

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

DISSERTATION

Der Einfluss des Gewebetypes auf die Entwicklung
ischämischer Läsionen – Eine MRT-Verlaufsuntersuchung
kleiner subkortikaler Infarkte beim Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Berenice Iliana Romero Llanes

aus Mexiko-City

Datum der Promotion: 22.06.2014

Abstract

Das Ausmaß des Gewebeschadens bei zerebraler Ischämie hängt unter anderem von der Ausprägung und Dauer der Blutflussminderung und den therapeutischen Maßnahmen ab, die durchgeführt wurden. Experimentelle Studien wiesen zum Teil auf unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge nach Ischämie in der grauen und weißen Substanz des Gehirns hin. Die vorliegende Arbeit untersucht mit diffusionsgewichteter und T2-gewichteter Bildgebung (DWI, T2WI) die Frage, ob und wie der Gewebetyp die Entwicklung des Gewebeschadens bei der zerebralen Ischämie beeinflusst.

Für diese Pilotstudie wurden aus 53 Patienten mit zerebraler Ischämie 10 Patienten mit lakunären subkortikalen Infarkten ausgewählt. Lacunäre subkortikale Infarkte ermöglichen die selektive Erfassung der ischämischen Läsionen und deren Entwicklung in der grauen und weißen Substanz. Die infarzierten Gefäßterritorien betrafen die Arteria choroidea anterior (N = 8) oder die Arteria thalamogeniculata (N = 2). Es wurden im Verlauf MRT-Messungen akut (2–13 h), subakut (22–55 h) und in der chronischen Phase (101–392 h) durchgeführt. Die MRT (1,5 T, Siemens Vision) umfasste die DWI (TR 4657 ms, TE 118 ms, Matrix 128 x 128, b-Werte 0 und 1000 s/mm²) für die Berechnung des Apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) und eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TR 2900 ms, TE 75 ms, Matrix 256 x 256) für die T2WI. Es wurden jeweils 20 Schichten mit identischer Orientierung entlang der anterioren-posterioren Kommissur mit einem FOV von 240 mm und einer Schichtdicke von 6 mm durchgeführt.

Es konnte festgestellt werden, dass ischämische Läsionen in der grauen Substanz ein Wachstum aufwiesen, das sowohl in der ADC-Map als auch in der T2WI von der Akut- zur Subakutphase beobachtet wurde. Während der chronischen Phase verkleinerte sich die Läsion wieder. Ein Teil der ADC-Läsion der Subakutphase ist demnach reversibel. Dagegen zeigten Läsionen in der weißen Substanz, sowohl in DWI- und T2WI von der Akut- über die Subakut- bis zur chronischen Phase eine Volumenzunahme.

Die getrennte Beobachtung der grauen und weißen Substanz erbrachte im Rahmen dieser Pilotstudie Hinweise für den Einfluss des Gewebetypes auf die Läsionsentwicklung. Trotz geringer Fallzahl konnten Hinweise sowohl für Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede in der Entwicklung des Gewebeschadens zwischen grauer und weißer Substanz gefunden werden. Als Ursachen hierfür kommen die Unterschiede in Anatomie, ischämischer Schadenskaskade und Ödementwicklung in Frage. Perspektivisch erscheinen Therapien sinnvoll, die auch den Gewebetyp berücksichtigen.

Schlagwörter: Schlaganfall, lakunäre Infarkte, Magnetresonanztomographie, Diffusionsgewichtete Bildgebung.

Abstract

The amount of tissue damage induced by cerebral ischemia depends on the extent and duration of reduced blood flow and therapeutic measures taken. Experimental studies have indicated that distinct pathophysiological processes occur in white and grey matter of the brain. The present study utilizes diffusion and T2-weighted imaging to analyze, whether, different tissue type affects the resulting damage from ischemia and gain insight into the underlying mechanisms.

This pilot study was focused on 10 patients with subcortical lacunar infarcts. Studying lacunar infarcts enabled selective assessment of ischemic lesions in white and grey matter, relevant to their evolution over time. These patients were selected from 53 patients examined in acute (2-13 h), subacute (22-55 h), and chronic (101-392 h) stages of ischemia. These 10 patients displayed infarcts of either arteria choroidea anterior (n = 8) or arteria thalamogeniculata (n = 2). MRI (1,5 T, Siemens Vision) measurements comprised of DWI (TR 4657 ms, TE 118 ms, matrix 128 x 128, β -values 0 und 1000 s/mm²) for calculation of apparent diffusion coefficients (ADC) and turbo spin echo sequences (TR 2900 ms, TE 75 ms, matrix 256 x 256) for T2-WI. Each acquisition consisted of 20 slices parallel to the anteroposterior commissure plane, with 240 mm FOV and 6 mm slice thickness.

Measurements showed that ischemic lesions in grey matter progressed in size during acute and subacute phases of ischemia on both, ADC-maps and T2-WI. In chronic phases these lesions decreased. In conclusion ADC lesions depicted in subacute phase are partly reversible. In contrast, white matter lesions increased in volume over their evolution in time from acute over subacute to chronic phases both in DWI and T2-WI.

This pilot study demonstrated by differential assessment of grey and white matter the impact of tissue type on lesion evolution. Although hindered by a relatively small sample size, similarities and differences could be observed between grey and white matter in developing tissue damage. Potential explanations include differences in anatomy, damage cascades, and edema progression. Bridging to future therapies, tissue specific approaches may appear reasonable.

Key words:

Stroke, lacunar infarcts, magnetic resonance imaging, diffusion weighted imaging.

Inhalt

1 Motivation	7
2 Hypothese	8
3 Einleitung	9
3.1 Pathophysiologische Vorgänge in grauer und weißer Substanz	9
3.2 Bedeutung der MRT in der Diagnostik der zerebralen Ischämie	9
4 Probanden und Methoden	11
4.1 Probanden	11
4.1.1 Einschlusskriterien	11
4.1.2 Ausschlusskriterien	11
4.2 Messprotokoll	12
4.3 Klinische Beurteilung	12
4.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	14
4.4.1 Physikalische Grundlagen	14
4.4.2 Bildkonstruktion	16
4.5 Spin-Echo-Sequenzen	17
4.5.1 T2-gewichtete Bildgebung bei zerebraler Ischämie	18
4.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung bei der zerebralen Ischämie	19
4.6 Datenverarbeitung	21
4.6.1 Bildverarbeitung	21
4.6.2 Volumetrie	21
4.6.3 Ermittlung des Infarktvolumens	21
5 Ergebnisse	23
5.1 Graue Substanz	24
5.1.1 Infarktvolumina in der Diffusionsbildgebung	24
5.1.2 Infarktvolumina in der T2-gewichteten Bildgebung	25
5.1.3 Verhältnis der Infarktvolumina der Diffusions- und T2-gewichteten Bildgebung	27

5.2	Weißer Substanz	29
5.2.1	Infarktvolumina in der Diffusionsbildgebung	29
5.2.2	Infarktvolumina in der T2-gewichteten Bildgebung	30
5.2.3	Verhältnis der Infarktvolumina der Diffusions- und T2-gewichteten Bildgebung	32
5.3	Gemeinsamkeiten von grauer und weißer Substanz	32
5.3.1	Gemeinsamkeiten in der Diffusionsbildgebung	32
5.3.2	Gemeinsamkeiten in der T2-gewichteten Bildgebung	32
5.4	Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz	33
5.4.1	Unterschiede in der Diffusionsbildgebung	33
5.4.2	Unterschiede in der T2-gewichteten Bildgebung	35
5.5	Klinischer Verlauf	36
5.5.1	Patienten mit Infarkten in der grauen Substanz	36
5.5.2	Patienten mit Infarkten in der weißen Substanz	38
6	Diskussion	40
6.1	MRT-Verlaufsuntersuchungen bei zerebraler Ischämie	41
6.2	Histologische Studien	42
6.3	Signalverlauf des ADC	43
6.4	Ödementwicklung	44
6.5	Die ischämische Schadenskaskade	46
6.6	Reversible ADC-Läsionen in der grauen Substanz	47
6.7	Wallersche Degeneration	48
6.8	Perspektiven	49
6.9	Methodenkritik	49
7	Schlussfolgerungen	51
8	Literaturverzeichnis	52
9	Abkürzungsverzeichnis	60

Widmung

Meinen Vater Prof. Dr. Alejandro Francisco Romero López, meiner Schwester Katia, meiner Mutter und meinem Sohn Lorenzo.

1 Motivation

Der Schlaganfall zählt in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen und ist mit einem Anteil von 11,4 % die dritthäufigste Todesursache (Todesursachenstatistik 2008). Jährlich ereignen sich in Deutschland ca. 196 000 erstmalige und 66 000 rezidivierende Schlaganfälle (Stand 2008) (Heuschmann, Busse, et. al. 2010). Auch der Anteil an Patienten, die nach einem Schlaganfall lebenslang arbeitsunfähig werden oder an körperlichen Behinderungen leiden, ist sehr hoch (Johnston, Mendis, et. al. 2009).

Derzeit stellt die Lyse die einzig wirksame kausale therapeutische Maßnahme bei der zerebralen Ischämie dar.

Während sowohl in tierexperimentellen Schlaganfallmodellen wie auch in Zellkulturen unterschiedliche Substanzen sich als neuroprotektiv erwiesen haben, ist es bislang nicht gelungen diese Erfolge auf Schlaganfallpatienten zu übertragen. Die Diversität der Schlaganfallätiologien, die realen klinischen im Gegensatz zu experimentellen Bedingungen und die unterschiedliche Funktion und Zytoarchitektur des menschlichen Gehirns spielen neben vielen anderen Aspekten hierfür eine Rolle.

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zum besseren Verständnis ischämischer Prozesse im menschlichen Gehirn unter Berücksichtigung des Gewebetypes geleistet werden. Hierzu werden lakunäre Infarkte der grauen und der weißen Substanz getrennt beobachtet.

2 Hypothese

Experimentelle Untersuchungen haben darauf hingewiesen, dass sich die pathophysiologischen Vorgänge in der grauen und weißen Substanz des Gehirns unterscheiden (Stys et al. 1990). Aufgrund dieser Ergebnisse wird hier die Hypothese aufgestellt, dass nicht nur der hämodynamische, der Zeit- und der Interventionsfaktor den Gewebeschaden bei der zerebralen Ischämie beim Menschen beeinflussen, sondern auch der Gewebetyp. Die zentrale Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass die Infarkte der grauen und der weißen Substanz einen unterschiedlichen Verlauf und Entwicklung vorweisen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht mithilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) eine nichtinvasive Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge des Schlaganfalls in der Frühphase des ischämischen Geschehens. Die Verlaufsbeobachtung der zerebralen Ischämie ist mit der T2-gewichteten Bildgebung (T2WI) möglich. Zur Überprüfung der oben genannten Hypothese wurden MRT-Untersuchungen in der Akut-, Subakut- und chronischen Phase bei Patienten nach zerebraler Ischämie durchgeführt, um folgende Fragen zu beantworten:

- Welche Gemeinsamkeiten bestehen in der Entwicklung der Infarktvolumina in der DWI und T2WI der grauen und weißen Substanz?
- Welche Unterschiede bestehen in der Entwicklung der Infarktvolumina in der DWI und T2WI der grauen und weißen Substanz?

3 Einleitung

3.1 Pathophysiologische Vorgänge in grauer und weißer Substanz

Graue und weiße Substanz unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich ihrer Mikroanatomie, ihrer Gefäßarchitektur, ihres Metabolismus und ihrer Funktion. Experimentelle Anoxie-/Ischämie-Studien an Ratten zeigten außerdem teilweise differierende pathophysiologische Prozesse (Sozmen & Hinman 2012). Sie betreffen sowohl die Ischämiekaskade (Stys, Ransom, et al. 1990) (Husain & Juurlink 1995) als auch die Ödementwicklung (Watanabe, West, et al. 1977) (Bremer, Yamada, et al. 1978). Daher stellt sich die Frage, ob es möglich ist, diese Unterschiede bei ischämischen Läsionen in der menschlichen grauen und weißen Substanz im Verlauf zu zeigen (Kim, Yoon et al. 2010) (Reijmer, Freeze et al. 2013) (Leonards, Ipsen et al. 2013). Im folgenden Abschnitt wird die Auswahl der in der vorliegenden Dissertation verwendeten Methode der Magnetresonanztomographie begründet.

3.2 Bedeutung der MRT in der Diagnostik der zerebralen Ischämie

Nach wie vor ist der Stellenwert der Computertomographie (CT) in der Akutdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine zerebrale Ischämie unbestritten (Kidwell et al. 2004) (Thomalla, Audebert et al. 2009) (Kompetenznetz Schlaganfall 2013). Ihre Bedeutung beruht auf der Erkennung einer differentialdiagnostisch in Frage kommenden Blutung. Die CT gestattet jedoch keine Beschreibung des Ausmaßes des Gewebeschadens während der Akutphase. Auch die konventionelle T2-gewichtete kernspintomographische Bildgebung besitzt für die Akutphase nur eine eingeschränkte Sensitivität (Sorensen, Buonanno, et al. 1996). Zunehmend gewinnt die Flair Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery) welche letztlich auf eine T2 gewichtete Bildgebung basiert insbesondere in der Frühphase der zerebralen Ischämie an Bedeutung (Thomalla, Cheng et al. 2011).

Die Beurteilung der Gewebektivität innerhalb der ersten Stunden nach dem Einsetzen der Ischämie ist von besonderer Bedeutung, da sich zu diesem Zeitpunkt der Gewebeschaden noch in einem reversiblen Stadium befindet und therapeutische Interventionen eine Irreversibilität verhindern können. Mit der Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung sind in den letzten 15 Jahren entscheidende

Fortschritte in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls gelungen. 1990 berichteten Moseley et al. über Signalveränderungen in der DWI 45 Minuten nach Ischämiebeginn beim Tiermodell (Katze), während zu diesem Zeitpunkt keine Veränderungen in der T2WI zu beobachten waren. Nach heutigem Kenntnisstand beruhen Signalveränderungen in der DWI vermutlich auf dem zytotoxischen Ödem in der Frühphase der Ischämie. Dieser Sachverhalt wird in Abschnitt 4 dargestellt. Die DWI ist inzwischen auch bei Schlaganfallpatienten eine etablierte Methode (Warach, Chien, et al. 1992) (Burdette, Ricci, et al. 1998) (Albach, Brunecker, et al. 2013), welche die Darstellung einer hyperintensiven Signalveränderung bereits Minuten nach Einsetzen der klinischen Symptomatik gestattet (Yoneda, Tokui, et al. 1999). Daneben hat sich auch die T2WI als Methode zur Beurteilung von ischämischen Veränderungen in der Subakut- und chronischen Phase, insbesondere zur Bestimmung des Endinfarktvolumens, bewährt.

Im Mittelpunkt bisheriger Studien stand die Erfassung der Infarktvolumina von Infarkten in den Stromgebieten der größeren hirnversorgenden Arterien, insbesondere der Arteria cerebri media. Bei Infarkten der größeren Arterien sind sowohl die graue als auch die weiße Substanz des Gehirnes betroffen. Tierexperimentelle Verlaufsuntersuchungen zeigten ein Wachstum der in der DWI sichtbaren Läsion während der ersten 24 Stunden, die zu diesem Zeitpunkt äquivalent zu den Läsionen in der T2WI sind (Helpert, Dereski, et al. 1993) (Knight, Dereski, et al. 1994) (Loubinoux, Volk, et al. 1997). Bei Patienten mit persistierendem Gefäßverschluss war die akute DWI-Läsion kleiner als das Endinfarktvolumen in der T2WI nach etwa 7 Tagen. Signalveränderungen in der ADC sowie in der T2-Wichtung weisen auf ein Wachstum während der ersten 7 Stunden nach Beginn des Infarktgeschehens hin. Jedes weitere Wachstum würde hauptsächlich auf das Einwirken des Ödems zurückzuführen sein. Die DWI-Läsion zeigte ein Wachstum während der ersten 24 Stunden (Baird, Benfield, et al. 1997). Um die Entwicklung der Läsionsvolumina in der grauen und weißen Substanz selektiv zu erfassen, wurden für die vorliegende Arbeit kleine subkortikale Infarkte ausgewählt. Bei dieser Infarktart ist es möglich, MRT-Schichten zu betrachten, in denen entweder nur die graue oder nur die weiße Substanz betroffen sind.

4 Probanden und Methoden

4.1 Probanden

4.1.1 Einschlusskriterien

Seit 1997 wird an der Neurologischen Klinik der Charité im Rahmen der Klinischen Forschergruppe eine Schlaganfallstudie durchgeführt. Darin geht es um die Erfassung der postischämischen Veränderungen im Cerebrum während der Akut-, Subakut- und chronischen Phase. Im Zeitraum von 1997 bis 1999 wurden insgesamt 53 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen der klinische Verdacht auf eine akute zerebrale Ischämie bestand. Alle Versuchspersonen gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Studie, die zuvor durch die Ethikkommission der Humboldt-Universität zu Berlin positiv begutachtet wurde.

4.1.2 Ausschlusskriterien

1. Komatöse Patienten oder Patienten, die vorher nicht aufgeklärt werden konnten
2. Patienten mit den üblichen MR-Ausschlusskriterien (z.B. Herzschrittmacher, Metallimplantate, etc.)
3. Atopiker
4. Patienten, bei denen sich durch diese Untersuchung vorgesehene diagnostische oder therapeutische Maßnahmen (z.B. Lyse) verzögert hätten

4.2 Messprotokoll

Für die Untersuchung, inklusive der Vorbereitungszeit, wurden 40 bis 50 Minuten eingeplant. Die reine Messzeit betrug etwa 19,2 Minuten. Folgende Sequenzen wurden durchgeführt:

1. **Scout:** Gradienten-Echo-Sequenz. Messung koronarer, sagittaler und transversaler Schichten. TE = 6 ms, TR = 15 ms, Matrix 128 x 256, FOV = 300 mm, Messzeit = 10 ms. Anhand dieser Messung werden die nachfolgenden Sequenzen in Commissura anterior-/Commissura posterior-Orientierung positioniert.
2. **Diffusionsgewichtete Bildgebung:** Echo-Planar-Bildgebung, TE = 114 ms, TR = 4700 ms, Matrix 128 x 128, FOV = 240 mm, Messzeit = 23,5 s, Schichtdicke 6 mm, Zwischenschichtabstand 0,6 mm, b-Werte 0 und 1000 s/mm², Applikation der Diffusionsgradienten in drei orthogonal aufeinander stehenden Richtungen.
3. **T2-gewichtete Bildgebung:** Multi-Echo Turbo-Spin-Echo-Bildgebung, TE = 15 ms, 75 ms, 135 ms. TR = 2900 ms, Matrix 256 x 256, FOV = 240 mm, Messzeit = 246 s, Schichtdicke 6 mm, Zwischenschichtabstand 0,6 mm.
4. **T1-gewichtete Bildgebung:** Spin-Echo-Bildgebung, TE = 14 ms, TR = 600 ms, Matrix 192 x 256, FOV = 240 mm, Messzeit = 115,2 s, Schichtdicke 6 mm, Zwischenschichtabstand 0,6 mm.

Die Schichtführung der DWI sowie der T2- und T1-gewichteten Sequenzen erfolgte in der Transversalebene. Die Positionierung entsprechend der Orientierung an der Commissura anterior und posterior war für alle Sequenzen gleich.

Bei den Verlaufsuntersuchungen wurde ein unverändertes Messprotokoll verwendet wobei die Positionierung der Lokalisationsschicht anhand der früheren Positionierungsbilder in identischer Lage angestrebt wurde.

4.3 Klinische Beurteilung

Die klinische Symptomatik der Patienten wurde anhand der Scandinavian Stroke Scale dokumentiert (Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study

protocol. Scandinavian Stroke Study Group. 1985). Diese Skala misst vorrangig die motorischen Ausfälle und erfasst die noch erreichbaren Kraftgrade (1–5). Der Ergebnisbereich liegt zwischen 2 und 48 Punkten, wobei eine niedrige Punktzahl eine starke Beeinträchtigung darstellt.

<p>Function Score Prognostic Long Term Score</p> <p>Consciousness:</p> <ul style="list-style-type: none"> – fully conscious 6 ____ – somnolent, can be awaked to full consciousness 4 – reacts to verbal command, but is not fully conscious 2 <p>Eye movement:</p> <ul style="list-style-type: none"> – no gaze palsy 4 ____ – gaze palsy present 2 – conjugate eye deviation 0 <p>Arm, motor power *:</p> <ul style="list-style-type: none"> – raises arm with normal strength 6 ____ ____ – raises arm with reduced strength 5 – raises arm with flexion in elbow 4 – can move, but not against gravity 2 – paralysis 0 <p>Hand, motor power *:</p> <ul style="list-style-type: none"> – normal strength 6 ____ – reduced strength in full range 4 – some movement, fingertips do not reach palm 2 – paralysis 0 <p>Leg, motor power *:</p> <ul style="list-style-type: none"> – normal strength 6 ____ ____ – raises straight leg with reduced strength 5 – raises leg with flexion of knee 4 – can move, but not against gravity 2 – paralysis 0 	<p>Orientation:</p> <ul style="list-style-type: none"> – correct for time, place and person 6 ____ – two of these 4 – one of these 2 – completely disorientated 0 <p>Speech:</p> <ul style="list-style-type: none"> – no aphasia 10 ____ – limited vocabulary or incoherent speech 6 – more than yes/no, but not longer sentences 3 – only yes/no or less 0 <p>Facial palsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – none/dubious 2 ____ – present 0 <p>Gait:</p> <ul style="list-style-type: none"> – walks 5 m without aids 12 ____ – walks with aids 9 – walks with help of another person 6 – sits without support 3 – bedridden/wheelchair 0 <p>Maximal Score ____ 58</p> <p>Motor power is assessed only on the affected side.</p>
---	---

4.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die MRT hat sich zu einem bedeutenden bildgebenden Verfahren in der medizinischen Diagnostik entwickelt. Im Unterschied zu anderen Schnittbildverfahren, wie zum Beispiel der Computertomographie (CT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), sind für die MRT keine ionisierenden Strahlen beziehungsweise die Gabe eines radioaktiven Kontrastmittels nötig. Stattdessen nutzt die MRT über das magnetische Moment des Wasserstoffkerns. Nach derzeitigem Erkenntnisstand sind von einer Kernspintomografieuntersuchung keine gesundheitlichen Schäden zu erwarten (Shellock 1996). Auf Ausschlusskriterien wurde in Abschnitt 4.1.2 eingegangen.

4.4.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomografie ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der Eigenschaft des Kernspins von Atomkernen mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl beruht. Im menschlichen Körper ist der Wasserstoff das mit Abstand häufigste Isotop mit einem Kernspin. Infolgedessen wird die MRT am Menschen vornehmlich auf der Basis einer Wasserstoff-(Protonen)-Bildgebung durchgeführt.

Quantenmechanisch betrachtet, rotieren die Wasserstoffatome um eine Achse und erzeugen ein magnetisches Dipolfeld. Ist ein Magnetfeld präsent, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel dazu aus. Die dem Magnetfeld parallele Ausrichtung ist energieärmer, die dem Magnetfeld antiparallele Ausrichtung energiereicher. Die beiden möglichen Ausrichtungen stehen in thermischem Gleichgewicht. Der Übergang in das energetisch höhere Niveau, also in die antiparallele Ausrichtung zum Magnetfeld, erfordert die Zufuhr von Energie. Bei Raumtemperatur ist das Verhältnis zwischen den beiden Ausrichtungen fast ausgeglichen, wobei der niederenergetische Zustand leicht überwiegt, was die Gesamtmagnetisierung des Untersuchungsgegenstandes zur Folge hat. Um diese magnetische Hauptfeldachse rotieren die Spins ähnlich wie Kreisel mit einer bestimmten Frequenz. Diese Bewegung wird als Präzession bezeichnet. Die Frequenz, mit der diese Rotation erfolgt, ist die Larmorfrequenz. Bei Zuführung elektromagnetischer Energie mit geeigneter Frequenz und Polarisierung geht der Spin in den energiereicheren Zustand über. Dieses Phänomen wird als Resonanz bezeichnet. Die Protonen präzedieren parallel zum äußeren Magnetfeld. Das Feld, in

dem die Spins nun rotieren, nennt man Oszillationsfeld. Es ist möglich, durch die Wahl eines geeigneten Oszillationsfeldes und durch die Länge der Einstrahlung der Energie (in Form eines Radiofrequenzimpulses) die Gesamtmagnetisierung um einen gewünschten Winkel auszulenken.

Wird die Gesamtmagnetisierung zum Beispiel um 90° in die x-Richtung ausgelenkt, so spricht man von einem 90° -Puls, der eine Transversalmagnetisierung erzeugt. Die Projektion der Gesamtmagnetisierung auf die z-Achse entspricht der Longitudinalmagnetisierung. Bei einem 90° -Puls ist die Longitudinalmagnetisierung also Null. Die Spins, die unmittelbar nach der Anregung in der x-y-Ebene synchron rotieren, verlieren nach und nach ihre Kohärenz und dephasieren. Dies führt zur Signalabnahme (Free Induction Decay).

Im Lauf der Zeit geben die Protonen die Energie an ihre Umgebung ab, ein Longitudinalrelaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation genannter Vorgang. Der Wiederanstieg der Longitudinalmagnetisierung wird in der T1-Kurve beschrieben. Infolge der Interaktion zwischen den Spins nimmt die Transversalmagnetisierung langsam ab und kann durch die T2-Kurve dargestellt werden (Transversalrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation).

Die starke Gewebeabhängigkeit der Relaxationszeiten erklärt den ausgezeichneten Gewebekontrast der MRT. Dieser Kontrast ist auch dann zu beobachten, wenn die Protonendichteunterschiede nur geringfügig sind (Deoni 2010).

4.4.2 Bildkonstruktion

Zur räumlichen Zuordnung der gemessenen Signale wurden Magnetfeldgradienten verwendet (Morris 1986) (Callaghan 1991) (Mansfield & Morris 1982).

Frequenzkodierung: Im Gradientenfeld liegen unterschiedliche Präzessionsfrequenzen der Protonen vor. Die resultierenden Resonanzfrequenzen werden als Funktion der Lokalisation angegeben.

Phasenkodierung: Durch den Phasenkodiergradienten werden Signale phasenversetzt mit derselben Frequenz abgegeben. Zur Herstellung von zweidimensionalen Bildern wird eine Phasenkodierung entlang der x-Achse und eine Frequenzkodierung entlang der y-Achse eingesetzt.

Fourier-Transformation: Die Rohdaten müssen in eine zweidimensionale Bildmatrix umgesetzt und an verschiedenen Medien (Computerbildschirm, Film) ausgegeben werden. Durch die Fourier-Transformation ist es möglich, aus Rohdaten ein Bild zu erzeugen.

4.5 Spin-Echo-Sequenzen

Grundlage der im Rahmen dieser Doktorarbeit verwendeten Sequenzen ist die Spin-Echo-Technik (Hahn 1950). Eine Spin-Echo-Sequenz besteht aus einem 90°- und einem 180°-Impuls. Nach dem 90°-Impuls geraten die Spins aufgrund interner und externer Magnetfeldinhomogenitäten außer Phase. Die Signalabnahme wird durch die T₂*-Kurve beschrieben.

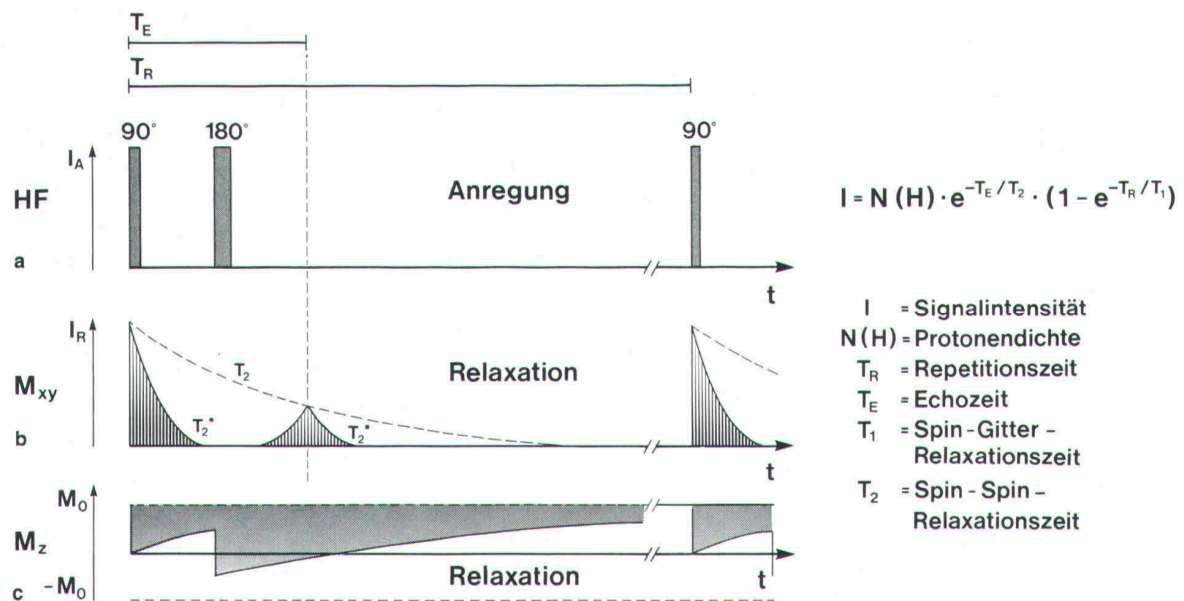


Abbildung 1. a–c Spin-Echo-Pulssequenz. (Lissner & Seiderer 1999)

a) 90°- und 180°-Impuls. Die Echozeit T_E beträgt das doppelte des Zeitabstands zwischen 90- und 180°-Impuls. Wiederholung der Pulsfolge nach der Repetitionszeit T_R .

b) Die Spinrefokussierung durch den 180°-Impuls führt zum Zeitpunkt T_E zu einem messbaren Signal (Spin-Echo), dessen maximale Signalamplitude dem Zerfall der Transversalen Magnetisierung mit Relaxationszeit T_2 entspricht (gestrichelte Linie). Das Resonanzsignal für $t = 0$ und $t = T_E$ zerfällt jeweils mit T_2^* .

c) Die Rückkehr von M_z in die Gleichgewichtslage erfolgt mit T_1 . Je kürzer die Repetitionszeit T_R , desto geringer die initiale Signalintensität des Free Induction Decay (FID) nach T_R .

Nach der Zeit $T_E/2$ (T_E = Echozeit) erfolgt die Applikation eines 180°-Impulses, der zu einer Spinrefokussierung und zum Zeitpunkt T_E zu einem messbaren Signal (Spin-Echo) führt. Dessen maximale Signalamplitude wird durch die T₂-Kurve beschrieben. Diese Pulsfolge kann mehrfach wiederholt werden (Multi-Echo-Technik). Da die Kerne

aber nicht nur aufgrund der Feldinhomogenitäteten dephasieren, welche durch diese Pulsfolgen ausgeglichen werden können, sondern auch aufgrund von Spin-Spin-Wechselwirkungen, laufen die Kerne mit der Zeitkonstante T2 trotz Refokussierung langsam und irreversibel auseinander.

4.5.1 T2-gewichtete Bildgebung bei zerebraler Ischämie

T2 gewichtete Sequenzen werden bereits seit vielen Jahren klinisch angewendet. Sie ermöglichen die extra- und intrazerebrale Darstellung ganz unterschiedlicher Pathologien. Beispielsweise können ödematöse (Naruse, Horikawa, et al. 1982) (Hoehn-Berlage 1995) (Vankatesan 2000) und strukturelle Veränderungen als Hyperintensitäten erfasst werden. Für die zerebrale Ischämie haben sich die T2-gewichtete Sequenzen durchgesetzt. Sie zählen zum Standard diagnostischer Schlaganfallprotokolle, besonders zur Erfassung von Infarkten in der subakuten und chronischen Phase. Heute hat sich die Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) Bildgebung durchgesetzt, eine T2-gewichtete Bildgebungssequenz (Thomalla, Cheng et al. 2011). Während der ersten drei Stunden lassen sich zumeist keinerlei Signalveränderungen in der T2WI ausmachen – und zwar weder in Tierexperimenten noch bei Schlaganfallpatienten. Etwa drei Stunden nach Ischämiebeginn zeigen sich erste T2WI Hyperintensitäten (Brant-Zawadzki, Pereira, et al. 1986). Schuier und Hossmann bewerten das im Verlauf der ersten vier Stunden nach Einsetzen der Ischämie sich entwickelnde Hirnödem bei der Katze als zytotoxisch bedingt (Schuier & Hossmann 1980). Das vasogene Ödem konnte etwa vier Stunden nach Ischämiebeginn auch im Rattenmodell nachgewiesen werden und stellt mit größter Wahrscheinlichkeit die Erklärung für die Hyperintensitäten in der T2WI einige Stunden nach dem Schlaganfall dar. Diese beruhen auf der Erhöhung des freien Wassers infolge der Extravasation der Plasmaproteine (Quast, Huang, et al. 1993). Neben der Erfassung des vasogenen Ödems können mit der T2WI auch irreversible infarzierte Gehirnareale im chronischen Stadium erfasst werden. Tierexperimentelle Studien bei Katzen mit T2WI, Tetrazolium-Färbung und histopathologische Untersuchungen diskutierten, dass einmal aufgetretene T2WI-Hyperintensitäten Indikator für einen irreversiblen Schaden wären (Bose, Jones, et al. 1988). Das Läsionsvolumen nach etwa sieben Tagen wird als operationale Definition für das Endinfarktvolumen verwendet.

4.5.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung bei der zerebralen Ischämie

Bei der Diffusionsgewichteten MR-Bildgebung wird die Brown'sche Molekularbewegung für die Signalgebung genutzt. Grundlage dieser Messung ist die Ortsabhängigkeit der Phase der transversalen Magnetisierung in Anwesenheit eines Magnetfeldgradienten. Geht man davon aus, dass sich die Kernspins innerhalb eines inhomogenen Feldes nicht bewegen, so kann man eine Dephasierung durch eine zweite rückgängig machen (Rephasierung). Die Dephasierung durch ein 90° -Puls kann folglich durch einen 180° -Puls rephasiert werden. Da sich im Gewebe die Spins aber in konstanter Bewegung befinden, bleibt die Rephasierung unvollständig, wenn ein Magnetgradient angelegt wird. Eine Molekülbewegung erzeugt demnach eine $T2^*$ -Verkürzung. Während die Signalabschwächung infolge der Diffusion der Moleküle in Anwesenheit von Magnetfeldgradienten bereits in der MR-Spektroskopie 1954 Einzug gehalten hat (Carr & Purcell 1954), bildet die gepulste Gradiententechnik, entwickelt von Stejskal und Tanner im Jahre 1965 (Stejskal & Tanner 1965), die Basis der heute verwendeten DWI.

Das menschliche Gehirn kann, vereinfacht, als ein Raum mit drei Kompartimenten dargestellt werden: der intrazelluläre Raum (70 %), der extrazelluläre Raum (20 %) und der Blutplasmaraum (10 %) (Van Harrefeld, Crowell, et al. 1965) (Hossmann 1971) (Matsuoka & Hossmann 1982). In den drei Räumen findet Diffusion statt. Mit der herkömmlichen Magnetresonanztomographie (T1WI, T2WI) ist es nicht möglich, die einzelnen Räume getrennt zu betrachten, denn was als Signal sichtbar wird, ergibt sich aus dem volumengewichteten Mittel der einzelnen Diffusionskompartimente (Benveniste, Hedlund, et al. 1992) (van, Moonen, et al. 1991). Man spricht deshalb auch von einem *scheinbaren* Diffusionskoeffizienten. Die Diffusionskonstanten sind von der Bewegungsfreiheit der Spins abhängig. Da die Diffusion in biologischem Gewebe eingeschränkt ist, ist auch die Diffusionskonstante geringer, wenn sie von Membranen, beziehungsweise Organellen, im Zellinneren gestört wird. Im zell- und organellfreien Plasma ist die Diffusionskonstante somit auch höher (Nicholson & Phillips 1981).

Eine Quantifizierung der Diffusionskoeffizienten ist mit der Stejskal-Tanner-Gleichung (Stejskal & Tanner 1965) möglich.

$$S(b) = S_0 \times \exp(-b \times D)$$

S_0 = Signalintensität eines nicht gewichteten Bildes

S_b = Signalintensität eines gewichteten Bildes

b = Wichtungsfaktor

D = Diffusionskoeffizient

Für jedes Pixel wird ein Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC) berechnet. Eine computergestützte Bildverarbeitung erlaubt dann die Berechnung von sogenannten ADC-Bildern.

Bei der zerebralen Ischämie kommt es im betroffenen Areal zu einem Natrium- und Wassereinstrom in die Zelle sowie zu einem Kaliumausstrom aus der Zelle. Grund hierfür sind die Abnahme der Sauerstoffkonzentration und der Glukoseversorgung, die sinkende ATP-Konzentration und die Abnahme der ATP-abhängigen Transportprozesse. Als Folge des Natriumeinstroms entsteht ein intrazelluläres Ödem (zytotoxisches Ödem) (Ting, Masaoka, et al. 1986) (Benveniste, Hedlund, et al. 1992) (Mintorovitch, Yang, et al. 1994). Tierexperimentelle Studien zur elektrischen Impedanz zeigen in der Akutphase eine Verringerung des Extrazellulärtraumes bis auf 50 % (Hossmann 1971) (Branston, Strong, et al. 1978) (Matsuoka & Hossmann 1982). Simultane Messungen von ADC und elektrischer Impedanz bekräftigen die Assoziation der ADC-Reduktion und des Extrazellulärtraumes (Verheul, Balazs, et al. 1994). Diese Volumenverschiebung vom stärker diffusionseingeschränkten Raum führt letztendlich zur Abnahme des Diffusionskoeffizienten, der ein volumengewichtetes Mittel einzelner Diffusionskoeffizienten ist. Ein ischämisches Areal ist demnach in der Akutphase auf einem diffusionsgewichteten Bild als Hyperintensität sichtbar. Die Arbeiten von Le, Breton, et al. waren wegweisend für die Erforschung der Diffusionssequenzen (Le, Breton, et al. 1986) (Le, Breton, et al. 1988). In Tierexperimenten wurden bereits innerhalb von 45 Minuten nach Einsetzen der Ischämie hyperintense Areale in der Diffusionswichtung gefunden (Moseley, Kucharczyk, et al. 1990). Diese Areale stellten sich in Verlaufsuntersuchungen wenige Stunden später auch in der T2-Wichtung dar (Moseley, Cohen, et al. 1990). In histologischen Untersuchungen bestätigten sie sich als infarziert (Minematsu, Li, et al. 1992).

4.6 Datenverarbeitung

4.6.1 Bildverarbeitung

Aus den in den drei Ausleserichtungen erhobenen Rohdaten der DWI wurden die ADC-Bilder berechnet. Anhand des Programms IDL 5.0 (Research Systems Inc., Boulder, CO, USA) wurden die Auswerterroutinen erstellt. Der ADC wurde für jede Diffusionsrichtung separat berechnet und ein um die Anisotropie bereinigtes ADC-Bild erzeugt.

4.6.2 Volumetrie

Die volumetrischen Auswertungen auf Basis der ACD Bilder wurden auf einem Macintosh Computer mithilfe des Programms NIH-Image (public domain) durchgeführt (NIH-Image wurde vom National Institute of Health entwickelt und ist im Internet unter <http://rsb.info.nih.gov/nih-image/> erhältlich). Für die Auswertungen wurden die Funktionen *Density Slice* und *Automatic Outlining* von Flächen eingesetzt:

Density Slice: Diese Funktion erlaubt die Betrachtung von Flächen mit definierten Grauwerten. Nach der Definition einer Fläche erfolgt die Hervorhebung mit roter Markierung. Pixel, deren Grauwerte sich außerhalb der definierten Grenzen befinden, werden bei der Flächenbestimmung vernachlässigt.

Automatik Outlining: Mit dieser Funktion wird die Grenze zwischen den durch den Befehl *Density Slice* hervorgehobenen Flächen und den ignorierten Flächen gesucht, umfahren und gemessen. Die Fläche wird in mm² angegeben; zuletzt wird das gesuchte Volumen berechnet.

4.6.3 Ermittlung des Infarktolumens

Zur Bestimmung des ischämisch geschädigten Areales wurde zunächst ein Kontrollwert in der gesunden Hemisphäre definiert. Spiegelbildlich zum Infarkt ließ sich dann eine ROI (Region of Interest) festlegen, in der ein Mittelwert der Signalintensität mit Angabe

der Standardabweichung (SD) bestimmt wurde. Nach zweimaliger Erfassung der Werte der anatomisch spiegelbildlichen Region durch verschiedene Untersucher wurden die Schwellenwerte für das ischämisch geschädigte Gewebe operant definiert.

Ein Areal im ADC-Bild galt als „ischämisch“, wenn der ADC unterhalb des Kontroll-ADC minus 2 SD lag. Auf vergleichbare Art und Weise wurde ischämisch geschädigtes Gewebe in der T2-gewichteten Bildgebung als Kontrollsignalintensität plus 2 SD bestimmt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine getrennte Volumenbestimmung in grauer und weißer Substanz durchzuführen. Aufgrund der relativ kleinen Infarktgröße bei den Probanden war es möglich, Schichten zur Volumenbestimmung zu nutzen, in denen entweder nur graue oder nur weiße Substanz infarziert waren.

5 Ergebnisse

Für die spezielle Fragestellung der vorliegenden Dissertation, die selektive Beobachtung der Infarktentwicklung in der grauen und weißen Substanz, gestatten lediglich kleine subkortikale Infarkte eine präzise Unterscheidung zwischen den beiden Gewebetypen. Insgesamt wurden während des Untersuchungszeitraumes 53 Patienten mit zerebraler Ischämie erfasst, von denen nur die Infarktvolumina von Patienten mit kleinen subkortikalen Infarkten ausgewertet wurden. Im Zeitraum von 1997 bis 1999 wurden zunächst zwölf Patienten, die diese Kriterien erfüllten, untersucht, von denen zwei die Durchführung der Verlaufsuntersuchungen ablehnten. Diese Arbeit basiert auf der Auswertung von acht Infarkten der Arteria choroidea anterior und zwei Infarkten der Arteria thalamogeniculata. Die Gruppe der Probanden bestand aus fünf Frauen und fünf Männern im Alter zwischen 42 und 78 Jahren. Als Akutphase galt der Zeitraum von 2 bis 13 Stunden, als Subakutphase der von 22 bis 55 Stunden und als chronische Phase der von 101 bis 392 Stunden. Bei zwei Patienten war allein die graue Substanz betroffen, bei vier Patienten erfolgte die selektive Erfassung der Infarktvolumina sowohl in der grauen als auch der weißen Substanz, bei vier weiteren wurde das Volumen nur in der weißen Substanz bestimmt.

Zehn dieser Patienten, die kleine subkortikale Infarkte erlitten hatten, standen als Probanden für die vorliegende Doktorarbeit zur Verfügung. Es wurden acht Patienten (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8) mit Infarkten der Arteria choroidea anterior (AChA) und zwei Patienten (9 und 10) mit Infarkten der Arteria thalamogeniculata untersucht. Die Bearbeitung der Fragestellung umfasste die klinisch-neurologische Untersuchung zur Erhebung der SSS, die Bestimmung der Infarktvolumina in der diffusionsgewichteten und der T2-gewichteten Bildgebung, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der getrennten Betrachtung der grauen und weißen Substanz. Bei den Patienten 1, 2, 3 und 4 wurde das ischämische Gewebe allein in der weißen Substanz erfasst. Bei den Patienten 9 und 10 war allein die graue Substanz betroffen, und bei den Patienten 5, 6, 7 und 8 wurden die Infarktvolumina sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz erfasst.

5.1 Graue Substanz

5.1.1 Infarktolumina in der Diffusionsbildgebung

Die Auswertung der ischämischen Veränderungen in der Diffusionsbildgebung erfolgte anhand der quantifizierten Diffusionsdaten, der ADC-Bilder. In der grauen Substanz war bei allen Patienten (5, 6, 7, 8, 9 und 10) in der Akutphase ein Areal mit signifikant reduziertem ADC messbar. Die ADC-Läsion wuchs bei allen Patienten von der Akut- zur Subakutmessung, nahm aber im weiteren Verlauf zur chronischen Phase an Volumen ab. Abbildung 2 veranschaulicht diese Veränderungen für Patient 6. Tabelle 1 gibt die Läsionsvolumina aller Patienten wieder. Der Mittelwert des ADC \pm 2SD über alle Patienten betrug in der Akutphase $5,5 \pm 0,4 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, in der Subakutphase $5,5 \pm 0,9 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ und in der chronischen Phase $5,9 \pm 0,6 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$.

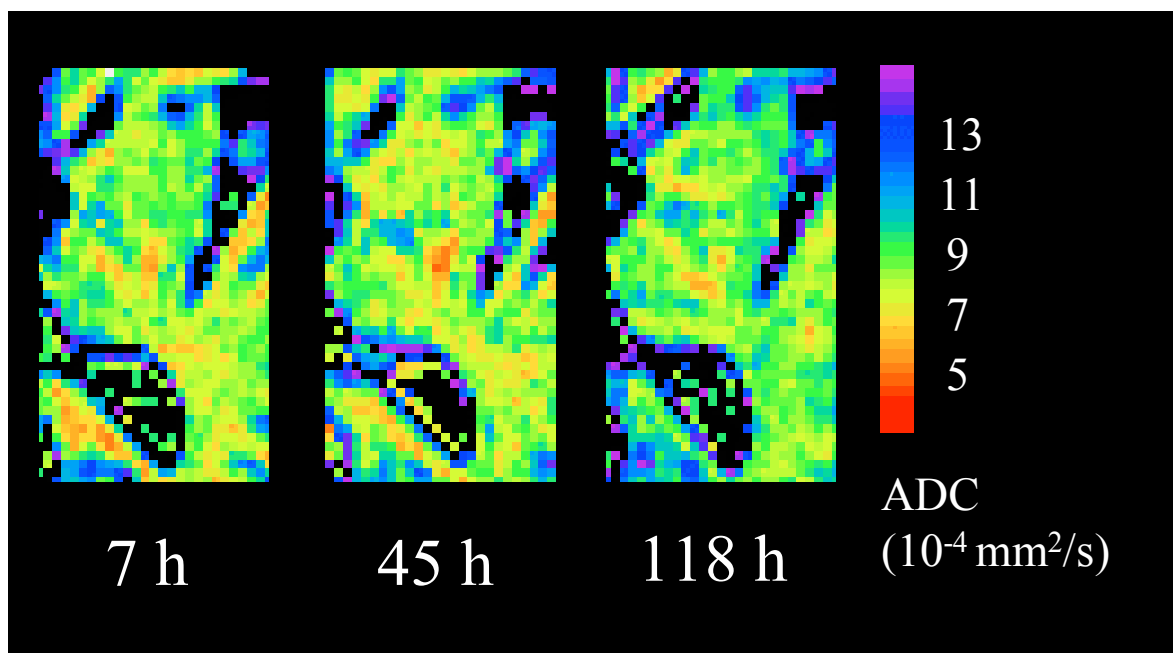


Abbildung 2. Ausschnitte (Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Ventrikelsystems links) der ADC-Bilder von Patient 6. Verlauf der ADC-Läsionen (rot und orange) in der grauen Substanz. Von der Akut- zur Subakutphase wuchs die ADC-Läsion in der grauen Substanz, gefolgt von einer Verkleinerung bis zur chronischen Phase.

5.1.2 Infarkt volumina in der T2-gewichteten Bildgebung

Bei allen Patienten mit ischämischen Arealen in der grauen Substanz (Patienten 5, 6, 7, 8, 9 und 10) stellte sich bei der Akutmessung eine hyperintense Läsion im T2-gewichteten Bild dar. Bei allen Patienten wuchs die Läsion von der Akut- zur Subakutphase. Bei fünf Patienten (Patient 6, 7, 8, 9 und 10) erreichte die Läsion in der Subakutphase ihr Maximum und nahm dann im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase geringfügig an Volumen ab. Abbildung 3 zeigt diesen Verlauf exemplarisch an Patient 6. Patient 5 wies keine signifikante Veränderung zwischen der subakuten und der chronischen Messung auf. Die Messwerte für alle Patienten sind in Tabelle 1 angegeben.

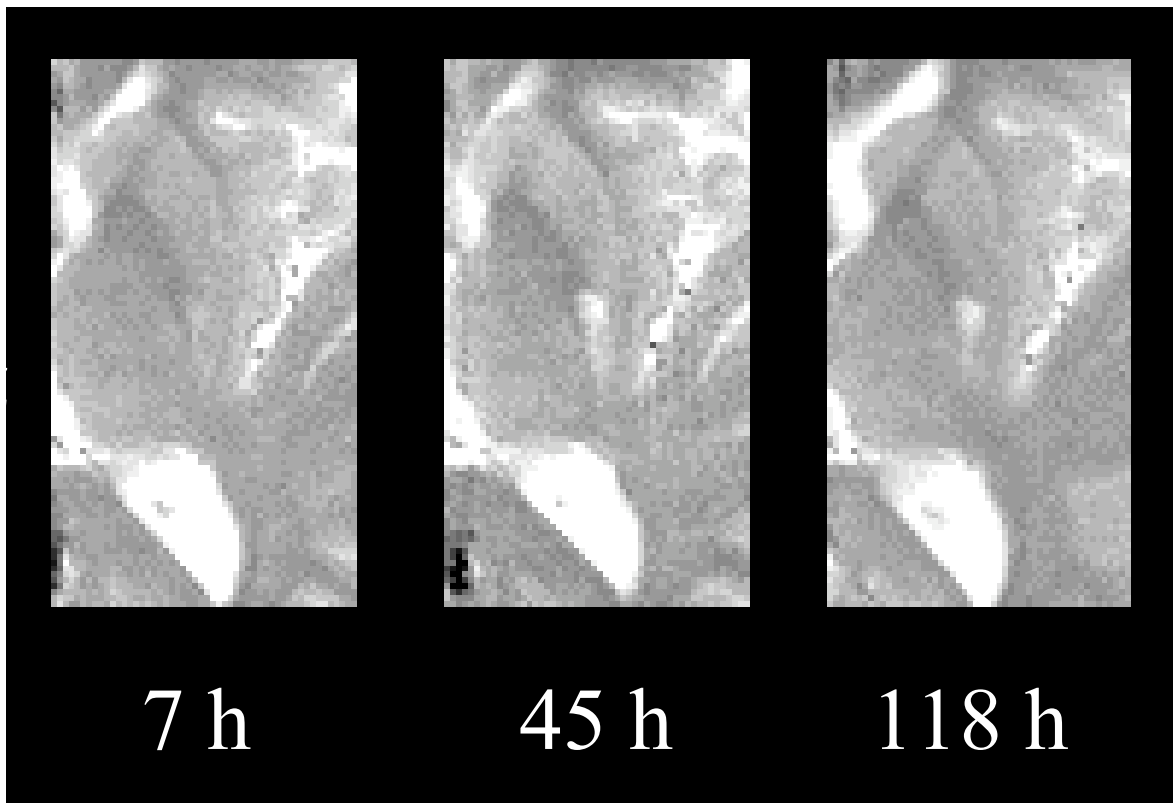


Abbildung 3. Ausschnitte (Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Ventrikelsystems links) der T2WI von Patient 6 (korrespondierende Schichten zu Abbildung 2). Verlauf der T2WI-Läsionen (hyperintens) in der grauen Substanz. Von der Akut- zur Subakutphase wuchs die T2WI-Läsion in der grauen Substanz, gefolgt von einer Verkleinerung bis zur chronischen Phase.

Tabelle 1. ADC- und T2WI-Läsionsvolumina \pm SD in der grauen Substanz für jeden Patienten in der Akut-, Subakut- und chronischen Phase.

Patient	Alter/ Geschlecht	Zeit (h)	ADC-Läsions- Volumen (mm ³)	T2WI-Läsions- Volumen (mm ³)
5	71/ m	2	652 \pm 70	209 \pm 12
		29	885 \pm 23	713 \pm 23
		220	326 \pm 47	737 \pm 17
6	50/w	7	303 \pm 47	139 \pm 12
		45	513 \pm 70	336 \pm 17
		118	186 \pm 23	296 \pm 6
7	60/m	5	757 \pm 47	244 \pm 12
		24	885 \pm 47	684 \pm 23
		144	513 \pm 70	644 \pm 12
8	42/w	4	769 \pm 47	368 \pm 41
		55	1142 \pm 23	1096 \pm 12
		392	163 \pm 23	597 \pm 35
9	78/m	8	163 \pm 23	110 \pm 12
		32	280 \pm 47	220 \pm 12
		200	117 \pm 23	183 \pm 6
10	78/f	3	419 \pm 23	162 \pm 6
		48	559 \pm 47	400 \pm 29
		120	140 \pm 23	342 \pm 6

5.1.3 Verhältnis der Infarktvolumina der Diffusions- und T2-gewichteten Bildgebung

Bei allen Patienten war das Läsionsvolumen im ADC-Bild in der subakuten Phase größer als das Endinfarktvolumen der chronischen Phase im T2-gewichteten Bild (siehe Abbildung 4 und 5). Bei drei Patienten (7, 8 und 10) war bereits die akute Läsion im ADC-Bild größer als das Endinfarktvolumen. Das Areal im ADC-Bild in der chronischen Phase war bei allen Patienten kleiner als das Endinfarktvolumen im T2-gewichteten Bild.

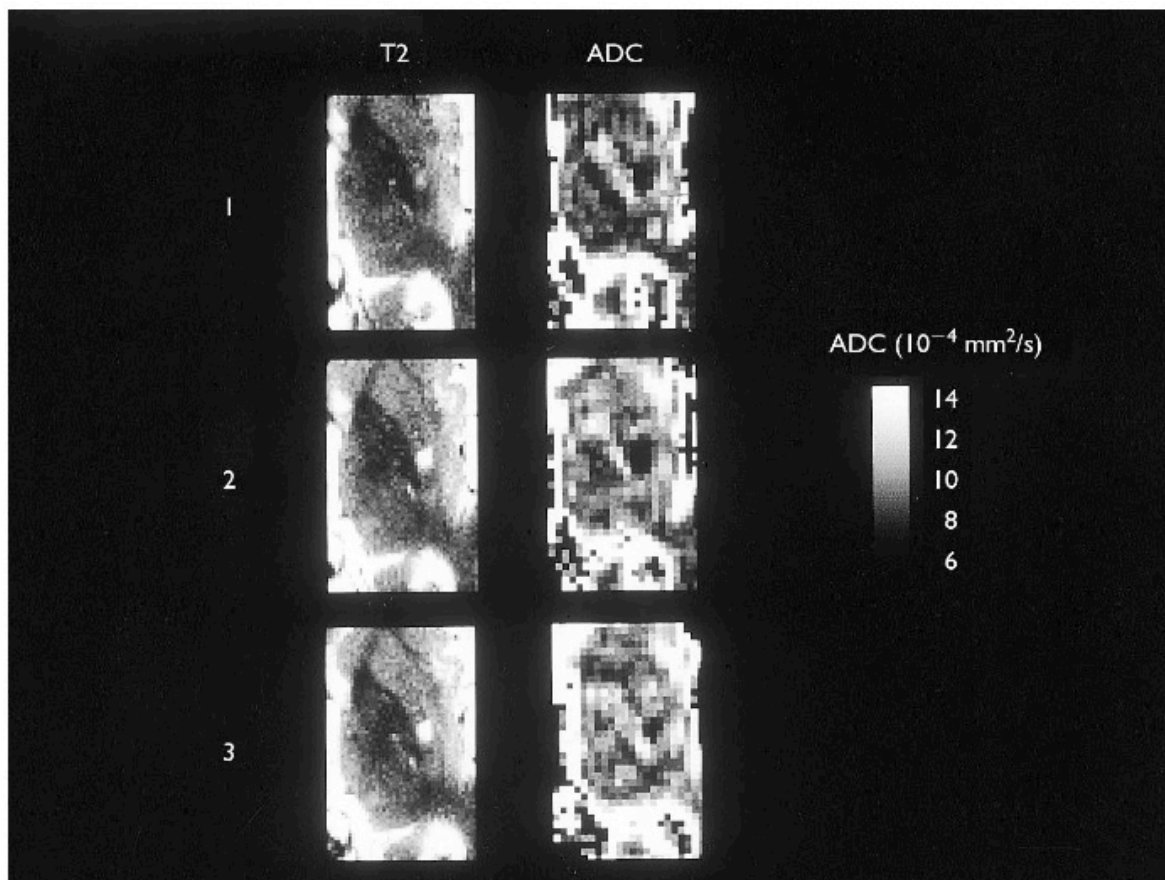


Abbildung 4. Verlauf der ADC- und T2WI-Läsionsvolumina in der subkortikalen grauen Substanz von Patient 7. Der Thalamus, die Capsula interna, die Basalganglien und Anteile des linken Ventrikelsystems sind als Ausschnitt dargestellt. Links zeigt sich in der T2-gewichteten Bildgebung der Verlauf der hyperintensiven Läsion mit einem Wachstum von der Akut- zur Subakutmessung und nachfolgender geringer Volumenabnahme, rechts der Verlauf der ADC-Läsion mit einer Volumenzunahme von der Akut- zur Subakutphase, gefolgt von einer Volumenabnahme bis zur chronischen Phase. Hervorzuheben ist, dass zum subakuten Messzeitpunkt die ADC-Läsion deutlich größer war als das Endinfarktvolumen. Folglich sind Anteile der ADC-Läsion der Subakutphase reversibel.

ADC Volumen/ End T2 Volumen in der grauen Substanz

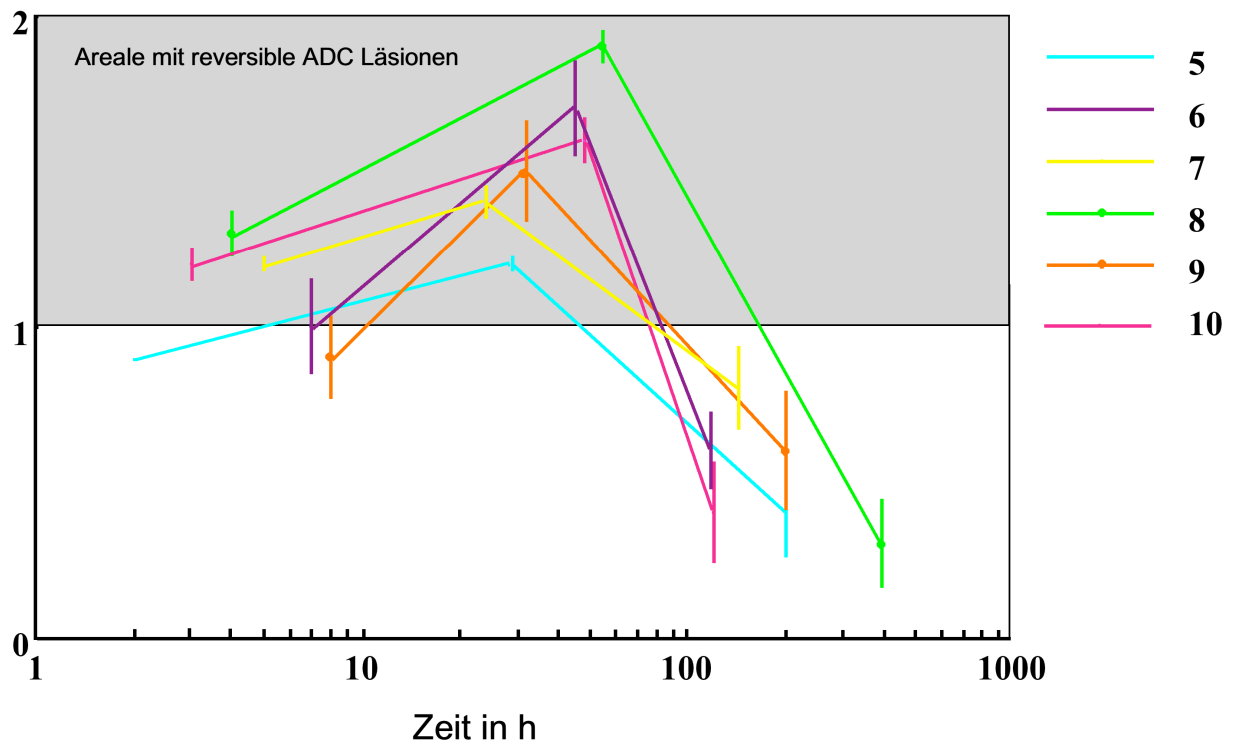


Abbildung 5. Der Infarktverlauf in der grauen Substanz wird hier mittels eines Quotienten zwischen den ADC-Läsionsvolumina der drei verschiedenen Zeitpunkte und dem Endinfarktvolumen für jeden Patienten dargestellt. Quotienten über 1 (grau unterlegt) markieren reversible Anteile der ADC-Läsionen.

5.2 Weiße Substanz

5.2.1 Infarktvolumina in der Diffusionsbildgebung

Alle Patienten zeigten bereits in der Akutphase ein Areal mit reduziertem ADC. Als Mittelwert \pm SD über alle Patienten beträgt der ADC in der Akutphase $5,3 \pm 0,8 \times 10^{-4}$ mm²/s, in der Subakutphase $4,9 \pm 0,4 \times 10^{-4}$ mm²/s und in der chronischen Phase $5,1 \pm 0,6 \times 10^{-4}$ mm²/s. Von der Akut- zur Subakutphase vergrößerte sich das diffusionsgestörte Areal bei allen Patienten. Bei sechs von acht Patienten (Patient 1, 3, 4, 5, 6 und 7) ist die ADC-Läsion im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase gewachsen. Patient 2 zeigte keine signifikante Veränderung der Läsionsgröße von der subakuten Phase zur chronischen Phase, und interessanterweise verkleinerte sich die ADC-Läsion von Patient 8 zwischen der Subakutphase und der chronischen Phase.

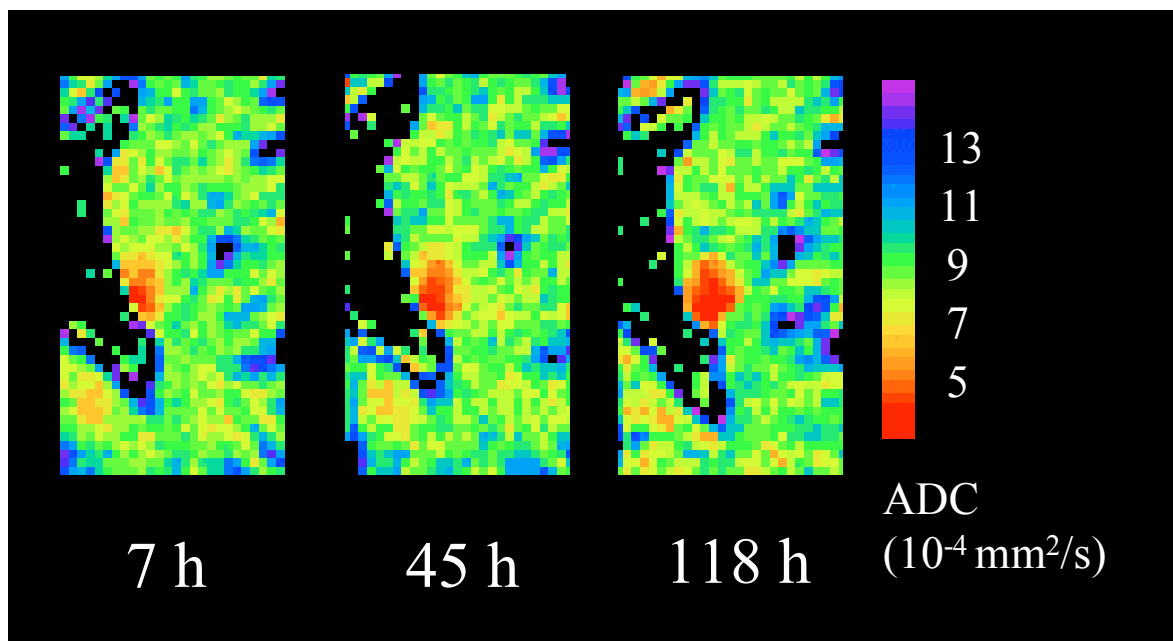


Abbildung 6. Ausschnitte (Corona radiata, Ventrikelsystems links) der ADC-Bilder von Patient 6 (gleicher Patient wie Abbildung 2). Verlauf der ADC-Läsionen (rot und orange) in der weißen Substanz. Die ADC-Läsion in der grauen Substanz wuchs nicht nur von der Akut- zur Subakutphase, sondern auch im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase.

5.2.2 Infarktolumina in der T2-gewichteten Bildgebung

Bei allen Patienten mit Ischämie der weißen Substanz (Patienten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8) war bereits bei der Akutmessung eine hyperintense Läsion im T2-gewichteten Bild vorhanden. Diese Läsion hat bei allen Patienten sowohl von der Akut- zur Subakutphase wie auch im weiteren Verlauf zur chronischen Phase an Größe zugenommen (siehe Tabelle 2). In Abbildung 7 ist der Läsionsverlauf in der weißen Substanz von Patient 6 dargestellt.

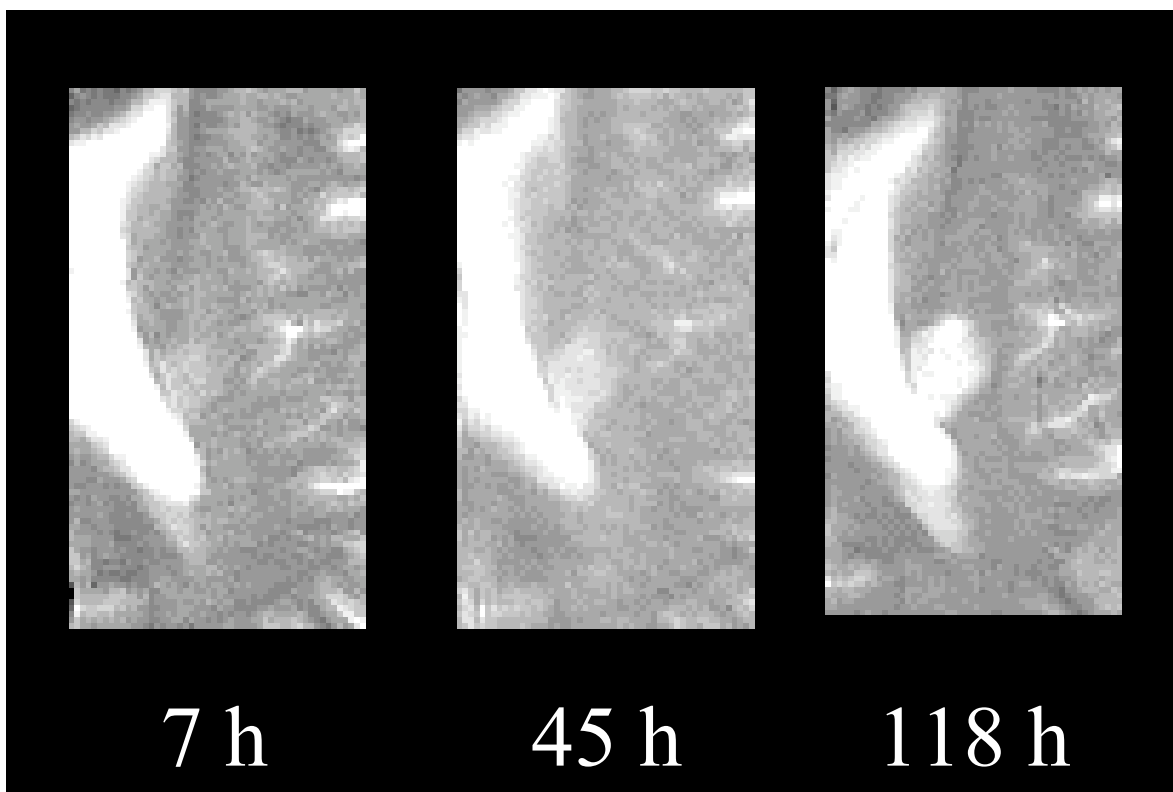


Abbildung 7. Ausschnitte (Corona radiata, Ventrikelsystems links) der T2WI von Patient 6 (korrespondierende Schichten zu Abbildung 6). Verlauf der T2WI-Läsionen (hyperintens) in der weißen Substanz. Die T2WI-Läsion in der weißen Substanz wächst sowohl von der Akutphase zur Subakutphase als auch im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase.

Tabelle 2. ADC- und T2WI-Läsionsvolumina \pm SD in der weißen Substanz für jeden Patienten in der Akut-, Subakut- und chronischen Phase.

Patient	Alter/ Geschlecht	Zeit (h)	ADC-Läsions- Volumen (mm ³)	T2WI-Läsions- Volumen (mm ³)
1	66/w	5	600 \pm 70	257 \pm 12
		29	858 \pm 23	713 \pm 35
		321	932 \pm 23	1601 \pm 52
2	68/m	13	363 \pm 23	240 \pm 12
		29	827 \pm 70	526 \pm 35
		101	913 \pm 70	1181 \pm 17
3	64/m	3	93 \pm 23	47 \pm 12
		28	487 \pm 70	657 \pm 35
		148	1214 \pm 93	1576 \pm 41
4	76/w	5	149 \pm 23	84 \pm 12
		22	678 \pm 70	379 \pm 41
		209	1205 \pm 23	1705 \pm 52
5	71/m	2	629 \pm 23	87 \pm 6
		29	1282 \pm 70	1114 \pm 29
		220	1398 \pm 23	1699 \pm 6
6	50/w	7	419 \pm 23	336 \pm 41
		45	676 \pm 23	1079 \pm 52
		118	979 \pm 70	1340 \pm 23
7	60/m	5	1165 \pm 23	621 \pm 35
		24	1236 \pm 23	1438 \pm 23
		144	1584 \pm 93	1775 \pm 17
8	42/w	4	603 \pm 23	551 \pm 17
		55	789 \pm 23	928 \pm 41
		392	209 \pm 47	1177 \pm 29

5.2.3 Verhältnis der Infarktvolumina der Diffusions- und T2-gewichteten Bildgebung

In der weißen Substanz war bei der Akut- und Subakutmessung das Areal mit signifikant reduziertem ADC-Wert bei allen Patienten kleiner als die Läsion in der T2WI in der chronischen Phase. Diese T2WI-Läsion der chronischen Phase wurde operant als das Endinfarktvolumen definiert. In der chronischen Phase war bei allen Patienten das Areal mit reduziertem ADC-Werten kleiner als das zum selben Zeitpunkt bestimmte Läsionsendvolumen in der T2WI.

5.3 Gemeinsamkeiten von grauer und weißer Substanz

5.3.1 Gemeinsamkeiten in der Diffusionsbildgebung

In der Diffusionsbildgebung stellten sich in der Akutphase sowohl in der grauen als auch der weißen Substanz Areale mit signifikant reduzierten ADC-Werten dar. Das Areal mit reduzierten ADC-Werten nahm von der Akut- zur Subakutphase bei allen Patienten sowohl in der grauen als auch der weißen Substanz an Volumen zu. In der chronischen Phase war eine ADC-Läsion bei allen Patienten in der grauen und weißen Substanz noch nachweisbar.

5.3.2 Gemeinsamkeiten in der T2-gewichteten Bildgebung

Sowohl bei Infarkten der grauen als auch der weißen Substanz wurde bei der Akutmessung ein hyperintensives Gebiet im T2-gewichteten Bild registriert. Diese Läsionen sind von der akuten zur subakuten Phase bei allen Patienten sowohl in der grauen als auch der weißen Substanz gewachsen. In der chronischen Phase zeigten alle Patienten ein hyperintensives Areal, welches als Endinfarktvolumen definiert wurde.

5.4 Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz

5.4.1 Unterschiede in der Diffusionsbildgebung

Die Infarkte in der grauen Substanz erreichten ihr Volumenmaximum zum Zeitpunkt der Subakutmessung und zeigten eine Verkleinerung im weiteren Verlauf zur chronischen Messung hin (Abbildung 8). Dagegen wurde bei allen Patienten mit Infarkten in der weißen Substanz, mit Ausnahme der Patienten 2 und 8, ein konstantes Läsionswachstum von der Akut- über die Subakut- bis zur chronischen Phase in der Diffusionsbildgebung erfasst (Abbildung 8).

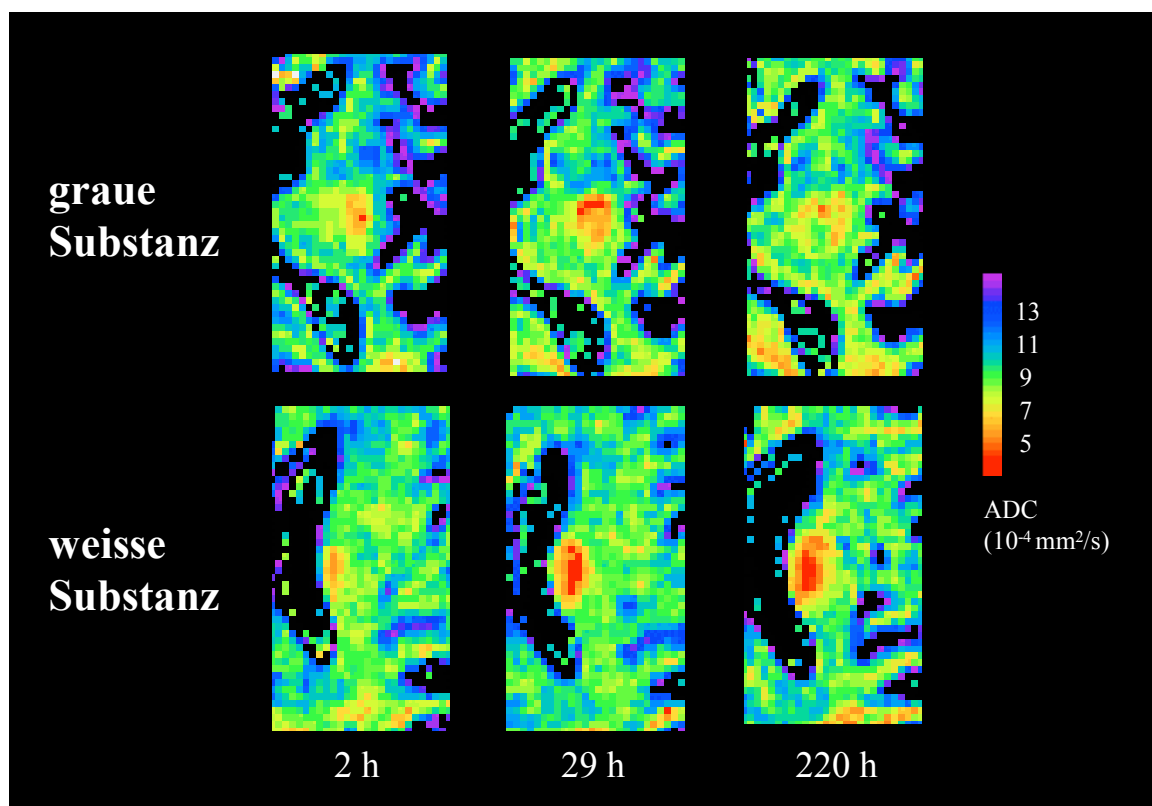


Abbildung 8. Ausschnitte (oben Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Ventrikelsystem links; unten Corona radiata, Ventrikelsystems links) der ADC-Bilder von Patient 5. Verlauf der ADC-Läsionen (rot und orange) oben in der grauen und unten in der weißen Substanz. In der grauen Substanz erreichte die ADC-Läsion ihr Maximum in der Subakutphase und nahm anschließend an Volumen ab. Im Gegensatz dazu wuchs die ADC-Läsion in der weißen Substanz sowohl von der Akut- zur Subakutphase als auch im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase.

Außerdem war die subakute ADC-Läsion bei allen Patienten mit Infarkten der grauen Substanz größer als das Endinfarktvolumen und somit zum Teil reversibel. In der weißen Substanz dagegen war die ADC-Läsion zu keinem Zeitpunkt größer als das Endinfarktvolumen.

In Abbildung 9 ist der Verlauf der ADC-Läsionsvolumina graphisch dargestellt.

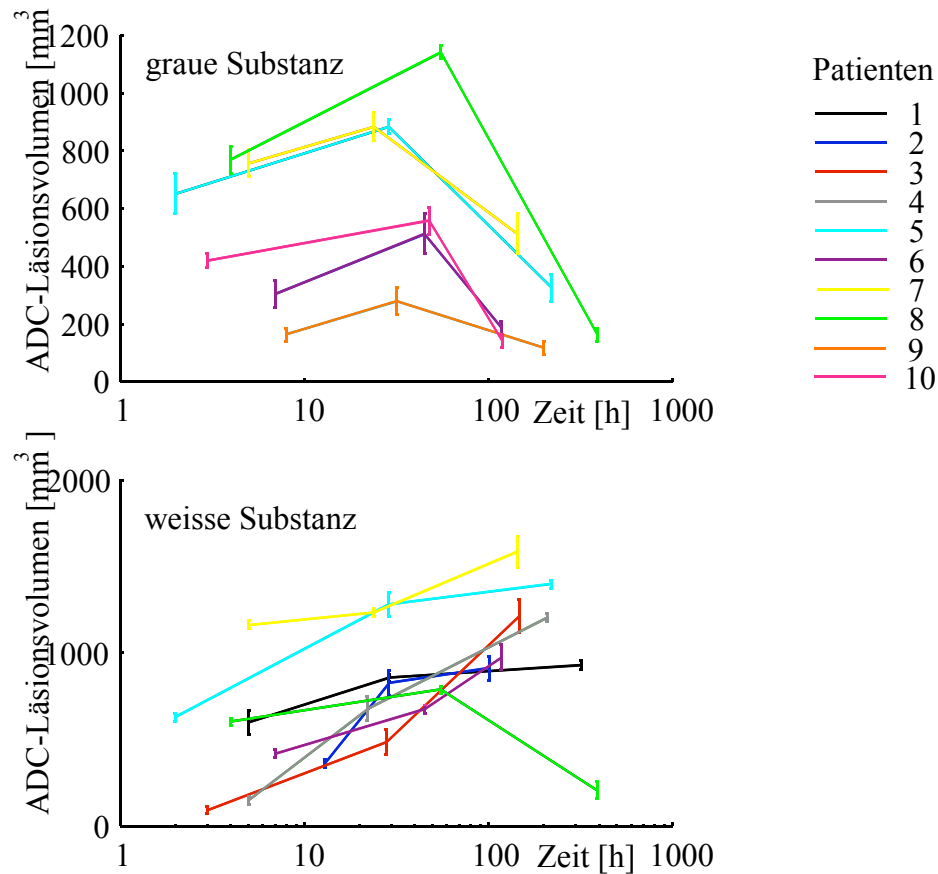


Abbildung 9. Die Graphen geben für jeden Patienten den Verlauf der ADC-Läsionsvolumina wider, oben in der grauen, unten in der weißen Substanz. In der grauen Substanz stieg bei allen Patienten das ADC-Läsionsvolumen zwischen Akut- und Subakutphase an und nahm zur chronischen Phase ab. In der weißen Substanz blieb die Qualität für den Zeitraum von der Akut- zur Subakutmessung gleich. Im weiteren Verlauf nahm jedoch bei sechs Patienten (1, 3, 4, 5, 6 und 7) das ADC-Läsionsvolumen über die Akut- und die Subakutphase hinaus bis zur chronischen Phase zu. Bei Patient 8 zeigte sich eine Volumenabnahme und bei Patient 2 keine signifikante Volumenveränderung.

5.4.2 Unterschiede in der T2-gewichteten Bildgebung

Bei allen Patienten mit Infarkten der weißen Substanz nahm die Läsion von der akuten über die subakute bis zur chronischen Phase konstant zu. Bei Infarkten der grauen Substanz hingegen hielt das Läsionswachstum im T2-gewichteten Bild nur von der Akut- zur Subakutphase an. Im weiteren Verlauf zur chronischen Phase verkleinerte sich die T2WI-Läsion (Abbildung 10), mit Ausnahme der Läsion von Patient 5, bei dem keine signifikante Größenveränderung von der subakuten zur chronischen Phase zu verzeichnen war (siehe Abbildung 11).

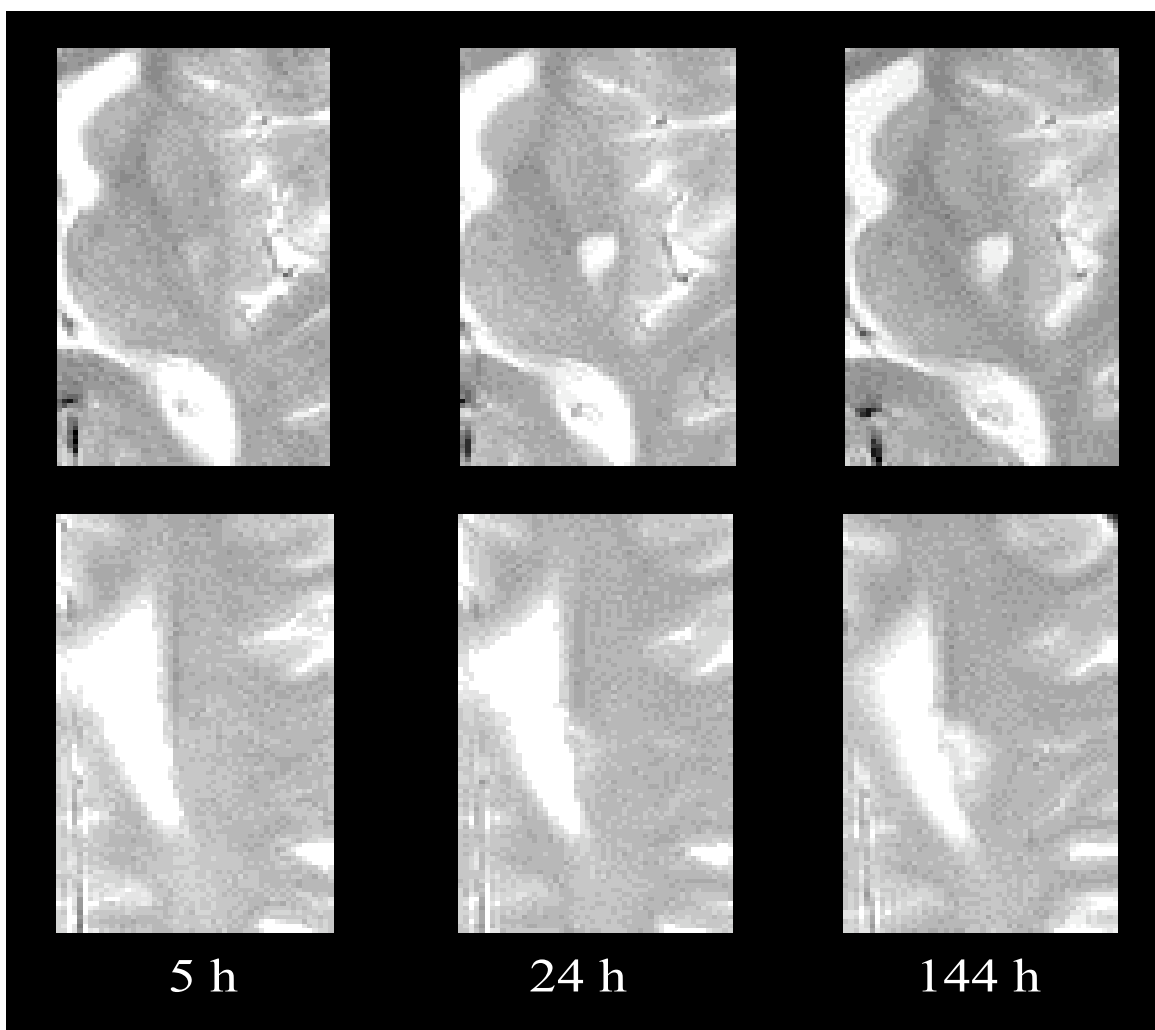


Abbildung 10. Ausschnitte (oben Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Ventrikelsystem links; unten Corona radiata, Ventrikelsystems links) der T2WI von Patient 7. Verlauf der T2WI-Läsionen (hyperintens) oben in der grauen und unten in der weißen Substanz. In der grauen Substanz erreichte die T2WI-Läsion ihr Maximum in der Subakutphase und nahm danach an Volumen ab. Im Gegensatz dazu wuchs die T2WI-Läsion in der weißen Substanz sowohl von der Akut- zur Subakutphase als auch im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase.

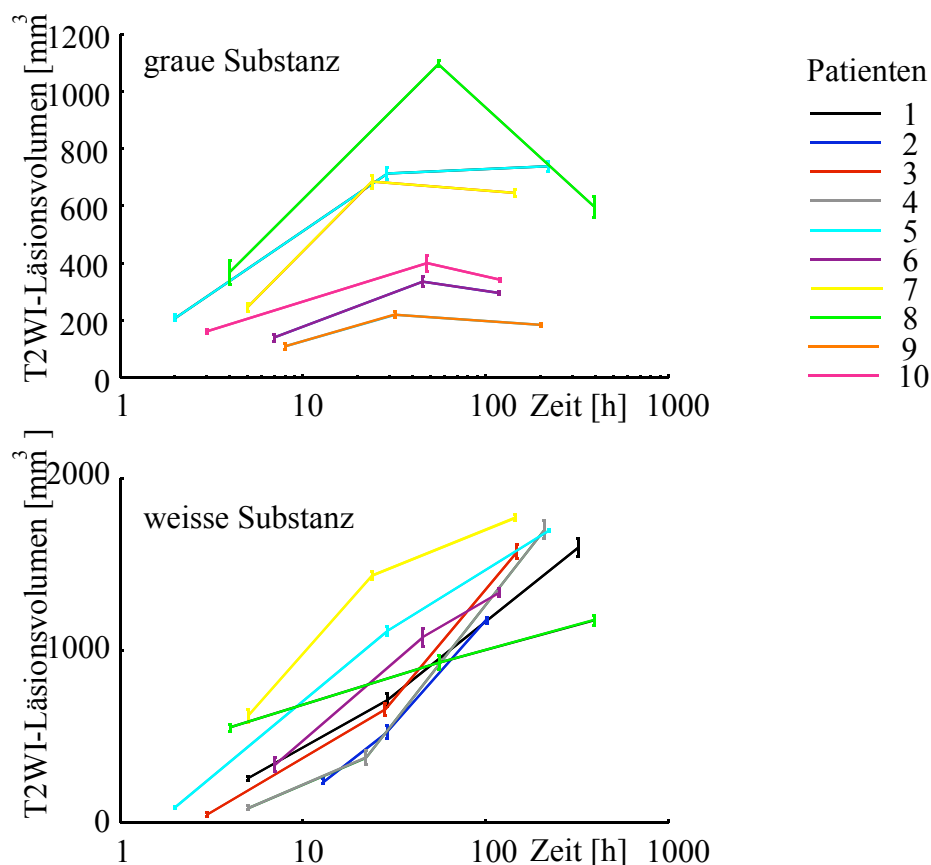


Abbildung 11. Die Graphen geben für jeden Patienten den Verlauf der T2WI-Läsionsvolumina wider, oben in der grauen, unten in der weißen Substanz. In der grauen Substanz stieg bei allen Patienten das ADC-Läsionsvolumen zwischen Akut- und Subakutphase an und nahm zur chronischen Phase leicht ab, mit Ausnahme von Patient 5, bei dem keine signifikante Volumenänderung von der Subakut- zur chronischen Phase stattfand. In der weißen Substanz blieb die Qualität für den Zeitraum von der Akut- zur Subakutmessung gleich. Im weiteren Verlauf nahm jedoch bei allen Patienten das T2WI-Läsionsvolumen über die Akut- und die Subakutphase hinaus bis zur chronischen Phase zu.

5.5 Klinischer Verlauf

5.5.1 Patienten mit Infarkten in der grauen Substanz

Der Zustand von Patient 6 hat sich klinisch von der ersten zur zweiten Untersuchung in der SSS um 9 Punkte gebessert. Bei den Patienten 7, 8, 9 und 10 hat sich zwischen der Erst- und Drittuntersuchung klinisch nichts verändert. Bei den Patienten 7 und 8 war eine vorübergehende Verschlechterung von jeweils 7 beziehungsweise 4 Punkten in der SSS des klinischen Zustandes zu vermerken.

Tabelle 3. Individuelle Daten der Patienten mit einem die graue Substanz betreffenden Infarkt. Der klinische Verlauf wird anhand der Scandinavian Stroke Scale (SSS) angegeben. Bei den Patienten 6, 7, 8, 9 und 10 hat sich der klinische Zustand nicht signifikant verändert. Bei Patient 10 sich zum Zeitpunkt der klinische Zustand verschlechtert, diese Verschlechterung ist zum Zeitpunkt der Drittuntersuchung rückläufig. Patient 6 zeigte eine klinische Besserung um 9 Punkte in der SSS.

Patient	Alter/Geschlecht	Zeitraum nach Ereignis in h	Scandinavian Stroke Scale
5	71/m	2	45
		29	49
		220	53
6	50/w	7	32
		45	32
		118	41
7	60/m	5	26
		24	19
		144	26
8	42/w	4	49
		55	49
		392	49
9	78/m	8	57
		32	57
		200	57
10	78/w	3	55
		48	51
		120	55

5.5.2 Patienten mit Infarkten in der weißen Substanz

Zwischen der Erst- und der Drittuntersuchung war bei den Patienten 1, 2, 4 und 6 eine klinische Besserung zu verzeichnen, während sich der klinische Zustand der Patienten 7 und 8 nicht veränderte. In der SSS von Patient 7 zeigte sich eine vorübergehende Verschlechterung von 7 Punkten zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung. Patient 3 hat sich klinisch deutlich verschlechtert (20 Punkte in der SSS).

Patient	Alter/Geschlecht	Zeitraum nach Ereignis in h	SSS
1	66/w	5	38
		29	52
		321	52
2	68/m	13	56
		29	56
		101	58
3	64/m	3	52
		28	52
		148	32
4	76/w	5	58
		22	58
		209	58

Patient	Alter/Geschlecht	Zeitraum nach Ereignis in h	SSS
5	71/m	2	45
		29	49
		220	53
6	50/w	7	32
		45	32
		118	41
7	60/m	6d	26
		1d	19
		5	26
8	42/w	4	49
		55	49
		392	49

Tabelle 4. Individuelle Daten der Patienten mit einem die weiße Substanz betreffenden Infarkt. Der klinische Verlauf wird anhand der Scandinavian Stroke Scale (SSS) angegeben. Bei den Patienten 1, 2, 4 und 6 verbesserte sich die Schlaganfallsymptomatik, bei Patient 3 verschlechterte sie sich und bei Patient 8 blieb sie unverändert. Bei Patient 7 zeigte sich eine vorübergehende Verschlechterung des klinischen Zustandes, bis zu Drittuntersuchung erholte er sich aber.

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss des Gewebetypes auf die Entwicklung einer ischämischen Läsion zu überprüfen. Dazu wurde der Verlauf der Läsionen in der grauen und weißen Substanz mithilfe von Diffusions- und der T2-gewichteter Bildgebung untersucht. In der Läsionsentwicklung der grauen und der weißen Substanz ließen sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede beobachten. Zwischen der Akut- und Subakutphase gab es keinen qualitativen Unterschied in der Entwicklung der ADC- und T2WI-Läsionen der beiden Gewebetypen: Sowohl in der grauen als auch der weißen Substanz wuchsen die MRT-Läsionen bis zur Subakutphase. Im weiteren Verlauf, bis zur chronischen Phase, waren jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Gewebetypen nachweisbar. Die ADC-Läsion in der grauen Substanz vergrößerte sich bis zur Messung in der subakuten Phase und wurde anschließend – bis zur Messung in der chronischen Phase – wieder kleiner. Ein Teil der ADC-Läsion der Subakutphase erwies sich als reversibel, denn das Endinfarktvolume in der T2WI war kleiner als die ADC-Läsion der Subakutmessung. Die T2WI-Läsion verkleinerte sich von der zweiten zur dritten Messung geringfügig. Im Gegensatz dazu setzte sich in der weißen Substanz das Wachstum der MRT-Läsionen bis zum dritten Messzeitpunkt fort.

Aus welchem Grunde wurden zur Prüfung der Hypothese kleine subkortikale Infarkte ausgewählt? Die meisten MRT-Schlaganfallstudien haben sich mit der Verlaufsuntersuchung größerer Infarkte, das heißt insbesondere der Arteria cerebri media (ACM) beschäftigt. Bei einer Ischämie im Versorgungsbereich der ACM können beide Gewebetypen betroffen sein. Bei einer Infarzierung in diesem Gebiet kann der Infarktverlauf sowohl in der grauen wie auch in der weißen Substanz beobachtet werden. Bereits im gesunden Gewebe ist die Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz schwierig. Bedingt durch das Ödem, das sich postischämisch entwickelt, ist eine präzise Unterscheidung der Gewebetypen in der DWI nicht realisierbar. Zur Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellungen ist jedoch eine klare Trennung von grauer und weißer Substanz erforderlich. Deswegen wurden für die Untersuchung Patienten mit AchA- und Thalamusinfarkten ausgewählt, bei denen in den meisten Schichten nur die graue oder die weiße Substanz von der Ischämie betroffen war.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die subkortikale graue Substanz und können nicht ohne Einschränkungen auf die kortikale graue Substanz übertragen werden. Zur Abklärung, ob die subkortikale graue Substanz sich ähnlich wie die kortikale graue Substanz verhält, bedarf es weiterer Studien.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit MRT-Schlaganfallstudien bei Patienten, tierexperimentellen MRT-Untersuchungen und histopathologisch-experimentellen Studien verglichen. Anschließend werden mögliche Ursachen der Unterschiede in der Ödementwicklung und ischämischen Schadenskaskade diskutiert.

6.1 MRT-Verlaufsuntersuchungen bei zerebraler Ischämie

In der Vergangenheit haben sich tierexperimentelle und Patientenstudien auf die Untersuchung von größeren Infarkten, speziell von ACM-Infarkten, konzentriert. Experimentelle MRT-Untersuchungen berichteten 2 Stunden nach Beginn der Mediaischämie am Rattengehirn über eine graduelle Reduktion des ADC von Kern zur Peripherie der ischämischen Läsion. Kombiniert mit Methoden zur Erfassung des Metabolismus wurde deutlich, dass der Kern der ADC-Läsion mit zusammengebrochenem Energiestoffwechsel von der Peripherie mit normalem Energiestoffwechsel aber schwerwiegender Gewebsazidose unterschieden werden kann. Es wurde diskutiert, dass das Gewebe in dieser Randzone nur reversibel geschädigt sei und eventuell einer Therapie zugänglich sein könnte (Penumbra). Der größere Teil der ADC-Läsion schien jedoch irreversibel infarziert zu sein (Hoehn-Berlage, Norris, et al. 1995 A). 7 Stunden nach Ischämiebeginn entsprach das Areal mit dem reduziertem ADC der Region des histologischen Schadens, des zusammengebrochenen Energiestoffwechsels und der Gewebsazidose und entspricht dem Areal, der im weiteren Verlauf zur ischämischen Gewebsnekrose wird (Back, Hoehn-Berlage, et al. 1994).

Dagegen wurde bei Schlaganfallpatienten ein Wachstum der DWI-Läsionen noch während der ersten 24 Stunden beobachtet (Baird, Benfield, et al. 1997). In die vorliegende Studie wurde darüber hinaus der Verlauf der ischämischen Läsionen nach 48 und 72 Stunden mit einbezogen. Daher konnte die Reversibilität des

Gewebeschadens (anhand von ADC-Maps und DWI) in dieser Phase für die Läsionen der grauen Substanz erfasst werden.

Neuere Studien, wie die von Inoue (2009), führten einen weiteren Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes des noch zu rettenden Gewebes (Penumbra) ein. Dazu bediente sich die Arbeitsgruppe des AIM MRT (activity-induced manganese-enhancement MRI). In tierexperimentellen Untersuchungen gelang es ihnen, ein Gebiet als Infarktkern zu definieren, welches histologisch mit dem Infarktkern übereinstimmt und in der superakuten Phase (2 Minuten nach Insult) kleiner als die ADC-Läsion ist. Die Mangan Akkumulation im infarktierten Gewebe reflektiert den Zusammenbruch der Kalziumkanäle und erlaubt eine Darstellung des zur Nekrose verurteilten Gewebes.

6.2 Histologische Studien

Ausgehend von der Anatomie der grauen und weißen Substanz ist in der Vergangenheit auf ihre unterschiedliche Vulnerabilität geschlossen worden. Entscheidend war dabei, dass die graue Substanz, die Zellkörper und Synapsen enthält, im Vergleich zur weißen Substanz, die myelinisierte Axone enthält, größere metabolische Aktivität besitzt (Nishizaki, Yamauchi, et al. 1988). Daher ist sie möglicherweise vulnerabler für ischämische Ereignisse (Marcoux, Morawetz, et al. 1982). Interessante elektronenmikroskopische Untersuchungsbefunde, erhoben 60 Minuten nach Einsetzen der Anoxie am Nervus opticus der Ratte, ein etabliertes Modell für myelinisierte Axone, zeigten dass diese sehr sensitiv auf eine Anoxie reagieren und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Abwesenheit des Perikaryons, und dass die funktionelle und strukturelle Beeinträchtigung im Axon vorgeht und nicht nur als Konsequenz einer Beeinträchtigung des Perikaryon (Stys, Waxman, et al. 1992). Nach dieser grundlegenden Studie wurden 1996 von Pantoni et al. strukturelle Veränderungen in der weißen Substanz bei ACM-Ischämie der Ratte untersucht. Ungefähr 30 Minuten nach Ischämiebeginn schollen die Oligodendrozyten und Astrozyten an. Nach 3 Stunden war eine große Anzahl der Oligodendrozyten irreversibel geschädigt. Diese Veränderungen gingen der Entwicklung nekrotischer Neurone im Kortex und in den Basalganglien um mehrere Stunden voraus. Nach 24 Stunden wurde eine segmentale Schwellung der myelinisierten Axone, die Bildung von

Räumen zwischen der Myelinscheide und dem Axolemm und eine Schwellung der Astrozyten beobachtet. Damit bestätigte sich, dass die pathologischen Veränderungen der Oligodendrozyten und myelinisierten Axone frühzeitig beginnen und unabhängig von der Schädigung der neuronalen Perikaryons sind (Pantoni, Garcia, et al. 1996). Eine andere experimentelle Studie bei Katzen mithilfe von DWI und elektronenmikroskopischer Untersuchung berichtete von einer Schwellung der Zellen in beiden Gewebetypen 3 Stunden nach Einsetzen der Ischämie. Die Schwellung war jedoch mit einer ultrastrukturellen Veränderung der Lokalisation des Wassers verbunden. Die Schwellung der Zellen in der grauen Substanz betraf vor allem die Astrozyten, während in der weißen Substanz sowohl die Astrozyten als auch die Oligodendrozyten betroffen waren. Zudem befand sich auch in den Axonen ein intrazelluläres Ödem. Der periaxonale Raum war bei vielen myelinisierten Axonen vergrößert (Kuroiwa, Nagaoka, et al. 1998). Diese Ergebnisse wurden durch eine Nachfolgestudie, in der neben der histologischen Erfassung des zytotoxischen Ödems die Diffusionstensormessung mit der MRT eingesetzt wurde, bestätigt (Kuroiwa & Nagaoka 2000). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mehrere Studien eine größere Vulnerabilität der weißen Substanz nahelegen.

6.3 Signalverlauf des ADC

Zur Beschreibung des Signalverlaufes des ADC waren zunächst Studien an umfassenden Patientenkollektiven durchgeführt worden, in denen nicht zwischen den ADC-Werten der grauen und weißen Substanz unterschieden wurde. Während der ersten 4 Tage war hierbei der ADC reduziert und im Sinne eines zytotoxischen Ödems interpretiert worden. Die Veränderung des ADC Signals im Verlauf über die Subakutphase bis hin zur chronischen Phase mit Pseudonormalisation und Erhöhung des ADC-Wertes (Kolloquation=Liquor-isointens) wäre dann mit einem vasogenen Ödem und Zelluntergang vereinbar (Schlaug, Siewert, et al. 1997).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Verlaufsbeobachtung der Läsionsgröße subkortikaler Infarke. Aus diesem Grunde ist die Definition eines ischämischen Areales allein (siehe Abschnitt 4) hinsichtlich des Verlaufes der ADC-Werte nur eingeschränkt aussagefähig. Zusammengefasst wurde bei dieser Studie keine signifikante Änderung der ADC-Werte von der Akut- über die Subakut- bis zur

chronischen Phase beobachtet. In der grauen Substanz war jedoch, im Gegensatz zur weißen Substanz, ein Trend zum Anstieg des ADC von der Subakut- zur chronischen Phase zu verzeichnen. Somit stimmen diese Ergebnisse mit denen von Bastin et al. (2000) überein: Diese Forschergruppe beobachtete innerhalb der ersten 7 Tage keine signifikante Differenz zwischen der ADC-Reduktion in der grauen und weißen Substanz. Nach 7 Tagen erhöhte sich jedoch der ADC in der grauen Substanz, während er in der weißen Substanz reduziert blieb. Diese Studie, an Patienten mit Territorialinfarkten ohne Betrachtung der Läsionsvolumina durchgeführt, legt das Fortschreiten des Zellschadens in der weißen Substanz auch im späteren Stadium nahe und bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Unter Nutzung der Diffusionstensor-Technik, die eine umfassendere Messung der Diffusionsveränderungen erlaubt, wurden bei gesunden Probanden keine signifikanten Diffusionsunterschiede zwischen den Gewebetypen erfasst (Zacharopoulos & Narayana 1998) (Mukherjee 2000). Im akuten und frühen subakuten Stadium war die Diffusion jedoch in der weißen Substanz stärker reduziert als in der grauen Substanz. Daher ist die Nutzung der Diffusionstensor-Technik für zukünftige Studien zu empfehlen.

6.4 Ödementwicklung

Unter Berücksichtigung der volumetrischen Veränderungen des ischämischen Areals in der grauen und weißen Substanz erscheint der Einfluss des sich entwickelnden Hirnödems wesentlich. Experimente am Rattenmodell (Mediaokklusion) kamen zu dem Ergebnis, dass nach etwa 3 Stunden ein signifikantes Hirnödem entstand, das seine maximale Größe nach ungefähr 3 Tagen erreichte und danach wieder abnahm (Gotoh, Asano, et al. 1985). Zum Zeitpunkt des Maximums war das Ödem vasogen und vor allem in der weißen Substanz lokalisiert (Garcia, Cox, et al. 1971) (Garcia & Kamijyo 1974). Ähnliche Untersuchungen an Primaten beobachteten nach etwa 4 bis 5 Stunden ein Ödem in der grauen Substanz, das mit einer deutlichen Elektrolytverschiebung im Gewebe verbunden war, während das geringfügige Ödem in der weißen Substanz keine Elektrolytverschiebungen zeigte (Watanabe, West, et al. 1977). Nach 24 Stunden wies das Putamen ein Ödemmaximum auf, nach 48 Stunden bereits eine Ödemabnahme. Im Gegensatz dazu erfolgte in der subkortikalen weißen Substanz eine Ödemzunahme im Zeitraum von 12 bis 48 Stunden (Bremer, Yamada, et al. 1978).

Die Ursachen für die unterschiedliche Ödementwicklung in den beiden Gewebetypen sind in der Vergangenheit mehrfach diskutiert worden. Clasen et al. sahen einen Zusammenhang zwischen der Ausbreitung des zerebralen Ödems und der Orientierung der Axone in der weißen Substanz (Clasen, Cooke, et al. 1961), welcher anhand von Untersuchungen unter Kälteeinwirkung bestätigt wurde (Kuroiwa, Yokofujita, et al. 1990). Aus diesem Grunde erscheint es möglich, dass die Ödemausbreitung von der unterschiedlichen Struktur der Gewebetypen abhängt. Auch die frühere Rückbildung des vasogenen Ödems in der grauen Substanz könnte mit ihrer deutlich höheren Kapillardichte, durch welche die Ödemflüssigkeit schneller abtransportiert werden kann, erklärt werden (Klein, Kuschinsky, et al. 1986). Der Wert der totalen Kapillarlänge pro Volumeneinheit ist in der grauen Substanz 3- bis 5-mal größer als in der weißen (Borowsky & Collins 1989). In letzterer laufen die Gefäße vorzugsweise parallel zur Ausrichtung der Axone und geben relativ wenige Kapillaren ab (Cavaglia et al. 2001).

Bei Betrachtung der Entwicklung vasogener Ödeme nach ischämischen Läsionen beim Menschen mittels T2WI finden sich Hinweise für ähnliche pathophysiologische Vorgänge.

Die Infarkte der weißen Substanz zeigten in den dieser Studie eine über die subakute bis hin zur chronischen Phase weiterhin bestehende ACD Reduktion.

Ein geschädigtes Areal welches bereits ein zytotoxisches Ödem entwickelt hat (DWI Anstieg) und im Verlauf eine Volumenzunahme zeigt, könnte zum Beispiel durch ein weiterhin bestehendes vasogenes Ödem unterhalten werden. Die Verlängerung der Diffusionswege für Sauerstoff und Nährstoffe und die hiermit verbundene Verschlechterung der Zellversorgung würde zu einer Infarktvergrößerung führen. Außerdem kann ein vasogenes Ödem zur Kompression der Mikrozirkulation und damit zu einer weiteren Verminderung des Blutflusses beitragen (Hossmann und Schuier 1980). Insbesondere in der weißen Substanz mit der gleichen Ausbreitungsrichtung von vasogenem Ödem und Blutgefäßen erscheint ein solcher Circulus vitiosus möglich. In diesem Zusammenhang ist auch der von Fredriksson et al. diskutierte Mechanismus zu sehen, welcher der Entstehung zerebrovaskulärer Läsionen bei „stroke-prone“ Ratten zugrunde liegt (Fredriksson et al. 1985). Hierbei war ein vasogenes Ödem als der

pathophysiologisch ursächliche Mechanismus für die Läsionsentstehung diskutiert worden.

6.5 Die ischämische Schadenskaskade

Der ischämische Gewebeschaden ergibt sich aus einem Komplex pathophysiologischer Prozesse. Zu den Hauptmechanismen zählen die Exzitotoxizität, die Perinfarktdepolarisationen, die Inflammation und der programmierte Zelltod (Dirnagl 1999). Der Energiemangel als Folge der Ischämie führt zu einem Zusammenbruch der Ionengradienten an der Zellmembran. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen belegen, dass es in der Frühphase der zerebralen Ischämie, der exzitotoxischen Phase, sowohl Gemeinsamkeiten wie auch unterschiedliche in den pathophysiologischen Vorgängen in der weissen und in der grauen Substanz gibt. In der grauen Substanz führt das in den Extrazellulärraum ausgeschüttete Glutamat zu einer Öffnung der Ca^{2+} -permeablen Kanäle. Der daraus resultierende pathologische Kalziumeinstrom führt letztlich zum kalziumvermittelten Zellschaden (Choi et al. 1987) (Rothman und Olney 1987) (Choi 1988) (Siesjö und Bengtsson 1989). 1990 untersuchten Stys et al. bei der Anoxie am Nervus opticus der Ratte den Effekt verschiedener Blocker auf den Kalziumeinstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle. Sowohl die polyvalenten Kationen Mn^{2+} , Co^{2+} und La^{2+} als auch Nifedipin und Nimodipin hatten keinen protektiven Effekt hinsichtlich des anoxischen Schadens. Diese Ergebnisse legten nahe, dass dihydropyridinsensitive Kalziumkanäle keine bedeutende Rolle bei der Entwicklung des ischämischen Schadens spielen. Dies führte zu der Vermutung, dass andere Wege für den Kalziumeinstrom relevant sein könnten (Stys et al. 1990). In späteren Experimenten zeigte sich, dass die Membrandepolarisation in der weissen Substanz zu einer Umkehrung der Aktivität des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers – des Membranproteins also, das normalerweise die Ausfuhr von Ca^{2+} aus der Zelle bewirkt – führt und darüber den Kalziumeinstrom in die Zelle ermöglicht (Stys et al. 1992) (Stys et al. 1993). Letztlich laufen diese Vorgänge am Axon hier im Gegensatz zur grauen Substanz nicht glutamatvermittelt ab. Interessanterweise führt jedoch ein natriumabhängiger Glutamatttransport zum Glutamataustrom aus dem Axon, welches dann über die Aktivierung von AMPA/Kainate-Rezeptoren der Oligodendrozyten und

Astrozyten zum kalziumvermittelten Schaden in der weißen Substanz beiträgt (Li et al. 1999) (Li & Stys 2000) (Li & Stys 2001). In der Zellkultur verursachten AMPA und Kainate in kurzer Zeit den Zelltod der Oligodendrozyten (Matute et al. 1997) (McDonald et al. 1998), ein Ergebnis, welches sich auch in *in vivo* bestätigte (Matute et al. 1997) (Matute et al. 1998). Dagegen sind die Astrozyten in der Zellkultur unempfindlicher (Choi et al. 1987) (Koh et al. 1990).

Ein weiterer Schritt in der ischämischen Schadenskaskade ist die Aktivierung der Phospholipase A₂ und der Cyclooxygenase, welche die Generierung freier Radikale zur Folge hat. Diese wiederum sind für die Ausprägung des Zellschadens zentral, bewirken sie doch eine Peroxidation der Lipide und einen Membranschaden (Dirnagl et al. 1999). Das Ausmaß des oxidativen Stresses und die Fähigkeit des Schutzes sind von den unterschiedlichen Zelltypen des ZNS abhängig. Die Erhöhung der freien Radikale in einer gemischten Zellkultur (Oligodendrozyten/Astrozyten) bewirkt in erster Linie einen Schaden der Oligodendrozyten (Husain und Juurlink 1995). Die Vulnerabilität der Oligodendrozyten in Bezug auf oxidativen Stress beruht wahrscheinlich auf ihrer hohen metabolischen Aktivität, ihrer niedrigen intrazellulären Gluthathionkonzentration und ihrem hohen Eisengehalt (Dewar et al. 1999). Neben der Sensitivität der Oligodendrozyten für oxidativen Stress bewirkt die große Abhängigkeit von der oxidativen Phosphorylierung und die Sensitivität hinsichtlich der Glutamatoxizität eine höhere Vulnerabilität für ischämische Ereignisse im Vergleich zu Astrozyten (Petty & Wettstein 1999).

Pathophysiologische Abläufe, die für die Entwicklungsdifferenzen der ischämischen Läsion in der grauen und weißen Substanz verantwortlich sein könnten, müssen besonders beim Menschen noch näher erforscht werden.

6.6 Reversible ADC-Läsionen in der grauen Substanz

Der Umstand, dass sich in der grauen Substanz ein Teil der ADC-Läsion der Subakutphase nicht im Infarktendvolumen der chronischen Phase darstellt, lässt den Schluss zu, dass dieser Läsionsteil zum Zeitpunkt der Subakutphase nur reversibel geschädigt ist. Tierexperimentell fanden sich Hinweise, dass Teile der ADC-Läsion reversibel sein könnten (Hoehn-Berlage et al. 1985). Beim Menschen sind reversible

ADC-Veränderungen bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) (Kidwell et al. 1999) oder transienter globaler Ischämie (Strupp et al. 1998) beschrieben worden. Bei Territorialinfarkten kommt es bei andauerndem Gefäßverschluss zu einem Wachstum der DWI-Läsion bis zur Subakutphase, welche dem Endinfarktvolumen entspricht (Baird et al. 1997). Im Falle einer frühzeitigen Reperfusion kann jedoch das Endinfarktvolumen kleiner als das initiale DWI-Volumen sein (Baird et al. 1997) (Yoneda et al. 1999) (Fiebach, Hopt et al. 2010). Eine in diesem Rahmen zu diskutierende Reperfusion erscheint aufgrund der Einheitlichkeit der Ergebnisse bei allen sechs Patienten unwahrscheinlich. Aus methodischen und messtechnischen Gründen war eine selektive Erfassung von Perfusionsveränderungen für die graue und weiße Substanz nicht möglich. Für zukünftige Studien sollte eine Weiterentwicklung der verwendeten Perfusionsmesstechniken in Hinblick auf die räumliche Auflösung erfolgen.

Die nur reversible Schädigung von Teilen der ADC-Läsion in der grauen Substanz könnte auch durch die deutlich bessere Kapillarisation der grauen Substanz begründet sein: ein Ödem und exzitatorische Substanzen wären dadurch leichter abtransportierbar. Die fortschreitende Schädigung, wie in der weißen Substanz, könnte dadurch verhindert werden.

6.7 Wallersche Degeneration

Im Rahmen der Diskussion um den bis zur chronischen Phase fortschreitenden Gewebeschaden in der weißen Substanz sollte auch der Signalbeitrag der Wallerschen Degeneration Beachtung finden. Dieser dürfte jedoch infolge des in dieser Studie gewählten Zeitfensters keine Rolle spielen. Die Wallersche Degeneration wird im MRT erfahrungsgemäß erst fünf Wochen nach Schädigung der Zellkörper sichtbar (Inoue et al. 1990) (Orita et al. 1991). Selbst der früheste berichtete Zeitpunkt für Signalintensitätsveränderungen infolge der Wallerschen Degeneration beträgt zwei volle Wochen (Pennock et al. 1993).

6.8 Perspektiven

Um die Therapieansätze zu diskutieren, wird sich der folgende Abschnitt besonders den möglichen Neuroprotektiva widmen, die derzeit erst in klinische Studien, nicht aber in die klinische Routine Eingang gefunden haben.

Entsprechend den Erkenntnissen aus der Pathophysiologie ist es erforderlich, die graue und weiße Substanz getrennt zu behandeln. Ansatzpunkte könnten aber auch in den Gemeinsamkeiten der Ischämiekaskade gefunden werden. In der grauen Substanz könnte der Schwerpunkt auf der Entwicklung von NMDA-Rezeptorblockern liegen, die tierexperimentell bereits zu einer Reduktion des Infarktendvolumens führten. In der weißen Substanz erwiesen sich die NMDA-Rezeptorblocker dagegen als wirkungslos (Yam et al. 2000), da diese Rezeptoren in der weißen Substanz fehlen (Jones & Baughman 1991). Hier könnten sich stattdessen AMPA-Rezeptorblocker als wirksam erweisen. Auch Natriumkanalblocker haben protektive Wirkungen in der weißen Substanz (Stys und Lesiuk 1996). Zudem könnte die Protektion vor freien Radikalen für die Oligodendrozyten, Substanzen, die die Tau-Immunoaktivität hemmen, hilfreich sein (Irving et al. 1997).

Darüber hinaus ist zu überlegen, ob die Vergrößerung des therapeutischen Fensters in der weißen Substanz sinnvoll sein könnte, da sich bei diesem Gewebetyp das Läsionswachstum bis zur chronischen Phase hineinzieht.

Ein wichtiger Diskussionspunkt der Ergebnisse dieser Arbeit war die Rolle des Ödems im Infarktverlauf der grauen und weißen Substanz. Hieraus ergeben sich therapeutische Überlegungen. Falls es zutrifft, dass Ödeme in der weißen Substanz in großem Maße zum protrahierten Infarktverlauf beitragen, könnten sich Steroide als wirksam erweisen.

6.9 Methodenkritik

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu validieren, sollte eine experimentelle Überprüfung mit Erweiterung des MRT-Protokolls durchgeführt werden. Zur verbesserten Beschreibung der Diffusionsveränderungen ist der Einsatz der Diffusionstensor-Technik zu empfehlen. Eine genauere Beschreibung der ödematösen Entwicklung wäre mithilfe quantitativer T2-Bildgebung möglich. Hinsichtlich der

Korrelation mit der perfusions-gewichteten Bildgebung wäre die Verwendung einer Perfusionssequenz mit hoher räumlicher Auflösung erforderlich. Zusätzlich wäre die Korrelation mit histologischen und metabolischen Parametern wünschenswert.

Die geringe Anzahl der Probanden stellt sicherlich die primäre Schwäche dieser Studie dar. Ihre Ergebnisse können aus diesem Grund lediglich als Hinweise und Anregungen für die weitere Forschung verwendet werden. Zudem konnte aufgrund der Tatsache, dass bei vier von zehn Patienten gleichzeitig graue und weiße Substanz betroffen war, keine belastbare Aussage über mögliche Differenzen im klinischen Verlauf abgeleitet werden. Eine höhere Patientenzahl ergänzt um weitere Verlaufsuntersuchungen,, beispielsweise drei Monate nach dem ischämischen Ereignis, könnte die Ergebnisse dieser Pilotstudie erhärten.

Bei den Patienten 1, 2, 3 und 4 wurde das ischämische Gewebe allein in der weißen Substanz erfasst. Bei den Patienten 9 und 10 war allein die graue Substanz betroffen, und bei den Patienten 5, 6, 7 und 8 wurden die Infarkt volumina sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz erfasst.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie zeigten sich in der Entwicklung von ischämischen Läsionen sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zwischen der grauen und der weißen Substanz. Von der Akut- zur Subakutphase nahmen die ADC- und T2WI-Läsionen in beiden Gewebetypen an Größe zu. Im weiteren Verlauf bis zur chronischen Phase wiesen sie ein gegensätzliches Verhalten auf: Während es in der grauen Substanz zur Läsionsabnahme kam und ein Teil der ADC-Läsion der Subakutphase reversibel war, wuchsen die MRT-Läsionen der weißen Substanz bis hin zur chronischen Phase.

Der Gewebetyp ist ein wesentlicher Faktor hinsichtlich des Ausmaßes und Ausbreitung des Gewebeschadens. Weitere und umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen sowie größere Patientenstudien sind erforderlich, um den Infarktverlauf in beiden Gewebetypen besser zu verstehen. Perspektivisch erscheinen selektive Therapien für Infarkte der grauen und weißen Substanz sinnvoll.

8 Literaturverzeichnis

Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, Nolte CH. Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1043-8.

Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov-Dec;12(6):723-5.

Back T, Hoehn-Berlage M, Kohno K, Hossmann KA. Diffusion nuclear magnetic resonance imaging in experimental stroke. Correlation with cerebral metabolites. *Stroke*. 1994 Feb;25(2):494-500.

Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lövblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997 May;41(5):581-9.

Bastin ME, Rana AK, Wardlaw JM, Armitage PA, Keir SL. A study of the apparent diffusion coefficient of grey and white matter in human ischaemic stroke. *Neuroreport*. 2000 Sep 11;11(13):2867-74.

Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke*. 1992 May;23(5):746-54.

Bose B, Jones SC, Lorig R, Friel HT, Weinstein M, Little JR. Evolving focal cerebral ischemia in cats: spatial correlation of nuclear magnetic resonance imaging, cerebral blood flow, tetrazolium staining, and histopathology. *Stroke*. 1988 Jan;19(1):28-37.

Borowsky IW, Collins RC. Metabolic anatomy of brain: a comparison of regional capillary density, glucose metabolism, and enzyme activities. *J Comp Neurol*. 1989 Oct 15;288(3):401-13.

Brant-Zawadzki M, Pereira B, Weinstein P, Moore S, Kucharczyk W, Berry I, McNamara M, Derugin N. MR imaging of acute experimental ischemia in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986 Jan-Feb;7(1):7-11.

Bremer AM, Yamada K, West CR. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 3: effects on brain water and electrolytes in the late phase of acute MCA stroke. *Stroke*. 1978 Jul-Aug;9(4):387-91.

Cavaglia M, Dombrowski SM, Drazba J, VasANJI A, Bokesch PM, Janigro D. Regional variation in brain capillary density and vascular response to ischemia. *Brain Res*. 2001 Aug 10;910(1-2):81-93.

Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*. 1988 Oct;11(10):465-9. Review

Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci*. 1987 Feb;7(2):357-68.

Deoni SC. Quantitative relaxometry of the brain. *Top Magn Reson Imaging*. 2010 Apr;21(2):101-13. Review.

Dewar D, Yam P, McCulloch J. Drug development for stroke: importance of protecting cerebral white matter. *Eur J Pharmacol*. 1999 Jun 30;375(1-3):41-50. Review

Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999 Sep;22(9):391-7. Review

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.

Garcia JH, Cox JV, Hudgins WR. Ultrastructure of the microvasculature in experimental cerebral infarction. *Acta Neuropathol*. 1971;18(4):273-85.

Garcia JH, Kamijyo Y. Cerebral infarction. Evolution of histopathological changes after occlusion of a middle cerebral artery in primates. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1974 Jul;33(3):408-21.

Gotoh O, Asano T, Koide T, Takakura K. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke*. 1985 Jan-Feb;16(1):101-9.

Heuschmann P. U., Busse O., Wagner M., Endres M., Villringer A., Röther J., Kolominsky-Rabas P. L., Berger K. . Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung

von Schlaganfallpatienten in Deutschland/ Frequency and Care of Stroke in Germany. *Akt Neurol.* 2010; 37: 333 – 340.

Hoehn-Berlage M, Eis M, Back T, Kohno K, Yamashita K.. Changes of relaxation times (T1, T2) and apparent diffusion coefficient after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat: temporal evolution, regional extent, and comparison with histology. *Magn Reson Med.* 1995 Dec;34(6):824-34.

Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K, Mies G, Leibfritz D, Hossmann KA. Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995 Nov;15(6):1002-11.

Husain J, Juurlink BH. Oligodendroglial precursor cell susceptibility to hypoxia is related to poor ability to cope with reactive oxygen species. *Brain Res.* 1995 Nov 6;698(1-2):86-94.

Inoue Y, Aoki I, Mori Y, Kawai Y, Ebisu T, Osaka Y, Houru T, Mineura K, Higuchi T, Tanaka C. Detection of necrotic neural response in super-acute cerebral ischemia using activity-induced manganese-enhanced (AIM) MRI. *NMR Biomed.* 2009 Nov 30.

Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Sep-Oct;11(5):897-902.

Irving EA, Yatsushiro K, McCulloch J, Dewar D. Rapid alteration of tau in oligodendrocytes after focal ischemic injury in the rat: involvement of free radicals. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997 Jun;17(6):612-22.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8: 345–354.

Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004 Oct 20;292(15):1823-30.

Kim JT, Yoon GJ, Park MS, Nam TS, Choi SM, Lee SH, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Lesion patterns of small deep infarcts have different clinical and imaging characteristics. *Eur Neurol.* 2010;63(6):343-9.

Klein B, Kuschinsky W, Schröck H, Vetterlein F. Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains. *Am J Physiol.* 1986 Dec;251(6 Pt 2):H1333-40.

Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyasaka N, Akimoto H. Different apparent diffusion coefficient: water content correlations of gray and white matter during early ischemia. *Stroke.* 1998 Apr;29(4):859-65.

Kuroiwa T, Nagaoka T, Miyasaka N, et al. Time course of trace of diffusion tensor [Trace(D)] and histology in brain edema. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:191-4.

Kuroiwa T, Yokofujita J, Kaneko H, Okeda R. Accumulation of oedema fluid in deep white matter after cerebral cold injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1990;51:84-6.

Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke.* 2012 Nov;43(11):3046-51.

Li S, Mealing GA, Morley P, Stys PK. Novel injury mechanism in anoxia and trauma of spinal cord white matter: glutamate release via reverse Na⁺-dependent glutamate transport. *J Neurosci.* 1999 Jul;19(14):RC16.

Li S, Stys PK. Mechanisms of ionotropic glutamate receptor-mediated excitotoxicity in isolated spinal cord white matter. *J Neurosci.* 2000 Feb 1;20(3):1190-8.

Li S, Stys PK. Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na⁽⁺⁾-dependent transport in spinal cord white matter. *Neuroscience.* 2001;107(4):675-8.

Loubinoux I, Volk A, Borredon J, et al. Spreading of vasogenic edema and cytotoxic edema assessed by quantitative diffusion and T2 magnetic resonance imaging. *Stroke.* 1997 Feb;28(2):419-26; discussion 426-7.

Marcoux FW, Morawetz RB, Crowell RM, DeGirolami U, Halsey JH Jr. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1982 May-Jun;13(3):339-46.

Matute C. Characteristics of acute and chronic kainate excitotoxic damage to the optic nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Aug 18;95(17):10229-34.

Matute C, Sánchez-Gómez MV, Martínez-Millán L, Miledi R. Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Aug 5;94(16):8830-5.

McDonald JW, Althomsons SP, Hyrc KL, Choi DW, Goldberg MP. Oligodendrocytes from forebrain are highly vulnerable to AMPA/kainate receptor-mediated excitotoxicity. *Nat Med*. 1998 Mar;4(3):291-7.

Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fiandaca MS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):235-40.

Mintorovitch J, Yang GY, Shimizu H, Kucharczyk J, Chan PH, Weinstein PR. 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 Mar;14(2):332-6.

Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):330-46.

Mukherjee P, Bahn MM, McKinstry RC, et al. Differences between gray matter and white matter water diffusion in stroke: diffusion-tensor MR imaging in 12 patients. *Radiology*. 2000 Apr;215(1):211-20.

Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke*. 1985 Sep-Oct;16(5):885-90.

No authors listed. 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 Dec 14;333(24):1581-7.

Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1641-6; discussion 1647.

Pennock JM, Rutherford MA, Cowan FM, Bydder GM. MRI: early onset of changes in Wallerian degeneration. *Clin Radiol*. 1993 May;47(5):311-4.

Petty MA, Wettstein JG. White matter ischaemia. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999 Dec;31(1):58-64. Review.

Quast MJ, Huang NC, Hillman GR, Kent TA. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(4):465-71.

Ransom BR, Stys PK, Waxman SG. The pathophysiology of anoxic injury in central nervous system white matter. *Stroke*. 1990 Nov;21(11 Suppl):III52-7.

Reijmer YD, Freeze WM, Leemans A, Biessels GJ; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2019-21.

Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor--still lethal after eight years. *Trends Neurosci*. 1995 Feb;18(2):57-8. Review.

Schuijer FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke*. 1980 Nov-Dec;11(6):593-601.

Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):113-9.

Siesjö BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989 Apr;9(2):127-40.

Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1996 May;199(2):391-401.

Sozmen EG, Hinman JD, Carmichael ST. Models that matter: white matter stroke models. *Neurotherapeutics*. 2012 Apr;9(2):349-58.

Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*. 1965; 42(1):288-92.

Stys PK, Lesiuk H. Correlation between electrophysiological effects of mexiletine and ischemic protection in central nervous system white matter. *Neuroscience*. 1996 Mar;71(1):27-36.

Stys PK, Ransom BR, Waxman SG, Davis PK. Role of extracellular calcium in anoxic injury of mammalian central white matter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jun;87(11):4212-6.

Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na⁺ channels and Na⁽⁺⁾-Ca²⁺ exchanger. *J Neurosci*. 1992 Feb;12(2):430-9.

Symon L, Branston NM, Strong AJ, Hope TD. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1977;11:149-54.

Thomalla G., Audebert H. J., Berger K., Fiebach J. B., Fiehler J., Kaps M., Neumann-Haefelin T.. Bildgebung beim Schlaganfall, eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall/ Imaging in Stroke. An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Akt Neurol* 2009; 36: 354-367.

Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10 (11):978-86.

Venkatesan R, Lin W, Gurleyik K, He YY, Paczynski RP, Powers WJ, Hsu CY.

Absolute measurements of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model. *Magn Reson Med*. 2000 Jan;43(1):146-50.

Warach S. Tissue viability thresholds in acute stroke: the 4-factor model. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2460-1.

Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke*. 1977 Jan-Feb;8(1):71-6.

Waxman SG, Black JA, Stys PK, Ransom BR. Ultrastructural concomitants of anoxic injury and early post-anoxic recovery in rat optic nerve. *Brain Res*. 1992 Mar 6;574(1-2):105-19.

Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol*. 1999 Jun;45(6):794-7.

Zacharopoulos NG, Narayana PA. Selective measurement of white matter and gray matter diffusion trace values in normal human brain. *Med Phys*. 1998 Nov;25(11):2237-41.

9 Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomografie
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
CT	Computertomografie
ACM	Arteria Cerebri Media
TIA	Transiente Ischämische Attacke
GABA	Glutaminaminobutirische Säure
ATP	Adenosintriphosphat
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ADC	Apparent Diffusion Coeficient
AChA	Arteria Choroidea Anterior
FoV	Field of View
SD	Standard Deviation
SSS	Scandinavian Stroke Skale

Publikationen:

Artikel in Journals

C. A. Doege, C. M. Kerskens, **B. Romero**, P. Brunecker, W. v. Pannwitz, J. Junge-Hülsing, B. Müller, A. Villringer. Diffusions- und Perfusionsbildgebung in der Akutdiagnostik der zerebralen Ischämie. *Klinische Neurophysiologie* 2000; 31: 23-28

C. A. Doege, C. M. Kerskens, **B. I. Romero**, P. Brunecker, W. v. Pannwitz, J. Junge-Hülsing, B. Müller, A. Villringer. MRI of small human stroke shows reversible changes in subcortical gray matter. *NeuroReport* 2000; Vol 11: 9: 2021-2024

Doege CA, Tavakolian R, Kerskens CM, **Romero BI**, Lehman R, Einhäupl KM, Villringer A.: Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in human cerebral venous thrombosis. *J Neurol.* 2001 Jul;248(7):564-71

Doege CA, Kerskens CM, **Romero BI**, Brunecker P, Junge-Hülsing J, von Pannwitz W, Müller B, Villringer A. Assessment of diffusion and perfusion deficits in patients with small subcortical ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Aug;24(7):1355-63

Heinz A, **Romero B**, Gallinat J, Juckel G, Weinberger DR. Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Nov;36 Suppl 3:S152-7. Review

Heinz A, Braus DF, **Romero B**, Gallinat J, Puls I, Juckel G, Weinberger DR. Genetic and pharmacological effects on prefrontal cortical function in schizophrenia. *Nervenarzt.* 2004 Sep;75(9):845-56. Review

Buchbeiträge

Heinz A., Romero B., Weinberger DR. Functional mapping with single-photon emission computed tomography and positron emission tomography. *Schizophrenia- from neuroimaging to neuroscience.* Oxford Press 2003, S. 167-212

Romero B., Craemer A., Gamboa C. Ein religiöses, spirituelles Ereignis, eine neurotische Einbildung oder eine dissoziative Störung? Kasuistik einer Stigmatisierung. *Transkulturelle Psychiatrie-Interkulturelle Psychotherapie.* Springer Verlag Heidelberg 2006, S. 313-321

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Berenice Iliana Romero Llanes versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Einfluss des Gewebetypes auf die Entwicklung ischämischer Läsionen – Eine MRT-Verlaufsuntersuchung kleiner subkortikaler Infarkte beim Menschen - selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Berenice Iliana Romero Llanes hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Datenerfassung (Durchführung der Messprotokolle, Organisation und Durchführung der Verlaufsuntersuchungen) und Auswertung. Zudem, Literaturrecherche und Mitgestaltung der Publikationen.

Publikation 1: C. A. Doege, C. M. Kerskens, B. I. Romero, P. Brunecker, W. v. Pannwitz, J. Junge-Hülsing, B. Müller, A. Villringer. MRI of small human stroke shows reversible changes in subcortical gray matter. NeuroReport 2000; Vol 11: 9: 2021-2024

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Berenice Romero

Danksagung

Ich danke an erster Stelle Prof. Dr. A. Villringer für seine Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit. Auch danke ich Dr. Ch. Kerskens, Dr. R. Tavakolian und Dr. C. Döge.

Ich danke meiner Familie und Freunde.