

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Bessere Charakterisierung der akuten zerebralen Ischämie durch
Untersuchung von Wasserdiffusionsänderungen mittels
Diffusionstensorbildung**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Simon Percy Mac Lean
aus Hamburg

Hamburg 2016

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.03.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	V
1 Einleitung	1
1.1 Der akute Schlaganfall.....	1
1.2 Zerebrale Bildgebung mittels MRT	2
1.2.1 Klinische Relevanz der Diffusionsbildgebung	3
1.2.2 DTI	3
1.3 Stand der Forschung und Ziele der Arbeit.....	6
2 Material und Methoden	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.1.1 Patienten aus I-Know	9
2.1.2 Patienten aus dem UKE.....	10
2.1.3 Ausschluss von Datensätzen.....	10
2.1.4 Ausgewerteter Datensatz	11
2.1.5 MRT-Geräte.....	14
2.2 Ethik-Votum	14
2.3 Verwendete Software.....	14
2.3.1 FMRIB Software Library (FSL).....	14
2.3.2 SPSS	15
2.4 Bildbearbeitung und Auswertung	15
2.4.1 Umrechnung der DTI-Sequenzdateien	15
2.4.2 Korrektur von Artefakten	16
2.4.3 Maskensegmentierung	16
2.4.4 Registrierung	17
2.4.5 Herausrechnen der Liquorareale.....	18
2.4.6 Infarktgewebe: Kern, Wachstum und Rückbildung	19
2.4.7 Spiegeln der Masken auf die nicht betroffene Hemisphäre.....	20
2.4.8 Auslesen der Daten.....	20
2.5 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Auswertung des gesamten Kollektivs an Zeitpunkt 1	22
3.1.1 DTI-Parameter Zeitpunkt 1	22

3.1.2	Verhalten der FA	26
3.1.3	Einflussfaktoren der FA	29
3.2	Veränderung der DTI-Parameter über die Zeit.....	33
3.2.1	Deskriptive Statistik	33
3.2.2	Veränderung des Schlaganfallareals (Masken COR, GRO und RET)	36
3.2.3	Einflussfaktoren für den Zeitverlauf der DTI-Parameter	50
4	Diskussion	51
4.1	FA in der Akutphase des Schlaganfalles	51
4.2	Einflussfaktoren auf die FA in der Akutsituation	52
4.3	DTI-Parameter im Zeitverlauf	53
4.4	Limitation der Arbeit	55
4.5	Fazit	55
	Zusammenfassung (Deutsch)	56
	Zusammenfassung (Englisch).....	57
	Abkürzungsverzeichnis	58
	Abbildungsverzeichnis	59
	Tabellenverzeichnis	60
	Literaturverzeichnis	61

Arbeitshypothese und Fragestellung

Die diffusionsgewichtete Kernspintomografie (DWI) hat einen festen Platz in der Akutdiagnostik der zerebralen Ischämie. Während eine Abnahme des apparent diffusion coefficient (ADC) innerhalb von Minuten nach Ischämie zu beobachten ist und den frühzeitigen hochsensitiven Nachweis der zerebralen Ischämie ermöglicht, ist der prädiktive Wert der initialen ADC-Minderung im Hinblick auf die endgültige Infarktläsion zumindest zweifelhaft seit gezeigt wurde, dass ADC-Minderungen bei frühzeitiger Reperfusion reversibel sein können. Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) erlaubt über die DWI hinaus die Berechnung von Indizes der Anisotropie (z.B. Fraktionelle Anisotropie, FA) als Maß für die Gerichtetheit der Diffusivität und damit als Surrogatparameter für das Ausmaß der Organisation und strukturellen Integrität von Gewebe insbesondere in der weißen Substanz des Gehirns. Aus Tierexperimenten gibt es Daten über den Zeitverlauf der Anisotropieänderungen bei akuter Ischämie. Hier ist die Anisotropie in der ischämischen Läsion anfangs unverändert oder leicht erhöht, während es nach ca. 1-2 Stunden zu einem kontinuierlichen Abfall der Anisotropie als Ausdruck der irreversiblen strukturellen Gewebsschädigung kommt. Die Normalisierung einer einmal beobachteten Anisotropieabnahme ist bisher nicht beschrieben. Daten zu Anisotropieänderungen beim ischämischen Schlaganfall des Menschen sind begrenzt und heterogen, insbesondere für die Frühphase der akuten Ischämie gibt es bisher kaum DTI-Studien.

In der Arbeit zu klärende Fragen:

1. Gibt es eine Zunahme der FA in der akuten Ischämie beim Menschen?
2. Wenn ja, welche Entwicklung nimmt das Hirngewebe mit akuter FA-Erhöhung im Verlauf?
3. Wie ist der Zusammenhang zwischen der Veränderung der FA und der Zeit seit Symptombeginn sowie weiteren klinischen Parametern? Erlaubt die Beschreibung dieses Parameters eine zeitliche Einordnung akuter ischämischer Symptome?

Hypothesen:

1. Es gibt eine Zunahme der FA in der akuten Ischämie beim Menschen. Diese erklärt sich durch einen differentiellen Verlauf der Veränderungen der drei Eigenwerte des Diffusionstensors.
2. Eine akute Zunahme der FA ist Zeichen irreversibler Zellschädigung, das betroffene Hirngewebe wird im Verlauf untergehen.
3. Eine erhöhte FA wird sich nur in der Frühphase (ca. < 3h nach Symptombeginn) finden, im weiteren Verlauf fällt die FA ab.

1 Einleitung

1.1 Der akute Schlaganfall

Die Inzidenz für das Auftreten eines erstmaligen Schlaganfalles liegt zwischen 200 und 300 pro 100.000 Personen pro Jahr. Daraus folgt, dass es in Deutschland jährlich zu etwa 200.000 neuen Schlaganfällen kommt. Über eine Million Menschen in Deutschland leiden unter den Folgen eines Schlaganfalles (Gerloff et al. 2012).

In 80 % der Fälle liegt dem Schlaganfall ein ischämisches Infarktgeschehen zu Grunde. Das Mortalitätsrisiko eines Patienten in den ersten vier Wochen nach einem Schlaganfallereignis beträgt 15–20 %. Von den Überlebenden können nur etwa ein Drittel der Betroffenen ihr Leben ohne gravierende Einschränkungen und in vergleichbarer Weise wie vor dem Schlaganfall fortführen. Ein weiteres Drittel kann trotz bleibender Behinderung ein Mindestmaß an Selbständigkeit bewahren und die einfachen Dinge des täglichen Lebens eigenständig durchführen. Das letzte Drittel der Patienten ist dauerhaft auf fremde Pflege angewiesen (Poeck und Hacke 2006).

Die Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfallereignisses ähneln denen für kardiovaskuläre Erkrankungen. Neben nicht beeinflussbaren Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und genetischer Disposition erhöhen vor allem modifizierbare Faktoren das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden erheblich. Dazu zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Karotisstenosen, Gerinnungsstörungen, Fettstoffwechselstörungen,

Übergewicht, Bewegungsmangel, Diabetes und Rauchen (Poeck und Hacke 2006). Diese Risikofaktoren sind in Deutschland weit verbreitet (Statistisches Bundesamt 2015).

Über lange Zeit bestand die einzige effektive und zugelassene Akuttherapie des Schlaganfalls – neben der Überwachung des Patienten auf einer Stroke Unit – in der Durchführung einer intravenösen Lyse-Therapie innerhalb eines viereinhalbstündigen Zeitfensters nach Auftreten der ersten Symptome (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). In etwa 20–30 % der Fälle treten Schlaganfälle jedoch im Schlaf auf, so dass die verstrichene Zeit nicht bekannt ist und somit eine Indikation zur Thrombolyse-therapie entsprechend der aktuellen Evidenzlage kaum gestellt werden kann (Gerloff et al. 2012). Neue Studien belegen auch einen Therapienutzen der mechanischen Thrombektomie. Allerdings ist auch der Erfolg dieses Verfahrens von der verstrichenen Zeit nach Eintritt des Schlaganfalls abhängig (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

Da klinisch nicht sicher zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer akuten zerebralen Ischämie unterschieden werden kann, ist bei jedem Patienten mit den Symptomen eines Schlaganfalls eine sofortige Bildgebung erforderlich. Der Ausschluss einer Blutung kann mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) mit gleicher Sicherheit erfolgen (Schellinger et al. 2005). Das MRT bietet darüber hinaus jedoch eine Vielzahl an weiteren wichtigen Informationen. Neben einer detaillierten Beschreibung der Lokalisation und des Ausmaßes der Ischämie sowie des Gefäßstatus können Aussagen über die Penumbra – das akut vom Untergang bedrohte, aber noch potenziell rettbar Gewebe – getroffen werden. Auf Grundlage dieser Informationen kann beispielsweise die Indikation für eine spezielle Therapiemaßnahme auch jenseits des etablierten Zeitfensters gestellt werden (Thomalla et al. 2009).

1.2 Zerebrale Bildgebung mittels MRT

In diesem Kapitel werden die Grundlagen der Diffusionsbildgebung erläutert. Dabei wird zuerst das Grundprinzip der Diffusion dargestellt, gefolgt von der klinischen Relevanz der Diffusionsbildgebung. Im Anschluss werden das Prinzip der Diffusionstensor-Bildgebung sowie die daraus gewonnenen und für diese Arbeit relevanten Parameter beschrieben.

1.2.1 Klinische Relevanz der Diffusionsbildgebung

Der Begriff Diffusion beschreibt den physikalischen Prozess der durch Wärme erzeugten wahllosen Bewegung von Molekülen, auch bekannt als Brownsche Molekularbewegung (Beaulieu 2002). Diffundieren die Moleküle dabei in gleicher Weise in alle Richtungen, spricht man von isotroper Diffusion. Ist die Umgebung jedoch auf mikroskopischer Ebene strukturiert und daher eine isotrope Ausbreitung nicht möglich, so handelt es sich um eine anisotrope Diffusion (Weishaupt et al. 2014). Im menschlichen Körper gibt es viele solcher mikroskopischer Gewebestrukturen, die die Diffusion behindern. Insbesondere im Nervensystem und dort allen voran in der Weißen Substanz gibt es ausgeprägte Diffusionsbarrieren, die die Diffusion maßgeblich beeinträchtigen. Dieses Gewebe besteht aus geordnet verlaufenden Nervenbahnen. Die Nervenfasern bestehen dabei unter anderem aus einer das Axon umgebenden Myelin-Hülle, der axonalen Membran und den Neurofibrillen. Von diesen haben die axonalen Membranen den größten Einfluss auf die Diffusion (Beaulieu 2002).

Bereits seit den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wird die Möglichkeit der Darstellung der Diffusion im menschlichen Körper mittels diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen (DWI) für die Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall genutzt (Le Bihan und Johansen-Berg 2012). Während der akuten Phase der Ischämie bildet sich ein zytotoxisches Ödem, welches einen deutlichen Einfluss auf die Diffusion im geschädigten Gewebe hat (Le Bihan et al. 2001). Da sich mit der diffusionsgewichteten Bildgebung bereits innerhalb der ersten sechs Stunden nach einem Schlaganfallereignis diese Auswirkungen auf das Hirngewebe erkennen lassen, ist die DWI den anderen traditionellen MRT-Sequenzen – wie z.B. den T1- oder T2-gewichteten Sequenzen – in der Akutdiagnostik von Schlaganfallpatienten überlegen (Weishaupt et al. 2014). Obwohl die Abnahme der Wasserdiffusion im Rahmen einer akuten Ischämie eine wichtige Rolle in der klinischen Entscheidungsfindung spielt, ist deren Interpretation gerade im Hinblick auf das Ausmaß des ischämischen Schadens oder ein mögliches klinisches Outcome noch immer unvollständig und Gegenstand aktueller Forschung (Le Bihan und Johansen-Berg 2012).

1.2.2 DTI

Während der apparent diffusion coefficient (ADC) aus der DWI-Sequenz in der grauen Substanz überwiegend unabhängig von der Richtung des Diffusionsgradienten war, stellte

sich heraus, dass dies für die weiße Substanz nicht gilt. Dort konnte ein höherer ADC-Wert beobachtet werden, wenn der Diffusionsgradient der hauptsächlichen Faserrichtung entsprach (Moseley et al. 1990). Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, dass anisotrope Diffusion nicht adäquat mit einer DWI-Aufnahme mit single scalar ADC beschrieben werden kann, was zur Entwicklung der Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) führte (Winston 2012).

Während die DWI als eindimensionale Technik die Diffusionsgradienten in nur einer Richtung ermittelt, ist die DTI-Bildgebung dreidimensional (Basser und Jones 2002). Dabei wird die Diffusionskonstante in verschiedenen Richtungen gemessen, indem die Richtung des sensibilisierenden Gradientenfeldes variiert wird. Wird die Diffusionskonstante in mindestens sechs verschiedenen Richtungen bestimmt, kann mit den daraus gewonnenen Informationen die Diffusion als dreidimensionaler Tensor beschrieben werden (Weishaupt et al. 2014). Der geeignete Parameter, um anisotrope Diffusion zu beschreiben, ist also der symmetrische Diffusionstensor D , welcher die molekulare Mobilität entlang jeder der drei Achsen vollständig beschreibt (Le Bihan und Johansen-Berg 2012). Zur Verbesserung der Qualität kann der minimale Satz von sechs Aufnahmen wiederholt und die jeweiligen Werte gemittelt werden (Le Bihan et al. 2001).

Die Tensor-Daten können mit Hilfe einer dreidimensionalen Ellipse veranschaulicht werden (s. Abbildung 1.1). Die Hauptachse der Ellipse entspricht dabei der Hauptrichtung der Diffusion. Die darauf senkrecht stehenden Vektoren beschreiben das Ausmaß der Anisotropie. Folglich gilt: je langgezogener die Ellipse, desto größer ist die Anisotropie. Umgekehrt bedeutet dies, dass die Darstellung der isotropen Diffusion einer Kugel entspricht (Le Bihan et al. 2001).

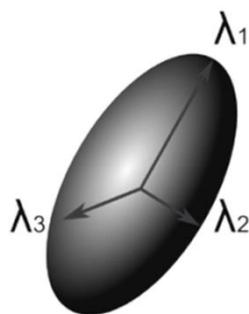


Abbildung 1.1: Diffusionsellipse, nach Winston (2012)

Aus dem Diffusionstensor D lassen sich drei Eigenvektoren (ε_1 , ε_2 , und ε_3) und drei Eigenwerte (λ_1 , λ_2 und λ_3) ableiten. Die Eigenvektoren definieren die Richtung der Diffusion, während die Eigenwerte das Ausmaß der Diffusion entlang der Eigenvektoren beschreiben. Aus den Eigenwerten lassen sich wiederum verschiedene Parameter berechnen. Der Mittelwert der Eigenwerte beschreibt die mittlere Diffusivität (engl. mean diffusivity = MD; Formel 1). Die axiale Diffusivität entspricht λ_1 , also dem größten der drei Eigenwerte (Formel 2). Sie beschreibt das Ausmaß der Diffusion in der Diffusions-Hauptrichtung. Die radiale Diffusivität hingegen beschreibt das Ausmaß der Diffusion in der zur Diffusions-Hauptrichtung senkrecht stehenden Ebene und entspricht dem Mittelwert der beiden kleineren Eigenwerte (Formel 3) (Winston 2012).

Eine etablierte Messgröße, um den auf anisotrope Diffusion zurückzuführenden Anteil des Diffusionstensors D zu beschreiben, ist die Fraktionelle Anisotropie (FA; Formel 4). Sie kann Werte zwischen null und eins annehmen, wobei durch einen Wert von null rein isotrope Diffusion und durch einen Wert von eins rein anisotrope Diffusion dargestellt wird (Le Bihan et al. 2001).

Green et al. (2002) erarbeiteten eine weitere Möglichkeit, die isotropen und anisotropen Bestandteile des Diffusionstensors zu beschreiben. Aufgrund der mathematischen Gleichheit des Diffusionstensors mit dem mechanischen Spannungstensor definieren sie auf Basis der Kontinuitätsmechanik die Größen p und q . Während p den isotropen Anteil des Diffusionstensors beschreibt und der mean diffusivity entspricht (Formel 1), beschreibt q den anisotropen Teil des Diffusionstensors. Da Green et al. (2002) die FA nach Formel 5 berechnen, welche auch q enthält, lässt sich q nach Umstellen gemäß Formel 6 aus der FA und den Eigenwerten berechnen.

$$\text{mean diffusivity (MD)} = p = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (1)$$

$$\text{axial diffusivity} = \lambda_1 = \lambda_{\parallel} \quad (2)$$

$$\text{radial diffusivity} = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} = \lambda_{\perp} \quad (3)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (4)$$

$$\text{mit } \langle \lambda \rangle = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{q}{L} \quad \text{mit } L = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \quad (5)$$

$$q = \frac{FA \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}{\sqrt{\frac{3}{2}}} \quad (6)$$

1.3 Stand der Forschung und Ziele der Arbeit

Die DWI-Bildgebung ist heutzutage Bestandteil der Routinediagnostik von Patienten mit akutem Schlaganfall (Muir et al. 2006). Akute DWI-Läsionen sind jedoch bis zu einem bestimmten Grad reversibel (Fiehler et al. 2004). Auch wenn die DTI-Bildgebung gegenüber der DWI-Bildgebung in Bezug auf das reine Erkennen eines akuten Schlaganfalles im klinischen Alltag keinen Vorteil bietet, wird postuliert, dass das DTI dem DWI hinsichtlich des Informationsgewinns deutlich überlegen ist (Harris et al. 2004). Es wird angenommen, dass das DTI eine deutlich präzisere Beschreibung des Gewebestatus und damit einhergehend des Schlaganfallstadiums liefert (Harris et al. 2004; Pitkonen et al. 2012; Puig et al. 2013; Sakai et al. 2009), detailliertere Diagnosen und Prognosen ermöglicht (Puig et al. 2013; Sotak 2002; Thomalla et al. 2004; Yu et al. 2009) und dabei helfen kann gewebebasiert das therapeutische Fenster zu definieren (Harris et al. 2004). Ebenfalls könnte es eine wichtige Rolle in der klinischen Beurteilung neuer Behandlungsmethoden spielen (Sotak 2002; Puig et al. 2010).

Von Ozsunar et al. (2004) konnte mittels DTI eine signifikante und positive Korrelation zwischen FA und der Zeitspanne seit Schlaganfallereignis festgestellt werden.

Während in der Fachliteratur weitgehend Einigkeit darüber besteht, dass die Werte von anisotropen Parametern wie der FA im chronischen Stadium des Schlaganfalles über die

Zeit abnehmen und es zu keiner Normalisierung kommt (Sotak 2002), gibt es über das Verhalten der anisotropen Diffusion insbesondere in der akuten, aber auch der subakuten Phase des Infarktes uneinheitliche Beschreibungen (Farr und Wegener 2010).

So konnten zum Beispiel Bhagat et al. (2006) zeigen, dass es in Schlaganfallarealen, welche eine Beteiligung von Hauptfaserbahnen der weißen Substanz aufwiesen, im Zeitintervall von zwei bis fünf Stunden nach Infarktgeschehen zu einer signifikanten Erhöhung der FA gekommen war, bevor es sieben bis 14 Stunden ebenso wie 18 bis 34 Stunden nach Infarkt zu einem signifikanten und fortschreitenden Abfall der FA kam. Allerdings bestanden die untersuchten Patientengruppen lediglich aus je zwei bis drei Personen. Im Gegensatz hierzu konnte in einer anderen Studie für die untersuchten anisotropen DTI-Sequenzen (FA, relative Anisotropie und volume ratio) kein signifikanter Unterschied zwischen Infarktgebiet und Gegenseite festgestellt werden, wobei die FA von den drei Sequenzen prozentual den größten Unterschied aufwies (Harris et al. 2004).

Unterteilt in tiefe und subkortikale weiße Substanz sowie tiefe und kortikale graue Substanz konnte von 13 Patienten - untersucht innerhalb von sieben Stunden nach Infarkt - bei neun Patienten eine FA-Erhöhung in wenigstens einem der oben genannten und untersuchten Areale festgestellt werden (Bhagat et al. 2008).

Ohne Differenzierung des betroffenen Gewebes konnte festgestellt werden, dass bei 15 Patienten, welche innerhalb von zwölf Stunden nach Infarkt mittels DTI untersucht wurden, im Infarktkern die FA auf der betroffenen Hemisphäre im Mittel höhere Werte zeigte als auf der gesunden Gegenseite (Schaefer et al. 2003). Ebenso konnte bei 22 von 32 Patienten innerhalb eines Zwölf-Stunden-Zeitintervalls ein Anstieg der FA beobachtet werden (Ozsunar, Koseoglu, et al. 2004). In einer weiteren Studie war die FA jedoch lediglich in der Hälfte der zehn untersuchten Fälle im Vergleich zur Gegenseite erhöht (Green et al. 2002).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, frühe Veränderungen der Wasserdiffusion nach Infarkt ereignis mit Hilfe einer homogenen Gruppe von Schlaganfallpatienten zu untersuchen. Dabei sollten einerseits frühe FA Veränderungen genauer charakterisiert und deren möglicher Zusammenhang mit klinischen Parametern, wie z. B. dem Zeitabstand zwischen Symptombeginn und MRT-Untersuchung, überprüft werden. Andererseits sollten die Veränderung der einzelnen Parameter im Zeitverlauf anhand von vier verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des ersten Monats nach Infarkt beschrieben und diese Veränderungen inner-

halb verschiedener Gebiete des Infarktes (Infarktkern, Ausbreitung des Infarktes, reversibel geschädigtes Parenchym) miteinander verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 72 Probanden und setzte sich aus zwei unterschiedlichen Gruppen zusammen. Die Datensätze von 43 Patienten stammten aus dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE), die anderen 29 aus dem Datenpool des europaweiten Projektes "Integrating Information from Molecule to Man: Knowledge Discovery Accelerates Drug Development and Personalized Treatment in Acute Stroke" (I-Know, Cheng et al. 2014). Alle Probanden hatten ein akutes Schlaganfallereignis erlitten und wurden mindestens einer MRT-Untersuchung unterzogen, die unmittelbar nach Aufnahme im Krankenhaus erfolgte und eine DTI-Sequenz beinhaltete. Einige der Probanden hatten zur Beurteilung des Verlaufs weitere MRT-Untersuchungen erhalten. Von den insgesamt 72 Probanden erhielten 21 Probanden jeweils drei follow-up Bildgebungen. Bei drei Probanden wurden je zwei und bei 12 Probanden je eine zusätzliche MRT-Untersuchung durchgeführt. Das mittlere Zeitfenster von Schlaganfallbeginn bis zur Bildgebung betrug bei den Probanden der I-Know-Studie sieben Stunden und bei den Probanden aus dem UKE siebeneinhalb Stunden.

2.1.1 Patienten aus I-Know

Aus dem Kollektiv der europaweiten Multicenter-Studie "Integrating Information from Molecule to Man: Knowledge Discovery Accelerates Drug Development and Personalized

Treatment in Acute Stroke" stammen von den insgesamt 29 verwendeten Datensätzen 27 aus dem Hospices Civils de Lyon und zwei aus dem UKE.

2.1.2 Patienten aus dem UKE

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen dem 25. Oktober 2008 und dem 21. September 2009 nach dem Auftreten eines akuten Schlaganfallereignisses in die Notaufnahme des UKE eingeliefert wurden und im Rahmen der Akutdiagnostik ein Schlaganfall-MRT inklusive DTI-Sequenz erhielten. Bei jedem dieser Patienten wurde im Rahmen der Akutbehandlung eine i.v. Lysetherapie durchgeführt.

Datensätze, mit denen das UKE zur I-Know-Studie beigetragen hat, wurden ausgeschlossen, um zu verhindern, dass Patientendaten doppelt im untersuchten Kollektiv vorkommen.

2.1.3 Ausschluss von Datensätzen

Im Verlauf mussten im Rahmen der Bildbearbeitung und Datenauswertung insgesamt neun Probanden wieder ausgeschlossen werden. Einer der Probanden hatte eine für die Auswertung zu geringe Diffusionsstörung. Eine Diffusionsstörung wurde in dieser Studie dann gewertet, wenn sie in mindestens einer Ebene vier oder mehr Voxel sowie mindesten zwei Ebenen betraf. Drei Probanden mussten ausgeschlossen werden, weil der Beginn der Symptome nicht festzustellen war. Es handelte sich dabei um Patienten, die einen wake-up-stroke erlitten hatten, so dass die vorhandene Zeitangabe sich als nicht ausreichend präzise darstellte. Bei den restlichen fünf Patienten war das kontralaterale Hirnparenchym ebenfalls geschädigt, so dass ein Vergleich der hauptsächlich betroffenen Hemisphäre mit einer gesunden Gegenseite nicht möglich war.

Darüber hinaus musste bei zwei weiteren Patienten je eines der Kontroll-MRTs aus dem auszuwertenden Datensatz entfernt werden. Bei einem der Patienten war es im Verlauf zu einem erneuten Infarktgeschehen auf der kontralateralen Hemisphäre gekommen. Bei dem anderen Probanden war das erste Kontrollbild zeitlich so lange vom Aufnahmezeitpunkt in der Notaufnahme entfernt, dass es in der Auswertung nicht mit berücksichtigt werden konnte.

2.1.4 Ausgewerteter Datensatz

Nach Ausschluss der oben beschriebenen Datensätze konnten die Daten von insgesamt 63 Probanden ausgewertet werden. Einen Überblick über das ausgewertete Patientenkollektiv gibt Tabelle 2.1. Tabelle 2.2 zeigt die Definition der Untersuchungszeitpunkte sowie die Anzahl der MRT-Aufnahmen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 2.1: Überblick über das ausgewertete Patientenkollektiv

<i>Patienten gesamt, n</i>	63
Geschlecht	
<i>männlich, n (%)</i>	32 (50,8)
<i>weiblich, n (%)</i>	31 (49,2)
<i>Δt Symptom bis MRT [h:mm], MW ± SD</i>	2:32 ± 1:31
<i>Alter bei Schlaganfall [Jahre], MW ± SD</i>	69 ± 14
<i>Δt Symptom bis MRT = Zeit von Symptombeginn bis zur ersten MR-Aufnahme in der Klinik</i>	

Tabelle 2.2: Definition der verschiedenen Aufnahmezeitpunkte mit entsprechender Anzahl der MRT-Untersuchungen

Zeit von Aufnahme im Krankenhaus bis MRT-Untersuchung	n	MW ± SD [dd hh:mm]
<i>T1</i>	63	bei Aufnahme
<i>T2</i>	29	0 02:47 ± 0 00:42*
<i>T3</i>	27	2 03:04 ± 0 22:40*
<i>T4</i>	22	25 00:04 ± 20 12:25*

*) nach Erstaufnahme

An T1 wurden der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Temperatur sowie die Laborparameter für Glukose, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten bestimmt. Für T2 lagen NIHSS, Blutdruck und Herzfrequenz und für T3 NIHSS, Glukose und Cholesterinwert vor. Diese klinischen Parameter wurden in möglichst kurzem zeitlichem Abstand zu den jeweiligen MRT-Aufnahmen erfasst. So wurden für T1 nach Möglichkeit die bei der Erstuntersuchung in der Notaufnahme ermittelten Werte verwendet. Lagen diese nicht vor, so wurden stattdessen die ersten Einträge

aus der Stroke-Unit- bzw. Intensivkurve übernommen. Bei einigen Patienten konnten einzelne Werte nicht ermittelt werden. Einen Überblick über die erfassten Daten gibt Tabelle 2.3.

Tabelle 2.3: Übersicht der erfassten klinischen Parameter

	n vorhanden (n fehlend)	MW ± SD
T1		
<i>NIHSS</i>	63 (0)	10,4 ± 6,5
<i>RR sys. [mmHg]</i>	62 (1)	152 ± 27
<i>RR diast. [mmHg]</i>	62 (1)	81 ± 15
<i>HF [min.]</i>	62 (1)	77 ± 20
<i>Temperatur [°C]</i>	63 (0)	36,4 ± 0,7
<i>Blutzucker [mg/dl], Ref. UKE: nü <120</i>	60 (3)	124 ± 35
<i>Hämatokrit [%], Ref. UKE: 30-45</i>	53 (10)	39 ± 6
<i>Leukozyten [10⁹/l], Ref. UKE: 3,8-11,0</i>	63 (0)	8,9 ± 3,4
<i>Thrombozyten [10⁹/l], Ref. UKE: 150-400</i>	63 (0)	269 ± 101
T2		
<i>NIHSS</i>	29 (0)	9,4 ± 6,9
<i>RR sys. [mmHg]</i>	29 (0)	145 ± 17
<i>RR diast. [mmHg]</i>	29 (0)	80 ± 16
<i>HF [min.]</i>	28 (1)	77 ± 11
T3		
<i>NIHSS</i>	27 (0)	5,4 ± 5,6
<i>Blutzucker [mg/dl], Ref. UKE: nü <120</i>	26 (1)	101 ± 15
<i>Cholesterin, gesamt [mmol/l] Referenzwert</i>	26 (1)	4,8 ± 1,2
NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; RR = Riva-Rocci / Blutdruckwert (sys. = systolischer Wert; diast. = diastolischer Wert); HF = Herzfrequenz; Ref UKE = Referenzwert des UKE		

Für jeden Schlaganfall wurden folgende Daten erfasst: betroffene Hemisphäre, Infarktort (betroffenes Versorgungsgebiet), die Größe des Infarktes, genaue Lokalisation des Gefäßverschlusses, ob eine Lysetherapie durchgeführt wurde und welches Ausmaß an Rekanali-

sation innerhalb der ersten Tage hierdurch erreicht werden konnte. Die Auswertung dieser Daten ist in Tabelle 2.4 zusammengefasst.

Tabelle 2.4: Charakterisierung der Schlaganfälle

<i>Schlaganfälle gesamt, n</i>	63
Hemisphäre	
<i>links, n (%)</i>	36 (57,1)
<i>rechts, n (%)</i>	27 (42,9)
Mittlere Infarktgröße	
<i>Voxelanzahl [n], MW ± SD</i>	2432 ± 3537
<i>Läsionsvolumen [ml], MW ± SD</i>	19,45 ± 28,30
Ausmaß der Infarkte	
<i>Lakune, n (%)</i>	13 (20,6)
<i>Territoriale Infarkte, n (%)</i>	50 (79,4)
<i>< 1/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	28 (44,4)
<i>1/3 bis 2/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	12 (19,0)
<i>> 2/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	10 (15,9)
Ort des geschädigten Parenchyms	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior, n (%)</i>	2 (3,2)
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri media, n (%)</i>	60 (95,2)
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior, n (%)</i>	1 (1,6)
Betroffenheit der Basalganglien	
<i>Basalganglien mitbetroffen, n (%)</i>	15 (23,8)
<i>Basalganglien nicht betroffen, n (%)</i>	48 (76,2)
Ort des Gefäßverschlusses	
<i>M1 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	17 (27,0)
<i>M2 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	9 (14,3)
<i>Carotis-T, n (%)</i>	3 (4,8)
<i>nicht darstellbar, n (%)</i>	34 (54,0)

2.1.5 MRT-Geräte

Die MRT-Aufnahmen im UKE wurden mit einem 1,5 T Ganzkörper-Scanner (Magnetom Sonata) der Firma Siemens Medical (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Protokoll beinhaltete die Diffusionswichtung entlang von 12 Richtungen, aufgeteilt in 2x6 Richtungen ($b=1000$) mit eingeschobenem $b=0$ -Bild, so dass insgesamt zwei $b=0$ -Bilder aufgenommen wurden. TR 6000 ms, TE 85 ms, Matrix 128x128, FOV 256 (6/8 partial Fourier, FOV phase 75%), Schichtdicke 3 mm, kein gap, resultierende Voxelgröße $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$, 40 Schichten = 12 cm Messblock, Messzeit: 1:30 min.

Das Protokoll der Akutaufnahmen aus dem Datenset der I-KNOW-Studie enthielt neben der DTI-Sequenz (12 Richtungen, TR > 6000 ms, field of view 24 cm, Matrix 128x128, Dicke 3-5 mm) folgende weitere Sequenzen: gradient echo, T1- und T2-gewichtet, time of flight MR-Angiographie und PWI.

2.2 Ethik-Votum

Diese Studie wurde von den lokalen Ethikkommissionen (Hamburg und Lyon) genehmigt.

2.3 Verwendete Software

Im diesem Kapitel werden die einzelnen Computerprogramme bzw. Software-Pakete sowie deren wichtigste Funktionen erläutert, die für die Bearbeitung der MRT-Dateien und sämtliche Auswertungsschritte genutzt wurden.

2.3.1 FMRIB Software Library (FSL)

Diese Sammlung von Softwaretools zur Auswertung von MRT-Aufnahmen des Gehirns wird vom "Centre for Functional MRI of the Brain" der University of Oxford herausgegeben und läuft unter einem Linux-Betriebssystem.

Die einzelnen Komponenten können über die grafische Benutzeroberfläche oder direkte Befehlseingabe in der Kommandokonsole bedient werden. Letzteres ermöglicht die Verwendung von Konsolenskripten, wodurch einzelne oder gleich mehrere Tools automatisch bei einer Vielzahl an Datensätzen nacheinander angewendet werden können. Bei allen mit FSL durchgeführten Arbeitsschritten wurden die Funktionen jeweils beispielhaft zuerst bei

einzelnen Patienten manuell getestet, bevor die Funktion mit Hilfe eines Konsolenskripts auf das gesamte Kollektiv angewendet wurde.

Die wichtigsten genutzten Funktionen sind FSLView zur Darstellung der MRT-Bilder, FLIRT zur linearen Bildregistrierung sowie MATHS und STATS zum Auslesen der Masken.

2.3.2 SPSS

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics (Version 21) der Firma IBM.

2.4 Bildbearbeitung und Auswertung

Um die Patientendaten auswerten zu können, waren einige vorbereitende Maßnahmen nötig, welche im Folgenden genauer erläutert werden. Dazu zählen die Umrechnung der DICOM-Bilder ins Nifti-Dateiformat sowie die anschließende Generierung der DTI-Dateien, die Korrektur von Artefakten und die Maskensegmentierung der Infarktareale.

2.4.1 Umrechnung der DTI-Sequenzdateien

Da die im klinischen Alltag verwendeten MRT-Geräte bei der Aufnahme von Patientenbildern Dateien im DICOM-Format erstellen, FSL diese allerdings nicht lesen und bearbeiten kann, wurden die aus dem PACS exportierten MRT-Sequenzen mit dem Programm „dcm2nii“ aus dem Softwarepaket „MRICron“ vom DICOM- in das von FSL lesbare NIFTI-Format umgerechnet. Die im DICOM-Format enthaltenen patientenbezogenen Daten wie Name, Geburtstag etc. wurden bei dieser Umrechnung gelöscht und die einzelnen Dateien pseudonymisiert.

Für jedes Voxel wurde der Diffusionstensor (D) errechnet und daraus Abbildungen von FA, MD sowie den Eigenwerten berechnet.

In der Folge wurden weitere Bearbeitungsschritte mit FSL durchgeführt: FLIRT zur Vereinheitlichung der Voxelgröße, EDDY correct für die Korrektur von Suszeptibilitätsartefakten und Distorsionen, REORIENT zur Erstellung einer Datei mit den Orientierungsinformationen, BETBRAIN zur Erstellung einer binären Maske des Gehirns sowie DTIFIT zur Erstellung der Tensoren.

2.4.2 Korrektur von Artefakten

Bei der Kontrolle der neu erzeugten DTI-Parameterbilder fiel auf, dass sich bei 17 Patienten an jeweils einem der Aufnahmezeitpunkte durch den Umrechnungsprozess Artefakte gebildet hatten. Die meisten dieser Artefakte entstanden beim Erstellen der data.nii.gz-Datei durch die "Eddy Current Correction". Diese Datei besteht aus insgesamt zweimal sieben Sequenzen, jeweils einer Übersichtsaufnahme sowie den sechs zugehörigen Vektoraufnahmen.

Zur Korrektur der Artefakte wurde die Datei data.nii.gz mit Hilfe der FSL-Funktion `fsplit` in die 14 einzelnen Sequenzen aufgeteilt. Die von Fehlern betroffenen Einzelsequenzen wurden manuell gelöscht und die verbliebenen intakten Sequenz-Dateien mit der FLS-Funktion `fslmerge` wieder zusammengesetzt. In den `bvec`- und `bval`-Dateien wurden anschließend die zu den gelöschten Sequenzen gehörigen Einträge entfernt, bevor durch die FLS-Funktion DTI-FIT die neuen artefaktfreien DTI-Dateien erstellt wurden.

Bei vier der 17 Patienten waren mehr als 3 Einzelsequenzen von Artefakten betroffen oder es gab Probleme beim Splitten der data.nii.gz-Datei. Bei diesen Patienten wurden sämtliche Umrechnungsschritte beginnend bei den originalen DICOM-Dateien manuell ohne Shell-Script wiederholt. Bei den neu erzeugten DTI-Dateien waren keine relevanten Artefakte mehr zu finden.

2.4.3 Maskensegmentierung

Das Schlaganfallgebiet – die Region of Interest – in den DTI Bildern wurde anhand der Befunde der Neuroradiologen definiert. War das zu markierende Areal nicht auf den ersten Blick eindeutig zu identifizieren, konnten im PACS (Picture Archiving and Communication System) die zugehörigen DWI-Sequenzen abgerufen werden, da dort bedingt durch die schärfere Darstellung der DWI- im Gegensatz zur DTI-Sequenz in FSL das Schlaganfallgebiet in der Regel deutlich besser zu identifizieren war. Mit Hilfe dieser zwei Methoden konnte das zu markierende Areal in der DTI-Sequenz in FSL sicher lokalisiert werden.

Die Masken wurden mit Hilfe der FSL-Funktion „Create Mask“ auf Grundlage der DTI-MD-Bilddatei erstellt, da sich auf den Bildern dieser Datei die diffusionsgestörten Areale am besten abgrenzen ließen. Die Masken wurden per Hand mit der Maus erstellt. Dabei wurden nur auffällige Regionen markiert, wenn sie aus mindestens vier Pixeln in einer der Ebenen sowie aus 2 oder mehr Ebenen bestanden. Abbildung 2.1 zeigt exemplarisch eine

transversale Schicht eines MD-Bildes vor und nach Maskensegmentierung sowie die fertige Maske als 3D-Modell.

In einer Liste wurden dann für jeden einzelnen Patienten das Infarktareal nach Versorgungsgebieten, die Infarktgröße sowie die Hemisphäre des Infarktes notiert.

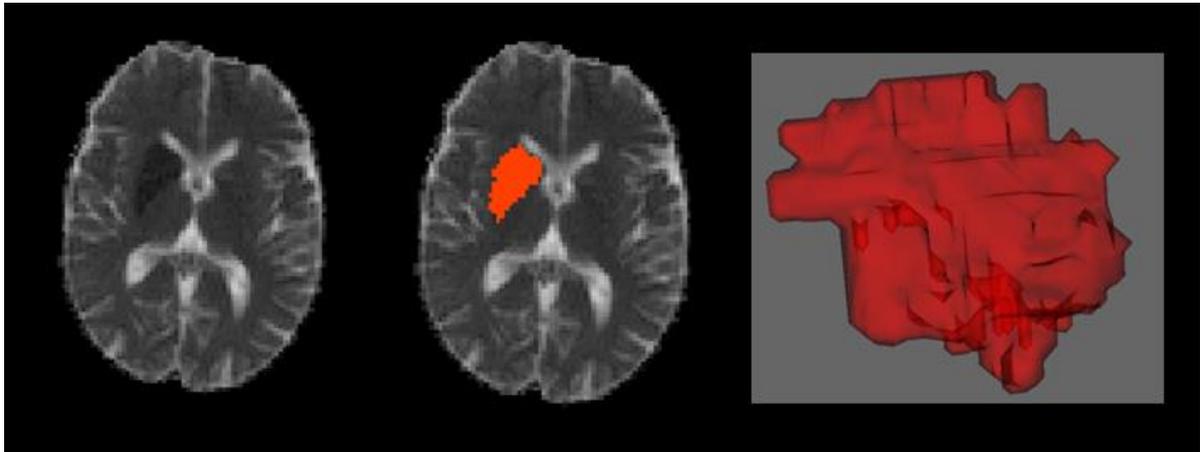


Abbildung 2.1: Transversale Schicht eines MD-Bildes ohne (links) und mit (mittig) segmentierter Schlaganfallmaske. Rechts vergrößerte dreidimensionale Darstellung der gesamten Schlaganfallmaske.

2.4.4 Registrierung

Um die weiteren Auswertungsschritte zu ermöglichen (insbesondere das Spiegeln der Infarktmaske auf die nicht betroffene Hemisphäre), wurden die relevanten Sequenzen in den Normalraum registriert. Die Grundlage dafür bildete das FSL-Standardbild "FMRIB58_FA_1mm", welches entsprechend der Patientenbilder durch die FSL-Funktion `fslflirt` auf eine Voxelgröße von 2x2x2 mm angepasst wurde. Mit derselben Funktion (`fslflirt`) wurde dann für jede Aufnahme das dti-FA-Bild auf das Referenzbild registriert. Die dabei in der *.mat-Datei hinterlegten entsprechenden Vektoränderungen wurden im Anschluss auf die anderen Dateien (dti-MD-mask, dti-MD, dti-L1, dti-L2, dti-L3) angewendet.

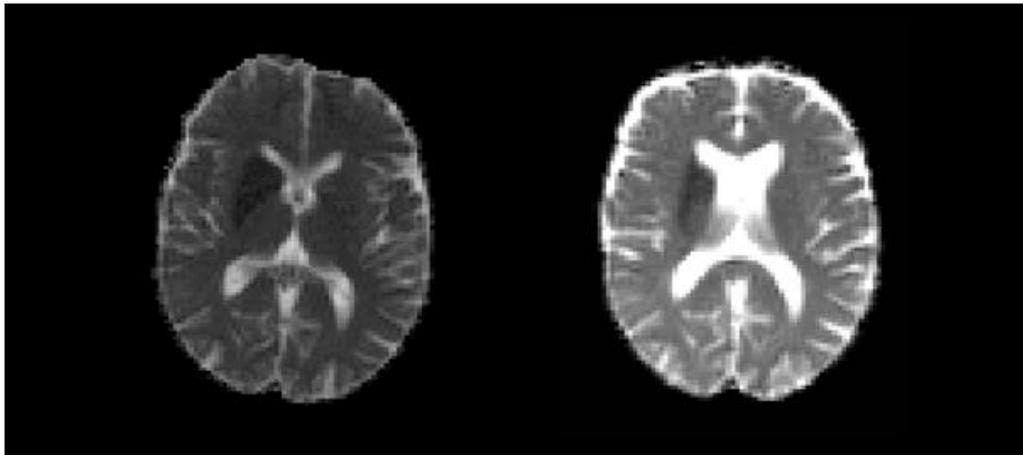


Abbildung 2.2: Transversale Schicht eines MD-Bildes; links native Aufnahme, rechts nach abgeschlossener Koregistrierung.

2.4.5 Herausrechnen der Liquorareale

Da ein Gehirn nie gänzlich symmetrisch aufgebaut ist, kann es vorkommen, dass ein Teil der auf die kontralaterale Hemisphäre gespiegelten Maske dort ein Areal überdeckt, das nicht aus Hirnparenchym, sondern aus Liquor besteht. Um zu verhindern, dass die Diffusionswerte aus einem liquorgefüllten Areal mit ausgelesen werden und so die Auswertung verfälschen, wurden die liquorgefüllten Bereiche aus den verschiedenen DTI-Parameterbildern entfernt. In den MD-Bildern wurden alle Voxel mit einem Grenzwert von $\geq 1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ als Liquor definiert (Forkert et al. 2014) und aus den Bildern gelöscht. Dieselben Areale wurden dann entsprechend auch aus den FA-, L1-, L2- und L3-Bildern entfernt. Abbildung 2.3 zeigt beispielhaft den Zustand vor und nach automatischer Entfernung der Liquorareale.

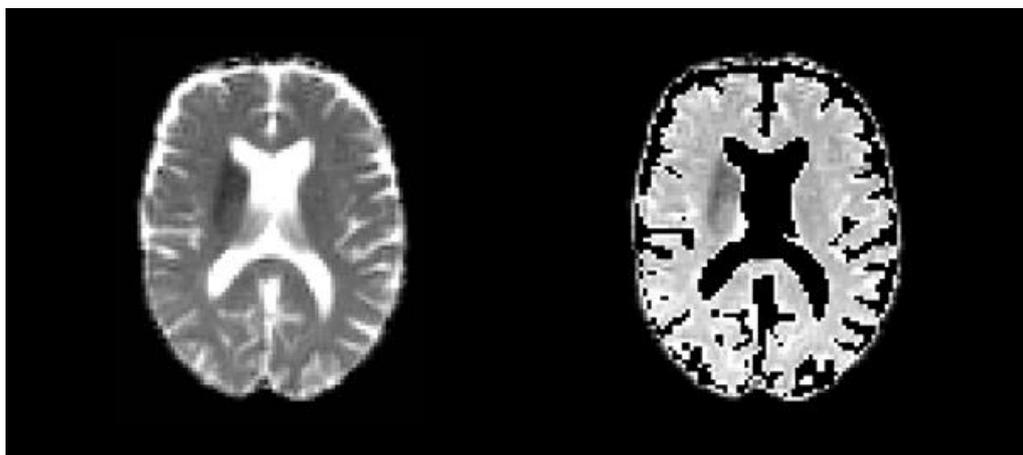


Abbildung 2.3: Transversale Schicht eines MD-Bildes; vor (links) und nach (rechts) dem Herausrechnen der Liquorareale.

2.4.6 Infarktgewebe: Kern, Wachstum und Rückbildung

Um herauszufinden, wie sich das vom Schlaganfall geschädigte Hirnparenchym im Zeitverlauf verändert, wurden für jeden Probanden aus den vorhandenen Masken weitere erstellt.

Als Infarktkern (core, kurz COR) wurde das Infarktareal definiert, dessen Schädigung über die gesamte Zeit bestehen bleibt. Es wurden jeweils die Masken von Zeitpunkt eins und drei miteinander multipliziert, so dass die sich überschneidende Fläche der beiden Masken die Maske COR definiert. Um das Gebiet zu untersuchen, um das sich der Infarkt im Lauf der Zeit vergrößert hatte (infarct growth, kurz GRO), wurde von der Maske Zeitpunkt drei die Maske COR subtrahiert. Dabei entstand die Maske GRO. Äquivalent dazu wurde für das Gewebe, dessen in der Bildgebung erkennbare Zeichen der Schädigung sich mit Fortschreiten der Zeit zurückgebildet hatten (retraction, kurz RET) die Maske COR von Maske Zeitpunkt eins subtrahiert mit Maske RET als Ergebnis.

Eine schematische Übersicht zeigt Abbildung 2.4. Abbildung 2.5 zeigt die berechneten Masken COR, GRO und RET auf der FA-Aufnahme eines der ausgewerteten Patienten.

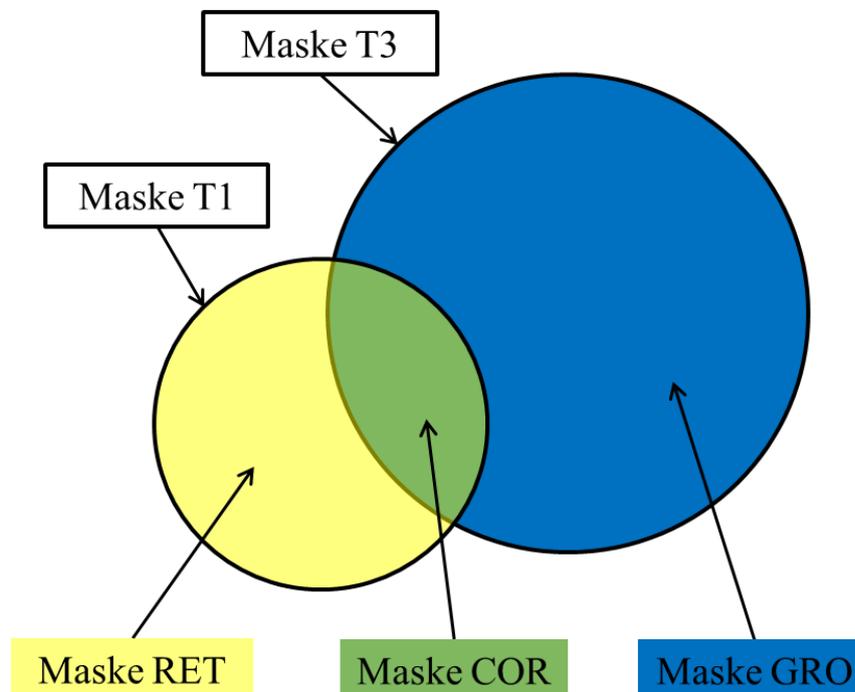


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der neu generierten Masken

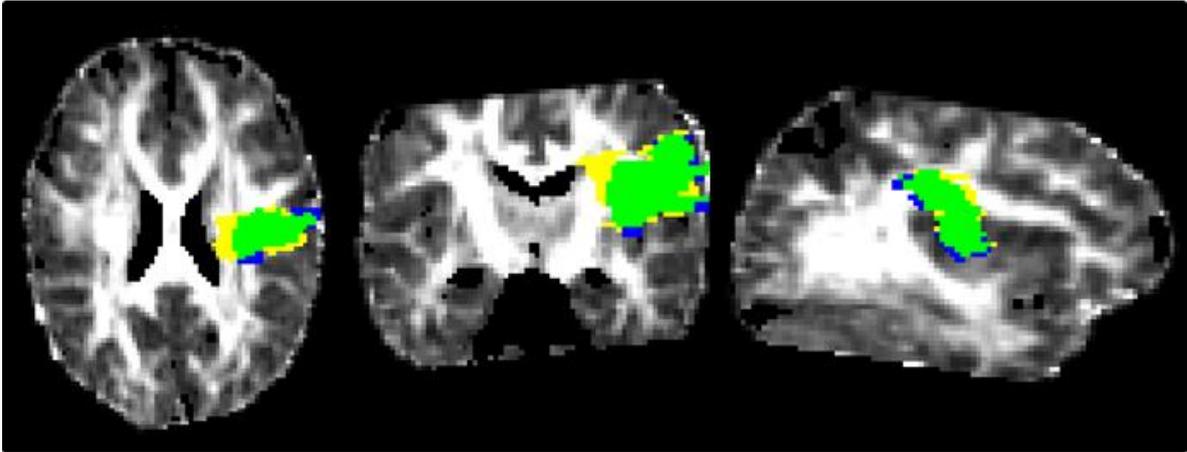


Abbildung 2.5: FA-Bild des Gehirns an T1 in transversaler (links), frontaler (mittig) und sagittaler (rechts) Ebene mit den Masken COR (grün), GRO (blau) und RET (gelb).

2.4.7 Spiegeln der Masken auf die nicht betroffene Hemisphäre

Um das Infarktareal mit einem entsprechenden gesunden Areal zu vergleichen, wurden sämtliche erstellten Masken mit der FSL-Funktion `fslswapdim` im Normalraum an der Y-Achse gespiegelt, indem die X-Werte mit -1 multipliziert wurden.

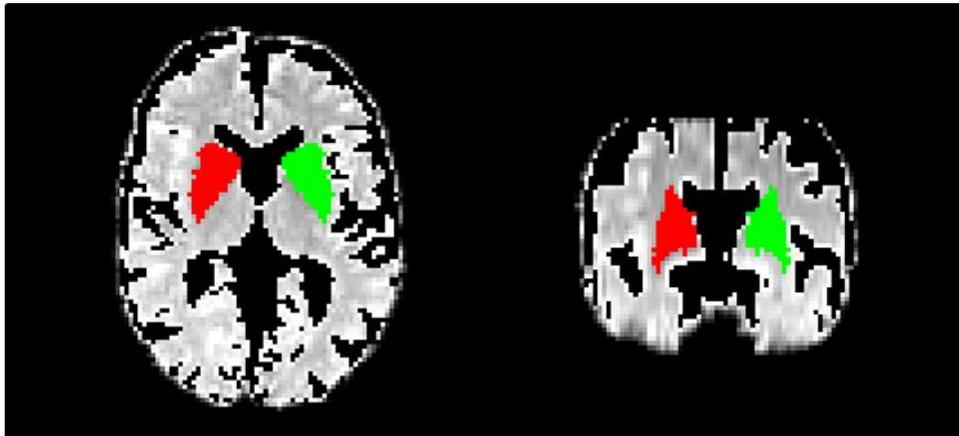


Abbildung 2.6: Maske über der Infarktläsion (rot) sowie die auf die Gegenseite gespiegelte Maske (grün); transversale und frontale Schnittebene eines MD-Bildes nach Herausrechnen des Liquors.

2.4.8 Auslesen der Daten

Zum Auslesen der Werte aus dem maskierten Bereich wurden die einzelnen dti-Dateien (FA, MD, L1, L2, L3) jeweils mit der binären Maske multipliziert und daraus eine neue Datei generiert, die nur Werte aus dem Bereich der Maske enthält. Aus jeder dieser neuen Dateien wurden mit der FSL-Funktion `fslstats` folgende Informationen ausgelesen: die Anzahl der Voxel, das Voxelvolumen, die minimale sowie die maximale Intensität, der Mittelwert aller Voxel sowie die Standardabweichung. Bei dem FA-Bild wurde dabei ein "uthr" (= upper threshold) von 1, bei den Eigenwert-Bildern ein "thr" (= threshold) von 0

angewendet. Die Werte für p wurden im Anschluss entsprechend Formel 6 (s. Abschnitt 1.2.2) berechnet.

Es wurden für jeden der Patienten folgende Masken ausgelesen: die segmentierten Schlaganfallmasken für die Zeitpunkte eins, zwei, drei und vier sowie die Masken COR, GRO und RET für jeden der Zeitpunkte eins bis vier jeweils auf der geschädigten Hemisphäre. Für jede der aufgeführten Masken Abbildung 2.4 wurde ebenfalls die auf die kontralaterale gesunde Hemisphäre gespiegelte Maske ausgelesen.

2.5 Statistische Auswertung

Alle durchgeführten statistischen Testverfahren benötigen Quelldaten, welche einer Normalverteilung entsprechen. Das Vorliegen der Normalverteilung im beschriebenen Kollektiv wurde grafisch überprüft. Das verwendete Konfidenzintervall für sämtliche durchgeführten Signifikanztests beträgt 95%. Zur Bestimmung der Gleichheit der Varianzen wurde im Vorfeld bei allen T-Tests für unabhängige Variablen der Levene-Test durchgeführt. War keine signifikante Varianzgleichheit gegeben, so wurde für diese Fälle das von SPSS entsprechend korrigierte Ergebnis verwendet. Neben der rein deskriptiven Statistik wurden Gruppenvergleiche mittels T-Test, Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test sowie Einflussanalysen mittels T-Test, einfaktorierter ANOVA, bivariater Korrelation und gemischtem Modelle durchgeführt.

3 Ergebnisse

Da nicht alle Patienten zu jedem der vier Zeitpunkte einer MRT-Untersuchung mit DTI-Sequenz unterzogen worden waren und daher für jeden Zeitpunkt eine unterschiedliche Anzahl an Datensätzen zur Verfügung stand, erfolgte die Auswertung in zwei Schritten mit unterschiedlichen Kollektiven. Kapitel 3.1 beschreibt die erfolgte Auswertung von allen 63 Patienten im Akutstadium an Zeitpunkt eins (T1). Kapitel 3.2 stellt die Ergebnisse der Auswertung von 20 Patienten dar, die zu jedem der vier Zeitpunkte eine Aufnahme erhalten hatten und somit eine vollständige Betrachtung der DTI-Parameter in Abhängigkeit von der Zeit ermöglichten.

3.1 Auswertung des gesamten Kollektivs an Zeitpunkt 1

Im Folgenden werden in Abschnitt 3.1.1 die an Zeitpunkt eins aus den Infarktmasken und den gespiegelten Masken ausgelesenen Daten dargestellt.

Abschnitt 3.1.2 erläutert im Detail die Werte der FA und Abschnitt 3.1.3 zeigt die Ergebnisse im Hinblick auf Einflussfaktoren auf die FA.

3.1.1 DTI-Parameter Zeitpunkt 1

Wie in Abschnitt 2.4.8 dargestellt, wurden aus den verschiedenen Masken die Werte für die FA, die MD sowie die Eigenwerte ausgelesen. Tabelle 3.1 zeigt die Mittelwerte sowie die jeweils zugehörige Standardabweichung dieser Parameter aus den Infarktmasken und

den gespiegelten Infarktmasken zum Zeitpunkt eins (in der Akutphase bei Aufnahme im Krankenhaus). Bei dem Vergleich der beiden Masken mittels T-Test waren die Werte für jeden der DTI-Parameter mit einem Signifikanzniveau von jeweils $p < 0,001$ signifikant unterschiedlich zwischen den Masken (siehe Tabelle 3.1). Das heißt, alle untersuchten Diffusionsparameter waren in der Region der akuten Ischämie signifikant unterschiedlich im Vergleich zur nicht betroffenen Hemisphäre.

Abbildung 3.1 verdeutlicht diese Unterschiede. Auf der geschädigten Seite findet sich ein Diffusionstensor (Ellipsoid) mit einer reduzierten Diffusivität (entsprechend dem reduzierten ADC) entlang der drei Eigenwerte. Die im Vergleich zur Abnahme von λ_1 verhältnismäßig stärkeren Abnahmen der beiden kleineren Eigenwerte λ_2 und λ_3 resultiert in einem für die Schlaganfallläsion insgesamt kleineren und stärker von einer Kugelform abweichenden Ellipsoid im Vergleich zum größeren und mehr einer Kugel ähnelnden Ellipsoid auf der gesunden Gegenseite. Diese Veränderungen spiegeln sich in einem leichten Anstieg der FA im geschädigten Areal wieder.

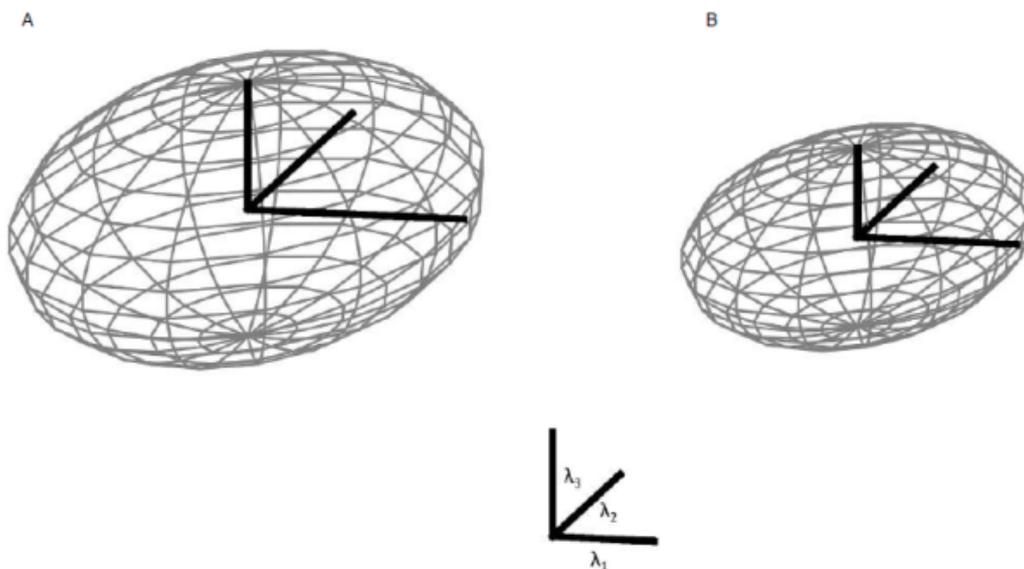


Abbildung 3.1: dreidimensionale grafische Darstellung der Eigenwerte als Ellipse der gesunden Hemisphäre (A) sowie der betroffenen Hemisphäre (B).

Zur Berücksichtigung der je nach Region unterschiedlichen Diffusionseigenschaften der betroffenen Hirnareale wurde die Ratio der Werte aus der Infarktmaske und der auf die gesunde Hemisphäre gespiegelten Maske berechnet und ebenfalls in Tabelle 3.1 aufgeführt sowie in Abbildung 3.2 grafisch dargestellt. Zur Berechnung der Ratio wurden jeweils die Werte aus der Infarktmaske durch die entsprechenden Werte der gesunden Hemisphäre dividiert. Abbildung 3.2 zeigt von jedem der untersuchten Patienten die berechnete Ratio der

FA, MD und der Eigenwerte sowie den jeweils zugehörigen Mittelwert als horizontale Linie. Hier zeigt sich, dass die FA-Werte verglichen mit dem gesunden kontralateralen Hirnparenchym auf der betroffenen Hemisphäre im Mittel größer waren. Alle übrigen Diffusionsparameter waren hingegen im Mittel auf der betroffenen Hemisphäre kleiner als auf der gesunden Hirnhälfte.

Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Parameter für die Infarktmaske, die gespiegelte Infarktmaske sowie die Ratio aus diesen Masken zu Zeitpunkt 1 (T1) sowie die p-Werte aus dem Vergleich der Masken mittels T-Test

	Infarktmaske (MW ± SD)	gespiegelte Maske (MW ± SD)	Vgl. der Masken (p*)	Ratio (MW ± SD)
<i>FA</i>	0,313 ± 0,086	0,292 ± 0,080	< 0,001	1,083 ± 0,168
<i>MD = ρ</i>	0,591·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	0,814·10 ⁻³ ± 0,086·10 ⁻³	< 0,001	0,730 ± 0,106
<i>L1</i>	0,784·10 ⁻³ ± 0,114·10 ⁻³	1,062·10 ⁻³ ± 0,100·10 ⁻³	< 0,001	0,741 ± 0,102
<i>L2</i>	0,564·10 ⁻³ ± 0,097·10 ⁻³	0,773·10 ⁻³ ± 0,100·10 ⁻³	< 0,001	0,733 ± 0,104
<i>L3</i>	0,428·10 ⁻³ ± 0,101·10 ⁻³	0,607·10 ⁻³ ± 0,101·10 ⁻³	< 0,001	0,708 ± 0,120
<i>q</i>	0,267·10 ⁻³ ± 0,075·10 ⁻³	0,343·10 ⁻³ ± 0,087·10 ⁻³	< 0,001	0,788 ± 0,127

* Signifikanz zweiseitig

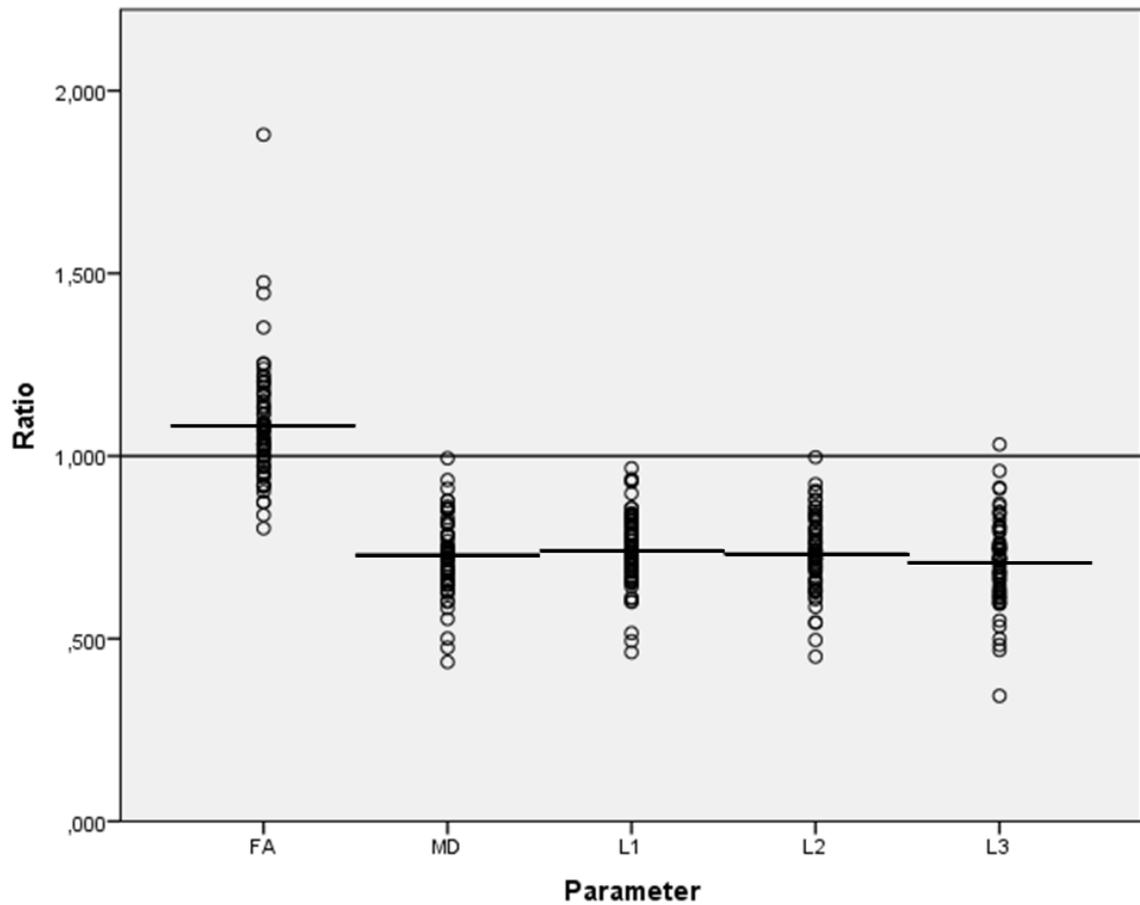


Abbildung 3.2: Ratio der ausgelesenen Parameter mit jeweils eingezeichnetem Mittelwert

In Abbildung 3.3 sind die Ratios der Parameter p und q (p = isotroper, q = anisotroper Anteil des Diffusionstensors; Vgl. Green et al. (2002)) für jeden Patienten gegeneinander aufgetragen. Hier zeigt sich, dass bei der Mehrzahl der Patienten die Ratio der isotropen Anteile der Diffusion (p) kleiner ist als die Ratio der anisotropen Diffusionskomponente (q).

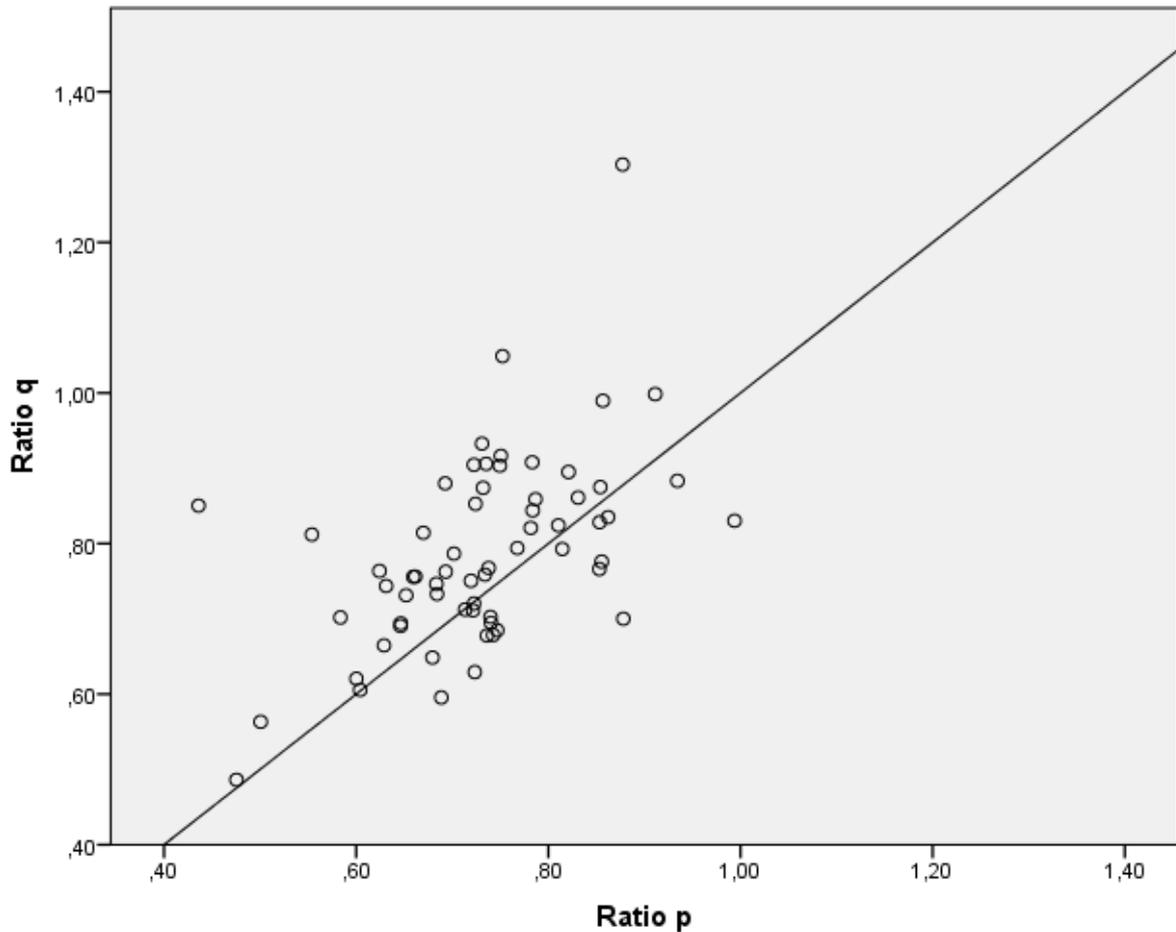


Abbildung 3.3: Ratio p und Ratio q als Punktdiagramm gegeneinander aufgetragen.

3.1.2 Verhalten der FA

Um das Verhalten der FA in der Akutphase des Schlaganfalles zu klären, wurden mit Hilfe der an T1 durchgeführten Untersuchungen die Eigenschaften der betroffenen Hirnareale mit denen des gesunden kontralateral gelegenen Hirnparenchyms verglichen.

Entsprechend Tabelle 3.1 wurde für die Ratio der FA ein Mittelwert von 1,083 (SD 0,168) ermittelt. Der Betrag der Differenz der FA-Werte zwischen erkrankter und gesunder Hemisphäre lag dabei im Mittel bei 0,033 (SD 0,031). Der Vergleich der FA-Werte von gesunder und erkrankter Hemisphäre mittels t-Test für voneinander abhängige Variablen beschrieb mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (Sign. zweiseitig) einen signifikanten Unterschied zwischen gesundem und erkranktem Gewebe (Tabelle 3.1).

Bei 44 der insgesamt 63 ausgewerteten Schlaganfälle war die FA im Infarktareal im Vergleich zur gesunden Seite größer. Bei den restlichen 19 Schlaganfällen hingegen war die FA in der Maske auf der betroffenen Hemisphäre kleiner als auf der kontralateralen Hirnhälfte (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Aufteilung des Kollektivs in zwei Gruppen mit Ratio FA größer bzw. kleiner als eins

FA	n	Ratio FA MW±SD	Infarktmaske FA MW±SD	gespiegelte Maske FA MW±SD
<i>im Schlaganfallareal größer*</i>	44	1,150 ± 0,156	0,333 ± 0,081	0,294 ± 0,080
<i>im Schlaganfallareal kleiner*</i>	19	0,929 ± 0,053	0,267 ± 0,081	0,287 ± 0,081

** als auf der kontralateralen gesunden Hemisphäre*

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Veränderung der FA in der Akutphase des Schlaganfalles ausfindig zu machen, wurde das Kollektiv entsprechend der FA-Veränderung in zwei Gruppen aufgeteilt (FA im geschädigten Parenchym größer bzw. kleiner als auf der Gegenseite). Für jeden der in Tabelle 3.3 aufgeführten klinischen Parameter bzw. DTI-Parameter wurde untersucht, ob zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede vorliegen. Während für die klinischen Parameter kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, ergab die Untersuchung der DTI-Parameter für die MD sowie die Eigenwerte L2 und L3 signifikante Unterschiede. Die Werte dieser Parameter waren signifikant niedriger für Patienten mit einer FA Ratio von größer eins.

Tabelle 3.3: Mittelwerte sowie deren Vergleich der nach dem Verhalten der FA aufgeteilten Gruppen

	Ratio FA > 1	Ratio FA < 1	p
<i>Anzahl, n</i>	44	19	
Geschlecht			0,848 ⁺
<i>männlich, n (%)</i>	22 (50,0)	10 (52,6)	
<i>weiblich, n (%)</i>	22 (50,0)	9 (47,4)	
<i>Alter bei Schlaganfall [Jahren]</i>	68 ± 15	70 ± 13	0,467*
<i>Δt Symptom. bis MRT [hh:mm]</i>	02:37 ± 01:34	02:19 ± 01:23	0,450*
<i>NIHSS</i>	11 ± 7	10 ± 7	0,899*
<i>RR sys. [mmHg]</i>	153 ± 29	148 ± 23	0,462*
<i>Blutzucker [mg/dl]</i>	126 ± 34	120 ± 36	0,569*
<i>Hämatokrit [%]</i>	38,6 ± 5,9	40,3 ± 4,5	0,258*
<i>Leukozyten [109/l]</i>	9,0 ± 3,4	8,7 ± 3,6	0,787*
<i>Thrombozyten [109/l]</i>	273 ± 101	260 ± 102	0,636*
Hemisphäre			0,081 ⁺
<i>links, n (%)</i>	22 (50,0)	14 (73,7)	
<i>rechts, n (%)</i>	22 (50,0)	5 (26,3)	
<i>Läsionsvolumen [ml]</i>	18,87 ± 28,52	20,82 ± 28,49	0,805*
Ausmaß der Infarkte			0,832 ⁺
<i>Lakune, n (%)</i>	10 (22,7)	3 (15,8)	
<i>Territoriale Infarkte:</i>			
<i>< 1/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	18 (40,9)	10 (52,6)	
<i>1/3 bis 2/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	9 (20,5)	3 (15,8)	
<i>> 2/3 des Versorgungsgebietes, n (%)</i>	7 (15,9)	3 (15,8)	
Ort des geschädigten Parenchyms			0,507 ⁺
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior, n (%)</i>	2 (4,5)	0 (0)	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri media, n (%)</i>	41 (93,2)	19 (100)	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior, n (%)</i>	1 (2,3)	0 (0)	
Ort des Gefäßverschlusses			0,548 ⁺
<i>M1 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	13 (29,5)	4 (21,1)	
<i>M2 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	6 (13,6)	3 (15,8)	
<i>Carotis-T, n (%)</i>	3 (6,8)	0 (0)	
<i>nicht darstellbar, n (%)</i>	22 (50)	12 (63,2)	
<i>MD = p</i>	0,568·10 ⁻³ ± 0,072·10 ⁻³	0,646·10 ⁻³ ± 0,117·10 ⁻³	0,013*
<i>L1</i>	0,767·10 ⁻³ ± 0,108·10 ⁻³	0,824·10 ⁻³ ± 0,121·10 ⁻³	0,089*
<i>L2</i>	0,539·10 ⁻³ ± 0,071·10 ⁻³	0,620·10 ⁻³ ± 0,124·10 ⁻³	0,013*
<i>L3</i>	0,400·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,494·10 ⁻³ ± 0,126·10 ⁻³	0,005*
<i>q</i>	0,277·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	0,244·10 ⁻³ ± 0,064·10 ⁻³	0,085*

⁺ Chi-Quadrat-nach Pearson (asympt. zweiseitige Signifikanz) | * t-Test (Signifikanz zweiseitig)

Δt Symptom bis MRT = Zeit von Symptombeginn bis zur ersten MR-Aufnahme in der Klinik; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; RR = Riva-Rocci / Blutdruckwert (sys. = systolischer Wert)

3.1.3 Einflussfaktoren der FA

Um mögliche Einflussfaktoren auf die FA im Schlaganfallgebiet zu identifizieren, erfolgte eine diesbezügliche Untersuchung der erfassten klinischen Parameter.

Von allen untersuchten klinischen Parametern zeigte lediglich das Patientenalter einen Effekt auf die FA. Je höher das Alter zur Zeit des Schlaganfallereignisses war, desto kleiner war die Ratio der FA. Alle anderen untersuchten Parameter – auch die Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus – hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die FA. Abbildung 3.4 zeigt nochmals gesondert die Ratio FA aufgetragen gegen die Zeit von Symptombeginn bis zur ersten MRT-Untersuchung im Krankenhaus. Auch hier ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang von Zeit bis MRT und Veränderung der FA.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der T-Tests und ANOVA zur Berechnung von möglichen Einflussfaktoren auf die FA im Schlaganfallgebiet

	n	Ratio FA (MW ± SD)	p
Geschlecht			0,756*
<i>männlich</i>	32	1,077 ± 0,120	
<i>weiblich</i>	31	1,090 ± 0,207	
Hemisphäre			0,401*
<i>links</i>	36	1,068 ± 0,186	
<i>rechts</i>	27	1,103 ± 0,140	
Ausmaß der Infarkte			0,814 ⁺
Lakune	13	1,064 ± 0,117	
<i>Territoriale Infarke:</i>			
< 1/3 des Versorgungsgebietes	28	1,101 ± 0,221	
1/3 - 2/3 des Versorgungsgebietes	12	1,052 ± 0,076	
> 2/3 des Versorgungsgebietes	10	1,095 ± 0,138	
Ort des geschädigten Parenchyms			0,696 ⁺
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior</i>	2	1,141 ± 0,160	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri media</i>	60	1,079 ± 0,170	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior</i>	1	1,199 ± 0	
Ort des Gefäßverschlusses			0,848 ⁺
<i>M1-Segment der A. cerebri media</i>	17	1,103 ± 0,142	
<i>M2-Segment der A. cerebri media</i>	9	1,111 ± 0,304	
<i>Carotis-T</i>	3	1,081 ± 0,084	
<i>unbekannt</i>	34	1,066 ± 0,140	

* t-Test (Signifikanz zweiseitig) | ⁺ ANOVA

Tabelle 3.5: Ergebnisse der bivariaten Korrelation zur Prüfung von möglichen Einflussfaktoren auf die FA im Schlaganfallgebiet

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (p)*
<i>Alter bei Schlaganfall</i>	-0,263	0,038
<i>Δt Symptom bis MRT</i>	-0,072	0,576
<i>Läsionsvolumen in ml</i>	-0,039	0,762
<i>NIHSS</i>	-0,055	0,670
<i>RR systolisch</i>	-0,024	0,850
<i>Temperatur</i>	-0,050	0,699
<i>Blutzucker</i>	0,002	0,985
<i>Hämatokrit</i>	-0,096	0,493
<i>Leukozyten</i>	0,100	0,434
<i>Thrombozyten</i>	0,071	0,578

* Signifikanz zweiseitig

Δt Symptom bis MRT = Zeit von Symptombeginn bis zur ersten MR-Aufnahme in der Klinik; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; RR = Riva-Rocci / Blutdruckwert (sys. = systolischer Wert)

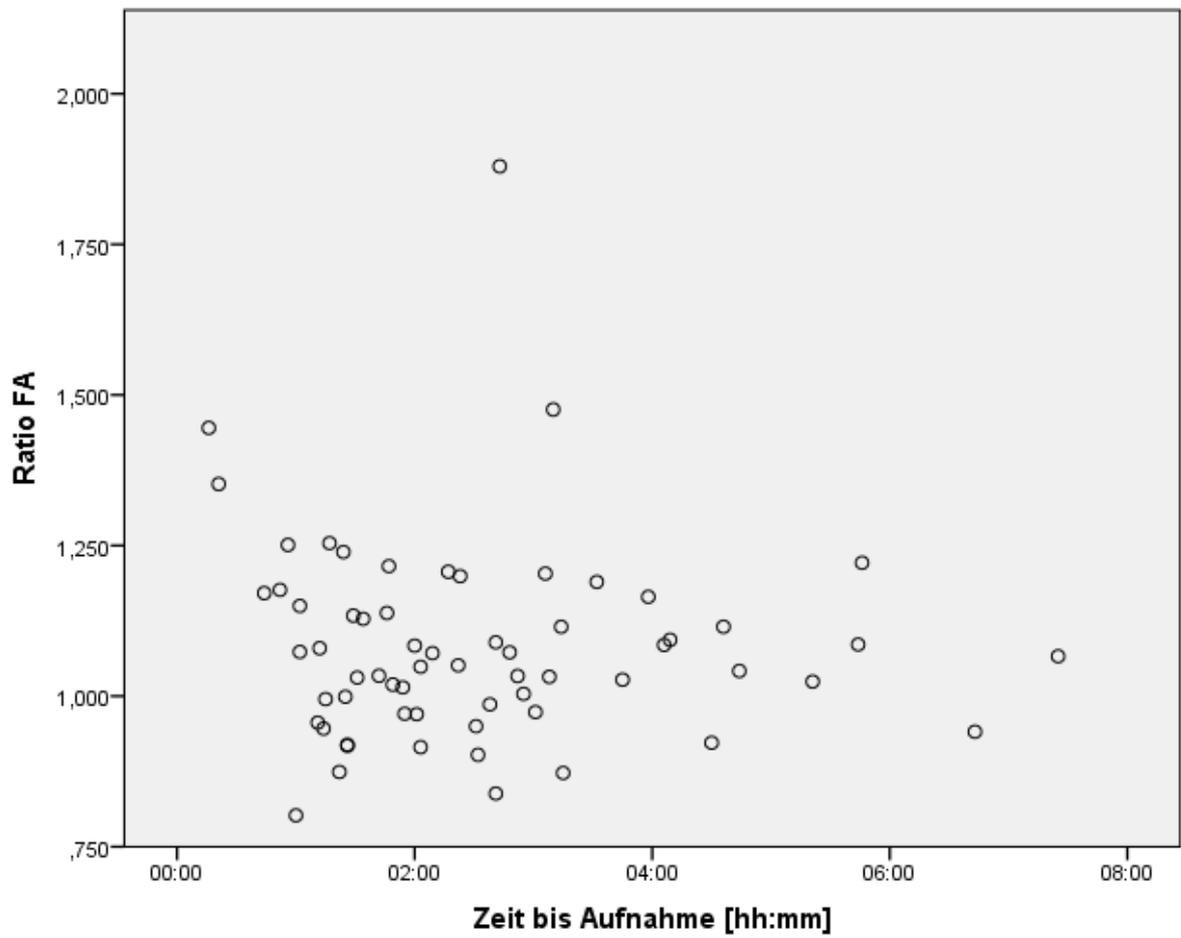


Abbildung 3.4: Ratio FA aufgetragen gegen die Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus

3.2 Veränderung der DTI-Parameter über die Zeit

Für die Untersuchung der DTI-Parameterveränderung über die Zeit wurden die Daten von 20 der insgesamt 63 Patienten ausgewertet, bei denen für jeden der vier Zeitpunkte eine DTI-Aufnahme vorlag. Betrachtet wurden dabei FA, MD und Eigenwerte.

In Abschnitt 3.2.1 wird das ausgewählte Kollektiv detailliert beschrieben. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.2 der Zeitverlauf der einzelnen DTI-Parameter in den unterschiedlichen Schlaganfallarealen (Masken COR, GRO und RET) beschrieben, bevor in Abschnitt 3.2.3 die Auswertung mittels Gemischtem Modell dargestellt wird, mit dessen Hilfe für jeden Parameter untersucht wurde, ob die verschiedenen Areale des Schlaganfalls (Masken COR, GRO und RET) einen Einfluss auf den jeweiligen Zeitverlauf hatten.

3.2.1 Deskriptive Statistik

Das durchschnittliche Alter zur Zeit des Schlaganfalles betrug $65 (\pm 14)$ Jahre. Von Auftreten der Symptome bis zur Aufnahme im Krankenhaus vergingen im Mittel $03:01 (\pm 01:33)$ Stunden. Das betroffene Hirnareal war bei allen Patienten das Media-Territorium. Der mittlere NIHHS bei Aufnahme betrug $9 (\pm 6,30)$; zehn Patienten (50%) erhielten zur Behandlung eine Lysetherapie. Eine ausführliche Beschreibung dieses ausgewählten Patientenkollektivs, der Eigenschaften der entsprechenden Schlaganfälle sowie der erhobenen klinischen Parameter zeigen Tabelle 3.6, Tabelle 3.7 und Tabelle 3.8.

Tabelle 3.6: Charakterisierung des speziellen Patientenkollektivs und der Zeitpunkte

<i>Patienten gesamt, n</i>	20
Geschlecht	
<i>männlich, n (%)</i>	10 (50)
<i>weiblich, n (%)</i>	10 (50)
<i>Alter bei Schlaganfall [Jahre], MW ± SD</i>	65 ± 14
<i>Δt Symptom bis MRT [h:mm], MW ± SD</i>	3:01 ± 1:33
Zeit von Aufnahme im Krankenhaus bis MRT	
<i>T1</i>	bei Aufnahme (Δt Symptom bis MRT: s.o.)
<i>T2 [dd hh:mm], MW ± SD</i>	0 02:47 ± 0 00:42*
<i>T3 [dd hh:mm], MW ± SD</i>	2 06:00 ± 0 17:45*
<i>T4 [dd hh:mm], MW ± SD</i>	25 13:18 ± 21 02:48*
*) nach Erstaufnahme	
Δt Symptom bis MRT = Zeit von Symptombeginn bis zur ersten MR-Aufnahme in der Klinik	

Tabelle 3.7: Charakterisierung der Schlaganfälle des speziellen Patientenkollektivs

<i>Schlaganfälle gesamt</i>	20
Hemisphäre	
<i>links, n (%)</i>	10 (50)
<i>rechts, n (%)</i>	10 (50)
Größe des Infarktes	
<i>T1 (ml), MW ± SD</i>	25,78 ± 36,80
<i>T2 (ml), MW ± SD</i>	27,30 ± 49,41
<i>T3 (ml), MW ± SD</i>	45,18 ± 69,21
<i>T4 (ml), MW ± SD</i>	21,28 ± 30,64
Ort des geschädigten Parenchyms	
<i>Versorgungsgebiet der A. cerebri media, n (%)</i>	20 (100)
Ort des Gefäßverschlusses	
<i>M1 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	3 (15)
<i>M2 Segment der A. cerebri media, n (%)</i>	5 (25)
<i>andere, n (%)</i>	12 (60)
Lysetherapie	
<i>ja, n (%)</i>	10 (50)
<i>nein, n (%)</i>	10 (50)
Ausmaß der Rekanalisation an T2	
<i>keine, n (%)</i>	9 (45)
<i>partiell, n (%)</i>	7 (35)
<i>komplett, n (%)</i>	4 (20)

Tabelle 3.8: Übersicht der erfassten klinischen Parameter des ausgewählten Kollektivs

	n Werte	MW ± SD
T1		
<i>NIHSS</i>	20	9 ± 6,3
<i>RR sys. [mmHg]</i>	20	147 ± 31
<i>RR diast. [mmHg]</i>	20	80 ± 18
<i>HF [/min.]</i>	20	74 ± 19
<i>Temp. [°C]</i>	20	36,5 ± 0,7
<i>Blutzucker [mg/dl], Ref. UKE: nü <120</i>	19	109 ± 12
<i>Hämatokrit [%], Ref. UKE: 35-45</i>	14	41,1 ± 4,1
<i>Leukozyten [$10^9/l$], Ref. UKE: 3,8-11,0</i>	20	9,9 ± 4,7
<i>Thrombozyten [$10^9/l$], Ref. UKE: 150-400</i>	20	278 ± 99
T2		
<i>NIHSS</i>	20	7 ± 6,0
T3		
<i>NIHSS</i>	20	5 ± 5,5

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; RR = Riva-Rocci / Blutdruckwert (sys. = systolischer Wert; diast. = diastolischer Wert); HF = Herzfrequenz; Ref UKE = Referenzwert des UKE

3.2.2 Veränderung des Schlaganfallareals (Masken COR, GRO und RET)

Zur Untersuchung der Veränderung der betroffenen Schlaganfallgebiete über die Zeit wurde der Verlauf der DTI-Parameter in den in Abschnitt 2.4.6 beschriebenen Masken COR, GRO und RET ausgewertet.

Um die Eigenschaften der unterschiedlich betroffenen Hirnareale sowie die interindividuellen Unterschiede des Hirnparenchyms zu berücksichtigen wurde auch für diese Auswertungsschritte die Ratio der ausgelesenen Werte aus der Infarktmaske und der auf die gesunde Hemisphäre gespiegelten Maske berechnet, indem die Werte aus der Infarktmaske durch die entsprechenden Werte der gesunden Hemisphäre dividiert wurden. Die Mittelwerte der jeweiligen Ratios zeigen Tabelle 3.9 bis Tabelle 3.12. Zur besseren Veranschaulichung finden sich weitere grafische Darstellungen in Abbildung 3.5, Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7.

Die Daten zeigen, dass in der Maske COR die FA von T1 zu T2 lediglich leicht absank, während sie zwischen T2 und T3 sowie T3 und T4 immer stärker abfiel. Die Eigenwerte und die MD der betroffenen Hemisphäre scheinen sich zwischen T1 und T2 lediglich minimal verändert zu haben, hatten aber bereits an T1 im Mittel Werte von ca. 0,75, was eine deutliche Reduktion im Vergleich zur gesunden Seite darstellt. Zwischen T2 und T3 kam es zu einem leichten Abfall der Parameter bevor sie zwischen T3 und T4 deutlich erkennbar wieder anstiegen. Insgesamt zeigten die drei Eigenwerte sowie die MD einen sehr ähnlichen Verlauf.

In Maske GRO kam es zwischen T1 und T2 zu keiner wesentlichen Veränderung der DTI-Parameter. Bei Mittelwerten der Ratio um ca. eins entsprachen die Parameter-Werte auf der betroffenen in etwa denen der gesunden Hemisphäre. An T3 gab es einen erkennbaren Abfall der Eigenwerte sowie der MD, wohingegen die FA sich weiterhin auf einem fast normalen Level befand. An T4 zeigte sich der typische Befund einer alten Ischämie. Die Ratio der FA fiel gut erkennbar ab, während die Eigenwerte sowie die MD deutlich über das Ausgangsniveau hinaus anstiegen.

In Maske RET nahmen die DTI-Parameter einen sehr ähnlichen – wenn auch deutlich geringer ausgeprägten – Verlauf wie die Parameter in Maske COR. Die Ratio der FA wurde über die Zeit kontinuierlich kleiner, wohingegen die Ratio der Eigenwerte sowie der MD kontinuierlich anstiegen. Das Ausmaß der Veränderung nahm mit dem Zeitverlauf zu.

Tabelle 3.9: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T1 sowie p-Werte

<i>T1</i>	T1 Ratio MW ± SD	T1 betroffene Hemisphäre MW ± SD	T1 gesunde Hemisphäre MW ± SD	p
gesamtes Schlaganfallareal				
<i>FA</i>	1,021 ± 0,139	0,281 ± 0,077	0,278 ± 0,078	0,659
<i>L1</i>	0,804 ± 0,085	0,815·10 ⁻³ ± 0,104·10 ⁻³	1,015·10 ⁻³ ± 0,085·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,803 ± 0,085	0,596·10 ⁻³ ± 0,103·10 ⁻³	0,743·10 ⁻³ ± 0,091·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,793 ± 0,095	0,473·10 ⁻³ ± 0,107·10 ⁻³	0,596·10 ⁻³ ± 0,097·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,801 ± 0,085	0,628·10 ⁻³ ± 0,097·10 ⁻³	0,785·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	< 0,001
Maske COR				
<i>FA</i>	1,015 ± 0,152	0,271 ± 0,078	0,271 ± 0,084	0,922
<i>L1</i>	0,772 ± 0,085	0,783·10 ⁻³ ± 0,107·10 ⁻³	1,015·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,781 ± 0,093	0,582·10 ⁻³ ± 0,110·10 ⁻³	0,746·10 ⁻³ ± 0,096·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,764 ± 0,097	0,463·10 ⁻³ ± 0,111·10 ⁻³	0,605·10 ⁻³ ± 0,099·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,772 ± 0,088	0,609·10 ⁻³ ± 0,103·10 ⁻³	0,789·10 ⁻³ ± 0,082·10 ⁻³	< 0,001
Maske GRO				
<i>FA</i>	0,954 ± 0,094	0,238 ± 0,060	0,250 ± 0,068	0,037
<i>L1</i>	0,933 ± 0,044	0,962·10 ⁻³ ± 0,086·10 ⁻³	1,031·10 ⁻³ ± 0,086·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,952 ± 0,052	0,744·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	0,784·10 ⁻³ ± 0,084·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,956 ± 0,064	0,611·10 ⁻³ ± 0,081·10 ⁻³	0,641·10 ⁻³ ± 0,084·10 ⁻³	0,004
<i>MD</i>	0,944 ± 0,046	0,772·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,818·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	< 0,001
Maske RET				
<i>FA</i>	1,016 ± 0,143	0,286 ± 0,083	0,281 ± 0,070	0,507
<i>L1</i>	0,876 ± 0,072	0,889·10 ⁻³ ± 0,095·10 ⁻³	1,016·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,869 ± 0,072	0,646·10 ⁻³ ± 0,099·10 ⁻³	0,743·10 ⁻³ ± 0,089·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,861 ± 0,084	0,512·10 ⁻³ ± 0,109·10 ⁻³	0,593·10 ⁻³ ± 0,098·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,871 ± 0,070	0,682·10 ⁻³ ± 0,090·10 ⁻³	0,784·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	< 0,001

T1 = Auswertungszeitpunkt eins; gesamtes Schlaganfallareal = während der Maskensegmentierung frei Hand erstellte Infarktmaske; Maske COR = Infarktkern, Maske GRO = Infarktwachstum, Maske RET = Infarktrückbildung (vgl. Abschnitt 2.4.6)

Tabelle 3.10: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T2 sowie p-Werte

T2	T2 Ratio MW ± SD	T2 betroffene Hemisphäre MW ± SD	T2 gesunde Hemisphäre MW ± SD	p
gesamtes Schlaganfallareal				
<i>FA</i>	0,986 ± 0,106	0,278 ± 0,066	0,282 ± 0,062	0,530
<i>L1</i>	0,786 ± 0,101	0,786·10 ⁻³ ± 0,095·10 ⁻³	1,004·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,791 ± 0,105	0,577·10 ⁻³ ± 0,064·10 ⁻³	0,734·10 ⁻³ ± 0,070·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,788 ± 0,103	0,455 ± 0,063·10 ⁻³	0,582·10 ⁻³ ± 0,081·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,787 ± 0,101	0,606·10 ⁻³ ± 0,066·10 ⁻³	0,774·10 ⁻³ ± 0,065·10 ⁻³	< 0,001
Maske COR				
<i>FA</i>	0,983 ± 0,123	0,269 ± 0,067	0,276 ± 0,070	0,291
<i>L1</i>	0,776 ± 0,110	0,777·10 ⁻³ ± 0,106·10 ⁻³	1,004·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,788 ± 0,120	0,581·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	0,740·10 ⁻³ ± 0,076·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,786 ± 0,125	0,461·10 ⁻³ ± 0,096·10 ⁻³	0,589·10 ⁻³ ± 0,090·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,781 ± 0,116	0,606·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	0,778·10 ⁻³ ± 0,069·10 ⁻³	< 0,001
Maske GRO				
<i>FA</i>	0,939 ± 0,103	0,238 ± 0,061	0,252 ± 0,058	0,010
<i>L1</i>	0,919 ± 0,064	0,940·10 ⁻³ ± 0,092·10 ⁻³	1,023·10 ⁻³ ± 0,074·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,940 ± 0,074	0,726·10 ⁻³ ± 0,068·10 ⁻³	0,775·10 ⁻³ ± 0,070·10 ⁻³	0,001
<i>L3</i>	0,939 ± 0,078	0,594·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	0,634·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	0,002
<i>MD</i>	0,931 ± 0,068	0,753·10 ⁻³ ± 0,069·10 ⁻³	0,811·10 ⁻³ ± 0,062·10 ⁻³	< 0,001
Maske RET				
<i>FA</i>	0,984 ± 0,092	0,276 ± 0,071	0,280 ± 0,063	0,502
<i>L1</i>	0,895 ± 0,093	0,907·10 ⁻³ ± 0,108·10 ⁻³	1,014·10 ⁻³ ± 0,071·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,895 ± 0,095	0,662·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	0,743·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,897 ± 0,094	0,529·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	0,593·10 ⁻³ ± 0,091·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,896 ± 0,092	0,699·10 ⁻³ ± 0,076·10 ⁻³	0,783·10 ⁻³ ± 0,072·10 ⁻³	< 0,001

T2 = Auswertungszeitpunkt zwei; gesamtes Schlaganfallareal = während der Maskensegmentierung frei Hand erstellte Infarktmaske; Maske COR = Infarktkern, Maske GRO = Infarktwachstum, Maske RET = Infarktrückbildung (vgl. Abschnitt 2.4.6)

Tabelle 3.11: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T3 sowie p-Werte

T3	T3 Ratio MW ± SD	T3 betroffene Hemisphäre MW ± SD	T3 gesunde Hemisphäre MW ± SD	p
gesamtes Schlaganfallareal				
<i>FA</i>	0,919 ± 0,140	0,252 ± 0,067	0,275 ± 0,071	0,013
<i>L1</i>	0,738 ± 0,096	0,753·10 ⁻³ ± 0,092·10 ⁻³	1,024·10 ⁻³ ± 0,076·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,762 ± 0,093	0,572·10 ⁻³ ± 0,071·10 ⁻³	0,754·10 ⁻³ ± 0,072·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,769 ± 0,103	0,462·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,604·10 ⁻³ ± 0,080·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,752 ± 0,095	0,595·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,794·10 ⁻³ ± 0,061·10 ⁻³	< 0,001
Maske COR				
<i>FA</i>	0,871 ± 0,184	0,248 ± 0,078	0,289 ± 0,082	0,002
<i>L1</i>	0,688 ± 0,120	0,695·10 ⁻³ ± 0,114·10 ⁻³	1,014·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,725 ± 0,119	0,528·10 ⁻³ ± 0,084·10 ⁻³	0,734·10 ⁻³ ± 0,080·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,750 ± 0,139	0,430·10 ⁻³ ± 0,082·10 ⁻³	0,580·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,713 ± 0,122	0,550·10 ⁻³ ± 0,088·10 ⁻³	0,776·10 ⁻³ ± 0,068·10 ⁻³	< 0,001
Maske GRO				
<i>FA</i>	0,965 ± 0,144	0,253 ± 0,069	0,263 ± 0,067	0,234
<i>L1</i>	0,789 ± 0,098	0,807·10 ⁻³ ± 0,096·10 ⁻³	1,026·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,804 ± 0,091	0,615·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,768·10 ⁻³ ± 0,071·10 ⁻³	< 0,001
<i>L3</i>	0,798 ± 0,100	0,493·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	0,621·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	0,795 ± 0,093	0,638·10 ⁻³ ± 0,073·10 ⁻³	0,805·10 ⁻³ ± 0,061·10 ⁻³	< 0,001
Maske RET				
<i>FA</i>	0,900 ± 0,151	0,269 ± 0,075	0,297 ± 0,058	0,005
<i>L1</i>	0,896 ± 0,090	0,910·10 ⁻³ ± 0,109·10 ⁻³	1,016·10 ⁻³ ± 0,069·10 ⁻³	< 0,001
<i>L2</i>	0,926 ± 0,105	0,671·10 ⁻³ ± 0,075·10 ⁻³	0,728·10 ⁻³ ± 0,069·10 ⁻³	0,007
<i>L3</i>	0,943 ± 0,136	0,540·10 ⁻³ ± 0,082·10 ⁻³	0,578·10 ⁻³ ± 0,082·10 ⁻³	0,079
<i>MD</i>	0,917 ± 0,099	0,707·10 ⁻³ ± 0,075·10 ⁻³	0,773·10 ⁻³ ± 0,059·10 ⁻³	0,002

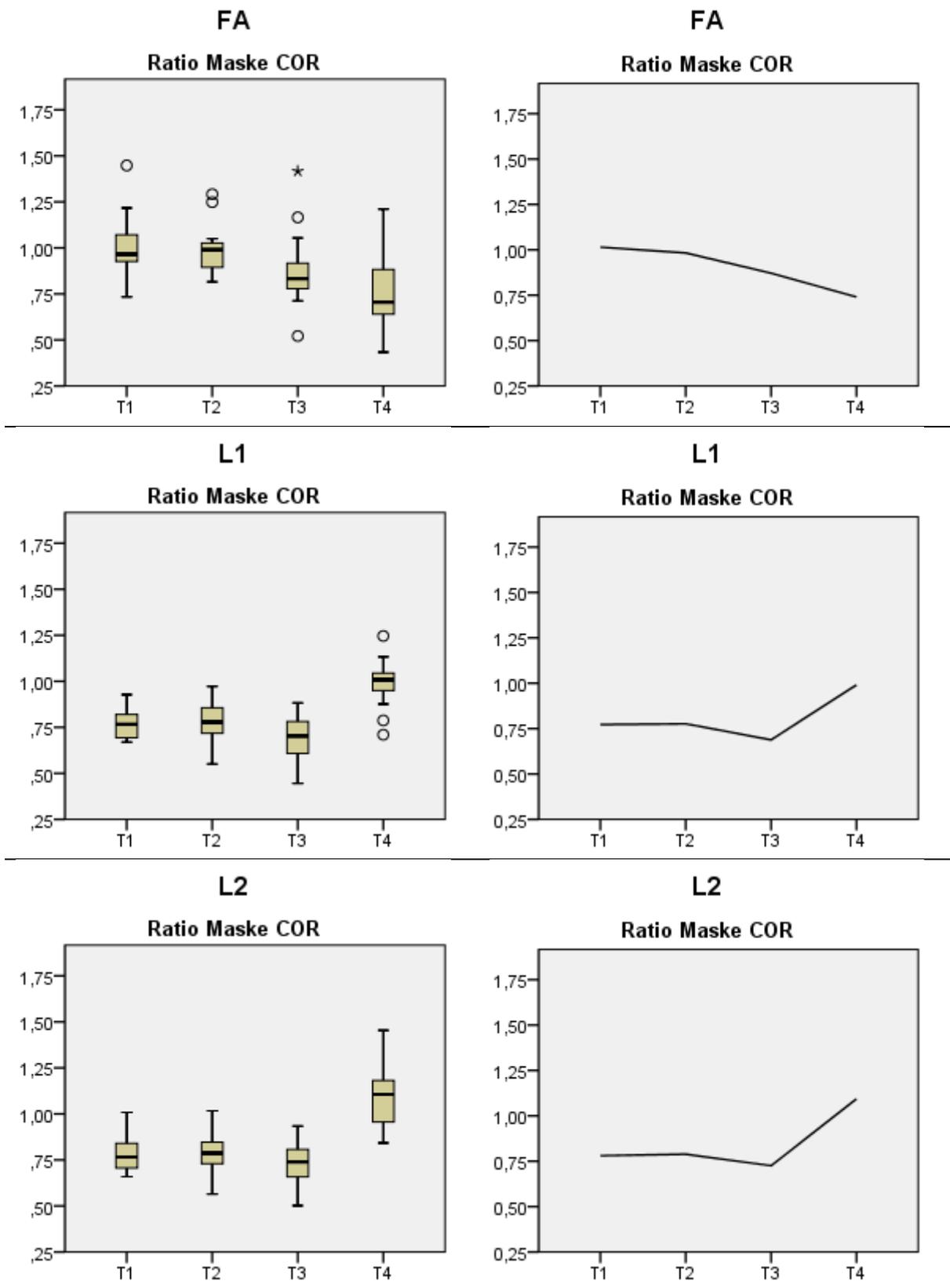
T3 = Auswertungszeitpunkt drei; gesamtes Schlaganfallareal = während der Maskensegmentierung frei Hand erstellte Infarktmaske; Maske COR = Infarktkern, Maske GRO = Infarktwachstum, Maske RET = Infarktrückbildung (vgl. Abschnitt 2.4.6)

Tabelle 3.12: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T4 sowie p-Werte

T4	T4 Ratio MW ± SD	T4 betroffene Hemisphäre MW ± SD	T4 gesunde Hemisphäre MW ± SD	p
gesamtes Schlaganfallareal				
<i>FA</i>	0,730 ± 0,183	0,206 ± 0,097	0,279 ± 0,093	< 0,001
<i>L1</i>	1,007 ± 0,104	1,035·10 ⁻³ ± 0,000·10 ⁻³	1,032·10 ⁻³ ± 0,084·10 ⁻³	0,896
<i>L2</i>	1,097 ± 0,111	0,824·10 ⁻³ ± 0,134·10 ⁻³	0,751·10 ⁻³ ± 0,095·10 ⁻³	0,002
<i>L3</i>	1,167 ± 0,139	0,707·10 ⁻³ ± 0,151·10 ⁻³	0,606·10 ⁻³ ± 0,106·10 ⁻³	< 0,001
<i>MD</i>	1,075 ± 0,103	0,855·10 ⁻³ ± 0,118·10 ⁻³	0,796·10 ⁻³ ± 0,076·10 ⁻³	0,008
Maske COR				
<i>FA</i>	0,740 ± 0,202	0,202 ± 0,061	0,280 ± 0,070	< 0,001
<i>L1</i>	0,991 ± 0,115	1,000·10 ⁻³ ± 0,114·10 ⁻³	1,013·10 ⁻³ ± 0,081·10 ⁻³	0,640
<i>L2</i>	1,094 ± 0,150	0,804·10 ⁻³ ± 0,119·10 ⁻³	0,737·10 ⁻³ ± 0,074·10 ⁻³	0,012
<i>L3</i>	1,173 ± 0,195	0,687·10 ⁻³ ± 0,123·10 ⁻³	0,590·10 ⁻³ ± 0,085·10 ⁻³	0,001
<i>MD</i>	1,067 ± 0,134	0,830·10 ⁻³ ± 0,113·10 ⁻³	0,780·10 ⁻³ ± 0,067·10 ⁻³	0,044
Maske GRO				
<i>FA</i>	0,850 ± 0,129	0,217 ± 0,060	0,255 ± 0,058	< 0,001
<i>L1</i>	0,987 ± 0,071	1,012·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	1,028·10 ⁻³ ± 0,071·10 ⁻³	0,382
<i>L2</i>	1,034 ± 0,072	0,800·10 ⁻³ ± 0,085·10 ⁻³	0,774·10 ⁻³ ± 0,066·10 ⁻³	0,051
<i>L3</i>	1,066 ± 0,088	0,673·10 ⁻³ ± 0,095·10 ⁻³	0,631·10 ⁻³ ± 0,070·10 ⁻³	0,003
<i>MD</i>	1,022 ± 0,070	0,828·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	0,811·10 ⁻³ ± 0,057·10 ⁻³	0,187
Maske RET				
<i>FA</i>	0,870 ± 0,185	0,253 ± 0,085	0,286 ± 0,059	0,005
<i>L1</i>	0,996 ± 0,055	1,013·10 ⁻³ ± 0,078·10 ⁻³	1,018·10 ⁻³ ± 0,070·10 ⁻³	0,690
<i>L2</i>	1,043 ± 0,101	0,764·10 ⁻³ ± 0,094·10 ⁻³	0,734·10 ⁻³ ± 0,072·10 ⁻³	0,079
<i>L3</i>	1,071 ± 0,133	0,629·10 ⁻³ ± 0,109·10 ⁻³	0,588·10 ⁻³ ± 0,077·10 ⁻³	0,028
<i>MD</i>	1,030 ± 0,082	0,802·10 ⁻³ ± 0,079·10 ⁻³	0,780·10 ⁻³ ± 0,063·10 ⁻³	0,142

T4 = Auswertungszeitpunkt vier; gesamtes Schlaganfallareal = während der Maskensegmentierung frei Hand erstellte Infarktmaske; Maske COR = Infarktkern, Maske GRO = Infarktwachstum, Maske RET = Infarktrückbildung (vgl. Abschnitt 2.4.6)

Maske COR



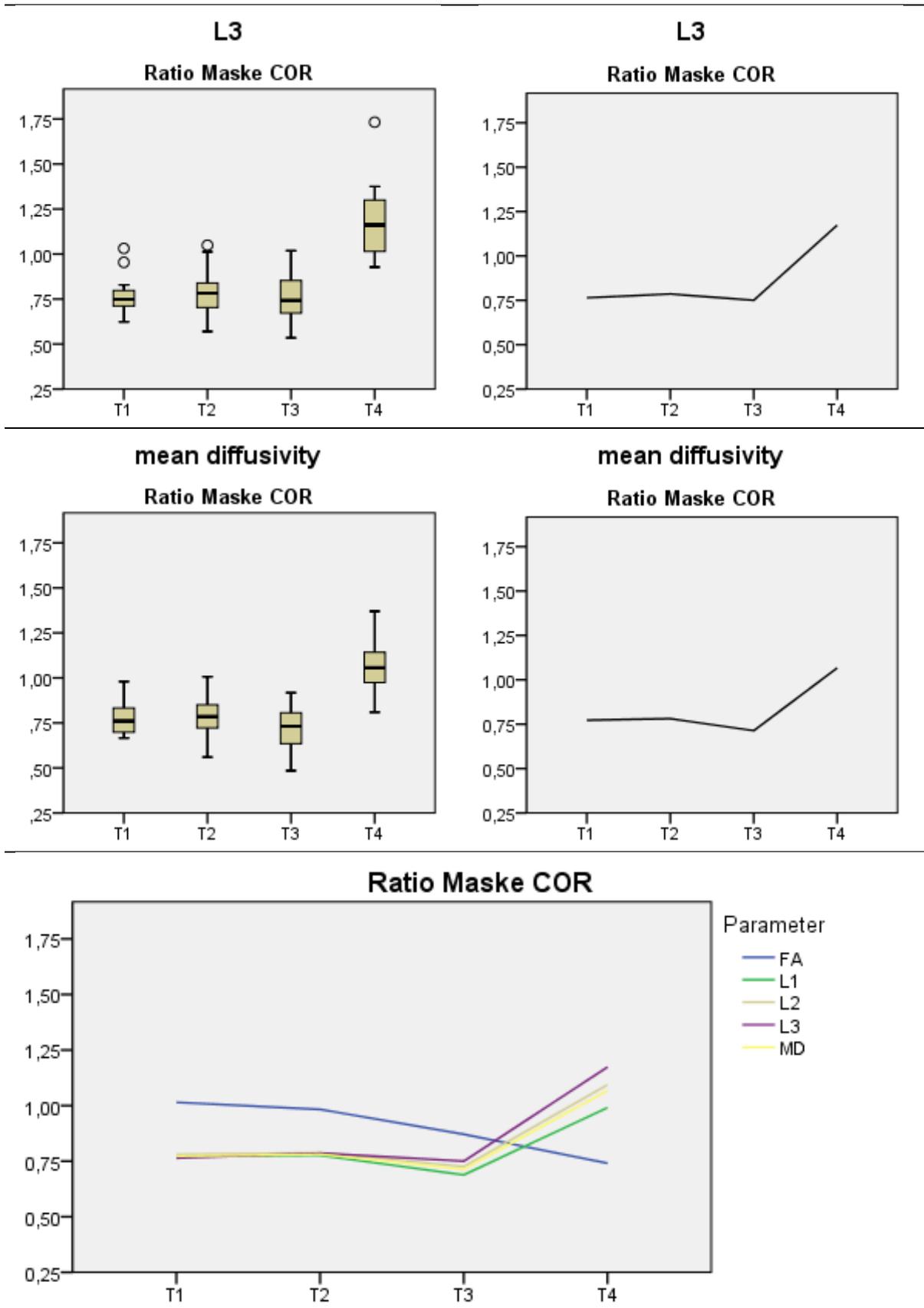
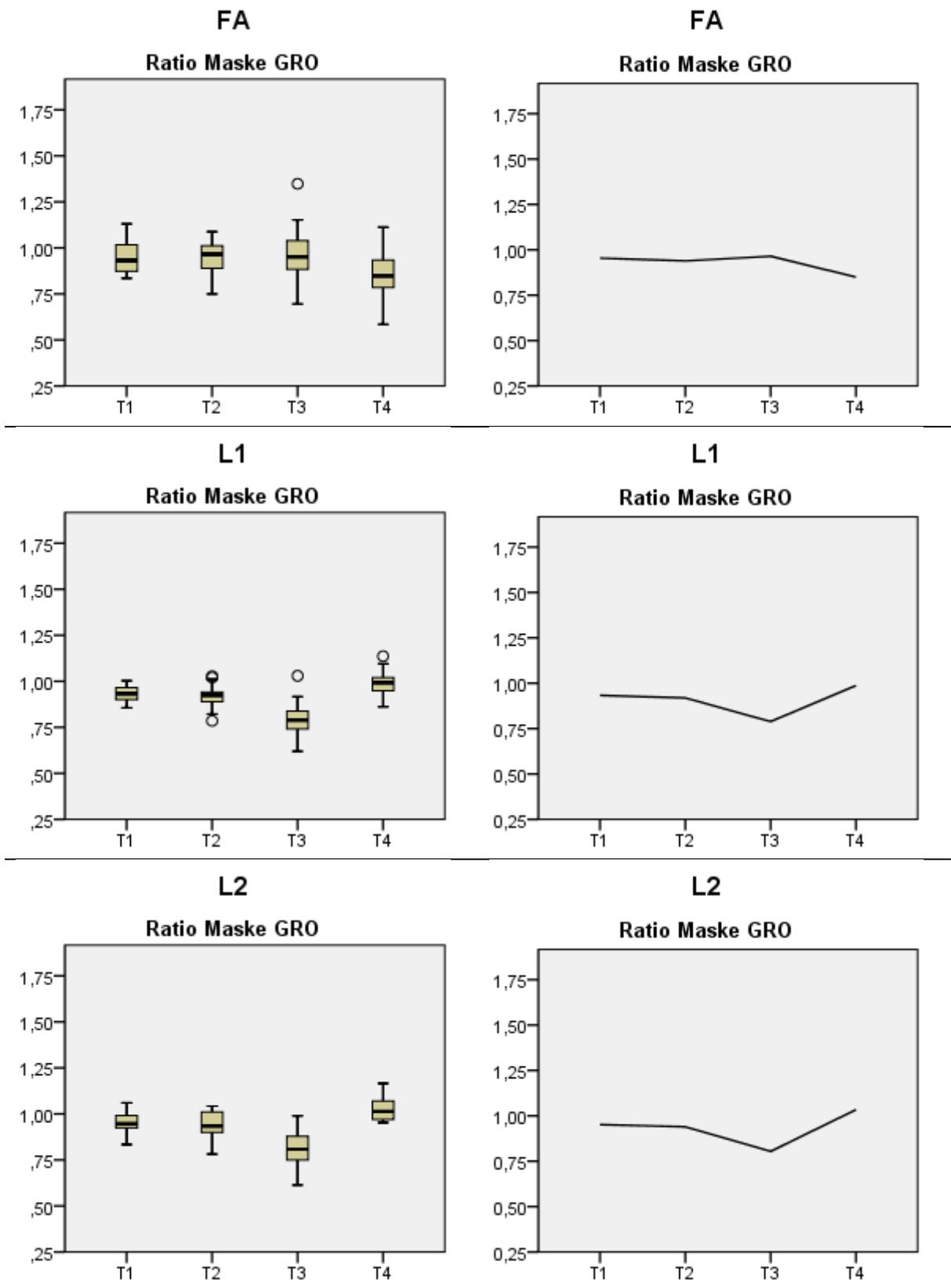


Abbildung 3.5: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske COR

Maske GRO



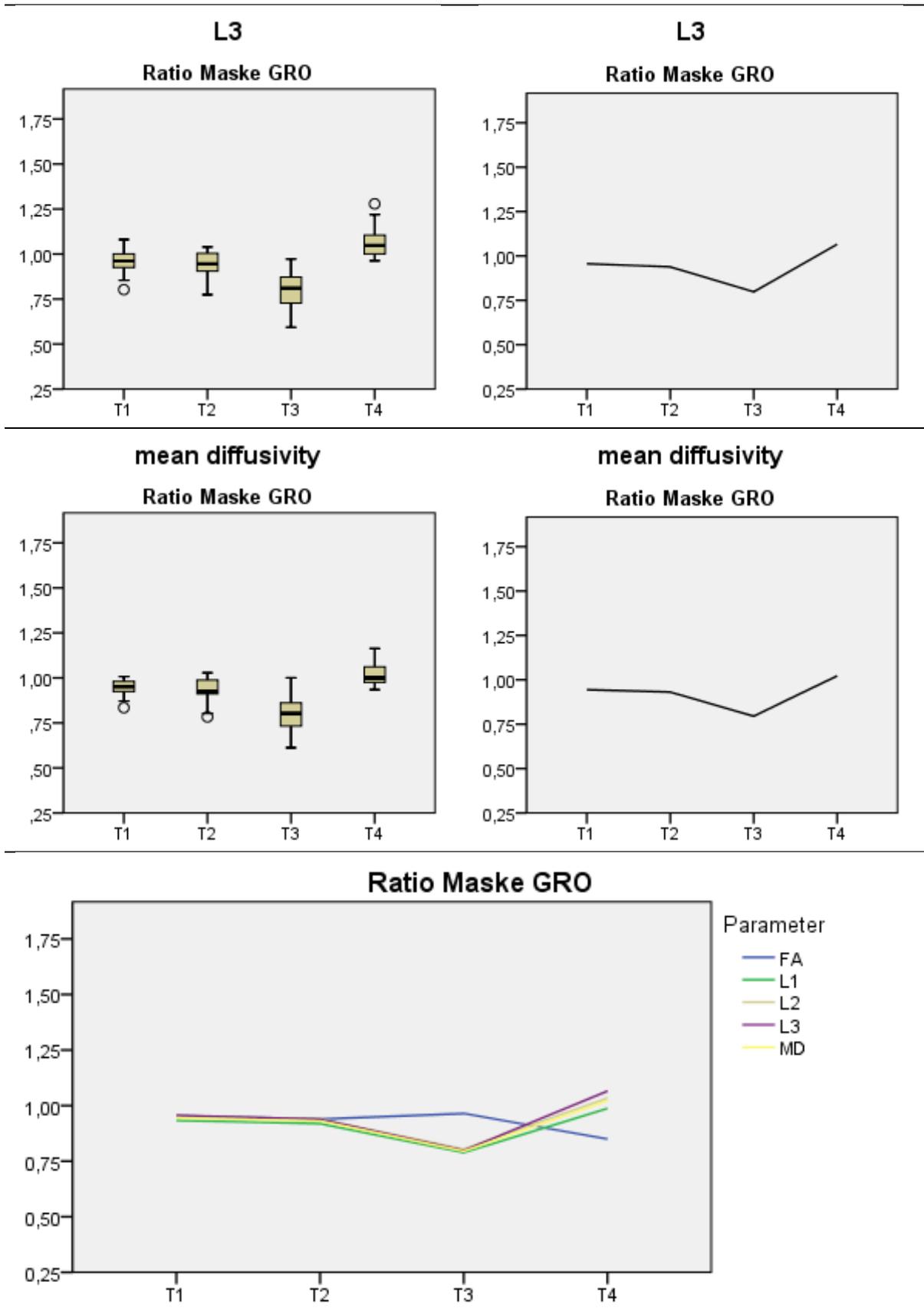
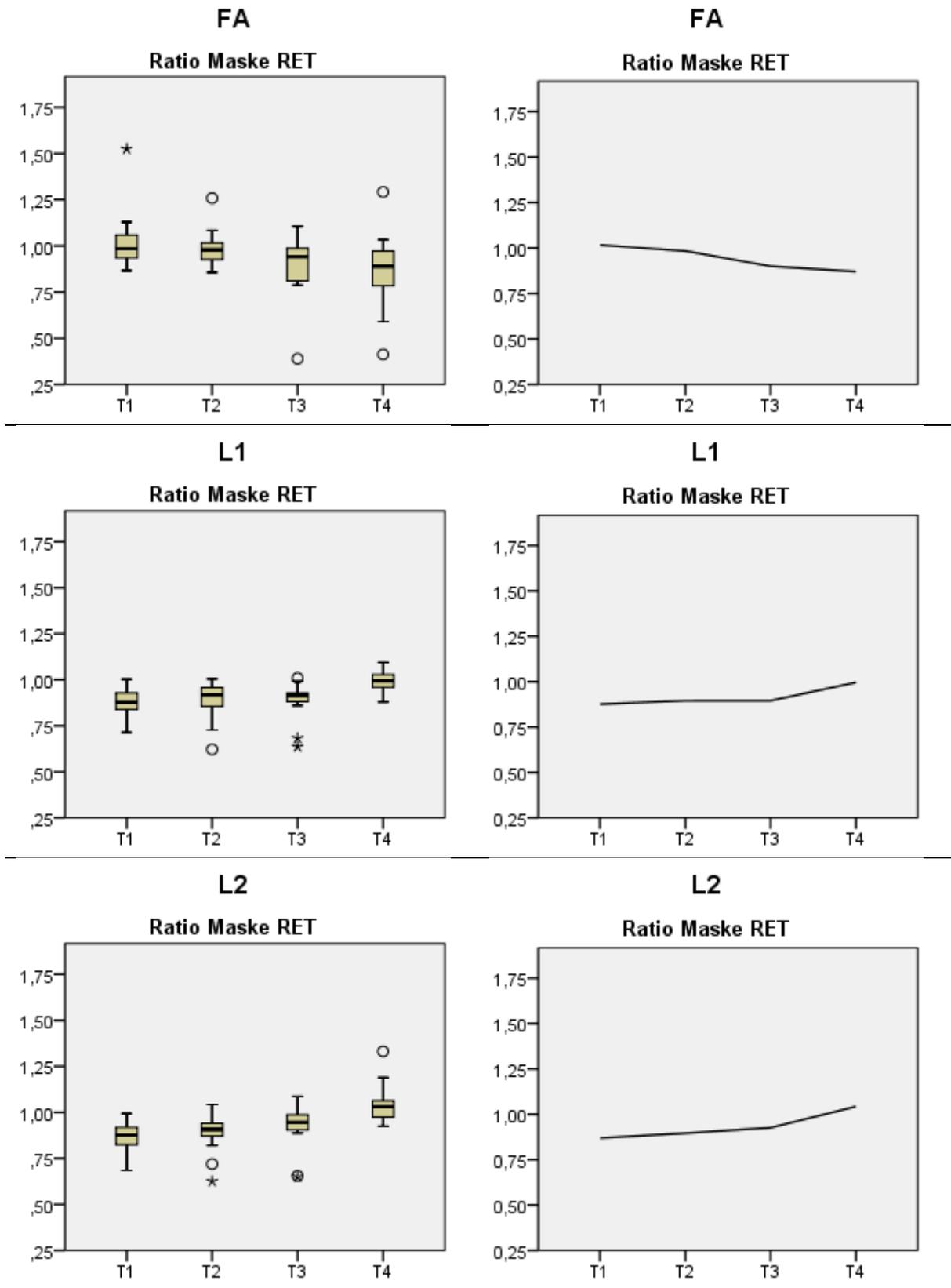


Abbildung 3.6: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske GRO

Maske RET



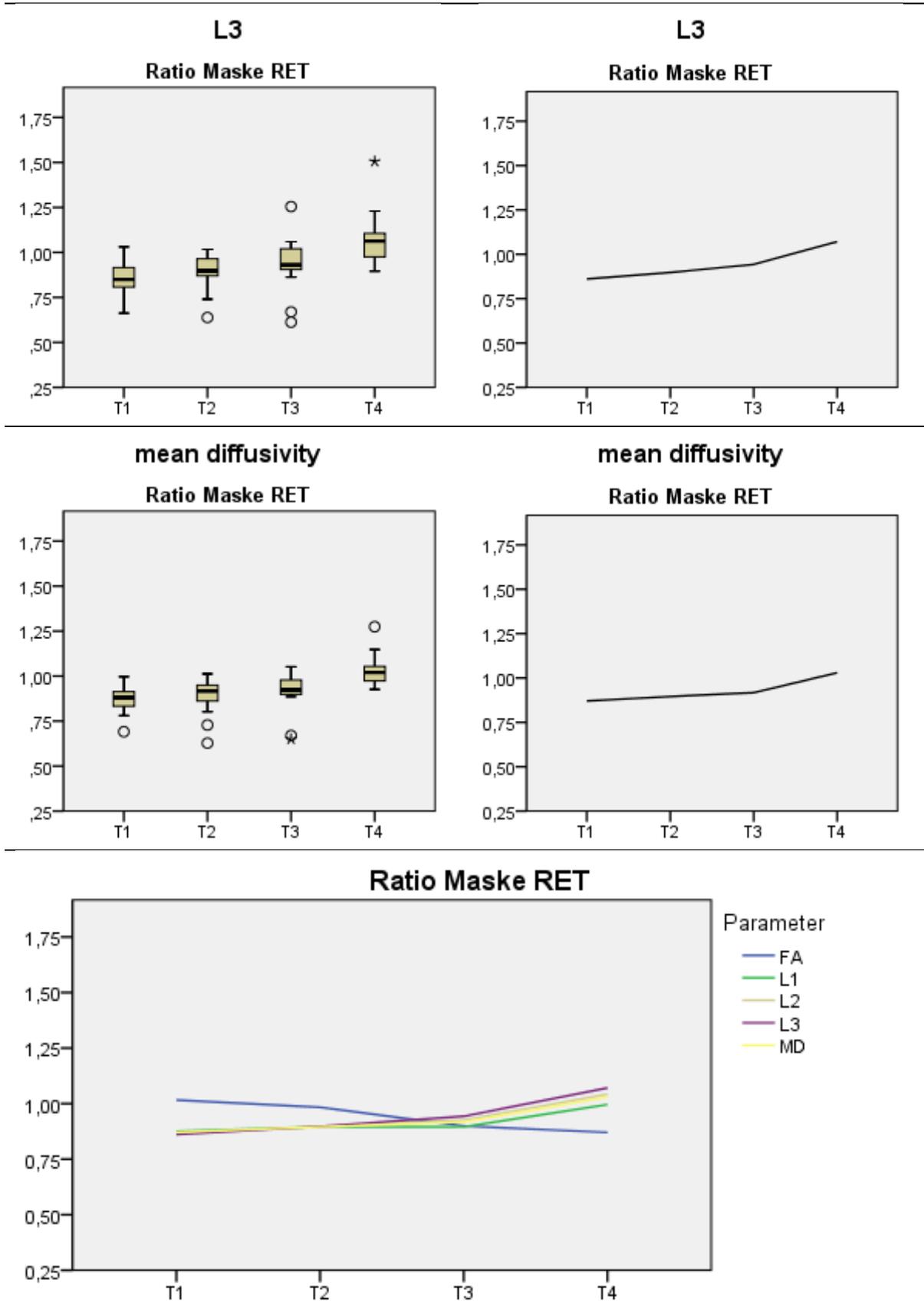


Abbildung 3.7: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske RET

Um die oben beschriebenen Unterschiede der Zeitverläufe der DTI-Parameter innerhalb der Areale COR, RET und GRO zu verdeutlichen, sind in Abbildung 3.8 für jeden der DTI-Parameter die Zeitverläufe der Ratio innerhalb der unterschiedlichen Areale in einem eigenen Liniendiagramm dargestellt.

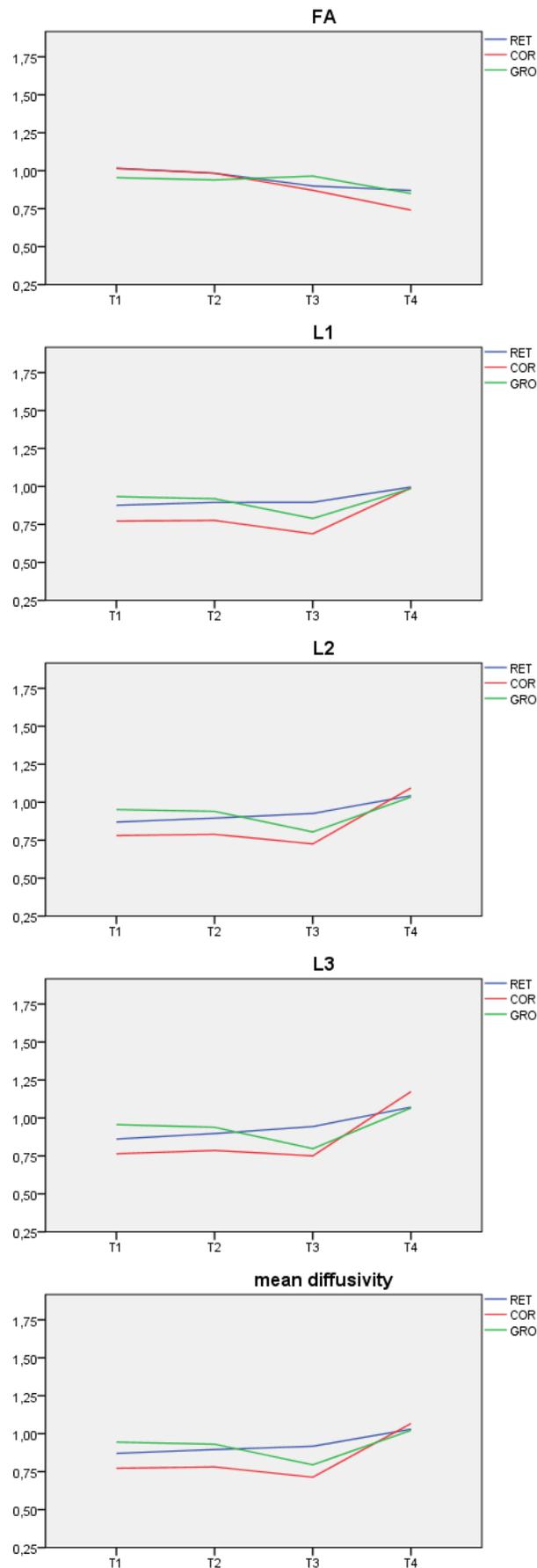


Abbildung 3.8: Verlauf der Ratio innerhalb der Masken COR, RET und GRO separat dargestellt für die FA, jeden der drei Eigenwerte sowie die mean diffusivity

3.2.3 Einflussfaktoren für den Zeitverlauf der DTI-Parameter

Um zu überprüfen, ob die verschiedenen Infarktareale (Masken RET, COR und GRO) einen Einfluss auf den Zeitverlauf eines der untersuchten DTI-Parameter haben, wurde für jeden Parameter eine statistische Analyse mittels Gemischtem Modell mit random intercept für die Probanden durchgeführt. Die Abhängige Variable war dabei die Ratio des untersuchten Parameters. Die Maske sowie der Zeitpunkt wurden als Faktoren definiert. Es konnte für alle Parameter nachgewiesen werden, dass zwischen den Masken signifikant verschiedene Zeitverläufe vorlagen. Die Signifikanz betrug für die FA $p=0,016$ und für alle weiteren Parameter (Eigenwerte und MD) $p<0,001$. Im Rahmen der Analyse konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass mit Ausnahme der FA alle untersuchten Parameter statistisch signifikant von dem Faktor „Maske“ beeinflusst wurden. Weiterhin zeigte sich, dass der Aufnahmezeitpunkt T jeden der Parameter signifikant beeinflusste. Die mittels Gemischtem Modell berechneten p-Werte zeigt Tabelle 3.13.

Tabelle 3.13: Ergebnisse der Einflussanalyse mittels Gemischtem Modell

Einflussfaktor	FA	L1	L2	L3	MD
<i>Maske (COR, RET, GRO), p</i>	0,370	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001
<i>Zeitpunkt T, p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>gegenseitiger Einfluss von Maske und Zeitpunkt, p</i>	0,016	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von frühen Veränderungen der Wasserdiffusion nach einem akuten Schlaganfallereignis. Hierzu wurden verschiedene Parameter der Diffusions-Tensor-Bildgebung (FA, MD, Eigenwerte) von insgesamt 63 Patienten untersucht, die einen akuten Schlaganfall erlitten hatten.

4.1 FA in der Akutphase des Schlaganfalles

Die Auswertung der DTI-Parameter aller 63 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren innerhalb der Akutphase des Schlaganfalles (< 7,5 Std., im Mittel ca. 2,5 Std.) zeigte eine Erhöhung der FA im Schlaganfallareal verglichen mit dem entsprechenden Areal auf der nicht betroffenen Hemisphäre in ca. zwei Drittel der Fälle und einem daraus resultierenden Anstieg der mittleren FA Ratio des gesamten Kollektivs. Alle anderen Diffusionsparameter wie die MD und die Eigenwerte waren im Gegensatz dazu wie erwartet im Schlaganfallgebiet im Mittel deutlich erniedrigt. Sowohl der isotrope (p) als auch der anisotrope (q) Anteil des Diffusionstensors waren ebenfalls erniedrigt, wobei sich der Abfall des isotropen Anteils als deutlich stärker ausgeprägt darstellte.

Der in dieser Arbeit festgestellte Anstieg der FA im Schlaganfallgebiet während der Akutphase des Infarktes stimmt mit den Aussagen anderer Autoren überein, die in der Vergangenheit ebenfalls einen akuten Anstieg der FA beschrieben haben (Bhagat et al. 2006; Bhagat et al. 2008; Green et al. 2002; Ozsunar, Grant, et al. 2004; Ozsunar, Koseoglu, et

al. 2004; Schaefer et al. 2003). Dass nicht bei allen Patienten ein akuter Anstieg der FA innerhalb der ischämischen Läsion, sondern in einigen Fällen auch ein Absinken beobachtet werden konnte, deckt sich ebenfalls mit den Angaben in bisherigen Veröffentlichungen (Bhagat et al. 2008; Green et al. 2002; Ozsunar, Grant, et al. 2004; Ozsunar, Koseoglu, et al. 2004).

Um den bisher noch unbekanntem Ursachen des akuten Anstiegs der FA nachzugehen und diesen zu erklären, haben Green et al. (2002) in einer kleinen Studie mit insgesamt zehn untersuchten Patienten innerhalb von 27 Stunden nach Infarktbeginn die Veränderung der isotropen und anisotropen Anteile des Diffusionstensors innerhalb der ischämischen Läsion untersucht. Die Autoren führten dabei den Anstieg der FA-Werte auf die ratiometrische Berechnung der FA zurück. Nimmt zum Beispiel die isotrope Komponente des Diffusionstensors verhältnismäßig stärker ab als die anisotrope Komponente, führt dies zu einem Anstieg der FA.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit bestätigen diese Hypothese an einem deutlich größeren Kollektiv von Patienten. Im Mittel waren abgesehen von der FA alle untersuchten Diffusionsparameter innerhalb der Infarktläsion verglichen mit dem gesunden Parenchym der Gegenseite erniedrigt, wobei sich die Ratio von p (isotroper Anteil) kleiner als die Ratio von q (anisotroper Anteil) darstellte. Die FA hingegen zeigte als Resultat daraus auf der betroffenen Hemisphäre höhere Werte als auf der gesunden. Auf der geschädigten Seite findet sich ein insgesamt schmalere Diffusionstensor (Ellipse) mit einer reduzierten Diffusivität entlang der drei Eigenwerte. Aufgrund einer verhältnismäßig stärkeren Abnahme der beiden kleineren Eigenwerte λ_2 und λ_3 ist der Tensor einer Kugel unähnlicher, was sich in einem leichten Anstieg der FA widerspiegelt.

4.2 Einflussfaktoren auf die FA in der Akutsituation

Es konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen FA-Veränderung und Zeitdifferenz von Symptombeginn und MRT-Aufnahme gefunden werden. Dieses Ergebnis steht damit im Widerspruch zu dem Ergebnis von Ozsunar, Grant, et al. (2004). Die Autoren hatten bei einem Kollektiv aus 25 Patienten, welche innerhalb eines Zwölf-Stunden-Intervalls nach Beginn der Infarktsymptomatik untersucht worden waren, eine signifikante inverse lineare Korrelation zwischen relativer Änderung der FA und der verstrichenen Zeit nachgewiesen.

Ein möglicher Grund für diese gegensätzlichen Ergebnisse könnte der Unterschied des Zeitfensters sein, in dem die Patienten untersucht wurden. Während die bis zur Aufnahme verstrichene Zeit des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektivs im Mittel etwa zweieinhalb Stunden betrug (max. ca. 7,5 Std.) und damit das Zeitfenster widerspiegelt, in dem im klinischen Alltag die wichtigen Entscheidungen über Behandlungsmaßnahmen gefällt werden müssen, betrug die bis zur MRT-Untersuchung verstrichene Zeit in der Untersuchung von Ozsunar, Grant, et al. (2004) im Mittel sechseinhalb Stunden (max. ca. 12 Std.). Ein möglicher Zusammenhang zwischen FA-Veränderungen und Zeit ergibt sich möglicherweise erst, wenn ein größeres Zeitintervall untersucht wird und die im späteren Verlauf auftretende Abnahme der FA zum Tragen kommt.

Als Konsequenz bisheriger Ergebnisse wurde die FA als möglicher Surrogat-Parameter für das Läsionsalter in der Akutphase des Schlaganfalles angesehen, der im klinischen Alltag dabei helfen könnte, das Läsionsalter bei Patienten mit zeitlich nicht bekanntem Infarktgeschehen genauer einzuschätzen (Puig et al. 2013; Bhagat et al. 2008). Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann diese Idee nicht unterstützt werden. Zumindest innerhalb der ersten acht Stunden nach Infarkt bietet die FA keine verlässlichen und hilfreichen Informationen über das Alter des Schlaganfalles.

Im Gegensatz zum Faktor Zeit, der keinen Einfluss auf die FA im akuten Schlaganfallareal zeigte, konnte eine Korrelation zwischen dem Alter des Patienten zur Zeit des Schlaganfalles und der FA festgestellt werden. Je älter die Patienten, desto niedriger die Ratio der FA. Hinsichtlich des Alters als Einflussfaktor gibt es in der aktuellen Literatur bisher noch keine Beschreibungen.

4.3 DTI-Parameter im Zeitverlauf

An einer Subgruppe von 20 Patienten mit jeweils drei zusätzlichen MRT-Aufnahmen im Zeitverlauf – die letzte im Mittel ca. einen Monat nach Infarkt – wurde der Zeitverlauf der Diffusionsparameter in verschiedenen Kompartimenten der Schlaganfallläsion untersucht. Hier zeigte sich für jeden der drei Eigenwerte ein Zusammenhang sowohl mit dem Zeitpunkt als auch mit dem untersuchten Gewebekompartiment. Für die FA ergab sich lediglich ein Zusammenhang mit dem Zeitpunkt, nicht aber mit der Region.

Im Kerngebiet des Infarktes zeigten in der Akut- und Subakutphase alle Eigenwerte auf der betroffenen Hemisphäre eine signifikante Reduktion verglichen mit der gesunden Gegen-

seite (Ratios zwischen 0,76 und 0,79) als Resultat der frühen Veränderung des geschädigten Gewebes. Nach etwa zwei Tagen kam es zu einem minimalen Abfall aller Eigenwerte, wobei die Stärke dieses Abfalls leicht unterschiedlich ausgeprägt war. Einen Monat nach Schlaganfall präsentierte sich ein deutlicher Anstieg der Eigenwerte. λ_1 erreichte dabei das Niveau der Gegenseite, λ_2 und λ_3 stiegen darüber hinaus, wobei λ_3 sowohl die stärkste Steigerung als auch die größte Ratio präsentierte.

Im Gegensatz zu den Eigenwerten gab es in Bezug auf die FA zu Beginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der betroffenen und denen der nicht betroffenen Hemisphäre. Eine Erklärung dafür ist der gleichmäßige Abfall der Eigenwerte in der Akut- und Subakutphase des Infarktes. Da sich die FA aus allen drei Eigenwerten gleichermaßen berechnet (Le Bihan et al. 2001) und sich λ_1 , λ_2 und λ_3 im Verhältnis zur Gegenseite in fast gleichem Maße verändert haben, ist unter diesen Umständen keine maßgebliche Änderung der FA zu erwarten. Ab Zeitpunkt drei (zwei Tage nach Infarkt) lässt die FA einen konstanten und signifikanten Abfall erkennen, welcher in der von da an unterschiedlich stark ausgeprägten Veränderung der drei Eigenwerte begründet ist.

In dem sich ausbreitenden Gebiet des Infarktes (Maske GRO) war ein ähnlicher, aber zeitverzögerter und weniger stark ausgeprägter Verlauf der DTI-Parameter zu beobachten. Während sich in der Akut- und Subakutphase die Werte von FA und Eigenwerten im Infarktareal mit einer Ratio von jeweils fast eins kaum von denen der Gegenseite unterschieden, zeigte sich zwei Tage nach Schlaganfall ein verhältnismäßig gleicher Abfall der Eigenwerte bei unveränderter FA, vergleichbar mit der Konstellation der Parameter in der Akutphase des Infarktkerns. Nach einem Monat erkennt man auch in dem hinzugekommenen Infarktgebiet mit einer erniedrigten FA sowie den auf das Ausgangsmaß bzw. darüber hinaus angestiegenen Eigenwerten die Zeichen einer alten Ischämie.

In dem sich scheinbar erholenden Gebiet des Schlaganfalles (Maske RET, keine Auffälligkeit in DWI nach zwei Tagen) war der Zeitverlauf der DTI-Parameter ähnlich dem aus dem Infarktkern, wenn auch viel geringer ausgeprägt. Hier zeigten sich ebenfalls zu Beginn gleichermaßen erniedrigte Eigenwerte bei konstanter FA sowie nach einem Monat erniedrigte FA-Werte bei unterschiedlich stark angestiegenen Eigenwerten. Trotz der scheinbar unauffälligen DWI-Aufnahmen zeigten die DTI-Parameter, dass es auch in diesem Areal zu einer zumindest partiellen Schädigung des Gewebes gekommen war, deren bildliches Korrelat zum späteren Zeitpunkt im DWI unterhalb der visuellen Schwelle lag. Eine teilweise oder gänzliche Normalisierung der Veränderungen im DWI nach Infarkt wurde

bereits bei anderen Patienten beobachtet, die ebenso wie die Hälfte der 20 untersuchten Patienten in der Akutphase des Infarktes zur Behandlung eine intravenöse Lysetherapie erhalten hatten (Kidwell et al. 2002).

4.4 Limitation der Arbeit

Die obigen Aussagen limitierend muss bedacht werden, dass die mit 63 eingeschlossenen Patienten durchgeführte Analyse der Akutphase des Schlaganfalles keine Daten von Patienten enthielt, deren DTI-Aufnahme später als siebeneinhalb Stunden nach Symptombeginn erfolgte, so dass mit Hilfe dieser Anzahl an Patienten keine Aussagen über den Zeitverlauf der DTI-Parameter oder das Verhalten der FA nach mehr als siebeneinhalb Stunden getroffen werden kann. Bei dem Vergleich der DTI-Parameter aus dem Infarktareal mit denen der Gegenseite wurde davon ausgegangen, dass die Gegenseite den Zustand der betroffenen Hemisphäre vor Infarktereignis widerspiegelt. Eine mögliche Veränderung auch der gesunden Gegenseite als Reaktion auf die kontralaterale Schädigung (Granziera et al. 2012; Liu et al. 2015) wurde nicht berücksichtigt. Weiterhin haben bisherige Studien ein unterschiedliches Verhalten der Diffusionsparameter zwischen grauer und weißer Substanz beschrieben (Mukherjee et al. 2000). Da in den durchgeführten Analysen nicht zwischen weißer und grauer Substanz unterschieden wurde, kann auch diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

4.5 Fazit

Die FA zeigt innerhalb der ersten Tage nach Schlaganfall charakteristische Veränderungen über die Zeit. Diese leiten sich jedoch von den Veränderungen der Eigenwerte ab. Die Veränderung der drei Eigenwerte sowohl einzeln als auch im Verhältnis zueinander bietet über den Parameter der FA hinaus verlässliche, gewebeabhängige sowie zeitabhängige Informationen und sollte ergänzend zur Beschreibung des Gewebestatus und als möglicher Surrogatparameter für das Läsionsalter in der Akutphase des Schlaganfalles betrachtet sowie in weiteren Studien mit größerer Fallzahl überprüft werden.

Zusammenfassung (Deutsch)

Die Fraktionelle Anisotropie (FA) ist eine etablierte Messgröße der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zur Beschreibung des Ausmaßes der Anisotropie von Diffusion und damit ein Surrogatparameter für Organisation und Integrität von Hirngewebe. In der aktuellen Fachliteratur gibt es jedoch uneinheitliche Beschreibungen über das Verhalten der FA in der akuten, aber auch der subakuten Phase eines Hirninfarktes. Ziel dieser Arbeit war es, frühe Veränderungen der Wasserdiffusion nach Hirninfarkt an einer homogenen Gruppe von insgesamt 63 Patienten zu charakterisieren, welche innerhalb von acht Stunden nach akutem Schlaganfallereignis eine DTI-Aufnahme erhalten hatten.

Das Infarktareal wurde manuell segmentiert, die so erstellte Infarktmaske auf die kontralaterale Hemisphäre gespiegelt und anschließend die Liquorareale entfernt, bevor die DTI-Parameter ausgelesen wurden. Die FA, die Eigenwerte sowie die isotropen (p) und anisotropen (q) Komponenten des Diffusionstensors wurden berechnet. Es wurden die Werte der ischämischen Läsion mit denen der gespiegelten Region verglichen und eine Korrelation mit klinischen Parametern überprüft.

Es stellte sich heraus, dass die Ratio der FA im akuten Schlaganfallareal in etwa zwei Drittel der Fälle erhöht, in einem Drittel hingegen erniedrigt war. Hierfür konnten keine signifikanten Einflussgrößen gefunden werden. Bei der Analyse von 20 Patienten, die zusätzlich je drei Kontrollaufnahmen – die letzte im Mittel 25 Tage nach Infarkt ereignis – erhalten hatten, zeigte sich sowohl im Infarktkern ebenso wie im Gebiet des Infarktwachstums und dem sich scheinbar zu erholenden Gebiet zunächst ein gleichmäßiger Abfall der Eigenwerte bei konstanten FA-Werten und später ein kontinuierlicher Abfall der FA bei unterschiedlich stark ansteigenden Eigenwerten. Darüber hinaus konnte für die Eigenwerte und die MD, jedoch nicht für die FA, eine statistisch signifikante Abhängigkeit von den oben genannten Infarktgebieten sowie für alle DTI-Parameter eine ebenfalls signifikante Abhängigkeit von den vier Aufnahmezeitpunkten festgestellt werden.

Die FA zeigt also charakteristische Veränderungen über die Zeit innerhalb der ersten Tage nach Schlaganfall. Diese leiten sich jedoch von den Veränderungen der Eigenwerte ab. Die Veränderung der drei Eigenwerte jeweils einzeln sowie im Verhältnis zueinander bietet über den Parameter der FA hinaus verlässliche, gewebeabhängige sowie zeitabhängige Informationen und sollte ergänzend zur Beschreibung des Gewebestatus und als mögliche Surrogatparameter für das Läsionsalter in der Akutphase des Schlaganfalles betrachtet werden.

Zusammenfassung (Englisch)

The fractional anisotropy (FA) is an established parameter of the diffusion tensor imaging (DTI). It describes the degree of anisotropy in water diffusion and is therefore meant to be a possible surrogate marker for the organization and integrity of brain tissue. However, in the relevant literature there are inconsistent reports about the trend of the FA within the acute and subacute phase of ischemic stroke. Aim of this study was to better characterize early changes in water diffusion with a larger and more homogenous group of 63 acute stroke patients who underwent DTI examination within eight hours after acute stroke.

The infarct area was segmented with a free hand voxel by voxel technique for each patient. Subsequently, the created mask was mirrored to the contralateral hemisphere, liquor areas were removed and DTI parameters read out. FA, eigenvalues and the isotropic (p) and anisotropic (q) components of the diffusion tensor were calculated. The values were compared between the ischemic lesion and a mirror region in the unaffected side and correlated with clinical parameters.

The ratio of FA was increased in about two thirds of acute stroke images, while in one third it was decreased. No significant influencing variables on FA changes could be found. The analysis of 20 patients who underwent three additional follow up DTI examinations - with an average time of 25 days post stroke for the last examination- showed a likewise reduction of the eigenvalues as well as constant FA values in the infarct core, the area of infarct growing and the seemingly recovering brain tissue at the early time points. Later on there was a continuous decrease of FA along with varying increases of the several eigenvalues. Moreover, there was a significant correlation to the infarct region for the eigenvalues and the mean diffusivity, but not the FA. All DTI parameters were significantly dependent on the four time points.

In summary, FA shows characteristic changes over time within the first days of stroke. These changes reflect changes of the three eigenvalues. Changes of the three eigenvalues considered individually as well as in relation to one another offer reliable tissue and time depending information which should be looked at in addition to FA when using DTI parameters to characterize brain tissue status indicative of lesion age.

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent diffusion coefficient
COR	Infarktkern (engl. core)
CT	Computertomografie
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion-weighted magnetic resonance imaging)
DWI	diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (Diffusion-weighted magnetic resonance imaging)
FA	fractional anisotropy
FSL	FMRIB Software Library
GRO	Gebiet, um das sich der Infarkt im Laufe der Zeit vergrößert hat (engl. infarct growth)
I-Know	europaweite Multicenter-Studie "Integrating Information from Molecule to Man: Knowledge Discovery Accelerates Drug Development and Personalized Treatment in Acute Stroke"
L1, L2, L3	Eigenwerte Lambda 1, 2 und 3
MD	mean diffusivity
MRT	Magnetresonanztomografie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
RET	Gewebe, dessen in der Bildgebung erkennbare Zeichen der Schädigung sich mit Fortschreiten der Zeit zurückgebildet haben (engl. retraction)
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Diffusionsellipse, nach Winston (2012).....	4
Abbildung 2.1: Transversale Schicht eines MD-Bildes ohne (links) und mit (mittig) segmentierter Schlaganfallmaske. Rechts vergrößerte dreidimensionale Darstellung der gesamten Schlaganfallmaske.	17
Abbildung 2.2: Transversale Schicht eines MD-Bildes; links native Aufnahme, rechts nach abgeschlossener Koregistrierung.	18
Abbildung 2.3: Transversale Schicht eines MD-Bildes; vor (links) und nach (rechts) dem Herausrechnen der Liquorareale.	18
Abbildung 2.4: Schematische Darstellung der neu generierten Masken.....	19
Abbildung 2.5: FA-Bild des Gehirns an T1 in transversaler (links), frontaler (mittig) und sagittaler (rechts) Ebene mit den Masken COR (grün), GRO (blau) und RET (gelb).	20
Abbildung 2.6: Maske über der Infarktläsion (rot) sowie die auf die Gegenseite gespiegelte Maske (grün); transversale und frontale Schnittebene eines MD-Bildes nach Herausrechnen des Liquors.	20
Abbildung 3.1: dreidimensionale grafische Darstellung der Eigenwerte als Ellipse der gesunden Hemisphäre (A) sowie der betroffenen Hemisphäre (B).	23
Abbildung 3.2: Ratio der ausgelesenen Parameter mit jeweils eingezeichnetem Mittelwert	25
Abbildung 3.3: Ratio p und Ratio q als Punktdiagramm gegeneinander aufgetragen.	26
Abbildung 3.4: Ratio FA aufgetragen gegen die Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus.....	32
Abbildung 3.5: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske COR.....	43
Abbildung 3.6: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske GRO.....	45
Abbildung 3.7: Zeitverlauf der DTI-Parameter in Maske RET	47
Abbildung 3.8: Verlauf der Ratio innerhalb der Masken COR, RET und GRO separat dargestellt für die FA, jeden der drei Eigenwerten sowie die mean diffusivity.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Überblick über das ausgewertete Patientenkollektiv.....	11
Tabelle 2.2: Definition der verschiedenen Aufnahmezeitpunkte mit entsprechender Anzahl der MRT-Untersuchungen	11
Tabelle 2.3: Übersicht der erfassten klinischen Parameter.....	12
Tabelle 2.4: Charakterisierung der Schlaganfälle.....	13
Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Parameter für die Infarktmaske, die gespiegelte Infarktmaske sowie die Ratio aus diesen Masken zu Zeitpunkt 1 (T1) sowie die p-Werte aus dem Vergleich der Masken mittels T-Test	24
Tabelle 3.2: Aufteilung des Kollektivs in zwei Gruppen mit Ratio FA größer bzw. kleiner als eins.....	27
Tabelle 3.3: Mittelwerte sowie deren Vergleich der nach dem Verhalten der FA aufgeteilten Gruppen.....	28
Tabelle 3.4: Ergebnisse der T-Tests und ANOVA zur Berechnung von möglichen Einflussfaktoren auf die FA im Schlaganfallgebiet	30
Tabelle 3.5: Ergebnisse der bivariaten Korrelation zur Prüfung von möglichen Einflussfaktoren auf die FA im Schlaganfallgebiet	31
Tabelle 3.6: Charakterisierung des speziellen Patientenkollektivs und der Zeitpunkte	34
Tabelle 3.7: Charakterisierung der Schlaganfälle des speziellen Patientenkollektivs.....	35
Tabelle 3.8: Übersicht der erfassten klinischen Parameter des ausgewählten Kollektivs...	36
Tabelle 3.9: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T1 sowie p-Werte	38
Tabelle 3.10: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T2 sowie p-Werte	39
Tabelle 3.11: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T3 sowie p-Werte	40
Tabelle 3.12: Mittelwerte und Standardabweichung der Ratio der DTI-Parameter aus den Masken COR, GRO und RET für die betroffene und die gesunde Hemisphäre an T4 sowie p-Werte	41
Tabelle 3.13: Ergebnisse der Einflussanalyse mittels Gemischtem Modell.....	50

Literaturverzeichnis

- Basser, Peter J und Jones, Derek K. 2002. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR in biomedicine* 15, Nr. 7–8: 456–67. doi:10.1002/nbm.783, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489095>.
- Beaulieu, Christian. 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine* 15, Nr. 7–8: 435–55. doi:10.1002/nbm.782, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489094>.
- Bhagat, Yusuf a; Emery, Derek J; Shuaib, Ashfaq et al. 2006. The relationship between diffusion anisotropy and time of onset after stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26, Nr. 11 (November): 1442–50. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600294, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552424>.
- Bhagat, Yusuf a; Hussain, Muhammad S; Stobbe, Robert W et al. 2008. Elevations of diffusion anisotropy are associated with hyper-acute stroke: a serial imaging study. *Magnetic resonance imaging* 26, Nr. 5 (Juni): 683–93. doi:10.1016/j.mri.2008.01.015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440747>.
- Le Bihan, Denis und Johansen-Berg, Heidi. 2012. Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function. *NeuroImage* 61, Nr. 2: 324–341. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.006, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.006>.
- Le Bihan, Dennis; Mangin, Jean-Francois; Poupon, Cyril et al. 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 13, Nr. 4 (April): 534–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276097>.
- Cheng, Bastian; Forkert, Nils Daniel; Zavaglia, Melissa et al. 2014. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 45, Nr. 6 (Juni): 1695–702. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005152, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781084>.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinie. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2015. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015: Rekanalisierende Therapie. Leitlinie. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
- Farr, Tracy D und Wegener, Susanne. 2010. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 30, Nr. 4 (April): 703–17. doi:10.1038/jcbfm.2010.5, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2949172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Fiehler, Jens; Knudsen, Karina; Kucinski, Thomas et al. 2004. Predictors of Apparent Diffusion Coefficient Normalization in Stroke Patients. *Stroke* 35, Nr. 2 (1. Februar): 514–519. doi:10.1161/01.STR.0000114873.28023.C2, <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.0000114873.28023.C2>.

- Forkert, Nils. D.; Cheng, Bastian; Kemmling, A. et al. 2014. ANTONIA Perfusion and Stroke. *Methods of Information in Medicine* 53, Nr. 6 (10. Oktober): 469–481. doi:10.3414/ME14-01-0007, <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.3414/ME14-01-0007>.
- Gerloff, Christian; Diener, H C; Weimar, C et al. 2012. Zerebrale Ischämie. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, hg. von Thomas Brandt, Hans Christoph Diener, und Christian Gerloff, 349–370. 6. Aufl. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Granziera, Cristina; Ay, Hakan; Koniak, Susan P. et al. 2012. Diffusion tensor imaging shows structural remodeling of stroke mirror region: Results from a pilot study. *European Neurology* 67, Nr. 6: 370–376. doi:10.1159/000336062, .
- Green, Hadrian A L; Peña, Alonso; Price, Christopher J. et al. 2002. Increased anisotropy in acute stroke: A possible explanation. *Stroke* 33, Nr. 6 (1. Juni): 1517–1521. doi:10.1161/01.STR.0000016973.80180.7B, <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.0000016973.80180.7B>.
- Harris, Ashley D.; Pereira, Raoul S.; Mitchell, J. Ross et al. 2004. A comparison of images generated from diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging data in hyper-acute stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 20: 193–200. doi:10.1002/jmri.20116, .
- Kidwell, Chelsea S; Saver, Jeffrey L; Starkman, Sidney et al. 2002. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Annals of neurology* 52, Nr. 6 (Dezember): 698–703. doi:10.1002/ana.10380, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447922\papers3://publication/doi/10.1002/ana.10380>.
- Liu, Gang; Dang, Chao; Chen, Xinran et al. 2015. Structural remodeling of white matter in the contralesional hemisphere is correlated with early motor recovery in patients with subcortical infarction. *Restorative neurology and neuroscience* 33, Nr. 3 (17. Juni): 309–19. doi:10.3233/RNN-140442, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698108>.
- Moseley, M E; Cohen, Y; Kucharczyk, J et al. 1990. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176, Nr. 2 (August): 439–45. doi:10.1148/radiology.176.2.2367658, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2367658>.
- Muir, Keith W; Buchan, Alastair; von Kummer, Rudiger et al. 2006. Imaging of acute stroke. *The Lancet. Neurology* 5, Nr. 9 (September): 755–68. doi:10.1016/S1474-4422(06)70545-2, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914404>.
- Mukherjee, Pratik; Bahn, Mark M.; McKinstry, Robert C. et al. 2000. Differences between gray matter and white matter water diffusion in stroke: diffusion-tensor MR imaging in 12 patients. *Radiology* 215, Nr. 1 (April): 211–220. doi:10.1148/radiology.215.1.r00ap29211, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751489>.
- Ozsunar, Yelda; Grant, P Ellen; Huisman, Thierry A G M et al. 2004. Evolution of water diffusion and anisotropy in hyperacute stroke: significant correlation between fractional anisotropy and T2. *AJNR. American journal of neuroradiology* 25, Nr. 5 (Mai): 699–705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140707>.
- Ozsunar, Yelda; Koseoglu, Kutsi; Huisman, Thierry A G M et al. 2004. MRI measurements of water diffusion: impact of region of interest selection on ischemic quantification. *European journal of radiology* 51, Nr. 3 (September): 195–201.

- doi:10.1016/j.ejrad.2003.09.013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15294325>.
- Pitkonen, Miia; Abo-Ramadan, Usama; Marinkovic, Ivan et al. 2012. Long-term evolution of diffusion tensor indices after temporary experimental ischemic stroke in rats. *Brain Research* 1445: 103–110. doi:10.1016/j.brainres.2012.01.043, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.043>.
- Poeck, Klaus und Hacke, Werner. 2006. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: *Neurologie*, 164–222. 12. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Puig, Josep; Blasco, Gerard; Daunis-I-Estadella, Josep et al. 2013. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the first 4.5 hours. *Stroke* 44, Nr. 4 (April): 1162–1165. doi:10.1161/STROKEAHA.111.678110, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463753>.
- Puig, Josep; Pedraza, S.; Blasco, G. et al. 2010. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology* 31: 1324–1330. doi:10.3174/ajnr.A2038, .
- Sakai, K; Yamada, K; Nagakane, Y et al. 2009. Diffusion tensor imaging may help the determination of time at onset in cerebral ischaemia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80, Nr. 9 (September): 986–990. doi:10.1136/jnnp.2008.163584, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684233>.
- Schaefer, Pamela W; Ozsunar, Yelda; He, Julian et al. 2003. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *American Journal of Neuroradiology* 24, Nr. 3: 436–443.
- Schellinger, P D; Kollmar, R; Meyding-Lamadé, U K et al. 2005. Akute zerebrale Durchblutungsstörung. *Der Internist* 46, Nr. 9 (September): 982–93. doi:10.1007/s00108-005-1449-y, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971052>.
- Sotak, Christopher H. 2002. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. *NMR in biomedicine* 15, Nr. 7–8: 561–569. doi:10.1002/nbm.786, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489102>.
- Statistisches Bundesamt. 2015. Gesundheit. In: *Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales 2015*, 117–150. 2015. Aufl. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. www.destatis.de.
- Thomalla, G; Audebert, H. J.; Berger, K. et al. 2009. Bildgebung beim Schlaganfall - Eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*. 9. September. doi:10.1055/s-0029-1220430, http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/Positionspapiere/Positionspapier_Thomalla_September2009_s-0029-1220430.pdf.
- Thomalla, Göt; Glauche, Volkmar; Koch, Martin a et al. 2004. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *NeuroImage* 22, Nr. 4 (August): 1767–74. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.041, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275932>.
- Weishaupt, Dominik; Köchli, Victor D. und Marincek, Borut. 2014. *Wie funktioniert MRI?* 6. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-41616-3, <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-3-662-13435-1>.
- Winston, Gavin P. 2012. The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. *Quantitative imaging in medicine and surgery* 2, Nr. 4:

254–65. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2012.12.05,
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3533595&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3533595&tool=pmcentrez&rendertype=abstract).

Yu, Chunshui; Zhu, Chaozhe; Zhang, Yujin et al. 2009. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *NeuroImage* 47, Nr. 2: 451–458. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.066, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.066>.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Gerloff für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Neurologie am UKE durchzuführen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Götz Thomalla sowie Frau Dr. med. Anna Christina Alegiani für die kompetente und freundliche Betreuung dieser Arbeit. Auch danken möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Klinische Schlaganfallbildung“ für ihre stete Hilfsbereitschaft. Darüber hinaus danke ich meiner Frau, meinen Eltern sowie meinen Freunden für ihre Geduld und Unterstützung.

Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: