

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das inverse Mismatch bei der Infarktprogression kleiner
subkortikaler Hirninfarkte

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Tomislav Tin Vucic

aus Frankfurt am Main

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Fiebach
 2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Engelhorn
 3. Prof. Dr. med. J. Dreier

Datum der Promotion: 18.11.2011

Gliederung

1 EINLEITUNG	5
2 GRUNDLAGEN	7
2.1 Kleine subkortikale Hirninfarkte.....	7
2.2 Moderne Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des akuten Hirninfarktes.....	11
2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	11
2.2.2 Konventionelle Magnetresonanztomographie	12
2.2.3 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	13
2.2.4 Perfusionsbildgebung mit der Magnetresonanztomographie	14
2.3 Die Penumbra und das Mismatch- Konzept.....	16
3 FRAGESTELLUNGEN	19
4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK.....	20
4.1 Patientenkollektiv.....	20
4.2 MRT- Schlaganfallprotokoll	21
4.3 Bildverarbeitung.....	22
4.4 Läsionsmarkierung	25
4.5 Auswertung	26
5 ERGEBNISSE.....	27
5.1 Läsionsveränderungen im zeitlichen Verlauf.....	27
5.2 Läsionsvolumina im Verhältnis zum finalen Läsionsvolumen	31
5.3 Untergruppen der Patienten nach der Mismatchkonstellation	32
5.3.1 Initial kein Mismatch (OM) und klassisches Mismatch (MM).....	34
5.3.2 Initial inverses Mismatch (IM).....	35
5.4 Ergebnisse im Verhältnis zu den Fragestellungen	36
6 DISKUSSION.....	37
6.1 Limitierungen	38
6.2 Perspektive	43
7 ZUSAMMENFASSUNG	44

8 LITERATURVERZEICHNIS	46
9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	54
10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	56
11 LEBENSLAUF	57
12 PUBLIKATION.....	58
13 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	59
14 DANKSAGUNG	60

1 Einleitung

Kleine subkortikale Hirninfarkte finden sich innerhalb des Marklagers, der Basalganglien, des Thalamus und des Hirnstammes. Der Anteil kleiner subkortikaler Hirninfarkte an allen erstmaligen Schlaganfällen liegt zwischen 16 bis 26 Prozent [1-3].

Ziel der Therapie des akuten Schlaganfalls ist die Verbesserung der Versorgung des betroffenen Hirngewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen. Neben der allgemeinen Behandlung steht dabei die Wiederherstellung einer adäquaten Durchblutung durch systemische Lyse im Vordergrund. In den europäischen Handlungsempfehlungen und nationalen Leitlinien ist ihr Einsatz in Abwesenheit von generellen Kontraindikationen durch den Ausschluss einer hämorrhagischen Ätiologie mit bildgebenden Verfahren und bei Therapiebeginn innerhalb eines Zeitfensters von drei [4] und seit September 2008 von viereinhalb Stunden festgehalten [5].

Die native zerebrale Computertomographie (CT) als bildgebendes Verfahren ermöglicht den Ausschluss intrazerebraler Blutungen zuverlässig. Bezüglich der Infarkterkennung innerhalb des Thrombolyse-Zeitfensters weist es jedoch eine Sensitivität von nur 40 - 60% auf [6].

Durch die Einführung der multisequenziellen Magnetresonanztomographie (MRT) in die Akutversorgung sind die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten erweitert worden. T2*-Sequenzen (T2*-MRT) bieten dem CT äquivalente Sicherheit im Blutungsausschluss [7], diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) zeigen früh und sicher ischämische Gewebeeränderungen an [8] und aus einer T2*-gewichteten Perfusionsmessung berechnete Bilder (PI) stellen minderdurchblutetes Gewebe dar [9].

Das Verhältnis des Gebietes mit frühen ischämiebedingten Infarktzeichen (DWI) zum Areal der potentiell maximalen Infarktausdehnung (PI) bei persistierender Okklusion wird beurteilt und als DWI / PI – Mismatch beschrieben ,wenn das infarktgefährdete Gebiet um mehr als 20% größer ist als das bereits diffusionsveränderte Gebiet [10]. Charakteristisch für ischämische Territorialinfarkte ist eine initial kleinere Läsion in der DWI im Vergleich zum größeren, infarktgefährdeten Gebiet in der PI. Die finale Ausdehnung des Infarktgebietes kann im Verlauf mit einer „fluid attenuated inversion recovery“- Sequenz (FLAIR) oder T2-gewichteten Aufnahme dargestellt werden.

Das Vorliegen eines DWI / PI – Mismatches in der Bildgebung während der ersten Stunden beeinflusst die Möglichkeit einer Rekanalisierungstherapie und kann für ein bestimmtes Patientenkollektiv eine Erweiterung des Therapiezeitfensters über viereinhalb Stunden hinaus bedeuten [11].

Kleine subkortikale Hirninfarkte zeigen in der MRT ebenfalls ein Wachstum des Infarktvolumens. In einer Untersuchung von Doege et al. [12] konnte die Größenzunahme kleiner subkortikaler Infarkte über eine Woche in sechs Fällen mit der MRT dargestellt werden. Bei einem kleineren, minderperfundierten Volumen (PI) im Vergleich zum ischämiegeschädigten akuten Infarkt (DWI) konnte ein Wachstum des Infarktvolumens beobachtet werden.

Diese Hinweise für ein „inverses“ DWI / PI – Mismatch aufgreifend, soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Infarktprogression bei kleinen subkortikalen Hirninfarkten untersucht werden. Dabei soll zum einen die Beobachtung der Präsenz des inversen Mismatches in einer größeren Patientengruppe verifiziert werden. Zum anderen soll die Konstellation in der Akutphase und ihre Entwicklung im Verlauf untersucht werden. Das Verhältnis der initialen Infarktgröße zur endgültigen Infarktausdehnung ist ein weiterer Bestandteil dieser Studie.

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die Entität der kleinen subkortikalen Hirninfarkte und die Grundlagen der Magnetresonanztomographie im Rahmen der Schlaganfallversorgung gegeben werden.

2 Grundlagen

2.1 Kleine subkortikale Hirninfarkte

Der Schlaganfall ist eine sich schnell entwickelnde, mit klinischen Zeichen einer fokalen oder auch globalen zerebralen Funktionsstörung einhergehende Erkrankung aufgrund einer Unterbrechung der Blutversorgung oder Hypoperfusion des Hirngewebes.

Mögliche Ursachen der neuronalen Funktionsstörung durch Minderdurchblutung sind:

- Ischämien durch thromboembolische, mikroangiopathische oder hämodynamische Mechanismen
- Hämorrhagien mit intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutungen
- venöse Thrombosen im Bereich der Hirn- oder Sinusvenen

Davon abgegrenzt werden Erkrankungen, die dem Schlaganfall vom klinischen Bild initial sehr ähnlich sein können, wie beispielsweise Paresen nach einem Krampfanfall, migräne- oder hypoglykämiebedingte fokale neurologische Defizite oder Intoxikationen.

Jährlich erleiden circa 174 von 100.000 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland einen Schlaganfall. Hiervon entfallen 137 auf ischämische Ursachen, 30 auf hämorrhagische [13]. Innerhalb der folgenden zwölf Monate verstirbt mehr als ein Drittel der Betroffenen [14]. Nach kardialen Ursachen und bronchopulmonalen Neoplasien war der Schlaganfall wie die Jahre zuvor auch 2008 die dritthäufigste Todesursache in Deutschland [15].

Epidemiologische Studien zeigen für kleine subkortikale Hirninfarkte einen Anteil von 16 bis 26 Prozent aller erstmalig auftretenden Schlaganfälle [1-3].

Abhängig von ihrer Lokalisation können sie als eines der lakunären Syndrome auftreten; in über 80 Prozent bleiben sie jedoch klinisch stumm und werden im Rahmen radiologischer und oder pathologischer Untersuchungen beobachtet [16-18].

Trotz der zunächst vergleichsweise geringen Mortalität gegenüber größeren Hirninfarkten von zwei Prozent nach 30 Tagen und drei Prozent nach einem Jahr handelt es sich nicht um ein Krankheitsbild mit benigner Prognose. Aktuellere Studien zeigten bei längerfristiger

Verlaufsbeobachtung über 10 beziehungsweise 14 Jahre einen Anstieg der Mortalität um 10 bis 15 % im Vergleich zur gleichaltrigen Bevölkerung [19-21].

Des Weiteren verlieren im ersten Jahr nach einem kleinen subkortikalen Hirninfarkt 25 % der Patienten ihre Unabhängigkeit im Alltag. Diese Zahl erhöht sich auf 40 % nach drei Jahren mit einer erheblichen Belastung des sozialen Umfelds und entsprechenden Kosten für das Gesundheitssystem [19, 22-24].

Die Bezeichnung kleiner subkortikaler Infarkt ist aus einer Weiterentwicklung des Begriffs lakunärer Infarkt beziehungsweise der Lakune hervorgegangen. Um trotz dieses neueren Begriffes einen Überblick über die Historie, Klinik, radiologische Beschreibung, Ätiologie, die Risikofaktoren, Therapie und Prognose geben zu können, werden die bisherigen Erkenntnisse und Publikationen zu dem Begriff Lakune und lakunärer Infarkt beschrieben.

Im Jahr 1838 beschrieb Dechambre den Autopsiebefund kleiner Höhlen im Kern eines zerebralen Infarktes mit dem aus dem Lateinischen stammenden Begriff „Lacune“. Als Folge eines ausgeheilten subkortikalen Infarktes in Abgrenzung zu anderen Ätiologien prägte der französische Mediziner Durand-Fardel im Jahr 1843 diese Bezeichnung. Marie berichtete 1901 von einem klinischen Syndrom mit multiplen Lakunen, das durch eine plötzliche Hemiparese mit schneller Genesung, einem charakteristischem Gangbild, Pseudobulbärlähmung und Demenz in Erscheinung trat.

Breitere Beachtung wurde dem Begriff „lacune“ ab 1965 zuteil. Der kanadische Neuropathologe Charles Miller Fisher veröffentlichte mehrere Studien [25-29] zu kleinen, subkortikalen Hirninfarkten in Autopsiebefunden, mit dazu korrelierenden klinischen Syndromen.

Er unterteilte die lakunären Syndrome in:

- rein motorische Parese
- rein sensible Parese
- gemischte sensomotorische Parese
- Dysarthrie in Kombination mit Ungeschicklichkeit der Hand
- die ataktische Hemiparese

Die Diagnose eines dieser Syndrome sollte es erlauben, den Rückschluss auf einen kleinen subkortikalen Infarkt, mit einem maximalen Durchmesser von 15 Millimeter, innerhalb des Versorgungsgebietes kleiner penetrierender Marklagerarterien zu ziehen. Pathologische

Grundlage der Infarkte seien Veränderungen der Gefäßwandarchitektur im Rahmen von arteriellem Hochdruck.

Die Ätiologie des lakunaren Hirninfarktes ist bislang ungeklärt. Beschrieben sind Mikroatherome der Endarterien, Atherome am Abgang der Ausgangsarterie und Lipohyalinose als pathologische Veränderung aufgrund arterieller Hypertonie sowie Embolien kardialer oder anderer Genese. Die Arbeitsgruppe um Wardlaw [30, 31] vertritt eine weitere Ansicht mit der Hypothese, arterielle Endothelschäden ermöglichten eine Extravasation von Blutbestandteilen in die Gefäßwand mit konsekutiven Schäden an der Gefäßwand und dem perivaskulären Gewebe.

In Ermangelung eines Tiermodells bleibt die Frage nach der Ätiologie unbeantwortet und Gegenstand kontroverser Diskussionen [32, 33].

Ähnlich verhält es sich mit der Beurteilung der Risikofaktoren. Arterieller Hochdruck und Diabetes mellitus führen zu Gefäßschäden, wodurch die Wahrscheinlichkeit, einen lakunaren Infarkt zu erleiden, steigt. Diese Wahrscheinlichkeit ist jedoch nicht höher als für eine kortikale Ischämie. Weitere Indizien für Gefäßschäden wie Rauchen, vorangegangene transitorische ischämische Attacken (TIA), exzessiver Alkoholkonsum und erhöhte Cholesterinspiegel zeigen keine spezifische Verbindung mit lakunaren Infarkten [34].

In Lausanne wurde 1992 bei einem internationalen Treffen von Neurologen zum Thema „Lacunar and Other Subcortical Infarctions“ eine aktualisierte Klassifikation vereinbart.

Demnach sind lakunare Infarkte meist Folge einer Erkrankung der kleinen Gefäße unklarer Genese. Embolien wurden als Ursache nicht ausgeschlossen. Die Lokalisation befindet sich meist innerhalb der Capsula interna, des Striatums oder des Thalamus. Neben dem stummen klinischen Verlauf kann eines der anerkannten klassischen, lakunären Syndrome bei Fehlen von kognitiven Symptomen erscheinen. In der CT- und MRT- Bildgebung zeigt sich eine kleine, runde oder ovale Veränderung mit einem maximalen Durchmesser von 15 Millimetern [35].

Mit einer Modifikation bezüglich der Ätiologie stimmt die Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation von 1993 hiermit überein [36]. Die Autoren sahen eine kardioembolische Genese und Stenosen der extrakraniellen Arterien von mehr als 50 Prozent nicht als ursächlich für lakunare Infarkte an.

Die Möglichkeit der Infarktdarstellung in vivo innerhalb der ersten Stunden mit diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen, moderne neuropathologische Methoden und epidemiologische Schlaganfallstudien mit großen Patientenkollektiven brachten neue, widersprüchliche Erkenntnisse in die Diskussion um die Definition lakunärer Hirninfarkt ein.

- Lediglich 44,1 % aller Patienten mit einer kleinen subkortikalen Läsion in der DWI zeigten klinisch ein lakunäres Syndrom [17].
- In bis zu 25 % der Fälle wurden klinisch relevante Infarkte, welche in der DWI als akute Läsion darzustellen waren, mit den konventionellen MRT-Sequenzen innerhalb der ersten 24 Stunden und darüber hinaus nicht gesehen [37].
- Der maximale Durchmesser kleiner subkortikaler Infarkte, entsprechend den TOAST- Kriterien für lakunare Infarkte, sollte modifiziert oder verlassen werden. Denn im Vergleich zu Infarkten aufgrund einer Ischämie im Medialstromgebiet konnten weder Unterschiede hinsichtlich des Infarktvolumens und- durchmessers, noch der klinischen Präsentation oder der Risikofaktoren gefunden werden [38].
- Die vaskuläre Anatomie der Basalganglien und des Marklagers zeigt eine sehr geringe Anzahl von Anastomosen. Hierdurch resultiert eine starke Intoleranz gegenüber Ischämien [39].

Durch die uneinheitliche Nutzung des Begriffes der Lakune durch Neurologen, Radiologen und Pathologen wurde die Definition aufgeweicht. Im neurologischen Sinne sollte der Begriff zur Beschreibung der spezifischen lakunären Syndrome dienen, ohne damit einen kleinen Hirninfarkt zu implizieren, da die Defizite erheblich sein können. Des Weiteren können lakunäre Syndrome aufgrund von subkortikalen Blutungen oder der Multiplen Sklerose entstehen. Durch die Einführung der MRT konnte das Verständnis über die lakunären Syndrome durch die radiologischen Informationen ausgebaut werden. Jedoch führte es zu einer übermäßigen und unspezifischen Diagnose von kleinen nicht kortikalen Infarkten aller Art als Lakunen. In der Pathologie dient der Begriff Lakune zur Beschreibung kleiner subkortikaler Infarkte im Bereich der Perforatorarterien mit Merkmalen der Lipohyalinose.

Um eine Entwirrung des Begriffes zu erreichen, wurde für die Bildgebung vorgeschlagen, bei der Deskription zu bleiben und von kleinen subkortikalen Infarkten zu sprechen [35]. Der Unverbindlichkeit dieses Vorschlages ist es geschuldet, dass aktuell weiterhin der Begriff Lakune mit unterschiedlicher Bedeutung Verwendung findet und für Verwirrung sorgt. Zur

Klärung muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass der Begriff der Lakune oder des lakunaren Infarktes keineswegs völlig überholt oder abgeschafft worden ist. Die präzisere Verwendung wird jedoch angemahnt.

In der vorliegenden Studie wird für unsere Befunde der radiologisch deskriptive Begriff des kleinen subkortikalen Infarkts benutzt.

Aktuell existiert für kleine subkortikale Hirninfarkte keine krankheitsspezifische Therapie. Die Indikation zur systemischen Lyse im Rahmen der Akuttherapie ist schwierig. Zwar veröffentlichten Chalela und Kollegen im Jahr 2003 eine Fallbeschreibung, in welcher der Erfolg der systemischen Lyse eines lakunaren Hirninfarkts mittels MRT-Aufnahmen dargestellt wurde [40]. In Bezug auf die möglicherweise heterogene Ätiologie innerhalb dieses Krankheitsbildes, die unklare Erfolgsaussicht, das Risiko für eine intrazerebrale Blutung und die insgesamt bessere Prognose im Vergleich zu kortikalen Infarkten, existiert keine generelle Empfehlung für diesen Schritt.

Therapeutisch steht weiterhin die Vermeidung nachfolgender subkortikaler und oder kortikaler Ischämien im Sinne der Sekundärprophylaxe nach kortikaler Ischämie im Vordergrund.

2.2 Moderne Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des akuten Hirninfarktes

2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Im Gegensatz zur auf Röntgenstrahlen basierenden CT ist die MRT ein auf magnetischen Feldern und elektromagnetischen Wellen aufbauendes bildgebendes Verfahren. Die gemessenen Signale werden computertechnisch weiterverarbeitet und als Schnittbild des untersuchten Objektes in Graustufen visualisiert, welches eine präzise Darstellung von Gewebestrukturen und deren Veränderungen innerhalb des Körpers ermöglicht. Modifikationen der Aufnahmeeinstellungen beziehungsweise zusätzliche intravenöse Applikation eines Kontrastmittels ermöglichen qualitative und quantitative Messungen.

Zur Gewinnung des Signals wird die Kernspinresonanz der Wasserstoffatome genutzt. Der Eigendrehimpuls („Spin“) des Atomkernes um seine eigene Achse führt ladungsbedingt zu einem magnetischen Moment. Durch das starke, äußere Magnetfeld des

Magnetresonanztomographen wird die Achse dieser Spins aus der Ruhelage entlang des Magnetfeldes ausgerichtet. Ein für die Feldstärke des magnetischen Feldes und die Art der Atome spezifischer Hochfrequenzimpuls erzielt ein Abweichen der Spins. Die Aufnahme des Impulses und seine energetische Umwandlung in diese Bewegung ist die eigentliche Kernspinresonanz. Die Summe der abgewichenen Spins erzeugt einen Summationsvektor der magnetischen Momente. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kommt es zur Rückbewegung der Spins entlang des äußeren Magnetfeldes (Relaxation). An der Empfängerspule wird dabei eine messbare Spannung erzeugt, welche das Signal darstellt. Durch eine Applikationsabfolge zeitlich und räumlich modifizierter Impulse und Magnetgradienten und der Erfassung der Signalintensität können bestimmte Strukturen und Eigenschaften von Gewebe hervorgehoben werden.

2.2.2 Konventionelle Magnetresonanztomographie

Bei einer konventionellen MRT werden unterschiedliche Messungen durchgeführt um charakteristische Bestandteile des Signals (Gewichtung) im untersuchten Gewebe darzustellen. Diese Bestandteile sind namensgebend für die Bilder und werden unterschieden in T1-, T2- Zeit und Protonendichte.

Das Fett und damit auch fettreiche Gewebe wie das Gehirn erscheinen in T1 gewichteten Bildern signalreich, so dass sich diese Gewichtung gut zur anatomischen Darstellung von Hirnstrukturen eignet. Signalreich kommen in T2 gewichteten Bildern flüssigkeitshaltige Strukturen wie Infarktgewebe, die Liquorräume, Ödeme, Ergüsse und Zysten zur Geltung. Protonendichte gewichtete Bilder stellen Gewebe mit einem hohen Wasserstoffatomgehalt signalreich dar. Für die neuroradiologische Bildgebung bei Erwachsenen sind sie jedoch von geringer Relevanz.

Der Stellenwert der MRT in der Bildgebung bei akuten zerebralen Ischämien war bis in die neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts im Vergleich zur CT gering.

Begründet wurde dies durch die Nachteile, hämorrhagische Ereignisse nicht sicher erfassen zu können. Des Weiteren kommen die längere Untersuchungsdauer und die fehlende Verbesserung der Diagnosesicherung hinzu [41]. Trotz positiver Ergebnisse tierexperimenteller Studien bezüglich des zeitlichen Verlaufs eines detektierbaren Signals für zerebrale Ischämien, konnte dies beim Menschen zunächst nicht bestätigt werden [42-44]. Technische Weiterentwicklungen und Ergebnisse aus nachfolgenden Studien führten zur

Etablierung neuer, schneller Messungssequenzen der MRT: der diffusionsgewichteten und der Perfusions- MRT.

2.2.3 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Während einer Spin-Echo-Sequenz implementierte Gradientenimpulspaare beeinflussen das Signal im Sinne einer dargestellten Diffusionskomponente der extrazellulären Wasserstoffmoleküle. Die Empfindlichkeit auf Diffusionseffekte, die ein Gradientenpaar einer Sequenz verleiht, wird mit dem b-Faktor gemessen. Messungen mit unterschiedlichen b-Werten über die drei orthogonalen Raumachsen (x,y,z) ermöglichen, aus den qualitativen Einzelmessungen die quantitative Diffusionskonstante zu berechnen, den „apparent diffusion coefficient“ (ADC). Eine auf den Diffusionsgradienten folgende Molekülbewegung führt durch die Dephasierung zur Abschwächung des Signals, wohingegen die Immobilität über eine Fokussierung das Signal verstärkt. Wenige Minuten nach Beginn einer zerebralen Ischämie [45] folgt durch eine starke Zellschwellung und damit engere, extrazelluläre Diffusionsräume eine darstellbare Signalverstärkung der Einschränkung der Diffusibilität der Wasserstoffmoleküle [46-49]. Ein anderer Faktor für eine Einschränkung sind anatomische Barrieren, wie beispielsweise Nervenbahnen. Diese richtungsabhängigen Barrieren werden durch die Schaltung der Diffusionsgradienten in den drei orthogonalen Raumachsen (x, y, z) ausgeglichen. Weitere Einflüsse bestehen durch die Temperatur, den Wassergehalt, die Beschaffenheit des Extrazellularraumes und den Ort der Messung.

Moseley und Kollegen berichteten 1990 bei der Untersuchung von akuten Mediaverschlüssen an Katzen über Hinweise für die Vorteile der diffusionsgewichteten MRT ((DWI „Diffusion weighted imaging“)) gegenüber der T2- gewichteten MRT [50]. Die Problematik der langen Untersuchungsdauer konnte durch die Einführung der Echo-Planar-Imaging-Technik behoben werden [51].

Unabhängig voneinander beobachteten Lövbald et al. 1997 [52], Gonzalez et al. 1999 [53] und Fiebach et al. 2002 [54] eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität der DWI bei akuter zerebraler Ischämie des Menschen. Die Veränderungen des Signals der DWI und damit auch des ADC über die Zeit ermöglichen, neben der Detektion einer Läsion, ihre Differenzierung in ein akutes und chronisches Geschehen. Eine Läsion stellt sich in der DWI-Aufnahme initial als heller Bildpunkt dar, während das ADC-Bild einen dunklen Bildpunkt als Ausdruck eines reduzierten ADC zeigt. Auf den initialen Signalintensitätsanstieg, beziehungsweise ADC-

Abfall, folgt nach wenigen Tagen aufgrund des Umbaus des Infarktgewebes ein Intensitätsabfall in der DWI und entsprechend ein ADC-Anstieg [55, 56].

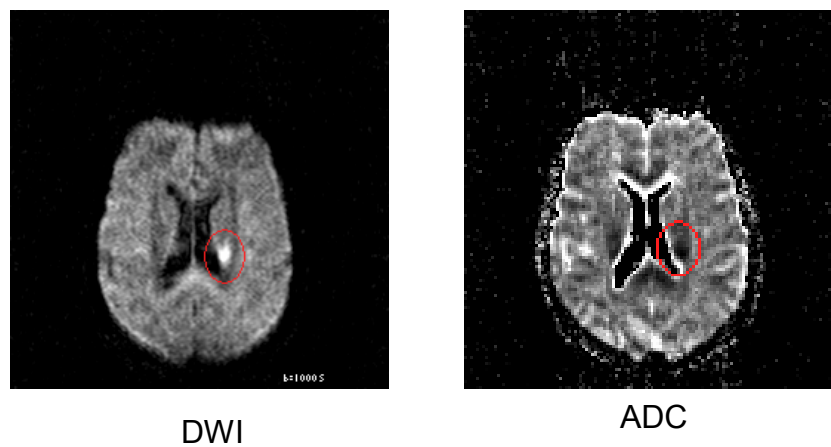


Abbildung 1: Darstellung einer subkortikalen Ischämie mit der DWI und dem berechneten ADC-Bild

Diese Ergebnisse konnten mehrfach durch andere Arbeitsgruppen reproduziert werden [8, 56-58] und führten unter anderem zum Einzug der DWI in die offiziellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Europäischen Stroke Organisation zur bildgebenden Diagnostik bei akuter Ischämie [4, 5].

Zusammengefasst bietet die DWI eine frühzeitige, valide Detektion von Gewebe mit einer eingeschränkten Diffusion von extrazellulärem Wasser. Die klinische Interpretation der Gleichsetzung des betroffenen Gebietes mit einer irreversiblen zellulären Schädigung ist zumindest in den ersten drei Erkrankungsstunden aufgrund beschriebener reversibler Läsionen in DWI- Aufnahmen nicht zulässig [40, 59-61].

2.2.4 Perfusionsbildgebung mit der Magnetresonanztomographie

Bei der Perfusionsbildgebung mit der Magnetresonanztomographie („perfusion imaging“, PI) handelt es sich nicht um eine Darstellung der Gefäße im Sinne einer Angiographie, sondern um eine MRT mit qualitativer und oder quantitativer Darstellung der Gewebedurchblutung [62]. Es bestehen Verfahren mit und ohne Kontrastmittelapplikation. Das kontrastmittelbasierte Verfahren wird auch als dynamische, suszeptibilitätskontrastverstärkte Bildgebung bezeichnet.

Villringer et al. zeigten 1998 eine Signalabschwächung in der T2- und T2*-gewichteten MRT durch intravenös verabreichtes Gadolinium-DPTA (Diethylentriaminpentaessigsäure) [63].

Gadolinium ist ein Element der Gruppe der seltenen Erden. Zur Vermeidung seiner Toxizität ist es an Chelate wie DTPA und DOTA (1, 4, 7, 10 - Tetraazacyclododecantetraessigsäure, Gadotersäure) gebunden. Durch seine starke paramagnetische Eigenschaft verstärkt es die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und erzeugt in einer T2*-gewichteten Sequenz eine passagere Signalmindering für die Zeit des Gewebedurchflusses. Ein gegenteiliger Effekt zeigt sich bei T1-gewichteten Sequenzen; Gadolinium verstärkt hier das Signal. Im Laufe einer Untersuchung wird durch eine Injektionspumpe ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel in Kombination mit einer nachfolgenden 0,9 % NaCl- Lösung intravenös als Bolus verabreicht. Vor, während und nach der Applikation erfolgt eine Serie von Aufnahmen mehrerer Schnittebenen. Die perfusionsgewichtete Aufnahme verfolgt die Phase des ersten Durchflusses dieser standardisierten Kontrastmittelgabe und generiert Darstellungen des zerebralen Blutflusses (CBF), zerebralen Blutvolumens (CBV) und der zeitlichen Verzögerung der Kontrastmittelpassage. Die erfassten Signale können in Relation zu den Werten der nicht betroffenen Hemisphäre semiquantitativ ausgewertet oder in einem weiteren Nachbearbeitungsschritt („postprocessing“) zu quantitativen Bildern berechnet werden [64, 65].

Für die Erfassung der zeitlichen Verzögerung bestehen verschiedene Kategorien, abhängig davon ob die Gewebekonzentrations-Zeit-Kurve für die individuellen Unterschiede der arteriellen Inputfunktion korrigiert wurde [66-69]. Diese Korrekturberechnung wird Dekonvolution genannt und bedarf der Erfassung der arteriellen Inputfunktion der ipsi- oder kontralateralen Hemisphäre. Als Parameter für diese Methode wird unter anderen die mittlere Transitzeit, MTT („mean transit time“ in [s]) genutzt, welche die verlängerte Retention des passierenden Kontrastmittels im Gewebe des betreffenden Voxels repräsentiert.

Die Graustufen der entsprechenden PI-Darstellungen stellen folgende Veränderung dar:

- MTT:
 - Hell: lange Kontrastmitteldurchflusszeit durch das Gewebe
 - Dunkel: kurze Kontrastmitteldurchflusszeit durch das Gewebe

- CBF / CBV:
 - Hell: viel Perfusion durch das Gewebe / großes Blutvolumen im Gewebe
 - Dunkel: wenig Perfusion durch das Gewebe / kleines Blutvolumen im Gewebe

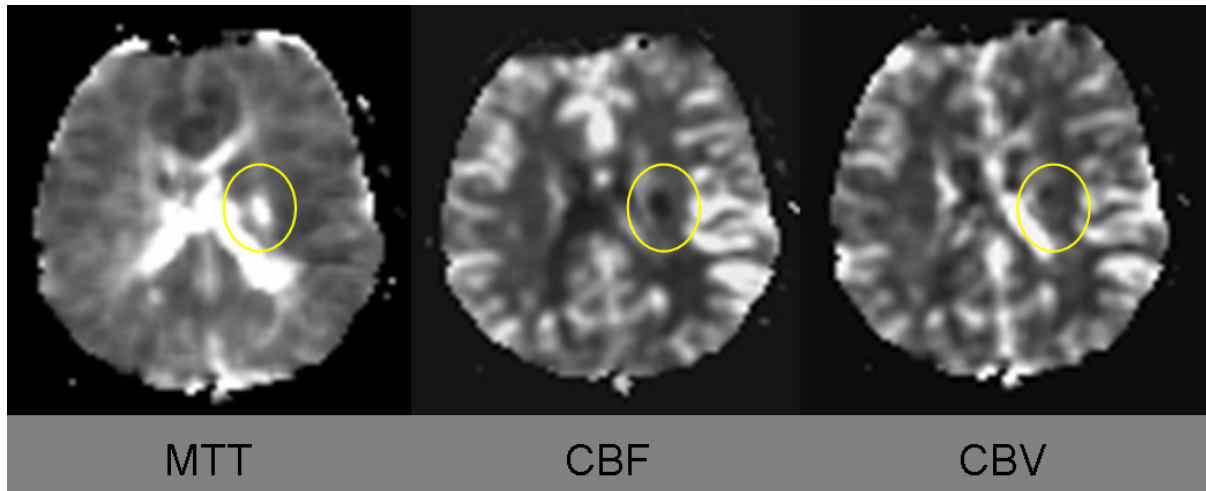


Abbildung 2: Perfusionsbildgebung eines subkortikalen Hirninfarktes in der MTT-, CBF- und CBV-Darstellung.

Eine Übereinstimmung in der Dateninterpretation, ähnlich des ADC der DWI, ist der PI aufgrund fehlender Standards zur Durchführung, Weiterverarbeitung, Auswertung und den zu nutzenden Parametern [70, 71] noch verwehrt. Dies bildet daher den wesentlichen Kritikpunkt in der Diskussion um die Aussagekraft der PI im Studiendesign multizentrischer Studien [72-74]. Obwohl die Ausdehnung der resultierenden Areale im Rahmen des Perfusion-Diffusion-Konzeptes erheblich variieren kann, wird generell von einer Tendenz zur Überschätzung ausgegangen [75].

2.3 Die Penumbra und das Mismatch- Konzept

Der lateinische Begriff für Halbschatten, Penumbra, beschreibt in der Astronomie den um den Kernschatten liegenden Anteil von Sonnenflecken. Eingeführt in die Neurologie wurde die Bezeichnung 1981 durch Jens Astrup zur Beschreibung des Gewebes um einen Infarktkern herum [76]. Im Gegensatz zum Infarktkern besteht für dieses Gewebe aufgrund der Minderdurchblutung eine energetische Mangelsituation mit deprimierter Funktionalität („tissue at risk“), welche jedoch keine irreversible Schädigung darstellt. Die kausale Therapie des ischämischen Hirninfarktes besteht daher in der Wiederherstellung der Durchblutung, um dieses gefährdete Gewebe und seine Funktionalität zu erhalten. Die klinische Einführung der Fibrinolytika in den 90er Jahren ermöglichte erstmals eine kausale Notfalltherapie innerhalb eines limitierenden Zeitfensters von drei Stunden nach Symptombeginn [77]. Zuvor muss der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mit der CT erfolgen [78].

Mit der Entwicklung moderner DWI- und PI-Sequenzen konnten in der Akutphase das Perfusions-Diffusions-Mismatch für die klinische Arbeit nutzbar gemacht werden [79-81]. DWI-Läsionen sind zytotoxisch-ödematöse Regionen, welche sich meist zu einem Infarkt weiterentwickeln. Das Missverhältnis zwischen einer ausgedehnteren PI-Läsion und einer kleineren DWI-Läsion wird als Muster der ischämischen Penumbra angesehen [51, 82].

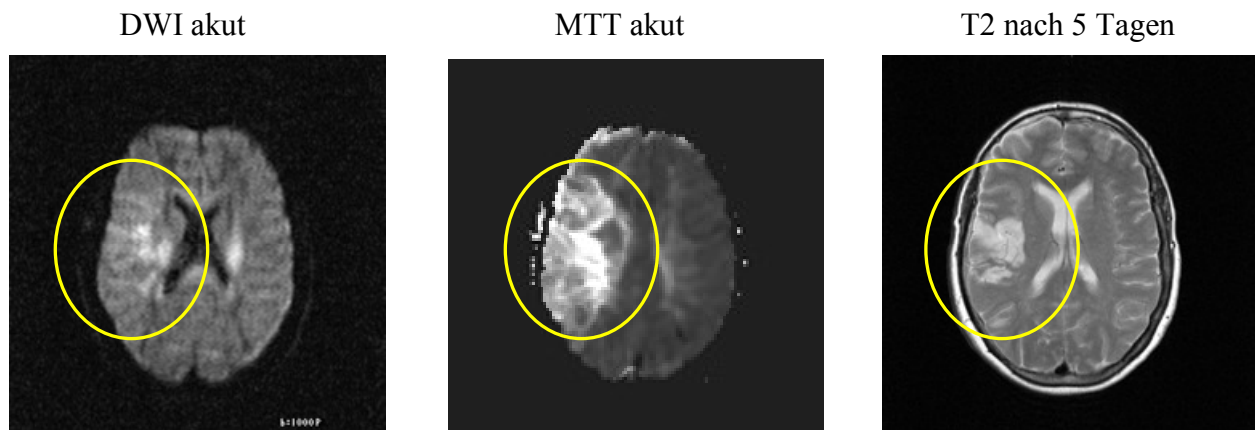


Abbildung 3: Darstellung einer akuten kortikalen Ischämie in der DWI, PI und T2 fünf Tage später. In diesem Fall wurde die Ischämie erfolgreich behandelt, und der Infarkt hat sich nicht über die initiale Diffusionsstörung hinaus ausgedehnt.

Die Wahrscheinlichkeit einer Infarktentwicklung hängt von der Schwere und der Dauer der Hypoperfusion ab [83]. Durch die Visualisierung der Penumbra mit der MRT wurde das Konzept der Diskrepanz („mismatch“) von diffusionsverändertem Gewebe im Verhältnis zu einem meist ausgedehnteren minderperfundierten Gebiet durch mehrere Arbeitsgruppen eingeführt [82, 84, 85]. Der Nachteil der fehlenden Möglichkeit des Ausschlusses intrakranieller Blutungen in der Versorgung akuter Schlaganfälle im Vergleich zur CT konnte durch Fiebach et al. in einer Studie von 2004 widerlegt werden [7]. Des Weiteren konnte das Argument der Verzögerung therapeutischer Maßnahmen aufgrund der längeren Untersuchungsdauer durch die MRT in Studien entkräftet werden [7, 86]. Eine Überlegenheit der DWI gegenüber dem CT in der Akutdiagnostik wurde unter anderem von Mullins et al. 2002 dargestellt [58].

Parsons et al. [87] und Röther et al. [88] zeigten die Möglichkeit, das therapeutische Zeitfenster anhand des Mismatch-Konzeptes im bildgebenden Korrelat bis auf sechs Stunden nach Symptombeginn auszudehnen. In der Folge konnten diese Ergebnisse in der prospektiven randomisierten EPITHET-Studie durch Davis et al. 2008 bestätigt werden [11].

Durch die Nutzung der Erkenntnisse aus MRT-Daten kam es zu einer weiteren Modifikation der Begrenzung der Penumbra. Das diffusionsveränderte Gebiet stellt neben dem Infarktkern ein bioenergetisch reversibel deprimiertes Gewebe dar, während innerhalb des minderperfundierten Areals eine Zone mit benigner Oligämie ohne Gefährdung der Funktionalität lokalisiert ist [65, 89].

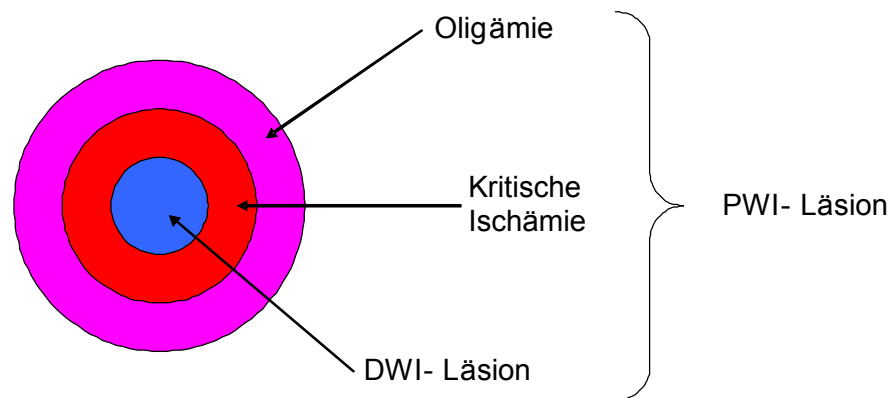


Abbildung 4: Grafik des modifizierten Modells der Penumbra in der MRT

Während die DWI-Daten anhand des quantitativen ADC leicht vergleichbar sind, werden für Perfusionsmessungen sehr unterschiedliche Auswertungsverfahren genutzt.

Takasawa et al. berichteten 2008 über eine gute Übereinstimmung der MTT im Vergleich zum „Goldstandard“ der Positronenemissionstomographie (PET) zur Darstellung der Penumbra bei einem akutem ischämischen Hirninfarkt in fünf ausgewählten Patienten [90].

Neben der Nutzung in der Akutphase zur Diagnostik und Therapieentscheidung können mit der MRT in der Folgezeit der Verlauf der Veränderungen der betroffenen Hirnanteile dargestellt werden [91]. In Abhängigkeit von der spontanen und oder therapeutischen Reperfusionrate oder der persistierenden Hypoperfusion können Größenabnahmen oder –zunahmen des Läsionsvolumens in den DWI- und PI-Aufnahmen beobachtet werden [56, 92, 93]. Zur Bestimmung des finalen Infarktvolumens ist die Darstellung in der T2-gewichteten Aufnahme etabliert [91].

Eine Beobachtung des Wachstumsverlaufes des Infarktvolumens von kleinen subkortikalen Ischämien über eine Woche veröffentlichten Doege et al 2003[12]. In einer kleinen Serie von sechs Patienten kam es zu einer Infarktprogression obwohl in allen Fällen die initiale PI-Läsion kleiner war als die DWI-Läsion. Dieser Befund blieb auch in der Bildgebung am Folgetag erhalten. Die PI-Läsion war kleiner als die T2-Läsion am letzten Untersuchungstag. Im Sinne des Mismatch-Konzeptes, bei welchem zumindest eine 120 % Größe des PI im

Verhältnis zum DWI gefordert wird [94], handelt es sich um eine Situation mit Infarktvolumenzunahme bei „inversen“ Mismatch.

3 Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist, die vorausgegangenen Beobachtungen weitergehend zu untersuchen, und die Infarktprogression bei potentiell inversen Mismatch darzustellen. Die Darstellung des Wachstums kleiner subkortikaler Infarkte über die Zeit ist in dieser Form noch nicht beschrieben worden. Das inverse Mismatch weist höchstwahrscheinlich auf eine im Vergleich zu kortikalen Infarkten andersartige Pathophysiologie der kleinen subkortikalen Infarkte hin. Im Hinblick auf eine unzureichende kausale Akuttherapie erhoffen wir uns Hinweise für die Suche nach einem therapeutischen Ansatz für dieses Patientenkollektiv.

Die Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- Existiert bei kleinen subkortikalen Infarkten in der Akutphase ein Mismatch?
- Ist die Beobachtung eines inversen Mismatches reproduzierbar?
- Wie verhält sich das Mismatch im Verlauf?
- In welchem Verhältnis stehen die initialen Läsionen im Vergleich zur endgültigen Infarktgröße?

4 Patienten, Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer prospektiven Studie zur MRT-Bildgebung bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie wurden an der Charité Berlin im Zeitraum von 1998 bis 2001 Patienten rekrutiert. Patienten mit erstmaligem Auftreten klinischer Symptome eines Hirninfarktes und einer klinischen National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) > 2 wurden in der Notaufnahme der Charité Mitte von einem Neurologen untersucht und erhielten anschließend eine zerebrale CT. Bei fehlenden Zeichen einer intrakraniellen Blutung oder eines ischämischen Hirninfarktes in der CT wurde nach schriftlicher Einwilligung durch den Patienten, eine Untersuchung mit der MRT entsprechend des abteilungsinternen Schlaganfallprotokolls durchgeführt, wenn dies innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn möglich war. Eine Befürwortung dieser Studie durch die Ethikkommission der Charité Berlin lag vor. Klinische Instabilität und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung führten zum Ausschluss der Patienten. Neben den MRT-Untersuchungen in der Akutphase wurden Folgeuntersuchungen am darauffolgenden Tag und im Verlauf geplant. Die medizinische Versorgung wurde entsprechend europäischer Richtlinien auf der Stroke Unit der Charité Campus Mitte durchgeführt.

Innerhalb dieses Kollektivs wurden Patienten mit Symptomen eines kleinen subkortikalen Hirninfarktes identifiziert, welche keine Fibrinolyse- oder eine Therapie im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie erhielten. Die T2-Sequenzen in der Akutphase sollten zur Sicherung einer erstmalig klinisch relevanten Hirnischämie läsionsfrei sein. Eine positive Anamnese für eine vorangegangene zerebrale Ischämie und/oder vorbestehende nicht ischämische neurologische Defizite, wie Demenz oder extrapyramidale Erkrankungen, waren weitere Ausschlusskriterien.

In der DWI und PI in der Akutphase sichtbare Läsionen und qualitativ diagnostisch hinreichende MRT-Aufnahmen an allen drei Untersuchungszeitpunkten führten zum Einschluss der Patienten in das Studienkollektiv.

In die Auswertung der Daten der zerebralen Bildgebung wurden in Sinne der Fragestellung 19 Patienten im Alter zwischen 42 bis 78 Jahren (Mittelwert 65 Jahre) einbezogen, die an keiner weiteren randomisierten klinischen Studie teilnahmen.

Die MRT-Aufnahmen des Patientenkollektivs wurden in der Akutphase, nach 24 Stunden und am sechsten oder siebten Tag nach Symptombeginn angefertigt.

4.2 MRT- Schlaganfallprotokoll

Die MRT- Untersuchungen wurden an der Charité Berlin, Campus Mitte, mit dem Forschungsmagnetresonanztomographen Magnetom Vision® (Siemens Medical Systems, Erlangen) bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete konventionelle T1- und T2-gewichtete Aufnahmen an allen Untersuchungszeitpunkten sowie diffusions- und perfusionsgewichtete Aufnahmen an den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten. Alle Sequenzen wurden in identischer Orientierung entlang der anterior-posterioren Kommissur aufgenommen. Um Fehler bezüglich der Schichtlage und des Schichtwinkels zu verringern, wurde die Kopfposition standardisiert und jeweils vor Aufnahmebeginn kontrolliert. Die gesamte Untersuchungsdauer für alle Sequenzen betrug circa 20 Minuten. Die Sequenzeinstellungen waren:

- T1-gewichtete Aufnahmen :
vor und nach der Applikation des Kontrastmittels als Spin-Echo-Sequenz
(TR / TE = 600 / 14 ms ; Bildmatrix 256 x 256; 20 Schichten; field of view (FOV) 240 mm; Schichtdicke 6 mm; Schichtabstand 0,6 mm; interleaved)
- T2-gewichtete Aufnahmen : Multi- Echo- Turbo- Spin- Echo- Sequenz
(TR / TE = 2900 / (15,75,135) ms; Bildmatrix 256 x 256; 20 Schichten;
FOV 240 mm; Schichtdicke 6 mm; Schichtabstand 0,6 mm)
- DWI: Spin-Echo diffusionsgewichtete Echo- Planar- Sequenz
(TR / TE = 4657 / 118 ms; Bildmatrix 128 x 128; 20 Schichten; FOV 240 mm;
Schichtdicke 6 mm; Schichtabstand 0,6 mm; Diffusionsgradienten in drei
orthogonalen Richtungen) mit zwei verschiedenen b-Werten (0 s/mm² und 1000
s/mm²)

- PI : T2*-gewichtete Echo-Planar-Sequenzen
(TR / TE = 1000 / 54 ms; Bildmatrix 128 x 128; 6 Schichten; FOV 240 mm; Schichtdicke 6 mm; Schichtabstand 0,6 mm). Die Ausrichtung der sechs transversalen Aufnahmeebenen wurde entsprechend den DWI-Ebenen positioniert und erfasste das Infarktgebiet. Über einen antekubitalen, intravenösen Zugang wurde mit einem Hochleistungsinjektor (Spectris®; MEDRAD; Warrendale; P. A.; U.S.A.) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 ml/s ein Kontrastmittelbolus Magnevist® (Gadopentetat-Dimeglumin; Schering; Berlin) in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht gefolgt von 20 ml NaCl 0,9 % appliziert. Die Sequenzaufnahme wurde mit Beginn der Kontrastmittelinjektion gestartet und mit einer zeitlichen Auflösung von 1 batch/s für 60 Sekunden durchgeführt.

4.3 Bildverarbeitung

Ein wesentlicher Anteil dieser Studie lag in der Nachverarbeitung („Postprocessing“) der Bilddaten, um eine objektive Beurteilung der kleinen Läsionsvolumina zu ermöglichen.

Zur Quantifizierung der Aufnahmen für die DWI und PI wurden die Daten der Aufnahmesequenzen weiterverarbeitet. Die Berechnung der Daten erfolgt voxelweise. Ein Voxel ist in den bildgebenden Verfahren der Medizin ein diskreter Wert an einer XYZ-Koordinate eines Datensatzes und das dreidimensionale Äquivalent eines Bildpunktes.

Zur Berechnung des Diffusionswertes (apparent diffusion coefficient = ADC) wurden DWI-Aufnahmen mit den b-Werten = 0 und 1000 genutzt.

Die Formel lautet:

$$ADC = 1/b \cdot \ln(S(b=1000)/S(b=0))$$

S(b=0) und S(b=1000) stehen für die Intensität der Diffusionsgewichtung der Diffusionsgradienten bei einer Diffusionssequenz mit b = 0 s/mm² und b = 1000 s/mm².

Die zur Befundung verwendeten Aufnahmen bei einem b-Wert von b= 1000 s/mm² wurden als Mittelwert der Diffusionskonstanten der drei orthogonalen Richtungen berechnet.

Die PI-Daten wurden mit dem Algorithmus nach Ostergaard et al. [66, 67] nach Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF) mit der Software Operfsoft® mit dem normalisierten ersten Moment des logarithmischen Signalintensitätszeitverlaufs als mean transit time (MTT) berechnet.

Serienaufnahme über die Zeit der KM-Passage

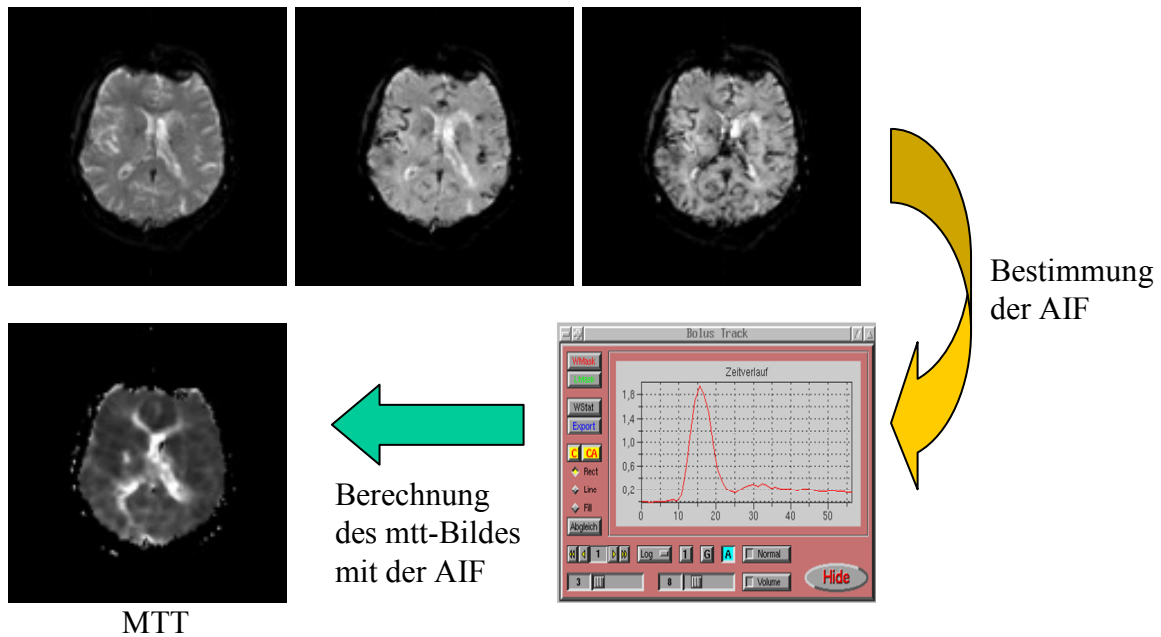


Abbildung 5: Berechnung der MTT- Karten aus den perfusionsgewichteten Aufnahmen nach der Bestimmung der AIF.

Zur Vergleichbarkeit von Läsionen verschiedener MRT-Aufnahmen eines Patienten an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ist die Deckungsgleichheit der Aufnahmen essentiell. Minimale unwillkürliche Kopfbewegungen kommen während jeder Aufnahme vor. Trotz der standardisierten Ausrichtung der Sequenzen anhand anatomischer Landmarke sind kleine Abweichungen innerhalb eines Messzeitpunktes und zu den Folgeuntersuchungen dadurch unvermeidbar.

Das räumliche Abgleichen der Bilddaten wurde automatisiert mit abteilungsintern entwickelten Algorithmen basierend auf der Computersprache MATLAB® (The MathWorks, Inc.; Natick; MA; U.S.A.) und der Software SPM2 (Wellcome Trust Center of Neuroimaging; University College London; U.K.) durchgeführt. MATLAB ist eine hochwertige technische Computersprache und interaktive Umgebung zur Algorithmenentwicklung, Datenvisualisierung, Datenanalyse und numerischen Berechnung. SPM2 ist ein Programm zur Analyse von Bildsequenzen des Gehirns. Es ermöglicht die Analyse von Aufnahmeserien verschiedener Kohorten und von Verlaufsuntersuchungen einer Person. Etabliert ist dieses Programm vor allem auf dem Gebiet der kognitiven Neurowissenschaften in der Forschung mit der funktionellen MRT. Zum Zeitpunkt dieser Studie war SPM2 die aktuellste Version dieses Programms.

Die T1-gewichteten Aufnahmen des ersten Untersuchungszeitpunktes wurden als Referenz für alle Aufnahmen definiert. Zur symmetrischen Grundausrichtung des Referenzbildes wurde der Interhemisphärenspalt genutzt. Der Computeralgorithmus vergleicht das Originalbild mit dem Spiegelbild des Originalbildes und verschiebt es bis zur Reduktion der Differenz auf ein Minimum. Auftretende Intensitätsunterschiede innerhalb des Referenzbildes durch die „interleaved“-Aufnahme der T1-Sequenzen im Schlaganfallprotokoll wurden automatisch durch den Vergleich des Histogrammes der zwei Aufnahmen ausgeglichen. In weiteren Arbeitsschritten wurden basierend auf der „realignment“-Routine von SPM2 die unterschiedlichen Sequenzen der drei Untersuchungszeitpunkte bewegungskorrigiert und an die Position des nachbearbeiteten Referenzbildes angepasst. Auf diese Weise konnte eine exakte Überlagerung der individuellen MRT-Sequenzen an den drei Untersuchungszeitpunkten erreicht werden.

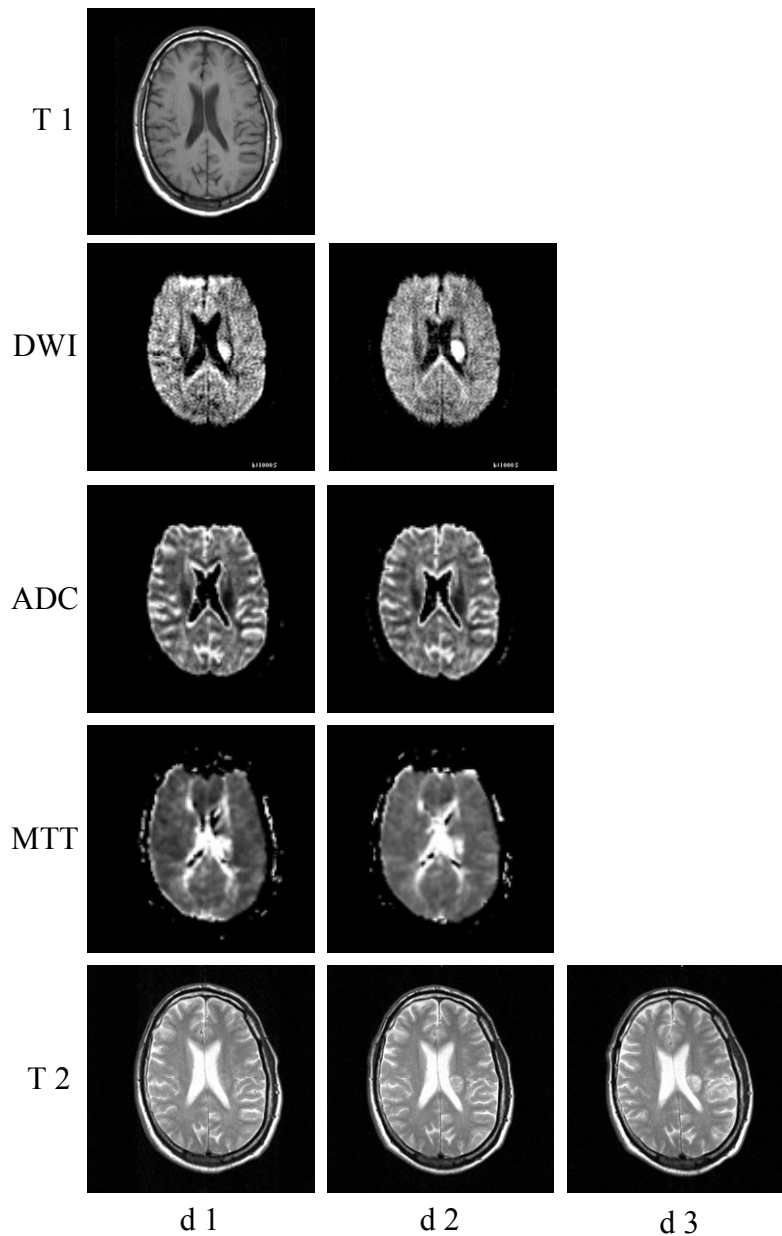


Abbildung 6: Läsionsentwicklung über die Zeit der drei Untersuchungszeitpunkte (d1-d3) in der T1, DWI,ADC, MTT und T2.

4.4 Läsionsmarkierung

In Unkenntnis des klinischen Krankheitsbildes des jeweiligen Patienten wurden die Aufnahmen von einem erfahrenen Facharzt für Neuroradiologie (PD Dr. med. Jochen Fiebach) untersucht.

Zur Markierung der Läsionen wurde das Programm ANALYZE® 5.0 (Biomedical Imaging Research Laboratory; Mayo Clinic; Rochester; MN; U.S.A.) eingesetzt.

In halbautomatisierter Weise markierte der Untersucher das Zentrum der Läsion und wählte qualitativ den Signalintensitätswert des Bildpunktes, welcher als Grenze zwischen Infarkt und unverändertem Gewebe angesehen wurde. Das Untersuchungsareal („region of interest“, ROI) wurde mit der Äquivalenzlinie dieser Signalintensität ausgewählt. Sollte diese Linie Areale einschließen, welche nach Urteil des Untersuchers nicht zum Infarkt gehörten, konnte er diese Anteile an der ROI entfernen. Die isotropen diffusionsgewichteten und die T2-gewichteten Bilder der drei Untersuchungszeitpunkte sowie die MTT-Karten der ersten zwei Untersuchungszeitpunkte wurden für jeden Patienten untersucht.

4.5 Auswertung

Die Volumina der markierten pathologischen Areale in den verschiedenen Aufnahmen wurden mit ANALYZE® 5.0 erfasst und ausgelesen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS® für Windows Version 11.5.1 (SPSS Inc., IBM; Chicago; IL; U.S.A.).

Zur Analyse der Unterschiede zwischen den verschiedenen Läsionsvolumina wurde als nichtparametrischer statistischer Test zur Untersuchung der Signifikanz der Wilcoxon-Test genutzt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) < 0,05 galt als Indikator für statistische Signifikanz. Dabei beachteten wir die üblichen Signifikanzschwellen:

$p > 0,05$ als nicht signifikant

$p < 0,05$ als leicht signifikant

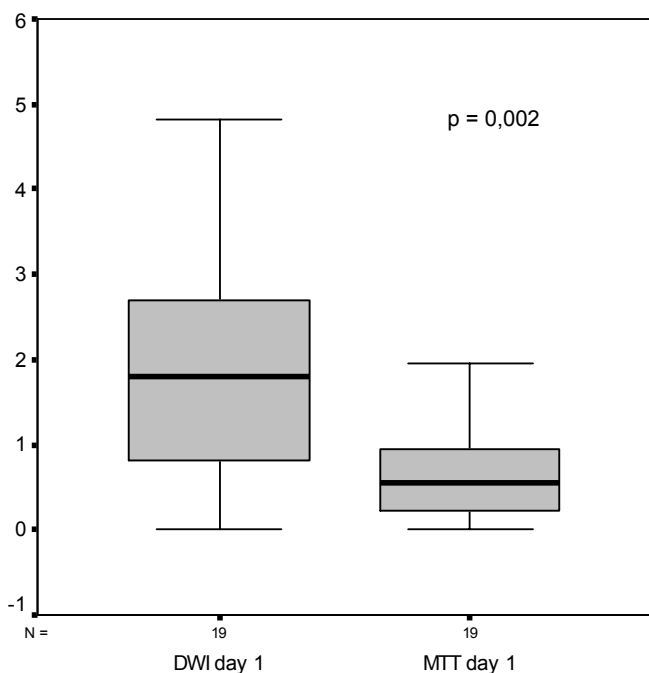
$p < 0,01$ als signifikant

$p < 0,001$ als hoch signifikant.

5 Ergebnisse

5.1 Läsionsveränderungen im zeitlichen Verlauf

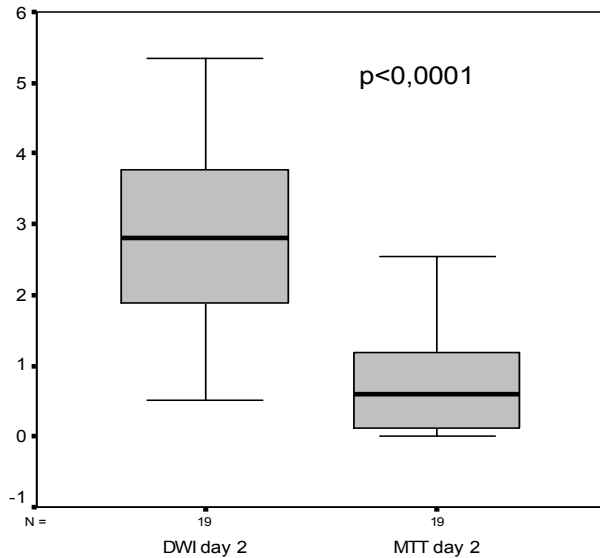
Die initiale Läsion auf den diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI-Läsion) hatte im Median ein Volumen von 1,79 ml und im Mittelwert von 1,82 ml (Standardabweichung (SD) von 1,2ml). Für das Perfusionsdefizit in den MTT-Karten (MTT-Läsion) betrug das Volumen im Median 0,56 ml und im Mittelwert 0,72 ml (SD 0,69 ml). Die Differenz zwischen der initialen DWI- und der MTT-Läsion war signifikant ($p=0,002$) und hinweisend auf ein „inverses“ Mismatch eines kleinen, hypoperfundierten im Verhältnis zu einem ausgedehnteren, sich zu einem Infarkt entwickelnden Gebiet.



	DWI day 1	MTT day 1
N	19	19
Median	1,7900	,5600
Mittelwert	1,8232	,7184
Standardabweichung	1,25549	,68865

Abbildung 7: Boxplot der Läsionsvolumina in der DWI und MTT am ersten Untersuchungszeitpunkt

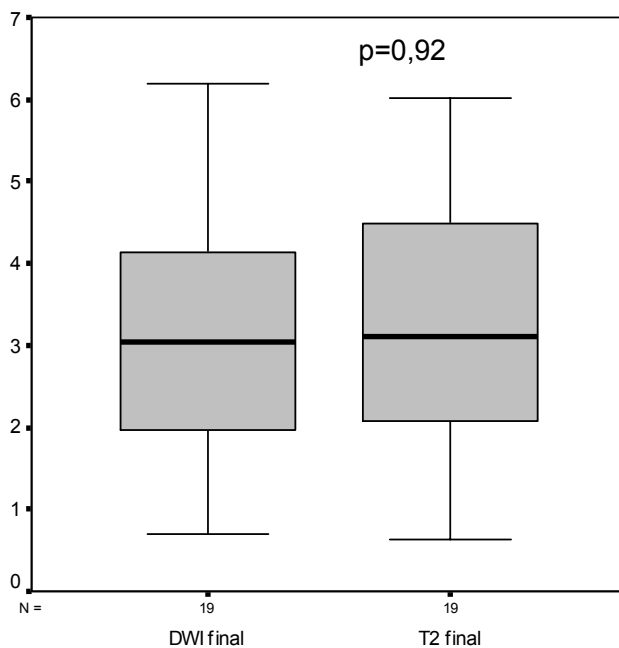
Am zweiten Untersuchungszeitpunkt vergrößerte sich das Volumen der DWI-Läsion im Median auf 2,81 ml, im Mittel auf 2,78 ml (SD 1,39 ml), während das Volumen der MTT-Läsion mit 0,6 ml im Median und 0,75ml (SD 0,7ml) im Mittel nahezu unverändert blieb. Dies führte mit hoher Signifikanz bei allen neunzehn untersuchten Patienten 24 Stunden nach der Erstuntersuchung zum Vorliegen eines „inversen“ Mismatches ($p<0,0001$).



	DWI day 2	MTT day 2
N	19	19
Median	2,8100	,6000
Mittelwert	2,7795	,7500
Standardabweichung	1,39076	,70291

Abbildung 8: Boxplot der Läsionsvolumina der DWI und MTT am zweiten Untersuchungszeitpunkt

Das finale Läsionsvolumen (FLV) in der T2-gewichteten Darstellung am dritten Untersuchungszeitpunkt, am sechsten bis siebten Tag, lag im Median bei 3,1 ml. Der Mittelwert betrug 3,2 ml (SD 1,6 ml). Die DWI-Läsion am dritten Untersuchungszeitpunkt maß im Median 3,05ml und 3,2 ml im Mittelwert (SD 1,5 ml) ohne einen signifikanten Unterschied zum FLV ($p=0.92$).



	DWI final	T2 final
N	19	19
Median	3,0500	3,1000
Mittelwert	3,2005	3,2158
Standardabweichung	1,55689	1,59112

Abbildung 9: Boxplot der Läsionsvolumina in der DWI und T2 am dritten Untersuchungszeitpunkt

Die individuellen Verläufe der Entwicklung des Läsionsvolumens sind in der folgenden Gesamttabelle zusammengefasst.

Tabelle 1 : Individuelle Läsionsvolumina [ml] und Mittelwerte mit Standardabweichungen in der DWI an den drei Untersuchungszeitpunkten, der PI (MTT) am ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt und der T2 am abschließenden dritten Untersuchungszeitpunkt

	DWI day 1	DWI day 2	DWI final	MTT day 1	MTT day 2	T2 final
1	0,50	1,90	1,96	0,59	0,00	1,55
2	0,40	1,72	1,69	0,32	0,12	1,53
3	0,44	1,00	1,98	0,48	0,55	2,63
4	1,03	1,98	1,87	0,34	0,87	1,26
5	3,06	3,43	3,05	0,85	0,60	3,10
6	3,06	2,42	3,69	0,00	0,00	4,80
7	2,13	4,09	5,54	1,06	1,50	6,00
8	2,62	3,28	5,84	1,42	2,55	4,16
9	1,79	2,82	2,46	0,59	1,19	3,20
10	0,96	0,51	2,02	0,00	0,12	1,35
11	4,82	5,34	4,18	1,95	1,66	3,52
12	2,13	2,00	3,27	0,84	0,73	2,88
13	1,12	2,81	2,45	0,13	0,37	3,47
14	2,77	4,16	1,57	0,00	1,35	2,62
15	3,19	3,17	4,32	0,00	0,00	4,98
16	2,45	4,21	6,19	1,79	1,17	4,80
17	0,65	1,89	3,92	0,48	0,25	2,59
18	0,00	0,89	0,71	0,56	0,09	,64
19	1,52	5,19	4,10	2,25	1,13	6,02
Insgesamt	19	19	19	19	19	19
N						
Mittelwert	1,8232	2,7795	3,2005	,7184	,7500	3,2158
Standard-abweichung	1,25549	1,39076	1,55689	,68865	,70291	1,59112

In der graphischen Zusammenfassung der Veränderung der Mittelwerte der Volumina wird der Verlauf der Entwicklung deutlich. Die Differenz der Läsionsvolumina in der DWI- und

MTT-Darstellung am ersten Untersuchungszeitpunkt vergrößerte sich durch die Präsenz des inversen Mismatch bei allen neunzehn Einzelfällen am zweiten Untersuchungszeitpunkt. Im weiteren Verlauf bis zum dritten Untersuchungszeitpunkt erfuhr das betroffene Gebiet in der DWI einen weiteren Größenzuwachs, welcher mit der Erfassung in der T2 als Infarktmarker nahezu identisch ist.

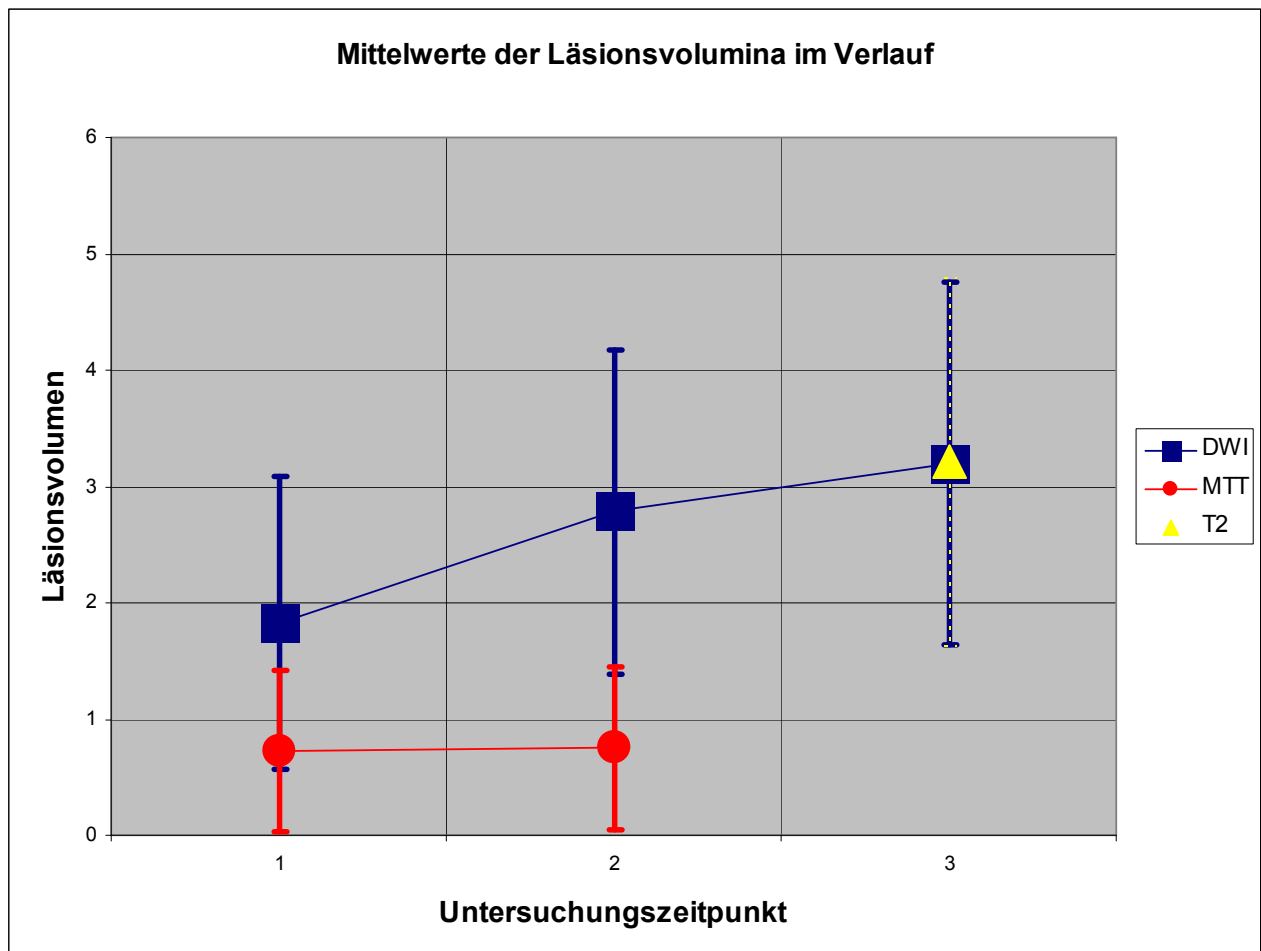


Abbildung 10: Veränderung der Mittelwerte der Läsionsvolumina in der DWI und MTT über die drei Untersuchungszeitpunkte (1 = initial / 2 = am Folgetag / 3 = am 6.-7. Tag). Läsionsvolumen der T2-Sequenzen am dritten Untersuchungszeitpunkt als finales Läsionsvolumen (FLV)

5.2 Läsionsvolumina im Verhältnis zum finalen Läsionsvolumen

Um die Beziehungen der Volumenveränderungen zueinander deutlicher auszudrücken, wurden die Volumina ins Verhältnis zur endgültigen Läsionsausdehnung in der T2-Sequenz am dritten Untersuchungszeitpunkt gesetzt und als prozentualer Anteil des finalen Läsionsvolumens untersucht.

Im Median war das FLV 1,69-fach größer als die initiale DWI-Läsion und 3,63-fach größer als das initiale Perfusionsdefizit (Mittelwerte 2,33-fach / 5,23-fach). Im prozentualen Vergleich hatte die initiale DWI-Läsion 55,7% des FLV (SD 34,3%) und die MTT-Läsion 24,7 % des FLV (SD 21,6%). Im Gegensatz zur Volumenvergrößerung der DWI-Läsion zeigten die MTT-Läsionen keine Volumenveränderung (p=0,98) vom ersten (24,7% des FLV) zum zweiten (23,6 % des FLV) Untersuchungszeitpunkt.

Durch die graphische Darstellung können die Veränderungen dieser Verhältnisse zueinander an der identischen Lokalisation hervorgehoben werden.

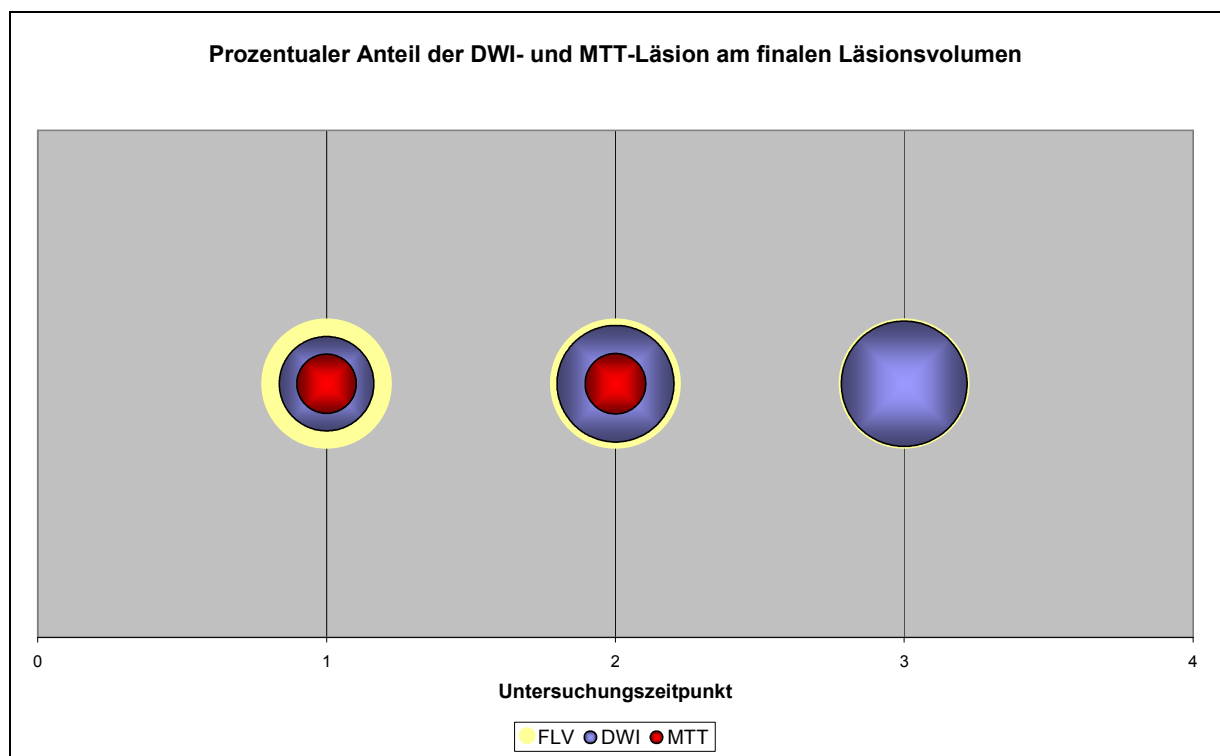


Abbildung 11: Infarktprogression im Verlauf der Untersuchungszeitpunkte. Volumina als prozentualer Anteil des finalen Läsionsvolumens entsprechend der T2 des dritten Untersuchungszeitpunktes

5.3 Untergruppen der Patienten unterteilt nach der Mismatchkonstellation

Die Patienten wurden anhand der Bildbefunde der initialen Untersuchung in drei Gruppen unterteilt. Das Verhältnis von DWI- und MTT-Läsion führte zur Kategorisierung:

- Match (0M)
- klassisches Mismatch (MM)
- „inverses“ Mismatch (IM).

Ein Match (0M) oder auch Größengleichheit bestand, wenn sich die initiale DWI-Läsion und die MTT-Läsion um weniger als 20% unterschieden.

Für das klassische Mismatch (MM) wurde eine um 20 % größere initiale MTT-Läsion im Verhältnis zur DWI-Läsion definiert.

Das „inverse“ Mismatch (IM) wurde als um 20 % größere initiale DWI-Läsion im Vergleich zur MTT-Läsion festgelegt.

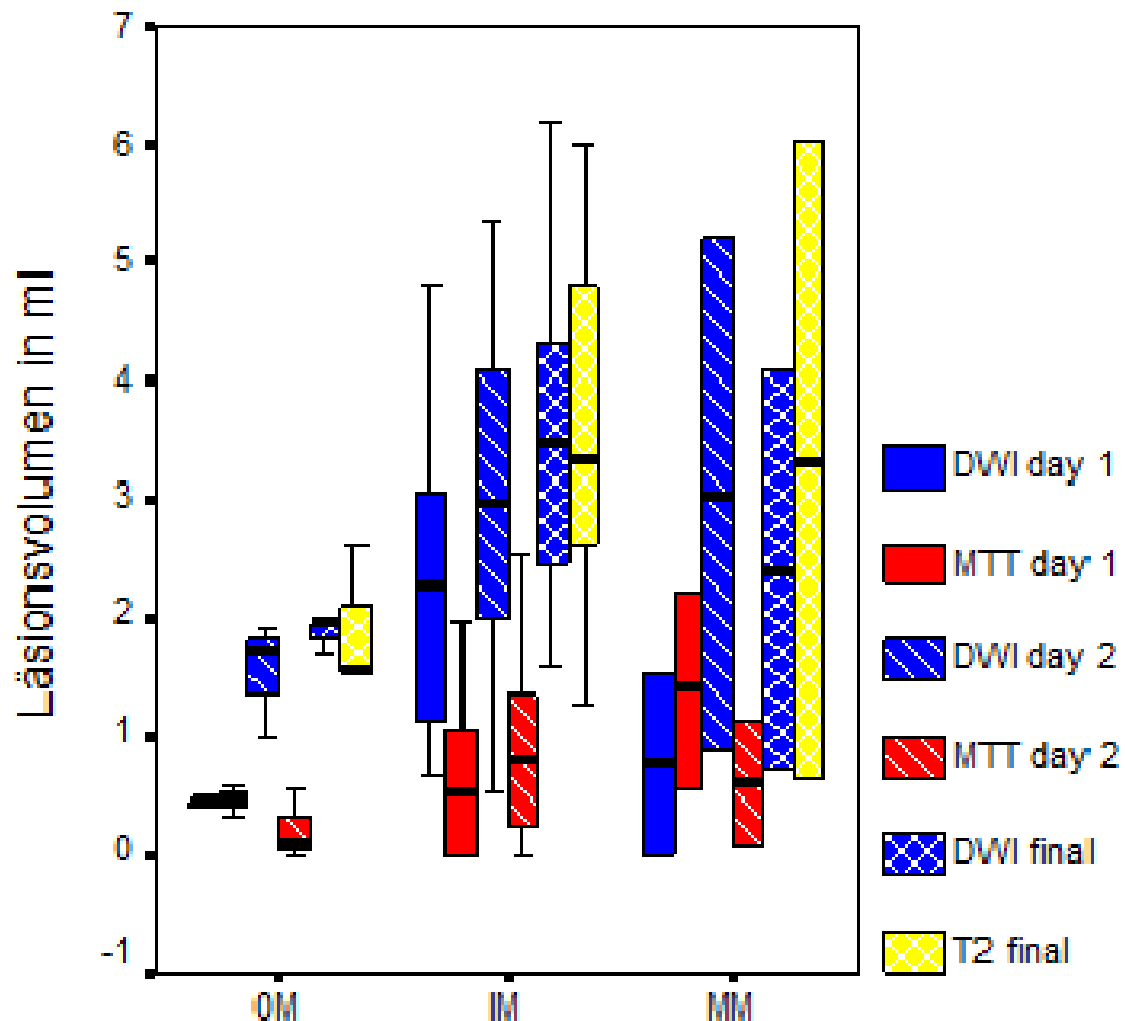
Bei drei Patienten wurde eine Größengleichheit beziehungsweise Match (0M) gesehen. Das klassische Mismatch (MM) wurde bei zwei Patienten beobachtet, während sich bei vierzehn Patienten ein „inverses“ Mismatch (IM) darstellte.

Bezüglich des NIHSS zeigte sich für die Patienten der 0M-Gruppe ein medianer NIHSS von drei bei einem Wertebereich von drei bis sechs, für die MM-Gruppe ein medianer NIHSS von 6,5 bei den Werten von zwei und elf. Die IM-Gruppe präsentierte sich bei der initialen neurologischen Untersuchung in der Aufnahme mit einem medianen NIHSS von 4,5 bei einem Wertebereich von zwei bis elf.

	N	NIHSS
0M	3	3 (3- 6)
MM	2	6,5 (2, 11)
IM	14	4,5 (2-11)

Tabelle 2: Patientenuntergruppen nach Mismatch- Konstellation mit NIHSS. N= Anzahl der Patienten

Entsprechend der Gruppeneinteilung zeigten sich folgende Unterschiede in der Volumenausdehnung der Läsionen über die Zeit.



Patientenuntergruppen nach Mismatchkonfiguration

Abbildung 12: Läsionsvolumina der DWI und PI im Verlauf unterteilt nach Patientenuntergruppen

Die Abbildung hebt die Präsenz eines inversen Mismatch für alle Patienten am zweiten Untersuchungstag hervor. Diese war in der vorliegenden Studie unabhängig von der Konstellation der Erstuntersuchung. Die weitere Progression im Wachstum der Läsion im Bezug zum Läsionsvolumen der T-2 am dritten Untersuchungszeitpunkt trat ebenfalls unabhängig vom initialen Verhältnis der Perfusionsminderung zur Diffusionsstörung in Erscheinung.

5.3.1 Initial kein Mismatch (0M) und klassisches Mismatch (MM)

Bei allen 0M- und MM-Konstellationen kam es zu einer ausgeprägten Volumenzunahme der DWI-Läsion bei gleichzeitiger Volumenabnahme der MTT-Läsion im Verlauf.

Die DWI-Läsion zeigte sich am ersten Untersuchungszeitpunkt mit einem Mittelwert von 20,1% des FLV und dehnte sich am zweiten Untersuchungszeitpunkt im Mittelwert auf 99,4% des FLV aus. Die Läsionen unterschieden sich leicht signifikant ($p=0,043$).

Die MTT-Läsion verkleinerte sich im Mittelwert vom 40,2% des FLV am ersten Untersuchungszeitpunkt auf 12,2% des FLV am zweiten Untersuchungszeitpunkt ($p=0,08$).

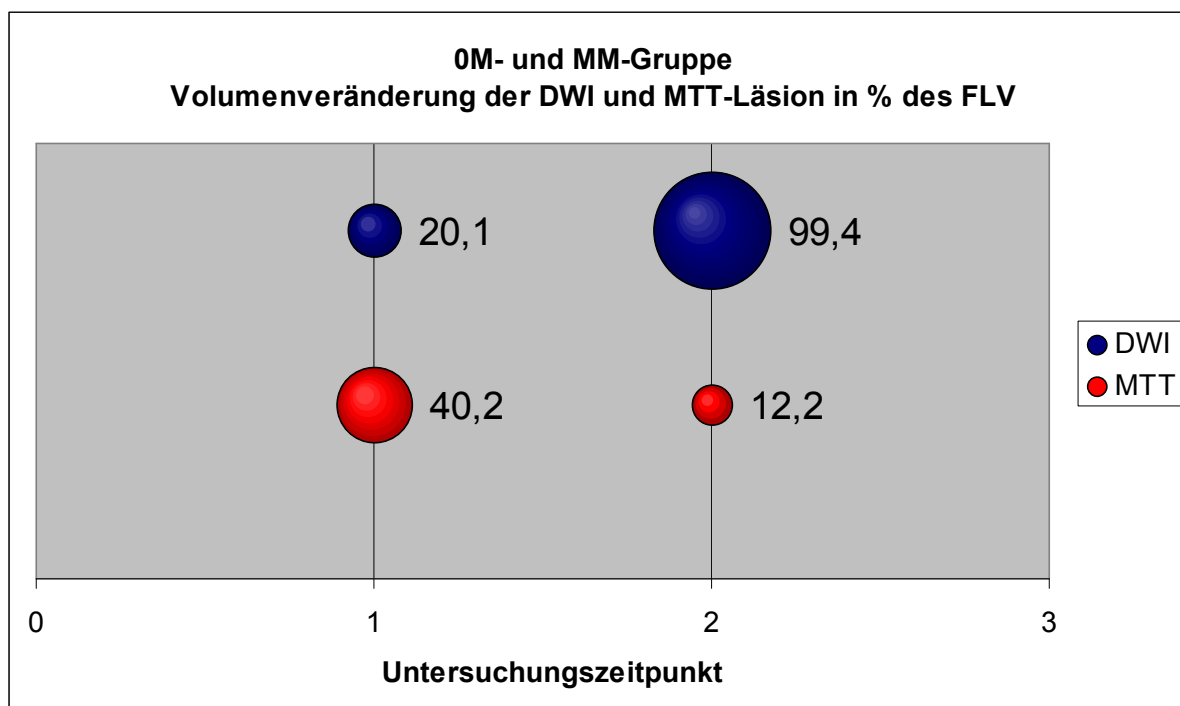


Abbildung 13: Verlauf der Läsionsvolumina der 0M- und MM- Gruppe in der DWI und MTT in Prozent des finalen Läsionsvolumens

In der 0M-Gruppe waren die DWI- und MTT-Läsion initial jeweils 25% des FLV. Für die MM-Gruppe betragen die DWI-Läsion initial 12,6% des FLV und die MTT-Läsion 61,94% des FLV.

5.3.2 Initial inverses Mismatch (IM)

Im Krankheitsverlauf der Patienten mit initial inversem Mismatch kam es zu einer deutlichen Vergrößerung der DWI-Läsion und einem mäßigen Wachstum der MTT-Läsion.

Das Volumen der DWI-Läsion in der IM-Gruppe betrug am ersten Untersuchungszeitpunkt im Mittelwert 68,4% des FLV. Es nahm auf 91,2 % des FLV am zweiten Untersuchungszeitpunkt zu und zeigte damit einen leicht signifikanten Unterschied ($p=0,02$).

Die MTT-Läsion wuchs im Mittelwert geringgradig von 19,2% des FLV am ersten Untersuchungszeitpunkt auf 27,8 % des FLV am zweiten Untersuchungszeitpunkt und blieb damit nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,23$).

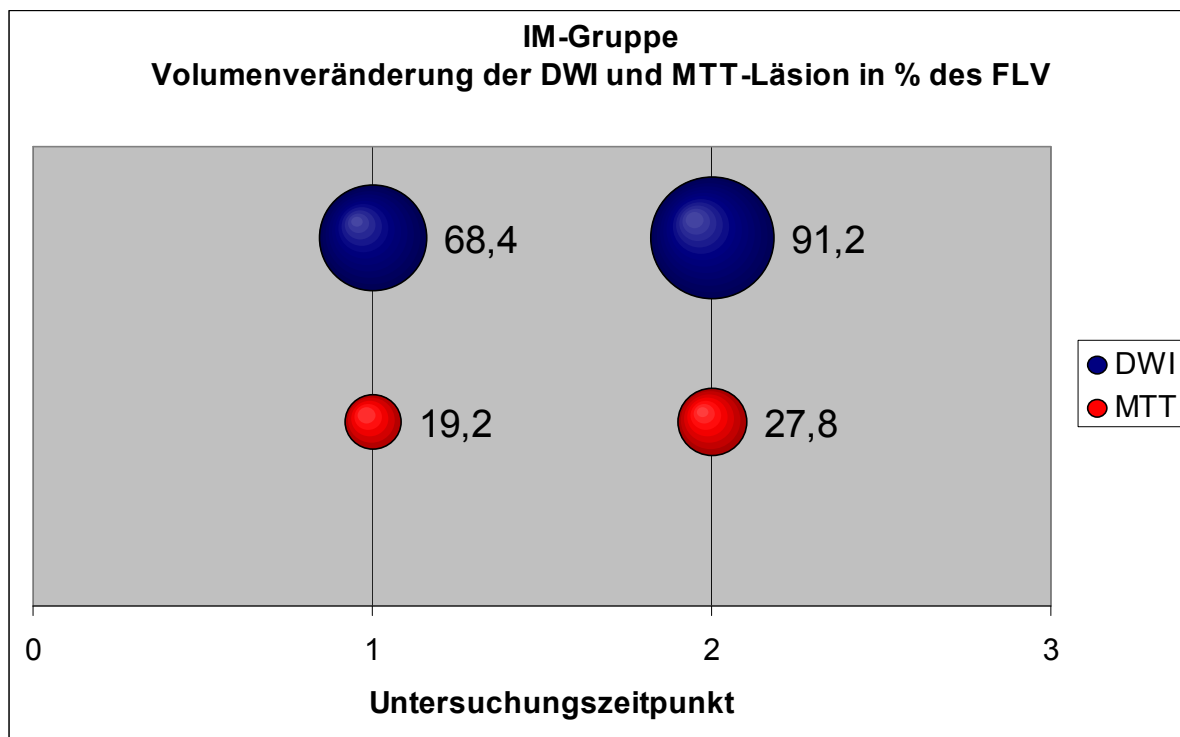


Abbildung 14: Verlauf der Läsionsvolumina der IM- Gruppe in der DWI und MTT in Prozent des finalen Läsionsvolumens

5.4 Ergebnisse im Verhältnis zu den Fragestellungen

Bezugnehmend auf unsere Fragestellungen kommen wir für unserer Studiengruppe zu den Ergebnissen, dass

- bei den vorliegenden kleinen subkortikalen Infarkten in der Akutphase mehrheitlich ein inverses Mismatch bestand.
- ein inverses Mismatch im Verlauf von 24 Stunden bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten nachvollziehbar war.
- die DWI-Läsion sich im Verlauf vergrößerte, während die MTT-Läsion keine relevante Größenzunahme erfuhr.
- die initialen Läsionen im Vergleich zur endgültigen Infarktgröße kleiner und Bestandteil des finalen Infarktvolumens waren.

6 Diskussion

Mit dem Beginn einer zerebralen Ischämie ist das Ausmaß der Minderperfusion innerhalb des betroffenen Areals sehr unterschiedlich ausgeprägt. Im Bereich einer kritischen Minderdurchblutung entwickelt sich nach wenigen Minuten funktionsgestörtes Gewebe, welches bei anhaltender Hypoperfusion in einen irreversiblen Zelluntergang mit Infarzierung übergeht und somit unwiderruflich zerstört ist. Daran angrenzend befindet sich eine Zone einer zeitlich begrenzten, tolerablen Minderperfusion mit funktionsbeeinträchtigtem Gewebe, dessen Übergang zum Zelluntergang aufhaltbar ist. Als Arbeitsbegriff in der Erforschung und Therapie des ischämischen Territorialinfarktes hat sich für dieses gefährdete Gewebe („tissue at risk“) der Ausdruck Penumbra etabliert. Die Erhaltung der Vitalität und Funktionalität der Penumbra ist für den Großteil der Patienten das therapeutische Ziel in der Akutversorgung. Zur Auswahl der therapiegeeigneten Patienten ermöglicht die Bildgebung mit der MRT in der Akutphase neben dem Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls die Visualisierung der Penumbra bei zerebraler Ischämie. Zur Beschreibung der Penumbra wird im klinischen Alltag als Modell die Differenz („mismatch“) der Fläche der Läsionen in der DWI und der PI genutzt, welche annähernd den Infarktkern und das durch Hypoperfusion gefährdete Gewebe („tissue at risk“) darstellen. Das Ergebnis der weiteren Entwicklung kann annähernd in der finalen Ausdehnung der Ischämie in der T2-gewichteten Sequenz visualisiert werden. Eine anhaltende Hypoperfusion zeigt sich in einer wachsenden Läsion, welche sich über das initial diffusionsveränderte Gebiet ausdehnt. Eine wiederhergestellte ausreichende Durchblutung hingegen kann zu einer Begrenzung des Schadens auf den Infarktkern führen, im Idealfall kann sich innerhalb der ersten drei Stunden eine DWI-Läsion vollkommen zurückbilden und einen vollständigen Erhalt des Gewebes bedeuten.

Der Nutzen dieses Modells der Penumbradarstellung in der Therapieentscheidung konnte für kortikale Infarkte ausgehend von großen Hirngefäßen 2006 in der DEFUSE- [95] und 2008 in der EPITHET- Studie [96] nachgewiesen werden.

Eine deutliche Abweichung von diesem Modell stellt die Beobachtung der Entwicklung kleiner subkortikaler Hirninfarkte im Verlauf in der vorliegenden Arbeit dar. Wir berichten über Patienten mit kleinen subkortikalen Hirninfarkten, deren Infarktkerne in der Akutphase bereits ausgedehnter sind als das minderperfundierte Gebiet. Im Verlauf nehmen sie darüber hinaus noch weiter an Größe zu.

6.1 Limitierungen

Die Frage, ob unsere Beobachtungen durch methodologische Faktoren verursacht sind, soll zuerst angesprochen werden.

Mögliche Fallstricke könnten unter anderen eine Unterschätzung der tatsächlichen Ischämie durch die MTT („mean transit time“) -Berechnung der Perfusionssequenzen, die manuelle Begrenzung der Läsionen durch einen Beobachter und oder die Schichtdicke der Sequenzen sein.

Die Darstellung des finalen Läsionsvolumens mit der T2 am sechsten bis siebten Tag, die Zeitverzögerung der Aufnahme in der Akutphase und die Größe des Patientenkollektivs sind weitere Aspekte.

Die Weiterverarbeitung und Berechnung der Perfusionsbilder erfolgte nach dem etablierten Algorithmus nach Ostergaard [66, 67] ohne ein „block circulant correction“ zu benutzen [97]. Die Anwendung einer solchen Korrektur hätte in einer Verkleinerung des angezeigten Areals des Perfusionsdefizits resultiert. Zur Berechnung der Gewebepfusion werden eine Vielzahl von Methoden der Postprozessierungsalgorithmen von PI-Sequenzen in der Arbeit mit der MRT genutzt. Neben der in dieser Studie angewandten MTT besteht unter anderem die Möglichkeit der Berechnung der „time to peak“ (TTP), „first moment“, „arrival time“ und weiterer. In einem ausführlichen Vergleich der Methoden bei Patienten mit kortikaler Ischämie berichteten Yamada et al. 2002 für die MTT über eine Sensitivität von 94 % und einen negativen Vorhersagewert von 97% für eine weitere Infarzierung [98]. Hinzukommend führen die qualitativen MTT-Karten unserer Studie tendenziell eher zu einer Überschätzung des hypoperfundierte Gebiets, da die arterielle Inputfunktion der kontralateralen Arteria cerebri media ohne Verzögerungskorrektur verwendet wurde. In der Studie von Doege et al. [12] wurde das inverse mismatch hinsichtlich unterschiedlich strenger Grenzwerte für die Perfusion untersucht. Selbst bei einer leichten Hypoperfusion, definiert als 25-prozentige Reduktion im Vergleich zur Perfusion der kontralateralen Hemisphäre blieb die inverse Konstellation erhalten. Die Unterschätzung des hypoperfundierte Gebiets als Erklärung für die Beobachtung des „inversen mismatches“ in unserer Untersuchung scheidet als Ursache höchstwahrscheinlich aus.

Als weitere Fehlerquelle kann die manuelle Markierung der DWI-Läsionen und Perfusionsdefizite betrachtet werden. In unserem Auswertungsverfahren wurden die Läsionen

durch einen auf diesem Gebiet sehr erfahrenen Neuroradiologen (PD Dr. J. Fiebach) manuell markiert. Unter standardisierten Kriterien hinsichtlich der Hardware, der Software und der Einstellungen des Betrachtungsfensters erfolgte die Markierung unter Verblindung für klinische Informationen der Patienten. Unter solchen Bedingungen berichteten Luby et al. [99] über eine ausgezeichnete Genauigkeit der Befundung durch erfahrene Untersucher. Eine komplett automatisierte Auswertungssoftware in ausreichender Qualität als objektiveres Verfahren ist bislang nicht verfügbar.

Angesichts der kleinen Läsionsvolumina ist die Schichtdicke unserer MRT-Sequenzen mit 6 mm kritisch zu betrachten. Eine dünnere Schichtdicke und eine stärkere Auflösung der Bilder würde unbestritten dieses Problem lösen. Unsere Daten wurden jedoch innerhalb eines festgelegten Studienprotokolls erhoben, welches primär auf die Untersuchungen von kortikalen Ischämien ausgerichtet war. Die akquirierten Rohdaten ließen diesbezüglich keine Modifikation zu. Kleine subkortikale Infarkte zeigen sich in ihrer charakteristischen Form und Ausdehnung typischerweise senkrecht zur Schnittebene, wodurch der Einfluss der Bildauflösung in der Ebene auf das Infarktvolume höher ist als die Schichtdicke. Kritisch bleibt dieser Punkt in der Betrachtung der Ergebnisse weiterhin.

Zur Bestimmung der Endgröße der Infarkt volumina wurde die T2-Darstellung am sechsten bis siebten Tag nach Ereignis genutzt. Die Darstellung des finalen Läsionsvolumens mit der T2 unterliegt im Verlauf dem Einfluss von Gewebeödemen [100], welche zu einer Überschätzung und Unschärfe der Läsionsgrenzen führen können. Mit der Darstellung einen Monat nach dem Erstereignis wird diese Fehlerquelle vermieden, andererseits kommen bei späteren Untersuchungen narbige Verziehungen und die Folgen späterer Einblutungen als Störgröße in Betracht. In der vorliegenden Studie war der Untersuchungszeitpunkt zur Darstellung des finalen Läsionsvolumens deutlich früher, da die Untersuchungen während des Krankenhausaufenthaltes der Patienten abgeschlossen wurden. Mit einer tendenziellen Überschätzung des finalen Läsionsvolumens wird die beobachtete Infarktprogression im Verlauf nicht verändert. Die T2-Darstellung diente in erster Linie zur Diagnosesicherung eines durch die DWI- und PI-Befunde beschriebenen ischämischen Infarktes.

Bei der Erstuntersuchung mit der MRT während der Akutphase kam es zu einer nicht unwesentlichen Zeitverzögerung. Im Mittel wurden die Aufnahme sechs Stunden und acht Minuten nach Symptombeginn produziert, vereinzelt kam es zu Verzögerungen bis zu maximal vierzehn Stunden in einem Fall. Während dieser Zeit kann es durch Reperfusion zu einer verkleinerten Darstellung des Perfusionsdefizits kommen. Durch die Darstellung der Perfusion am Folgetag ist die Variante eines initial deutlich über die DWI-Läsion

hinausgehenden Defizits nicht auszuschließen. Als Erklärung für die Entstehung eines „inversen“ Mismatches in neunzehn Fällen ist es unwahrscheinlich.

Die geringe Größe unseres Patientenkollektivs limitiert die Aussagekraft unserer Ergebnisse. Trotz der hohen Inzidenz von lakunaren Infarkten von 25 Prozent aller ischämischen Insulte nach Sudlow et al. [101] war die Anzahl unserer Patienten aufgrund zahlreicher Ausschlusskriterien zur Homogenisierung des Patientenkollektivs relativ klein. Es musste sich um ein neurologisches Erstereignis handeln, hämorrhagische Schlaganfälle, Kontraindikationen für eine MRT und vorbestehende Läsionen in der T2-Aufnahme der initialen Untersuchung führten zum Ausschluss. Bedeutend sind die teilweise klinische Symptomfreiheit bei kleinen subkortikalen Infarkten und die kurze stationäre Aufenthaltsdauer hinsichtlich der abschließenden Verlaufsuntersuchung, welche in unserer Studie innerhalb der ersten Woche durchgeführt wurde. Die Identifikation und Akquisition der Patienten innerhalb eines engen Zeitrahmens während des akuten Geschehens ist ebenso schwierig wie die Organisation von weiteren, in der Regel ohne therapeutische Relevanz einhergehenden MRT-Untersuchungen im Verlauf. Wünschenswert wäre eine weitere prospektive Studie mit einem modifizierten MRT-Protokoll und größerem Patientenkollektiv. Eine solche Studie wurde am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) mit einer hochauflösenden DWI (Schichtdicke 2,5mm/ 6 Messungen bei b=1000) und optimierter Perfusionsmessung durchgeführt. Die Untersuchungen wurde überwiegend in den ersten sechs Erkrankungsstunden durchgeführt und zur Auswertung koregistriert; erste Ergebnisse bestätigen unsere Beobachtung.

Im Rahmen eines akuten Geschehens gelten für die Interpretation von MRT-Aufnahmen gewisse Einschränkungen hinsichtlich der Faktoren Zeit und Aussagekraft. Das von der Ischämie betroffene Gebiet unterliegt verschiedenen Einflüssen über die Zeit und wird durch die Bildgebung lediglich für einen sehr kurzen Zeitraum dargestellt. Des Weiteren detektieren die verschiedenen Sequenzen lokale Veränderungen der Diffusionsfähigkeit und Durchblutung, welche die zugrundeliegenden Pathomechanismen nur annähernd und teilweise erfassen. Beispielsweise bedeutet eine Läsion in der DWI nicht zwingend eine irreversible Schädigung und Infarzierung des Gewebes durch eine Ischämie. Hyperintense Gebiete in der DWI können auch bei venösen Thrombosen, multipler Sklerose, verlängerter ictaler Aktivität und Phenylketonurie vorkommen [102-105]. Diese können von ischämischen Läsionen jedoch durch ihre Lage, Größe, Form und Zeichen eines begleitenden vasogenen Ödems unterschieden werden. Assoziierte chronische Läsionen in der T2-Darstellung ergänzen die

Unterscheidung. Bezüglich der Ischämien konnten Fiehler et al. [59] beobachten, dass sich eine solche Läsion vor allem in den ersten drei Stunden nach Beginn vollständig zurückbilden kann. Ursächlich wird eine schnelle Reperfusion mit zügiger Wiederherstellung des zellulären Energiehaushaltes angesehen, bevor ein zytotoxisches Ödem zu irreversiblen Zellschädigungen führen kann. Eine Reversibilität der DWI-Läsionen bei Ischämien durch therapeutische Lyse wurde unter anderem von Kidwell et al. wiederholt konstatiert [106, 107]. Guadagno et al. berichteten in einer Publikation von 2006 über den Vergleich der ADC-Werte mit der zerebralen metabolischen Sauerstoffsverbrauchsrate ($CMRO_2$) aus Positronen-Emissions-Tomographien von einer guten Übereinstimmung bei ausgeprägter Hypoperfusion [48]. Bei geringgradiger Hypoperfusion ist die prognostische Aussagekraft im Vergleich zur $CMRO_2$ bezüglich der Infarzierung des Gewebes eingeschränkt.

Das „mismatch“- Gebiet ist nicht exakt mit der ischämischen Penumbra gleichzusetzen, da es sich um eine sehr heterogen perfusionsalterierte Region handelt. Im gefährdeten Gewebe sind nebeneinander Anteile vorhanden, welche trotz verminderter Durchblutung keine Veränderungen im Zellstoffwechsel verzeichnen und dementsprechend nicht gefährdet sind. Die tendenzielle Überschätzung des gefährdeten Gebiets im Sinne des „mismatches“ beschrieben durch die MRT wurde von Sobesky et al. 2005 in einer weiteren Vergleichsstudie von MRT und PET geschildert [108].

Diese Einschränkungen bezüglich der pathophysiologischen Definitionen sind wichtig für das Verständnis und die Interpretation bildgebender Verfahren bei zerebralen ischämischen Infarkten. In der klinischen Arbeit und der Therapieentscheidung unter akuten Bedingungen lassen sich anhand der typischen DWI/PI-Konstellationen bei kortikalen Infarkten trotzdem einige wichtige Aussagen zu den zugrundeliegenden Vorgängen machen.

Mit sehr hoher Validität und Vorhersagefähigkeit lässt sich feststellen, dass auf eine typische „mismatch“-Konstellation in der akuten Infarktphase eine Wachstumsphase des Infarktkerns innerhalb des initial minderdurchbluteten Gebiets folgt. Eine „inverse mismatch“-Konstellation in der akuten Phase wird nur bei eingetretener Reperfusion beobachtet. In einem solchen Fall kann der Infarkt noch wachsen, jedoch nicht über das akut minderdurchblutete Areal hinaus.

In der Therapie kortikaler ischämischer Infarkte aufgrund eines Gefäßverschlusses einer großkalibrigen, hirnversorgenden Arterie ist die Rekanalisierung durch die medikamentöse Lyse innerhalb eines definierten Zeitfensters und unter gewissen Konditionen der Goldstandard. In der DEFUSE-Studie berichteten Albers et al. 2006 von der Möglichkeit der Therapie nach Patientenauswahl durch die Darstellung eines vorhandenen „mismatches“ in

der DWI-/PI-Darstellung mit einer möglichen Ausdehnung des Zeitfensters auf drei bis sechs Stunden [95].

Für kleine subkortikale Ischämien und lakunare Infarkte sind Interventionsstudien und oder Leitlinienempfehlung betreffend der Therapie nicht existent. In einer Fallbeschreibung berichteten Chalela et al. 2003 über eine erfolgreiche Lysetherapie bei einem Patienten mit lakunarem Infarkt mit Darstellung des Therapieerfolges in der MRT [40]. Bei entsprechender klinischer Symptomatik zeigte sich initial eine sehr kleine Läsion von wenigen Pixeln mit einer „match“-Konstellation, also identischer Ausdehnung in der DWI und PI. In zeitlicher Nähe zur Lyse kam es zu einer Remission der Symptome. In der Verlaufskontrolle wurde keine verbleibende Läsion gesehen. Die Möglichkeit einer spontanen Reperfusion und einer fehldiagnostizierten transitorischen ischämischen Attacke wurden als unwahrscheinlich betrachtet.

Die Therapiemöglichkeiten bei kortikalen Territorialinfarkten basieren auf dem Mismatch-Modell und können auf kleine subkortikale Infarkte angesichts der beschriebenen Beobachtung der Infarktentwicklung und der Progression nicht einfach übertragen werden.

Unsere Ergebnisse in einer Gruppe von 19 Patienten mit kleinen subkortikalen ischämischen Infarkten unterscheiden sich deutlich von diesen Erkenntnissen. Es zeigte sich eine „inverse mismatch“-Konstellation bei 75 % der Patienten bereits bei der initialen Untersuchung. Als Begründung eine spontane Reperfusion - entsprechend des pathophysiologischen Modells der kortikalen Ischämien - für all diese Fälle anzuführen erscheint nicht gerechtfertigt. Im Verlauf entwickelten alle 19 Patienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ein „inverses mismatch“. Sollte eine Reperfusion für den Befund der Erstuntersuchung ursächlich sein, erklärt dies nicht die weitere Infarktausdehnung über das dargestellte hypoperfundierte Volumen hinaus an Tag 2.

Diese Ergebnisse aufgreifend, besteht der Anhalt für einen andersartigen Pathomechanismus in der Infarktprogression kleiner subkortikaler Hirninfarkte. Die arterielle Vaskularisierung des am häufigsten betroffenen Gebiets im Bereich der Basalganglien zeigt auf mikrovaskulärer Ebene nur eine minimale Überlappung und spärliche Anastomosen [39]. Anstelle der zu erwartenden klassischen Konstellation des Mismatch, entsprechend der Territorialinfarkte, zeigte sich in unserer Studie ein anderes Bild. Es kam im Verlauf zu einem Wachstum des Läsionsvolumens deutlich über das hypoperfundierte Gebiet hinaus, unabhängig von der initialen Konstellation als mismatch, inverses mismatch oder match. Für

alle Patienten war die Infarktprogression unverhältnismäßig groß in Anbetracht des akuten Perfusionsdefizits und in der Untersuchung am Folgetag.

6.2 Perspektive

Angesichts der hohen Inzidenz lakunarer Infarkte und ihrer Verbindung mit der klinischen Verschlechterung des motorischen Defizits [24] sind weitere Untersuchungen der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse dringend notwendig. Eine adäquate Akuttherapie ist neben der Risikofaktorenbehandlung zu etablieren. Anstelle der Reperfusionstherapie mittels Lyse zur Rettung des minderdurchbluteten Gebiets benötigen diese Patienten eine Behandlung des nicht hypoperfundierten, aber dennoch infarzierenden Gewebes. Möglicherweise ist nach dem anfänglichen Sauerstoff- und Substratmangel die Diffusion zytotoxischer Metaboliten ursächlich für unsere Beobachtung. Die Stabilisierung der Integrität neuronaler Membranen durch neuroprotektive oder neuromodulatorische Medikamente mit Erhaltung der zellulären Homöostasis oder der Einsatz von Radikalfängern zur Vermeidung einer Schadensausbreitung könnten ein alternativer therapeutischer Ansatz sein. Laufende multizentrische Studien zur Sekundärprophylaxe (SPOTRIAS) und den inflammatorischen Markern im Blut (LIMITS) [109] werden möglicherweise weitere Beiträge zur Anpassung der Therapie leisten können.

Die Suche nach einer maßgeschneiderten Behandlung wird ohne weitere Untersuchung zu den Grundlagen der Entstehung und Evolution kleiner subkortikaler Infarkte unbefriedigend bleiben. Wünschenswert wäre es, das dargestellte „inverse mismatch“ für dieses Krankheitsbild in nachfolgenden Studien an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen. Zur Verlaufsuntersuchung würden engmaschigere Kontrollen und verbesserte Einstellungen der MRT-Sequenzen hilfreich sein. Für diese Ansprüche stellen die logistischen und infrastrukturellen Gegebenheiten, vor allem durch den kombinierten Zeitraum des Akutereignisses mit dem langfristigen Verlauf, wesentliche Hürden dar. Ein vielversprechender Ansatz ist die Integration von Magnetresonanztomographen zur primär neurologischen Nutzung und Forschung in direkter Nähe der versorgenden Stationen. Die technische Weiterentwicklung der Geräte im Sinne eines verbesserten Komforts, schnellerer Akquisitionszeit und damit kürzerer Durchführungsdauer könnte die Gewinnung von Patienten für Studien erleichtern.

7 Zusammenfassung

Territoriale Hirninfarkte zeigen in der Akutphase in der DWI- und PI-Darstellung häufig einen umschriebenen initialen Infarkt und eine deutlich darüber hinaus gehende Perfusionsstörung. In seiner Vitalität geschädigtes Gewebe kann mit der DWI visualisiert werden, das meist größere Areal des hypoperfundierten Gewebes zeigt sich auf Perfusionskarten. Die Ausrichtung der Therapie nach dieser Konstellation in der Diagnostik mit der MRT ermöglicht die Verlängerung des Zeitfensters für eine Lyse. Das Ziel ist eine Vermeidung der Zunahme der Infarktausdehnung. Kleine subkortikale Hirninfarkte sind in epidemiologischen Studien für 16 bis 26 Prozent aller Hirninfarkte verantwortlich. Die klinische Präsentation reicht von einer stummen Symptomatik bis zu der Ausprägung eines der lakunären Syndrome, die im Verlauf eine Progression der Symptomatik zeigen können. Im ersten Jahr nach einem kleinen subkortikalen Infarkt verlieren 25 Prozent der Betroffenen ihre Unabhängigkeit im Alltag.

In einer Studie von Doege et al. [12] zu subkortikalen Hirninfarkten in der Akutphase konnten in der MRT inverse Mismatches mit einem größeren Areal in der DWI als in der PI beobachtet werden.

Diese Hinweise aufgreifend untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit das Wachstum kleiner subkortikaler Hirninfarkte im Verlauf der ersten Woche nach dem Erstereignis. Neben der Frage nach der Reproduzierbarkeit des beobachteten, inversen Mismatches untersuchten wir den Verlauf des Infarktwachstums in der ersten Woche.

Es wurden 19 Patienten mit einem erstmaligen, kleinen subkortikalen Hirninfarkt mit MRT-Aufnahmen in den ersten Stunden, am Folgetag und nach einer Woche in die Untersuchung aufgenommen. Therapeutische Maßnahmen und die Teilnahme an anderen klinischen Studien führten zum Ausschluss. Zur Untersuchung und Vergleichbarkeit der kleinen Läsionen in den Aufnahmen über verschiedene Untersuchungszeitpunkte und Gewichtungen wurden die MRT-Sequenzen nachbearbeitet und zur Deckungsgleichheit gebracht. Die Läsionen wurden durch einen erfahrenen Neuroradiologen markiert. In der Auswertung ergab sich für den ersten Untersuchungszeitpunkt in 14 von 19 Fällen ein inverses Mismatch. Am zweiten Untersuchungszeitpunkt am Folgetag zeigte sich bei allen 19 Patienten ein inverses Mismatch. Das Areal in der DWI war deutlich größer als am ersten Untersuchungszeitpunkt und größer als das Areal in der PI. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt an Tag 6 nahm die Läsion in der DWI weiter an Größe zu. Alle Läsionen waren Bestandteile des finalen Läsionsvolumens in der T2 am dritten Untersuchungszeitpunkt. Die Läsionsvolumina an den

ersten beiden Untersuchungszeitpunkten waren deutlich kleiner als das Läsionsvolumen in der T2 am dritten Untersuchungszeitpunkt.

Das inverse Mismatch bei kleinen subkortikalen Hirninfarkten konnte in der Akutphase und am Folgetag nach dem Ereignis nachgewiesen werden. Trotz dieser Konstellation nahm das Infarktvolumen im Verlauf einer Woche an Größe zu.

Die diskutierten methodischen Limitierungen führen tendenziell zu einer Verstärkung des inversen Mismatches. Eine spontane partielle Reperfusion als Erklärung für alle 19 Fälle anzusehen erscheint unwahrscheinlich. Zur Entwicklung einer zielgerichteten Therapie sind weitere Untersuchungen notwendig. Wünschenswert sind größere Patientenskollektive, eine höhere Detailauflösung, insbesondere durch Verringerung der Aufnahmeschichtdicke, frühzeitigere Untersuchungen nach Symptombeginn und ein Vergleich mit klinischen Befunden 90 Tage nach dem Schlaganfall.

8 Literaturverzeichnis

1. Petty, G.W., et al., *Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2513-6.
2. Woo, D., et al., *Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2517-22.
3. Chamorro, A., et al., *Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank*. Stroke, 1991. **22**(2): p. 175-81.
4. Ringleb, P.A., Bousser, M.-G., Ford, G. et al. *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008*. 2008; Available from: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf.
5. Hacke, W., Diener, H.C., Hennerici, M. et al. . *Aktualisierte Leitlinie der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. 2009; Available from: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_023.pdf.
6. Chalela, J.A., et al., *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 293-8.
7. Fiebach, J.B., et al., *Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 502-6.
8. Schramm, P., et al., *Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2002. **33**(10): p. 2426-32.
9. Shih, L.C., et al., *Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1425-30.
10. Jansen, O., et al., *Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2036-7.
11. Davis, S.M., et al., *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(4): p. 299-309.
12. Doege, C.A., et al., *Assessment of diffusion and perfusion deficits in patients with small subcortical ischemia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(7): p. 1355-63.
13. Kolominsky-Rabas, P.L., 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, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
14. Kolominsky-Rabas, P.L. and P.U. Heuschmann, *[Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2002. **70**(12): p. 657-62.

15. Wiesbaden, S.B., *Todesursachen in Deutschland 2008, 2010*, Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Wiesbaden.
16. Tuszynski, M.H., C.K. Petito, and D.E. Levy, *Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions*. *Stroke*, 1989. **20**(8): p. 990-9.
17. Seifert, T., et al., *Acute small subcortical infarctions on diffusion weighted MRI: clinical presentation and aetiology*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(11): p. 1520-4.
18. Carey, C.L., et al., *Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly*. *Stroke*, 2008. **39**(2): p. 397-402.
19. Norrving, B., [*Lacunar infarcts*]. *Ther Umsch*, 2003. **60**(9): p. 535-40.
20. Staaf, G., A. Lindgren, and B. Norrving, *Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke*. *Stroke*, 2001. **32**(11): p. 2592-6.
21. Eriksson, S.E. and J.E. Olsson, *Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study*. *Cerebrovascular diseases*, 2001. **12**(3): p. 171-80.
22. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. *Lancet*, 1991. **337**(8756): p. 1521-6.
23. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. *Stroke*, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
24. Steinke, W. and S.C. Ley, *Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits*. *Stroke*, 2002. **33**(6): p. 1510-6.
25. Fisher, C.M., *Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts*. *Neurology*, 1965. **15**: p. 774-84.
26. Fisher, C.M., *Pure Sensory Stroke Involving Face, Arm, and Leg*. *Neurology*, 1965. **15**: p. 76-80.
27. Fisher, C.M., *A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome*. *Neurology*, 1967. **17**(6): p. 614-7.
28. Fisher, C.M., *Thalamic pure sensory stroke: a pathologic study*. *Neurology*, 1978. **28**(11): p. 1141-4.
29. Fisher, C.M., *Lacunar strokes and infarcts: a review*. *Neurology*, 1982. **32**(8): p. 871-6.
30. Wardlaw, J.M., et al., *Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?* *Stroke*, 2003. **34**(3): p. 806-12.
31. Wardlaw, J.M., *What causes lacunar stroke?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(5): p. 617-9.

32. Futrell, N., *Lacunar infarction: embolism is the key*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1778-9.
33. Norrving, B., *Lacunar infarction: embolism is the key: against*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1779-80.
34. Jackson, C. and C. Sudlow, *Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 891-901.
35. Donnan, G.A., *Subcortical stroke*. 2nd ed. Oxford medical publications 2002, Oxford ; New York: Oxford University Press. xi, 456 p.
36. Adams, H.P., Jr., 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, 1993. **24**(1): p. 35-41.
37. Oliveira-Filho, J., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging identifies the "clinically relevant" small-penetrator infarcts*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 1009-14.
38. Cho, A.H., et al., *Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI*. Cerebrovasc Dis, 2007. **23**(1): p. 14-9.
39. Feekes, J.A., et al., *Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia*. Ann Neurol, 2005. **58**(1): p. 18-30.
40. Chalela, J.A., et al., *Reversal of perfusion and diffusion abnormalities after intravenous thrombolysis for a lacunar infarction*. J Neuroimaging, 2003. **13**(2): p. 152-4.
41. Mohr, J.P., et al., *Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke*. Stroke, 1995. **26**(5): p. 807-12.
42. Brant-Zawadzki, M., et al., *MR imaging of acute experimental ischemia in cats*. AJNR Am J Neuroradiol, 1986. **7**(1): p. 7-11.
43. DeLaPaz, R.L., et al., *Acute cerebral ischemia in rabbits: correlation between MR and histopathology*. AJNR Am J Neuroradiol, 1991. **12**(1): p. 89-95.
44. Kucharczyk, J., et al., *Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia*. Magn Reson Med, 1991. **19**(2): p. 311-5.
45. Hjort, N., et al., *Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke*. Ann Neurol, 2005. **58**(3): p. 462-5.
46. Mintorovitch, J., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(2): p. 332-6.
47. Hossmann, K.A., et al., *NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(5): p. 723-31.

48. Guadagno, J.V., et al., *Local relationships between restricted water diffusion and oxygen consumption in the ischemic human brain*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1741-8.
49. Lin, W., et al., *Temporal relationship between apparent diffusion coefficient and absolute measurements of cerebral blood flow in acute stroke patients*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 64-70.
50. Moseley, M.E., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(3): p. 423-9.
51. Warach, S., et al., *Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Ann Neurol, 1995. **37**(2): p. 231-41.
52. Lovblad, K.O., et al., *Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome*. Ann Neurol, 1997. **42**(2): p. 164-70.
53. Gonzalez, R.G., et al., *Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset*. Radiology, 1999. **210**(1): p. 155-62.
54. Fiebach, J.B., 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. **33**(9): p. 2206-10.
55. Schlaug, G., et al., *Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke*. Neurology, 1997. **49**(1): p. 113-9.
56. Lansberg, M.G., et al., *Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(4): p. 637-44.
57. Patel, S.C., et al., *Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke*. JAMA, 2001. **286**(22): p. 2830-8.
58. Mullins, M.E., et al., *CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department*. Radiology, 2002. **224**(2): p. 353-60.
59. Fiehler, J., et al., *Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 79-86.
60. Kidwell, C.S., et al., *Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging*. Ann Neurol, 2000. **47**(4): p. 462-9.
61. Guadagno, J.V., et al., *Does the acute diffusion-weighted imaging lesion represent penumbra as well as core? A combined quantitative PET/MRI voxel-based study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(11): p. 1249-54.

62. Fiebach, J.B. and P.D. Schellinger, [*Modern nuclear magnetic resonance techniques in stroke*]. *Nervenarzt*, 2002. **73**(2): p. 104-16; quiz 116-7.
63. Villringer, A., et al., *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects*. *Magn Reson Med*, 1988. **6**(2): p. 164-74.
64. Thijs, V.N., et al., *Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging*. *Stroke*, 2004. **35**(1): p. 94-8.
65. Parsons, M.W., et al., *Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct*. *Stroke*, 2001. **32**(7): p. 1581-7.
66. Ostergaard, L., et al., *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results*. *Magn Reson Med*, 1996. **36**(5): p. 726-36.
67. Ostergaard, L., et al., *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis*. *Magn Reson Med*, 1996. **36**(5): p. 715-25.
68. Ostergaard, L., *Cerebral perfusion imaging by bolus tracking*. *Top Magn Reson Imaging*, 2004. **15**(1): p. 3-9.
69. Calamante, F., et al., *Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999. **19**(7): p. 701-35.
70. Kane, I., P. Sandercock, and J. Wardlaw, *Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(5): p. 485-91.
71. Kane, I., et al., *Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes*. *Stroke*, 2007. **38**(12): p. 3158-64.
72. Fiebach, J.B. and P.D. Schellinger, *MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: yes*. *Stroke*, 2009. **40**(8): p. 2906-7.
73. Schabitz, W.R., *MR mismatch is useful for patient selection for thrombolysis: no*. *Stroke*, 2009. **40**(8): p. 2908-9.
74. Davis, S.M. and G.A. Donnan, *MR mismatch and thrombolysis: appealing but validation required*. *Stroke*, 2009. **40**(8): p. 2910.
75. Butcher, K.S., et al., *Refining the perfusion-diffusion mismatch hypothesis*. *Stroke*, 2005. **36**(6): p. 1153-9.
76. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. *Stroke*, 1981. **12**(6): p. 723-5.
77. Brott, T., *Thrombolysis for stroke*. *Arch Neurol*, 1996. **53**(12): p. 1305-6.

78. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.* N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
79. Baird, A.E. and S. Warach, *Magnetic resonance imaging of acute stroke.* J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(6): p. 583-609.
80. Schlaug, G., et al., *The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI.* Neurology, 1999. **53**(7): p. 1528-37.
82. Barber, P.A., et al., *Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI.* Neurology, 1998. **51**(2): p. 418-26.
83. Schellinger, P.D., et al., *Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia.* AJNR. American journal of neuroradiology, 2000. **21**(7): p. 1184-9.
84. Sorensen, A.G., et al., *Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging.* Radiology, 1996. **199**(2): p. 391-401.
85. Warach, S., J.F. Dashe, and R.R. Edelman, *Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis.* J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(1): p. 53-9.
86. Kidwell, C.S., et al., *Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage.* JAMA, 2004. **292**(15): p. 1823-30.
87. Parsons, M.W., et al., *Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke.* Ann Neurol, 2002. **51**(1): p. 28-37.
88. Rother, J., et al., *Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours.* Stroke, 2002. **33**(10): p. 2438-45.
89. Kidwell, C.S., J.R. Alger, and J.L. Saver, *Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging.* Stroke, 2003. **34**(11): p. 2729-35.
90. Takasawa, M., et al., *How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET.* Stroke, 2008. **39**(3): p. 870-7.
91. Beaulieu, C., et al., *Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome.* Ann Neurol, 1999. **46**(4): p. 568-78.
92. Rivers, C.S., et al., *Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke?* Stroke, 2006. **37**(1): p. 98-104.
93. Bang, O.Y., et al., *Differential pathophysiological mechanisms of stroke evolution between new lesions and lesion growth: perfusion-weighted imaging study.* Cerebrovasc Dis, 2010. **29**(4): p. 328-35.

94. Mishra, N.K., et al., *Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis*. Stroke, 2010. **41**(1): p. e25-33.
95. Albers, G.W., et al., *Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study*. Ann Neurol, 2006. **60**(5): p. 508-17.
96. Davis, S.M., et al., *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial*. Lancet neurology, 2008. **7**(4): p. 299-309.
97. Wu, O., et al., *Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix*. Magn Reson Med, 2003. **50**(1): p. 164-74.
98. Yamada, K., et al., *Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 87-94.
99. Luby, M., et al., *Intra- and interrater reliability of ischemic lesion volume measurements on diffusion-weighted, mean transit time and fluid-attenuated inversion recovery MRI*. Stroke, 2006. **37**(12): p. 2951-6.
100. O'Brien, P., R.J. Sellar, and J.M. Wardlaw, *Fogging on T2-weighted MR after acute ischaemic stroke: how often might this occur and what are the implications?* Neuroradiology, 2004. **46**(8): p. 635-41.
101. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 491-9.
102. Chu, K., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance in cerebral venous thrombosis*. Arch Neurol, 2001. **58**(10): p. 1569-76.
103. Tievsky, A.L., T. Ptak, and J. Farkas, *Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(8): p. 1491-9.
104. Wieshmann, U.C., M.R. Symms, and S.D. Shorvon, *Diffusion changes in status epilepticus*. Lancet, 1997. **350**(9076): p. 493-4.
105. Phillips, M.D., et al., *Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1583-6.
106. Kidwell, C.S., et al., *Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans*. Neurology, 2001. **57**(11): p. 2015-21.
107. Kidwell, C.S., et al., *Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis*. Ann Neurol, 2002. **52**(6): p. 698-703.
108. Sobesky, J., et al., *Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke*. Stroke, 2005. **36**(5): p. 980-5.

109. Elkind, M.S., et al., *The Levels of Inflammatory Markers in the Treatment of Stroke study (LIMITS): inflammatory biomarkers as risk predictors after lacunar stroke*. *Int J Stroke*, 2010. **5**(2): p. 117-25.

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung einer subkortikalen Ischämie mit der DWI und dem berechneten ADC-Bild	14
Abbildung 2: Perfusionsbildgebung eines subkortikalen Hirninfarktes in der MTT-, CBF- und CBV-Darstellung.....	16
Abbildung 3: Darstellung einer akuten kortikalen Ischämie in der DWI, PI und T2 fünf Tage später. In diesem Fall wurde die Ischämie erfolgreich behandelt, und der Infarkt hat sich nicht über die initiale Diffusionsstörung hinaus ausgedehnt.	17
Abbildung 4: Grafik des modifizierten Modells der Penumbra in der MRT	18
Abbildung 5: Berechnung der MTT- Karten aus den perfusionsgewichteten Aufnahmen nach der Bestimmung der AIF.....	23
Abbildung 6: Läsionsentwicklung über die Zeit der drei Untersuchungszeitpunkte (d1-d3) in der T1, DWI, ADC, MTT und T2.	25
Abbildung 7: Boxplot der Läsionsvolumina in der DWI und MTT am ersten Untersuchungszeitpunkt	27
Abbildung 8: Boxplot der Läsionsvolumina der DWI und MTT am zweiten Untersuchungszeitpunkt	28
Abbildung 9: Boxplot der Läsionsvolumina in der DWI und T2 am dritten Untersuchungszeitpunkt	28
Abbildung 10: Veränderung der Mittelwerte der Läsionsvolumina in der DWI und MTT über die drei Untersuchungszeitpunkte (1 = initial / 2 = am Folgetag / 3 = am 6.-7. Tag). Läsionsvolumen der T2-Sequenzen am dritten Untersuchungszeitpunkt als finales Läsionsvolumen (FLV)	30
Abbildung 11: Infarktprogression im Verlauf der Untersuchungszeitpunkte. Volumina als prozentualer Anteil des finalen Läsionsvolumens entsprechend der T2 des dritten Untersuchungszeitpunktes.....	31
Abbildung 12: Läsionsvolumina der DWI und PI im Verlauf unterteilt nach Patientenuntergruppen.....	33
Abbildung 13: Verlauf der Läsionsvolumina der 0M- und MM- Gruppe in der DWI und MTT in Prozent des finalen Läsionsvolumens	34
Abbildung 14: Verlauf der Läsionsvolumina der IM- Gruppe in der DWI und MTT in Prozent des finalen Läsionsvolumens	35

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Individuelle Läsionsvolumina [ml] und Mittelwerte mit Standardabweichungen in der DWI an allen drei Untersuchungszeitpunkten, der PI (MTT) am ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt und der T2 am abschließenden dritten Untersuchungszeitpunkt.....	29
Tabelle 2: Patientenuntergruppen nach Mismatch- Konstellation mit NIHSS	32

10 Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
AIF	arterielle Inputfunktion
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CT	Computertomographie
CMRO₂	zerebrale Metabolisationsrate von Sauerstoff
DWI	diffusion weighted imaging
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FLV	finale Läsionsvolumen
FOV	field of view
MM	klassisches Mismatch
IM	inverses Mismatch
0M	kein Mismatch
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronenemissionstomographie
PI	perfusion imaging
ROI	region of interest
SD	Standarddeviation
TE	echo time
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TR	repetition time

11 Lebenslauf

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

12 Publikation

Fiebach JB, Hopt A, Vucic T, Brunecker P, Nolte CH, Doege C, Villringer K, Jungehulsing GJ, Kunze C, Wegener S, Villringer A.

Inverse mismatch and lesion growth in small subcortical ischaemic stroke.

Eur Radiol. 2010 Dec ;20(12):2983-9.

Impact factor 3,589

13 Selbständigkeitserklärung

Ich, Tomislav Tin Vucic, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Das inverse Mismatch bei der Infarktprogression kleiner subkortikaler Hirninfarkte“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

27.05.2011

Tomislav Tin Vucic

14 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit

Allen Mitarbeitern des neurowissenschaftlichen Forschungszentrums der Charite und des Zentrums für Schlaganfallforschung Berlin danke ich für die Hilfsbereitschaft, Kollegialität und Unterstützung, die sie mir entgegenbrachten.

Besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. med. Alexander Hopt, Frau Dr. med. Susanne Wegener, Herrn Dr. med. Christian Nolte, Herrn Dr. med. Gerhard Jan Jungehüsing und Herrn Dr. rer. medic. Peter Brunecker, die mich anleiteten und mir bei zahlreichen Fragestellungen behilflich waren.

Vor allem bedanke ich mich herzlichst bei Herrn PD Dr. med. Jochen Fiebach für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit, den nachhaltigen Zuspruch und die vielen Anregungen, die zur Vollendung derselben führten.

Meinen Eltern, meinen Schwestern und meiner Familien danke ich für den großen Rückhalt und den kontinuierlichen Ansporn während der gesamten Zeit.

Ohne die unerschöpfliche Geduld, Motivationsgabe und Unterstützung meiner Frau wäre die Verfassung dieser Arbeit niemals möglich gewesen. Ihr gilt daher mein intensivster Dank.