

Aus dem Institut -Centrum für Schlaganfallforschung- (CSB)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fraktionale Anisotropie in der zerebralen MRT zur
Beurteilung des Infarktalters**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ramsy Nemer Odeh

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung	3
1.1 Abstract	4
2 Einleitung.....	5
2.1 Allgemeines.....	5
2.2 Ätiologie des Schlaganfalls	6
2.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls	7
2.4 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	9
2.5 Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls	12
2.6 Diagnostische Möglichkeiten	14
2.6.1 Klinik	14
2.6.2 Bildgebung.....	15
2.6.3 Die Herausforderung des Wake-Up-Stroke	19
2.6.4 Rolle der Fraktionellen Anisotropie in der Schlaganfalldiagnostik.....	21
2.7 Fragestellung und Hypothesen	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Patientenauswahl	23
3.2 MRT – Protokoll	24
3.3 Auswertung der MRT – Bilder.....	25
3.4 Erhebung der klinischen Daten	27
3.5 Statistische Analyse.....	28
4 Ergebnisse	29
4.1 Patientencharakteristika	29
4.2 Vergleich aller Patienten in Bezug auf die Diffusionswerte	31
4.3 Subgruppenanalyse.....	33
4.4 Bestimmung der diagnostischen Gütekriterien	39
4.5 FA aus Frontallappen zur Kontrolle.....	41
5 Diskussion.....	43
5.1 Ratio der Fraktionale Anisotropie im TCS bei allen Patienten im Vergleich zur Beurteilung des Infarktalters	43
5.2 Fraktionale Anisotropie im TCS bei einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Beurteilung des Infarktalters	44
5.3 Kontrolluntersuchung der Fraktionalen Anisotropie im Frontallappen	45
5.4 Fraktionale Anisotropie als diagnostischer Wegweiser beim Schlaganfall?	45
5.5 Wallerische Degeneration innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schlaganfall.....	46
5.6 Veränderungen der Fraktionalen Anisotropie im hyperakuten Stadium eines Schlaganfalls in anderen Studien	47
5.7 Limitationen der Studie und Ausblick	48
6 Abkürzungsverzeichnis	49
7 Danksagung.....	50
8 Lebenslauf.....	51
9 Referenzen	52

1 Zusammenfassung

Nach wie vor fehlt ein diagnostisches Instrument, um einen Schlaganfall im hyperakuten Stadium mithilfe eines Messwertes aus der MRT genau datieren zu können. Dies ist insbesondere bei Patienten notwendig, die in der klinischen Anamnese den Beginn ihrer Symptome nicht genau beschreiben können. Erwiesenermaßen ist eine systemische Therapie mit Alteplase nach Ausschluss einiger Kriterien innerhalb der ersten 4,5 Stunden effektiv, sodass eine Zuordnung der Patienten in dieses Zeitfenster unerlässlich ist. Wir haben deswegen die Rolle der Fraktionalen Anisotropie (FA) im Tractus corticospinalis (TCS) bei der Beurteilung des Schlaganfallalters untersucht. In einigen Studien wurde angenommen, dass die FA im TCS zu Beginn eines Schlaganfalls ansteigt und nach wenigen Stunden wieder abnimmt. In dieser Studie wurden bei 96 Patienten die Diffusionsparameter TRACE, ADC und die FA ermittelt, indem manuell region of interests (ROI) im Bereich der TCS in der Inneren Kapsel erstellt wurden. Die Patientenkohorte wurde in eine <4,5 Stunden- und eine >4,5 Stunden-Gruppe geteilt und in Bezug auf die Ratio (ipsilateraler Wert / kontralateraler Wert) der jeweiligen Diffusionsparameter miteinander verglichen. Es wurden hierbei keine signifikanten Unterschiede bis auf die ADC-Ratio festgestellt. Nähere Untersuchungen wurden mit Patientensubgruppen durchgeführt, bei denen die Infarktlokalisierung berücksichtigt worden ist. Insgesamt wurden fünf Subgruppen in Abhängigkeit von der Infarktlokalisierung mit einander verglichen: Motokortex, Innere Kapsel, Linsenkern, Innere Kapsel und Linsenkern ohne Motokortextbeteiligung, Innere Kapsel und Linsenkern mit Motokortextbeteiligung. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. Ebenso ergab der Vergleich der Patienten mit betroffener Innerer Kapsel und somit einer vom Infarktareal betroffenen ROI und unversehrter Innerer Kapsel keine signifikanten Unterschiede. Beim Bestimmen der diagnostischen Gütekriterien ist eine auf FA basierte Diagnosestellung eines Schlaganfalls in den ersten 4,5 Stunden nur zu 71,7% sensitiv und 34,9% spezifisch. Die FA im TCS ist offensichtlich nicht dazu geeignet eine zuverlässige Aussage zum Schlaganfallalter zu geben, wenngleich eine Veränderung der FA im Sinne einer frühen Wallerischen Degeneration nicht auszuschließen ist.

1.1 Abstract

To date, a valid diagnostic instrument to evaluate precisely the age of a stroke in the hyperacute stage by MRI is lacking. This is particularly necessary for patients who do not know the onset of their symptoms and who cannot accurately describe their clinical history. Because an effective systemic therapy of stroke with Alteplase can be performed in the first 4,5 hours after the onset of symptoms (after the exclusion of several criteria), a reliable identification of those patients in this timeframe is necessary. In an attempt to discover a better grounds of diagnostics for strokes within this timeframe, we tested the role of Fractional Anisotropy (FA) in the Corticospinal Tract (TCS) as a surrogate marker for the lesion age after a stroke. Some studies assumed an initial increase of FA in the TCS and after some hours showed a decrease. In this study we also tested the DTI metrics TRACE, ADC and FA of 96 patients by manually producing regions of interests of the TCS in the internal capsule. The patients were divided into a <4,5 hours and a >4,5 hours group and we compared the ratios (ipsilateral/contralateral) of DTI metrics. The analysis has shown no significant difference, except that of the ADC – Ratio. Further analysis included the localization of the lesion. In total we have compared five groups of different localizations: motocortex, internal capsule, lentiform nucleus, internal capsule and lentiform nucleus without the affection of motocortex, internal capsule and lentiform nucleus with affection of motocortex. No significant difference could be detected in this analysis either. The comparison between patients with affected internal capsule and accordingly a ROI which localized in a lesion and patients with non-affected internal capsule has also shown no significant results. A diagnosis of a stroke <4,5 hours based on FA has a sensitivity of 71,7% and a specificity of 34,9%. We must conclude that the analysis of FA in the TCS is not an applicable means to determine the age of a stroke, although an alteration similar to the Wallerian degeneration cannot be excluded.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines

Weltweit erkranken jährlich circa 15 Millionen Menschen an einem Schlaganfall, wovon jeweils fünf Millionen dauerhaft geschädigt bleiben und fünf Millionen an der Erkrankung versterben (1). Bei über 60 Jährigen ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache und bei den 15-59 Jährigen die fünfhäufigste. Global betrachtet ist die Gesundheitsbelastung gemessen in DALY (disability adjusted life years) von 32 Millionen Jahre im Jahr 1990 auf 38 Millionen Jahre im Jahr 2010 gestiegen und wird voraussichtlich auf 61 Millionen Jahre im Jahr 2020 ansteigen. Dabei berücksichtigt der DALY – Wert nicht nur die durch den fortzeitigen Tod verlorenen Jahre (premature death YLL), sondern auch die mit der Krankheit und den damit verbundenen Einschränkungen erlebten Jahren YLD (years lived with disability). Der Anteil des YLD – Wertes trägt zu 95,7% zum erhöhten DALY – Wert beim Schlaganfall bei. Obwohl der Anteil des YLD am DALY gering erscheint, bleibt der Schlaganfall in den industrialisierten Staaten die häufigste Ursache für bleibende Behinderungen. Im Ranking der Gesamt – DALY platziert sich der Schlaganfall nach Herzinfarkt und Respiratorischen Infekten auf Platz drei. Im Jahr 1990 belegte der Schlaganfall noch den fünften Platz (1, 2). Auch auf nationaler Ebene wird die Relevanz des Schlaganfalls für die Gesellschaft deutlich. Der Schlaganfall (ICD-10: I60–I69) ist in Deutschland die dritthäufigste Todesursache (8%) mit 63.000 Todesfällen im Jahr 2008 und einer Inzidenz von 262.000, wovon bei 63.000 Patienten der Schlaganfall wiederholt aufgetreten ist (Stand 2008). Aufgrund der höheren Lebenserwartung sind absolut gesehen mehr Frauen als Männer betroffen, alterskorrigiert sind jedoch höhere Inzidenzraten beim männlichen Geschlecht zu verzeichnen (3). Die ökonomischen Folgen für das Gesundheitssystem sind sehr gravierend. Ein Schlaganfall kostet das Gesundheitswesen pro Fall und Patient circa 43.000 Euro. Schätzungen zur Folge werden für den Zeitabschnitt 2006 - 2025 3,4 Millionen neue Schlaganfälle auftreten (1,5 Mio Männer, 1,9 Mio Frauen). Voraussichtlich wird dies das Gesundheitssystem um 109 Milliarden Euro belasten (4). Für den individuell Betroffenen bedeutet ein Schlaganfall häufig eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität, die auch

Angehörige massiv belastet. Alleinstehende Patienten mit relevanten Behinderungen müssen nach dem Schlaganfall meist ihren Haushalt aufgeben und in betreutes Wohnen oder in ein Pflegeheim umziehen.

2.2 Ätiologie des Schlaganfalls

Nach der WHO (World Health Organisation) wird der Schlaganfall definiert als ein Krankheitsbild, bei dem sich die klinischen Zeichen einer fokalen (oder globalen) Störung zerebraler Funktionen rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können (1). Des Weiteren lässt sich der Schlaganfall ursachenbezogen unterteilen. Hierbei unterscheidet man den ischämischen Schlaganfall, die spontane interzerebrale Blutung, die Subarachnoidalblutung und die Hirnvenen- und Sinusvenenthrombose (5). 80% aller Schlaganfälle beruhen auf einer zerebralen Ischämie (6).

Der ischämische Schlaganfall ist beschrieben als eine akut einsetzende, umschriebene Mangeldurchblutung, die zu mehr oder weniger lang anhaltenden, fokalen neurologischen Ausfällen führt (5). Auch hier ist eine Klassifikation nach pathoätiologischen Gesichtspunkten möglich. Nach der TOAST – Studie wurde folgende Einteilung gewählt (7):

Kardioembolie: Embolie aufgrund einer kardialen Streuquelle, beispielsweise bedingt durch Vorhofflimmern oder etwaigen Herzerkrankungen mit einer Inzidenz von 36% nach dem Erlanger Schlaganfall- Register (Zeitraum 1994 – 1998) (8) .

Arteriosklerose: Arteriosklerotische Stenosen rufen Insitu- Thrombosen hervor oder, in Folge von Plaqueablösung in den großen hirnversorgenden Gefäßen, arterio-arterielle Embolien. Hierbei liegen die Risikofaktoren vor allem bei langjähriger, schlecht eingestellter arterieller Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie. Die Inzidenz beträgt 18%.

Mikroangiopathie: Hierbei handelt es sich um eine Lipohyalinose der Arteriolen des Hirnstammes oder der Basalganglien. Hier sind vordergründig die Hypertonie und Diabetes als Ursachen zu sehen. Die Inzidenz beträgt 30%. Andere Ursachen: Zu den anderen Ursachen gehören Hirninfarkte bedingt durch Vaskulitiden, Infektionskrankheiten, Gefäßdissektionen, Gerinnungsstörungen oder hormonelle

Störungen. Dies geschieht jedoch nur sehr selten und hat demnach eine Inzidenz von nur 2%.

Undefinierter Typ: Fast die Hälfte aller neu auftretenden ischämischen Insulte lassen sich nach eingehender Diagnostik nicht in einer der vier genannten Gruppen zuordnen und werden als undefinierter Typ zusammengefasst.

2.3 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Die Risikofaktoren mit gesichertem Kausalzusammenhang lassen sich in drei Gruppen unterteilen (9) : Therapeutisch nicht beeinflussbare, zum Teil beeinflussbare und beeinflussbare Faktoren.

Bei den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren spielt das Alter die wichtigste Rolle. Über 50% aller Schlaganfälle ereignen sich nach dem 75. Lebensjahr (6), was ihn zu einer Erkrankung des hohen Alters macht. Weitere unabhängige Faktoren sind die genetische und soziokulturelle Disposition, die sich in der Korrelation zwischen positiver Familienanamnese und Schlaganfallrisiko niederschlägt. Fall-Kontroll-Studien haben gezeigt, dass eine positive Familienanamnese das Schlaganfallrisiko um bis zu 75% erhöht (10). Auch das Geschlecht beeinflusst die Wahrscheinlichkeit des Schlaganfalls. Aufgrund der höheren Lebenserwartung ist die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern, alterskorrigiert ist die Inzidenz jedoch bei Männern um den Faktor 1,25 erhöht (3, 9).

Zu den therapeutisch zum Teil beeinflussbaren Faktoren gehört an erster Stelle die Volkserkrankung Diabetes Mellitus. Bei 20% der Schlaganfälle ist ein Diabetes prävalent (11). Ein über Jahre schlecht eingestellter Diabetes verursacht neben den nephro-, retino-, kardiomyo- und neuropathischen Komplikationen vor allem mikro- und makroangiopathische Schäden. Pathophysiologisch wird eine Abnahme der Gefäßwandelastizität durch Oxidation von Kollagenfasern beobachtet sowie eine vermehrte Glykosylierung von LDL-Molekülen, die in Gefäßwände eingelagert und durch die Glykolysierung leichter oxidiert werden können. In Folge dessen wird die Entstehung freier Radikale begünstigt, die bei der Plaqueentstehung eine wesentliche Rolle spielen (9). Das relative Schlaganfallrisiko ist bei Diabetikern um das Zwei- bis Vierfache erhöht und ist vor allem bei Typ II Diabetes höher ausgeprägt, da dieser

häufig mit einem metabolischen Syndrom assoziiert ist (Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie) (9). Ein weiterer Risikofaktor, den man teilweise therapeutisch beeinflussen kann, ist die Hyperlipidämie. Bei etwa 40% aller Schlaganfälle ist eine Hyperlipidämie nachweisbar. Es wird davon ausgegangen, dass der Cholesterinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls ist, wobei vor allem eine Korrelation bei stark erhöhtem Cholesterinwert ($>8\text{mmol/L}$) besteht (12). In einer groß angelegten prospektiven Kohortenstudie in Korea mit 787.422 Teilnehmern wurde eine deutliche Assoziation von Schlaganfall und Cholesterinwert im Blut gezeigt (13). Die Rolle der Hypertriglyceridämie ist nicht hinreichend geklärt und wird immer noch kontrovers diskutiert. Therapeutisch wirksame Medikamente wie die Statine haben eine signifikante Schlaganfallrisikoreduktion bewirken können. So ergab sich bei der ACOT – LLA Studie eine Risikoreduktion um circa 27% bei Einnahme von Atorvastatin (14). Im Gegensatz dazu haben Fibrate, ausgenommen Gemfibrozil, keinen positiven Effekt bezüglich der primären Schlaganfallprävention (15).

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehört die heterogene Gruppe der kardialen Erkrankungen wie beispielsweise das Vorhofflimmern, der Nikotinabusus und die Hypertonie.

20-30% der Schlaganfälle beruhen auf einer kardiogenen oder arterio-arteriellen Emboliequelle. Rauchen bewirkt unabhängig von Alter und Geschlecht einen 3,5 – fachen Risikoanstieg (16).

Der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall ist die arterielle Hypertonie.

Anders als beim Herzen, wo die Muskelperfusion vor allem während der Diastole erfolgt, wird das Gehirn unabhängig von den Herzzyklen perfundiert und somit auch während der Hochdruckphase in der Systole. Als Schutzmechanismus gegen den hohen Druck fungiert zwar der Bayliss-Effekt, jedoch greift dieser nur bis zu einem systolischen Wert von etwa 180 mmHg. Man kann vermuten, dass deswegen die Hypertonie im Vergleich zu den metabolischen Faktoren wie Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus eine wesentlichere Rolle bei Gefäßerkrankungen im Gehirn als im Herzen spielt. Bei 50-60% aller Schlaganfälle kann eine Hypertonie festgestellt werden (9). Bei circa der Hälfte aller Schlaganfälle spielt der arterielle Hypertonus die entscheidende Rolle (16, 17). Durch die Nebendiagnose Hypertonus erhöht sich das Risiko ein Schlaganfall zu erleiden um den Faktor 3 bis 5 (18). Bei einer Meta-Analyse

aus 17 randomisiert kontrollierten Studien mit 47.653 Bluthochdruck-Patienten ergab sich durch eine effektive medikamentöse Therapie eine durchschnittliche relative Risikoreduktion von 38% einen Schlaganfall zu erleiden (19).

All diese Risikofaktoren bestätigen das Konzept der multifaktoriellen Entstehung eines Schlaganfalls.

2.4 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die Versorgung des Gehirns mit Glucose und Sauerstoff wird durch den hohen Durchblutungsanteil von 13% des Herzzeitvolumens gewährleistet, obwohl das Gehirn als Organ nur 2% des gesamten Körpergewichtes ausmacht. Da das Gehirn vollständig von der oxidativen Phosphorylierung abhängig ist, beansprucht es 21% des Sauerstoffverbrauches des gesamten Körpers. Als Energiesubstrat wird Glucose genutzt, um im Rahmen der Atmungskette den Energieträger Adenosintriphosphat zu erzeugen. Dabei werden am Tag etwa 120g Glucose und 75 l Sauerstoff verbraucht (20, 21). Auf Unterbrechung oder Verminderung der zerebralen Durchblutung reagiert das Gehirn äußerst empfindlich, da es kaum Energiereserven hat und die Nervenzellen schnell irreversibel geschädigt werden können. Eine Minderdurchblutung kann in Folge einer globalen oder fokalen Ischämie eintreten. Bei einer globalen Ischämie beispielsweise beim Herzstillstand sinkt die zerebrale Durchblutung von 80ml / 100g / min auf praktisch 0ml / 100g / min ab. Dabei kann es innerhalb von 10 Minuten zu einer vollständigen Ischämie des Gehirns mit letalem Ausgang kommen. Bei fokalen Ischämien handelt es sich um territoriale, abgrenzbare Funktionsstörungen nach Verschluss einer Gehirnarterie, die zu Gewebsschäden führen können (22). Die Blutversorgung im Gehirn ist sehr netzwerkartig organisiert, sodass zahlreiche Anastomosen und Kollaterale, wie über den Circulus arteriosus oder über die leptomeningealen Kollateralen, bei Gefäßverschlüssen eine Minderperfusion kompensieren können. Ein weiterer Kompensationsmechanismus ist eine erhöhte Sauerstoffextraktion, die jedoch bei einer Blutflussrate von 20ml / 100g / min ihre Grenze erreicht (23). Bei einer Flussreduktion unter 20 ml / 100g / min bis 12 ml / 100g / min wird die elektrische Neuronenaktivität unterbrochen, was sich klinisch als Funktionsausfall bemerkbar macht, wobei der Strukturmetabolismus der Nervenzellen

in dieser Zone intakt bleibt. Das klinische Korrelat dieser reversibel geschädigten Zone ist die transitorisch ischämische Attacke. Astrup und Mitarbeiter haben ein dieses neurobiologisches Phänomen im Jahr 1981 als Penumbra bezeichnet (24). Er hat sie definiert als ein Areal, dessen regionale Durchblutung unter einem Schwellenwert liegt, ab dem der Funktionsstoffwechsel beeinträchtigt ist, der Strukturstoffwechsel aber unberührt bleibt. Sie tritt bei einer Ischämie auf und beinhaltet am Ort der tiefsten Ischämie den Infarkt, der sich auf die ganze Penumbra ausdehnen kann. Während der zerebrale Blutfluss in der Penumbra noch über 12ml / 100g / min liegt, ist er im Infarkt unter 10ml / 100g / min abgesunken und setzt durch zahlreiche Schädigungsmechanismen eine Kaskade in Gang, die sich über Minuten bis mehrere Tage fortentwickeln kann (20, 22). Die Kaskadensequenz folgt keiner strengen Reihenfolge mit festen Grenzen, jedoch hat sich die Vorstellung einer groben Chronologie der pathobiologischen Ereignisse durchgesetzt. Als unmittelbare Folge eines fokalen ischämischen Infarkts setzt zuerst die Exzitotoxizität ein.

Zu Beginn der ausgeprägten Minderperfusion (unter 20% des Ausgangswertes) durch Gefäßverschluss wird die Substratzufuhr abrupt reduziert. Innerhalb weniger Sekunden ist die Bereitstellung von ATP durch oxidativer Phosphorylierung nicht mehr gegeben. Energieabhängige Vorgänge wie die Herstellung des Ionengradienten mittels ATP-abhängiger Na^+/K^+ - Kanäle, was Schätzungen zur Folge 70% des Energieverbrauchs im Gehirn einnimmt (25), brechen zusammen und führen zwangsläufig zur osmotischen Verschiebung der intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen. Auf Kosten des Membranpotenzials finden Ausgleichsbewegungen von Na^+ -, Cl^- - und Ca^{2+} - Ionen nach intrazellulär und von K^+ - Ionen in den Extrazellulärraum statt. Die dabei entstehende Depolarisation fördert die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern wie Glutamat, sowie die Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Als direkte Folge des Energiemangels in Neuronen und Gliazellen ist die Wiederaufnahme von Glutamat gehemmt, was den Konzentrationsanstieg von Glutamat im präsynaptischen Spalt mit unterstützt. Liganden- gesteuerte NMDA –und metabotrope Glutamatrezeptoren werden in Folge der erhöhten Glutamatkonzentration im Extrazellulärraum aktiviert und bewirken einen weiteren Anstieg des intrazellulären Kalziums (25, 26). Kalzium fungiert als entscheidender Enzyminduktor, der eine Vielzahl von zytoplasmatischen und nukleären Vorgängen triggert. So werden vermehrt proteolytische Enzyme, mit nachfolgender Degradation des Zytoskeletts und Abbau extrazellulärer Matrixproteine,

aktiviert. Desweiteren wird die Phospholipase A₂, die Cyclooxygenase und neuronale Stickstoffmonoxid – (NO)-Synthase induziert, wobei die Aktivierung der letzteren beiden mit der Generierung freier Radikale assoziiert ist. Sowohl das hohe elektrochemische Potenzial für Natrium als auch die AMPA- Rezeptoren vermittelte Ionenkanalöffnung fördern die Akkumulation von extrazellulären Ionen in den Nervenzellen, was zu einem vermehrten osmotischen Wassereinstrom führt. Dadurch entwickelt sich ein zytotoxisches Ödem. Diagnostisch hat sich das zytotoxische Ödem als frühester nutzvoller Marker in bildgebenden Verfahren erwiesen.

Neben den zellschädigenden Auswirkungen des zytotoxischen Ödems, wirkt sich auch die Radikalbildung im Zuge der Kalzium getriggerten Enzyminduktion toxisch auf die Zellen aus, indem einerseits direkt Zellstrukturen beschädigt werden oder andererseits durch Mitochondrienuntergang weitere Radikale generiert werden, was letztlich in einem tödlichen „circulus vitiosus“ mündet (27). All diese pathophysiologischen Vorgänge werden in der Exzitotoxizität zusammengefasst, die durch Nekrose den Zelltod im Infarktkern verursacht. Parallel zum Schädigungsmechanismus der Exzitotoxizität wurden in verschiedenen Tiermodellen sogenannte Peri- Infarkt- Depolarisationen beobachtet, die die Gewebsdurchblutung nochmals verschlechtern und den zellulären Schaden erweitern (28). Post- ischämische Entzündungsprozesse spielen ebenso eine Rolle in der Ausbreitung des ischämischen Schadens. Dabei zieht man zur Erklärung Mechanismen heran, wie die Störung der zerebralen Mikrozirkulation durch Verstopfung mit neutrophilen Leukozyten (29) oder durch Produktion toxischer Entzündungsmediatoren aus Immunzellen. Zusätzlich zur Nekrose von Gehirngewebe geht die Zerstörung von Nervenzellen auch mit apoptotischen Prozessen einher.

Insgesamt lassen sich viele Faktoren bei der Entwicklung eines Gewebeschadens nach fokaler Ischämie beobachten, die verschiedene neuroprotektive Therapieansätze in der Zukunft zulassen. Nach wie vor bleibt aber die zügige Reperfusion das primäre Ziel der Therapie, da nur durch eine suffiziente Durchblutung die Ausdehnung des Infarkts in die Penumbra und darüber hinaus verhindert werden kann.

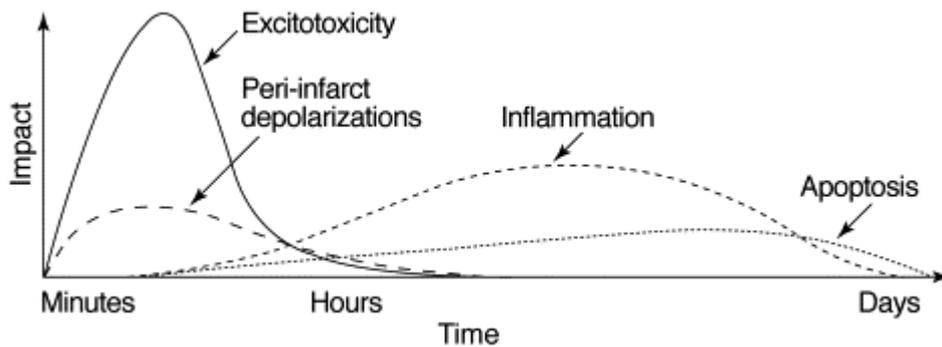


Abbildung 1 Kaskade der pathophysiologischen Prozesse im zeitlichen Ablauf nach zerebraler Ischämie

x- Achse: Zeit, y-Achse: Ausmaß der Schädigung (26)

2.5 Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls

Circa 80% der Schlaganfälle beruhen auf eine zerebralen Ischämie (6). Dabei handelt es sich um einen Gefäßverschluss, der eine umschriebene arterielle Durchblutungsstörung im zerebralen Stromgebiet verursacht. Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall, da die pathophysiologischen Vorgänge sehr rasch und irreversibel voranschreiten. Lediglich die Wiederherstellung einer ausreichenden Durchblutung im betroffenen Gehirngewebe kann vor Zelluntergang bewahren. Daher soll das „Time is brain“ – Konzept von jedem der in die Therapie involvierten Mitarbeiter verinnerlicht sein. Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden Zeitvorgaben in der Diagnostik und Behandlung des Schlaganfalls gegeben, um die Abläufe in deutschen Krankenhäusern zu optimieren. So soll innerhalb von zehn Minuten nach Eintreffen des Patienten in der Klinik ein Arzt mit der Diagnostik beginnen, eine CT – Untersuchung soll spätestens nach 25 Minuten erfolgen und eine potenzielle thrombolytische Therapie in den ersten 60 Minuten nach Ankunft begonnen werden („Door to Needle“ <60 min). Bis zur Behandlung sind also ein schneller Transport und die klare Indikationsstellung für eine Therapie zu gewährleisten (30). In Deutschland hat man Stroke Units errichtet, die sich auf die Diagnostik, Behandlung und Frührehabilitation von Schlaganfällen spezialisiert haben. Insgesamt waren im Jahr 2010 regional sowie überregional 163 Stroke Units zu verzeichnen, wo schätzungsweise 45 – 50% aller Schlaganfallpatienten behandelt worden sind (3). Als

therapeutisches Medikament ist in Nordamerika seit 1996 das gentechnisch hergestellte Fibrinolytikum rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator, Alteplase) für die Behandlung des Schlaganfalls zugelassen. In Kanada wurden im Rahmen der CASSES – Studie aus dem Jahr 2005 1135 Schlaganfallpatienten mit Alteplase therapiert, von denen 37% ein exzellentes klinisches Outcome erreichen konnten. 5% aller Patienten erlitten eine parenchymatöse Blutung, wovon 75% noch im Krankenhaus starben (31).

Die Zulassung des rt-PA beschränkte sich jedoch auf einen Therapiebeginn nach einem Symptom-Onset von 3 Stunden, was auf Ergebnissen einer 1995 veröffentlichten randomisierten doppelblinden Studie beruhte. In dieser Studie hatten Patienten mit einem akut ischämischen Infarkt, die in einem Zeitraum von drei Stunden nach Symptombeginn mit Alteplase therapiert wurden (0,9 mg pro Kilogramm Körpergewicht) eine um absolut 13% höhere Rate eines guten Verlaufs als die Placebogruppe (32). Nachdem in zwei europäischen Studien (ECASS I und II) es nicht gelang die Überlegenheit einer thrombolytischen Therapie in einem Zeitfenster von < 6 Stunden zu beweisen, wurde im Rahmen der ECASS III – Studie jedoch in Bezug auf das klinische Outcome ein signifikanter Vorteil einer Therapie mit Alteplase in einem Zeitraum von 4,5 Stunden gegenüber der Placebogruppe festgestellt (33). Nachfolgende Beobachtungsstudien haben dies bestätigen können (34). Seitdem ist in Europa einschließlich Deutschland das Indikationskriterium der Zeit ab Symptombeginn auf einen Therapiebeginn innerhalb von 4,5 Stunden erweitert worden. Neben dem Symptombeginn ist vor allem die Frage des Blutungsrisikos nach intravenöser Gabe eines Thrombolytikums zu klären. Deswegen muss vor der Therapie eine intrazerebrale Blutung als Ursache für den Schlaganfall ausgeschlossen werden. Dies geschieht vorrangig mittels kranialem CT oder mithilfe einer Gradienten-Echo-Sequenz im MRT. Um das Risiko von Sekundärblutungen zu minimieren werden auch Patienten mit einem NIHSS – Score von über 25 sowie Patienten mit nicht kontrollierbarer Hypertonie von der Thrombolyse ausgeschlossen. Ein weiteres Zulassungskriterium ist das Alter. Nach den Zulassungskriterien der Thrombolytia gilt, dass alte Patienten (über 80 Jahre) von einer intravenösen Thrombolyse ausgeschlossen sind. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 23.334 Patienten aus dem STITS- Schlaganfallregister geht jedoch hervor, dass auch bei über 80-jährigen Patienten von einer Therapie profitieren können. Somit ist ein Therapieversuch nach Ausschluss anderer Kontraindikationen auch bei sehr alten Patienten berechtigt (35). Zusätzliche Ausschlusskriterien sind:

vorangegangener Schlaganfall mit begleitendem Diabetes, erhöhtes Blutungsrisiko beispielsweise bei bekannten gastralen Blutungen oder ein Blutzucker von unter 50mg/dl.

An die intravenöse Rekanalisationstherapie durch Thrombolyse schließt sich die Behandlung auf einer Stroke Unit an. Hier erfolgt der Versuch der Frühmobilisation. Außerdem wird zur Sekundärprophylaxe bereits in der Frührehabilitationsphase ASS 100 mg/ d empfohlen (30).

2.6 Diagnostische Möglichkeiten

2.6.1 Klinik

Für die Therapie des Schlaganfalls ist eine klinische Diagnose notwendig, die durch das Vorhandensein einiger typischer Symptome gerechtfertigt wird. Bei einem Verschluss der Arteria cerebri media (bei >50% aller ischämischen Hirninsulte) manifestieren sich die Symptome sehr variabel. Das motorische Ausfallmuster entspricht einer kontralateralen Hemiparese oder Hemiplegie mit unterschiedlicher Betonung der Extremitäten je nach Ausdehnung der Ischämie. Im Fall einer A. cerebri media – Ischämie lässt sich die häufig vorkommende brachiofazial betonte Parese durch die motorkortikalen Repräsentation der oberen Extremitäten und der Gesichtsmuskulatur im Versorgungsgebiet der A. cerebri media erklären während der Verschluss der A. cerebri anterior Ausfälle an den unteren Extremitäten verursacht, da diese nach dem Homunkulus- Schema an der Mantelkante des Gyrus praecentralis motorkortikal repräsentiert sind. Neben den motorischen Symptomen geht ein Schlaganfall auch mit Parästhesien und positiven Pyramidenbahnzeichen einher. Abhängig von der betroffenen Gehirnregion sind auch spezielle Symptome wie Gesichtsfeldausfälle, Hirnstamm- oder Kleinhirnsyndrome und neuropsychologische Veränderungen möglich (16, 36, 37).

In der Regel wird der Beginn des Schlaganfalls durch die eindrückliche Symptomatik von Patienten bewusst wahrgenommen. Trotzdem werden diese häufig unterschätzt was zu einer Verzögerung der Krankenhausaufnahme führt und dementsprechend eine erhebliche Limitation der Therapiemöglichkeiten nach sich zieht. Nach den deutschen Leitlinien soll nach Eintreffen des Patienten in der Klinik innerhalb von zehn Minuten der erste Kontakt zum Arzt erfolgt sein (30). Zur Einschätzung des Schweregrads des

Hirnfarkts kann der Arzt die „National Institute of Health Stroke Scale“ verwenden. Der Score erfasst den neurologischen Befund wie beispielsweise Vigilanzminderung, Defizite in Motorik und Sensibilität oder Hirnnervenausfälle und vergibt dabei maximal 42 Punkte. Dabei kann der Score einerseits als Verlaufsparemeter, andererseits aber auch zur Beurteilung einer möglichen Therapie herangezogen werden. Eine potenzielle Lysetherapie ist nach Ausschluss anderer Kontraindikationen bei einem NIHSS – Wert von >4 und < 25 indiziert, wobei die Grenzen äußerst kontrovers diskutiert werden. Klinisch lässt sich jedoch eine intrazerebrale Blutung nicht von einer zerebralen Ischämie unterscheiden. Da sowohl die noch strukturell intakte Penumbra als auch der irreversibel geschädigte Infarktbereich gemeinsam zum neurologischen Defizit beitragen, ist eine klinische Abschätzung der jeweiligen relativen Effekte von reversibler Ischämie bzw. irreversiblen Infarkt unmöglich. Somit lässt sich durch die klinische Untersuchung ein potenzieller Behandlungserfolg nicht vorhersagen, da dieser vom Ausmaß des noch zu rettendem Gewebes, der Penumbra, abhängt (38). Eine weitere Einschränkung ist das Fehlen zeitlicher Verlaufsmerkmale, um klinisch das Schlagereignis eindeutig datieren zu können. Dies ist insbesondere bei Patienten problematisch, die keine Angaben über den Symptombeginn machen können. Beispiele hierfür sind Patienten mit Demenz, mit schwerer Aphasie oder sogenannte Wake- Up – Strokes, also Schlaganfälle, die mit dem Erwachen aus dem Schlaf bemerkt werden. Durch die fehlende Zeitabschätzung ist eine Thrombolysetherapie laut Leitlinie kontraindiziert. Die Grenzen der klinischen Untersuchung machen somit eine Diagnostik mittels bildgebender Verfahren unabdingbar.

2.6.2 Bildgebung

2.6.2.1 Computertomographie gestützte Diagnostik

Die Bedeutung der Computertomographie gestützten Diagnostik beruht primär auf dem Ausschluss einer interkranialen Blutung. So wurden auch in klinischen Studien nur Patienten zur Thrombolyse zugelassen, bei denen nach Prüfung aller Indikationskriterien ein CT – basierter Ausschluss einer Blutung erfolgt ist (33, 34).

Die Computertomographie ist im Gegensatz zum MRT in Deutschland weit verbreitet und zeichnet sich durch eine gute rund um die Uhr Verfügbarkeit in der Klinik aus. In

nationalen Leitlinien wird bei Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall der Ausschluss einer Blutung mittels CT als minimale Bildgebung vorausgesetzt, wenn eine Lysetherapie in Betracht gezogen wird (30). Im hyperakuten Stadium (<12h) einer interkranialen Blutung gerinnt das Blut zu einer heterogenen Masse, die im Vergleich zum angrenzenden Gehirnparenchym im CT hyperdens ist. Durch Retraktion des Gerinnsels und durch die Serumverdrängung nach außen steigt die Konzentration des Hämoglobins an, wodurch die Densität ebenfalls zunimmt. Bis in die Subakutphase (circa 7 Tage) bleibt das Hämatom als auffällige Hyperdensität sichtbar und ist mit nahezu 100% Sensitivität im CT identifizierbar (39).

Für den ischämischen Infarkt wurden in den 90er Jahren Infarktfrühzeichen definiert, die dem Untersucher bei der Diagnosestellung eines Infarkts behilflich sein sollen. Zu den Zeichen gehören: eine Hyperdensität der A. cerebri media, ein fokales Verstärken der Sulci und ein fokaler Dichteausgleich zwischen grauer und weißer Substanz. Das hyperdense Mediazeichen entsteht durch den Verschluss der Arteria cerebri media mit einem Embolus/Thrombus, der relativ zum angrenzenden Gewebe und im Vergleich zu den übrigen Gefäßen dichter ist und sich somit im CT hyperdens darstellt. Dieses Zeichen ist zwar spezifisch, jedoch ist die Sensitivität limitiert (27 – 34%) (38). Die Aufschwellung der Sulci wurde früher ebenfalls als Infarktfrühzeichen aufgefasst, neuen Erkenntnissen zufolge korreliert dieses Zeichen jedoch nicht unbedingt mit dem irreversibel geschädigten Infarktkern sondern mit der Penumbra. Somit ist eine Beurteilung der Ischämie mithilfe dieses Zeichens nicht optimal (40).

Insgesamt beträgt die durchschnittliche Sensitivität der Entdeckung von Frühinfarktzeichen 66% und die Spezifität 87%. Ferner liegt die Übereinstimmung der Untersucher in der Beurteilung eines Infarktes in einem CT- Bild bei kappa statistics 0,14 bis 0,78 wobei vor allem die Erfahrung des Untersuchers das Erkennen der Zeichen verbessert und nicht die Kenntnis der klinischen Symptome (41). Es scheint so, dass frühe Infarktzeichen weder das klinische Outcome beeinflussen, noch eine Assoziation mit Alteplase- abhängigen Nebenwirkungen besteht (42). Demnach kann man die Zeichen nicht als Kriterium für eine potenzielle Therapie verwenden.

Zu den Vorteilen des CTs gehören die breite Verfügbarkeit, der geringere Aufwand in der Patientenlagerung und die Möglichkeit Patienten mit MRT – Kontraindikationen zu untersuchen. Nachteilig sind hingegen unter anderem die Strahlenbelastung, sowie die

Einschränkung der Beurteilung des Gehirngewebes im Stromgebiet der Arteria basilaris (43).

Die Magnetresonanztomographie hat in den letzten 15 Jahren erheblich an Bedeutung hinzugewonnen, da im Vergleich zur Computertomographie ischämische Vorgänge schon wenige Minuten nach Symptombeginn detektierbar sind. Der entscheidende Vorteil des MRT besteht darin, dass durch die Diffusions-, Perfusionsbildgebung und die MR – Angiographie der ursächliche Gefäßverschluss, das Ausmaß des Infarkts und die darüber hinaus bestehende Ischämie mit nur einem Untersuchungsinstrument eingeschätzt werden kann. Um eine interkraniale Blutung auszuschließen, ist die Verwendung einer blutungssensitiven Sequenz, der T2 * -Gradientenechosequenz möglich.

2.6.2.2 MRT gestützte Diagnostik

Durch die Verwendung der multiparametrischen MRT wird eine große Anzahl an Informationen über das ischämische Gewebe geboten. Dabei geben mehrere Sequenzen Aufschluss über Ausmaß und Lokalisation des Infarkts sowie über das Vorhandensein einer eventuellen Blutung oder pathologischen Gefäßveränderungen.

Die erste Anforderung an eine Untersuchungsmethode für die Therapierbarkeit eines Schlaganfalls ist der Ausschluss einer interkranialen Blutung. Die T2 * -Gradientenechosequenz ist aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätseffekte äußerst sensitiv für das paramagnetische Desoxyhämoglobin. Deswegen erscheinen Blutungen im hyperakuten Stadium (<6 h) hypointens und können somit diagnostiziert werden. Dabei ist die Sensitivität der MRT – basierten Untersuchung mit der CT vergleichbar (39, 44).

Mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (diffusion weighted imaging, DWI) ist es erstmals möglich das zytotoxische Ödem neuroradiologisch darzustellen. Klinisch fand die DWI nach Entwicklung schneller Sequenzen durch die Echo-Planar- Imaging (EPI) Eingang in den Krankenhausalltag. Im Gegensatz zu den konventionellen MRT – Techniken, deren Sequenzen bis zu 15 Minuten in Anspruch nahmen, ist mit dieser Technologie eine DWI des gesamten Gehirns mit einer Schichtdicke von 5mm in 30 s durchführbar.

Die DWI - Sequenz zeigt die Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines Gewebes an. Diese molekulare Bewegung ist unter anderem abhängig von der Struktur und Beschaffung des umliegenden Raumes. In Folge einer zerebralen Ischämie entsteht ein zytotoxisches Ödem, indem Wasser aus dem Extrazellularraum in die Zellen diffundiert. Durch die Verschiebung des relativen Wasseranteils in Richtung des Interzellularraums, steigt der Anteil des Wassers mit erschwerter Diffusion. Im Vergleich zum Extrazellularraum ist der Diffusionskoeffizient, also das Ausmaß einer möglichen Diffusion, in der Zelle erheblich geringer. Deshalb sinkt im betroffenen Gewebe der scheinbare Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC), der sich mit diffusionsgewichteten MRT – Sequenzen messen lässt (43, 45). Die Sensitivität eine Ischämie in der Frühphase mittels DWI zu diagnostizieren ist deutlich höher als mit einer CT- Bildgebung (44, 46, 47). Die Übereinstimmung der Befunde unterschiedlicher Untersucher ist mittels DWI erheblich besser als mittels CT (46). Aus einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006 ergibt sich eine durchschnittliche Sensitivität von 96% für die DWI – basierte Diagnosestellung bei einem ischämischen Hirninfarkt (47).

Im Unterschied zur Diffusionsbildgebung, die lediglich infarziertes Gewebe mit unterbrochener Stoffwechselaktivität abbildet, ist mit dem Perfusionsverfahren eine Beurteilung der Durchblutungssituation im Gehirn möglich. Im MRT lassen sich nach Kontrastmittelgabe mit EPI-Sequenzen verschiedene Durchblutungsparameter ermitteln: regionaler zerebraler Blutfluss (rCBF), das regionale Blutvolumen (rCBV), die peak time (TTP) und die mean transit time (MTT) (45). Damit ist eine Abschätzung des perfusionsgestörten Arealen im Gehirn möglich.

Durch die Kombination der Diffusions- und Perfusionsdarstellung ist erstmals ein neuroradiologisches Korrelat zum Penumbra-Konzept gegeben. Das DWI zeigt den anoxisch depolarisierten Ischämiekern an, dessen Zellen größtenteils irreversibel geschädigt sind. Dieser ist umgeben von der minderperfundierten Penumbra, die zwar aufgrund der Hypoperfusion einer Gefahr ausgesetzt ist, aber noch keine Strukturstörungen entwickelt hat. Somit würde dieses Gewebe von einer Reperfusion profitieren („tissue at risk“), bevor sich der Infarktkern noch weiter in die Penumbra ausbreitet. Die Minderperfusion lässt sich näherungsweise mit der PI darstellen (23, 43, 48). Die Differenz dieser beiden Bereiche bildet näherungsweise die Penumbra ab, die das akute Ziel einer effizienten Lysetherapie darstellt. Nach dieser Theorie hat sich in der Klinik das DWI/PI- Mismatch- Konzept etabliert. Klinische nicht-randomisierte

Studien haben die Überlegenheit des MRT gegenüber dem CT bei der Anwendung dieses Konzepts gezeigt (49, 50). Dabei hatten die MRT- selektierten Patienten nach der Therapie in Bezug auf die Mortalität und das Auftreten von interkranialen Blutungen ein signifikant besseres klinisches Ergebnis.

Ein weiterer Vorteil ist das Auftreten dynamischer Veränderungen in verschiedenen MRT- Sequenzen, an denen man das Infarktalter einschätzen kann. Es wurde in den letzten Jahren der Versuch angestellt, Surrogatparameter für das Infarktalter zu finden.

Diffusionsgewichtete MRT- Sequenzen erlauben schon nach wenigen Minuten den Nachweis eines zytotoxischen Ödems mit hoher Sensitivität (44, 46, 47), wohingegen in T2- gewichteten Aufnahmen erst nach wenigen Stunden ein vasogenes Ödem mit hoher Sensitivität sichtbar wird (51, 52). Durch die Verwendung der FLAIR („fluid attenuated inversion recovery“) – Bildgebung ist es zudem möglich durch einen Inversionspuls das Liquorsignal zu unterdrücken und mit einer besonders starken T2 – Gewichtung die Sichtbarkeit von interkranialen Läsionen zu verbessern (53, 54).

Durch die Kombination dieser beiden Sequenzen wurde ein weiteres Mismatchkonzept zur Zeitabschätzung eines aufgetretenen Schlaganfalls vorgeschlagen.

Eine negative FLAIR – Aufnahme gemeinsam mit einer sichtbaren Läsion in der DWI surrogiert somit eine seit dem Schlaganfall vergangene Zeit, in der eine potenzielle Thrombolysetherapie noch möglich ist. Dies wäre insbesondere bei Patienten relevant, bei denen der Zeitpunkt des Infarktes unbekannt ist, was eine Kontraindikation für eine Therapie darstellt.

2.6.3 Die Herausforderung des Wake-Up-Stroke

Zu dieser Patientengruppe gehören Patienten, die mit den Symptomen eines Schlaganfalls erwachen. Circa 10-20 % aller Schlaganfälle kann man diesen sogenannten Wake-Up-Stroke (WU) zuordnen (55-57). Gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien sowie den Zulassungskriterien für die rtPA werden Patienten mit unbekanntem Symptombeginn von einer Thrombolyse prinzipiell ausgeschlossen (30). Nichtsdestotrotz kann man davon ausgehen, dass ein Teil dieser Patienten von einer Rekanalisierungstherapie profitieren würden. Die wesentliche Herausforderung besteht aus der sicheren Selektion und Identifikation der Patienten, bei denen eine Therapie angesichts des ernstzunehmenden Nebenwirkungsprofils medizinisch vertretbar ist. Einige klinische Studien haben belegen können, dass aus radiologischer

Sicht die WU – Patientengruppe sich nicht vom Kollektiv der Schlaganfallpatienten mit bekanntem Symptombeginn signifikant unterscheidet. Das war sowohl bei der CT – basierten Bildgebung (58), als auch bei der MRT – basierten Patientenauswahl der Fall (59, 60). Die Patientencharakteristika unterscheiden sich lediglich in Alter (81 Jahre bei WU vs. 75 Jahre, $P=0.03$) (60) und Ätiologie. So lassen sich nach einer Studie von Nadeau et al. mit 2585 Patienten die WU zu 83,3% als ischämische Schlaganfälle klassifizieren, wohingegen die Non- WU – Gruppe zu 70,5 % ischämischen Ursprungs sind (61). Ebenso besteht nach dieser Studie kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im klinischen Ergebnis nach 6 Monaten. Das höhere Alter in der WU – Gruppe sollte nach dem jetzigen Kenntnisstand die Therapieentscheidung nicht beeinflussen (35, 62). Würde man die Kontraindikation der Zeit bei den WU – Patienten unberücksichtigt lassen und MRT – bzw. CT - basiert therapieren, so erhielte man vermutlich keinen signifikanten Unterschied im Outcome im Vergleich zu Patienten mit bekanntem Symptombeginn (60, 63).

Das multiparametrische MRT bietet eine Vielzahl von Daten über das geschädigte Gehirngewebe und hat demnach einige Vorzüge gegenüber der CT- Bildgebung. Die Ähnlichkeit der Patientencharakteristika zwischen den WU – Patienten und Non- WU- Patienten lässt vermuten, dass der Zeitpunkt des Schlaganfalls nahe dem Erwachen aus dem Schlaf liegt. So ist es legitim die Patientenauswahl dementsprechend handzuhaben, indem man mittels PI / DWI – Mismatch eine Einschätzung über das noch zu rettende Gewebe (Penumbra) vornimmt. Eine Studie aus dem Jahr 2002 hat ergeben, dass bei 73% der WU- Patienten ein PI/DWI Mismatch von $>120\%$ zu verzeichnen war (59). Diese Subgruppe könnte von einer Therapie durchaus profitieren.

Ein zusätzlicher Ansatz liegt in der FLAIR – Bildgebung als Surrogatparameter für das Infarktalter. In einer großen multizentrischen Studie von Thomalla et al. konnten Patienten, die in einem Zeitraum von $<4,5$ Stunden einen Schlaganfall erlitten, mit recht guter Spezifität (78%) und positivem Prädiktionswert (83%) mithilfe dieses Verfahrens identifiziert werden (64). In einem Zeitraum von <3 Stunden ist sogar eine Spezifität von 93% und ein positiver prädiktiver Wert von 94% möglich (51). Bei fast der Hälfte der Patienten mit unbekanntem Symptombeginn hat man ein FLAIR- DWI-Mismatch ermitteln können (65). Limitierend ist hierbei jedoch die geringe Sensitivität, die in mehreren Studien bei circa 50 % lag (51, 64, 66) , was vor allem daran liegt, dass $<4,5$ Stunden bei einem relativen großen Patientenanteil Hyperintensitäten in der FLAIR zu

sehen waren. Die Sensitivität einer negativen FLAIR beträgt bei Schlaganfallpatienten in einem Zeitraum von <4,5 Stunden nur 46%, sodass mehr als die Hälfte der therapiewürdigen Patienten nicht behandelt werden würden (67).

2.6.4 Rolle der Fraktionellen Anisotropie in der Schlaganfalldiagnostik

Als weiterer zeitlicher Surrogatparameter wurde kürzlich die Bildgebung der fraktionellen Anisotropie im MRT erprobt. Bei der Fraktionellen Anisotropie handelt es sich um eine Maßeinheit im diffusionsgewichteten MRT, die die relative Differenz der Diffusion von Wassermolekülen in allen Raumachsen ermittelt. Die Raumachsen werden in drei eigenvalues ausgedrückt: λ_1 , der die axiale Diffusion entlang des Axons beschreibt und λ_2 und λ_3 , die die radiale Diffusion quer durch das Axon detektieren. Mathematisch wird die fraktionale Anisotropie folgendermaßen beschrieben:

Formel 1

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Ein isotroper Zustand wird mit einem Wert von 0 definiert, da die Diffusion in alle Raumrichtungen gleich intensiv erfolgt. Je gerichteter die Diffusion ist, desto mehr nähert sich der Wert der Zahl 1, was man unter anderem im intakten Tractus corticospinalis (TCS) erwarten kann, da in diesem eine hohe Faserdichte gleicher Ausrichtung vorherrscht (68). In Folge eines zytotoxischen Ödems nach Infarkt ereignis wird durch das Anschwellen der Myelinscheiden das Axonplasma der Neurone komprimiert, was zu einer größeren Abnahme der radialen (λ_2 und λ_3) als axialen (λ_1) Wasserdiffusion in der weißen Substanz führt (69, 70). Dadurch steigt durch die zunehmende Gerichtetheit der Diffusion die Fraktionale Anisotropie (FA) im Gewebe an. Im weiteren Verlauf verändert sich die Morphologie dahingehend, dass durch den Infarkt und den Verlust der Zellintegrität die FA wieder deutlich abnimmt. (71). Diese pathophysiologischen Veränderungen konnten in einer retrospektiven Studie von Pedraza et al. mit 48 Patienten neuroradiologisch gezeigt werden. Hierbei wandte man ein 1,5 T Magnetresonanztomographen an und erstellte mit 15 nonkollinearen Achsen

DTIs. So konnte im Tractus corticospinalis bezüglich der ipsilateral zu kontralateralen - ratio FA (rFA) ein signifikanter Unterschied zwischen der <4,5 h und > 4,5 h nach Schlaganfall – Patientengruppe ermittelt werden. Bei einem Cutoff bei rFA >0.97 betragen die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die Patienten die einen Schlaganfall vor 4,5 Stunden erlitten 93,8%, 84,6%, 88,2% und 91,7% (72). Im Vergleich zum DWI-/Flair – Mismatch ist die Anwendung der rFA als biologische Gewebuhr somit deutlich sensitiver und ähnlich spezifisch. Limitierend muss jedoch die begrenzte Größe der Studiengruppe berücksichtigt werden (von den 48 Patienten wurden lediglich 35 Patienten in die Analyse des Tractus corticospinalis integriert), sodass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um dieses Ergebnis validieren zu können. Außerdem kommt die Frage auf, ob sich valide Ergebnisse auch bei DWI – Messungen mit nur sechs Achsen reproduzieren lassen. Zusätzlich bleibt offen, ob die Veränderung der fraktionalen Anisotropie in der Pyramidenbahn von der Infarktlokalisierung abhängig ist, da Pedraza et al. nur Patienten mit territorialem Mediainfarkt eingeschlossen ohne jedoch das Ausmaß des Infarktes bei seinen Untersuchungen weiter zu berücksichtigen.

2.7 Fragestellung und Hypothesen

1. Kann mit einer kurzen DWI – Messung in der nur sechs Achsen gemessen werden valide FA – Werte erhoben werden, die zu den veröffentlichten Daten passen?
2. Gibt es Subgruppen von Patienten, bei denen die rFA im TCS keine Zuordnung möglich ist?
3. Ist die rFA des Tractus corticospinalis geeignet, eine Zuordnung in das Zeitfenster „unter 4,5 Stunden“ durchzuführen?
4. Ist eine Beteiligung des Motokortex relevant und gibt es Veränderung innerhalb der ersten 24 Stunden ähnlich einer Wallerschen Degeneration?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Zur Beantwortung der aufgestellten Fragen wurden 117 Patienten aus dem Patientenpool der „1000Plus“ – Studie für unsere Untersuchungen berücksichtigt. Die „1000Plus“ – Studie ist bei clinicaltrials.gov unter NCT00715533 registriert und von der lokalen Ethikkommission genehmigt worden (EA4/026/08). Sie ist vom Zentrum für Schlaganfallforschung (CSB) als prospektive Observationsstudie am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin initiiert worden. Die Patienten haben im Zeitraum vom September 2008 bis Oktober 2012 mit der klinischen Diagnose eines Schlaganfalls und bekanntem Symptombeginn nach Ausschluss der MRT – Kontraindikationen ein MRT – erhalten und wurden in die Studie integriert. Einschlusskriterien waren neben der Volljährigkeit auch die Diagnose eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb der letzten 24 Stunden. Patienten mit Diffusionsstörungen in beiden Hemisphären wurden aus der Studie exkludiert. Nach Ausschluss blieben 96 Patienten zur Analyse übrig.

Die Patientengruppe wurde in folgende Subgruppen unterteilt:

Tabelle 1

	Patientenzahl
1. Nur Linsenkern (LC) betroffen	13
2. Nur Capsula interna (IC) betroffen	13
3. LC und IC + Motocortex	11
4. LC und IC	12
5. Infarkt < 4,5 h	25
6. Infarkt > 4,5 h	22

Bei den letzten beiden Patientengruppen 5. und 6. handelt es sich um Patienten mit Territorialinfarkten mit Cortexbeteiligung und einem Läsionsvolumen über 10 mL.

Zudem wurden aus der 1000+ Datenbank klinische Daten wie Geschlecht, Alter, Risikofaktoren (Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes, Vorhofflimmern und früherer Schlaganfall) sowie die Symptombdauer in die statistische Auswertung mit einbezogen.

3.2 MRT – Protokoll

Alle Untersuchungen wurden mit einem 3 Tesla MRT – Scanner (Tim Trio, Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Es wurde bei jedem Patienten eine multiparametrische MRT – Schlaganfalldiagnostik durchgeführt bestehend aus einer T*2- gewichteten Aufnahme zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung, einer DWI zur Beurteilung des zerebralen Infarkts, eine time-of-flight MR – Angiographie um Gefäßverschlüsse ausfindig zu machen, einer FLAIR zur Zeitabschätzung des Infarkts sowie einer Perfusionsbildgebung, um das mangeldurchblutete Hirnareal vom infarzierten Gewebe unterscheiden zu können (73). In dieser Studie wurden nur die Ergebnisse aus der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) herangezogen. Hierfür wurde eine standardisierte, axial orientierte single-shot Spin- Echo EPI- Sequenz erstellt. Durch das Einfügen bipolarer Gradientenpaare in die Spin – Echo- Sequenz entstehen diffusionsgewichtete Aufnahmen (23). Für die DWI wurden folgende Parameter gewählt: 50 Schichten mit einer Schichtdicke von jeweils 2,5 mm ohne Lücke, Repetitionszeit von 7600 ms, Echozeit von 93 ms, Field of view von 230 x 230, Aquisitionsmatrix von 192 x 192. Die Diffusionsmessung wurde in sechs räumlichen Achsen durchgeführt bei einem Diffusionsgewichtungsfaktor von $b= 1000 \text{ s/mm}^2$ und einmalig bei $b=0 \text{ s/mm}^2$, um eine valide Beschreibung der anisotropen Diffusion im dreidimensionalen Raum zu erreichen und den ADC ermitteln zu können.

3.3 Auswertung der MRT – Bilder

Zur Beurteilung der Diffusion im Tractus corticospinalis wurden pixelgenaue „regions of interest“ (ROI) per Hand mithilfe des Programms MRlcro (Version 1.40, Chris Rorden, Columbia, USA) in anisotrop unabhängige Trace – Bilder deliniert (Abbildung 1). Hierbei orientierte sich der Untersucher an der in der Literatur beschriebenen topographischen Anatomie des Tractus corticospinalis (74). Es wurde gezeigt, dass eine ROI – basierte Analyse des Tractus corticospinalis im Bereich des Tractus posterior der Capsula interna (PLIC) nicht weniger zuverlässig ist als eine semi-automatische Traktographie, um die Faserintegrität bei chronischem Schlaganfall zu beurteilen (75). Insgesamt wurden in vier Trace - Schichten sowohl ipsilateral, als auch kontralateral ROIs erstellt, sowie pro Patient eine Kontroll – ROI im Frontalhirn bestehend aus je 50% grauer und weißer Hirnsubstanz (Abbildung 2a mit betroffener Hirnrinde, Abbildung 2b mit betroffener Innerer Kapsel, Abbildung 3 zeigt die Kontroll - ROI). Hyperintensitäten im Bereich der Capsula interna, bedingt durch den Infarkt oder durch Suszeptibilitätsartefakte, wurden bei der Delinierung nicht beachtet. Anschließend wurden die ROIs von einem erfahrenen Neuroradiologen (J.B. Fiebach) supervidiert.

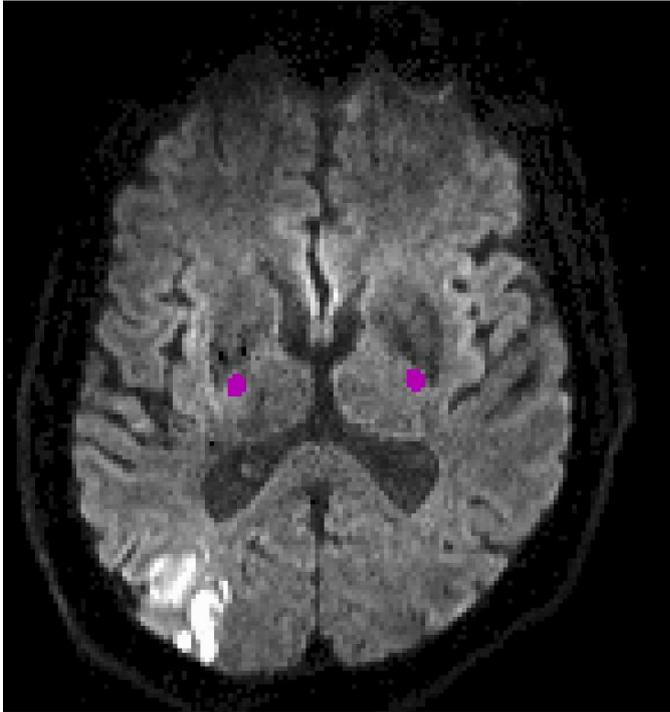


Abbildung 2a

Die ROI liegt im Bereich des TCS bei betroffener Hirnrinde (Abbildung 2a).

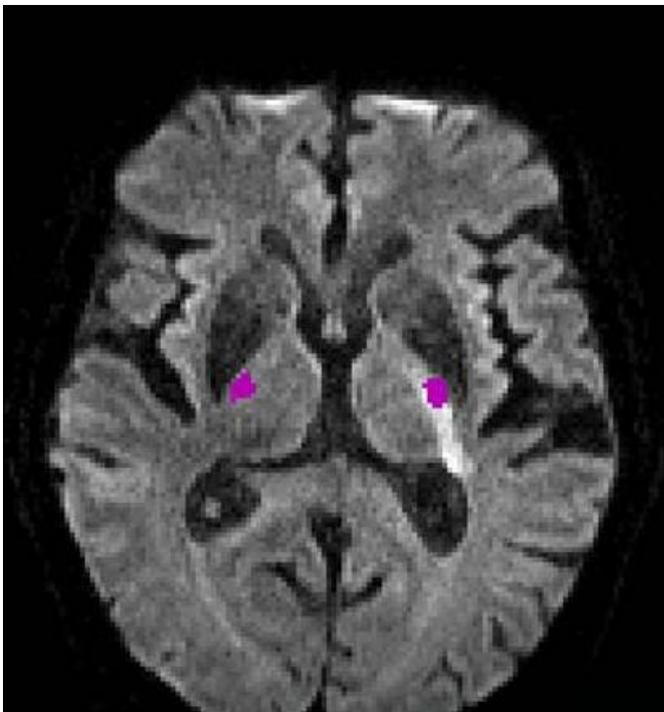


Abbildung 2b

Die ROI liegt im Bereich des TCS bei betroffener Innerer Kapsel (Abbildung 2b).

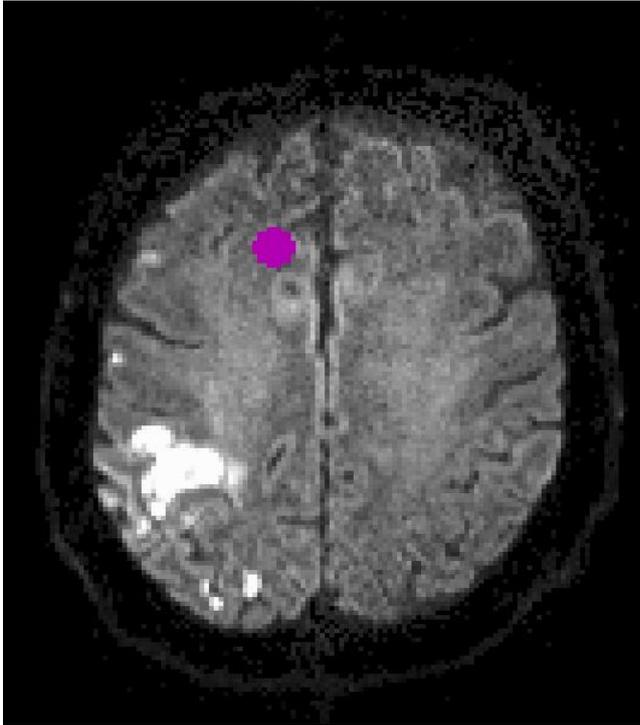


Abbildung 3

Die Kontroll – ROI besteht aus je 50% grauer und weißer Hirnschubstanz (Abbildung 3).

3.4 Erhebung der klinischen Daten

Die Erhebung der klinischen Daten erfolgte mithilfe der 1000+ - Datenbank. Hierbei wurden folgende nominal skalierte Parameter berücksichtigt: Geschlecht, Seite des Infarkts, Vorliegen einer Hyperlipidämie, Diabetes oder arterielle Hypertonie.

Zu den ordinalen Parametern wurden das Alter, der NIHSS für Tag 1, 2 und 6, sowie der Symptombauer bei Erstuntersuchung aus der Datenbank extrahiert. Die Symptombauer ist definiert als die Zeitdifferenz zwischen erstmaligem Auftreten der Symptome und der MRT – Messung. Sofern keine präzise Uhrzeit ermittelt werden konnte, wurde die größtmögliche Annäherung genommen. So entsprechen die Informationen im Aufnahmebefund „der Patient war zuletzt am Morgen gesund“ der Uhrzeit 09:01, „der Patient war zuletzt am Mittag gesund“ 12:01, „der Patient war zuletzt am Nachmittag gesund“ 16:01, „der Patient war zuletzt am Abend gesund“ 19:01 und die Aussage „der Patient war zuletzt vor dem schlafen gehen gesund“ 22:01.

3.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software SPSS (Versionen 18.0 und 19.0, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Ein p- Wert von 0.05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Die sechs Patientengruppen wurden in Bezug auf die ordinalen Parameter mit dem Mann- Whitney- Test überprüft. Gruppenvergleiche mit nominal skalierten Parametern wurden mit dem Chi – Square -Test analysiert. Die metrischen Daten wurden mithilfe des T-Tests, dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der Kreuztabelle untersucht. Ähnlich wie bei Pedraza et al. wurden nie absolute FA – Werte untersucht, sondern immer der Quotient des ipsilateralen mit dem kontralateralen FA – Wert. Wegen der bekannten Variabilität im Alter sind absolute FA- Werte sogar aus spezifischen Arealen verschiedener Patienten nicht miteinander vergleichbar (76).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurden 117 Patienten eingeschlossen, von denen konnten 96 Patienten mit verwertbaren MRT –Bildern berücksichtigt werden. Die statistische Auswertung über die Zeit vom Symptombeginn bis zur MRT-Untersuchung wird in Tabelle 2 beschrieben. Die Patienten vor und nach 4,5h unterschieden sich entsprechend der Tabelle 3 in Bezug auf Alter und Geschlecht nicht signifikant voneinander. Der statistisch ermittelte Altersdurchschnitt beträgt 69,8 Jahre, wobei sich die Altersspanne von 35 bis 90 Jahre erstreckt. Es fällt auf, dass die männlichen Patienten deutlich häufiger in den ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn einer MRT – Untersuchung unterzogen werden, als die weiblichen Patienten. Allerdings sind die Unterschiede auch hier nicht signifikant ($p=0,052$, Pearson: 3,76).

Tabelle 2

	Zeit in Stunden
Mittelwert	9,27
Median	7,31
Standardabweichung	8,03
Minimum	0,03
Maximum	25,78

Klinisch wurden die Parameter NIHSS am ersten Tag, Vorhandensein von arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus Typ 2 in die statistische Analyse integriert. Bei den metabolischen Erkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen $> 4,5$ h und $< 4,5$ h. Der Medianwert für den NIHSS am Aufnahmetag beträgt 9. Dabei ist der Wert bei der Patientengruppe, die mit

über 4,5 Stunden Zeitverzögerung nach Symptomeintritt eine radiologische Diagnostik erhalten, nur noch etwa halb so groß (NIHSS = 7, Medianwert) wie die Vergleichsgruppe der Patienten, die in den ersten 4,5 Stunden das Krankenhaus aufsuchen (NIHSS = 13, Medianwert).

Tabelle 3

	< 4,5 h (n= 43)	> 4,5 h (n= 53)	P – Wert
Alter (in Jahre), Mittelwert (IQR)	70,95 (15,5)	68,94 (12)	0,295
Geschlecht (♂ / ♀)	28 / 15	24 / 29	0,052 (Pearson : 3,76)
Symptom – Onset (in Stunden) , Mittelwert (IQR)	1,81 (1,47)	15,33 (10,2)	<0,05
NIHSS (Tag 1), (Median)	12,11 (13)	6,76 (7)	<0,05
Diabetes Typ 2 (Anzahl der Erkrankten)	10	10	0,51 (Pearson : 0,421)
Art. Hypertonie (Anzahl der Erkrankten)	39	44	0,07 (Pearson : 3,277)
Hyperlipidämie (Anzahl der Erkrankten)	20	31	0,291 (Pearson : 1,114)

4.2 Vergleich aller Patienten in Bezug auf die Diffusionswerte

Zur Untersuchung des Tractus corticospinalis wurden alle 96 Patienten abhängig von der Symptombdauer in eine > 4,5 h - und < 4,5 h – Gruppe unterteilt. Der Tractus corticospinalis war bei 45 Patienten von der Ischämie betroffen (46,8%). Der Mittelwert der ROI – Fläche betrug $42,7 \text{ mm}^2$. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Ratios (ipsilateraler ROI / kontralateraler ROI) der Diffusionswerte für TRACE und FA. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 4). Die ADC – Werte haben jedoch eine Tendenz gezeigt, in den ersten 4,5 Stunden höhere Werte auszubilden. Der p- Wert betrug dabei $p= 0.04$, womit die Nullhypothese angenommen werden muss. Da es sich um unabhängige Stichproben handelt, wurde der T- Test für Mittelwertgleichheit angewandt. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 4

	< 4,5 h (n= 43)	> 4,5 h (n= 53)	P – Wert
rTRACE CST, Mittelwert (Standardabweichung)	1,01 (0,13)	1,00 (0,16)	0,84
rADC CST, Mittelwert (Standardabweichung)	0,97 (0,08)	0,93 (0,10)	0,04
rFA CST, Mittelwert (Standardabweichung)	1,00 (0,08)	1,01 (0,08)	0,46

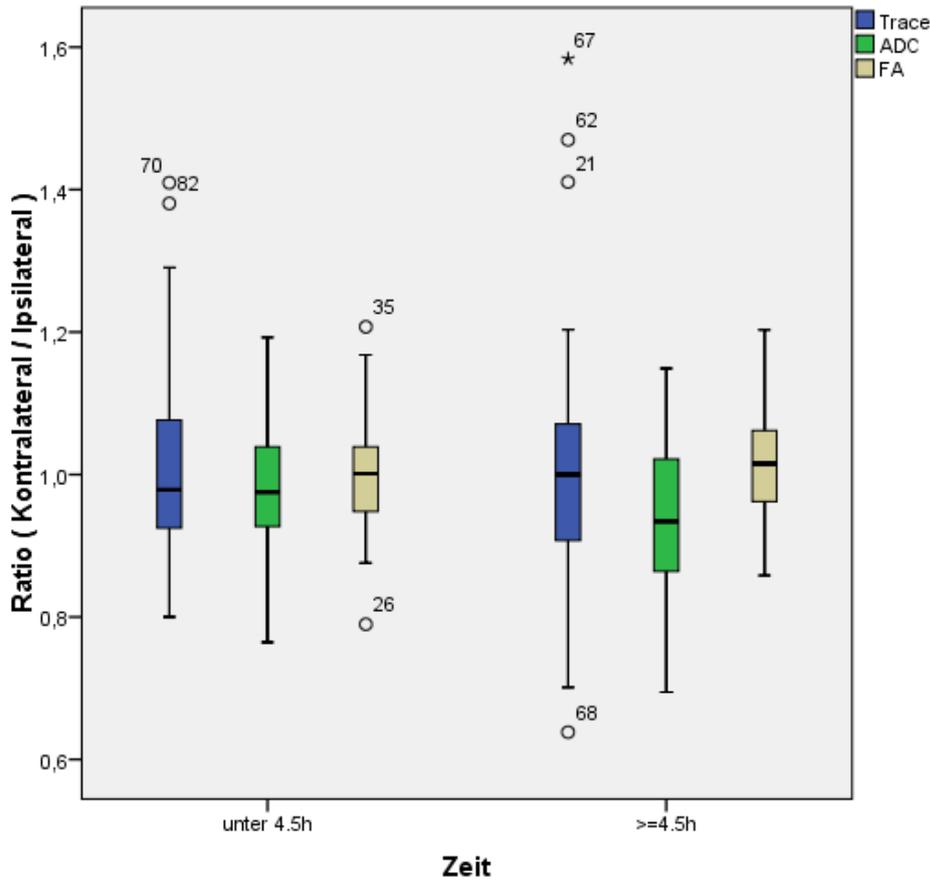


Abbildung 4

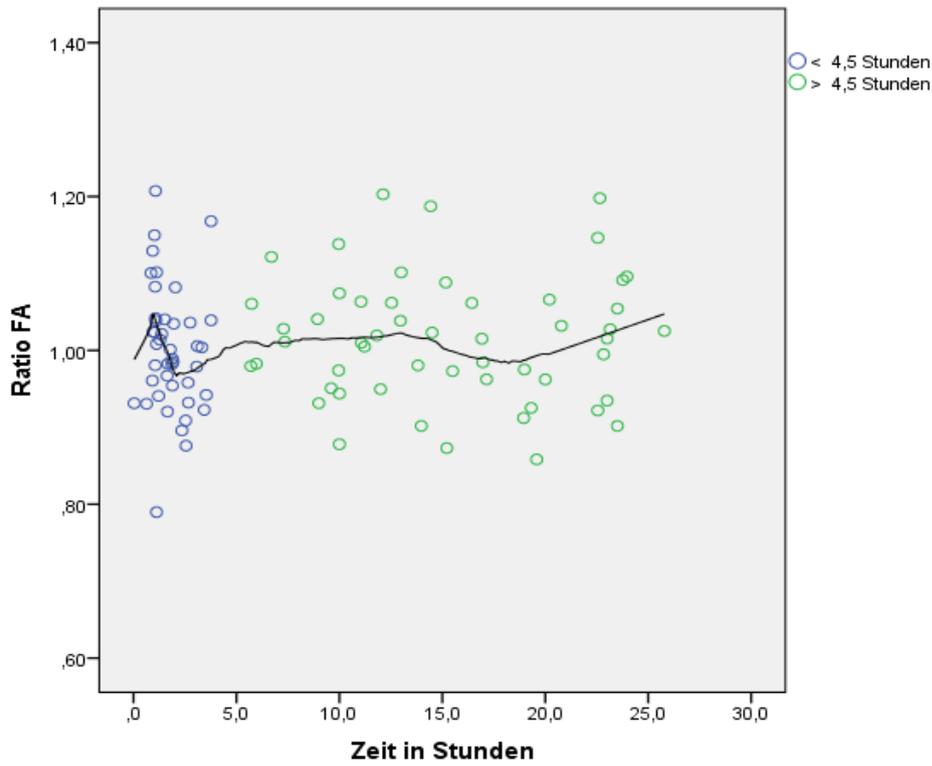


Abbildung 6

Bei der graphischen Darstellung der Ratio FA –Werte in Bezug zur Zeit (0 – 24 Stunden) mithilfe eines Streudiagramms ist keine klare Tendenz sichtbar (siehe Abbildung 6).

4.3 Subgruppenanalyse

Bei der ersten Subgruppenanalyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die einen vom Infarkt betroffenen Tractus corticospinalis hatten. Dazu gehören insgesamt 36 Patienten. Gezählt wurden hierzu die 13 Patienten mit betroffener Capsula interna (IK, Gruppe 2), die 11 Patienten mit betroffener Capsula interna, Linsenkern und Motocortex (LK +IK mit Motocortex, Gruppe 3) sowie die 12 Patienten mit betroffener Capsula interna und Linsenkern ohne Motocortexbeteiligung (LK + IK ohne Motocortex, Gruppe 4). Die 36 Patienten wurde in zwei Kohorten geteilt (< 4,5 Stunden und >4,5 Stunden) und in Bezug auf die Diffusionsparameter Trace, ADC und FA untersucht. Hierbei konnten keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7).

Tabelle 5

	< 4,5 h (n= 11)	> 4,5 h (n= 25)	P – Wert
rTRACE ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	1,07 (0,18)	1,01 (0,20)	0,43
rADC ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	0,98 (0,10)	0,94 (0,10)	0,33
rFA ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	0,99 (0,07)	0,99 (0,06)	0,89

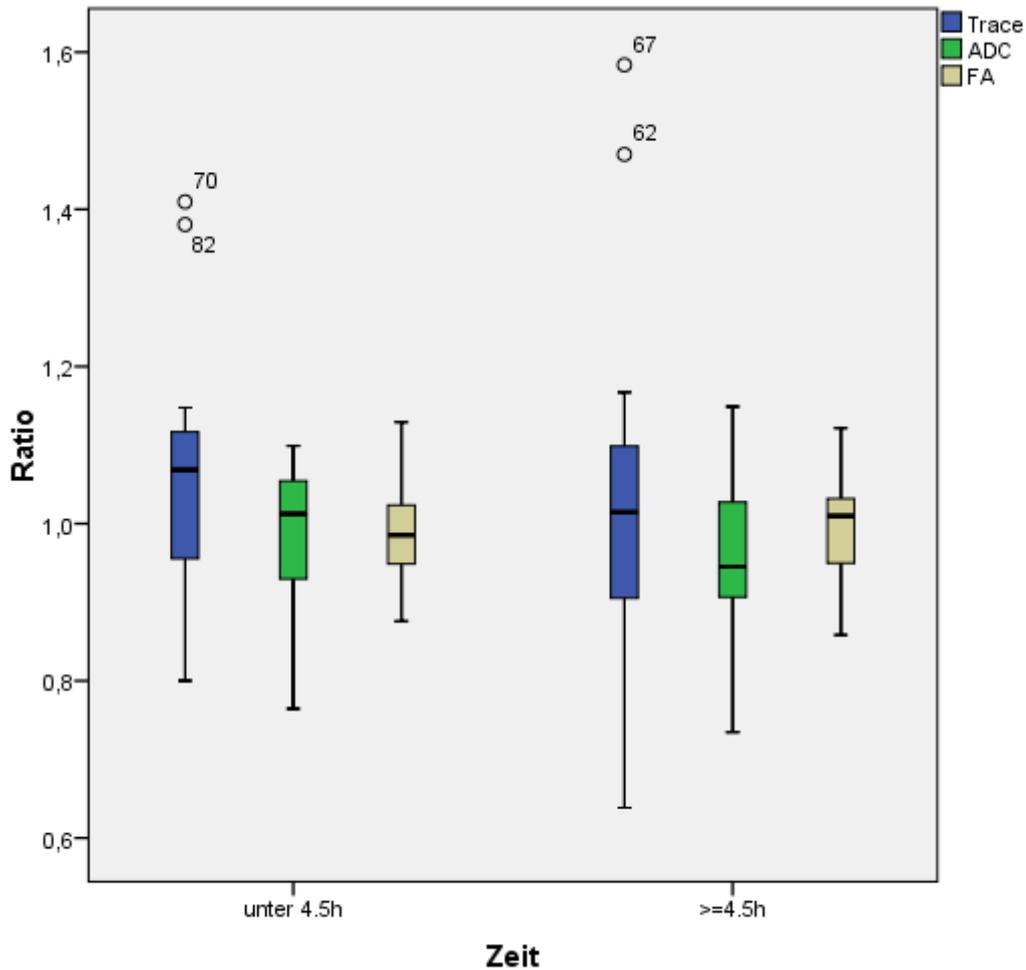


Abbildung 7

Bei der Untersuchung der einzelnen Gruppen konnten nur noch relativ kleine Gruppengrößen miteinander verglichen werden (Siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

	N= Anzahl < 4,5 h	N= Anzahl > 4,5 h
Nur LK	7	6
Nur IK	4	9
LK + IK mit Motocortex	2	9
LK + IK ohne Motocortex	5	7

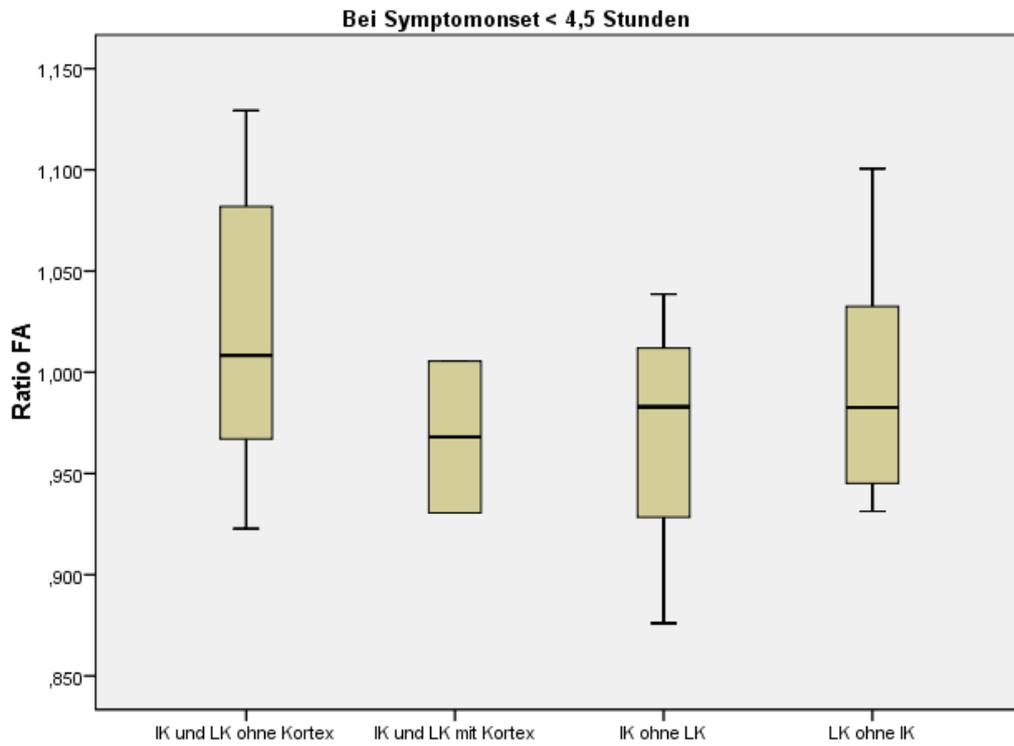


Abbildung 8

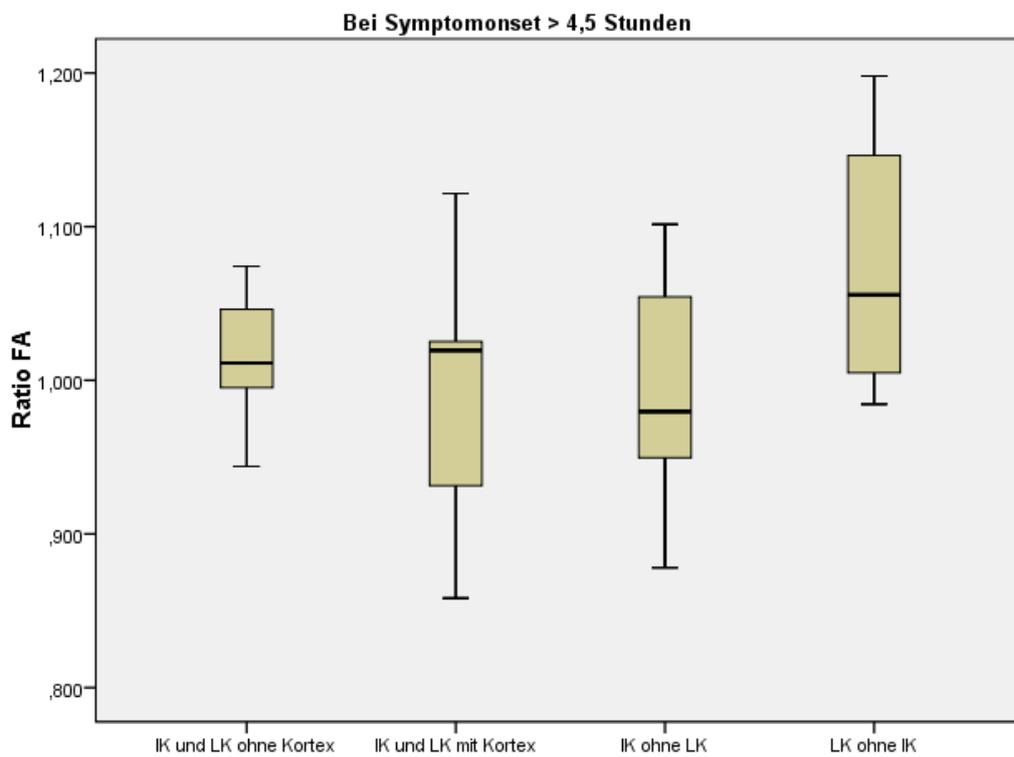


Abbildung 9

Beim visuellen Vergleich der Boxplots fällt auf, dass lediglich bei den Patienten mit betroffenem Linsenkern (LK ohne IK) sich die Ratio der Fraktionalen Anisotropie im Laufe der Zeit erhöht (siehe Abbildung 8 und 9). Allerdings wurde beim T- Test ein p- Wert von 0.08 ermittelt, womit die Nullhypothese verworfen werden muss. Auch bei allen anderen Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied der Gruppen „Symptombdauer <4,5 Stunden“ und „Symptombdauer > 4,5 Stunden“ am untersuchten Tractus corticospinalis ermittelt werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7

Ratio FA	< 4,5 h	> 4,5 h	P – Wert
IK und LK ohne Kortex			
n	5	7	
Mittelwert (Standardabweichung)	1,02 (0,08)	1,01 (0,04)	0,87
IK und LK mit Kortex			
n	2	9	
Mittelwert (Standardabweichung)	0.96 (0.05)	0,98 (0.07)	0,75
IK ohne LK			
n	4	9	
Mittelwert (Standardabweichung)	0,97 (0,06)	0,99 (0,07)	0,63
LK ohne IK			
n	7	6	
Mittelwert (Standardabweichung)	0,99 (0,06)	1,07 (0,08)	0,08

Weitere Untersuchungen wurden für die Patienten mit Territorialinfarkte mit Cortexbeteiligung und einem Läsionsvolumen über 10 mL (Gruppe 5 und 6) angestellt. Hierbei lag das Infarktareal außerhalb der region of interest. Insgesamt wurden 47 Patienten berücksichtigt und in Bezug auf die Diffusionsparameter Trace, ADC und FA analysiert. Gemäß der graphischen und statistischen Auswertung gibt es zwischen den Patienten mit einer Symptombdauer unter 4,5 Stunden im Vergleich zu den Patienten mit einer Symptombdauer von über 4,5 Stunden offensichtlich keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 10 und Tabelle 8).

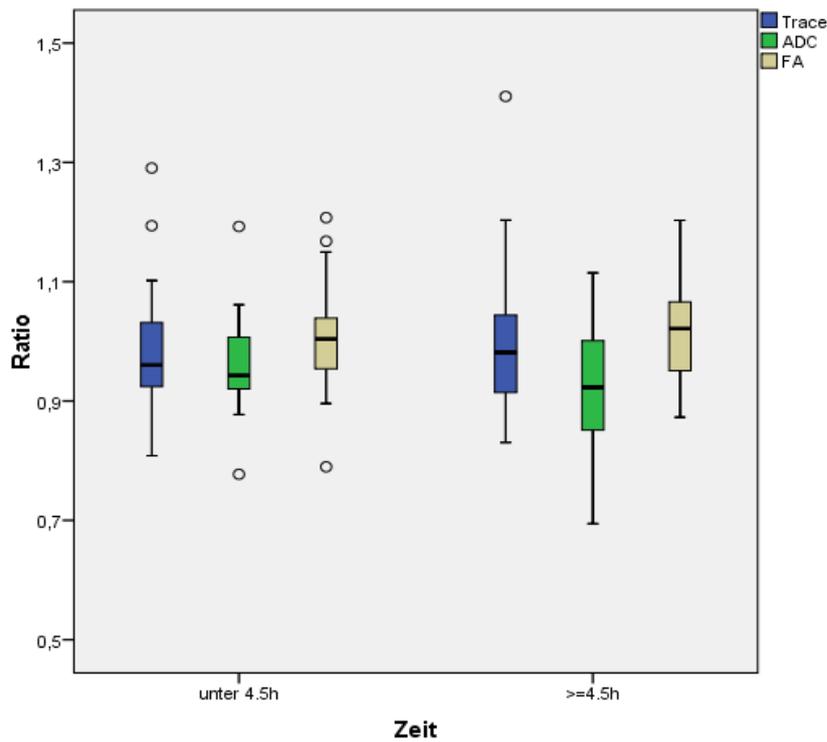


Abbildung 10

Tabelle 8

	< 4,5 h (n= 25)	> 4,5 h (n= 22)	P – Wert
rTRACE ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	0,98 (0,104)	1,00 (0,130)	0,46
rADC ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	0,96 (0,079)	0,93 (0,11)	0,22
rFA ROI CST, Mittelwert (Standardabweichung)	1,00 (0,09)	1,02 (0,09)	0,68

Sowohl die Streudiagramme für die Patienten mit betroffenem TCS (Gruppe 2,3,4) (siehe Abbildung 11) als auch die mit Territorialinfarkten (Gruppe 5 und 6)(siehe Abbildung 12) zeigen weder eine Tendenz zum Anstieg der Ratio FA in den ersten 4,5 Stunden noch einen klaren Abfall nach 4,5 Stunden.

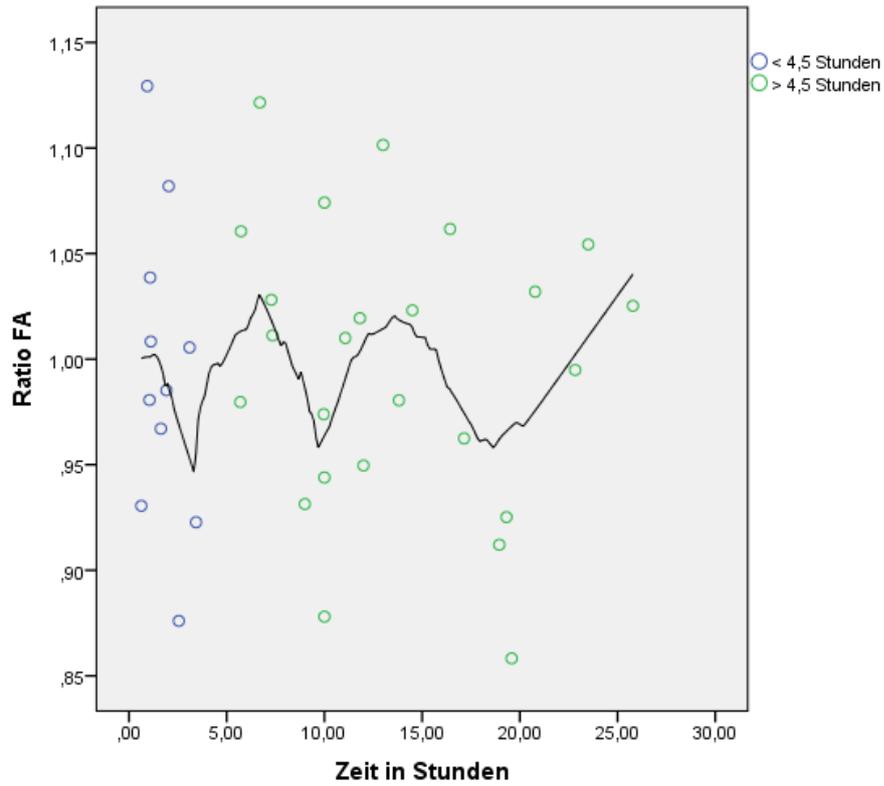


Abbildung 11

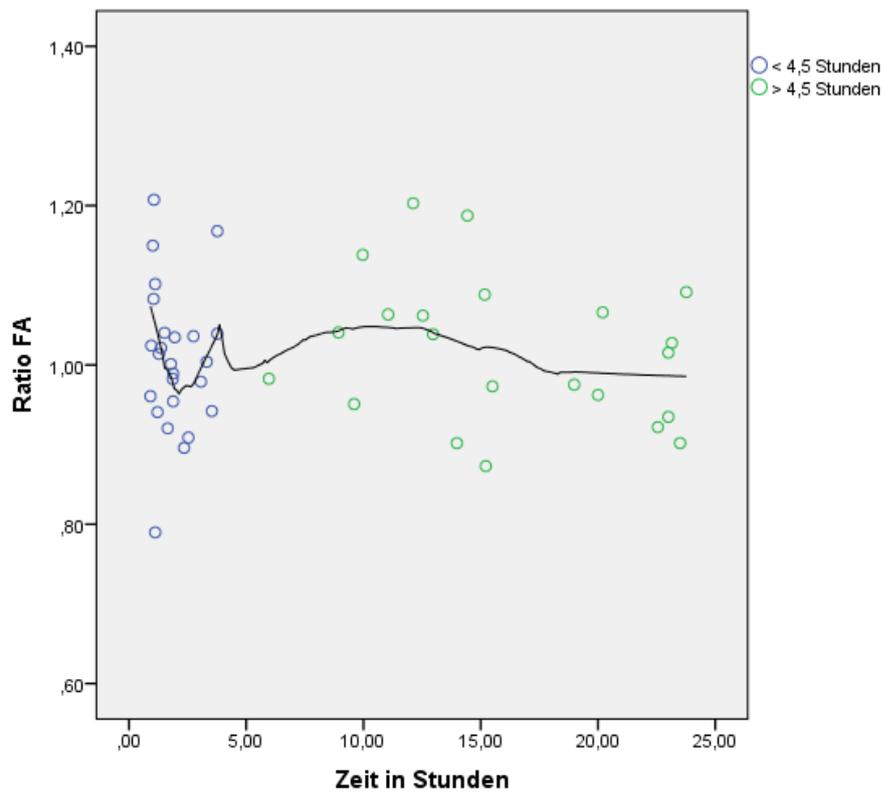


Abbildung 12

4.4 Bestimmung der diagnostischen Gütekriterien

Angelehnt an der retrospektiven Studie von Pedraza et al., wo ebenfalls der TCS hinsichtlich der FA untersucht worden ist (72), wurde auch hier ein cutoff von $>0,97$ der Ratio -FA festgelegt, um die Sensitivität, Spezifität, den Positiven Prädiktiven Wert (PPW) und den Negativen Prädiktiven Wert (NPW) zu ermitteln. Für alle 96 Patienten wurden folgende Werte ermittelt: Sensitivität 71,7%, die Spezifität 34,9%, der PPW 57,6 % und der NPW 50% (siehe Tabelle 9)

Tabelle 9

	Zeit		Gesamtsumme
	< 4,5h	>4,5 Stunden	
<0,97 Anzahl	15 50,0% 34,9%	15 50,0% 28,3%	30
> 0,97 Anzahl	28 42,2% 65,1%	38 57,6% 71,7%	66
Gesamtsumme Anzahl	43	53	96

Für die Patientengruppen 2,3,4 (IK, IK+ LK mit /ohne Motocortex), bei denen der Infarkt den TCS miteinschließt, beträgt die Sensitivität 68%, die Spezifität 36,4%, der PPW 70,8 % und der NPW 33,3 % (Tabelle 10).

Tabelle 10

	Zeit		Gesamtsumme
	< 4,5h	>4,5 Stunden	
<0,97 Anzahl	4 33,3% 36,4%	8 66,7% 32,0%	12
> 0,97 Anzahl	7 29,2% 63,6%	17 70,8% 68,0%	24
Gesamtsumme Anzahl	11	25	36

Für die Patientengruppen 5 und 6 (Patienten mit Territorialinfarkt ohne Beteiligung des TCS) wurden folgende statistischen Gütekriterien ermittelt: Sensitivität 68,2 %, Spezifität 32 %, PPW 46,9 % und NPW 53,3 % (Tabelle 11).

Tabelle 11

	Zeit		Gesamtsumme Anzahl
	< 4,5	>4,5 Stunden	
<0,97 Anzahl	8 53,3% 32,0%	7 46,7% 31,8%	15
> 0,97 Anzahl	17 53,1% 68,0%	15 46,9% 68,2%	32
Gesamtsumme Anzahl	25	22	47

Für dieselbe Patientengruppe ergab die Kreuztabelle folgende Werte: Sensitivität 62,5 %, Spezifität 18,2 %, PPW 45,5 % und NPW 18,2 % (Tabelle 12).

Tabelle 12

			Gesamtsumme Anzahl
	<4,5 Stunden	> 4,5	
<0,97 Anzahl	4 30,8% 18,2%	9 69,2% 37,5%	13
> 0,97 Anzahl	18 54,5% 81,8%	15 45,5% 62,5%	33
Gesamtsumme Anzahl	22	24	46

4.5 FA aus Frontallappen zur Kontrolle

Bei allen 96 Patienten wurden Kontroll – ROI im Frontalhirn markiert, bestehend aus je 50% grauer und weißer Hirnsubstanz. 43 Patienten mit einer Symptombdauer von < 4,5 Stunden hatten ein durchschnittliches FA von 450,23 (Standardabweichung 44,89). 53 Patienten mit einer Symptombdauer von > 4,5 Stunden hatten ein durchschnittliches FA von 443,55 (Standardabweichung 90,76) (siehe Abbildung 13). Der T-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p= 0,66$).

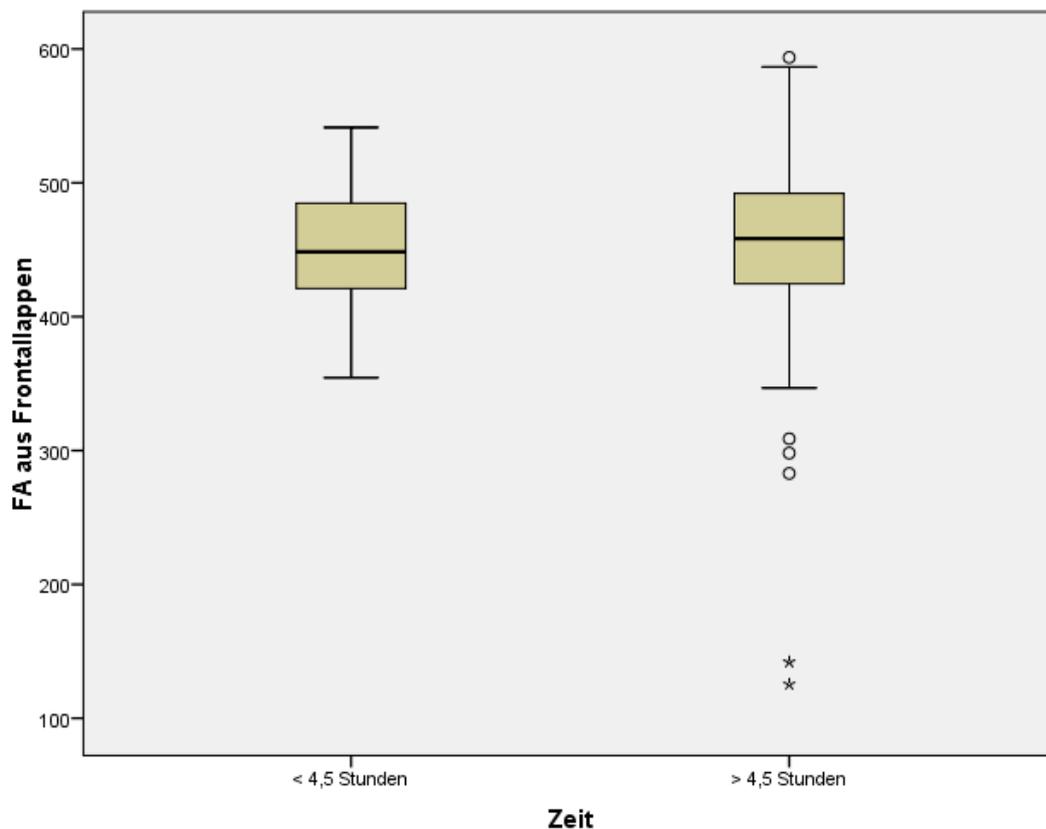


Abbildung 13

In Abhängigkeit des Patientenalters gibt es eine geringe Tendenz der Fraktionalen Anisotropie im Laufe der Lebenszeit abzunehmen (siehe Abbildung 14). Nach Spearman – Rho beträgt der Korrelationskoeffizient allerdings nur $-0,15$ bei einem Signifikanzniveau von $p=0,1$.

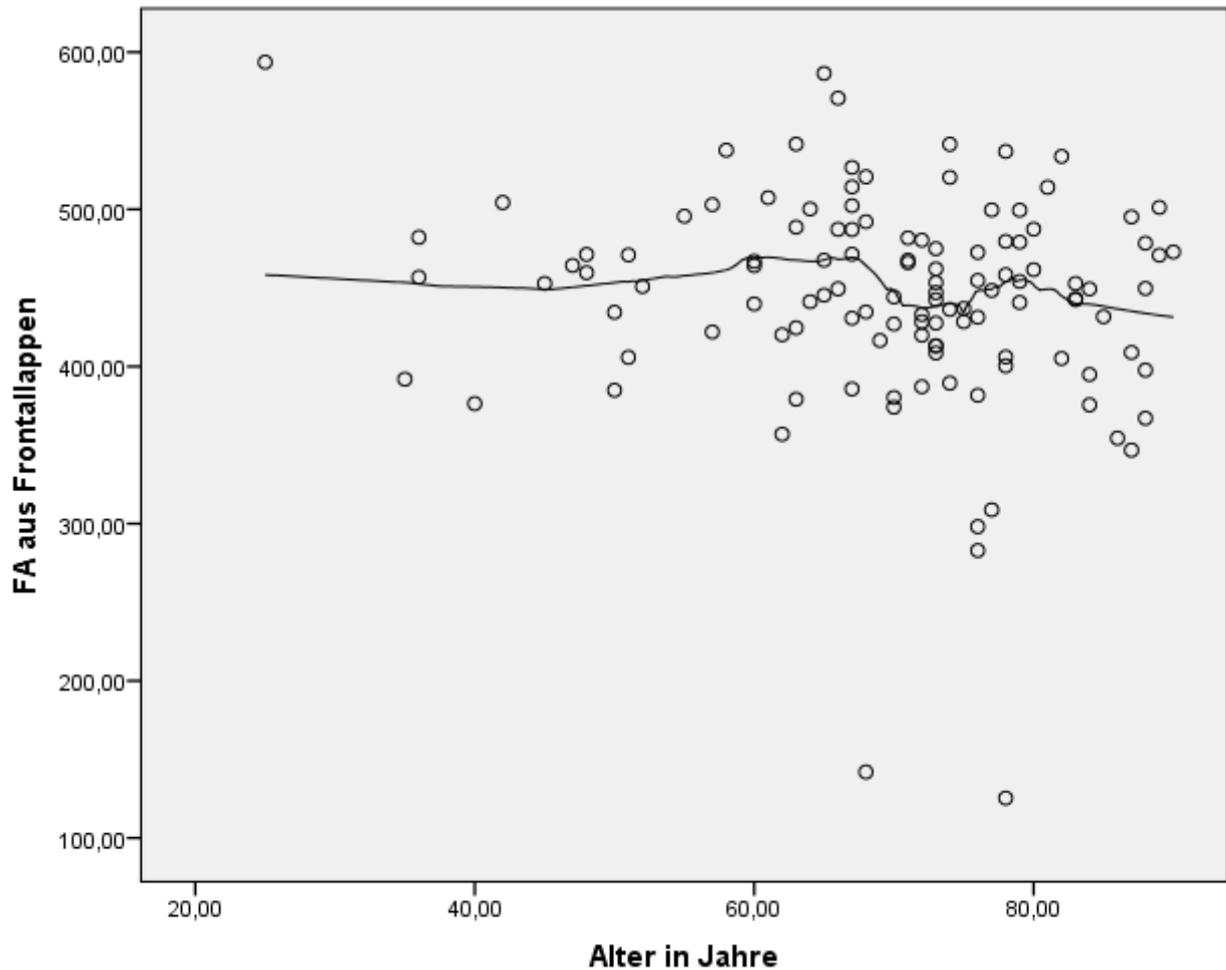


Abbildung 14

Die Altersverteilung der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p=0,43$). Die Patienten, die in der ersten 4,5 Stunden einer MRT – Untersuchung unterzogen worden sind waren im Durchschnitt 71 Jahre alt (Standardabweichung 13 Jahre). Die Patienten, die später untersucht worden sind, waren im Durchschnitt 69 Jahre (Standardabweichung 11 Jahre).

5 Diskussion

5.1 Ratio der Fraktionale Anisotropie im TCS bei allen Patienten im Vergleich zur Beurteilung des Infarktalters

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden MRT – Untersuchungen von 96 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und bekannter Symptombdauer auf Veränderungen von Diffusionsparameter insbesondere der Fraktionale Anisotropie im Tractus corticospinalis analysiert. Anders als bei Pedraza et al. wurde die DWI – Messung statt in 12 in nur sechs Achsen durchgeführt. Des Weiteren wurden der Untersuchung deutlich mehr Patienten zugeführt (bei Pedraza 48 Patienten), wobei nur eine Region im MRT- Bild markiert worden ist. Pedraza et al. prüfte hingegen Regionen in der tiefen und kortikalen grauen Substanz, in der tiefen weißen Substanz, im TCS und in der subkortikalen weißen Substanz. Wir haben stattdessen nur den TCS sowohl in der gesamten Patientenkohorte als auch bei bestimmten Infarktmustern analysiert. Unsere erhobenen Werte passen in vieler Hinsicht nicht zu den veröffentlichten Daten. Beim Vergleich der rFA unterscheiden sich die Patienten mit einer Symptombdauer unter 4,5 Stunden von den Patienten mit einer Symptombdauer über 4,5 Stunden nicht signifikant voneinander. Es wird angenommen, dass durch ein zytotoxisches Ödem nach einem Schlaganfall durch das Anschwellen der Myelinscheiden das Axonplasma der Neurone komprimiert wird, was zu einer erhöhten Gerichtetheit der Wasserdiffusion in der weißen Substanz führt und somit zu einer steigenden Fraktionale Anisotropie. Im weiteren Verlauf bricht die Zellintegrität zusammen und die Wasserdiffusion wird isotroper, sodass die Fraktionale Anisotropie wieder abnehmen müsste (71). Wir konnten gemäß diesen pathophysiologischen Vorüberlegungen weder einen Anstieg der FA in den ersten 4,5 Stunden noch einen Abfall nach 4,5 Stunden beobachten.

Allerdings gab es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die rADC. Auch bei Pedraza et al. war ein signifikanter Unterschied der Patientengruppen bei der rADC zu verzeichnen (72). Die durchschnittliche Fläche der manuell produzierten regions of interest war nur minimal kleiner, als die von Pedraza et al. ($42,7 \text{ mm}^2$ im Vergleich zu 47 mm^2). Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studien liegt in der Zusammensetzung der Patienten, was die Häufigkeit eines betroffenen TCS betrifft. Bei Pedraza et al. war der TCS bei 35 Patienten (72.91%) betroffen, wohingegen in

dieser Studie bei 37,5 % der Patienten der TCS vom Infarktareal eingeschlossen war (36 von 96). Man kann annehmen, dass der Faktor eines vom Infarkt betroffenen TCS bei der Bestimmung der FA nicht unerheblich ist und dies zur Inkonsistenz der beiden Studien beigetragen haben könnte. Außerdem ist die relativ kleine Gruppengröße bei Pedraza et al. zu berücksichtigen, die eine zufällige Häufung bewirkt haben könnte.

5.2 Fraktionale Anisotropie im TCS bei einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Beurteilung des Infarktalters

Um den Einfluss der Infarktlokalisierung besser beurteilen zu können, wurden die Patientenkohorte unterteilt in Patienten mit betroffenem TCS und Patienten mit unversehrtem TCS. Der Zusammenschluss der Patienten mit betroffenem TCS wurde in zwei Kohorten geteilt (< 4,5 Stunden und >4,5 Stunden) und in Bezug auf die Diffusionsparameter Trace, ADC und FA untersucht. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Die weitere Aufteilung der Patienten in weitere Untergruppen (nur Linsenkern, nur Capsula interna, Linsenkern und Capsula mit Motokortex beziehungsweise ohne Motocortex vom Infarkt betroffen) hat keine signifikante Ergebnisse ergeben. Allerdings sah man für die Patienten mit betroffenem Linsenkern, dass sich die rFA im Laufe der Zeit tendenziell erhöht. Bei der Gruppengröße von 12 Patienten ist hier aber die Teststärke deutlich vermindert, wegen des zunehmenden Standardfehlers, sodass man bei einem p- Wert von $p=0.08$ von einer geringen Aussagekraft ausgehen muss.

Die Patienten mit Territorialinfarkte mit Cortexbeteiligung und einem Läsionsvolumen über 10 mL wurden ebenfalls in zwei Gruppen (unter 4,5 Stunden und über 4,5 Stunden) unterteilt. Der Vergleich des TCS ergab keinen signifikanten Unterschied. Nach der Verdopplung der ROI – Fläche ist die rFA nach 4,5 Stunden um 6% erhöht, jedoch handelt es sich hierbei um keine signifikante Veränderung ($p=0.10$).

Offensichtlich kann man unseren Daten zu Folge die rFA nicht zur Rate ziehen, um im hyperakuten Stadium eines Schlaganfalls das Infarktalter bestimmen zu können.

5.3 Kontrolluntersuchung der Fraktionalen Anisotropie im Frontallappen

Der Vergleich der FA aus den Kontroll – ROI im Frontalhirn zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der <4,5 Stunden – und > 4,5 Stunden Patientenkohorte. Auch das Patientenalter beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. Insofern kann man davon ausgehen, dass interindividuelle Unterschiede in der FA, beispielsweise durch Altersunterschiede, keine Verfälschung der Werte im TCS bewirkt haben. Eine Korrelation zwischen der FA der weißen Substanz und dem Alter wurde schon in verschiedenen Studien gezeigt (76-78), die wir in der vorliegenden Studie ebenfalls zu einem gewissen Grad beobachten konnten.

5.4 Fraktionale Anisotropie als diagnostischer Wegweiser beim Schlaganfall?

Nach wie vor gilt die Herausforderung bei der bildgebenden Schlaganfalldiagnostik das Infarktalter valide beurteilen zu können, um bei Patienten mit unbekanntem Symptombeginn ein diagnostisches Instrument zur Therapieplanung an der Hand zu haben. Pedraza et al. hat durch logistische Regressionsanalysen demonstriert, dass die rFA am TCS einen Infarkt mit einer Symptombdauer unter 4,5 Stunden zuverlässig datieren kann, indem ein cutoff von $rFA > 0,97$ für < 4,5 Stunden bestimmt wurde. Dadurch wurde eine Sensitivität, Spezifität, einen Positiven und Negativen Prädiktiven Wert von 93.8%, 84.6%, 88.2% und 91.7% bestimmt (72). Wir haben denselben cutoff gewählt und bei allen Patienten deutlich niedrigere Werte erhoben (Sensitivität 71,7%, die Spezifität 34,9%, der PPW 57,6 % und der NPW 50%). Die Sensitivität ist im Vergleich zum DWI - FLAIR –Mismatch Verfahren um 21,7 % höher, hat aber eine sehr viele geringere Spezifität (34,9 % vs. 78%) und positivem Prädiktionswert (57,7% vs. 83%) (64). Bei der Subgruppenanalyse hat man für die Patienten mit betroffenem TCS eine Sensitivität von 68 errechnen können. Interessanterweise verhalten sich die Werte für die Patientenkohorte ohne betroffenen TCS ähnlich. Offensichtlich spielt es im hyperakuten Stadium eines Schlaganfalls keine Rolle ob man nun im Infarktreal selbst oder in der anterograd gelagerten weißen Substanz die FA untersucht.

5.5 Wallerische Degeneration innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schlaganfall

Für die vierte Fragestellung wurde angenommen, dass unter der Infarktregion tiefgelegene Strukturen wie die der Pyramidenbahn schon im hyperakuten Stadium Veränderungen in diffusionsgewichteten Aufnahmen aufweisen könnten. Ähnliches ist bei der sogenannten Wallerschen Degeneration beschrieben worden. Bei der Wallerschen Degeneration führt die Schädigung von proximalen Bestandteilen eines Neurons wie beispielsweise die des Zellkörpers oder des proximalen Axons zu anterograder Degeneration in distal gelegene Abschnitte der Nervenzelle. Augustus Waller hatte im Jahre 1850 erstmals histologische Phänomene der Degeneration von Axone nach Durchtrennung des Nervus hypoglossus und glossopharyngeus bei Fröschen beschrieben (79). Die Wallersche Degeneration kennt man vor allem als Phänomen bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. im Rahmen der Alzheimer'schen Erkrankung (80). Aber auch auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose (81) und der amyotrophen Lateralsklerose (82) sind Veränderungen beschrieben worden, die mit Hilfe der DTI-Bildgebung in der Messung von Anisotropiespiegeln in der weißen Hirnsubstanz erfasst werden können.

Veränderungen der fraktionalen Anisotropie im subakuten (ein bis drei Wochen alter Schlaganfall) bis chronischen (ab drei Wochen nach Schlaganfall) Stadium eines ischämischen Schlaganfalls wurden in jüngster Vergangenheit ebenfalls als Wallersche Degeneration beschrieben. So zeigte Thomalla et al., dass bei Patienten mit supratentorialen Infarkten zwei Wochen nach Schlaganfall eine signifikante Reduktion der fraktionalen Anisotropie innerhalb der Pyramidenbahn im ipsilateralen zerebralen Pedunculus im Vergleich zur kontralateralen Seite zu messen war. Auch bei ein Jahr beziehungsweise neun Monate alten lakunären Infarkten wurden signifikante Anisotropie-Reduktionen im kaudal gelegenen Pedunculus, in der inneren Kapsel, als auch innerhalb der Infarktregion selbst festgestellt (83, 84). Ebenso verhielt es sich bei Patienten mit Medialinfarkten bei denen im Corpus Callosum sechs Monate nach Schlaganfall eine Wallersche Degeneration festzustellen war (85). Bei subakuten bis chronischen Schlaganfällen sind die Studien in Bezug die Reduktion der Fraktionalen Anistropie in der tiefen weißen Hirnsubstanz konsistent.

In einer im Jahr 2009 erschienenen Studie hat man bei Kindern im akuten Stadium (24 Stunden bis sieben Tage nach Symptombeginn) eines Schlaganfalls in 69% der Fälle auf diffusionsgewichteten Aufnahmen Veränderungen der tiefen weißen Hirnsubstanz gefunden, die als prä-wallersche Degeneration des absteigenden Tractus corticospinalis bezeichnet wurden (86). Zur potenziellen Wallerschen Degeneration innerhalb des Tractus corticospinalis im hyperakuten Stadium (bis 24 Stunden nach Symptombeginn) eines Schlaganfalls wurden bislang keine Studien durchgeführt.

So stellt sich die Frage ob eine prä-wallersche Degeneration schon Stunden nach dem Schlaganfall beginnen kann. Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikanten Veränderungen in der absteigenden Pyramidenbahn bei Patienten mit einem Infarkt im Motocortex, wenn man die Patienten nach der Länge des Zeitintervalls nach Symptombeginn in eine <4,5 Stunden und >4,5 Stunden Symptombdauer-Gruppe unterteilt und miteinander vergleicht. Allenfalls sieht man bezüglich der rFA eine Tendenz nach 4,5 Stunden zu steigen, was allerdings nicht mit den Daten von Pedraza et al. konform geht.

5.6 Veränderungen der Fraktionalen Anisotropie im hyperakuten Stadium eines Schlaganfalls in anderen Studien

Bei hyperakuten (bis 24 Stunden nach Symptombeginn) bis akuten (24 Stunden bis sieben Tage nach Symptombeginn) Schlaganfällen sind die Ergebnisse sehr unterschiedlich, wobei in keiner dieser Studien eine Wallersche Degeneration in Betracht gezogen wurde. Stattdessen wurde die fraktionale Anisotropie immer im Infarktareal selbst und nicht in kaudal gelegene Areale der weißen Hirnsubstanz gemessen. In verschiedenen Studien wurden dabei erhöhte Werte der fraktionalen Anisotropie im Infarkt selbst gemessen, solange sich der Schlaganfall noch im hyperakuten Stadium befand (69, 70, 87-89). Andere Studien zeigten auch ein Absinken der fraktionalen Anisotropie in den ersten 24 Stunden nach Infarkt, wenn auch tendenziell später als es bei den veröffentlichten Ergebnisse bei erhöhter fraktionaler Anisotropie (90-93). So zeigte beispielsweise Oszunar et al., dass die mittlere Symptombdauer bei erhöhter fraktionaler Anisotropie im Bereich der ischämiebedingten Hyperintensität in der Diffusionsbildgebung 5,4 Stunden betrug, wohingegen bei erniedrigten Werten 7,5 Stunden zu verzeichnen war (89). Ein

signifikanter Anstieg der fraktionalen Anisotropie in ischämischer weißer Substanz kann bis sieben Stunden nach Symptombeginn bis zu 25 % betragen und 8 – 34 Stunden nach Symptombeginn ein Absinken um 15 % erfahren (94).

Die große Variabilität in den veröffentlichten Ergebnissen zu Veränderungen der fraktionalen Anisotropie in den ersten 24 Stunden nach Schlaganfall wird auch bei der Studie von Harris et al. aus dem Jahr 2004 deutlich, der bei 21 Schlaganfall – Patienten mit einer Symptombdauer von unter sechs Stunden keine signifikante Veränderung der fraktionalen Anisotropie in der Infarktläsion feststellen konnte (95). Auch in dieser Studie war die FA in dem Patientenzusammenschluss der Subgruppen 2,3,4, bei denen die Capsula interna betroffen war und somit die ROI im Infarktareal selbst lag, in Abhängigkeit zur Zeit nicht signifikant verändert. Die fraktionale Anisotropie scheint im hyperakuten Stadium eines Schlaganfalls sehr ungenaue Rückschlüsse auf das Infarktalter zu erlauben, sodass die Bedeutung der FA als zeitlicher Surrogatparameter weiterhin unklar bleibt.

5.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Die Aussagekraft der Studie ist in verschiedener Hinsicht limitiert. Erstens sind die Ergebnisse durch die begrenzte Fallzahl, vor allem bei der Untersuchung der Subgruppen, nicht verallgemeinerbar. Zweitens wurden die regions of interest manuell mithilfe von anatomischen Kenntnissen des Tractus corticospinalis platziert, was zur Untersucher Bias geführt haben kann. Dieser Arbeitsvorgang kann durch eine automatische ROI – Analyse optimiert werden. Des Weiteren ist bei einigen Patienten eine ungenaue Zeitangabe des Symptombeginns denkbar.

6 Abkürzungsverzeichnis

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ACOT – LLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Trial - Lipid-Lowering Arm

DALY - disability adjusted life years

YLD - years lived with disability

rt- PA - recombinant tissue-type plasminogen activator

ECASS - European Cooperative Acute Stroke Study

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

ADC - apparent diffusion coefficient

DWI - diffusion weighted imaging

EPI - Echo-Planar- Imaging

DWI/PI- Mismatch – Diffusions- Perfusions - Mismatch

WUS - Wake-Up-Stroke

TCS - Tractus corticospinales

FA - Fraktionale Anisotropie

PLIC - Tractus posterior der Capsula interna

IQR – Interquartile range

ROI – region of interest

IK – Innere Kapsel / Capsula interna

LK – Linsenkern

NPW - Negativer Prädiktiven Wert

PPW - Positiver Prädiktiven Wert

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Jochen Fiebach bedanken für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie für die stete wissenschaftliche Betreuung. Sowohl die freundliche Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit als auch die anregenden Diskussionen bei der Interpretation der Ergebnisse waren für mich besonders hilfreich. Außerdem gilt mein Dank Dr. Peter Brunecker und Dr. Ann-Christin Ostwald, die mir in technischen Fragen immer zur Seite standen.

Für die statistische Betreuung möchte ich mich besonders bei Dr. Ulrike Grittner bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Patienten bedanken, die sich im Dienste der Wissenschaft bereit erklärt haben, für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zur Verfügung zu stehen.

Zuletzt möchte ich bei meinen Eltern Suleiman und Faten Nemer Odeh für ihre fortwährende Unterstützung bedanken.

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Referenzen

1. Mackay J, Mensah G. Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization, 2004.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197-223. PubMed PMID: 23245608.
3. P. U. Heuschmann OB, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. L. Kolominsky-Rabas, K. Berger, für das Kompetenznetz Schlaganfall dDSGsdSD, Schlaganfall-Hilfe. Frequency and Care of Stroke in Germany. *Aktuelle Neurologie*. 2010:333-401
4. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006 May;37(5):1179-83. PubMed PMID: 16574918.
5. Busse O. Schlaganfall , Interdisziplinäres Handbuch. Hamann S, von Scheidt, editor: ecomed; 2002.
6. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998 Dec;29(12):2501-6. PubMed PMID: 9836758.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993 Jan;24(1):35-41. PubMed PMID: 7678184. Epub 1993/01/01. eng.
8. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Dec 1;32(12):2735-40. PubMed PMID: 11739965. Epub 2001/12/12. eng.
9. Schreiber H. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren Schlaganfall IH, editor: ecomed; 2002. 46-8 p.
10. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004 Jan;35(1):212-27. PubMed PMID: 14684773. Epub 2003/12/20. eng.
11. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994 Oct;25(10):1977-84. PubMed PMID: 8091441. Epub 1994/10/01. eng.
12. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994 Jul 2;309(6946):11-5. PubMed PMID: 8044059. Pubmed Central PMCID: PMC2542648. Epub 1994/07/02. eng.
13. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006 Jul 1;333(7557):22. PubMed PMID: 16757495. Pubmed Central PMCID: PMC1488755. Epub 2006/06/08. eng.

14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58. PubMed PMID: 12686036. Epub 2003/04/11. eng.
15. Zhou YH, Ye XF, Yu FF, Zhang X, Qin YY, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC neurology*. 2013;13:1. PubMed PMID: 23282097. Pubmed Central PMCID: PMC3554504. Epub 2013/01/04. eng.
16. Gleixner M, Wirth Neurologie und Psychatrie Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach; 2012.
17. Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology*. 1997;16(4):163-73. PubMed PMID: 9267832. Epub 1997/01/01. eng.
18. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood pressure*. 2001;10(4):190-2. PubMed PMID: 11800055. Epub 2002/01/22. eng.
19. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990 Apr 7;335(8693):827-38. PubMed PMID: 1969567. Epub 1990/04/07. eng.
20. Endres D. Ätiologie und Pathogenese, Ischämischer Hirninfarkt. ecomed: Hamann, Siebler, von Scheidt; 2002. 91 - 111 p.
21. Stefan Silbernagl AD. Taschenatlas der Physiologie. Thieme, editor: 5.; 2001.
22. Hamann GF. [Acute cerebral infarct: physiopathology and modern therapeutic concepts]. *Der Radiologe*. 1997 Nov;37(11):843-52. PubMed PMID: 9499219. Epub 1998/03/14. Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. ger.
23. Fiebach JB, Schellinger PD. [Modern magnetic resonance techniques in stroke]. *Der Radiologe*. 2003 Mar;43(3):251-63; quiz 63-4. PubMed PMID: 12664241. Epub 2003/03/29. Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall. ger.
24. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1981 Nov-Dec;12(6):723-5. PubMed PMID: 6272455. Epub 1981/11/01. eng.
25. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008 Sep;55(3):310-8. PubMed PMID: 18308346. Pubmed Central PMCID: PMC2603601. Epub 2008/03/01. eng.
26. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. 1999 Sep;22(9):391-7. PubMed PMID: 10441299. Epub 1999/08/11. eng.
27. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Annals of neurology*. 1994;35 Suppl:S17-21. PubMed PMID: 8185290. Epub 1994/01/01. eng.
28. Ayata C. Spreading depression and neurovascular coupling. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S87-9. PubMed PMID: 23709742. Epub 2013/06/05. eng.
29. del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991 Oct;22(10):1276-83. PubMed PMID: 1926239. Epub 1991/10/01. eng.
30. Roland V. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2012:3.

31. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005 May 10;172(10):1307-12. PubMed PMID: 15883405. Pubmed Central PMCID: PMC557101. Epub 2005/05/11. eng.
32. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7. PubMed PMID: 7477192. Epub 1995/12/14. eng.
33. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. PubMed PMID: 18815396. Epub 2008/09/26. eng.
34. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1303-9. PubMed PMID: 18790527. Epub 2008/09/16. eng.
35. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, Egido JA, Lindsberg PJ, Ringleb PA, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c6046. PubMed PMID: 21098614. Pubmed Central PMCID: Pmc2990864. Epub 2010/11/26. eng.
36. Foix C LM. Les ramollissement sylviens *RevNeurol*. 1927;11:51.
37. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990 Jan;53(1):16-22. PubMed PMID: 2303826. Pubmed Central PMCID: PMC1014091. Epub 1990/01/01. eng.
38. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet neurology*. 2006 Sep;5(9):755-68. PubMed PMID: 16914404. Epub 2006/08/18. eng.
39. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet neurology*. 2008 Mar;7(3):256-67. PubMed PMID: 18275927. Epub 2008/02/16. eng.
40. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):992-48. PubMed PMID: 15860675. Epub 2005/04/30. eng.
41. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology*. 2005 May;235(2):444-53. PubMed PMID: 15858087. Epub 2005/04/29. eng.
42. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001 Dec 12;286(22):2830-8. PubMed PMID: 11735758. Epub 2001/12/12. eng.
43. Thomalla G. Bildgebung beim Schlaganfall ± eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*. 2009.
44. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293-8. PubMed PMID: 17258669. Pubmed Central PMCID: PMC1859855. Epub 2007/01/30. eng.
45. Wiesmann B. Bildgebende Diagnostik beim Schlaganfall *ecomed*; 2002.
46. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic

- stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002 Sep;33(9):2206-10. PubMed PMID: 12215588. Epub 2002/09/07. eng.
47. Davis DP, Robertson T, Imbesi SG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus computed tomography in the diagnosis of acute ischemic stroke. *The Journal of emergency medicine*. 2006 Oct;31(3):269-77. PubMed PMID: 16982360. Epub 2006/09/20. eng.
48. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2662-5. PubMed PMID: 15472112. Epub 2004/10/09. eng.
49. Kohrmann M, Juttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet neurology*. 2006 Aug;5(8):661-7. PubMed PMID: 16857571. Epub 2006/07/22. eng.
50. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007 Oct;38(10):2640-5. PubMed PMID: 17702961. Epub 2007/08/19. eng.
51. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krutzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Annals of neurology*. 2009 Jun;65(6):724-32. PubMed PMID: 19557859. Epub 2009/06/27. eng.
52. Venkatesan R, Lin W, Gurleyik K, He YY, Paczynski RP, Powers WJ, et al. Absolute measurements of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2000 Jan;43(1):146-50. PubMed PMID: 10642742. Epub 2000/01/22. eng.
53. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996 Jul;27(7):1187-91. PubMed PMID: 8685926. Epub 1996/07/01. eng.
54. Kates R, Atkinson D, Brant-Zawadzki M. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): clinical prospectus of current and future applications. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 1996 Dec;8(6):389-96. PubMed PMID: 9402679. Epub 1996/12/01. eng.
55. Hill MD, Frayne R. Stroke on awakening and the tissue window for thrombolysis. *Lancet neurology*. 2011 Nov;10(11):951-2. PubMed PMID: 21978971. Epub 2011/10/08. eng.
56. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*. 2011 May 10;76(19):1662-7. PubMed PMID: 21555734. Pubmed Central PMCID: 3100086.
57. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, et al. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. *Takashima Stroke Registry 1988-2003. European neurology*. 2013;69(6):354-9. PubMed PMID: 23635814. Epub 2013/05/03. eng.
58. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovascular diseases*. 2006;21(5-6):367-71. PubMed PMID: 16490949. Epub 2006/02/24. eng.
59. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002 Apr;33(4):988-93. PubMed PMID: 11935049. Epub 2002/04/06. eng.

60. Ebinger M, Scheitz JF, Kufner A, Endres M, Fiebach JB, Nolte CH. MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012 Feb;19(2):348-50. PubMed PMID: 21895879. Epub 2011/09/08. eng.
61. Nadeau JO, Fang J, Kapral MK, Silver FL, Hill MD. Outcome after stroke upon awakening. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2005 May;32(2):232-6. PubMed PMID: 16018160. Epub 2005/07/16. eng.
62. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Kalra L. Influence of Age on Thrombolysis Outcome in Wake-Up Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Aug 1. PubMed PMID: 23908065. Epub 2013/08/03. Eng.
63. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Feb;44(2):427-31. PubMed PMID: 23287781. Epub 2013/01/05. eng.
64. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet neurology*. 2011 Nov;10(11):978-86. PubMed PMID: 21978972. Epub 2011/10/08. eng.
65. Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, Hao Q, Meyer BC, Meyer DM, et al. Diffusion-weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Nocturnal Stroke Patients with Unknown Time of Onset. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012 Feb 8. PubMed PMID: 22325574. Pubmed Central PMCID: PMC3366022. Epub 2012/02/14. Eng.
66. Emeriau S, Serre I, Toubas O, Pombourcq F, Oppenheim C, Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Jun;44(6):1647-51. PubMed PMID: 23640823. Epub 2013/05/04. eng.
67. Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, Brunecker P, Endres M, Fiebach JB. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010 Feb;41(2):250-5. PubMed PMID: 20035068. Epub 2009/12/26. eng.
68. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-55. PubMed PMID: 12489094. Epub 2002/12/19. eng.
69. Yang Q, Tress BM, Barber PA, Desmond PM, Darby DG, Gerraty RP, et al. Serial study of apparent diffusion coefficient and anisotropy in patients with acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999 Nov;30(11):2382-90. PubMed PMID: 10548675. Epub 1999/11/05. eng.
70. Green HA PA, Price CJ, Warburton EA, Pickard JD, Carpenter TA, Gillard JH. Increased anisotropy in acute stroke: a possible explanation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002.
71. Shereen A, Nemkul N, Yang D, Adhami F, Dunn RS, Hazen ML, et al. Ex vivo diffusion tensor imaging and neuropathological correlation in a murine model of hypoxia-ischemia-induced thrombotic stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2011 Apr;31(4):1155-69. PubMed PMID: 21139628. Pubmed Central PMCID: PMC3070976. Epub 2010/12/09. eng.
72. Puig J, Blasco G, Dauris IEJ, Thomalla G, Castellanos M, Soria G, et al. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the first 4.5 hours. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Apr;44(4):1162-5. PubMed PMID: 23463753. Epub 2013/03/07. eng.

73. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24 h after symptom onset - 1000Plus study. *BMC neurology*. 2009;9:60. PubMed PMID: 19995432. Pubmed Central PMCID: PMC3224745. Epub 2009/12/10. eng.
74. Benninghoff D. *Taschenbuch Anatomie*. Elsevier, editor. München2008. 633 p.
75. Borich MR, Wadden KP, Boyd LA. Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke. *NeuroImage*. 2012 Feb 1;59(3):2393-400. PubMed PMID: 21945470. Pubmed Central PMCID: PMC3249015. Epub 2011/09/29. eng.
76. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR in biomedicine*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):553-60. PubMed PMID: 12489101. Epub 2002/12/19. eng.
77. Qiu M, Li Q, Liu G, Xie B, Wang J. Voxel-based analysis of white matter during adolescence and young adulthood. *Brain & development*. 2010 Aug;32(7):531-7. PubMed PMID: 19740616. Epub 2009/09/11. eng.
78. Taki Y, Thyreau B, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Wu K, et al. Linear and curvilinear correlations of brain white matter volume, fractional anisotropy, and mean diffusivity with age using voxel-based and region-of-interest analyses in 246 healthy children. *Human brain mapping*. 2013 Aug;34(8):1842-56. PubMed PMID: 22438164. Epub 2012/03/23. eng.
79. Waller AV. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observation of the alteration produced thereby in the structure of primitive fibres. *PhilosTransRSoc*. 1850:423-9.
80. Zhang B, Xu Y, Zhu B, Kantarci K. The role of diffusion tensor imaging in detecting microstructural changes in prodromal Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014 Jan;20(1):3-9. PubMed PMID: 24330534. Epub 2013/12/18. eng.
81. Temel S, Keklikoglu HD, Vural G, Deniz O, Ercan K. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis and its relationship with disability. *The neuroradiology journal*. 2013 Feb;26(1):3-17. PubMed PMID: 23859160. Epub 2013/07/19. eng.
82. Keil C, Prell T, Peschel T, Hartung V, Dengler R, Grosskreutz J. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC neuroscience*. 2012;13:141. PubMed PMID: 23134591. Pubmed Central PMCID: PMC3531302. Epub 2012/11/09. eng.
83. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *NeuroImage*. 2001 Jun;13(6 Pt 1):1174-85. PubMed PMID: 11352623. Epub 2001/05/16. eng.
84. Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Rother J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005 Feb;76(2):266-8. PubMed PMID: 15654048. Pubmed Central PMCID: PMC1739511. Epub 2005/01/18. eng.
85. Gupta RK, Saksena S, Hasan KM, Agarwal A, Haris M, Pandey CM, et al. Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: serial diffusion tensor imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006 Sep;24(3):549-55. PubMed PMID: 16888796. Epub 2006/08/05. eng.
86. Domi T, deVeber G, Shroff M, Kouzmitcheva E, MacGregor DL, Kirton A. Corticospinal tract pre-wallerian degeneration: a novel outcome predictor for pediatric stroke on acute MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009 Mar;40(3):780-7. PubMed PMID: 19131656. Epub 2009/01/10. eng.
87. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, Hamberg LM, Hunter GJ, Sorensen AG, et al. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2003 Mar;24(3):436-43. PubMed PMID: 12637294. Epub 2003/03/15. eng.

88. Ozsunar Y, Koseoglu K, Huisman TA, Koroshetz W, Sorensen AG. MRI measurements of water diffusion: impact of region of interest selection on ischemic quantification. *European journal of radiology*. 2004 Sep;51(3):195-201. PubMed PMID: 15294325. Epub 2004/08/06. eng.
89. Ozsunar Y, Grant PE, Huisman TA, Schaefer PW, Wu O, Sorensen AG, et al. Evolution of water diffusion and anisotropy in hyperacute stroke: significant correlation between fractional anisotropy and T2. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004 May;25(5):699-705. PubMed PMID: 15140707. Epub 2004/05/14. eng.
90. Munoz Maniega S, Bastin ME, Armitage PA, Farrall AJ, Carpenter TK, Hand PJ, et al. Temporal evolution of water diffusion parameters is different in grey and white matter in human ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1714-8. PubMed PMID: 15548489. Pubmed Central PMCID: PMC1738833. Epub 2004/11/19. eng.
91. Morita N, Harada M, Uno M, Furutani K, Nishitani H. Change of diffusion anisotropy in patients with acute cerebral infarction using statistical parametric analysis. *Radiation medicine*. 2006 May;24(4):253-9. PubMed PMID: 16958398. Epub 2006/09/09. eng.
92. Bhagat YA, Hussain MS, Stobbe RW, Butcher KS, Emery DJ, Shuaib A, et al. Elevations of diffusion anisotropy are associated with hyper-acute stroke: a serial imaging study. *Magnetic resonance imaging*. 2008 Jun;26(5):683-93. PubMed PMID: 18440747. Epub 2008/04/29. eng.
93. Sakai K, Yamada K, Nagakane Y, Mori S, Nakagawa M, Nishimura T. Diffusion tensor imaging may help the determination of time at onset in cerebral ischaemia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009 Sep;80(9):986-90. PubMed PMID: 19684233. Epub 2009/08/18. eng.
94. Bhagat YA, Emery DJ, Shuaib A, Sher F, Rizvi NH, Akhtar N, et al. 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*. 2006 Nov;26(11):1442-50. PubMed PMID: 16552424. Epub 2006/03/23. eng.
95. Harris AD, Pereira RS, Mitchell JR, Hill MD, Sevick RJ, Frayne R. A comparison of images generated from diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging data in hyper-acute stroke. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2004 Aug;20(2):193-200. PubMed PMID: 15269943. Epub 2004/07/23. eng.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ramsy Nemer Odeh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fraktionale Anisotropie in der zerebralen MRT zur Beurteilung des Infarktalters“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum
27.07.2016

Unterschrift