

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

DISSERTATION

Transiente Globale Amnesie – Optimierung der
diffusionsgewichteten MRT- Bildgebung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Malkowsky

aus Wismar

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. St. Schreiber
2. Prof. Dr. med. K. –T. Hoffmann
3. Priv.-Doz. Dr. H. Bruhn

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Historisches	4
1.2 Epidemiologie und Pathophysiologie	5
1.3 Diagnostische Kriterien	7
1.4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit.....	12
2. Methoden	13
2.1 Untersuchungskollektiv	13
2.2 MRT- Bildgebung	13
2.3 Rating.....	16
2.4 Subgruppenanalysen als Kontrolle für Magnetfeldstärkeeffekte	16
2.5 Untersuchung des Bildgebungszeitpunkts	17
2.6 Statistik	17
3. Resultate	18
3.1 Subgruppenanalysen: Vergleich Feldstärke und Schichtdicke.....	21
3.2 Bildgebungszeitpunkt.....	23
4. Diskussion	24
4.1 Läsionsdurchmesser und Bilateralität	24
4.2 Subgruppenanalysen als Kontrolle für Magnetfeldstärkeeffekte	24
4.3 Bildgebungszeitpunkt.....	25
4.4 Sensitivität der DWI.....	26
4.5 Vergleich von TGA- Läsionen und klassisch ischämischen Läsionen.....	27
4.6 Limitationen.....	28
4.7 Zusammenfassung.....	29
5. Literaturverzeichnis	30
6. Lebenslauf	38
7. Publikationsliste	40
8. Selbstständigkeitserklärung	41

1. Einleitung

„Ich erinnere mich daran, dass ich ziellos durch das Haus irrte, ohne zu wissen, wann ich das Arbeitszimmer oder die Küche betreten hatte und was ich dort wollte. Ich konnte realisieren, dass ich mein Zeitgefühl verloren hatte.

Ich erinnere mich auch daran, dass ich das aktuelle Datum auf dem Bildschirm sah, jedoch ohne bleibenden Eindruck: Es half mir nicht, mein Zeitgefühl wiederzuerlangen: Es war mehr oder weniger nur ein abstrakter Fakt. Mir fiel auch auf, dass ich das gerade gelesene Datum komplett vergaß, wenn ich mich vom Bildschirm wegbewegte.“

TGA- Patient (Schakelaar 2009)

Das Krankheitsbild einer Transienten Globalen Amnesie (TGA) ist für den betroffenen Patienten, aber auch für den untersuchenden Arzt äußerst eindrücklich. So kommt es plötzlich zu einer hauptsächlich anterograden Amnesie des Betroffenen, welche ihn und auch seine Angehörigen verunsichert und verängstigt. Der Patient realisiert, dass mit ihm etwas nicht stimmt, ist dem Ganzen jedoch hilflos ausgeliefert.

Eine TGA ist jedoch eine relativ harmlose Erkrankung und stellt nach aktuellem Kenntnisstand kein erhöhtes Risiko für zum Beispiel einen Schlaganfall dar (Toledo et al. 2008).

Um den Patienten und seine Angehörigen hinsichtlich der Ungefährlichkeit der erlebten Episode zu beraten, möchte der behandelnde Arzt rasch zu einer klaren Diagnose kommen und andere Differentialdiagnosen ausschließen. In der vorliegenden Dissertation wird untersucht, von welchen Faktoren die Sensitivität einer Magnetresonanztomographie (MRT) für die Absicherung einer TGA- Diagnose abhängt.

1.1 Historisches

Das Krankheitsbild der Transienten Globalen Amnesie wurde bereits 1956 von Bender und Guyotat beschrieben (Bender 1956; Guyotat 1956). Bender und Guyotat berichteten dabei unabhängig voneinander in verschiedenen Fallberichten über das Syndrom einer transienten Amnesie ohne weiteres fokales neurologisches Defizit.

Zuvor wurde bereits 1882 bzw. 1909, von Ribot und Benon eine ähnliche Symptomatik erwähnt und geschildert (Ribot 1882; Benon 1909).

Fisher und Adams prägten 1964 den Begriff der „Transienten Globalen Amnesie“. In der von ihnen veröffentlichten Fallstudie von 17 TGA Patienten beschrieben sie das plötzliche Auftreten von temporären Amnesien nach Valsalva- ähnlichen Manövern, zum Beispiel bei der Exposition mit kaltem Wasser oder nach sexueller Aktivität. In dieser auch heute noch sehr lesenswerten Publikation wurden bereits die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu temporären Amnesien im Rahmen von Temporallappenepilepsien, transienten ischämischen Attacken oder psychiatrischen Erkrankungen diskutiert (Fisher, Adams 1964). Aufgrund der Unterschiede zu den genannten Erkrankungen stellten sie die Hypothese auf, dass es sich um eine eigenständige Erkrankung handelt, deren Funktionsstörung in der Hippocampusregion bzw. dem limbischen System lokalisiert ist.

1. 2 Epidemiologie und Pathophysiologie

Epidemiologische Studien zeigen eine Inzidenz von 6- 8 pro 100.000 Einwohner (Miller et al. 1987; Hodges, Warlow 1990; Berli et al. 2009; Quinette et al. 2006). Die überwiegende Anzahl der TGA- Patienten (etwa 75%) sind zwischen 50 und 70 Jahre alt, unter 40- Jährige erkranken nur selten. TGA- Attacken können mehrfach auftreten. Der relative Anteil von Patienten, die mehrfache TGA- Episoden erleben variiert zwischen den Studien. Quinette et al. beschrieben eine jährliche Rezidivrate zwischen 6% und 10% (Quinette et al. 2006).

Ätiologie und Pathophysiologie der TGA sind weiterhin nicht geklärt und verschiedene Theorien werden in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert. Dabei werden Assoziationen mit Migräne- ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen (spreading depression), transienten ischämischen Attacken (TIA), venösen Abflussstörungen und epileptischen Prozessen beschrieben (Bartsch et al. 2007; Lewis 1998; K. Sander, D. Sander 2005).

Foramen ovale

Viele Studien berichten darüber, dass die Patienten im direkten Vorfeld der TGA- Symptomatik physisch oder emotional belastenden Situationen ausgesetzt waren.

Konkret zum Beispiel Gartenarbeit, plötzliche Exposition mit heißem oder kaltem Wasser, medizinische Behandlungen, emotional aufwühlende Situationen oder sexuelle Aktivität (Bartsch et al. 2006; Lewis 1998; Inzitari et al. 1997; Rösler et al. 1999; Berli et al. 2009).

Aufgrund dieser Tatsache und der Überlegung, dass es bei diesen Ereignissen zu Valsalva- ähnlichen Manövern kommt, wurde vorgeschlagen, dass die TGA als thrombembolische Komplikation bei einem funktionellen offenen Foramen ovale zu verstehen ist.

Klötzsch et al. führten 1996 zu eben diesem Thema eine Studie mit 53 Patienten durch. Diese Studie ergab, dass bei 55% der TGA- Patienten ein persistierendes Foramen ovale (PFO) vorlag, in einer Kontrollgruppe fand sich nur bei 27% ein PFO. Zudem zeigte diese Studie, dass es bei 47% der TGA- Patienten zuvor zu einem Valsalva- ähnlichen Manöver kam (Klötzsch et al. 1996). Eine Studie von Maalikjy et al. konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PFO und TGA zeigen, hierbei ließ sich bei 18,75% der TGA- Patienten und bei 16,6% einer gesunden Kontrollgruppe ein PFO nachweisen (Maalikjy Akkawi et al. 2003).

Venöser Abstrom

Als weitere mögliche Ätiologie bzw. wesentlicher Faktor bei der Entstehung einer TGA wird eine Störung des zerebralen venösen Abstroms diskutiert. Es wird angenommen, dass eine Insuffizienz der Venenklappen der Vv. jugulares internae einen venösen Rückstau provoziert und es dadurch zu kurzzeitigen Ischämien in der Mesiotemporalregion kommen kann (Schreiber et al. 2005). Eine solche Insuffizienz wird gerade bei Valsalva- oder Valsalva- ähnlichen Manövern sichtbar. In der Arbeit von Schreiber et al. von 2005 zeigten 68% der TGA- Patienten eine uni- oder bilaterale Insuffizienz der Venenklappen der Vv. jugulares internae. Jedoch konnten auch sie keinen spezifischen Zusammenhang zwischen der Insuffizienz und intrakraniellen Abflussstörungen finden (Schreiber et al. 2005).

Migräne und spreading depression

Heutzutage wird davon ausgegangen, dass der Pathomechanismus der Migräne mit Aura als pathophysiologische Grundlage eine sogenannte 'spreading depression' hat (Lauritzen et al. 2011). Die kortikale 'spreading depression' zeichnet sich durch eine Störung des Ionengleichgewichts aus und ist durch spontane Depolarisierung

charakterisiert, welche sich langsam über den Cortex ausbreitet (Leao, Morison 1945; Lauritzen 1994). Olesen et al. diskutierten im Zusammenhang mit der TGA-Pathogenese die Möglichkeit einer kortikalen 'spreading depression' im Hippocampusbereich, welche wenige Minuten bis mehrere Stunden andauern könnte (Olesen et al. 1981). Zorzon et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer TGA und dem Vorhandensein einer Migräne (Zorzon et al. 1995). Eine Fall- Kontroll- Studie von Schmidtke et al. zeigte, dass zwar die Prävalenz von Migräne bei TGA- Patienten erhöht, jedoch keine konkrete Interaktion zwischen der TGA und der Migräne nachweisbar war (Schmidtke et al. 1998).

1. 3 Diagnostische Kriterien

Eine TGA- Episode ist gekennzeichnet durch das abrupte Einsetzen einer anterograden und teilweise retrograden Amnesie. Die amnestische Symptomatik hält per definitionem weniger als 24 h an, jedoch können milde subklinische Symptome wie neuropsychologische Defizite und vegetative Symptome auch noch Tage und Wochen nachweisbar sein (Bartsch et al. 2006; Jäger et al. 2009; Hodges, Ward 1989; Kessler et al. 2001; Quinette et al. 2003). Motorische und alltagspraktische Handlungen und Handlungsabläufe sind während der Akutphase in der Regel nicht gestört.

Ein häufig auftretendes Merkmal einer TGA- Episode ist repetitives Fragen der Betroffenen, zum Beispiel „Was ist mit mir?“ oder „Was ist passiert?“. Nicht selten rufen die Betroffenen wiederholt Verwandte oder Bekannte an, ohne sich an das vorherige, wenige Minuten zurückliegende Telefonat zu erinnern.

Differentialdiagnostisch sind eine transiente epileptisch bedingte Amnesie, ischämisch bedingte Amnesien im Rahmen eines sogenannten „amnesic strokes“, Schädel- Hirn-Traumata, Intoxikationen, Encephalitiden und posttraumatische funktionelle Störungen (zum Beispiel eine dissoziative Fugue) von einer TGA- Episode abzugrenzen und vor Diagnosestellung auszuschließen.

Die Kriterien, um die Diagnose einer TGA stellen zu können, sind in der Checkliste nach Hodges und Caplan zusammengefasst:

Checkliste TGA nach Hodges und Caplan

- Für die Attacke muss es Fremdbeobachter geben
- Abruptes Einsetzen einer anterograden Amnesie
- Andere Ursachen für die Amnesie müssen ausgeschlossen werden
- Keine Bewusstseinsbeeinträchtigung
- Keine andere kognitive Beeinträchtigung, abgesehen von der Amnesie
- Kein Verlust der persönlichen Identität
- Keine fokalen neurologischen oder epileptischen Symptome
- Keine Schädel- Hirn- Traumata oder epileptische Anfälle in der zeitnahen Krankheitsgeschichte
- Abklingen der Attacke innerhalb von 24 h

Zur Diagnostik der TGA ist eine Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erschienen (AWMF 2008). Hiernach bedarf es in einem eindeutigen Fall nach Caplan und Hodges keiner weiteren Diagnostik. Bei differenzialdiagnostischen Unsicherheiten sind im Einzelfall folgende Untersuchungen empfohlen: cMRT, EEG, extra- und transkraniale Doppler- bzw. Farbduplexsonographie, neuropsychologische Testung. Nuklearmedizinische Untersuchungen wie ^{99m}Techneium- SPECT oder eine PET- Untersuchung werden als Diagnostik mit unklarer Wertigkeit eingestuft.

Ein wichtiges Mittel bei diagnostischen Unsicherheiten stellt das cMRT, insbesondere die diffusionsgewichteten Aufnahmen dar. So lassen sich bei TGA- Patienten in vielen Fällen Läsionen in der Hippocampusregion nachweisen. Da diese als TGA- spezifische Läsionen angesehen werden, ermöglicht das cMRT im Kontext einer TGA- Symptomatik eine sehr sichere Diagnosefindung (Bartsch et al. 2006, Sedlaczek et al. 2004).

Bildgebung in der Diagnostik der TGA

Eine kraniale Computertomographie und auch die klinischen Routine T1- und T2- gewichteten MRT- Sequenzen zeigen bei TGA- Patienten keine spezifischen Auffälligkeiten. Strupp et al. publizierten 1998 erstmals Untersuchungen mit diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) bei TGA- Patienten und berichteten über eine Signalsteigerung, insbesondere der mesiotemporalen Region und im Speziellen

des Hippocampus (Strupp et al. 1998). In den Folgejahren wurden verschiedene Fallberichte und Fallserien veröffentlicht von denen einige DWI- Auffälligkeiten bei TGA finden konnten, während von anderen Arbeitsgruppen diese Befunde nicht gestützt wurden (Tabelle 1).

Studien	Anzahl der Patienten mit DWI- Läsionen/ alle TGA- Patienten	Feldstärke und Schichtdicke
Strupp et al. 1998	7/ 10 = 70%	1.5 T; 6 mm
Gass et al. 1999	0/ 8 = 0%	1.5 T; 5 mm
Huber et al. 2002	0/ 10 = 0%	1.5 T; 5 mm
Sedlacek et al. 2004	26/ 31 = 84%	1.5 T; 5 mm
Winbeck et al. 2005	10/ 28 = 36%	1.5 T; 4-6 mm
Bartsch et al. 2006	29/ 41 = 71%	3.0 T; 3 mm
Cianfoni 2005	3/ 4 = 75%	na
Lee et al. 2007	14/ 34 = 41%	1.5 T; 5 mm
Weon et al. 2008	13/ 16 = 81%	1.5 T; 3 mm
Alberici et al. 2008	5/ 21 = 24%	na
Jäger et al. 2009	8/ 11 = 73%	1.5 T; 5 mm
Enzinger et al. 2009	10/ 86 = 12%	1.5 T; 5 mm
Toledo et al. 2008	16/ 28 = 57%	1.5 T; na
Ahn et al. 2011	16/ 203 = 8%	1.5 T; 5 mm

Tabelle 1 – Zusammenfassung bisheriger Studien; na= nicht angegeben

Strupp et al. berichteten in der ersten Veröffentlichung über flächige Signalsteigerungen im Hippocampusbereich bei TGA- Patienten. Die nachfolgenden und aktuellen Arbeiten verschiedener Arbeitsgruppen zeigten dann die heute als charakteristisch angesehenen nur wenige Millimeter großen punktförmigen Läsionen in der CA1- Region des Hippocampus (Bartsch et al. 2006; Sedlacek et al. 2004).

Abbildung 1 zeigt solch einen typischen Befund in der DWI eines TGA- Patienten.

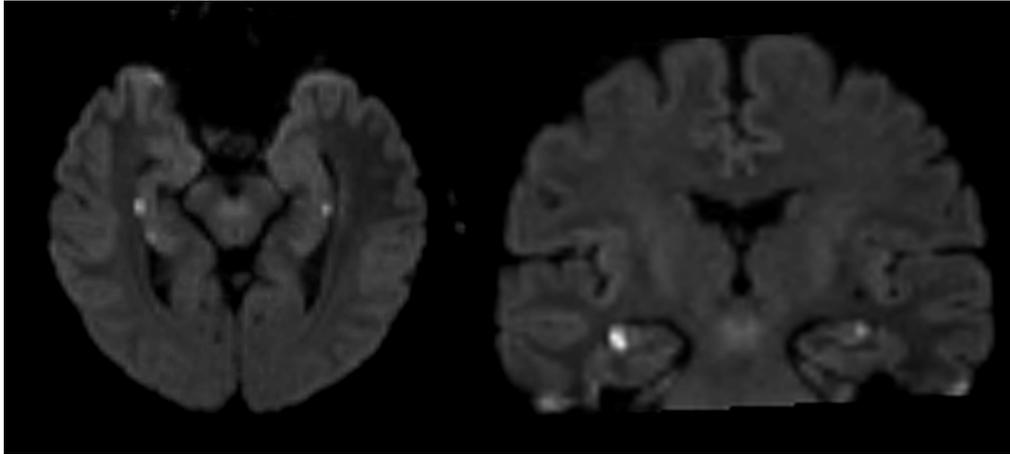


Abbildung 1 – Typische TGA- Läsionen in der DWI- Bildgebung – in diesem Fall mit multiplen, bilateralen Läsionen

Diese Läsionen werden als hochspezifisch für die Diagnose einer TGA angesehen. Nur in wenigen Fällen einer Ischämie im hinteren Strombahngebiet finden sich ähnliche Bildgebungsbefunde (Szabo et al. 2009). Diese Patienten zeigen allerdings keine TGA-Symptomatik, sodass die DWI im Kontext einer TGA- Symptomatik die Diagnose hochspezifisch sichern kann.

Unterschiede zwischen konventioneller T2 und diffusionsgewichteter Bildgebung

Bei konventionell T2- gewichteten Bildern wird für die Hochfrequenz- Anregung eine lange Repetitionszeit und eine lange Echozeit verwendet, wodurch die Signalamplitude mit der gewebspezifischen T2-Relaxationszeit korreliert. Bei diffusionsgewichteten Aufnahmen wird nach der Hochfrequenzanregung für kurze Zeit ein zusätzlicher Magnetfeldgradient geschaltet, wodurch es zu einer Dephasierung kommt. Anschließend wird erneut ein Gradientenimpuls mit jedoch umgekehrtem Vorzeichen geschaltet, sodass die erzeugte Dephasierung wieder rephasiert wird. Zu einer vollständigen Rephasierung kommt es aber nur unter der Voraussetzung, dass die Protonen in dieser Zeit ihre Position nicht verändert haben. Kommt es zu einer Ortsänderung z.B. durch Diffusionsprozesse zeigt sich dies durch einen Signalabfall im Vergleich mit dem T2- gewichteten Bild ohne Diffusionsgradienten. Regionen, in denen z.B. aufgrund eines zytotoxischen Ödems im Rahmen einer Ischämie eine eingeschränkte Diffusion zu beobachten ist, stellen sich somit in der DW- Bildgebung hyperintens dar. Zu beachten ist allerdings, dass auch Regionen mit einer hohen Signalamplitude in den T2-Aufnahmen, aufgrund ihres hohen Ausgangssignals auch in

den DW- Aufnahmen signalreich erscheinen können. Dieser Effekt wird als „T2- shine through“ bezeichnet und muss bei der Auswertung von DW-Aufnahmen beachtet werden.

Einfluss von Sequenzparametern und des Bildgebungszeitpunktes

Weon et al. untersuchten 2008 die Abhängigkeit der Detektionsrate von verschiedenen Sequenzparametern. Sie führten mehrere Aufnahmen mit unterschiedlichen Parametern (variierender b- Wert und variierende Schichtdicke) durch. Es zeigte sich eine bessere Detektion der DWI- Läsionen bei 3 mm Schichtdicke als bei 5 mm Schichtdicke, bei gleichem b- Wert (b=1000). Die Studie konnte auch zeigen, dass die Detektionsrate bei steigendem b- Wert bei gleichbleibender Schichtdicke weiter zunahm. Insgesamt wurde die höchste Detektionsrate bei Weon et al. 3 Tage nach Symptombeginn mit einem b- Wert von 2000 und einer Schichtdicke von 3 mm erreicht (Detektionsrate 100%) (Weon et al. 2008).

Hier zeichnete sich bereits ab, dass ein wichtiger Einflussfaktor für die Detektion von DWI- Läsionen neben der Schichtdicke und dem b- Wert der Bildgebungszeitpunkt ist. Sedlaczek et al. konnten bei insgesamt 26 von 31 Patienten TGA- Läsionen feststellen, in der Akutphase allerdings nur in 2 dieser Fälle. In 23 Fällen waren am Tag 1 und in 26 Fällen am Tag 2 nach Symptombeginn die typischen Läsionen sichtbar. (Sedlaczek et al. 2004). Auch in der oben erwähnten Studie von Weon et al. wird über eine erhöhte Detektionsrate berichtet, wenn die MRT- Untersuchung nicht in der Akutphase durchgeführt wird. In dieser Studie wurde in der Akutphase (Mittelwert 4½ Stunden) und an Tag 3 nach Symptombeginn eine weitere Kontroll- MRT durchgeführt. Am Tag 3 wurden bei den untersuchten Patienten insgesamt 24 Läsionen gefunden, in der initialen MRT jedoch nur 13, d. h. nur 54% aller Läsionen (Weon et al. 2008). Toledo et al. konnten in einer weiteren Studie bei 57% der TGA- Patienten DWI- Läsionen nachweisen, wobei die Detektionsrate zwischen 12 h und 72 h nach Symptombeginn am höchsten war. Hier zeigte sich eine erniedrigte Detektionsrate sowohl vor 12 h nach Symptombeginn als auch nach 72 h nach Symptombeginn (Toledo et al. 2008).

1. 4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Da es sich bei der TGA um eine harmlose Erkrankung mit jedoch weitestgehend unbekannter Pathophysiologie handelt, ist es wichtig diese von anderen, aggressiveren, Krankheitsbildern zu unterscheiden, wie zum Beispiel von einem ischämischen Schlaganfall oder einer intrakraniellen Blutung. Da DWI- MRT-Aufnahmen bei der TGA spezifische DWI- Läsionen aufweisen können, ist es von Vorteil, ein optimiertes Bildgebungsprotkoll zu erstellen, um TGA- Läsionen besser zu detektieren und somit, bei entsprechender Klinik, eine TGA nachweisen zu können. Der Nachweis der TGA ist nicht nur für den Arzt relevant, sondern stellt ebenso eine "Entwarnung" für die betroffenen Patienten dar.

Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Studie retrospektiv den Einfluss von Schichtdicke und den Einfluss des Zeitpunkts der Bildgebung auf die Häufigkeit von DWI- Läsionen bei TGA- Patienten.

2. Methoden

2. 1 Untersuchungskollektiv

Das Patientenkollektiv wurde mittels einer Datenbankrecherche im RIS- PACS des Instituts für Radiologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin vorselektiert. Die Datenbanksuche umschloss den Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.07.2011. Es wurde nach allen Patienten in der Datenbank gesucht, die mit der Verdachtsdiagnose einer TGA zu einer MRT- Untersuchung angemeldet wurden. Bei allen Patienten wurden die Anamnese auf der MRT- Anmeldung und wenn vorhanden die klinische Dokumentation der Rettungsstelle in der Aufnahmesituation bzw. die Entlassungsbriefe der neurologischen Stationen überprüft. Es konnten insgesamt 239 Patienten identifiziert werden, bei denen eine MRT- Untersuchung mit Verdacht auf eine TGA durchgeführt wurde. Von diesen wurden 41 Patienten ausgeschlossen. In der Durchsicht der klinischen Dokumentation wurde bei 12 Patienten eine andere Diagnose als ursächlich für die Symptomatik angesehen. In 10 Fällen konnten die DWI- Sequenzen nicht abgerufen werden und bei weiteren 19 Patienten wurden keine DWI- Aufnahmen angefertigt. In die weiteren Analysen wurden somit die Daten von insgesamt 198 Patienten eingeschlossen.

2. 2 MRT- Bildgebung

Die MRT- Untersuchungen für diese Studie wurden an 10 verschiedenen MR- Tomographen durchgeführt. Ein Überblick über die verwendeten MR- Tomographen, inklusive der verwendeten Spulen, Schichtdicke und In- Plane- Auflösung gibt Tabelle 2.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, lagen die DWI- Sequenzen der MRT- Untersuchungen in 3 unterschiedlichen Schichtdicken vor. Welche Schichtdicke verwendet wurde, war teilweise durch die technischen Möglichkeiten der jeweiligen Geräte (siehe Subgruppenanalyse unten), aber auch durch die vorhandenen Standardprotokolle bzw. die Entscheidung des diensthabenden Radiologen bestimmt. Insgesamt kann man von

einer zufälligen Zuordnung der TGA- Patienten zu den jeweiligen Geräten und der entsprechenden Schichtdicke ausgehen.

Für die weitere Analyse wurden die Untersuchungen daher je nach Schichtdicke zu drei verschiedenen Gruppen zugeordnet. Dabei ergaben sich 47 Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 3 mm, 59 Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 5 mm und 92 Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 6 mm.

MR Nr.	Hersteller	Model	Feldstärke	Spule	Schichtdicke	In-Plane Auflösung
1	Siemens	Magnetom Harmony	1,0	Quadratur	3 / 5 / 6 mm	1,0 – 2,0 mm
2	Siemens	Magnetom Vision	1,5	Quadratur	3 / 5 / 6 mm	0,9 – 1,0 mm
3	Siemens	Symphony Vision	1,5	Quadratur	3 / 5 mm	0,9 – 1,8 mm
4	Siemens	Avanto	1,5	Head- Matrix (12-Kanal)	3 / 5 / 6 mm	1,2 – 1,9 mm
5	Siemens	Trio	3,0	Head- Matrix (12-Kanal)	3 / 5 mm	1,2 – 1,8 mm
6	Philips	Intera	1,5	Quadratur	3 / 5 mm	0,9 – 1,8 mm
7	Philips	Panorama	1,0	8- Kanal	5 mm	1,7 mm
8	GE	Genesis Signa	1,5	Quadratur	6 mm	0,9 – 1,2 mm
9	GE	Signa Excite	1,5	8- Kanal	3 / 5 / 6 mm	0,9 – 1,2 mm
10	GE	Signa Excite	3,0	8- Kanal	3 / 5 mm	0,9 – 1,2 mm

Tabelle 2 – Übersicht der verwendeten MR- Tomographen

2. 3 Rating

Die Auswertung der DWI- Aufnahmen erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Rater an einer radiologischen Workstation (GE Centricity 4.2). Im Rahmen der Auswertung wurden folgende Kategorien erfasst:

- Läsion ja/ nein
- singuläre/ multiple Läsionen
- Anzahl der Läsionen
- Seite der Läsionen (links/ rechts/ bilateral)
- Durchmesser der Läsionen

Bei 6 der 198 Patienten unterschieden sich die Einschätzungen der beiden Rater, sodass eine Konsensusmeinung gebildet wurde. Hierfür wurden die betroffenen Fälle gemeinsam analysiert und bewertet. In all diesen Fällen war die von einem Rater als Läsion angesehene Auffälligkeit nur diskret und nicht eindeutig abgrenzbar und somit fraglich. Daher wurden diese Patienten als „keine Läsion vorhanden“ gewertet.

2. 4 Subgruppenanalysen als Kontrolle für Magnetfeldstärkeeffekte

Bei der Analyse der Untersuchungen fiel auf, dass fast alle Untersuchungen an den 3 Tesla MRT- Geräten mit einer Schichtdicke von 3 mm durchgeführt wurden, und andererseits die Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 6 mm nahezu vollständig an den 1 T- Geräten durchgeführt wurden. Daraus resultierte eine hohe Korrelation von Schichtdicke und Feldstärke.

Um einen Einfluss der Feldstärke auf die Ergebnisse zu kontrollieren, wurden daher drei Subgruppenanalysen durchgeführt. In der Subgruppenanalyse 1 wurden nur die Untersuchungen an den 1.5 T- Geräten verglichen. In der zweiten Subgruppenanalyse wurden nur die Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 6 mm bei 1 T und 1.5 T verglichen und in der dritten Subgruppenanalyse nur die Detektionsraten der Untersuchungen mit 3 mm Schichtdicke bei 1.5 T und 3 T.

2. 5 Untersuchung des Bildgebungszeitpunkts

Anhand der vorliegenden Krankenunterlagen wurde der Zeitraum zwischen Auftreten der TGA- Episode und der durchgeführten MRT- Bildgebung ermittelt. Da aufgrund der retrospektiven Auswertung nicht immer detaillierte Zeitangaben zum Beginn der Episode vorhanden waren, wurde der Zeitraum in Tagen erfasst. Dabei entspricht Tag 0 dem Tag der TGA- Episode.

2. 6 Statistik

Zum statistischen Vergleich der oben genannten drei Gruppen hinsichtlich der Detektionsrate typischer hippocampaler TGA- Läsionen wurden der Chi- Quadrat- Test bzw. bei Zellzahlen < 5 in der Kontingenztabelle der Fisher- Exakt- Test (in der Friedman- Halton- Erweiterung für mehr als zwei Gruppen) verwendet.

Für den Vergleich der Läsionsdurchmesser wurde eine Varianzanalyse mit post- hoc Tests für alle Gruppenvergleiche durchgeführt.

3. Resultate

Im Vergleich der drei Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Detektionsrate von TGA- Läsionen. Die typischen TGA- Hyperintensitäten konnten in 44,7% (3 mm Schichtdicke), 27,1% (5 mm Schichtdicke) bzw. 19,6% (6 mm Schichtdicke) der Fälle nachgewiesen werden (Abbildung 2, Tabelle 3).

Patienten	Schichtdicke			p- Wert
	3 mm	5 mm	6 mm	
mit/ ohne DWI- Läsionen (Detektionsrate in %)	21/ 26 (44.7%)	16/ 43 (27.1%)	18/ 74 (19.6%)	p= 0.007
multiple Läsionen/ singuläre Läsionen	9/ 12	5/ 11	3/ 15	p= 0.200
rechte/ linke/ bilaterale Läsionen	5/ 8/ 8	6/ 6/ 4	8/ 8/ 2	p= 0.392
Läsionsdurchmesser in mm	4.5 ± 1.8	5.1 ± 1.6	5.5 ± 1.2	p= 0.167

Tabelle 3 – Detektionsraten von DWI- Läsionen und Läsionsdurchmesser (mean ± SD) bei verschiedenen Schichtdicken

Hinsichtlich des Läsionsdurchmessers zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 3, Abbildung 3). Dies beruht am ehesten darauf, dass mit geringerer Schichtdicke kleinere Läsionen detektiert wurden, was zu einer Abnahme des mittleren Läsionsdurchmessers führt.

Die deskriptive Statistik zwischen den Gruppen deutet darüberhinaus auf eine erhöhte Detektion von multiplen und bilateralen Läsionen bei geringerer Schichtdicke hin, obwohl sich dies in der statistischen Überprüfung (Chi- Quadrat- Test) nicht als signifikant erweist (Tabelle 3 und Abbildung 4 bzw. 5).

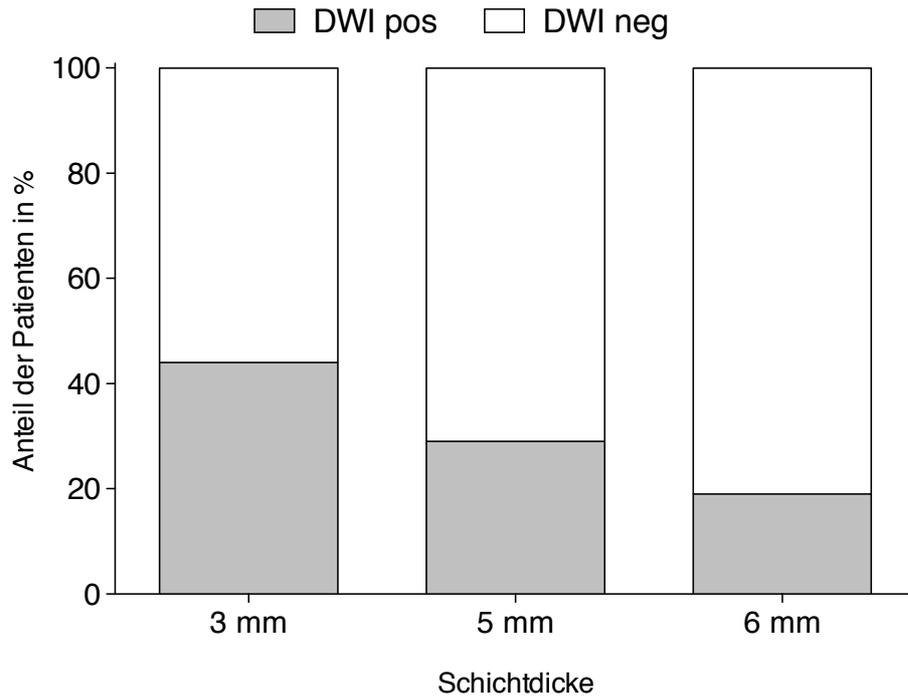


Abbildung 2 – Prozentualer Anteil der Patienten mit DWI- Läsionen in Abhängigkeit von der Schichtdicke

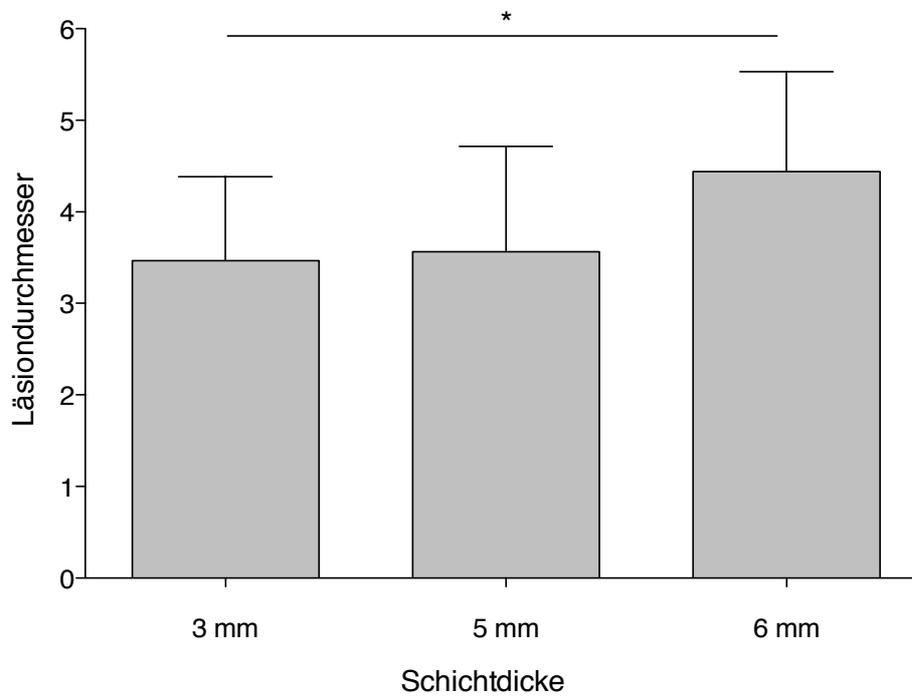


Abbildung 3 – Läsionsdurchmesser in Abhängigkeit von der Schichtdicke

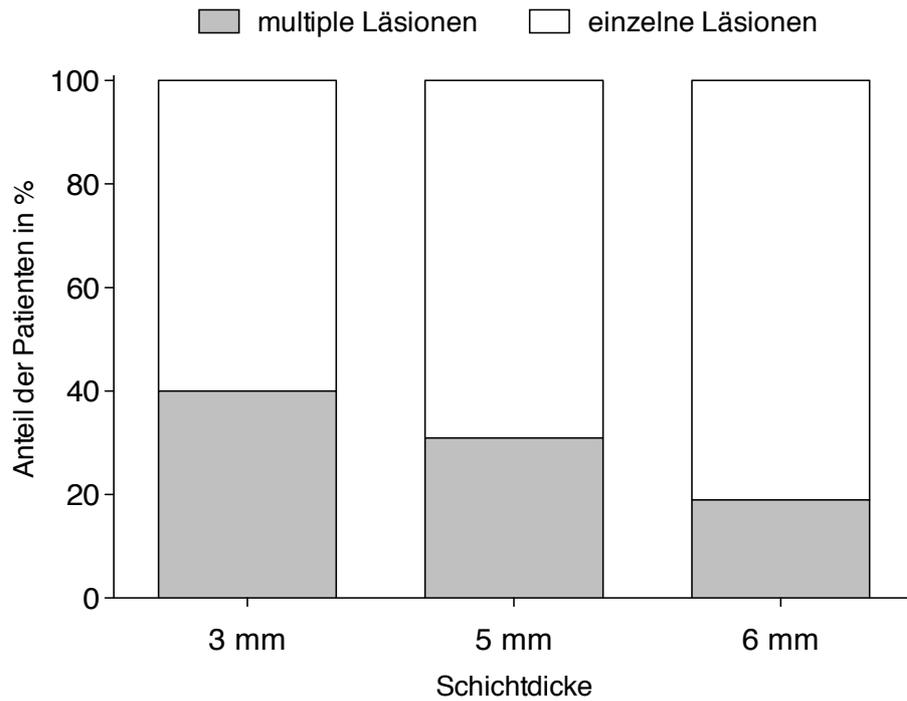


Abbildung 4 – Prozentualer Anteil der Patienten mit multiplen Läsionen von allen Patienten mit DWI- Läsionen

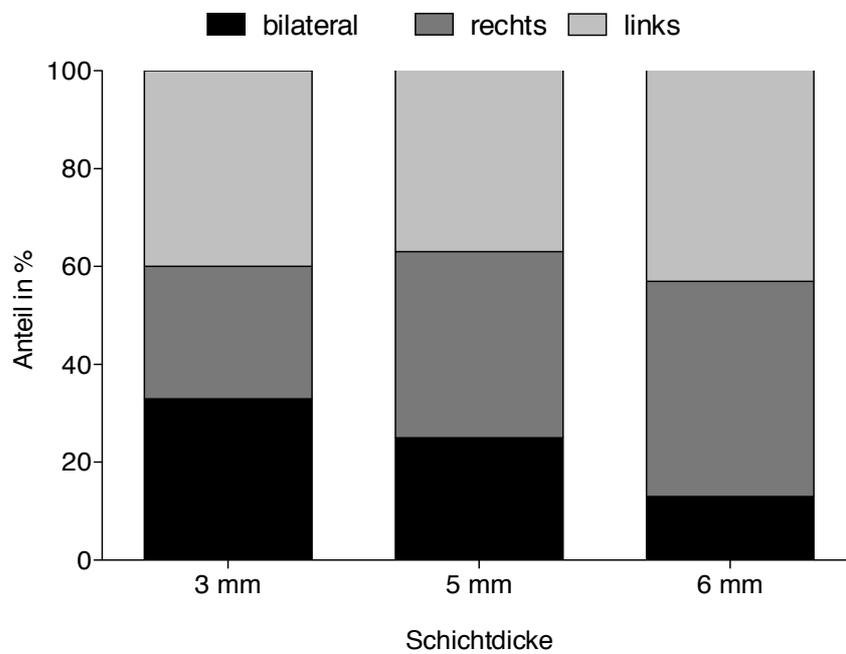


Abbildung 5 – Prozentualer Anteil der bilateralen bzw. rechts- und linksseitigen Läsionen von allen Patienten mit DWI- Läsionen

3. 1 Subgruppenanalysen: Vergleich Feldstärke und Schichtdicke

Aufgrund der im Methodenteil beschriebenen hohen Korrelation von Schichtdicke und Feldstärke führten wir drei verschiedene Subgruppenanalysen durch, um auszuschließen, dass die gefundenen Unterschiede der Detektionsraten bei verschiedenen Schichtdicken im Wesentlichen auf Unterschiede in der Feldstärke zurückzuführen sind.

Subgruppenanalyse I - Vergleich der 1.5 T- Untersuchungen

Die Resultate der Subgruppenanalyse für alle 1.5 T- Datensätze entsprechen im Wesentlichen denen des gesamten Datensatzes (Tabelle 4). Lediglich die signifikante Differenz bei den Läsionsdurchmessern zeigte sich in der Subgruppenanalyse nicht.

Patienten	Schichtdicke			p- Wert
	3 mm	5 mm	6 mm	
mit/ ohne DWI- Läsionen (Detektionsrate %)	13/ 13 (50.0%)	14/ 40 (25.9%)	6/ 25 (19.4%)	p= 0.029
mit multiplen Läsionen/ mit singulären Läsionen	6/ 7	4/ 10	2/ 4	p= 0.720
mit rechten/ linken/ bilateralen Läsionen	3/ 4/ 6	5/ 6/ 3	0/ 4/ 2	p= 0.365
Läsionsdurchmesser in mm	3.8 ± 1.0	3.8 ±1.1	3.8 ± 1.3	p= 0.930

Tabelle 4 - Resultate der Teilgruppen bei einer Feldstärke von 1.5 T. Detektionsraten von DWI- Läsionen und Läsionsdurchmesser (mean ± sd) für verschiedene Schichtdicken

Subgruppenanalyse II - Vergleich der 3 mm- Untersuchungen bei 1.5 und 3 T
Der Vergleich der Detektionsraten zwischen 1.5 T (DWI pos/ DWI neg= 13/ 13) und 3 T (DWI pos/ DWI neg= 8/ 13) bei einer Schichtdicke von 3 mm zeigte keinen signifikanten Unterschied (Chi- Quadrat $p= 0.60$).

Subgruppenanalyse III - Vergleich der 6 mm- Untersuchungen bei 1 und 1.5 T
Auch beim Vergleich von 1 T (DWI pos/ DWI neg= 11/ 47) und 1.5 T (DWI pos/ DWI neg= 6/ 25) bei 6 mm Schichtdicke fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Detektionsrate (Chi- Quadrat $p= 0.81$) zwischen den beiden Gruppen.

Zusammenfassend bestätigen die Subgruppenanalysen, dass die reduzierte Schichtdicke und nicht die größere Feldstärke zu einer maßgeblichen Erhöhung der Detektionsrate führt.

3. 2 Bildungszeitpunkt

In Bezug auf das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Bildgebung zeigte sich in unserem Datensatz die höchste Detektionsrate am 2. Tag nach TGA- Symptombeginn (Abbildung 6).

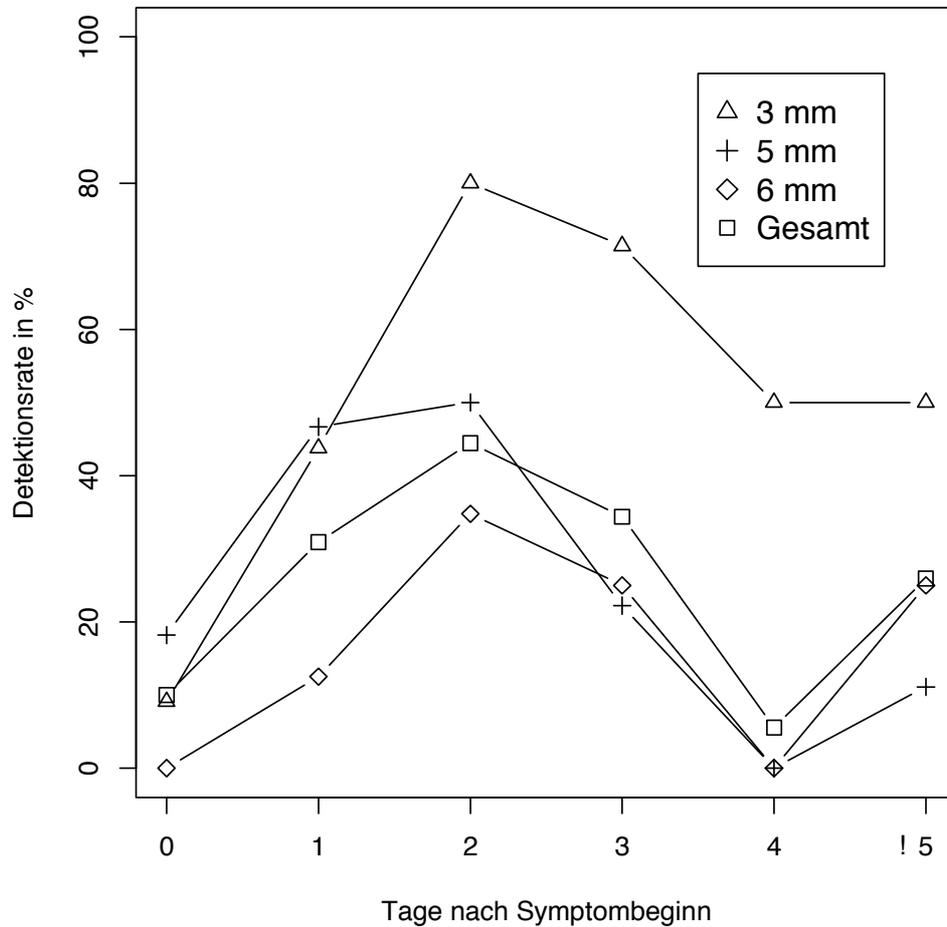


Abbildung 6 – Detektionsrate in Abhängigkeit des Zeitraums zwischen TGA- Episode und MRT- Bildgebung

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Auswertung von 198 TGA- Fällen hat einen klaren Zusammenhang zwischen Schichtdicke und der Detektionsrate von DWI- Läsionen bei TGA- Patienten nachweisen können. TGA- assoziierte DWI- Läsionen werden signifikant häufiger nachgewiesen, wenn die entsprechenden DWI- Sequenzen mit einer möglichst geringen Schichtdicke durchgeführt werden.

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die Bildgebung am Tag 2 nach Einsetzen der TGA- Symptome durchgeführt werden sollte, da zu diesem Zeitpunkt die Nachweishäufigkeit der DWI- Läsionen am höchsten ist.

4. 1 Läsionsdurchmesser und Bilateralität

Weitere Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind, dass der mittlere Läsionsdurchmesser sich bei geringerer Schichtdicke verringert, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass bei geringeren Schichtdicken auch kleinere TGA- Läsionen sichtbar werden. In der deskriptiven Statistik zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Detektionsrate für multiple und/oder bilaterale Läsionen bei geringerer Schichtdicke. Dieser Unterschied war aber im Chi- Quadrat- Test nicht signifikant. Die fehlende Signifikanz beruht vermutlich auf dem insgesamt seltenen Auftreten von multiplen bzw. bilateralen Läsionen, sodass für einen entsprechenden signifikanten Nachweis eine noch größere Stichprobe nötig wäre.

4. 2 Subgruppenanalysen als Kontrolle für Magnetfeldstärkeeffekte

In der Analyse der Daten fiel auf, dass nahezu alle 3 mm- Untersuchungen an den 3 T- Geräten durchgeführt wurden. Weiterhin wurden die Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 6 mm nahezu vollständig an den 1 T- Geräten durchgeführt. Aufgrund dieser hohen Korrelation zwischen Schichtdicke und MRT- Feldstärke musste ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den Detektionsraten im Wesentlichen auf Unterschieden in der Feldstärke beruhen. In einer Subgruppenanalyse wurden daher nur die Detektionsraten der 1.5 T- Untersuchungen verglichen (Tabelle 3). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse unterscheiden sich

nicht wesentlich von den Ergebnissen des Gesamtdatensatzes. Zusätzlich abgesichert wurde dies durch zwei weitere Subgruppenanalysen, in denen die Detektionsraten verschiedener Feldstärken bei gleicher Schichtdicke verglichen wurden. Es wurden die Detektionsraten von Untersuchungen mit einer Schichtdicke von 6 mm bei 1 T und 1.5 T verglichen, bzw. die Detektionsraten der Untersuchungen mit 3 mm Schichtdicke bei 1.5 T und 3 T. In dieser Subgruppenanalyse konnte eine erhöhte Detektion bei größerer Feldstärke nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt deutet dies darauf hin, dass die Feldstärke keinen wesentlichen Einfluss auf die Detektionsrate in unserem Datensatz hat. Theoretisch ist es plausibel, dass sich höhere Feldstärken durch das erhöhte Signal- zu- Rausch- Verhältnis insgesamt positiv auf die Detektionsrate auswirken. In weiteren kürzlich erschienenen Studien konnte sich dies auch nachweisen lassen (Hunter 2011; Bartsch, Deuschl 2010).

4. 3 Bildgebungszeitpunkt

Die vorliegende Studie hat auch den zeitlichen Zusammenhang zwischen Beginn der TGA- Symptomatik und Zeitpunkt der MRT- Bildgebung auf die Detektionsrate untersucht. In unserer Studie wies Tag 2 nach Symptombeginn die höchste Detektionsrate auf. Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die Studie von Sedlaczek et al.. Hier konnten bei 26 von 31 Patienten TGA- Läsionen festgestellt werden. In der Akutphase konnten nur in 2 Fällen DWI- Läsionen nachgewiesen werden. In 23 Fällen waren am Tag 1 und in 26 Fällen an Tag 2 nach Symptombeginn die typischen Läsionen sichtbar (Sedlaczek et al. 2004).

Auch Weon et al. berichten über eine erhöhte Detektionsrate, wenn die MRT- Untersuchung verzögert durchgeführt wird. In dieser Studie wurde in der Akutphase (Mittelwert 4 ½ Stunden) und an Tag 3 nach Symptombeginn eine weitere Kontroll- MRT durchgeführt. Am Tag 3 wurden bei den untersuchten Patienten insgesamt 24 Läsionen gefunden. In der initialen MRT wurden von diesen jedoch nur 13, d. h. nur 54%, gesehen (Weon et al. 2008).

Toledo et al. führten eine Studie mit 28 TGA- Patienten durch. Bei 57% der Patienten wurden DWI- Läsionen nachgewiesen, wobei die Detektionsrate zwischen 12 und 72 h nach Symptombeginn am höchsten war (Toledo et al. 2008). Die Bildgebung zeigte eine erniedrigte Detektionsrate sowohl vor 12 h nach Symptombeginn als auch nach 72

h nach Symptombeginn. Ein Absinken der Detektionsrate nach 72 h konnte auch in unserer Studienpopulation nachgewiesen werden.

Entsprechend sollte zur gezielten TGA- Diagnostik zunächst eine Akutdiagnostik mittels cCT oder eventuell cMRT zum Ausschluss anderer Ursachen erfolgen. Beim cMRT sollten auch immer diffusionsgewichtete Sequenzen durchgeführt werden. Sollte ein initiales cMRT keinen positiven Befund erbringen, sollte die Bildgebung nach 48 Stunden wiederholt werden.

4. 4 Sensitivität der DWI

In unserer Untersuchung konnten wir bei 55 der 198 Patienten punktförmige DWI-Hyperintensitäten nachweisen. Dies entspricht einer Sensitivität von 28%, vorausgesetzt alle TGA- Patienten haben eine Hippocampusläsion, die prinzipiell mit einer DWI- Sequenz nachweisbar ist. Der Anteil von TGA- Patienten, bei denen eine DWI- Läsion nachgewiesen wurde, unterscheidet sich in der Literatur stark (Tabelle 1 in der Einleitung).

Betrachtet man nur die Patienten, die mit einer Schichtdicke von 3 mm untersucht wurden, dann steigert sich die Sensitivität bereits auf 45% (21/ 47 Patienten). Schränkt man dies noch weiter ein auf Patienten, die am Tag 2 bzw. 3 nach Symptombeginn untersucht wurden, steigert sich die Sensitivität auf 75% (9/ 12 Patienten).

Es ist davon auszugehen, dass sich die Sensitivität bei noch geringerer Schichtdicke, unter gleichbleibendem Signal-zu-Rausch-Verhältnisses weiter erhöht. Dafür spricht die beobachtete Zunahme der Detektionshäufigkeit bei reduzierter Schichtdicke. Allerdings konnte in der Subgruppen-Analyse an den 1,5 T Geräten kein wesentlicher Unterschied der Läsionsgröße beobachtet werden. Eine Abnahme der Läsionsgröße wäre zu erwarten gewesen, wenn man davon ausgeht, dass auch kleinere Läsionen detektiert werden. Diese fehlende Reduktion der beobachteten Reduktionsgröße könnte daher auch dafür sprechen, dass es eine Minimalgröße für TGA Läsionen gibt und damit eine weitere Reduktion der Schichtdicke zu keiner Erhöhung der Detektionshäufigkeit führt. Dies müsste durch weiterführende Studien untersucht werden.

Inwieweit eine zusätzliche koronare Darstellung einen Effekt auf die Sensitivität hat, wurde von uns nicht untersucht. In den meisten hierzu veröffentlichten Studien wurde ebenfalls nicht explizit auf koronare Schichtung eingegangen. In einer Studie von

Bartsch et al. wird jedoch eine koronare Schichtung zur besseren Darstellbarkeit der Hippocampusregion empfohlen (Bartsch, Deuschl 2010). Sedlacek et al. führten zur Überprüfung der gefundenen Läsionen eine koronare Darstellung des Hippocampus durch (Sedlacek et al. 2004). Inwiefern dies jedoch Einfluss auf die Sensitivität hat, wird in diesen Studien nicht quantifiziert. Ein Nachteil einer koronaren Schichtführung könnte die ungünstigere Lage der typischen DWI- Artefakte im Bereich der Temporalregion sein. Typischerweise wird eine Phasenausleserichtung in anterior-posterior Richtung gewählt, damit die Artefakte möglichst außerhalb der interessierenden Region abgebildet sind. In koronarer Schichtführung wäre dann eine Phasenausleserichtung nur in cranial-caudal möglich. Eine Phasen-Auslese in rechts-links Richtung führt zu starker Verzerrung innerhalb der Temporalregion und sollte sowohl in axialer als auch koronarer Schichtführung vermieden werden. Dennoch ein Vergleich hinsichtlich der Detektionssensitivität in koronaren bzw. axialen Schichten bleibt interessant und sollte in zukünftigen Studien expliziter untersucht werden. Eine Möglichkeit die oben genannten Probleme zu umgehen, wäre die axialen Aufnahme eines isotropen Datensatzes, d.h. Aufnahmen, bei denen die Schichtdicke der In-Plane- Auflösung entspricht. Dann wäre eine koronare Rekonstruktion der axial aufgenommenen Bilder problemlos möglich.

4. 5 Vergleich von TGA- Läsionen und klassisch ischämischen Läsionen

Ischämische Läsionen zeigen in der DWI sehr schnell Signalveränderungen und verhelfen zur schnellen Diagnosefindung (González et al. 1999; Fiebach et al. 2001; Fiebach et al. 2002; Fiebach et al. 2002; Jiang et al. 2010; Na et al. 2004; Wechsler 2011). Eine Studie von Fiebach et al. zeigte die höchste Signalintensität ischämischer Läsionen in der DWI zwischen 24 und 72 h nach Symptombeginn (Fiebach et al. 2002). Der zeitliche Verlauf der Signalintensität von TGA- Läsionen in unserer und anderen Studien ist ähnlich. Auch hier findet sich das Maximum zwischen 24 und 72 h nach Symptombeginn. In dieser Hinsicht verhalten sich klassisch ischämische und TGA- Läsionen ähnlich.

Gegen eine klassisch ischämische Genese der TGA- Läsionen spricht aber insbesondere das bilaterale Auftreten von TGA- Läsionen. In der vorliegenden Studie hatten 25% der Patienten mit DWI- Läsionen (n= 55) bilaterale Läsionen. Eine klassisch

thrombembolische Genese, zum Beispiel bei einem persistierenden Foramen ovale ist unwahrscheinlich. Beide Hippocampi werden zwar zum Großteil über das hintere Strombahngebiet versorgt, allerdings ist es kaum vorstellbar, dass Thromben superselektiv in beiden Hippocampularterien auftreten und sonst keine weiteren Läsionen verursachen.

Zudem zeigten Bartsch et al., dass in TGA- Läsionen kein gliotischer Umbau stattfindet, wie es normalerweise bei ischämischen Prozessen der Fall ist (Bartsch et al. 2006).

Hinsichtlich der Pathogenese der TGA, kann auch diese Studie die pathogenetischen Mechanismen nicht abschließend klären.

Auf der Grundlage unserer Ergebnisse und Befunden aus der Literatur ist es unserer Ansicht nach sehr unwahrscheinlich, dass TGA- Läsionen klassisch ischämischen Läsionen entsprechen.

4. 6 Limitationen

Für die Betrachtung des Ergebnisses dieser Arbeit müssen mehrere limitierende Faktoren bzw. potentielle Fehlerquellen mit in Betracht gezogen werden.

Zunächst handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie. Durch genaue Datenbankanalyse glauben wir eine Verzerrung vermieden zu haben, jedoch wäre eine prospektive Verfolgung der Fälle zur Minimierung der Verzerrung besser geeignet. Auch wurde die Studie nicht mithilfe einer klassischen Randomisierung durchgeführt. Eine stochastische Protokollverteilung, im Sinne einer nichtselektiven Bildgebungsprotokollauswahl, macht systematische Fehler jedoch unwahrscheinlich.

Eine potentielle Fehlerquelle stellt der Krankheitsbeginn dar. Fehlerhafte oder ungenaue Angaben in der ärztlichen Dokumentation zum Symptombeginn geben möglicherweise falsche Hinweise bezüglich des zeitlichen Auftretens der DWI-Läsionen.

Weiterhin wurde die Bildgebung an 10 verschiedenen Magnetresonanztomographen durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der DWI- Sequenzen, auch die gleicher Schichtdicken, ist dadurch eingeschränkt. Die Durchführung der Untersuchung an nur einem Gerät wäre günstiger. Das Ergebnis dieser Studie spiegelt aber dadurch auch die realistische Situation an einer großen Klinik wider und spricht insgesamt für einen

vom Gerät unabhängigen Effekt. Zusätzlich limitierend ist die unterschiedliche Methodik der durchgeführten Aufnahmen. Durch die insgesamt sehr inhomogenen, heterogenen Untersuchungsprotokolle unterschieden sich die Untersuchungen nicht nur in Hinblick auf die Magnetresonanztomographen, sondern ebenfalls die verwendeten Spulen, die In-Plane-Auflösung und weitere Bildgebungsparameter. Inwieweit diese Parameter ebenfalls einen Einfluss auf die Detektionshäufigkeit haben, konnte von uns nicht systematisch untersucht werden.

In dieser Arbeit wurde fast ein Fünftel der initialen Gesamtpopulation ausgeschlossen. Bei den meisten ausgeschlossenen Patienten lag ein unzureichendes Bildgebungsprotokoll (fehlende DWI- Aufnahmen) oder keine MRT- Bildgebung vor. Es ist denkbar, dass bei Vorliegen einer klassischen klinischen TGA -Symptomatik auf die weitere MRT- Bildgebung verzichtet wurde. Es erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass dies zu einer Ergebnisverzerrung geführt hat.

4. 7 Zusammenfassung

Bei der TGA handelt es sich um eine Erkrankung, bei der eine zerebrale MRT- Bildgebung mit Nachweis spezifisch hippocampal lokalisierter DWI- Läsionen die klinische Diagnosestellung absichern kann. Ein sinnvolles Bildgebungsprotokoll sowie der richtige zeitliche Abstand zwischen Symptombeginn und MRT erhöht die Detektionsraten dieser DWI- Läsionen. Die DWI- Untersuchungen sollten mit einer Schichtdicke von höchstens 3 mm und mit einem Abstand von etwa 2 Tagen zum Symptombeginn durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Ahn S, Kim W, Lee YS, et al., 2011. Transient global amnesia: seven years of experience with diffusion-weighted imaging in an emergency department. *Eur Neurol*; 65(3):123-8.
- 2 Alberici E, Pichiecchio A, Caverzasi E, et al. 2008. Transient global amnesia: hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities. *Funct Neurol.*, 23(3):149-51.
- 3 AWMF, 2008. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- 4 Bartsch T, Alfke K, Stिंगele R, et al., 2006. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 11), S.2874–2884.
- 5 Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, Jansen O, 2007. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Annals of Neurology*, 62(5), S.475–480.
- 6 Bartsch T, Deuschl G, 2010. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurology*, 9(2), S.205–214.
- 7 Bender MB, 1956. Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp*; 5:212–15.
- 8 Benon R, 1909. Les ictus amnésiques dans les démences ‘organiques’. *Ann Méd Psychol*; 67:207–19.

- 9 Berli R, Hutter A, Waespe B, Bachli EB, 2009. Transient global amnesia - not so rare after all. *Swiss Medical Weekly: Official Journal of the Swiss Society of Infectious Diseases, the Swiss Society of Internal Medicine, the Swiss Society of Pneumology*, 139(19-20), S.288–292.
- 10 Cianfoni A, Tartaglione T, Gaudino S, et al., 2005. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in transient global amnesia. *Arch Neurol.*, 62(9):1468-9.
- 11 Enzinger C, Thimary F, Kapeller P, et al. 2008. Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(8):2219-25.
- 12 Fiebach JB, Jansen O, Schellinger PD, et al., 2001. Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology*, 43(8), S.628–632.
- 13 Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al., 2002. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 33(9), S.2206–2210.
- 14 Fiebach JB, Jansen O, Schellinger PD, et al., 2002. Serial analysis of the apparent diffusion coefficient time course in human stroke. *Neuroradiology*, 44(4), S.294–298
- 15 Fisher CM, Adams RD, 1964. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand Suppl*; 40 (suppl 9):1–83.
- 16 Gass A, Gaa J, Hirsch J, Schwartz A, Hennerici MG, 1999. Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*. 30(10):2070-2.

- 17 González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al., 1999. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*, 210(1), S.155–162.
- 18 Guyotat M, Courjon J, 1956. Les ictus amnésiques. *J Med Lyon*; 37:697–701.
- 19 Hodges JR, Ward CD, 1989. Observations during transient global amnesia. A behavioural and neuropsychological study of five cases. *Brain: A Journal of Neurology*, 112 (Pt 3), S.595-620.
- 20 Hodges JR, Warlow CP, 1990. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain: A Journal of Neurology*, 113 (Pt 3), S.639-657.
- 21 Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW, 2002. Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *Journal of Neurology*, 249(11), S.1520-1524.
- 22 Hunter G, 2011. Transient global amnesia. *Neurologic Clinics*, 29(4), S.1045–1054.
- 23 Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, Pallanti S, Pracucci G, Marini P, 1997. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Archives of Neurology*, 54(7), S.866–873.
- 24 Jäger T, Bänzner H, Kliegel M, Szabo K, Hennerici MG, 2009. The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(1), S.8-19.
- 25 Jiang Q, Zhang ZG, Chopp M, 2010. MRI of stroke recovery. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 41(2), S.410–414.

- 26 Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, Heiss WD, 2001. Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia. *The International Journal of Neuroscience*, 106(3-4), S.159-168.
- 27 Klötzsch C, Sliwka U, Berlit P, Noth J, 1996. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Archives of Neurology*, 53(6), S.504–508.
- 28 Lauritzen M, 1994. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 1), S.199–210.
- 29 Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ, 2011. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(1), S.17–35.
- 30 Leao AAP, Morison RS, 1945. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 8:33–45.
- 31 Lee YS, Kim JH, Weon YC, 2007. Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology*, 49(6):481-7.
- 32 Lewis SL, 1998. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*, 352(9125), S.397–399.
- 33 Maalikjy Akkawi N, Agosti C, Anzola GP, et al., 2003. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *European Neurology*, 49(2), S.67-71.
- 34 Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, Millikan CH, Yanagihara T, 1987. Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology*, 37(5), S.733-737.

- 35 Na DG, Thijs VN, Albers GW, Moseley ME, Marks MP, 2004. Diffusion-weighted MR imaging in acute ischemia: value of apparent diffusion coefficient and signal intensity thresholds in predicting tissue at risk and final infarct size. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 25(8), S.1331–1336.
- 36 Olesen J, Larsen B, Lauritzen M, 1981. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9:344–52.
- 37 Quinette P, Guillery- Girard B, Dayan J, et al., 2006. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 7), S.1640-1658.
- 38 Quinette P, Guillery B, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, 2003. Working memory and executive functions in transient global amnesia. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 9), S.1917-1934.
- 39 Ribot T, 1882. Diseases of memory. New York: Appleton.
- 40 Rösler A, Mras GJ, Frese A, Albert I, Schnorpfel F, 1999. Precipitating factors of transient global amnesia. *Journal of Neurology*, 246(1), S.53–54.
- 41 Sander K, Sander D, 2005. New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurology*, 4(7), S.437–444.
- 42 Schakelaar JH, 2009. Two attacks of transient global amnesia within a year: a case report. *Cases Journal*, 2, S.6309.
- 43 Schmidtke K, Ehmsen I, 1998. Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol*;40(1):9-14.

- 44 Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM, 2005. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), S.509-513.
- 45 Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, et al., 2004. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology*, 62(12), S.2165-2170.
- 46 Strupp, M, Brüning R, Wu RH, Deimling M, Reiser M, Brandt T, 1998. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Annals of Neurology*, 43(2), S.164-170.
- 47 Szabo K, Förster A, Jäger T, et al., 2009. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. 40:2042–45.
- 48 Toledo M, Pujadas F, Grivé E, Alvarez- Sabin J, Quintana M, Rovira A, 2008. Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(2), S.476–479.
- 49 Wechsler LR, 2011. Imaging evaluation of acute ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(1 Suppl), S.S12–15.
- 50 Weon YC, Kim JH, Lee JS, Kim SY, 2008. Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(7):1324-8.
- 51 Winbeck K, Etgen T, von Einsiedel HG, Röttinger M, Sander D, 2005. DWI in transient global amnesia and TIA: proposal for an ischaemic origin of TGA. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(3): 438-41.

52 Zorzon M, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G, 1995. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 26(9), S.1536–1542.

6. Lebenslauf

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

7. Publikationsliste

Scheel M, Malkowsky C, Klingebiel R, Schreiber SJ, Bohner G, 2012. Magnetic Resonance Imaging in Transient Global Amnesia : Lessons Learned from 198 Cases. *Clinical neuroradiology*. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422060>

8. Selbstständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Carolin Malkowsky, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Transiente Globale Amnesie- Optimierung der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift