten zeigten eine schlechte klinische Erholung und besonders große Infarktvolumina *[Parson et al. 2002, Els et al. 2002]*. Die wichtigste Therapieoption bei der akuten Hirninfarktbehandlung nimmt jedoch nach heutigem Wissenstand die Thrombolysetherapie ein.

Im Vordergrund aller therapeutischen Bemühungen steht die Rettung minderperfundierter von Ischämie bedrohter Hirnareale (ischänische Penumbra) dar. Typerscherweise kommt es in den ersten Stunden nach Symptombeginn zur einer Ausweitung des Infarkkerngebietes in den Bereich der Penumbra /Hossmann et al. 1994, Fischer et al. 1996, Obrenovtich et al. 1995, Heiss et al. 1994]. Die Thrombolysebehandlung beruht auf der Vorstellung, genau diesen Prozess durch eine rasche Rekanalisation der verschlossenen Gefäße zu verhindern. Die Lyse Behandlung kann entweder systemische mit rekombinantem Gewebsplaminogenaktivator (rt-PA : recombinant tissue plasminogen activator) oder lokal durch Einsatz von Urokinase durchgeführt werden /Poeck 2006]. Bislang ist die systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA nur in einem Zeitfenster von 3 Stunden Zugelassen. Dies konnte durch die Studienergebnisse des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) von 1995 und der Alteplase Thrombolyis for Acute Noninterventional Therapie in Ischemic Stroke (ATLANTIS) gezeigt werden. Einen therapeutischen Nutzen der Thrombolyse-Therapie jenseits des 3-Stunden-Zeitfensters konnte durch mehrere große randosomierte doppelblinde Studien wie ECASS I und ECASS II aber nicht nachgewiesen werden. Patienten die noch bis zu 6-Stunden nach Symptombeginn eine Thrombolyse erhielten, hatten einen signifikant höheres Risiko für eine schwere Einblutung sowie eine starke Neigung zur Ödembildung [Hacke et. al 2008]. Für den Erfolg der Lysetharpie ist vor allem neben der vollständigen Rekanalisation die kollateralen Zuflüssen, das Volumen des ischämischen Penumbra, das Perfusionsdefizit, die Größe des diffusionsgestörten Hirngewebe von entscheidender Bedeutung. Somit konnten durch den Einsatz diffusions- und perfusionsgewichtete MR-Untersuchungen zusammen mit der MR-Angiographie Patienten identifiziert werden, die auch noch über das Zeitfenster hinaus von einer Lyse Behandlung profitierten [Kidwell et al. 2003]. Die Indikation einer systemische Lysebehandlung erfordert folgende morphologische, und neuroradiologische Kriterien: vorliegen eines arteriellen Gefäßverschluss als Ursache des Schlaganfalls, die ischämisch veränderten Hirnregionen dürfen nicht mehr als ein Drittel des Mediastromgebiets einnehmen und es muss ein potentiell rettbares Gewebe durch die Ermittlung eines Perfusions-Diffusions-Mismatch nachgewiesen werden. Kontraindiziert ist die Thrombolyse bei Nachweis einer intrazerbrealen Blutung in der CCT-Aufnahme, bei vorliegen einer schweren neurologischen Beeinträchtigung mit Bewusstseinstrübung. Eine relative Kontraindikation liegt vor, wenn ischämischen Veränderungen in der CCT-Aufnahme (Dichteminderung) sich über ein Drittel des Mediastromgebietes ausdehnen. Eine Lyse in solchen Fällen würde sekundär zu einer schweren Einblutung führen. Die lokale intraarterielle Thrombolyse von Verschlüssen hirnversorgenden Gefäße mit Urokinase oder niedrig konzentriertem rt-PA wird nach heutiger Studienlage ebenfalls bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt. Voraussetzung für die Durchführbarkeit dieser Technik ist, dass man zunächst den Thrombus mit der zerebralen Angiographie lokalisiert. Die Notwendigkeit einer zerebralen Angiographie führt zu einer beträchtlichen Verzögerung und ist somit zugleich ein erheblicher Nachteil dieser Therapieform [Zeumer et al. 1993]. Das Thrombolytikum wird mittels Mikrokatheters intraarteriell direkt an dem Ort des Thrombus appliziert. Dabei reichen bereits geringe Substanzmengen aus, um hohen Konzentrationen des Thrombolytikum am Ort des Geschens zu erzeugen. In den vergangenen Jahren ist die lokale Thrombolyse zunehmend durch mechanische Rekanalisationsverfahren ergänzt oder ersetzt worden. Die Notwendigkeit spezialisierter Zentren und die Präsenz erfahrener Neuroradiologen zur Durchführung der selektiven Kathetisierung schränken die Möglichkeit der flächendeckenden Versorgung durch endovaskuläre Rekanalisationsverfahren jedoch ein.

2.8 Zielsetzung der Arbeit

Die Ausbildung des endgültigen Infarktes wird in entscheidendem Maße von der Lokalisation des Gefäßverschlusses und der Kompensierung der zerebralen Minderperfusion durch kollaterale Gefäßversorgung beeinflusst. Vor diesem Hintergrund kann das Wissen um die Wahrscheinlichkeit mit der bestimmte Hirnregionen in der initialen Phase und im Verlauf von einer Infarktläsion betroffen sind zu einer Optimierung der Therapieentscheidung und der Prognoseabschätzung herangezogen werden. Wir haben in der vorliegenden Arbeit in einem voxelbasierten Ansatz die anatomische Läsionsverteilung von Schlaganfallpatienten mit einem Mediahauptstammverschluss beschrieben. In Ergänzung zu einigen Vorarbeiten [Markus et al. 2003, Koga et al. 2006, Falcao et al. 2004, Caviness et al. 2002] haben wir zur vollständigen Charakterisierung der anatomischen Läsionsverteilung weitere Parameter wie gerettetes Risikogewebe ("tissue at risk of infarction") und Infarktwachstum ("infarct growth") untersucht.

Fragestellung:

1. Bestehen regionale Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von initialer Diffusionsund Perfusionsstörung und endgültigen Infarktläsion bei Mediahauptstammverschluss ?

2. Gibt es regionale Unterschiede in der Verteilung von "tissue at risk of infarction" und in der Wahrscheinlichkeit des Unterganges bzw. der Rettung von Risikogewebe ?

3. In wieweit haben Verschlussseite (rechts vs. links), Lysezeitfenster (Lyse ≤3h vs. Lyse 3-6h nach Symptombeginn) und Rekanalisation Einfluss auf die anatomische Verteilung von gerettetem Risikogewebe und Infarktwachstum?

3. Probanden, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung von MRT- und klinischen Daten bei Schlaganfallpatienten, wurden nach Zustimmung der örtlichen Ethikkommission und der jeweiligen Patienten die Daten von 80 Schlaganfallpatienten einbezogen, die zwischen Dezember 2001 und Mai 2005 aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf behandelt wurden. Alle Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schlaganfallereignis nach einem standardisierten Protokoll untersucht. Dieses Protokoll umfasste die Durchführung folgender apparativer Untersuchungen:

- Durchführung eines Schlaganfall MRT mit FLAIR-Sequenzen, T2*-, diffusionsund perfusionsgewichteten MR-Aufnahmen sowie die Bestimmung des Gefäßverschlusses mit Hilfe der TOF-MR-Angiographie.
- Die Erhebung des klinisch neurologischen Status durch erfahrene Neurologen mittels eines standardisierten klinischen Scores (NIHSS).
- Wiederholung des Schlaganfall-MRT zur Messung der endgültigen Infarktausdehnung nach 5-10 Tagen

Einschlusskriterien für die Aufnahme in dieser Studie waren 1.) die Durchführung zerebraler MRT-Sequenzen inklusive diffusions- und perfusionsgewichteten MR-Aufnahmen innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn, 2.) eine Nachuntersuchung mit Wiederholung der zerebralen Bildgebung nach 5-10 Tagen zur Verlaufkontrolle sowie zur Bestimmung der Infarktausdehnung, 3.) der Nachweis eines Verschlusses der A. cerebri Media im proximalen Abschnitt der Ateria cerebri media, 4.) die Durchführung einer Thrombolyse. Von den 80 untersuchten Schlaganfallpatienten erfüllten 31 Patienten die genannten Kriterien und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Gründe für einen Ausschluss waren: Bewegungsartefakte während der einzelnen MR-Aufnahmen [überwiegend in den perfusionsgewichteten Aufnahmen (n=15) aber auch in den diffusionsgewichteten Bilder (n=11) vom ersten Untersuchungstag und fehlende Untersuchungsschichten diffusionsgewichteter MR-Aufnahmen von der Nachuntersuchung (n=10). Ein Patient entwickelte während der Behandlung ein raumforderndes Hirnödem und musste zur Druckentla-

stung des Hirns hemikraniektomiert werden, zwei weitere Patienten nahmen bei einer radomisierten Studie teil, bei drei weiteren Patienten entwickelt sich eine intrakranielle Blutung. Bei einem Patienten wurde bei geringer neurologischer Symptomatik keine Thrombolyse durchgeführt.

3.2.1 In die Auswertung einbezogene Daten

Für die vorliegende Auswertung wurden Alter, Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs, die Erhebung des neurologischen Status mittels NIHSS, das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI und das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA dokumentiert. Die Lokalisation des Gefäßverschlusses und die Bestimmung des Verschlusstypes wurden mit Hilfe der MR-Angiographie ermittelt. Das Ausmaß der Rekanalisation wurde nach 24h mittels MR-Angiographie eingeschätzt. Die Beurteilung der Infarktausdehnung erfolgte im Verlauf nach 5-10 Tagen durch Wiederholung eines Schlaganfall-MRT.

Der klinische Schweregrad wurde über die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) mittels. Der NIHSS ist ein mehrdimensionaler Score zur standardisierten Dokumentation neurologischer Funktionsausfälle bei Schlaganfallpatienten. Die Bewertung des neurologischen Defizits erfolgte durch die Vergabe von Punktwerten, wobei hohe Punktwerte mit einer stärkeren neurologischen Beeinträchtigung assoziiert sind (Spannweite 0-42). Die Tabelle 2 gibt die klinischen Daten des gesamte Patientenkollektiv wieder.

Alter	Geschlecht	Infarktseite	Verschlusstyp	NIHSS	Zeit bis zur Lyse	Rekanalisation	Verlaufs- MRT
79	w	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	13	5,1 h	Vollständig	5 Tag
74	м	Links	Prox. Mediahauptstamm	19	2,5 h	Vollständig	5 Tag
67	w	Links	Prox. Mediahauptstamm	13	1,5 h	Vollständig	7 Tag
87	w	Links	Prox. Mediahauptstamm	16	1 h	Vollständig	6 Tag
64	w	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	17	5 h	Vollständig	5 Tag
55	w	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	5	4,1	Vollständig	5 Tag
74	w	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	19	3,1 h	Vollständig	7 Tag
72	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	8	2,1 h	Keine	7 Tag
76	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	22	2 h	Keine	7 Tag
47	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	8	3,5 h	Keine	6 Tag
74	W	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	23	4 h	Keine	6 Tag
78	w	Links	Prox. Mediahauptstamm	19	5 h	Keine	6 Tag
67	W	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	9	4 h	Vollständig	5 Tag
73	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	14	4 h	Keine	5 Tag
75	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	18	2,7 h	Vollständig	5 Tag
78	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	19	3 h	Vollständig	5 Tag
80	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	11	5 h	Vollständig	7 Tag
48	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	16	3,5 h	Keine	5 Tag
85	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	15	3 h	Vollständig	6 Tag
86	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	17	2 h	Vollständig	5 Tag
78	М	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	20	4,1 h	Keine	7 Tag
75	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	10	2,8 h	Keine	5 Tag
70	м	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	5	3,5 h	Vollständig	6 Tag
67	W	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	18	2,3 h	Vollständig	6 Tag
71	w	Links	Prox. Mediahauptstamm	20	4,5 h	Vollständig	6 Tag
79	W	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	22	1,5 h	Keine	7 Tag
67	w	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	19	2,5 h	Vollständig	5 Tag
87	W	Links	Prox. Mediahauptstamm	21	2,5 h	Keine	5 Tag
74	М	Links	Prox. Mediahauptstamm	9	2,5 h	Keine	5 Tag
60	W	Rechts	Prox. Mediahauptstamm	14	3,2 h	Vollständig	5 Tag
84	W	Links	Prox. Mediahauptstamm	9	2 h	Keine	7 Tag

Tabelle 2: Klinische Daten für das gesamt Patientenkollektiv

3.2.1 Technische Grundlagen zu den kernspintomographischen Untersuchungen

Die magnetresonanztomographischen Aufnahmen beinhalteten eine diffusions-, perfusions-, T2*-gewichtete Untersuchung sowie eine FLAIR-Sequenz und eine time-of-flight MR-Angiographie. Sämtliche Untersuchungen wurden am Magnetresonanztomografen Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen) mit der Feldstärke 1,5 Tesla (T) im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführt.

Bei der diffusionsgewichteten Spin-Echo (SE) Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz wurden drei unterschiedliche Diffusionswichtungen (b=0, b=500 und b=1000 s/mm2) pro Schicht isotrop gemessen, d.h. die Bilder wurden bereits als gemitteltes Bild aus den Rohbildern in den jeweils drei Raumrichtungen und somit richtungsunabhängig rekonstruiert. Die TE betrug dabei 105,3 ms und die TR 4800 ms. Das FOV (Field of View) entsprach einer Fläche von 240 x 240 mm2. Die interpolierte Matrix entsprach 256 x 256 Voxel pro Schicht. Bei einer Schichtdicke von 6 mm mit einem Sicherheitsabstand von 10% bzw. einer Schichtdicke von 7mm ohne Sicherheitsabstand ergibt sich eine Voxelgröße von 0,9375 x 0,9375 x 6,6 bzw. 7 mm3 für die T2*- und diffusionsgewichteten Bilder.

Die perfusionsgewichteten Bilder wurden aus der Abschwächung der Signalintensität während der Boluspassage eines paramagnetischen Kontrastmittels (15 ml Gadolinium-DPTA, 0,5 mmol/l, Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) durch das Hirnparenchym gemessen. Die Perfusionsbilder wurden mittels Gradienten Echo (GE) EPI-Sequenz erstellt. Die TE betrug dabei 45,2 ms und die TR 1500 ms. Jede Schicht entsprach einer Fläche von 240 X 240 mm2 (FOV = Field of View). Bei einer Voxelmatrix von 128 x128 mm2, einer Schichtdicke von 6mm mit einem Sicherheitsanstand von 10% und einer Schichtdicke von 7mm ohne Sicherheitsabstand ergab sich eine Voxelgröße von 1,875 x 1,875 x 6,6 bzw. 7mm3. Die TOF (time-of-flight) MR-Angiographie wurde mit einer 3D FISP-Sequenz (Fast Imaging with Steady State Precession) mindestens an Tag0 erstellt. Die Aufnahmen wurden mit einer TE von 6ms und einer TR von 29ms durchgeführt. Das FOV entsprach 150 x 200 mm2 bei einer Voxelmatrix von 144 x 256. Die Voxelgröße betrug 1,042 x 0,781 x 6,6 bzw. 7 mm3 (*Details siehe Tabelle 3*).

Modalität	Sequenzen	TE/TR (ms)	Schichdicke (mm)	FOV (mm²)	Matrix (Voxel)	Voxel (mm²)
DWI	EPI	105,3/ 4800	6,6 / 7	240 x 240	256 x 256	0,9375 x 0,9375 x 6,6 bzw. 7
T2*	3-TSE	15/75/135 3000	6,6 / 7	240 x 240	256 x 256	0,9375 x 0,9375 x 6,6 bzw. 7
PWI	GE-EPI	45,3/ 1.500,00	6,6 / 7	240 x 240	128 x 128	1,875 x 1,875 x 6,6 bzw. 7
MRA (TOF)	ED-FISP	6 29	6,6 / 7	150 x 200	144 x 256	1,042 x 0.781 x 6,6 bzw. 7

Tabelle 3: Technische Daten zu den verschiedenen MRT Untersuchungen

3.3 Software

In der vorliegenden Arbeit kamen eine Reihe von Programmen und Software-Paketen wiederholt zur Anwendung, die im Folgenden vorgestellt werden sollen. Die einzelnen Bearbeitungsschritte mit diesen Programmen wurden an einer LINUX-Workstation durchgeführt.

3.3.1 MATLAB

Das Software-Paket MATLAB (The Mathworks Inc.) wurde entwickelt zur Lösung mathematischer Probleme und deren graphischer Darstellung. Die in dieser Arbeit unter anderem verwendete SPM-Software (Statistical Parametric Mapping) ist ein Paket von MAT-LAB-Programme.

3.3.2 SPM

Statistical parametric mapping (SPM) ist eine umfangreiche, auf MATLAB basierendes Softwarepaket zur bildgestützen Analyse struktureller und funktioneller Hirnbildgebung. In dem Programm steht dem Nutzer eine Vielzahl von Funktion zur Bearbeitung verschiedener Bildmodalitäten zu Verfügung. In dieser Arbeit wurde SPM99 dazugenutzt um die vorhandenen Bildansätze ins ANALYZE-Format zu konvertieren und mit Hilfe der "Realign" Funktion die Bewegungskorrektur durchzuführen. Des Weiteren kam SPM bei der Herstellung der Summenbilder zur Anwendung.

3.3.3 MRVision

MRVsion gestattet die Visualisierung und Bearbeitung medizinischer Bildgebung. Es unterstutzt als eigenständiges Programm eine Vielzahl von verschiedenen Formaten darunter auch das ANALYZE-Format. Im Rahmen dieser Arbeit wurde MRVision verwendet um die Regions of Interest für Areale mit einer Diffusions- und Perfusionstörung zu definieren und segmentieren.

3.3.4 FSL

Die Functional Software Library (FSL) wurde der FMRIB entwickelt (Oxford, UK) und umfasst diverse Software-Tools und anatomischen Bildbearbeitungsprogramm. Bei dieser Arbeit kam vor allem das Programm FLIRT zur Anwendung. Dieses Softwarepaket ermöglicht die lineare inter- und intramodale Registrierung und Normalisierung von Bilddatensätzen. In der vorliegenden Arbeit wurde FLIRT für die Koregistrierung und stereotaktische Normalisierung der verschiedenen MR-Untersuchungen verwendet.

3.4 Bildauswertung

3.4.1 Konvertierung der MR-Aufnahmen

Sämtliche MR-Sequenzen eines Schlaganfallpatienten wurden nach erfolgter Untersuchung auf das zentrale Bildarchiv (PACS) des neuroradiologischen Instituts abgespeichert. Zugriff auf diese Aufnahmen erhielt man über das Bildbearbeitungsprogramm Merge eFilm Working-station (Merge Healthcare). Die Bilder wurden auf diesem Wege vom zentralen Bildarchiv hochgeladen und auf eine externe Festplatte übertragen. Aus dem Schlaganfallprotokoll wurden nur für diese Arbeit benötigten Sequenzen überspielt, diese setzten sich aus folgenden Aufnahmen zusammen:

1. Initiale Diffusionsbildgebung

Diffusion weighted Imaging (DWI) Bilder mit den b-Werten 0, 500 und 1000

2. Initiale Perfusionsbildgebung

Berechnung von TTP (time to peak)-Parameterbilder mittels gamma variat Fit-Funktion

3. Diffusionsgewichtete Verlaufsuntersuchung

Diffusion weighted Imaging (DWI) Bilder mit den b-Werten 0, 500 und 1000

Die weiteren Arbeitsschritte zur Bestimmung regionale Läsionsausdehnung erfolgte an einer LINUX-Workingstation. Die Software des Magnetresonaztomographen speichert die Bilder im DICOM-Format ab. Für alle zur Austwertung benötigten Programme war eine Konvertierung des DICOM-Formats in das ANALYZE-Format erforderlich. Die Konvertierung erfolgte über SPM99 (Statistical parametric mapping).

3.4.2 Quantifizierung der TTP Perfusionsparameter

Die am häufigsten angewendeten Parameter zur Quantifizierung zerebraler Perfursionsverzögerung stellen die MTT und TTP dar. In klinischen Studien beim Schlaganfall zeigten sich diese Parameter als sehr sensitiv für Störungen lokaler Hirnperfusion /Parsons et al. 2001, Sorensen et al. 1999]. Die "time to peak" (TTP) gehört zu den deskriptiven Perfusionsparametern und gibt den zeitlichen Abstand zwischen der Kontrastmittelapplikation und dem höchsten Punkt auf der Zeit-Intensitäts-Kurve wieder. Die TTP kann unmittelbar aus dem zeitlichen Verlauf der Singnalintensitäts-kurve ermittelt werden. Die mittlere Transitzeit (mean transit rime, MTT) beschreibt als physiologischer Parameter die Zeit, die das Blut für die Gewebspassage benötigt. Die MTT kann man über die Analyse der Fläche unterhalb der Zeit-Intensitätskurve oder über Dekonvolutionsverfahren [Nambu et al. 1996] berechnen. Unter theoretischen Gesichtspunkten ist die MTT der TTP vorzuziehen, da nur sie die eigentliche Zielgröße, Gewebsperfusion, beschreibt. Aber aufgrund der kaum vorhandenen Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität in der klinischen Schlaganfalldiagnostik zwischen MTT und TTP /Yamada et al. 2002] und der einfachen Berechnung von TTP, haben wir in der vorliegenden Arbeit für die Quantifizierung des Perfusionsdefizites die TTP benutzt. Die Berechnung des TTP-Bildes erfolgte durch die Anpassung einer Gammafunktion an die Zeit-Intensitätskurve der einzelnen Voxeln (gamma variate fit). Der Gamma-Variate liegt die Dichtefunktion der Gamma Verteilung zugrunde. Die nachfolgende Gleichung stellt einen Beispiel der Gamma-Variate dar:

$$c(t) = c_0 + (kt - t_{\min})^{\alpha} e^{-(t - t \min)/\beta}$$

Dabei bildet c_0 die Konzentration zu Beginn der KM-Anreicherung t min und c(t) die gesuchte Konzentration zum Zeitpunkt t. Durchgeführt wurde die Berechnung mit der Software MRVision.

3.4.3 Definition der ROI (region of interest)

Zur Segmentierung der bildmorphologischen Läsionsareale kam in dieser Arbeit ein semiautomatisches Verfahren unter Verwendung von Schwellwerten zur Anwendung. Bei der Bestimmung des optimalen Schwellenwerts für die entsprechenden Region of interest wurde für die DWI Läsion zunächst Grenzwerte für den globalen Schwellenwert angegeben. Mit dieser Grenzwerteinstellung wurde zunächst die gesunde nicht infarzierte Hemisphäre umfahren. Aus sämtlichen Signalwerten berechnet das Programm anschließend einen Mittelwert. Als Grenze wurde bei den diffusionsgewichteten Untersuchungen (Tag 0, und Tag 5-7) zu dem Mittelwert der gesunden Hemisphäre die zweifache Standardabweichung addiert und als Untergrenze festgelegt. Die untere Schwellwertgrenze bei den initialen Perfusionsbildern setzte sich aus dem Mittelwert der gesunden Hemisphäre und der Verzögerungszeit von >4 Sek. aus den time to peak Bildern (ITP) zusammen. Mit diesen neuen Wertebereichen wurde dann das Läsionsareal umfahren, selektiert und mittels Cut-Funktion segmentiert [*siehe Abbildung 4*].

3.4.4 Berechnen der Läsionsmasken

Zum Abschluss des in *Abschnitt 3.43 (Definition der ROI's)* beschriebenen Arbeitsschrittes lagen am Ende der Berechnung die ROIs aller 31 Schlaganfallpatienten vor. Diese setzen sich aus den Läsionsmasken der initialen Diffusions-, Perfusionsstörung und dem endgültigem Infarkt zusammen. Um Aussagen über die Entwicklung der Infarktdynamik und insbesondere die Beschreibung der anatomischen Läsionsareale machen zu können, wurden in einem weiteren Schritt das PWI/DWI-Mismatch, Infarktwachstum und das gerettete Risikogewebe charakterisiert. Hierzu wurden nach folgendem Schema [siehe Abbildung 5] die entsprechenden Läsionsmasken aus den bereits vorhandenen ROI berechnet.

Des Weiteren wurden die Bilder vor der statistischen Analyse abschließend mit einem räumlichen Glättungsalgorithmus nachbearbeitet *(sog. Spatial smoothing)*. Dabei wird jedem Voxel ein Wert zugewiesen, der sich aus den räumlich benachbarten Voxeln errechnen lässt. Die Funktion, die bestimmt, wie stark der Einfluss von entfernteren Voxeln in die Berechnung mit eingeht, wird als kernel bezeichnet. In dieser Studie kam dabei ein Gauss-Kernel zum Einsatz. Um das Ausmaß der Glättung zu quantifizieren, wird im Allgemeinen

der doppelte Abstand in Millimetern angegeben, in dem die Gauss-Funktion auf die Hälfte ihres Maximums abgeklungen ist (full width half maximum, FWHM). Alle binären Läsionsmasken aus dieser Studie wurden mit einem Gauss-Kernel mit einem FWHM von 4 Millimetern geglättet. Durch diese Glättung wurde der Signal-Rausch-Abstand der Daten (signal to noise ratio) angehoben, sodass eine verbesserte Anpassung der Daten an das EPI-Template erreicht werden konnte.

3.4.5 Koregistrierung

Das Schlaganfallprotokoll welches alle unsere Patienten erhalten haben, besteht aus unterschiedlichen Bildmodalitäten (diffusionsgewichtete-, perfusionsgewichtete Sequenzen, FLAIR-Sequnzen und TOF). Um in der Gruppe und über die verschiedenen Parameter eine aussagekräftige Analyse der Läsionsdynamik durchführen zu können, wurde nach der Segmentierung eine Koregistrierung und räumliche Normalisierung der Bilddaten durchgeführt. Bei dem Verfahren der Koregistrierung wird ein Bildsatz den Koordinaten eines Referenzbildes (Target-Image) durch räumliche Transformation angepasst. Der Vorgang der Koregistrierung kann sowohl auf manuell-interaktivem Wege als auch über automatische Ansätze bewerkstelligt werden. Bei den automatischen Verfahren erfolgt die Selektion, Extraktion und räumliche Transformation gleicher korrespondierender Hirnregionen unterschiedlicher Bildmodalitäten entweder über Intensitätsverfahren, die auf einen Matching vergleichbarer Graustufen beruhen, oder es kommen merkmals- und formabhängige bzw. oberflächenbasierende Verfahren zur Anwendung. Die Koregistrierung wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe von FLIRT einem Software Tool aus der FSL Datenbank (FMRIB's Software Library, http://www.fmrib. ox.ac.uk/fsl) durchgeführt. Als Target-Image wurde jeweils das b=0 Bild des zu untersuchenden Patienten ausgewählt. Sämtliche anderen Aufnahmen des Patienten wurden dann auf das b=0 Bild koregistriert. Als Transformationsparameter wurde der rigid-body-Modus in FLIRT mit 6 Freiheitsgraden eingestellt, dabei wird versucht, eine optimale anatomische Überlagerung korrespondierender Hrinregionen durch Verlagerung und Verschiebung zu erreichen.

3.4.6 Stereotaktische Normalisierung

Um korrespondierende Hirnregionen unterschiedlicher Gehirne beurteilen zu können bedarf es einer anatomischen Anpassungskorrektur, die auch als räumliche Normalisierung bezeichnet wird. Darunter versteht man eine Verzerrung, die das individuelle Gehirn einem definierten "Normalhirn" (Template) anpasst. Der Vorgang der Normalisierung kann in zwei Schritten unterteilt werden: Zunächst erfolgt die Bestimmung einer optimalen 12-Parameter affinen Transformation eines Bildes auf ein Template, bei der Translation und Rotation als starre oder Rigid-Body-Parameter sowie Zooming und Scherrungen als linear verzerrende Parameter in allen drei Richtungen des Raume zulässig sind. Weiterhin kann über den Prozess der nichtlinearen Deformation eine optimale Anpassung zwischen Patientenbild und Template berechnet. In dieser Studie kam als Standardgehirn (Template) das EPI-Template aus der SPM-Datenbank (ICBM 152) zum Einsatz. Bei diesem Referenzdatensatz handelt es sich um ein Mittel von 152 Gehirnen Gesunder Probanden. Für die Normalisierung wurde das Programm FLIRT aus der FSL-Datenbank, eingesetzt. Als Normalisierungsparameter für die stereotaktische Transformation wurde eine Linear affine Transformation mit 12 Freiheitsgraden im Rigid-Body-Modus eingestellt. Die Anwendung von nichtlinearen Bassisfunktionen wurde vermieden, da diese Form der Transformation starke Verschiebungen, Scherrungen und Stauchungen des Datensatzes zulässt.

3.4.7 Erstellen der Summenbilder

Nach erfolgter Normalisierung lagen für jeden einzelnen Patienten 6 binäre Läsionsmasken (initiale DWI-Läsion, initiale PWI-Läsion, endgültiger Infarkt, Mismatch, Infarktwachstum und gerettetes Risikogewebe) vor. Um Aussagen über die regionale Verteilung der Infarktläsionen innerhalb der untersuchten Gruppe machen zu können, wurden die binären Masken von jedem einzelnen Patienten nacheinander zu einem Summenbild zusammen gefasst, so dass nach Beendigung dieser Prozedur sechs binäre Läsionsmasken für das Gesamtpatientenkollektiv vorlagen. Diesen Schritt wiederholten wir auch für die entsprechenden Subgruppen (Verschlusseite, Lysezeitfenster, Rekanalisation).

3.5 Quantifizierung der regionalen Läsionsverteilung nach anatomischen Atlanten

Zur Bestimmung der anatomischen Läsionsverteilung wurden die entsprechenden Häufigkeitskarten über den FSL-Viewer hochgeladen und auf das EPI Template projeziert. In dem FSL-Viewer sind anatomische Atlanten implementiert. Diese Atlanten arbeiten sehr präzise und können sehr schnell anatomische Regionen aufsuchen, markieren, zuordnen und bei Häufigkeitskarten sogar prozentuale Angaben darüber machen wie häufig diese Areale das zu untersuchende Merkmal aufweisen. In Rahmen dieser Arbeit kamen die anatomischen Atlanten Havard-Oxford cortical and subcortical strutucal atlases (Harvard Center for Mo-rphometric Analysis) zum Einsatz. Für die Darstellung der Häufigkeitskarten haben wir einen unteren Schwellenwert von 20% gesetzt, d.h. die anatomische Areale der binären Läsionsmasken, die lediglich in 20% der Fälle oder weniger von einer Läsion betroffen waren, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.6 Quantifizierung der regionalen Läsionsverteilung nach dem ASPECT-Score

In Ergänzung zur Quantifizierung der Läsionsverteilung über die anatomischen Atlanten kam eine Einteilung unter Verwendung des ASPECT-Score zum Einsatz um die regionalen Unterschiede systematisch zu erfassen. Der ASPECT-Score ist ein Bewertungsinstrument für die verbesserte CT-Nativ-Befundung bei Schlaganfallpatienten. Es ist ein etablierter Score zur standardisierten Interpretation von CT-Bildern, welcher das Mediaterritorium in 12 Regionen auf 2 standardisierten axialen CT-Schichten (Basalganglien und Seitenventrikel) teilt. Dem gesamten Mediaterritorium werden 12 Punkte zugeteilt, und ein Punkt wird für jede Region, in der ein CT-Infarktfrühzeichen gesehen wird, abgezogen. In einigen Studien konnte eine negative Korrelation zur schwere des neurologischen Status (NIHSS) festgestellt und der Score war prädektiv für das funktionelle Outcome. Die 12 Regionen des ASPECT-Score setzen sich aus drei Subkortikalen Strukturen, sechs oberflächlich kortikalen Arealen des ACM-Territorium, jeweils eine Regionen des vorderen und hinteren Stromgebiets der ACM und der Inselregion zusammen [siehe Abbildung 6]. Die ASPECTS-Regionen wurden mit Hilfe der anatomischen Atlanten (Harvard-Oxford cortical and subcortical structucal atlases) und in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Neurologen auf das EPI-Template aufgesucht und markiert. Anschließend wurden die binären Läsionsmasken für die jeweiligen Gruppen über den FSL-Viewer hochgeladen und überprüft, ob die AS-PECTS-Regionen Infarktläsionen in der ROI enthalten waren. Die ausgewählten ASPECT-Regionen hatten dabei ein Größe von 21 Voxeln. Wenn 50% der Gesamtvoxelanzahl in einer ROI enthalten war, wurde die ASPECTS Region als betroffen gewertet.

3.7 Statistische Auswertung

In Ergänzung zur visuellen Beschreibung regionaler Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Infarktläsion erfolgte eine statistische Auswertung der Häufigkeitsverteilung nach dem ASPECTS-Schema. Dabei wurde für jeden einzelnen Patienten, innerhalb der zu untersuchenden Sequenzen überprüft, ob die ausgewählten ASPECTS-Regionen von einer Läsion betroffen waren. Die Ergebnisse wurden in einer Ecxel-Datei abgespeichert und in das Programm SPSS Statistical Pacage for the Social Sciences (Version 14, Chicago) überführt. Für die Beschreibung der statistisch signifikanten Unterschiede in der anatomischen Läsionsverteilung zwischen den einzelnen Subgruppen, kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 festgelegt, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5%.

4. Ergebnisse

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurden die zerebralen MR-Aufnahmen von 31 Schlaganfallpatienten untersucht, die im Rahmen eines akuten Schlaganfallereignisses in der neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf behandelt worden.

Bei der Geschlechterverteilung dominierten die Frauen (n=16, 51,6%) vor den Männern (n=15, 48,4%). Der statistisch ermittelte Altersdurchschnitt lag zum Zeitpunkt der zerebralen Bildgebung bei 72,6 Jahren. Die Patienten verteilten sich dabei über einen Altersbereich zwischen 47 und 87 Jahren. Initial lag der NIHSS im Rahmen der neurologischen Untersuchung im Durchschnitt bei 15,46 Punkten mit einer Standardabweichung von 6,009 Punkten und einem Median von 16,00 Punkten. Der gesamte Patientenkollektiv erhielt eine systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA, dabei erhielten 51,6% (n=16) der Patienten die Lysetherapie bereits innerhalb der ersten 3 Stunden und 48,4% (n=15) der Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptombeginn. Nach erfolgter Lysebehandlung konnte in 58,1% (n=18) der Fälle eine Rekanalisation und in 41,9% (n=13) der Fälle keine Rekanalisation nachgewiesen werden. Die MRT Verlaufsuntersuchung zu Evaluierung des Läsionsdynamik erfolgte im Durchschnitt am 6 Tage nach Symptombeginn. [Details zu klinischen Angaben siehe Tabelle 2]

4.1 Quantitative Beschreibung der anatomischen Infarktausdehnung für das Gesamtkollektiv

4.1.1 Intiale Diffusionsläsion

Bei über 80% der Patienten waren in der initialen Diffusionsbildgebung Läsionen im Bereich der Stammganglien zu sehen [siehe Abbildung 8]. Die Häufigkeitsverteilung zeigte dabei einen Gipfel im Bereich des Linsenkerns (Höhe Z=10 mm), welcher bei allen Patienten von einer DWI-Läsion betroffen war. Läsionen im Bereich Nucleus Caudatus, Pallidum und Thalamus waren bei 60-80% der Patienten zu finden. Nach caudal und lateral zu Inselrinde hin nahm die Läsionshäufigkeit ab. Die Inselregion war bei 40% der Patienten betroffen. Weiter apikal zeigten sich Läsionen im Bereich der periventrikulären Corona radiata in nach apikal abnehmender Häufigkeit, in der Höhe Z=30 mm und Z=40 mm waren in der initialen Diffusionsbildgebung nahezu keine Läsionen mehr nachweisbar. Auch cortikale Areale im oberflächlichen Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media blieben bei den initialen Diffusionsläsion weitgehend ausgespart. Ischämisch infarzierte Areale an den Grenzzonen des Mediaterritoriums konnten in der initialen Diffusionsbildgebung lediglich bei einem Patient des Gesamtkollektiv (3,3%) im Bereich der anterioren Grenzzone detektiert werden. Die Läsion beschränkte sich hierbei auf das inferior fronto-occipitale fasciculus. Die posteriore Grenzzone blieb von einer Diffusionsläsion vollkommen ausgespart.

4.1.2 Initiale Perfusionsläsion

In der initialen Perfusionsbildgebung waren bei nahezu 90% der Patienten Läsionen im Bereich der Inselregion auszumachen. Die Häufigkeitsverteilung zeigte dabei einen Maximum auf der Schichthöhe z=0 mm *[siehe Abbildung 9]*. Nach apikal und medial in Richtung der Stammganglien nahm die Läsionshäufigkeit ab. Der Linsenkern war bei 55–60% der Patienten von einer PWI-Läsion betroffen. Läsionen im Bereich des Pallidums waren bei 35% der Patienten nachweisbar. Die subkortikalen Strukturen Nucleus caudatus und Thalamus blieben von einer PWI-Läsion ausgespart. Ausgehend von der Inselregion nahm die Läsionshäufigkeit sowohl nach anterior als auch nach posterior in Richtung des temoporooccitpitalen Übergangs ab. Der Frontallappen auf der Höhe des Gyrus frontalis inferior war bei 60% und der temporococcipitale Übergang bei 48% der Patienten von einer Läsion betroffen. Weiter apikal zeigten sich bei über 70% Patienten Läsionen im Bereich des Parietallappens in nach apikal und posterior abnehmende Häufigkeit, periventrikulär waren bei 50% der Patienten Läsionen im Bereich der Corona radiata auszumachen.

Eine Perfusiosnminderung an den Grenzzonen des Mediaterritoriums zeigte sich vorallem im anterioren Grenzzonengebiet mit einem Schwerpunkt im Bereich der anterioren corona radiata und inferior fronto-occipitalen fasciculus in 20-40% der Fälle. Die posterioren Grenzzonen am lateralen Occipitalpol nahe des gyrus fusiformis und visuellen Cortex waren in nur einem Fall von einer Perfusionsläsion betroffen.

4.1.3 Perfusions-Diffusions-Mismatch (PWI/DWI-Mismatch)

Die regionale Läsionsverteilung bei den PWI/DWI-Mismatch Aufnahmen entsprach weitgehend der Läsionsverteilung in der initialen Perfusionsbildgebung *[vergleiche Abbildung 9 und 10]*. Die Schichtaufnahmen zeigten bei nahezu 90% der Patienten einen Mismatch, welches sich unter Aussparung der Stammganglien über das oberflächliche Mediaterritorium ausdehnte. Das Mismatchareal umfasste bei ca. 90% der Patienten den Bereich der Inselregion (Höhe Z=0 mm) und nahm nach anterior (60%) und posterior (temporoocipital ca. 35%)
ab. Weiter nach apikal waren bei 75 – 80% der Patienten ein Mismatch im Bereich des Parietallappen zu beobachten, die periventrikulär gelegenen Gewebsanteile zeigten bei ca. 40% der Patienten ein Mismatch.

Die berechneten Mismatch Läsionsmasken zeigten im Vergleich zu den initialen Perfusionsläsionen keine wesentlichen Unterschiede in der anatomischen Läsionsverteilung von Läsionsvolumina an den anterioren und posterioren Grenzzonen des Mediaterritoriums.

4.1.4 Endgültiger Infarkt

Die Verlaufsuntersuchung zeigte bei 90% der Patienten eine endgültige Infarktläsion im Bereich der Stammganglien mit Beteiligung von Putamen (90%), Pallidum (87%) und etwas weniger häufig Thalamus (67%). Die Inselregion war ebenfalls bei nahezu bei 70% in die endgültige Infarktläsion eingeschlossen. Ausgehend von den subkortikalen Strukturen in Richtung temporal nahm die Häufigkeit der endgültigen Läsion ab *[siehe Abbildung 11]*. Größere Anteile des Temporallappens und der temporooccipitale Übergang waren bei 35% Patienten betroffen, in Richtung des temporalen Cortex nahm die Läsionshäufigkeit weiter ab auf ca. 20%. Nach weiter apikal (Z=30-40 mm) dehnte sich bei 42% der Patienten die Läsion periventrikulär im Bereich der Corona radiata aus. Die oberflächlichen Anteilen des frontalen und parietalen Cortex blieben bei der Mehrzahl der Patienten von der endgültigen Läsion ausgespart.

Eine Zunahme des Infakrtvolumen an den Grenzzonen konnte vorallem zwischen der A. cerebri anterior und media mit einem Schwerpunkt im Bereich der corona radiata anterior und inferior fronto-occipitalen fasciculus beobachtet werden. In der posterioren Grenzzone wies lediglich nur ein Patient einen endgültigen Infarkt auf.

4.1.5 Infarktwachstum

In den caudal gelegenen Schichten (Höhe Z=0-25 mm) dehnte sich das Areal des Infarktwachstums unter Aussparung des Putamen über die subkortikalen Strukturen bis hin zur Inselrinde aus. Im Bereich der Stammganglien waren überwiegend die Strukturen Pallidum (51%) und Thalamus (54%) von einer Infarktzunahme betroffen *[siehe Abbildung 12]*. Eine Ausweitung der Infarktzunahme im Bereich der Inselegion war bei rund 35% der Patienten zu beobachten. In den weiter apikal gelegenen Schichten (Z=30-40) zeigte sich eine Infarktzunahme überwiegend in den periventrikulär gelegenen Gewebsanteile des Parietallappens (25%). Ein Infarktwachstum an den Grenzzonen konnte insbesondere im anterioren Stromgebiet festgestellt werden. Das Verteilungsmuster des Infarktwachstums ist somit identisch mit der Läsionsverteilung des endgültigen Infarkts.

4.1.6 Gerettetes Risikogewebe

Bei 70% der Patienten zeigten sich initial ein Mismatch im Bereich des Temporallappens, welches nicht von endgültigem Infarkt betroffen war und damit gerettet werden konnte. Dabei zeigte sich eine abnehmende Häufigkeit des Vorhandenseins von gerettetem Risikogewebe nach apikal und medial. Im Bereich der Inselregion ließ sich bei 40% der Fälle gerettetes Risikogewebe nachweisen. Im Bereich von Putamen, Pallidum, Thalamus und Nucleus Caudatus wurde bei keinem der Patienten gerettetes Risikogewebe identifiziert. In den periventrikulären Gewebsanteile wurden keine Voxel als gerettetes Risikogewebe klassifiziert. An den Grenzzonen konnten im vorderen Stromgebiet die hälfte der betroffenen Patienten gerettet werden, die andere Hälfte weist eine Infarktzunahme auf.

4.2 Quantitative Beschreibung der anatomischen Infarktausdehnung in den einzelnen Subgruppen

4.2.1 Subgruppenanalyse : Verschlussseite (rechts vs. Links)

Im Hinblick auf Beschreibung der quantitativen Beschreibung regional anatomischen Läsionsverteilung mittels voxelbasierter Analyse konnte in der Subgruppenanalyse zwischen rechts- und linkshirnigem Infarkt in keinem der für das Auswertungsschema relevanten Areale ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

4.2.2 Subgruppenanalyse: Lysezeitfenster (Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)

In der voxelbasierten Analyse konnten bei der Auswertung der anatomischen Läsionsverteilung in der Subgruppe zwischen Lyse>3h und Lyse 3-6h nach Symptombeginn kein statisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Im Hinblick auf die Quantitative Beschreibung der regionalen Läsionsausdehnung mittels voxelbasierter Analyse konnte in der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit und ohne Rekanalisation kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

4.3 Anatomische Läsionsverteilung nach ASPECT-Modell für das Gesamtkollektiv

4.3.1 Initiale Diffusionsläsion

Den Schwerpunkt der regionalen Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell bildeten in der initialen Diffusionsbildgebung vor allem die Stammganglien mit Läsionen im Bereich des Linsenkerns bei 16 Patienten (51,6%) und die Inselrinde, welche bei 15 Patienten (48,4%) betroffen war *(siehe Tabelle 4)*. Der Ncl. caudatus war bei 12 Patienten (38.7%) betroffen. In der kaudalen für das Rating nach ASPECTS verwendeten Schicht (d.h. auf der Höhe Z=0mm) waren unter den cortikalen Arealen lediglich Läsionen im Areal M2 (n=4, 12,9%) nachzuweisen. Auf der weiter apikalen Rating-Schicht (auf der Höhe Z=30mm) waren in den Arealen M4-M6 in 2 (6,5%) bis 4 (12,9%) Fällen eine Läsion zu sehen. In M1 und M3 wurde bei keinem der Patienten auf dem initialen diffusionsgewichteten Bild eine Läsion gesehen. Die Grenzonen des Mediaterritoriums wiesen lediglich im vorderen Stromgebiet eine Diffusionsläsion auf (A=3,3%).

4.3.2 Initiale Perfusionsläsion

In nahezu allen durch ASPECTS erfassten Abschnitten zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Perfusionsläsion im initialen Perfusionsbild *(siehe Tabelle 4)*. Eine regionale Minderperfusion war im Bereich der Inselrinde (I) und der oberflächlichen Anteile des Mediaterritoriums (M1, M3, M4-M6) sowie im Linsenkern (L) und Nucleus caudatus (NC) bei 19 (61,3%) bis 26 (87,1%) der Patienten nachweisbar. Lediglich im Bereich der inneren Kapsel (IC) (n=9, 29,0%) und des M3 Abschnitts lag die Häufigkeit etwas geringer (n=14, 45,2%). Das vordere Stromgebiet war in 41,9% der Fälle (n=13) und das posterior Stromgebiet in 9,6% der Fälle (n=3) von der Perfusionsläsion betroffen.

4.3.3 Perfusions-Diffusions-Mismatch (PWI/DWI-Mismatch)

Ein Mismatch zwischen Perfusions- und Diffusionsläsion zeigte sich bei 14(45,2%) bis 23 (74,2%) Patienten in den cortikalen Arealen (I, M1-M6), wähend in den subkortikalen Regionen (IC, C, L) nur bei 4 (12,9%) bis 6 (19,4%) Patienten ein Mismacht zu finden war *(siehe Tabelle 4)*. Im Vergleich zu initialen Perfusionsläsion war für das PWI/-DWI-Mismatch eine deutliche Abnahme der Häufigkeit im Bereich der Stammganglien und der Inselrinde zu beobachten, während für die corticalen Regionen die Häufigkeit für Mismatch vergleichbar oder allenfalls geringfügig kleiner waren als für eine Perfusionsläsion.

4.3.4 Endgültiger Infarkt

Bezüglich des endgültigen Infarktvolumens zeigte sich ein deutlicher Gradient der Häufigkeit in den verschiedenen Regionen. Während die Inselregion (83%) und die subkortikalen Strukturen (Linsenkern: 87,1%, Capsula interna:74.2%, Nucleus caudatus: 54.8%) bei der großen Mehrheit der Patienten endgültige Infarktläsionen aufwiesen, dehnte sich die endgültige Läsion nur in 6.5%-32.3% auf die oberflächlichen Regionen des Mediaterriotoriums (M1-M6) aus. In der posterioren Region (M3) war die Häufigkeit einer endgültigen Läsion dabei mit 6.5% am geringsten. Im vorderen Stromgebiet zeigten ca. die hälfte der Patienten mit einer Mismatch eine entgültige Infarktläsion (22,5%, n=7).

4.3.5 Infarktwachstum

Entsprechend dazu zeigte sich ein Infarktwachstum vor allem im Bereich von Innerer Kapsel (58.1%), Linsenkern (38,7%) und Inselregion (29,0%), weniger häufig im Ncl. caudatus (19,4%). In den cortikalen Areale M1-M6 zeigte sich bei 2-7 Patienten (6.5-22,6%) ein Infarktwachstum, wobei die Segmente M1-M2 (19-22,6%) die größte Häufigkeit aufwiesen. In den Arelaen M4-6 wurde bei 3-5 (9,7-16,1%) der Patienten ein Infarktwachstum gesehen. Das vordere Stromgebiet zeigte einen Infarktwachstum in 22,5% der Fälle (7 Patienten).

4.3.6 Gerettetes Risikogewebe

Zur Rettung von Risikogewebe kam es vor allem in den oberflächlichen Arealen des Mediaterritoriums (M1-6). Dabei zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten die Rettung von Risikogewebe in den Arealen M1 (51,6%), M2 (54,8%), M5 (61,3%) und M6 (67,7%). Deutlich geringer war die Häufigkeit der Rettung von Risikogewebe im Bereich der Insel (12,9%) und in den subkortikalen Arealen (3,2-6,5%). Die Grenzzonen konnten ebenfalls ungefähr in der Hälfte der Fälle gerettet werden (A=19,6, P= 6,2%).

4.4 Anatomische Läsionsverteilung nach ASPECT-Modell für die einzelnen Subgrupppen

4.4.1 Subgruppenanalyse : Verschlussseite (rechts vs. Links)

Im Hinblick auf Beschreibung der regional anatomischen Läsionsverteilung nach dem AS-PECTS Auswertungsschema konnte in der Subgruppenanalyse zwischen rechts- und linkshirnigem Infarkt in keinem der für das Auswertungsschema relevanten Areale ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Lediglich in der PWI/DWI-Mismatch ROI wiesen Patienten mit einem linksseitigem Mediaverschluß häufiger Läsionen im Bereich des Ncl. caudatus (p=0,032) und tendenziell häufiger in der capsula interna (P=0,067) als bei Patienten mit einem rechtshirnigem Infarkt auf *[siehe Tabelle 5 und Abbildung 15-16]*.

4.4.2 Subgruppenanalyse: Lysezeitfenster (Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)

Patienten mit einer Lysebehandlung im 3h Zeitfenster nach Symptombeginn zeigten in der initialen Diffusionsbildgebung (P=0,001) und PWI/DWI-Mismatch (P=0.011) häufiger eine Läsion im Bereich der Inselregion als Patienten die eine Behandlung in 3-6h nach Ereignis erhalten haben *[siehe Tabelle 7]*. Diese Patienten zeigten auch im weiteren Verlauf häufiger Infarktwachstum im Bereich der Inselregion (P=0,015) *[siehe Abbildung 23-24]*. Darüber hinaus konnte in der Subgruppenanalyse zwischen Lyse <3h und Lyse 3-6h nach Symptombeginn keine weiteren wesentlichen Unterschieden beobachtet werden.

4.4.3 Subgruppenanalyse: Rekanalisation vs. Keine Rekanalisation

Im Hinblick auf die Quantitative Beschreibung der regionalen Läsionsausdehnung nach dem ASPECTS-Schema konnte in der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit und ohne Rekanalisation kein statistisch signifikanter Unterschied von dem für die gesamte Stichprobe beschriebenem Verteilungsmuster festgestellt werden *[siehe Tabelle 9-10]*.

Anatomische Areale		diffusionsweigthed Imaging d0	perfusionsweigthed Imaging d0	PWI/DWI Mismacth	diffusionsweigthed Imaging Follow-up	Infarct growth	saved tissue
M1	betroffen	0%	67,7% (21)	67,7% (21)	19,4% (6)	19,4% (6)	51,6% (16)
M2	betroffen	12,9% (4)	83,9% (26)	74,2% (23)	32,3% (10)	22,6% (7)	54,8% (17)
МЗ	betroffen	0%	45,2% (14)	45,2% (14)	6,5% (2)	6.5% (2)	38,7% (12)
M4	betroffen	6,5% (2)	61,3% (19)	54,8% (17)	19,4% (6)	12,9 (4)	41,9% (13)
M5	betroffen	12,9% (4)	83,9% (26)	71,0% (22)	19,4% (6)	9,7% (3)	61,3% (19)
M6	betroffen	6,5% (2)	80,6% (25)	80,6% (25)	19,4% (6)	16,1% (5)	67,7% (21)
I .	betroffen	48,4% (15)	87,1% (27)	45,2% (14)	83,9% (26)	29,0% (9)	12,9% (4)
IC	betroffen	16,1% (5)	29,0% (9)	19,4% (6)	74,2% (23)	58,1% (18)	3,2% (1)
с	betroffen	38,7% (12	67,7% (21)	12,9% (4)	54,8% (17)	19,4% (6)	6,5% (2)
L	betroffen	51,6% (16)	51,6% (16)	12,9% (4)	87,1% (27)	38,7% (12)	3,2% (1)
border A1	betroffen	0	29% (9)	29% (9)	6,4% (2)	6,4% (2)	22,5% (7)
border A2	betroffen	3,3 % (1)	41,9% (13)	41,9% (13)	22,5% (7)	22,5% (7)	19,3% (6)
border P1	betroffen	0	9,6% (3)	9,6% (3)	3,3% (1)	3,3% (1)	6,4% (2)
border P2	betroffen	0	3,3% (1)	3,3% (1)	3,3% (1)	3,3% (1)	0

Tabelle 4: Statistische Auswertung der Läsionshäufigkeit betroffener Hirnregionen. M1-M6 = Oberflächliche kortikale Areale des Mediaterritoriums, A1-A2= Vordere Grenzzone, P1-P2 Hintere Grenzzone der ACM, C= Ncl. Caudatus, Ll= Ncl. Lentiformis, IC=Inselrinde, I=Inselrinde

Anator nach	nische Areale h ASPECTS	diffusio	nsweigthed Ima	ging d0	perfusio	nsweigthed In	naging d0	PV	/I/DWI Misma	acth
		links	rechts	p-Wert	links	rechts	p-Wert	links	rechts	p-Wert
M1	betroffen	0%	0%	-	71,4% (10)	64,7% (11)	1	71,4% (10)	64,7% (11)	1
M2	betroffen	11,8% (2)	14,3% (2)	1	78,6% (11)	88,2% (15)	0,636	64,3% (9)	82,4% (14)	0,412
МЗ	betroffen	0%	0%	-	28,6% (4)	58,8% (10)	0,149	28,6% (4)	58,8% (10)	0,149
M4	betroffen	7,1% (1)	5,9% (1)	1	50,0% (7)	70,6% (12)	0,288	42,9% (6)	64,7% (11)	0,289
M5	betroffen	14,3% (2)	11,8% (2)	1	78,6% (11)	88,2% (15)	0,636	64,3% (9)	76,5% (13)	0,693
M6	betroffen	14,3% (2)	0%	0,196	71,4% (10)	88,2% (15)	0,37	71,4% (10)	88,2% (15)	0,37
I	betroffen	35,7% (5)	58,8% (10)	0,285	85,7% (12)	88,2% (15)	1	57,1% (8)	35,3% (6)	0,289
Ю	betroffen	21,4% (3)	11,8% (2)	0,636	42,9% (6)	17,6% (3)	0,233	35,7% (5)	5,9% (1)	0,067
с	betroffen	35,7% (5)	41,2% (7)	1	42,9% (6)	23,5% (4)	0,441	28,6% (4)	0%	0,032
L	betroffen	50,0% (7)	52,9% (9)	1	64,3% (9)	41,2% (7)	0,285	21,4% (3)	5,9% (1)	0,304

 Tabelle 5: Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Verschlusseite)

Anator nacl	nische Areale h ASPECTS	diffusionswe	eigthed Imaging	g Follow-up		Infarct growt	h		saved tissue	•
		links	rechts	p-Wert	links	rechts	p-Wert	links	rechts	p-Wert
M1	betroffen	21,4% (3)	17,6% (3)	1	21,4% (3)	17,6% (3)	1	57,1% (8)	47,1% (8)	0,722
M2	betroffen	42,8% (6)	23,5% (4)	0,33	35,7% (5)	11,8% (2)	0,259	42,9% (6)	64,7% (11)	0,289
мз	betroffen	7,1% (1)	5,9% (1)	1	7,1% (1)	5,9% (1)	1	21,4% (3)	52,9% (9)	0,138
M4	betroffen	21,4% (3)	17,6% (3)	1	14,3% (2)	11,8% (2)	1	28,6% (4)	52,9% (9)	0,275
M5	betroffen	14,3% (2)	23,5% (4)	0,664	0%	17,6% (3)	0,232	64,3% (9)	58,8% (10)	1
M6	betroffen	14,3% (2)	23,5% (4)	0,664	7,1% (1)	23,5% (4)	0,344	71,4% (10)	64,7% (11)	1
I	betroffen	85,7% (12)	82,4% (14)	1	42,9% (6)	17,6% (3)	0,233	7,1% (1)	17,6% (3)	0,607
IC	betroffen	78,6%(11)	70,6% (12)	0,698	64,3% (9)	52,9% (9)	0,717	7,1% (1)	0%	0,452
с	betroffen	64,3% (9)	47,1% (8)	0,473	28,6% (4)	11,8% (2)	0,37	14,3% (2)	0%	0,192
L	betroffen	85,7% (12)	88,2% (15)	1	42,9% (6)	35,3% (6)	0,724	7,1% (1)	0%	0,452

 Tabelle 6:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Verschlusseite)

Anato nac	mische Areale h ASPECTS	diffus	ionsweigthed Im	aging d0	perfu	sionsweigthed I	maging d0		PWI/DWI Mism	acth
		lyse 3h	lyse 3-6h	p-Wert	lyse 3h	lyse 3-6	p-Wert	lyse 3h	lyse 3-6h	p-Wert
M1	betroffen	0%	0%	-	62,5% (10)	73,3% (11)	0,704	62,5% (10)	73,3% (11)	0,704
M2	betroffen	12,5% (2)	13,3% (2)	1	81,3% (13)	86,7% (13)	1	68,8% (11)	80,0% (12)	0,685
МЗ	betroffen	0%	0%	-	43,8% (7)	46,7% (7)	1	43,8% (7)	46,7% (7)	1
M4	betroffen	12,5% (2)	0%	0,484	50,0% (8)	73,3% (11)	0,273	37,5% (6)	73,3% (11)	0,073
M5	betroffen	12,5% (2)	13,3% (2)	1	81,3% (13)	86,7% (13)	1	68,8% (11)	73,3% (11)	1
M6	betroffen	6,3% (1)	6,7% (1)	1	75,0% (12)	86,7% (13)	0,654	75,0% (12)	86,7% (13)	0,654
I	betroffen	18,8% (3)	80% (12)	0,001	87,5% (14)	86,7% (13)	1	68,8% (11)	20,0% (3)	0,011
IC	betroffen	25% (4)	6,7% (1)	0,333	37,5% (6)	20,0% (3)	0,433	25,0% (4)	13,3% (2)	0,654
с	betroffen	37,5% (6)	40,0% (6)	1	37,5% (6)	26,7% (4)	0,704	18,8% (3)	6,7% (1)	0,6
L	betroffen	50,0% (8)	53,3% (8)	1	56,3% (9)	46,7% (7)	0,724	18,8% (3)	6,7% (1)	0,6

 Tabelle 7:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)</th>

Anatomische Areale nach ASPECTS		diffusions	weigthed Imagir	ng Follow-up		Infarct grow	th		saved tissu	е
		lyse 3h	lyse 3-6h	p-Wert	lyse 3h	lyse3-6h	p-Wert	lyse 3h	lyse 3-6h	p-Wert
M1	betroffen	18,8% (3)	20,0% (3)	1	18,8% (3)	20,0% (3)	1	43,8% (7)	60,0% (9)	0,479
M2	betroffen	37,5% (6)	20,0% (3)	0,335	37,5% (6)	6,7% (1)	0,122	43,8% (7)	66,7% (10)	0,285
мз	betroffen	6,3% (1)	6,7% (1)	1	6,3% (1)	6,7% (1)	1	43,8% (7)	33.,3% (5)	0,712
M4	betroffen	18,8% (3)	20,0% (3)	1	6,3% (1)	20,0% (3)	0,333	31,2% (5)	53,3% (8)	0,285
M5	betroffen	18,8% (3)	20,0% (3)	1	6,3% (1)	13,3% (2)	0,6	62,5% (10)	60% (9)	1
M6	betroffen	12,5% (2)	26,7% (4)	0,394	12,5% (2)	20,0% (3)	0,654	68,8% (11)	66,7% (10)	1
	betroffen	75,0% (12)	93,3% (14)	0,333	50,0% (8)	6,7% (1)	0,015	12,5% (2)	13,3% (2)	1
IC	betroffen	81,3% (13)	66,7% (10)	0,433	62,5% (10)	53,3% (8)	0,722	0%	6,7% (1)	0,484
с	betroffen	56,3% (9)	53,3% (8)	1	18,8% (3)	20,0% (3)	1	6,3% (1)	6,7% (1)	1
-	betroffen	81,3% (13)	93,3% (14)	0,6	31,3% (5)	46,7% (7)	0,473	6,3% (1)	0%	1

 Tabelle 8: Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Lyse<3h vs. Lyse 3-6h</th>

Anatom nacł	nische Areale h ASPECT	diffusions	weigthed Imaging	j d0	perfusio	nsweigthed Imagin	ıg d0		PWI/DWI Mismacth				
		recanalisation	no-recanalisation	p-Wert	recanalisation	no-recanalisation	p-Wert	recanalisation	no-recanalisation	p-Wert			
M1	betroffen	0%	0%	-	66,7% (9)	69,2% (9)	1	66,7% (12)	69,2% (9)	1			
M2	betroffen	16,7% (3)	7,7% (1)	0,621	83,3% (15)	84,6% (11)	1	72,2% (13)	76,9% (10)	1			
М3	betroffen	0%	0%	-	50,0% (9)	38,5% (5)	0,717	50,0% (9)	38,5% (5)	0,717			
M4	betroffen	11,1% (2)	0%	0,497	72,2% (13)	46,2% (6)	0,262	61,1% (11)	46,2% (6)	0,481			
M5	betroffen	16,7% (2)	7,7% (1)	0,621	83,3% (15)	84,6% (11)	1	61,1% (11)	84,65 (11)	0,237			
M6	betroffen	5,6% (1)	7,7% (1)	1	83,3% (15)	76,9% (10)	0,676	83,3% (15)	76,9% (10)	0,676			
I .	betroffen	55,6% (10)	38,5% (5)	0,473	83,3% (15)	92,3% (12)	0,621	38,9% (7)	53,8% (7)	0,481			
IC	betroffen	16,7% (3)	15,4% (2)	1	27,8% (5)	30,8% (4)	1	16,7% (3)	23,1% (3)	0,676			
с	betroffen	44,4% (8)	38,5% (5)	0,484	33,3% (6)	30,8% (4)	1	11,1% (2)	15,4% (2)	1			
L	betroffen	44,4% (8)	61,5% (8)	0,473	50,0% (9)	53,8% (7)	1	11,1% (2)	15,4% (2)	1			

 Tabelle 9:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Rekanalisation)

Anaton nac	nische Areale h ASPECT	diffusionsweig	thed Imaging Foll	low-up		Infarct growth			saved tissue				
		recanalisation	no-recanalisation	p-Wert	recanalisation	no-recanalisation	p-Wert	recanalisation	no-recanalisation	p-Wert			
M1	betroffen	27,8 (5)	7,7% (1)	0,359	27,8% (5)	7,7% (1)	0,359	44,4% (8)	61,5% (8)	0,473			
M2	betroffen	38,9% (7)	23,1 (3)	0,82	5,6% (1)	0%	0,81	50,0% (9)	61,5% (8)	0,717			
M3	betroffen	5,6% (1)	7,7% (1)	1	5,6% (1)	7,7% (1)	1	44,4% (8)	30,8% (4)	0,484			
M4	betroffen	27,8 (5)	7,7% (1)	0,359	16,7% (3)	7,7% (1)	0,621	44,4% (8)	38,5% (5)	1			
M5	betroffen	27,8 (5)	7,7% (1)	0,359	11,1% (2)	7,7% (1)	1	50,0% (9)	76,9% (10)	0,158			
M6	betroffen	16,7% (3)	23,1% (3)	0,676	16,7% (3)	15,4% (2)	1	11,1% (2)	15,4% (2)	1			
I .	betroffen	83,3% (11)	84,6% (11)	1	22,2% (4)	38,5% (5)	0,433	72,2% (13)	61,5% (8)	0,701			
IC	betroffen	77,8% (14)	69,2% (9)	0,689	66,7% (12)	46,2% (6)	0,294	0%	7,7% (1)	0,419			
с	betroffen	55,6% (10)	53,8% (7)	1	16,7% (3)	23,1% (3)	0,676	11,1% (2)	0	0,497			
L	betroffen	88,9% (16)	84,6% (11)	1	44,4% (8)	30,8% (4)	0,484	0%	7,7% (1)	0,491			

 Tabelle 10:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Rekanalisation)

5. Diskussion

5.1 Das Konzept der Penumbra

Das Wissen um typische Verteilungsmuster und die Dynamik ischämischer Hirnläsionen initial und im Verlauf eines Schlaganfalls, kann zu einem besseren Verständnis und zu einer Optimierung des Therapiekonzeptes und des klinischen Outcomes von Schlaganfallpatienten beitragen. Die multimodale MRT-Sequenzen mit Perfusions- und diffuionsgewichteter Bildgebung sowie MR-Angiographie ermöglicht hierbei eine differenzierte Charakterisierung der Gefäß- und Gewebssituation und erlaubt die Darstellung der Dynamik der unterschiedlichen Läsionsanteile beim Hirninfarkt. Dabei stellen Gewebsareale mit einer Diffusionsläsion weitgehend die irreversibel ischämisch infarzierten Hirnläsion dar *[Thomalla et al. 2009]*. Hirnareale mit einer zerebralen Perfusionsminderung repräsentieren hingegen das kritisch minderperfundierte Gewebe. Das Mismatch zwischen beiden, d.h. die über die Diffusionsstörung hinausgehende Perfusionsläsion, bildet potentiell rettbares Gewebe ab. In diesen Arealen sind die neuronalen Zellverbände in ihrem Funktionsmetabolismus beeinträchtigt *[Schlang et al.1999, Sorensen et al. 1999, Rother et al. 2002]*, die strukturelle Zellintegrität ist jedoch noch intakt. Dieses Areal entspricht dem als Penumbra bezeichneten Gewebe.

Auf der Basis des theoretischen Konstrukts der Penumbra, wurde in dieser Arbeit die Beteiligung einzelner Hirnregionen in den verschiedenen relevanten Gewebskomponenten bei zerebraler Ischämie im Zeitverlauf des akuten Hirninfarkts im Versorgungsgebiet der A. cerebri media an einer homogenen Patientenpopulation mit Verschluss des Mediahauptstamms untersucht.

5.2 Läsionsschwerpunkt in den Stammganglien

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass bei einem proximalen Mediahauptstammverschluss initial die Basalganglien nahezu bei allen Patienten von einer Diffusionsstörung betroffen waren mit einem Schwerpunkt im Bereich des Linsenkerns, Ncl. Caudatus und der Inselregion. Diese Regionen waren dann auch im Verlauf schwerpunktmäßig in die endgültige Infarktläsion eingeschlossen. Die oberflächlich gelegenen kortikalen Areale und die Grenzzonen des Mediaterritoriums zeigten im Gegensatz dazu in der Mehrheit der Fälle zwar ein Perfusionsdefizit sowie ein PWI/DWI-Mismatch, entgingen im Verlauf aber großteils der endgültigen Infarzierung, so dass vor allem diese Areale von einer systemischen Thrombolysebehandlung profitierten.

Die Differenzierung und Charakterisierung der Infarktausdehnung eines Hirninfarkts wurde bereits in einigen anderen vorangegangenen Studien behandelt. Diese Arbeiten untersuchten die Läsionsausdehnung bei Schlaganfallpatienten in einem Zeitpunkt von mehreren Monaten nach Akutereignis, d.h. also in einem chronischen Stadium. Die Arbeitsgruppe um V.S. Caviness und D. Phil hat hier z.B. auf der Basis einer diffusions- und perfusionsgewichteten MR-Untersuchung mittels Läsionsvolumetrie eine Kartierung bzw. Topographie der betroffenen Hirnregionen im Rahmen eines Mediainfarkts durchgeführt. Die Resultate dieser Untersuchung zeigten eine große Variabilität in der Läsionsausdehnung. Es konnte gezeigt werden, dass die Läsionsverteilung von der Lokalisation des Gefäßverschlusses abhängig ist. Bei einem Verschluss im M2-M3 Segment der A. cerebri media waren vor allem die Inselregion, das Operculum und weitere nah angrenzende Gewebsareale von einer ischämischen Läsion bedroht. Verschlüsse im M4-Segment der ACM beschränkte sich auf die obflächlich kortikalen Areale des Mediaterritoriums [Caviness et al. 2002]. Gefäßverschlüsse im M1-Segment der ACM verursachten Läsionen innerhalb der subkortikalen und periventrikulären Strukturen mit einem Schwerpunkt im Bereich des Putamen und des Ncl. Caudatus.

In unseren Untersuchungen zeigten sich bei der Mehrheit der Patienten in der akuten initialen Diffusionsbildgebung eine ischämische Läsion im Bereich der subkortikalen und periventrikulären Strukturen mit einem Schwerpunkt im Bereich des Linsenkerns (nahezu 100%) und des Ncl. Caudatus (60-80%). Nach temporal, ausgehend von den Stammganglien über die Inselregion bis hin zu den oberflächlich gelegen kortikalen Areale des Perfusionsterritorium der ACM konnte eine kontinuierliche Abnahme der Läsionshäufigkeit festgestellt werden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Beobachtungen von Caviness, in denen ebenfalls bei proximalen Mediahauptstammverschlüssen der Schwerpunkt der Ischämie im Bereich der Stammganglien ausgemacht werden konnten. In unserer Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem proximalen Mediahauptstammverschluss eingeschlossen, wo die Perforatoren zu den Stammganglien, als funktionelle Endäste, in den meisten Fällen mitbetroffen sind . Dies erklärt warum vor allem die Stammganglien bei nahezu allen Patienten betroffen waren. Die subkortikalen Strukturen um den Linsenkern und Ncl. Caudatus werden überwiegend durch kleine penetrierende funktionelle Endäste des M1-Segmentes versorgt. Die Läsionsverteilung um die benachbarten Gewebsareale der Inselrinde und der Operculum-Region lassen sich ebenfalls durch die Anatomie der Gefäßversorgung erklären. Im Gegensatz zu einigen Vorarbeiten [*Caviness et al. 2002*] haben wir die anatomische Läsionsverteilung speziell bei proximalen Mediahauptstammverschlüssen untersucht, sodass die Ergebnisse der Läsionsverteilung nicht durch heterogene Gefäßverschlüsse im Versorgungsgebiet der ACM beeinflusst wurden.

5.3 Die Bedeutung des Zeitfensters der Untersuchungen

In dieser Studie wurden alle Schlaganfallpatienten in der Akutsituation, d.h. spätestens 6 Stunden nach Symptombeginn und im frühen Verlauf (maximal 7 Tage nach Ereignis) untersucht. In vielen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die wesentlichen pathophysiologisch-inflammantorischen Prozesse beim akuten Schlaganfall, die einen entscheiden Einfluss auf den strukturellen und funktionellen Zellmetabolismus der neuronalen Zellverbände haben, vor allem in der ersten Woche nach Akutereignis auftreten. Zu späteren Untersuchungszeitpunkten im Bereich ischämischer Hirnregionen (Wochen bis Monaten) sind oftmals bereits Leukozyteninfiltrationen und Verlauf sich entwickelnden Glia- und Kolloquationsnekrose mit resultierenden Gewebsdefekten zu beobachten [*Bücker et al. 2004*]. Diese Vorgänge können Messungen der Infarktausdehnung zu späteren Zeitpunkten wesentlich beeinflussen. Somit sind bildmorphologische Untersuchungen innerhalb der 1 Woche nach Akutereignis Initial und im Verlauf ein wesentliches Kriterium zu präzisen Beschreibung der Vulnerabilität mit der bestimmte Hirnregionen im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls betroffen sind.

5.4 Die Bedeutung der Kollateralen

Eine Begründung dafür, dass die ischämischen Läsionen bei proximalen ACM-Verschlüsse überwiegend auf die subkortikalen Strukturen und die Inselrinde beschränkt bleiben und nach peripher hin an Häufigkeit abnehmen liefert die Anatomie der kollateralen Gefäße. Das System der intrakraniellen Kollateralen Gefäßversorgung nimmt neben der Lokalisation des Gefäßverschlusses, der frühzeitigen Lysebehandlung und der Rekanalisation bei akutem Schlaganfall eine wichtige Stellung als Prognoseparameter ein. Das System der kollateralen Gefäße besteht aus kleinen arteriellen Kurzschlussverbindungen zwischen großen cerebralen Arterien. Es gibt extrakranielle und intrakranielle Gefäßsysteme, die sich am Aufbau dieser kollateralen Kreislaufsysteme beteiligen. Das intrakranielle System kann in primäre und sekundäre kollaterale Gefäße unterteilt werden. Das primäre System besteht aus den großen cerebralen Gefäßen, die über den cirulus willisi durch ihre verschiedenen Segmentäste miteinander in Verbindung stehen, während das sekundäre System wesentlich durch die Ateria ophtalmica und die leptomeningealen Gefäße aufgebaut ist /Liebeskind et al. 2003]. Aus dem anatomischen Aufbau dieser Gefäßnetzwerke zur Aufrechterhaltung und Kompensation der cerebralen Perfusion bei drohendem Infarkt, wird auch ersichtlich warum die peripheren kortikalen Gewebsareale des ACM Perfusionsterritoriums weniger von einer irreversibel ischämischen Hirnläsion betroffen sind als die subkortikalen Strukturen. Die leptomeningealen Gefäße bilden mit den distalen Segmentästen (M4-Segment) der Arteria cerebri media arterielle Gefäßanastomosen und sorgen bei einem thromembolischen Gefäßverschluß für eine zeitlich limitierte Stabilisierung der cerebralen Perfusion im betroffenen Versorgungsgebiet. Dies wird an Hand der quantitativen und statistischen Auswertung der Läsionsverteilung innerhalb des Patientenkolletivs deutlich. Die obflächlich gelegenen kortikalen Perfusionsgebiete der ACM weisen in der initialen Diffusionsbildgebung lediglich in 6-13% eine ischämische Läsion auf. In den Verlaufuntersuchungen bis zu 7 Tagen nach Ereignis blieben diese Hirnregionen von einem Infarktwachstum verschont. In der initialen Perfusionsbildgebung dagegen konnte innerhalb dieser Hirnregionen bei der Mehrheit der Patienten (60-80%) eine Perfusionsminderung festgestellt werden. Durch die kollaterale Gefäßversorgung über die leptomeningealen Gefäße erfolgt eine ausreichende Perfusion. Demgegenüber befinden sich in der striatokapsulären Region keine kompensatorischen kollateralen Gefäßsysteme. Ein Verschluss innerhalb dieser Gefäße führt dementsprechend in den meisten Fällen zu ischämischem Gewebsuntergang [Caviness et al. 2002; Phan et. al. 2005, Lee DH et.al 2005, Bang OY et.al. 2005, Yong SW et.al. 2006].

5.5 Läsionsverteilung in den Grenzzonen des Mediaterritoriums

Neben der Beurteilung der Infarktausdehnung und Häufigkeitsverteilung zwischen den subkortikalen Strukturen und peripheren kortikalen Arealen des Mediaterritoriums wurde in dieser Arbeit die Läsionshäufigkeit an den Grenzonen der ACM untersucht. Vorangegangene Arbeiten konzentrierten sich hierbei insbesondere auf die Differenzierung und Einteilung der inneren und äußeren Grenzzone des Mediaterritoriums [Yong et al. 2006]. Verschiedene digitale Templates von unterschiedlichen Arbeitsgruppen wurden erstellt um eine genaue anatomische Ausdehnung und Klassifizierung der Grenzzonen vornehmen zu können [Phan et al. 2009, Bogonsslavsky et al. 1986]. Ziel dieser Arbeiten war es die unterschiedlich pathophysiologischen Prozesse innerer und äußerer Grenzzonen Infarkte näher zu beleuchten um hier gegebenenfalls eine Optimierung vorhandener Therapieschemata vornehmen zu können. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen analog zur Läsionsverteilung in den peripheren kortikalen Hirnregionen des Mediaterritoriums eine Abnahme der Läsionshäufigkeit in Richtung auf die anterioren und posterioren Grenzzonen der A. cererbi media. Initial zeigte lediglich nur ein Patient an der vorderen Grenzzone im Bereich des inferior-occipitalen fasciculus eine Diffusionsläsion. Demgegenüber konnte bei bis zu 41,9% der Patienten eine Perfusionsminderung und ein PWI/DWI-Mismatch an der vorderen Grenzzone MCA/ACA nachgewiesen werden. Diese Hirnregionen konnten ähnlich wie die oberflächlich gelegenen kortikalen Areale des Mediaterritoriums durch eine frühzeitige systemische Thrombolysebehandlung in der Mehrheit der Fälle gerettet werden. Die geringere Häufigkeit endgültiger Infarzierung der kortikalen Grenzzonen gegenüber der striatokapsulären Region nach einem stattgehabten Mediainfarkt lässt sich ebenfalls durch die kollateralen Gefäßsysteme erklären. Zwischen der A. cerebri media, A. cerebri anterior und A. cerebri posterior bestehen ebenfalls kommunizierende arterielle Kurzschlussverbindungen. Diese Gefäßanastomosen ermöglichen nach einem ischämischen Schlaganfall zumindest für einen gewissen Zeitraum eine nutritive Perfusion mit Aufrechterhaltung des Strukturstoffwechsels der Zellen.

In einigen vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer kompensatorischen Perfusion durch kollaterale Gefäße in einer ischämischen Hirnregion häufiger mit einer frühen klinischen Erholung [Quershi et. al. 2002] in den ersten 48 Stunden nach Akutereignis, geringer Mortalität und besserem klinischen Outcome einhergeht [Lee KH et.al. 2000, Toni et. al. 1997] als im Vergleich zu Schlaganfallpatienten ohne kollaterale Gefäßversorgung. Darüber hinaus zeigten Patienten mit einem Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der ACM mit kollateraler Gefäßversorgung bei frühzeitiger Thrombolysebehandlung einen hohen Anteil an Rekanalisation und besserer Prognose [Bendszus et al. 1998, Brandt et al. 1996, Kueinski et al.]. Unsere Daten bestätigen auf Gewebsebene die Bobachtung, dass die kollaterale Gefäßversorgung einen entscheidenden Stellenwert als Prädiktor für das Gewebsschicksal einnimmt. Dabei profitieren vor allem die Grenzzonen und die kortikalen Areale. Diese sind sowohl initial als auch im Verlauf weniger häufig von einer ischämischen Hirnläsion betroffen. Darüber hinaus ist der Anteil des geretteten Risikogewebes in den Grenzzonen und oberflächlichen Hirnregionen größer als im Bereich der striatokapsulären Region.

Zusätzlich zu diesen Beobachtungen fällt in der Läsionsverteilung auf, dass die vorderen kortikalen Grenzzongebiete im Vergleich zu den posterioren häufiger von einer ischämischen endgültigen Hirnläsion betroffen sind. Dies ist insofern bemerkenswert, da anatomisch zwischen der ACM und der ACA eine höhere Anzahl kollaterale Gefäßanastomosen vorhanden ist als im Vergleich zwischen der ACM und ACP [Liebeskind et al. 2003]. Folglich wären im vorderen Grenzstromgebiet weniger ischämische Läsionen zu erwarten. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung liegt in der intraindividuellen anatomischen Variabilität der Gefäßterritorien begründet. Möglicherweise spiegelt sich hierin aber auch die Unschärfe der Definition der Territorien wieder. Es gibt viele Studien die sich mit der Erstellung und Optimierung von Templates beschäftigen um präzise Aussage über die Ausdehnung von Gefäßterrotorien machen zu können /Belden et. al. 1999; Bogousslavsky et. al. 1986; Damasio et. al. 1983; Phan et. al. 2005&2009; Seek Woo Yong et. al. 2006], bisher gibt es aber noch keine einheitlichen standardisierten Templates. Darüber hinaus muss erwähnt werden, dass die Pathophysiologie und die Rekrutierung kollateraler Gefäßnetzwerke durch unterschiedliche Parameter beeinflusst wird. Neben anatomische Gefäßabnormitäten spielen hierbei hämodynamische Faktoren, Durchmesser der kollateralen Gefäße, Lebensalter, klinische vaskuläre Komorbiditäten eine Rolle [Liebeskind et al. 2003]. Eine beginnende Rekrutierung kollateraler Gefäße muss somit nicht zwangläufig zu einer dauerhaft suffizienten Perfusion über Kollateralen führen. Im zeitlichen Verlauf können die oben genanten Variablen die kompensatorische Kapazität der kollateralen Gefäße überschreiten und die unterstützende Perfusion der ischämisch bedrohten Hirnregionen beeinträchtigen, so dass es zu einem weiteren Wachstum der ischämischen Läsion in das initial kollateralisierte Areal hinein kommt.

5.6 Voxelbasierte Analyse der Dynamik der Läsionsverteilung

In Abgrenzung zu anderen vorangegangenen Studien konnten wir durch unsere Arbeit eine Beschreibung der Dynamik der Läsionsverteilung in einem voxelbasierten Ansatz mit Koregistrierung und stereotaktische Normalisierung der Quelldaten auf ein EPI-Template durchführen um somit eine anatomisch präzise Prognoseabschätzung vorzunehmen mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Hirnregionen initial und im Verlauf im Rahmen eines akuten Mediainfarkt betroffen sind. Während vorherige Untersuchungen für die Läsionsvolumetrie lediglich die Verlaufsdaten (6 Monate nach Akutereignis) von Schlaganfallpatienten mit heterogenen Gefäßverschlüssen berücksichtigten *[Caviness et al. 2002, Wong et al. 2002, Lee et al. 2004],* haben wir zur Bestimmung der Läsionsverteilung bei proximalen Mediahauptstammversluss die akuten diffusions- und perfusionsgewichteten MRT-Aufnahmen sowie frühe MRT Verlaufsuntersuchungen in die Auswertung mit einfließen lassen. Somit spiegeln unsere Daten nicht nur eine zeitlich fixierte Momentaufnahme in der Entwicklung ischämischer Hirnläsionen dar, sondern beschreiben vielmehr die Verlaufsdynamik der Läsionsverteilung bzw. Ausdehnung, beginnend vom initialen Zeitpunkt bis über 7 Tagen nach Symptombeginn/Ebinger et al 2009]. Zudem konnten wir durch die multimodalen MRT Aufnahmen auf der Grundlage voxelbasierter Sequenzanalysen digitale Läsionsmasken generieren, mit deren Hilfe wir neben der Bestimmung der Läsionshäufigkeit, eine zusätzliche Differenzierung ischämischer Hirnregionen nach potentiell rettbarem Hirngewebe (Penumbra), gerettetem Risikogewebe und endgültiger Infarkt vornehmen konnten. Vorherige Studien hatten hierbei lediglich regionale Informationen ischämischer Hirnregionen benutzt um topographische Läsionsmasken zu erstellen /Phan et al. 2009], über die Infarktlokalisation Rückschlüsse auf die Schwere des Schlaganfalls zu schließen /Menezes et al. 2007], oder mit komplexen Modellen voxelbasierte Outcome-Parameter zu berechnen [Wu et al. 2006]. Der Vorteil unserer Arbeit gegenüber diesen Studien liegt somit zum einen in der systematischen Beschreibung der dynamischen Häufigkeitsverteilung ischämischer Hirnregion und zum anderen konnten wir durch die berechneten Läsionsmasken Aussage über die Vulnerabilität bestimmter Hirnregionen machen, die im Rahmen eines ischämischen Schlaganfall betroffen sind. So konnten wir bestätigen, dass bei proximalen Mediahauptstammschluss in erster Linie die striatokapsuläre Region, Inselrinde und das Operculum von einer ischämischen Läsion betroffen und in der Mehrheit der Fälle von einer ischämisch bedingten Gewebsuntergang bedroht sind. Während die kortikalen oberflächlichen Areale und die Grenzzonen des Mediaterritoriums aufgrund kollateraler Gefäßversorgung eine gute Prognose aufweisen und durch eine systemische Thrombolysebehandlung innerhalb des Lysezeitfensters in der Mehrheit der Fälle gerettet werden können. Durch die Selektion des Patientenkollektivs nach den Parametern systemische Thrombolysebehandlung bis zu 6 h nach Symptombeginn, Verlaufuntersuchung bis zu 7 Tagen nach Akutereignis und Beurteilung der Rekanalisation stand uns darüber hinaus eine sehr homogene Patientengruppe zu Verfügung.

5.7 Rekanalisation und Lysezeitfenster

Die Prognose des ischämischen Schlaganfalls ist unter anderem von der Dauer der Durchblutungsstörung abhängig. Mit Hilfe der systemischen oder lokalen Thrombolysebehandlung wird versucht eine schnellst mögliche Rekanalisation des Gefäßverschlusses zu erzielen, bevor das Infarktareal irreversibel geschädigt wird. Eine frühzeitige adäquate Lysebehandlung innerhalb des Lysezeitfenster mit erfolgreicher Rekanalisation stellt somit einen wichtigen Prognoseparameter in der Behandlung des Schlaganfalls dar. Der Einfluss der Rekanalisation als Outcome-Parameter auf die Größe der ischämischen Hirnläsionsvolumina wurde bereits in einigen anderen Arbeiten thematisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation nach Lysebehandlung wesentlich kleinere ischämische Hirnläsionsvolumina ausbilden als Patienten ohne Rekanalisation. Bei erfolgreicher Rekanalisation sind vorallem die Inselrinde, das benachbarte Putamen sowie anterior und dorsale Anteile der Capsula interna betroffen, während die Läsionsvolumina bei fehlgeschlagener Rekanalisation neben den Subkortikalen Strukturen zusätzlich größere periventrikuläre Anteile weißer Substanz betroffen sind *[Seitz et al. 2009]*. Der Zeitpunkt der Rekanalisation ist ebenfalls von Relevanz für die Läsionsausdehnung. Eine frühe Rekanalisation innerhalb der ersten 6 h nach Symptombeginn geht mit kleineren Läsionsvolumina einher als eine Rekanalisation die zwischen 6-24 h nach Ereignis eintritt *[Humpich et al. 2006]*. In der vorgelegten Arbeit konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen Rekanalisation vs. keine Rekanalisation und Lyse innerhalb von 3h und 3-6h nach Symptombeginn hinsichtlich der regional anatomischen Läsionsverteilung feststellen.

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung kann zum einen in der niedrigen Fallzahl dieser Untersuchung begründet sein, zum anderen kann Sie aber auch mit dem Messzeitpunkt der Rekanalisation zusammenhängen. Die Beurteilung der Rekanalisation, nach durchgeführter Lysebehandlung, erfolgte bei allen Patienten etwa 24 h nach Akutereignis mittels MR-Angiographie. Dabei könnte sich bei einer Reihe von Patienten eine spontane Reperfusion bzw. Rekanalisation des Gefäßverschlusses erst im zeitlichen Verlauf (24h nach Symptombeginn) entwickelt haben. Die betroffenen Hirnregionen hätten aber zu diesem Zeitpunkt bereits einen irreversiblen Schaden davon getragen, sodass die verspätete Beurteilung der Rekanalisation zwar angiographisch objektiviert wurde, diese aber keinen ausgeprägten Einfluss auf die anatomische Läsionsausdehnung gehabt hätte. Zum anderen konnte in einigen vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden, dass wenn die Patientenselektion für eine systemische Thromboylsebahendlung mittels MRT-Kriterien erfolgt, das Lysezeitfenster bis zu 6 Studen nach Symptombeginn keinen wesentlichen Einfluss auf das klinischen Outcome, größe des Perfusions- oder Diffusionsvolumen hat, da die Patienten auf der Basis der MRT-Befunde ausgewählt wurden *[Fiehler et al. 2004, Thomalla et al. 2006]*,

5.8 Limitation der Arbeit

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Mediahauptstammverschluss und einer Lysetherapie innerhalb der ersten 6h nach Symptombeginn eingeschlossen. Die Burteilung der regionalen Läsionsverteilung erfolgte aufgrund der strengen Einschlusskriterien anhand eines hochselektiven Patientenkollektivs. Infarktzunahme und Entwicklung der regionalen Läsionsverteilung bei Patienten mit Gefäßverschlüssen abweichender Lokalisation (ACA und ACP) werden mit dieser Arbeit nicht beschrieben.

Ein weitere Einschränkung dieser Arbeit ist, dass wir keine separate Differenzierung in der Vulnerabilität zwischen weißer und grauer Substanz beim akuten ischämischen Schlaganfall vorgenommen haben, da eine Segmentierung in graue und weiße Substanz auf der Basis der in dieser Arbeit verwendeten Bilder nicht mit ausreichender Qualität erfolgen konnte. Wir können dementsprechend mit unseren Daten keine Aussagen darüber machen, wie sich die Infarktzunahme und die Läsionsverteilung innerhalb dieser unterschiedlichen Gewebearten verhält. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass beim akuten ischämischen Schlaganfall die weiße Substanz im Vergleich zu der grauen Substanz größere Areale an potentiell rettbarem Gewebe aufwies. Die weiße Substanz wäre nach den Ergebnissen dieser Arbeiten weniger vulnerabel für eine ischämische Hirnläsion. */Falcao et al. 2004*].

Neben den oben genannten Einschränkungen soll an dieser Stelle nochmals kurz auf die generelle Limitationen während der methodischen Bildauswertung eingegangen werden. Um die verschiedenen Bildmodalitäten, bestehend aus diffusions- und perfusionsgewichteten MR-Sequenzen, miteinander vergleichen zu können, bedurfte es weiterer Bildbearbeitung, unter anderem Koregistrierung und räumliche Normalisierung. Alle Datensätze wurden innerhalb eines Normalraumes mit vordefinierten Koordinaten anatomisch angepasst. Hierbei kann es zu Veränderungen der Läsionsareale gekommen sein, welche zu leichter Verzerrung der anatomischen Zuordnung der Läsionsmasken führen könnte.

5.9 Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigen, dass die kollaterale Gefäßversorgung einen entscheiden Einfluss auf die dynamisch ischämische Läsionsverteilung bei einem akuten Verschluss der A. cerebri media einnimmt. Die subkortikalen Strukturen wie der Linsenkern, der Nucleus caudatus und die periventrikulären Regionen, die durch funktionelle Endäste versorgt werden, weisen aufgrund der geringen bzw. fehlenden Kollateralisierung initial und im Verlauf wesentlich häufiger ischämische Läsionen auf. Demgegenüber stellen die peripheren kortikalen Areale und die Grenzzonen des Mediaterritoriums mit ihren leptomeningealen Gefäßanastomosen in deutliche größerem Ausmaß das potential rettbare Gewebe dar, welches in erheblichem Maße von einer frühen systemischen Thrombolysebehandlung profitieren kann. Bei mittels MRT-Kriterien im erweiterten Zeitfenster mit Thrombolyse behandelten Patienten hat das Zeitfenster (<3 oder 3-6h) offensichtlich keinen wesentlichen Einfluss auf die regionale Verteilung der endgültigen Läsionsvolumina. Der mögliche Einfluss der Rekanalisation auf die Läsionsentwicklung lässt sich in dieser Arbeit methodenbedingt aufgrund der späten Messung der Rekanalisation nach 24 Stunden nicht überzeugend beurteilen. Die Untersuchungsergebnisse zeigen auch, dass hinsichtlich der kollateralen Gefäßversorgung eine hohe intraindividuelle anatomische Variabilität vorhanden sein muss. Die Grundlagenforschung sollte in zukünftigen Arbeiten genau diesen Punkt näher beleuchten.

zu evaluieren. Durch diese Neuen Erkenntnisse wäre es möglich die akute Schlaganfallbehandlung weiter zu individualisieren und auf die Gefäßsituation eines jedes einzelnen Patienten abzustimmen.

Weiterhin wäre es sinnvoll, nach Thrombolysebehandlung auch die zeitnahe Reperfusion

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 multimodale Bildgebung (Computertomographie, diffusions- und perfusionsgewichteten MRT-Sequenzen, Angiographie) ist die Grundlage für die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens, insbesondere im Hinblick auf eine etwaige Lysetherapie. Die systemische Lysetherapie wird nach heutiger Auffassung bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die Therapieentscheidung und die Prognoseabschätzung kann unabhängig vom Lysezeitfenster, durch das Wissen über die Wahrscheinlichkeit und der Vulnerabilität mit der bestimmte Hirnregionen Initial und Verlauf von einer Ischämie betroffen sind, weiter optimiert werden.

Wir haben im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit eine deskriptive Analyse der regional anatomischen Läsionsverteilung bei 31 Schlaganfallpatienten mit einem proximalen Mediahauptstammverschluss durchgeführt. In vorangegangenen Arbeiten konnten bei chronischen Schlaganfallpatienten gezeigt werden, dass die Prognose von verschiedenen Hirnarealen in unterschiedlichen Gefäßterritorien im Wesentlichen von der Lokalisation des Gefäßverschlusses, der kollateralen Gefäßversorgung und der Dauer der Durchblutungsstörung abhängig sind. Die Daten wurden jedoch an sehr heterogenen Gruppen erhoben. Wir haben den Aspekt der Läsionshäufigkeit und Vulnerabilität an einem homogenen Patientenkollektives mit einem proximalen Mediahauptstammverschluss, unter standardisierten Methoden mittels Koregistrierung und stereotaktische Normalisierung, untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, mittels MRT digitale Wahrscheinlichkeits-Templates für die Beteiligung verschieden Hirnregionen des Mediaterritoriums an unterschiedlichen Gewebskompartimenten bei akutem Mediaverschluss zu erstellen, um so über die Häufigkeitsverteilung Rückschlüsse auf das zu erwartende Gewebsoutcome zu schließen. Es zeigte sich, dass initial und im Verlauf die subkortikalen Strukturen nahezu bei allen Patienten von einer Ischämie und im Verlauf von Infarktwachstum betroffen waren. Demgegenüber wiesen die kortikalen peripheren Hirnareale und die Grenzzonen des Mediaterritoriums durch ihre leptomeningealen Kollateralen in der Mehrheit der Fälle ein Mismatch auf und stellten potentiell rettbares Gewebe dar. Nach erfolgter systemischer Thrombolysebehandlung wurden diese Hirnareale gegenüber den Stammganglien deutlich häufiger vom Untergang geretettet.

Literaturverzeichnis

Albers GW (1999) Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection. Stroke 30:2230–2237

Ahlhelm F. (2002): Moderne Diagnostik beim akuten Hirninfarkt. Nervenarzt 2002, 73:1713-1716.

Arakawa S, Wright PM (2006): Ischemic thresholds for gray and white matter: a diffusion and perfusion magnetic resonance study. Stroke, 37(5):1211-1216.

Astrup J, Siesjo B (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke, 12(6):723-725.

Belden JR, Caplan LR (1999): Mechanisms and clinical features of posterior border-zone infarcts. Neurology; 53:1312–1318.

Bendszus M, Urbach H (1998): Outcome after local intraarterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. Neuroradiology.;40: 54–58.

Bogousslavsky J, Regli F (1986): Unilateral watershed cerebral infarcts. Neurology; 36: 373–377.

Brandt T, von Kummer R (1996): Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. Stroke. ;27:875–881.

Bronner, L. & Manson, J. (1995): Primary Prevention of Stroke. N Engl J Med:1392-1400.

Brott T, Haley E (1988): The investigational use of tPA for stroke. Ann Emerg Med, 17(11):1202-1205.

Calamante F, Thomas DL (1999): Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. J Cereb Blood Flow Metab, 19(7):701-735.

Caviness VS, Makris N (2002): Anatomy of stroke, Part II: volumetric characteristics with implications for the local architecture of the cerebral perfusion system. Stroke, 33(11):2557-2564

Cercignani M, Horsfield MA (2001): The physical basis of diffusion-weighted MRI. J Neurol Sci 2001, 186 Suppl 1:S11-14.

Chamorro A, Marshall R (1997): Motor behavior in stroke patients with isolated medial frontal ischemic infarction. Stroke, 28(9):1755-1760.

Delank (1999): Neurologie. Stutgart: Enke 8. überarbeitete Auflage.

Diener HC BT (ed.)(2003): Zerebrale Ischämie: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen

Duncan P, Goldstein L (1992): Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. Stroke, 23(8):1084-1089.

Ebinger M, Christensen S (2009): *Expediting MRI-based proof-of-stroke trials using an ealier imaging end point.* Stroke. 40:00-00

Els T, Klisch, J (2002): Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous Thrombolyis: influence on clinical outcome and infarct size. Cerebrovasc Dis, 13(2):89-94.

Falcao AL, Reutens DC (2004): The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. Ann Neurol, 56(5):695-701.

Fiehler J, Kuscinski T (2004): Are there time-dependet differences in diffusion an perfusion within in the first 6 hours after stroke onset?. Storke, 35: 2099-20104.

Fisher CM (1951): Observations on brain embolsim with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J Neuropathol Exp Neurol, 10:92-93.

Fisher M, Garcia J (1996): Evolving stroke and the ischemic penumbra. Neurology, 47(4):884-888.

Grotta J, Chiu D (1999): Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. Stroke, 30(8):1528-1533.

Group SCR (1997): Prevention of the stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension (SHEP). JAMA.

Hacke W, Kaste M (2008): Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med, 359(13):1317-1329.

Hahn EL. (1950): Spin echoes. Phys Rev. 1950; 80: 580-593.

Hamann, G. (2002): Schlaganfall. Klinik, Diagnostik, Therapie. Ecomed 2002

Hoehn-Berlage M, Norris D (1995): 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, 15(6):1002-1011.

Hoehn-Berlage M, Norris D (1999): Neurologie. Stutgart: Enke 8. überarbeitete Auflage; 1999.

Hossmann, (1994): Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 1994, 36(4):557-565.

Hossmann K, Hoehn-Berlage M (1995): Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. Cerebrovac Brain Metab Rev, 7(3):187-217.

Jenkinson M, Bannister P (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. Neuroimage, 17(2):825-841.

John C, Müller, A (1997): Computertomographische Diagnostik bei akuter Hirnischämie. Radiologe 1997(37):853-858.

Junghans U, Seitz R (2001): Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. Radiology, 221(3):795-801.

Kaufmann A, Firlik A (1999): Ischemic core and penumbra in human stroke. Stroke, 30(1):93-99.

Kidwell CS, Alger J (2003): Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. Stroke, 34(11):2729-2735.

Kinkel WR (1984): Posterior cerebral artery branch occlusions: CT and anatomic considerations. Vertebrobasilar Arterial Occlusive Disease. New York, Raven Press: 117-133

Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P (2002): Incidence, etiology and longterm prognosis of stroke. Fortschr Neurol Psychiatr, 70(12):657-662.

Kolominsky-Rabas P (1994 - 1996): Erlanger Schlaganfall Registere. Fortschr Neurol Psychiatr, 70(12):657-662. Forschungsunit Public Health Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH) der Universität Erlangen-Nürnberg.

von Kummer R, Weber J (1997): Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. Neurology, 49(5 Suppl 4):S52-55.

von Kummer R, Bourquain H (2001): Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. Radiology 219(1):95-100.

Kucinski T, Koch C (2003): Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acuteischaemic stroke. Neuroradiology.;45:11–18

Lee KHZ, Cho SO (2000): Usefulness of trochaic perfusion computed tomography for intravenous thrombolytic with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. Arch Neurol.;57:1000–1008.

Lee KHZ, Cho SO (2000): Trochaic perfusion computed tomography in acute middle cerebral artery stroke: a correlation with angiographic findings. Arch Neurol. ;57:990–999.

Lee PH, Oh SH (2002): Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. Ann Neurol.;52:74–81.

Leblanc R, Yamamoto YL (1987): Borderzone ischemia. Ann Neurol.;22:707-713.

Markus R, Reutens DC (2003): Topography and temporal evolution of hypoxic viable tissue identified by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in humans after ischemic stroke. Stroke, 34(11):2646-2652.

Marks, Holmgren E. (1999): Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. Stroke, 30(2):389-392.

McGeer PL ME, Eccles JC (1987): Molecular neurology of the mammalian brain: Second edition. Plenum Press, New York, London

Metzler-Posche (2002): Statistisches Jahrbuch 2002 für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart 2002.

Milandre L, Brosset C (1994): A study of 82 cerebral infarctions in the area of posterior cerebral arteries. Rev Neurol, 150(2):133-141.

Mohr JP (1992): Posterior cerebral artery. In: Barnett HJ, Mohr JP, Stein B, Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. Churchill Livingstone, New York: 419-441.

Moroney J, Bagiella E (1998): Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. Stroke, 29(10):2118-2124.

Moseley, Mintorovitch J (1990): Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparsion of diffusions- and T2-weigthed MRI and spectroscopy. Magn Reson Med(14):330-346.

Muir KW, Buchan A, (2006): Imaging of acute stroke. Lancet Neurol 5:755-768

Nambu K, Takehara R (1996): A method of regonal cerebral blood perfusion measurement using dynamic CT with an iodinated contrast medium. Acta Neurol Scand Suppl, 166:28-31.

Nicholls J, Wallace B (1992): From neuron to brain. Internation student edition 3rd: Sinauer Association Incorporation Publishers, Sunderland, Massachusetts, USA. Obrenovitch T (1995): The ischaemic penumbra: twenty years on. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 7(4):297-323.

Parsons M, Barber P (2002): Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol, 52(1):20-28.

Parsons M, Yang Q (2001): Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. Stroke, 32(7):1581-1587.

Poeck K. (2006): Neurologie: Für Studium, Klinik und Praxis. Thieme Verlag 2006.

Ringelstein EB, Biniek R (1992): Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. Neurology, 42(2):289-298.

Roberts H, Dillon W, (2002): Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. Stroke, 33(6):1557-1565.

Rother J, Schellinger (2002): Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. Stroke, 33(10):2438-2445.

Schellinger, Fiebach J. (2003): *Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status.* Stroke, 34(2):575-583.

Schlaug G, Benfield A (1999): The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. Neurology, 53(7):1528-1537.

Schiebler T (ed.) (1999): Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Berlin, 8 Auflage: Springer Verlag.

Seek Woo Yong, Oh Young Bang, (2006): Internal and Cortical Border-Zone Infarction Clinical and Diffusion-Weighted Imaging Features. Stroke;37:841-846.

Seitz RJ, Hamzavi M (2003): Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. Stroke 2003, 34(8):1932-1935.

Seitz RJ, Hamzavi M (2004): The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. Neurology, 62(11):2110-2112.

Shen Q, Meng X (2003): *Pixel-by-pixel spatiotemporal progression of focal ischemia derived using quantitative perfusion and diffusion imaging.* J Cereb Blood Flow Metab 2003, 23(12):1479-1488.

Smith SM, Zhang Y (2002): Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. Neuroimage, 17(1):479-489.

Sorensen A, Copen W (1999): Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. Radiology, 210(2):519-527.

Stejskal EO (1965): Spin diffusion measurements: spim echos in the presence of time-depent field gradient. J Chem Phys 1965:288-292.

Thomalla G, Schwark C (2006): Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. Stroke 2006;37:852-8.

Thomalla G. (2009): *Patientenauswahl zur Thrombolyse mittels Perfusions- und Diffusions-MRT.* Nervenarzt 2009;80:119-129.

Thanh G. Phan (2009): Digital Probabilistic Atlas of the Border Region between the Middle and Posterior Cerebral Arteries. Cerebrovasc D 530;27:529–536.

Toni D, Florally M (1997): Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms: a comparison with early deteriorating strokes. Stroke; 28:10–14.

Touho H, Karasawa, J (1996): Evaluation of time-dependent thresholds of cerebral blood flow and transit time during the acute stage of cerebral embolism: a retrospective study. Surg Neurol, 46(2):135-145; discussion 145-136.

Warach S, Chien D(1992): Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. Neurology 1992, 42(9):1717-1723.

Warach S, Gaa, J (1995): Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol, 37(2):231-241.

Weidner W (1965): Intracranial Collateral Circulation Via Leptomeningeal and Rete Mirabile Anastomoses. Neurology 1965, 15:39-48.

Wong KS, Gao S (2002): Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. Ann Neurol.;52:74–81.

Woolrich M, Behrens TE (2004)}: *Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference.* Neuroimage, 21(4):1732-1747.

Yamada K, Wu O (2002): Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. Stroke 2002, 33(1):87-94.

Zeumer H, Freitag H (1993): Local intraarterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). Neuroradiology, 35(2):159-162.

Zhilkin P, Alexander ME: *Affine registration: a comparison of several programs.* Magn Reson Imaging, 22(1):55-66.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des theoretischen Konstrukts des Penumbras	61
Abbildung 2: Transformation perfusionsgewichteter Singnalintensitätswerte in	
Kontrastmittelkonzentrationswerte	61
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signalintensitätskurve	62
Abbildung 4: Halbautomatische Segmentierung	62
Abbildung 5: Berechnen der binären Läsionsmasken	63
Abbildung 6: Verteilungsmuster der ASPECTS-Areale	64
Abbildung 7: Deskriptive Beschreibung des Lebensalters und NIHSS vom Gesamtpatientenkollektiv.	65
Abbildung 8: Initiale Diffusionsläsion für die gesamte Stichprobe	66
Abbildung 9: Initiale Perfusionsläsion für die Gesamt Stichprobe (n=31)	66
Abbildung 10: PWI-DWI-Mismatch für de gesamte Stichprobe (n=31)	67
Abbildung 11: Endgültiger Infarkt für die gesamte Stichprobe (n=31)	67
Abbildung 12: Infarktwachstum für die gesamte Stichprobe (n=31)	68
Abbildung 13: Gerettetes Risikogewebe für die gesamte Stichprobe (n=31)	68
Abbildung 14: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Diffusionsläsion zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)	69
Abbildung 15. Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Perfusionsläsion zwischen recht- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)	69
Abbildung 16: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim PWI/DWI-Mismatch zwischen rechts (n=17) und linkshirnigem Infarkt	70
(11-14)	70
endgültigem Infarkt zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)	70
Abbildung 18: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)	71
Abbildung 19: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt	
(n=14)	71
Abbildung 20: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der initialen	
Diffusionsläsion zwischen lyse $<3h$ (n=16) und lyse 3-6h (n=15)	72
Abbildung 21: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der initialen Perfusionsläsion zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)	72
Abbildung 22: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der PWI/DWI-Mismatch zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)	73
Abbildung 23: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim endgültigem Infarkt zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=16)	73
Abbildung 24: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)	74
Abbildung 25: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)	74

Abbildung 26 : Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Diffusionsläsion zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	75
Abbildung 27: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Perfusionsläsion zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	75
Abbildung 28: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim PWI/DWI-Mismatch zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	76
Abbildung 29: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim endgültigem Infarkt zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	76
Abbildung 30 : Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	77
Abbildung 31 : Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der klassischen Risikofaktoren für kardio- und	
zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen	4
Tabelle 2: Klinische Daten für das gesamte Patientenkollektiv	20
Tabelle 3: Technische Daten zu den verschiedenen MRT Untersuchungen	22
Tabelle 4 : Statistische Auswertung der Läsionshäufigkeit betroffener Hirnregionen nach dem ASPECTS_Modell	37
Tabelle 5 :Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Verschlusseite)	37
Tabelle 6 :Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Verschlusseite)	38
Tabelle 7:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)	38
Tabelle 8:Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Lyse<3h vs. Lyse 3-6h)	38
Tabelle 9: Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Rekanalisation)	39
Tabelle 10: Läsionsverteilung nach dem ASPECTS-Modell (Subgruppenanalyse Rekanalisation)	39

Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACE	Arteria carotis externa
АСМ	Arteria cerebri media
ADC	appearent diffusion coefficient
CBF	cerebraler Blutfluß
CBF	cerebrales Blutvolumen
СТ	Computertomographie
DWI	Diffusion weigthed imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mittlere Transientzeit
РСА	Arteria cerebri posterior
PET	Positronen-Emission-Tomographie
PWI	Perfusion weigthed imaging
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TIA	Transistorisch ischämische Attacke
TOF	time of fligth MR-Angiographie
TTP	time to peak

Anhang



Abbildung 1: Darstellung des theoretischen Konstrukts des Penumbras



Abbildung 2: Transformation perfusionsgewichteter Singanaintensitätswerte in Kontrastmittelkonzentrationswerte



Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signalintensitätskurve.

Segmentierung der Läsionsvolumina über das halbautomatische Thresholding Verfahren



Abbildung 4: Halbautomatisches Segmentierungsverfahren (Thresholding).

Erstellen der binären Läsionsmasken Mismatch, Infarct growth und saved tissue at risk



Abbildung 5: Berechnen der binären Läsionsmasken.



Abbildung 6: Verteilungsmuster der ASPECT-Areale. A = Anterior Stromgebiet, P= Posterior Stromgebite, C= ncl. caudatus, L= ncl. lentiformis, IC= capsula interna I= Inselrinde, M1-M3 : oberflächlich gelegene kortikale Areale des Mediaterrorum (M1- anterior, M2 lateral nahe der Inselregion und M3posterior), M4-M6: oberflächlich gelegen kortikale Areale des Mediaterritorium rostral der Basalganglien (M4=anterior, M5=lateral, M6= posterior) **[Pexman et al 2001].**



Abbildung 7: Deskriptive Beschreibung des Lebensalters und NIHSS vom Gesamtpatientenkollektiv



Abbildung 8: Initiale Diffusionsläsion für die gesamte Stichprobe



Abbildung 9: Initiale Perfusionsläsion für die Gesamt Stichprobe (n=31)



Abbildung 10: PWI-DWI-Mismatch für de gesamte Stichprobe (n=31)



Abbildung 11: Endgültiger Infarkt für die gesamte Stichprobe (n=31)


Abbildung 12: Infarktwachstum für die gesamte Stichprobe (n=31)



Abbildung 13: Gerettetes Risikogewebe für die gesamte Stichprobe (n=31)



Abbildung 14: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Diffusionsläsion zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 15. Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Perfusionsläsion zwischen recht- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 16: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim PWI/DWI-Mismatch zwischen rechts (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 17: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim endgültigem Infarkt zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 18: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 19: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen rechts- (n=17) und linkshirnigem Infarkt (n=14)



Abbildung 20: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der initialen Diffusionsläsion zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)



Abbildung 21: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der initialen Perfusionsläsion zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)



Abbildung 22: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung der PWI/DWI-Mismatch zwischen *lyse* <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15)



Abbildung 23: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim endgültigem Infarkt zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=16)



Abbildung 24: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen lyse <3h (n=16) und lyse 3-6h (n=15).



Abbildung 25: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen lyse <3h (n=16) und lyse (n=15)



Abbildung 26: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Diffusionsläsion zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)



Abbildung 27: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung in der initialen Perfusionsläsion zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)



Abbildung 28: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim PWI/DWI-Mismatch zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)



Abbildung 29: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim endgültigem Infarkt zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)



Abbildung 30: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim Infarktwachstum zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=13)



Abbildung 31: Vergleich der regional anatomischen Läsionsverteilung beim gerettetem Risikogewebe zwischen Rekanalisation (n=18) und keine Rekanalisation (n=31)

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Gerloff, Leiter der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn PD Dr. med. Götz Thomalla danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlichst bedanken

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe Klinische Schlaganfallbildgebung für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und meiner Lebensgefährtin möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Hamburg, den 11.03.2013

Unterschrift: