

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

# **Unterschiede im DWI-Signalverhalten bei TIA und Hirninfarkt**

Katrin Bruckmaier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander  
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 25.07.2005 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2005 angenommen.

Meinen Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>01</b>
<b>2 GRUNDLAGEN</b>	<b>02</b>
<b>2.1 Medizinischer Hintergrund</b>	<b>02</b>
2.1.1 Epidemiologische Daten	02
2.1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls	02
2.1.1.2 Epidemiologie der TIA	03
2.1.2 Klassifikation zerebraler Ischämien	04
2.1.2.1 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls	04
2.1.2.2 Definition der TIA	04
<b>2.2 Bildgebung beim akuten Schlaganfall</b>	<b>06</b>
2.2.1 Zerebrale Computertomografie	06
2.2.2 Zerebrale Kernspintomografie	07
2.2.3 Nuklearmedizinische Methoden	10
<b>2.3 Diffusionsgewichtete Kernspintomografie</b>	<b>10</b>
2.3.1 Historische Grundlagen	10
2.3.2 Physikalische Grundlagen	11
2.3.3 Diffusionsgewichtete Kernspintomografie bei zerebralen Ischämien	13
2.3.3.1 Grundlagen und tierexperimentelle Daten	13
2.3.3.2 Klinische Daten	16
2.3.4 Weitere Anwendungsgebiete der DWI in der Neurologie	20
<b>3 FRAGESTELLUNG</b>	<b>21</b>

<b>4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Patienten</b>	<b>23</b>
4.1.1 Patientenkollektiv	23
4.1.2 Durchgeführte Diagnostik	24
4.1.3 Erhobene Daten	24
<b>4.2 Kernspintomografische Untersuchung</b>	<b>25</b>
<b>4.3 Bildverarbeitung</b>	<b>27</b>
4.3.1 Grundlegende Arbeitsschritte	27
4.3.2 Relative Signalintensität	29
4.3.3 Vorgehen bei multiplen Ischämien	30
4.3.4 Bestimmung der jeweils hellsten Ischämieanteile	31
<b>4.4 Statistische Auswertung</b>	<b>34</b>
<b>5 ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
<b>5.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten</b>	<b>35</b>
5.1.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten ohne Untergruppen	35
5.1.2 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten mit Untergruppen	38
5.1.2.1 Vergleich in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI	38
5.1.2.2 Vergleich von TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik und Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 24 Stunden	40
5.1.2.3 Vergleich unter Berücksichtigung der Stromgebiete	41
5.1.2.4 Vergleich unter Ausschluss großer Ischämieareale	43
5.1.2.5 Vergleich der jeweils hellsten Anteile der DWI-Läsionen	44
5.1.3 Erstellung von ROC-Kurven	45
<b>5.2 Subgruppenanalyse der TIA-Patienten</b>	<b>46</b>
5.2.1 Vergleich von TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion	46
5.2.2 TIA-Patienten mit einer Symptomatik vom maximal einer Stunde	49
5.2.3 TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik	52
<b>5.3 Verlaufskontrollen einzelner Patienten</b>	<b>52</b>

<b>6 DISKUSSION</b>	<b>55</b>
<b>6.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten</b>	<b>55</b>
6.1.1 Unterschiede in der rSI	55
6.1.2 Unterschiede im zeitlichen Verlauf der rSI	57
6.1.3 Unterschiede im zerebrovaskulären Risikoprofil	58
<b>6.2 Subgruppenanalyse der TIA-Patienten</b>	<b>58</b>
6.2.1 Nachweisrate einer Ischämie	58
6.2.2 Einfluss der Symptombdauer	60
6.2.3 Unterschiede im zerebrovaskulären Risikoprofil	62
6.2.4 Klinische Bedeutung der Ergebnisse	62
<b>6.3 Verlaufskontrollen einzelner Patienten</b>	<b>64</b>
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>65</b>
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>67</b>
<b>9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>82</b>
<b>9.1 Tabellen</b>	<b>82</b>
<b>9.2 Abbildungen</b>	<b>82</b>
<b>10 ABKÜRZUNGEN</b>	<b>84</b>
<b>11 LEBENSLAUF</b>	<b>87</b>
<b>12 DANKSAGUNG</b>	<b>89</b>

# 1 EINLEITUNG

Der Schlaganfall ist die häufigste neurologische Erkrankung in Deutschland.<sup>116</sup> Er steht in der Todesursachenstatistik auf Platz 3 und stellt die häufigste Ursache für eine lebenslange Behinderung und Institutionalisierung im Erwachsenenalter dar.<sup>67</sup>

<sup>116</sup> Die transitorische ischämische Attacke (TIA) ist traditionell durch eine Begrenzung der Symptombdauer auf maximal 24 Stunden definiert.<sup>2</sup> Auch wenn die TIA inzwischen als medizinischer Notfall anerkannt ist und, ebenso wie der Schlaganfall, unverzüglich geeigneten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zugeführt werden sollte, ist die Differenzialdiagnose zwischen TIA und Hirninfarkt gerade in der Akutphase nicht einfach zu stellen. Durch die Zulassung der systemischen Lysetherapie beim akuten Hirninfarkt erhielt diese zunächst rein akademische Fragestellung in den letzten Jahren zunehmend therapeutische Relevanz.

Neben der Etablierung der akuten systemischen Lysetherapie kam es in den letzten Jahren zu wesentlichen Fortschritten in der neuroradiologischen Diagnostik. Mithilfe der Kernspintomografie können ischämische Veränderungen des Gehirns heute bereits wenige Minuten nach Eintritt einer Minderperfusion dargestellt werden.<sup>54, 72, 88</sup> Auch bei TIA-Patienten sind in 21 % bis 67 % der Fälle Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) nachweisbar.<sup>8, 9, 14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> Als Folge dieser Befunde, aber auch aktueller histopathologischer und epidemiologischer Daten entbrannte eine lebhafte Diskussion über die Notwendigkeit, den Fachbegriff der TIA neu zu definieren oder durch andere Klassifikationssysteme zu ersetzen.

Im Folgenden soll zuerst ein Überblick über die Krankheitsentitäten von Schlaganfall und TIA und die Grundlagen der modernen neuroradiologischen Diagnostik zerebraler Ischämien gegeben werden.

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Medizinischer Hintergrund

#### 2.1.1 Epidemiologische Daten

##### 2.1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

In Deutschland ereignen sich jedes Jahr zwischen 185000 und 220000 Schlaganfälle.<sup>131</sup> Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von etwa 180 Fällen pro 100000 Einwohner und liegt damit auf Niveau anderer westeuropäischer Länder.<sup>67, 51</sup> Nach den Daten des Erlanger Schlaganfall-Registers versterben 20 % der Patienten innerhalb der ersten 28 Tage, 29 % innerhalb der ersten drei Monate und 37 % innerhalb des ersten Jahres, wobei die Letalität des ischämischen Schlaganfalls mit 12 % nach 28 Tagen, 20 % nach drei Monaten und 30 % nach einem Jahr niedriger liegt als die des hämorrhagischen Insults.<sup>67</sup> Damit ist der Schlaganfall in Deutschland die häufigste neurologische Erkrankung und steht in der Todesursachenstatistik hinter kardiovaskulären Erkrankungen und Malignomen an Platz 3.<sup>116</sup> Zudem stellt der Schlaganfall die häufigste Ursache für eine lebenslange Behinderung und Institutionalisierung im Erwachsenenalter dar.<sup>67</sup> Alleine in Deutschland sind 650000 bis 945000 Menschen infolge eines Schlaganfalls versorgungspflichtig.<sup>131</sup>

Die Schlaganfall-Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an.<sup>67, 51</sup> Nach den Daten des Erlanger Schlaganfall-Registers fallen 51 % der Schlaganfälle in die Altersgruppe der über 75-Jährigen.<sup>67</sup> Angesichts der durch eine fortschreitende Zunahme der Lebenserwartung gekennzeichneten demografischen Entwicklung in Deutschland ist trotz Einleitung primär- und sekundärpräventiver Maßnahmen daher in Zukunft eine Zunahme der Inzidenz und vor allem der Prävalenz des Schlaganfalls zu befürchten.

Diese Entwicklung zieht enorme gesundheitspolitische und -ökonomische Folgen nach sich. In den Vereinigten Staaten von Amerika werden für jeden Schlaganfall-Patienten im Laufe seines Lebens durchschnittlich 103576 US Dollar aufgewendet, in Schweden 69664 US Dollar und in Australien 33658 US Dollar.<sup>28, 41, 122</sup> In Deutschland entstehen alleine innerhalb des ersten Jahres nach einem Schlaganfall direkte und indirekte Kosten von über 50000 DM pro Patient.<sup>132</sup> Effektive Therapiemaßnahmen in der Akutphase des Schlaganfalls und eine leistungsstarke Rehabilitation sind daher von entscheidender Bedeutung, um den Herausforderungen der Zukunft trotz einer drohenden Verknappung der zur Verfügung stehenden Ressourcen entgegen treten zu können. Voraussetzung hierfür ist eine frühe Selektion derjenigen Patienten, die von einer aggressiven Akuttherapie des Schlaganfalls profitieren.

#### **2.1.1.1 Epidemiologie der TIA**

Die TIA nach klassischer Definition macht etwa 25 % aller akuten zerebrovaskulären Erkrankungen aus.<sup>131</sup> Nach Angaben von Ovbiagele et al.<sup>94</sup> liegt die jährliche Inzidenz in den Vereinigten Staaten von Amerika bei 64 Fällen pro 100000 Einwohner. 2,3 % der US-Amerikaner berichteten in einer Telefonumfrage über die Diagnose einer TIA in der Vorgeschichte, weitere 3,2 % über Symptome einer möglichen TIA ohne ärztliche Konsultation.<sup>57</sup> Nach einer erstmaligen TIA erleiden 10,5 % bis 14,6 % der Patienten innerhalb von 90 Tagen einen Schlaganfall,<sup>58</sup> die Hälfte hiervon innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden.<sup>58, 64</sup> Umgekehrt geht ischämischen Schlaganfällen in 15 % bis 30 % der Fälle eine TIA voraus; hiervon ereignen sich 17 % am Tag des Hirninfarkts, 9 % am Vortag und 43 % in der vorangehenden Woche.<sup>102</sup>

Angesichts dieser epidemiologischen Daten ist die TIA auch nach Rückbildung der Symptome ernst zu nehmen und unverzüglich einer adäquaten Diagnostik und Therapie zuzuführen.

## **2.1.2 Klassifikation zerebraler Ischämien**

### **2.1.2.1 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls**

Schlaganfälle lassen sich unterteilen in Hirninfarkte, intrazerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen; vielfach werden auch Hirn- und Sinusvenenthrombosen als Schlaganfall bezeichnet. Ischämische Schlaganfälle nehmen mit 63 % bis 82 % den größten Anteil ein.<sup>39, 51, 67, 123</sup>

Für die Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls hat sich die ätiologische Einteilung in eine kardioembolische, mikroangiopathische, makroangiopathische, eine sonstige bekannte und eine unklare Genese nach den operationalen TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)<sup>3</sup> bewährt.

Nach Daten des Erlanger Schlaganfall-Registers liegt eine kardioembolische Genese bei 30 %, eine mikroangiopathische Genese bei 26 % und eine makroangiopathische Genese bei 15 % der Hirninfarkte vor,<sup>68</sup> während nach Ergebnissen der deutschen Schlaganfalldatenbank 26 % der Hirninfarkte auf kardiale Embolien und jeweils 21 % auf makro- bzw. mikroangiopathische Veränderungen der gehirnversorgenden Gefäße zurückgehen.<sup>43</sup> Eine kardioembolische Genese des ischämischen Schlaganfalls ist statistisch mit der höchsten, eine mikroangiopathische Genese mit der niedrigsten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.<sup>43, 68</sup> Nach Daten des Erlanger Schlaganfall-Registers beträgt das Rezidivrisiko nach einem Jahr 7 % für mikroangiopathische, 10 % für makroangiopathische und 17 % für kardioembolische Hirninfarkte.<sup>68</sup>

### **2.1.2.2 Definition der TIA**

Neben der ätiologischen Klassifikation des Hirninfarkts konnte sich, abhängig von der Symptombdauer, eine klinische Einteilung zerebraler Ischämien in transitorische ischämische Attacken und manifeste Schlaganfälle etablieren.

1958 schloss sich ein National Institute of Health (NIH) Komitee dem grundlegenden Vorschlag Fishers<sup>38</sup> an, dass die Symptombdauer einer TIA mehrere Stunden währen könne, typischerweise jedoch nur wenige Sekunden bis zehn Minuten betrage.<sup>1, 5</sup>

Nach lebhaften Diskussionen in den folgenden Jahren wurde in den Revisionen von 1975 und 1990 dann eine komplette Symptomrückbildung innerhalb von 24 Stunden als Grenze zwischen TIA und Schlaganfall festgesetzt.<sup>2, 5, 115</sup> Grundlage dieser Definition war die Annahme, dass eine manifeste Schädigung des Gehirns nur bei einer länger anhaltenden Symptomatik erfolgen würde. Mit Zuwachs der tierexperimentellen und neuroradiologischen Daten konnte diese These widerlegt werden. So wurde am Tiermodell bereits nach 10- bis 30-minütiger Ischämie eine Nekrose neuronaler Zellen nachgewiesen.<sup>73, 98</sup> In klinischen Studien zeigten sich bei 21 % bis 67 % der untersuchten TIA-Patienten ischämische Läsionen in der DWI,<sup>8, 9, 14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> wobei die Frage einer möglichen Korrelation zwischen der Symptombdauer und der Nachweisrate einer Ischämie widersprüchlich beantwortet wurde.<sup>8, 9, 15, 23, 26, 30, 33, 56, 59, 96, 103, 121</sup>

Als Folge der neuen pathophysiologischen Erkenntnisse entbrannte in den letzten Jahren eine lebhafte Diskussion über die Notwendigkeit, den Fachbegriff der TIA neu zu definieren oder durch andere Klassifikationssysteme zu ersetzen.<sup>5, 11, 63, 104</sup> Albers et al.<sup>5</sup> schlugen 2002 vor, den Begriff der TIA auf Patienten mit einer Symptombdauer von in der Regel weniger als einer Stunde und ohne Nachweis einer Ischämie in der zerebralen Bildgebung zu beschränken. Der bildgebende Nachweis einer Ischämie wäre demzufolge unabhängig von der Symptombdauer mit der Diagnose eines Schlaganfalls gleichgesetzt worden. Wesentlicher Kritikpunkt des Vorschlags war die Abhängigkeit der Definition von Verfügbarkeit und Qualität der radiologischen Diagnostik mit folglich Veruneinheitlichung des Begriffs.<sup>11, 16</sup> Hingegen befürworteten Kidwell et al.<sup>63</sup> 2003 die Einführung eines neuen Klassifikationssystems für zerebrale Ischämien, in dessen vier Kategorien sich die diagnostische Sicherheit hinsichtlich eines akuten zerebrovaskulären Syndroms (AICS) widerspiegeln sollte.

Aktuelle Untersuchungen brachten weiteren Zündstoff in die Diskussion. So zeigten Purroy et al.<sup>96</sup>, dass die Kombination aus einer Symptombdauer von über einer Stunde und dem Vorliegen einer DWI-Läsion bei TIA-Patienten mit einer signifikanten

Erhöhung des zerebro- und kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Während sich bei 40 % der für beide Kriterien positiven Patienten im Laufe von durchschnittlich 389 Tagen eine erneute TIA oder ein Hirninfarkt ereignete, traf dies nur auf 10,7 % der für beide Kriterien negativen Patienten zu. Auch Coutts et al.<sup>22</sup> beschrieben bei TIA-Patienten mit nachgewiesener Diffusionsstörung eine höhere Hirninfarktrate in den ersten 90 Tagen nach dem Ereignis. Ay et al.<sup>8</sup> beobachteten bei 8,3 % der TIA-Patienten mit Diffusionsstörung noch während des Krankenhausaufenthaltes einen ischämischen Schlaganfall, während dies bei keinem der 51 TIA-Patienten ohne DWI-Läsion der Fall war. Interessanterweise ereignete sich im gleichen Zeitraum nur bei 1,3 % der Hirninfarkt-Patienten ein Rezidiv. Ausgehend von dieser prognostischen Diskrepanz schlugen Ay et al.<sup>8</sup> vor, neben der TIA und dem Schlaganfall den Begriff der „transient symptoms associated with infarction“ (TSI) einzuführen. In Analogie zur Kardiologie entspräche die TIA dann der Angina pectoris, die TSI dem Non-Q-Wave-Infarkt und der Hirninfarkt dem transmuralen Q-Wave-Infarkt.

Ein Ende der Diskussion ist derzeit nicht in Sicht. In aktuellen Publikationen wird die Gruppe der TIA-Patienten meist in Patienten mit und ohne Nachweis einer Ischämie unterteilt.

## **2.2 Bildung beim akuten Schlaganfall**

### **2.2.1 Zerebrale Computertomografie**

Die native zerebrale Computertomografie (CCT) ist die am weitesten verbreitete bildgebende Diagnostik beim akuten Schlaganfall.<sup>107</sup> Neben der flächendeckenden Verfügbarkeit und der vergleichsweise niedrigen Untersuchungskosten trägt hierzu vor allem die Möglichkeit des schnellen und sicheren Blutungsausschlusses bei.<sup>4</sup> Zudem basieren alle großen, placebokontrollierten, doppelblinden Studien zur systemischen Thrombolyse beim Hirninfarkt auf einer Notfalldiagnostik mittels

CCT.<sup>6, 21, 46, 47</sup> In der ECASS II-Studie betrug die Sensitivität der CCT in den ersten 6 Stunden nach Symptombeginn an den lokalen Zentren 40 % und im Studienkontrollausschuss 64 %.<sup>127</sup> Innerhalb des zugelassenen Lysezeitfensters von maximal 3 Stunden ist die Sensitivität der CCT allerdings deutlich schlechter, in der NINDS-Studie lag sie bei 31 %.<sup>95</sup>

Neben der nativen Computertomografie (CT) kommen in der Schlaganfall-Diagnostik die CT-Angiografie inklusive ihrer Quellbilder und die Perfusions-CT zum Einsatz. Die CT-Angiografie erlaubt nicht nur eine verlässliche Darstellung der extrakraniellen Gefäße und Hirnbasisarterien,<sup>65, 80, 107</sup> sondern ermöglicht durch ihre Quellbilder auch eine Abgrenzung des hypoperfundierten Hirngewebes.<sup>65</sup> Demgegenüber liefert die Perfusions-CT dynamische Informationen in Form von Zeit-Dichte-Kurven, aus denen die Parameterbilder des relativen zerebralen Blutvolumens (rCBV), des relativen zerebralen Blutflusses (rCBF), der relativen „mean transit time“ (rMTT) und der relativen „time to peak“ (rTTP) berechnet werden können.<sup>66</sup> In den ersten 6 Stunden nach Symptombeginn konnte beim Hirninfarkt eine Sensitivität des rTTP-Parameterbildes von 95 % nachgewiesen werden.<sup>101</sup> Ein bedeutsamer Nachteil der Perfusions-CT gegenüber der funktionellen Kernspintomografie besteht darin, dass pro Kontrastmittel-Bolusinjektion nur eine Hirnschicht erfasst und daher nicht das gesamte Gehirn untersucht werden kann.<sup>107</sup> In der Diagnose intrazerebraler Blutungen galt die CT der Kernspintomografie (MRT) lange Zeit als überlegen,<sup>52</sup> im Zuge neuer Studienergebnisse kam es in den letzten Jahren allerdings zu einem Umdenken.<sup>35, 60</sup> In einer Untersuchung von Kidwell et al.<sup>60</sup> war die zerebrale Kernspintomografie (CMRT) der CCT in der Diagnose akuter intrazerebraler Blutungen ebenbürtig und in der Darstellung chronischer Hämorrhagien sogar überlegen.

### **2.2.2 Zerebrale Kernspintomografie**

Die strukturelle oder auch konventionelle MRT basiert auf T1-, T2- und protonengewichteten Sequenzen. Zu den beim akuten Hirninfarkt innerhalb der

ersten 24 Stunden nachweisbaren Veränderungen zählen Alterationen des Blutflusses, morphologische Veränderungen und Änderungen im Signalverhalten.<sup>100</sup> Alterationen des Blutflusses im Sinne einer Strömungsverlangsamung oder eines Gefäßverschlusses können innerhalb von Minuten nach Symptombeginn, z. B. durch Fehlen eines Flow-void-Signals in der T1- und vor allem der T2-gewichteten Sequenz, nachgewiesen werden. Nach 2 bis 4 Stunden lassen sich, insbesondere bei kortikalen Ischämien, als Folge des entstehenden zytotoxischen Hirnödems dann morphologische Veränderungen in der T1-gewichteten Sequenz ohne begleitende Änderung des Signalverhaltens darstellen.<sup>114</sup> In einer Untersuchung von Yuh et al.<sup>135</sup> waren innerhalb der ersten 2 bis 6 Stunden nach Symptombeginn bei 50 % der eingeschlossenen Patienten morphologische Veränderungen in der T1-gewichteten Sequenz nachweisbar. Erst mit Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und folglich Entwicklung eines vasogenen Hirnödems kommt es nach etwa 8 Stunden dann zu einer Hyperintensität in der T2- und nach 16 bis 24 Stunden zu einer Hypointensität in der T1-gewichteten Sequenz.<sup>87, 114</sup> Die bildgebende Einschätzung der endgültigen Infarktgröße erfolgt typischerweise am T2-gewichteten Bild, an dem die Hyperintensität dauerhaft nachweisbar bleibt.<sup>91</sup>

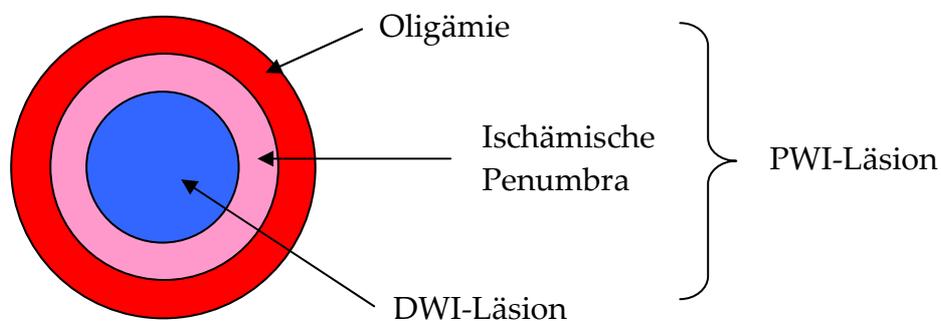
Bei ergänzender Erstellung kontrastmittel-verstärkter MRT-Aufnahmen kann innerhalb von Minuten nach Symptombeginn eine arterielle Anreicherung als Korrelat des verlangsamten Blutflusses nachgewiesen werden. Bei inkompletter Infarzierung des Gewebes entwickelt sich als Folge der reaktiven Hyperämie bei gleichzeitig gestörter Blut-Hirn-Schranke dann innerhalb von 2 bis 4 Stunden eine parenchymale Anreicherung, bei kompletter Infarzierung hingegen erst nach etwa 5 bis 7 Tagen.<sup>114</sup>

Die konventionelle MRT ist der CT in der Diagnose akuter zerebraler Ischämien überlegen. Nach Bryan et al.<sup>17</sup> verfügt die konventionelle CMRT in den ersten 24 Stunden nach Eintritt einer Hirninfarkts über eine Sensitivität von 82 %, die CCT von 58 %. Fazekas et al.<sup>33</sup> wiesen bei 19 von 62 (31 %) TIA-Patienten eine passende Ischämie in der strukturellen CMRT nach, während die Nachweisrate einer akuten

ischämischen Läsion in der CCT bei TIA-Patienten nach Literaturangaben zwischen 2 % und 48 % schwankt.<sup>59</sup>

Neben der konventionellen kommt der funktionellen MRT in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls eine entscheidende Rolle zu. Diffusions- und perfusionsgewichtete Sequenzen können innerhalb von Minuten nach Eintritt einer Ischämie pathologische Veränderungen zeigen.<sup>114</sup> Auf die DWI wird in Kapitel 2.3 detailliert eingegangen. Die perfusionsgewichtete MRT (PWI) stellt das Korrelat der Perfusions-CT dar und liefert nach Bolusinjektion eines paramagnetischen Kontrastmittels über die Messung von Perfusionskurven im ischämischen und gesunden Gewebe sowie die nachfolgende Erstellung der Parameterbilder von rCBV, rCBF, rMTT und rTTP Informationen über die aktuelle zerebrale Durchblutungssituation. Vereinfacht stellt die Größendiskrepanz zwischen der PWI- und DWI-Läsion das potenziell rettbar, durch die Ischämie noch nicht irreversibel geschädigte Gewebe dar. Liegt die Größe der Perfusionsstörung mehr als 20 % über derjenigen der Diffusionsstörung, spricht man von einem PWI-DWI-Mismatch.<sup>34</sup> Dies kann in der Akutphase des Hirninfarkts bei 80 % bis 86 % der Patienten nachgewiesen werden.<sup>52</sup> Wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, umfasst das PWI-DWI-Mismatch sowohl die klinisch symptomatische ischämische Penumbra als auch die klinisch asymptotische Oligämiezone.<sup>34</sup>

**Abbildung 1: Schematische Darstellung des PWI-DWI-Mismatch**



### **2.2.3 Nuklearmedizinische Methoden**

Für wissenschaftliche Fragestellungen werden zur bildgebenden Diagnostik beim akuten Hirninfarkt auch die Single-Photon-Emissions-Computertomografie und die Positronen-Emissions-Tomografie eingesetzt. Insbesondere bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die MRT stellt die Single-Photon-Emissions-Computertomografie (z. B.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) in der Akutdiagnostik des Hirninfarkts auch in der klinischen Routine eine Alternative dar.<sup>55, 82</sup> Die Positronen-Emissions-Tomografie (z. B.  $^{18}\text{F}$ -FMISO) wird vor allem zur Erforschung der ischämischen Penumbra, häufig in Kombination mit der funktionellen MRT, eingesetzt.<sup>44, 84, 113</sup> Analog zur CT-Diagnostik lässt sich im Rahmen der Single-Photon-Emissions-Computertomografie und Positronen-Emissions-Tomografie eine Strahlenbelastung des Patienten allerdings nicht vermeiden.

## **2.3 Diffusionsgewichtete Kernspintomografie**

### **2.3.1 Historische Grundlagen**

Im Jahre 1950 berichtete Hahn<sup>48</sup> erstmals über die Beeinflussbarkeit des MRT-Signals durch Diffusionsvorgänge. Die Grundlagen der DWI wurden 1954 von Carr und Purcell beschrieben, allerdings konnte die Artefaktanfälligkeit der Methode erst im Laufe der folgenden Jahre durch das „Pulsed Gradient Spin Echo“-Experiment von Stejskal und Tanner sowie die Entwicklung schnellerer Bildsequenzen, insbesondere der echoplanaren Technik, reduziert werden.<sup>4, 18, 117</sup> Über die Anwendung der DWI am Gehirn wurde erstmals 1986 von Le Bihan<sup>71</sup> berichtet. Moseley et al.<sup>88</sup> beschrieben 1990 die Möglichkeit, mittels der DWI frühe ischämische Veränderungen des Gehirns am Tiermodell festzustellen. Die Möglichkeit, mithilfe der funktionellen MRT Hirninfarkte auch beim Menschen in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, wurde 1992 zuerst von Warach et al.<sup>129</sup> dargestellt. Seitdem konnte sich die DWI zur Standarddiagnostik beim ischämischen Schlaganfall entwickeln.

### 2.3.2 Physikalische Grundlagen

Diffusion bezeichnet den Ausgleich eines Konzentrationsunterschiedes von gasförmigen oder gelösten Stoffen infolge der Brownschen Molekularbewegung, also der ungerichteten und zufälligen Bewegung einzelner Moleküle aufgrund ihrer Wärmeenergie. Der Diffusionsstrom wird durch das 1. Gesetz nach Fick beschrieben:

$$J = -D \cdot dc/dx$$

Demnach ist die Diffusionsstromdichte  $J$  proportional zum Konzentrationsgefälle  $dc/dx$  in Stromrichtung  $x$ , wobei die Diffusionskonstante  $D$  eine temperatur- und stoffabhängige Variable darstellt.<sup>118</sup> Bei Fehlen eines Konzentrationsgefälles entsteht folglich kein messbarer Diffusionsstrom. In diesem Falle kann die Bewegung der einzelnen Moleküle nur statistisch erfasst werden. Sie folgt einer Gaußverteilung mit dem Erwartungswert Null.<sup>19</sup>

Die DWI ermöglicht es, die Diffusion von Wassermolekülen in vivo zu messen. In Anwesenheit eines Magnetfeldgradienten kommt es durch die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle zu einem unterschiedlichen Phasenshift der Spins, was eine unvollständige Refokussierung des Echos und damit eine Abschwächung des MRT-Signals zur Folge hat. Dieser Effekt ist in der Praxis allerdings sehr klein und schwer messbar.<sup>19, 100</sup> 1965 erfuhr die Methode durch das „Pulsed Gradient Spin Echo“-Experiment von Stejskal und Tanner eine Revolution.<sup>19, 117</sup> Grundidee ist die Applikation zweier gleich starker, entgegen gerichteter Gradientenpulse zu einer Spin-Echo-Sequenz. Ohne Diffusion wird die infolge des ersten Gradientenpulses eingetretene Dephasierung der Spins durch den entgegen gerichteten, zweiten Gradientenpuls vollständig aufgehoben. Bei Vorliegen molekularer Diffusionsbewegungen sind die Spins während der beiden Gradientenpulse nicht mehr dem gleichen Gradientenfeld ausgesetzt und erfahren daher einen Netto-Phasenshift, der zu einer Abschwächung des MRT-Signals führt.

Die Signalintensität (SI) einer Pixel-Einheit lässt sich nach folgender Gleichung berechnen:

$$SI = SI_0 \cdot \exp(-b \cdot D)$$

Dabei entspricht  $SI_0$  der lokalen Signalintensität des T2-gewichteten Bildes ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>),  $D$  der Diffusionskonstanten und  $b$  dem Gradientenfaktor. Letzterer hängt von der Gradientenstärke, der Dauer des Gradientenpulses, der Zeitdauer zwischen den Gradientenpulsmitten sowie dem gyromagnetischen Verhältnis bei einer bestimmten Magnetfeldstärke ab.<sup>4</sup>

Im Gegensatz zu homogenen Stoffen wird die Diffusion in biologischen Geweben durch natürliche Barrieren (z. B. Zellmembranen, Organellen) und Makromoleküle eingeschränkt. Um die Diffusionsverhältnisse auch in vivo quantitativ erfassen zu können, berechnet man daher den scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC).<sup>19</sup> Voraussetzung hierfür ist das Vorliegen von mindestens zwei verschieden stark gewichteten, also auf einem unterschiedlichen Gradientenfaktor beruhenden DWI-Aufnahmen. Trägt man die gemessene Signalintensität einer Pixel-Einheit (y-Achse) gegen den jeweiligen b-Wert (x-Achse) grafisch auf, kann über den Kurvenverlauf der lokale ADC-Wert ermittelt werden.<sup>4</sup> Alternativ ist eine Berechnung über folgende Gleichung möglich:

$$ADC = - (1/b) \cdot \log(SI/SI_0)$$

Dabei entspricht  $SI$  der Signalintensität einer Pixel-Einheit beim Gradientenfaktor  $b$  und  $SI_0$  der lokalen Signalintensität des T2-gewichteten Bildes ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>).<sup>19</sup> In der grauen Substanz des Gehirns liegt der Normalwert des ADC bei 940 bis 980 · 10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s.<sup>34</sup>

Aus den für die einzelnen Pixel-Einheiten ermittelten ADC-Werten lässt sich ein ADC-Parameterbild konstruieren. Hohe Signalintensitäten in der DWI entsprechen

dabei niedrigen ADC-Werten.<sup>4</sup> Neben der Möglichkeit, die ADC-Werte quantitativ darzustellen, liegt der große Vorteil des ADC-Parameterbildes in der Eliminierung der in der DWI miterfassten T2-Effekte, welche auch als „T2 shine-through“ bezeichnet werden.<sup>34</sup>

Der ADC-Wert hängt in biologischen Geweben von der Richtung ab, in der die Diffusion gemessen wird. Man spricht diesbezüglich von Anisotropie. Im Bereich des Gehirns betrifft die Anisotropie vor allem die weiße Substanz, entsprechend der axonalen Ausrichtung und Myelinisierung der dortigen Faserbahnen.<sup>20</sup> Als Folge der Anisotropie kann eine vollständige Charakterisierung der Diffusion nur durch Berechnung des Diffusionstensors erfolgen, was allerdings eine T2-gewichtete und mindestens sechs diffusionsgewichtete Sequenzen erfordert. Sollen lediglich die anisotropen Effekte minimiert werden, bietet sich die Messung der Spur des Diffusionstensors an. Alternativ können Gradientenpulse in den drei orthogonalen Raumachsen geschaltet und daraus „durchschnittliche“ DWI-Aufnahmen und ADC-Parameterbilder errechnet werden.<sup>19, 106</sup>

### **2.3.3 Diffusionsgewichtete Kernspintomografie bei zerebralen Ischämien**

#### **2.3.3.1 Grundlagen und tierexperimentelle Daten**

Im Zuge einer zerebralen Ischämie kommt es am Tiermodell innerhalb weniger Minuten zu einer in der DWI nachweisbaren Restriktion der molekularen Diffusion.<sup>54, 72, 88</sup> Das hyperintense DWI-Signal bzw. der korrelierende ADC-Abfall werden ursächlich auf die Entstehung eines zytotoxischen Hirnödems zurückgeführt.<sup>53, 86</sup>

Dabei kommt es im Rahmen einer ischämischen Kaskade zunächst zu einem Zusammenbruch des zellulären Energiehaushalts mit Erschöpfung der energieabhängigen Transportsysteme, insbesondere der Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpe, was zu einem Verlust der Ionengradienten mit Nettoeinstrom von Natrium, Chlorid, Kalzium und Wasser in die Zelle führt.<sup>99, 106, 110</sup> Zudem entstehen mit Aktivierung der anaeroben Glykolyse osmotisch wirksame

Stoffwechselprodukte (z. B. Laktat), die einen intra- und extrazellulären pH-Abfall zur Folge haben und die Entwicklung des zellulären Ödems weiter verstärken.<sup>53, 110</sup> Im gesunden Hirngewebe beträgt das Verhältnis zwischen intra- und extrazellulärem Wasser 8:2, im Zuge einer Ischämie steigt die Ratio auf 9:1 an.<sup>4</sup> Passend zur Theorie der ischämischen Kaskade lösten Benveniste et al.<sup>13</sup> mit der Substanz Ouabain, einem Inhibitor der ATP-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpe, an Ratten experimentell ein lokales zytotoxisches Ödem aus, dessen ADC-Abfall in der Größenordnung einer zerebralen Ischämie lag.

Eine Erhöhung der intrazellulären Viskosität, die Schrumpfung neuronaler Zellen bei gleichzeitiger Schwellung von Astrozyten, Dendriten und endothelialen Zellen sowie eine Einschränkung der extrazellulären Diffusion durch Reduktion und strukturelle Veränderungen des Extrazellulärraums werden als weitere Mechanismen des ADC-Abfalls durch experimentelle Daten gestützt.<sup>77, 97, 120, 125, 133</sup> Allerdings sind diese Phänomene zumindest teilweise als indirekte Folgen des Energiemangels aufzufassen.<sup>106</sup> Auch die Bildung freier Radikale und Exotoxine (z. B. NMDA, AMPA) sowie lokale Entzündungsreaktionen tragen zum Vollbild des ischämischen Schadens bei.<sup>25</sup> Veränderungen der Membranpermeabilität und die Entwicklung einer lokalen Hypothermie scheinen für den ADC-Abfall hingegen eine untergeordnete Rolle zu spielen.<sup>100, 106</sup>

Tierexperimentelle Studien existieren sowohl zu Modellen der permanenten als auch der transienten zerebralen Ischämie. Im Falle der permanenten Okklusion eines gehirnversorgenden Gefäßes liegen die ADC-Werte im Bereich der Ischämie zunächst 16 % bis 68 % unter denjenigen des gesunden Vergleichsgewebes. Nach etwa zwei Tagen kommt es infolge eines vasogenen Hirnödems sowie neuronaler und glialer Nekrosen, einhergehend mit einer Steigerung der molekularen Diffusion, zu einer Pseudonormalisierung und schließlich zu einer Erhöhung der ADC-Werte.<sup>106</sup> Verheul et al.<sup>126</sup> untersuchten am Tiermodell der Ratte entsprechend die zeitliche Entwicklung der Signalintensität in der DWI. Dabei blieb die Hyperintensität im Bereich der Ischämie aufgrund des unter 2.3.2 beschriebenen „T2

shine-through“-Effekts über den Zeitraum einer Woche bestehen, hypointense Werte wurden erst im chronischen Stadium erreicht. Zudem war in den ersten 48 Stunden nach Ischämieeintritt eine Größenzunahme der Diffusionsstörung nachweisbar. Dardzinski et al.<sup>24</sup> beschrieben, ebenfalls am Tiermodell der Ratte, zwei Stunden nach permanenter Okklusion der Arteria (A.) cerebri media die Existenz eines ADC-Schwellenwerts von  $0,55 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , dessen Unterschreiten mit dem histopathologischen Nachweis eines Hirninfarkts hoch korreliert war.

Für das tierexperimentelle Modell der transienten zerebralen Ischämie existieren zahlreiche Ansätze. Hervorzuheben ist die Beobachtung, dass es nach kurzzeitiger Okklusion eines gehirnversorgenden Gefäßes, abhängig von der Dauer der Ischämie, zu einer transienten oder permanenten Regression der initial nachweisbarer DWI-Läsionen kommen kann.<sup>73, 74, 91, 97, 98, 99</sup> So demonstrierten Li et al.<sup>73</sup> bei Ratten nach 10-minütiger Okklusion der rechten A. cerebri media eine vollständig Reversibilität der DWI-Läsionen, während es nach 30-minütiger Okklusion, trotz einer vorübergehenden Rückbildung der Läsionen, im Intervall von 12 Stunden wieder zu Hyperintensitäten in der DWI und der T2-gewichteten Sequenz kam. In einer weiteren Untersuchung konnten Li et al.<sup>74</sup> bereits 2,5 Stunden nach Reperfusion einen sekundären ADC-Abfall nachweisen, wobei dieser die neurologische Rehabilitation der Tiere weder positiv noch negativ beeinflusste. Unter Zusammenschau der Literatur wurde am Tiermodell der Ratte eine partielle Reversibilität der Diffusionsstörungen bis zu einer maximalen Ischämiedauer von einer Stunde beschrieben.<sup>85</sup>

Dabei beobachteten Hasegawa et al.<sup>50</sup> nach 45-minütiger Okklusion der A. cerebri media nur in denjenigen Ischämieeregionen eine partielle oder komplette Regression der DWI-Hyperintensität, in denen die initiale ADC-Differenz zwischen dem ischämischen und gesunden Gewebe den Wert von  $- 0,25 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$  nicht unterschritt. Hingegen konnten Neumann-Haefelin et al.<sup>91</sup> zwischen Ratten nach 30- und 60-minütiger Ischämie weder einen signifikanten Unterschied des mittleren ADC-Werts im Bereich der Ischämie noch der DWI-Läsionsgröße beobachten, erst

nach 150-minütiger Ischämie zeigte sich im Vergleich zu den Tieren mit 30- oder 60-minütiger Ischämie eine signifikante Reduktion des mittleren ADC-Werts.

Histopathologischen Daten zufolge darf die Reversibilität der DWI-Läsionen nicht mit dem Fehlen eines ischämischen Schadens auf zellulärer Ebene gleichgesetzt werden.<sup>73, 91</sup> So wiesen Li et al.<sup>73</sup> selbst innerhalb derjenigen Areale, die bildgebend eine vollständige und dauerhafte Rückbildung der Diffusionsstörung zeigten, im Intervall isolierte neuronale Nekrosen mit begleitender Mikrogliose nach. In den Arealen mit sekundärem Wiederauftreten der Diffusionsstörung waren sogar ausgedehnte neuronale Nekrosen darstellbar. Hierzu passend zeigten Ringer et al.<sup>98</sup> bei Ratten zum Zeitpunkt der vollständigen DWI-Rückbildung eine verminderte Expression des neuronalen Mikrotubulin-assoziierten Proteins 2 (MAP2) in 30 % der initial nachweisbaren DWI-Läsion, während sich die Astrozyten morphologisch unauffällig darstellten.

Als Ursache des verzögerten Wiederauftretens von Diffusionsstörungen nach einer transienten zerebralen Ischämie wird ein sekundärer ischämischer Gewebeschaden mit hämodynamischen und metabolischen Störungen (mitochondriale Dysfunktion, gestörte Proteinsynthese, Bildung freier Radikale) sowie einer Induktion von Apoptosevorgängen diskutiert.<sup>73, 91</sup>

### **2.3.3.2 Klinische Daten**

Ausgehend von den tierexperimentellen Studien erlebte die DWI im Laufe des letzten Jahrzehnts eine beeindruckende Erfolgsgeschichte. Die erste Studie zum Einsatz der DWI in der Akutdiagnostik des menschlichen Hirninfarkts wurde 1992 von Warach et al.<sup>129</sup> veröffentlicht. Inzwischen gilt der diagnostische Wert der funktionellen MRT auch in der klinischen Praxis als unumstritten.<sup>119</sup> Dabei erlaubt die Anwendung der echoplanaren Technik die Darstellung des gesamten Gehirns innerhalb von Sekunden.<sup>130</sup>

Nach Gonzalez et al.<sup>42</sup> verfügt die DWI innerhalb der ersten 6 Stunden nach Eintritt eines ischämischen Schlaganfalls über eine Sensitivität von 100 % (Spezifität 86 %),

die konventionelle MRT hingegen nur über 18 % und die CT über 45 % (Spezifität jeweils 100 %). Andere Studien wiesen für die DWI in den ersten 24 bis 48 Stunden nach Eintritt eines Hirninfarkts eine Sensitivität von 81 % bis 98,9 % nach.<sup>10, 69, 79, 112</sup> Yoneda et al.<sup>134</sup> gelang die Darstellung einer Diffusionsstörung bereits 39 Minuten nach Beginn einer globalen Aphasie und rechtsseitigen Hemiplegie. Die gute Kontrastierung der DWI macht frische Läsionen bereits bei einem Durchmesser von weniger als 1 mm sichtbar.<sup>40</sup> Neben der hohen Sensitivität im Akutstadium zerebraler Ischämien liegt ein weiterer Vorteil der DWI in der Möglichkeit, in Kombination mit T2-gewichteten Sequenzen zwischen frischen und älteren Ischämien zu unterscheiden, was insbesondere bei Vorliegen multipler subkortikaler Läsionen von klinischer Bedeutung ist.<sup>70, 111, 129</sup>

Über falsch negative Befunde in der DWI wurde gehäuft bei früher Bildgebung, lakunären Syndromen und Ischämien im Bereich des Hirnstamms berichtet.<sup>7, 79, 93</sup> In den ersten 24 Stunden nach Eintritt eines vertebrobasilären Hirninfarkts konstatierten Oppenheim et al.<sup>93</sup> sogar bei 31 % der Patienten falsch negative DWI-Ergebnisse. Des Weiteren kann es im Rahmen isolierter Perfusionsstörungen zu neurologischen Symptomen ohne manifeste DWI-Läsion kommen, sodass in zweifelhaften Fällen zum Ausschluss einer zerebralen Durchblutungsstörung ergänzend eine PWI durchgeführt werden sollte.<sup>7</sup> Natürlich ist als vorrangige Indikation der PWI die Darstellung der ischämischen Penumbra bzw. Oligämiezone vor Einleitung einer systemischen Lysetherapie, insbesondere bei Überschreiten des 3-Stunden-Fensters, zu nennen.<sup>34</sup>

Der ADC-Verlauf des Hirninfarkts beim Menschen unterscheidet sich von den tierexperimentellen Daten.<sup>106</sup> Während es am Tiermodell typischerweise bereits nach zwei Tagen zu einer Pseudonormalisierung der ADC-Werte kommt,<sup>100, 106</sup> erfolgt diese beim menschlichen Hirninfarkt den überwiegenden Literaturangaben zufolge erst nach einer Woche.<sup>70, 81, 105, 108</sup> Schwamm et al.<sup>109</sup> beschrieben eine kontinuierliche Abnahme des ADC-Verhältnisses zwischen der ischämischen Läsion und der gesunden Gegenseite in den ersten 6 bis 61 Stunden nach Eintritt eines Hirninfarkts.

Das Minimum wurde im Mittel nach 32,7 Stunden erreicht, wobei das ADC-Verhältnis nach 2 bis 5 Tagen durchschnittlich bei 0,65 lag. Eine ADC-Ratio von über 1 wurde frühestens nach 17 Tagen beobachtet. Hingegen entwickelte sich in einer Untersuchung von Schlaug et al.<sup>108</sup> die maximale ADC-Reduktion im Bereich der Ischämie (durchschnittlich  $0,465 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) bereits 7 bis 12 Stunden nach Infarkteintritt.

Korrelierend zum ADC-Abfall kommt es in der DWI zunächst zu einem Anstieg der Signalintensität. Die DWI-Hyperintensität ist visuell besser wahrnehmbar als die auf quantitativen Werten beruhende Hypointensität des ADC-Parameterbilds.<sup>59</sup> Während der ADC-Wert im Zuge der zunehmenden Diffusionsvorgänge in der subakuten Phase ansteigt, bleibt die ischämische DWI-Läsion infolge des „T2 shine-through“-Effekts hyperintens und erreicht erst im chronischen Stadium isointense Werte.<sup>87</sup> In einer Untersuchung von Lansberg et al.<sup>70</sup> lag das mittlere Verhältnis der DWI-Signalintensität zwischen der ischämischen Läsion und der gesunden Gegenseite am ersten Tag nach Infarkteintritt bei 1,90 und stieg nach drei bis vier Tagen auf 2,21 an. Schwamm et al.<sup>109</sup> untersuchten ergänzend die Größe der DWI-Läsion im Verlauf. Dabei zeigte sich bei 13 von 14 Patienten innerhalb der ersten drei Tage eine Größenzunahme der Diffusionsstörung, das Maximum wurde im Mittel nach 70,4 Stunden erreicht. Barber et al.<sup>12</sup> konnten eine Zunahme des Läsionsvolumens in der DWI allerdings nur bei Vorliegen eines initialen PWI-DWI-Mismatch nachweisen.

Nagesh et al.<sup>90</sup> beschrieben Heterogenitäten der Infarktregion im ADC-Parameterbild und führten diese auf eine unterschiedlich schnelle Infarzierung des Gewebes zurück, was durch Daten der Positronen-Emissions-Tomografie bestätigt wurde.<sup>45</sup> Ein ADC-Schwellenwert, unterhalb dessen es - unabhängig von der Reperfusion des Gewebes - in der Verlaufsbildgebung nach 7 Tagen zu einer manifesten Infarzierung kommt, konnte beim Menschen nicht nachgewiesen werden.<sup>36</sup> Allerdings beschrieben Schwamm et al.<sup>109</sup> eine negative Korrelation zwischen dem initialen

ADC-Verhältnis der ischämischen Region zur gesunden Gegenseite und der Punktzahl im „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) nach 6 Wochen.

Eine signifikante Korrelation des initialen Läsionsvolumens in der DWI und PWI mit dem neurologischen Akutbefund und dem langfristigen Outcome der Patienten wurde anhand verschiedener Bewertungsskalen (z. B. NIHSS, Barthel-Index, Ranking Scale) insbesondere für kortikale Infarkte demonstriert.<sup>12, 78, 109, 124</sup> Für ischämische Schlaganfälle des hinteren Stromgebiets konnte dies nicht bestätigt werden.<sup>32, 76</sup>

Bei TIA-Patienten liegt die Nachweisrate einer Diffusionsstörung zwischen 21 % und 67 %.<sup>8, 9, 14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> Kidwell et al.<sup>59</sup> beobachteten, dass es sich hierbei um signifikant kleinere Läsionen als bei Schlaganfall-Patienten handelte. Zudem wiesen diejenigen TIA-Patienten mit nachweisbarer DWI-Läsion eine im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten verminderte Signalalteration in der DWI und dem ADC-Parameterbild auf. Auch Engelter et al.<sup>30</sup> beschrieben bei TIA-Patienten einen geringeren ADC-Abfall als bei Schlaganfall-Patienten. Zu der Möglichkeit einer frühen Diskrimination zwischen TIA- und Schlaganfall-Patienten anhand dieser Beobachtungen wurde nicht Stellung genommen.

Neumann-Haefelin et al.<sup>92</sup> berichteten über einen Patienten mit prolongiertem reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND) und initial ausgedehnter Perfusions- sowie diffus anmutender Diffusionsstörung, bei dem im Verlauf nach drei Monaten lediglich noch eine minimale Signalalteration in der „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) bei normaler T2-gewichteter Sequenz nachweisbar war. Kidwell et al.<sup>59</sup> konnten bei 4 von 9 TIA-Patienten mit nachgewiesener Diffusionsstörung die Läsion 2 bis 7 Monate später mittels konventioneller MRT oder CT nicht mehr nachweisen. Auch bei Schlaganfall-Patienten mit systemischer oder lokaler Lysetherapie bestehen Hinweise für eine potenzielle Reversibilität der DWI-Läsionen beim Menschen.<sup>36, 37, 61, 83</sup> Allerdings beobachteten Schwamm et al.<sup>109</sup> bei einem TIA-Patienten, trotz vollständiger Rückbildung der Diffusionsstörung und Fehlen einer T2-Signalalteration in den ersten Tagen, den bildgebenden Nachweis

eines lokalen Gewebsverlusts im Intervall. Auch bei Schlaganfall-Patienten mit partieller oder vollständiger Rückbildung der Diffusionsstörung im Rahmen einer intraarteriellen Thrombolysetherapie wurde nach 7 Tagen in 5 von 8 Fällen das sekundäre Auftreten eines ischämischen Schadens beobachtet.<sup>62</sup> Histopathologische Untersuchungen am Menschen hierzu fehlen.

Widersprüchliche Daten existieren zum Einfluss der Symptombdauer auf die Nachweisrate zerebraler Ischämien bei TIA-Patienten. Während in manchen Studien eine Korrelation zwischen der Symptombdauer und der Nachweisrate zerebraler Ischämien in der CT oder DWI beschrieben wurde,<sup>15, 23, 26, 30, 56, 59, 96, 103, 121</sup> konnten andere Untersuchungen diesen Zusammenhang nicht bestätigen.<sup>8, 9, 33</sup> Als prädikative Faktoren für den Nachweis einer zerebralen Ischämie wurden in der Literatur zudem motorische Defizite, aphasische Störungen und Störungen höherer Hirnfunktionen genannt.<sup>23, 56</sup>

Auf die prognostischen Bedeutung des Nachweises einer zerebralen Ischämie bei TIA-Patienten wurde bereits in 2.1.2.2 eingegangen. Kurz zusammengefasst belegen neuere Studien bei Nachweis einer DWI- bzw. CT-Läsion eine drastische Erhöhung sowohl des Akutrisikos für ischämische Schlaganfälle als auch des Einjahresrisikos für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>8, 22, 29, 96</sup>

### **2.3.4 Weitere Anwendungsgebiete der DWI in der Neurologie**

Neben der Akutdiagnostik zerebraler Ischämien wird die DWI in der Neurologie derzeit zur differenzialdiagnostischen Einordnung intra- und extrazerebraler Raumforderungen sowie entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) eingesetzt. Im Rahmen klinischer Studien und experimenteller Untersuchungen findet sie des Weiteren Anwendung in der Epilepsiediagnostik sowie unter Nutzung der anisotropen Diffusion zur anatomischen Darstellung zerebraler Faserbahnen.<sup>27, 105</sup>

### 3 FRAGESTELLUNG

Die bildgebende Diagnostik zerebraler Ischämien erlebte in den vergangenen Jahren eine revolutionäre Fortentwicklung. Entgegen der traditionellen Annahme, dass es im Rahmen einer TIA nicht zu einer manifesten Schädigung des Gehirns komme, konnten bei 21 % bis 67 % der TIA-Patienten DWI-Läsionen nachgewiesen werden.<sup>8,9,14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> Gleichzeitig entstand durch die Zulassung der intravenösen Lysetherapie beim ischämischen Schlaganfall die Notwendigkeit, potenzielle Lysekandidaten so früh wie möglich zu selektieren. Auch wenn für die systemische Lysetherapie zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien existieren, stellt der sichere Ausschluss derjenigen Patienten, bei denen es sich retrospektiv um eine TIA handelt, eine bisher ungelöste Herausforderung dar. Zwar wurde für TIA- im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten bereits eine verminderte Signalalteration in der DWI bzw. dem ADC-Parameterbild beschrieben,<sup>30, 59</sup> zu der Möglichkeit einer Diskrimination anhand dieser Beobachtung bislang jedoch nicht Stellung genommen.

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit war daher zu untersuchen, ob sich TIA-Patienten mit nachweisbarer Diffusionsstörung von Schlaganfall-Patienten durch Unterschiede im DWI-Signalverhalten differenzieren lassen. Hierfür sollte die mittlere Signalintensität der einzelnen Diffusionsstörungen im Vergleich zu einem korrespondierenden Areal der gesunden Gegenseite erfasst werden. Folgende Unterpunkte waren gesondert zu bearbeiten:

- In Hinblick auf das für eine potenzielle Lysetherapie relevante 3-Stunden-Zeitfenster sollte untersucht werden, inwieweit der Zeitpunkt der Bildgebung obige Fragestellung beeinflusst.
- Der traditionellen TIA-Definition<sup>2</sup> entsprechend sollte ein separater Vergleich der TIA-Patienten, die zum Zeitpunkt der DWI noch Symptome hatten, mit den Schlaganfall-Patienten, bei denen die DWI innerhalb von maximal 24 Stunden durchgeführt wurde, erfolgen.

- Angesichts der verminderten DWI-Sensitivität im hinteren Stromgebiet<sup>7, 79, 93</sup> sollte eine Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung der Stromgebiete angestrebt werden.
- Um einer möglichen Beeinflussung der mittleren DWI-Signalintensität durch die Größe der Läsion Sorge zu tragen, sollte eine gesonderte Analyse unter Ausschluss großer Ischämieareale erfolgen.
- Da beim Hirninfarkt Heterogenitäten im ADC-Parameterbild bekannt sind,<sup>83, 90</sup> sollten gemäß obiger Fragestellung ergänzend die jeweils hellsten Areale innerhalb der einzelnen Diffusionsstörungen untersucht werden.

Angesichts der aktuellen Diskussion über die Notwendigkeit einer Neudefinition der TIA war ein weiteres Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob sich TIA-Patienten mit bzw. ohne Nachweis einer Diffusionsstörung in klinischen Parametern, wie der Symptombdauer, oder im zerebrovaskulären Risikoprofil voneinander unterscheiden. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Nachweisrate einer zerebralen Ischämie bei TIA-Patienten zu prüfen, sollte auf folgende Fragestellungen gesondert eingegangen werden:

- In Kenntnis des Vorschlags von Albers et al.<sup>5</sup>, die TIA unter anderem auf eine maximale Symptombdauer von einer Stunde zu begrenzen, sollte analysiert werden, ob sich TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde in der Nachweisrate einer Diffusionsstörung unterscheiden.
- Angesichts der potenziellen Reversibilität von Diffusionsstörungen bei TIA-Patienten<sup>59</sup> sollte die Nachweisrate einer DWI-Läsion zudem in Abhängigkeit von der Tatsache untersucht werden, ob die TIA-Symptomatik zum Zeitpunkt der DWI noch persistierte oder bereits rückgebildet war.

Ergänzend sollten die im Rahmen der klinischen Routinediagnostik durchgeführten bildgebenden Verlaufskontrollen der TIA- und Schlaganfallpatienten, ebenfalls unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Reversibilität der DWI-Läsionen, systematisch evaluiert werden.

# 4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

## 4.1 Patienten

### 4.1.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Auswertung von zerebraler Bildgebung und Daten im Sinne der Fragestellung wurden 159 Patienten einbezogen, die zwischen Mai 2000 und Mai 2003 konsekutiv auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München aufgrund einer zerebrovaskulären Ischämie behandelt worden waren.

Einschlusskriterium war die Durchführung einer zerebralen MRT inklusive DWI innerhalb von 96 Stunden nach Symptombeginn. Der Nachweis eines totalen oder subtotalen Territorialinfarktes sowie einer primären oder sekundären intrazerebralen Blutung führte zum Ausschluss des jeweiligen Patienten.

TIA war definiert als ein akutes fokales neurologisches Defizit vaskulärer Genese mit kompletter Symptomrückbildung innerhalb von 24 Stunden.<sup>115</sup> Patienten, die lediglich die Kriterien einer Amaurosis fugax erfüllten, wurden nicht berücksichtigt. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen erfahrenen Neurologen der Stroke Unit. Nicht ischämisch bedingte Differenzialdiagnosen einer TIA, wie z. B. epileptische Anfälle oder migränöse Auren, mussten mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen sein.

Die Gruppe der TIA-Patienten bestand aus 78 Patienten (54 Männer, 24 Frauen) im Alter von 25 bis 88 Jahren (Altersdurchschnitt: 63,1 Jahre), die Gruppe der Schlaganfall-Patienten aus 81 Patienten (44 Männer, 37 Frauen) im Alter von 24 bis 88 Jahren (Altersdurchschnitt: 63,2 Jahre).

#### **4.1.2 Durchgeführte Diagnostik**

Außer der zerebralen Bildgebung mittels DWI und wiederholter neurologischer Untersuchungen im Verlauf wurden die Patienten in der Regel folgender Diagnostik zugeführt:

- Monitoring von Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Elektrokardiogramm (EKG) und Körpertemperatur in der Akutphase
- Laboruntersuchungen (inklusive Messung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), des Lipoproteinprofils mit Lipoprotein A (Lp(a)), des Homozysteins im Vollblut sowie Thrombophilieabklärung)
- Extra- und transkranielle Ultraschalluntersuchung der gehirnversorgenden Gefäße
- Röntgenthorax in zwei Ebenen
- Transthorakale Echokardiografie
- Langzeit-Blutdruckmessung und –EKG
- Weiterführende Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein offenes Foramen ovale (PFO)

#### **4.1.3 Erhobene Daten**

Für die vorliegende Untersuchung dokumentiert wurden Alter und Geschlecht der Patienten, das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI, der Nachweis einer zur Symptomatik passenden Ischämie, das betroffene Stromgebiet, im Falle einer TIA die Symptombdauer sowie nachweisbare vaskuläre Risikofaktoren.

Die Zuordnung zum vorderen oder hinteren Stromgebiet erfolgte entsprechend der DWI, bei Fehlen eines Ischämienachweises anhand der klinischen Symptomatik des jeweiligen Patienten. Homonyme Gesichtsfelddefizite, Hirnnervenausfälle, Ataxie, Dysarthrie und Schwindel stellten Kriterien für eine Affektion des hinteren Stromgebiets dar. Bei Nachweis von Ischämien sowohl im vorderen als auch hinteren Stromgebiet wurde auf die dichotome Einteilung verzichtet.

Zu den dokumentierten zerebrovaskulären Risikofaktoren zählten:

Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Lp(a)-Erhöhung, Hyperhomozysteinämie, erhöhter Bodymass-Index (BMI), aktueller oder ehemaliger Nikotinabusus, zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Familienanamnese, KHK, strukturelle Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Herzwandaneurysma), PFO, intermittierendes oder persistierendes VHF, Nachweis eines intrakardialen Thrombus, Atherosklerose der extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße mit Plaquebildung oder Stenosierung, Koagulopathien, Migräne, Alkoholabusus.

## 4.2 Kernspintomografische Untersuchung

Alle eingeschlossenen Patienten wurden innerhalb von maximal 96 Stunden nach Symptombeginn einer zerebralen MRT unterzogen. Sämtliche Aufnahmen wurden am Magnetresonanztomografen Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen) mit der Feldstärke 1,5 Tesla (T) im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Das Protokoll umfasste axiale T1- und T2-gewichtete Sequenzen (T1: Repetitionszeit (TR) 654 ms, Echozeit (TE) 14 ms; T2: TR 3305 ms, TE 132 ms) sowie mindestens eine axiale DWI-Sequenz, die in zweifelhaften Fällen durch eine koronare oder sagittale Schnittführung ergänzt wurde.

Die DWI wurde in „single-shot“-Echoplanartechnik bei b-Werten von 0, 500 und 1000 s/mm<sup>2</sup> in den drei orthogonalen Raumachsen ausgeführt. Die Gradientenstärke betrug 30 mT/ml, die TR 4006 ms und die TE 83 ms. Als weitere Charakteristika zu nennen sind eine Schichtdicke von 4 bis 6 mm, ein Schichtabstand von 1,5 mm, ein „field of view“ (FOV) von 220 · 220 mm und eine Bildmatrix von 128 · 128 Pixel-Einheiten bei einer Pixelgröße von 1,72 · 1,72 mm. Tabelle 1 fasst die technischen Parameter der verwendeten DWI-Sequenzen zusammen.

Zur Minimierung anisotroper Effekte wurden aus den DWI-Quellbildern der drei orthogonalen Raumachsen für jeden b-Wert „durchschnittliche“ DWI-Aufnahmen

konstruiert. Grundsatz des mittels der Software des Magnetresonanztomografen automatisch ablaufenden Prozesses ist die Multiplikation der drei Quellbilder mit anschließender Bildung der Kubikwurzel.<sup>106</sup> Die isotropen „durchschnittlichen“ DWI-Aufnahmen stellen die Grundlage der weiteren Ausführungen dar. Aus diesen wurden über die Methode der kleinsten Quadrate für jeden Patienten ergänzend die korrelierenden ADC-Parameterbilder erstellt. Auf das Grundprinzip wurde bereits in Kapitel 2.3.2 eingegangen.

**Tabelle 1: Technische Parameter der DWI-Sequenzen**

TR [ms]	4006
TE [ms]	83
b-Werte [s/mm <sup>2</sup> ]	0, 500, 1000
Gradientenstärke [mT/m]	30
Schichtdicke [mm]	4-6
Schichtabstand [mm]	1,5
FOV [mm]	220 x 220
Bildmatrix [Pixel]	128 x 128
Pixelgröße [mm]	1,72 x 1,72

Bei 2 TIA-Patienten mit Ischämienachweis und 7 Schlaganfall-Patienten waren zum Zeitpunkt der retrospektiven Erhebung keine kernspintomografischen Aufnahmen mehr archiviert, sodass von diesen 9 Patienten lediglich die demografischen Daten in Abhängigkeit von der Klinik sowie der Nachweis einer zur Symptomatik passenden Ischämie gemäß des dokumentierten neuroradiologischen Befundes in die weitere Analyse einfließen.

## 4.3. Bildverarbeitung

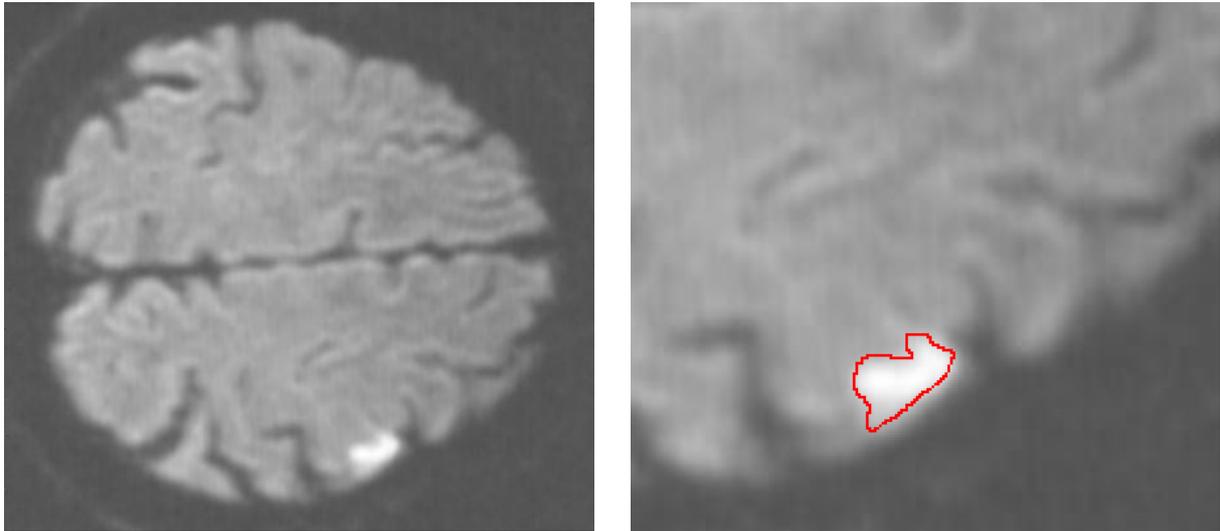
### 4.3.1 Grundlegende Arbeitsschritte

Die DWI-Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Neuroradiologen in Unkenntnis des klinischen Krankheitsbildes des jeweiligen Patienten hinsichtlich nachweisbarer Diffusionsstörungen analysiert. Voraussetzung für die Wertung einer DWI-Hyperintensität als frische Ischämie war der Nachweis einer korrelierenden Hypointensität im ADC-Parameterbild.

Die quantitative Ausmessung der Ischämieareale erfolgte bei jedem Patienten am maximal diffusionsgewichteten Bild ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) im Bereich des größten axialen Durchmessers der Ischämie unter Zuhilfenahme des Bildverarbeitungsprogramms Sigma Scan Pro 5 (SPSS, Chicago). Im Einzelnen umfasste die Bildverarbeitung folgende Arbeitsschritte:

- 1.) Zunächst wurden die Konturen der Diffusionsstörung manuell umfahren. Bei Ischämien in Nachbarschaft zu den inneren oder äußeren Liquorräumen wurde zwischen der Markierung und dem jeweiligen Liquorraum ein Abstand von mindestens drei Pixel-Einheiten eingehalten, um eine artefizielle Abschwächung des DWI-Signals zu vermeiden. Dieser Arbeitsschritt ist in Abbildung 2 beispielhaft wiedergegeben.

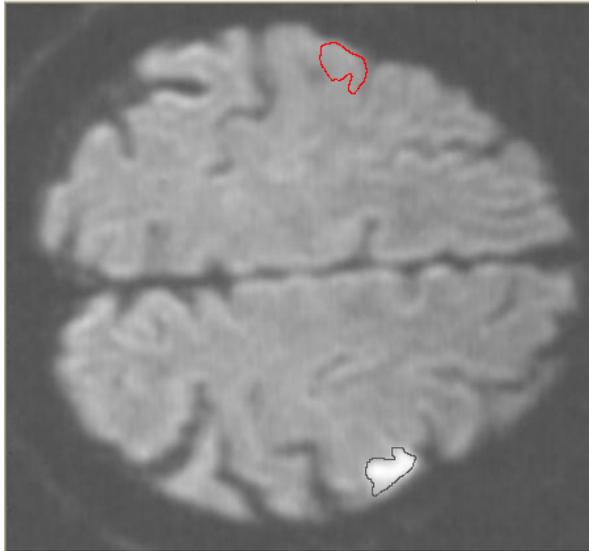
**Abbildung 2: Manuelle Markierung des Ischämieareals am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten**



Manuelle Markierung einer kortikalen Ischämie (rot)  
unter Berücksichtigung der Nähe zum äußeren Liquorraum

2.) Anschließend wurde auf der gesunden Gegenseite ein in Größe und Lokalisation äquivalentes Vergleichsareal skizziert. Soweit möglich wurde auch der Form der Diffusionsstörung Rechnung getragen. Im Einzelfall erforderte eine seitendifferente Darstellung der Hirnwindungen im axialen Schnittbild allerdings Abweichungen von der Symmetrie. Abbildung 3 veranschaulicht den entsprechenden Arbeitsschritt exemplarisch.

### Abbildung 3: Skizzierung des Vergleichsareals am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten



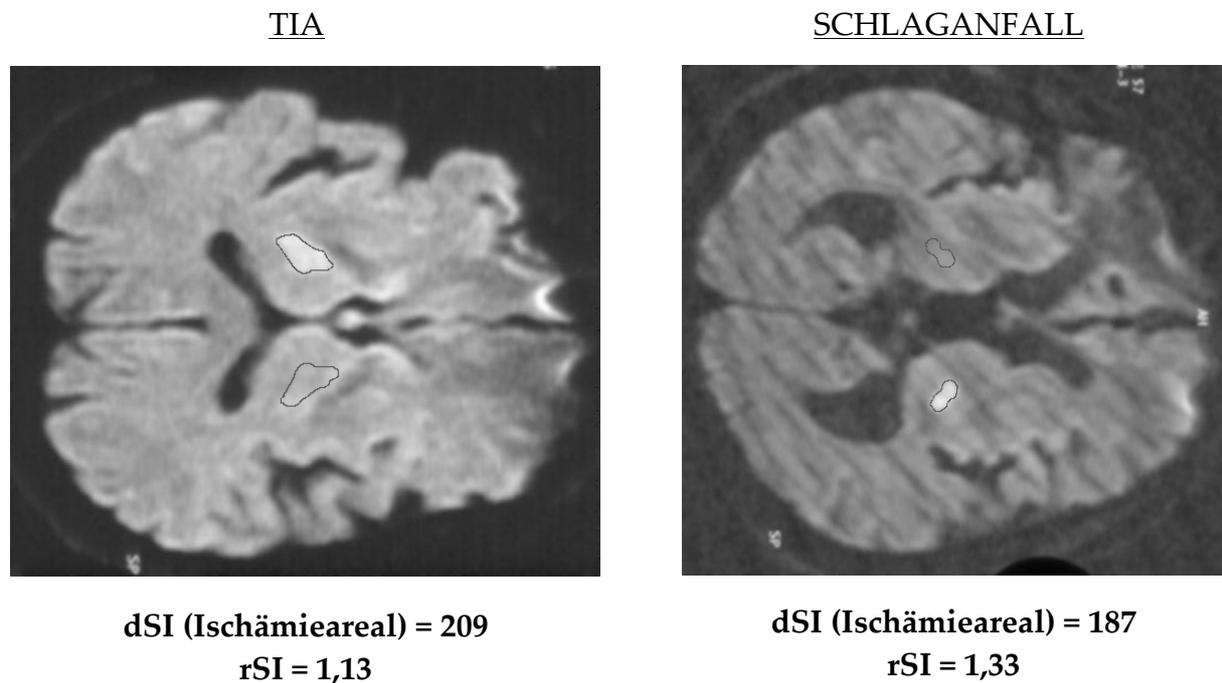
Skizzierung eines in Größe, Form und Lokalisation weitgehend äquivalenten Vergleichsareals (rot) auf der Gegenseite der Ischämie

3.) In einem weiteren Arbeitsschritt wurden die Fläche und die durchschnittliche Signalintensität (dSI) des jeweils markierten Ischämie- und Vergleichsareals mithilfe des verwendeten Bildverarbeitungsprogramms bestimmt. Dabei war die Fläche als Summe der umfahrenen Pixel-Einheiten definiert. Der Messung der dSI lag eine Graustufenskalierung jeder einzelnen Pixel-Einheit zugrunde, verbunden mit einem Anstieg der Werte bei Zunahme der Helligkeit.

#### 4.3.2 Relative Signalintensität

Da die Absolutwerte der dSI von multiplen Faktoren beeinflusst werden (z. B. Alter des Patienten, Körpertemperatur, Natriumkonzentration im Serum, Nähe der DWI-Läsion zu den Liquorräumen),<sup>4, 31, 108</sup> bildet die relative Signalintensität (rSI), definiert als Verhältnis der dSI zwischen Ischämie- und Vergleichsareal, die Grundlage der weiteren Ausführungen. Abbildung 4 verdeutlicht beispielhaft die Abhängigkeit der dSI von der „Grundhelligkeit“ der jeweiligen DWI-Aufnahme.

**Abbildung 4: Abhängigkeit der dSI von der „Grundhelligkeit“ der jeweiligen DWI-Aufnahme**

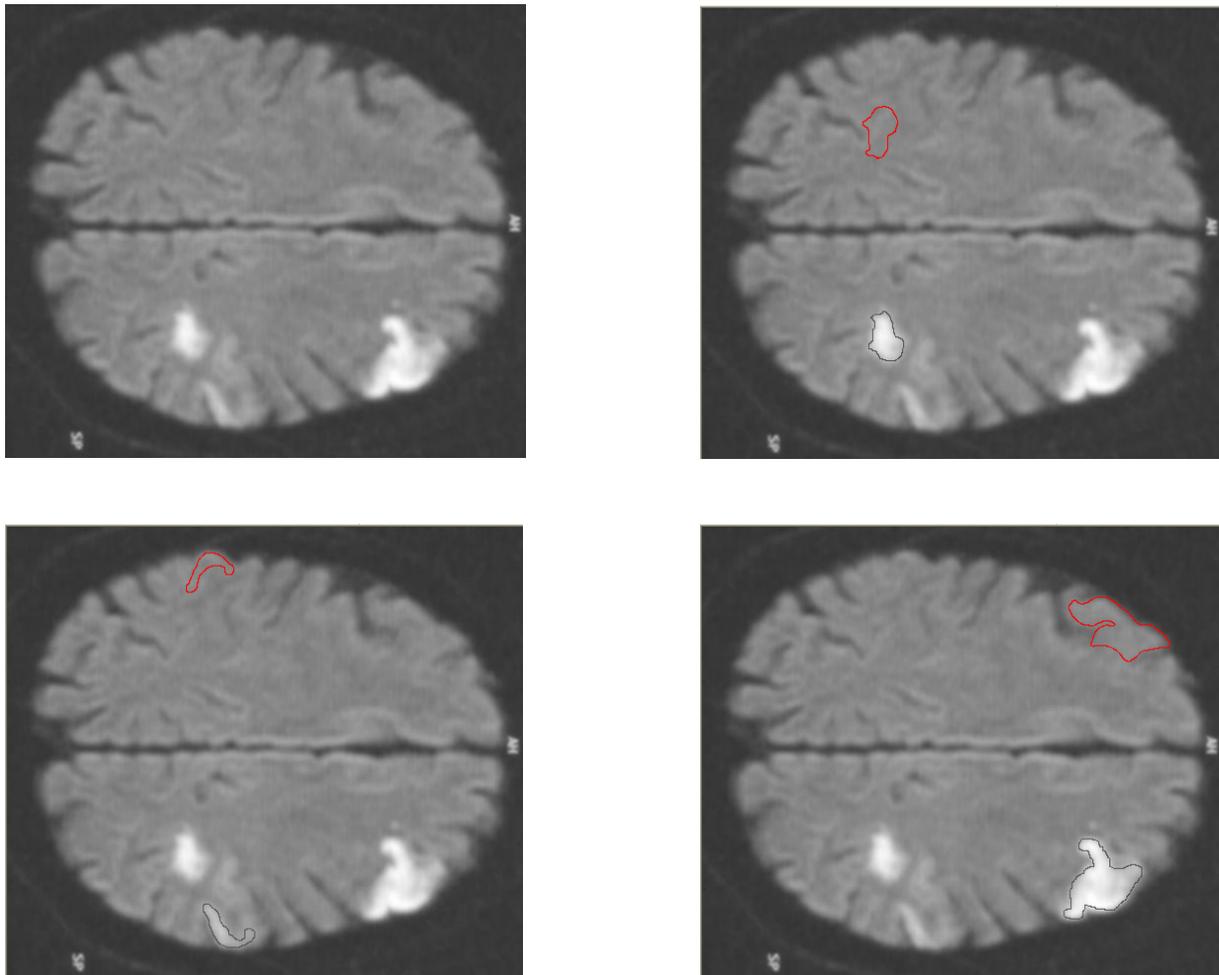


Bessere Aussagekraft der rSI im Vergleich zur dSI  
zur Charakterisierung der „Helligkeit“ einer DWI-Läsion

#### **4.3.3 Vorgehen bei multiplen Ischämien**

Im Fall multipler oder nicht zusammenhängender DWI-Läsionen wurden zunächst die Fläche und die Absolutwerte der Signalintensität der einzelnen Ischämie- bzw. Vergleichsareale bestimmt und aus diesen Werten dann die Gesamtfläche und die gemeinsame dSI aller Ischämie- bzw. Vergleichsareale eines Patienten errechnet. Abbildung 5 illustriert die stufenweise Bildverarbeitung bei Vorliegen multipler DWI-Läsionen am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten.

**Abbildung 5: Vorliegen multipler Ischämien und stufenweise Bildverarbeitung am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten**



Darstellung von drei nicht zusammenhängenden DWI-Läsionen mit manueller Markierung der einzelnen Ischämieareale (schwarz) und Skizzierung eines jeweils äquivalenten Vergleichsareals (rot)

#### **4.3.4 Bestimmung der jeweils hellsten Ischämieanteile**

Durch Festlegung eines für jede Aufnahme individuellen Schwellenwertes innerhalb der Graustufenskalierung wurden über die Erstellung von „Overlays“ ergänzend für jedes einzelne Ischämieareal diejenigen Anteile mit der höchsten Signalintensität bestimmt. Ziel war die Berechnung der dSI im Bereich der 40 bzw. 20 hellsten Pixel-Einheiten.

Da als Folge der Methodik nicht in jedem Falle eine Rückführung auf genau diese Zahlenwerte möglich war, wurde für jede DWI-Läsion derjenige Schwellenwert der Graustufenskalierung ermittelt, der zu einem Überschreiten der Grenze von 40 bzw. 20 Pixel-Einheiten führte. Anschließend wurde die dSI der auf diese Weise bestimmten Ischämieanteile errechnet und zur dSI des gesamten Vergleichsareals ins Verhältnis gesetzt ( $rSI_{\max 40}$ ,  $rSI_{\max 20}$ ).

Die Methodik wird in Abbildung 6 am Beispiel eines TIA-Patienten demonstriert.

Abbildung 6: Bestimmung des hellsten Areals innerhalb einer Diffusionsstörung am Beispiel eines TIA-Patienten

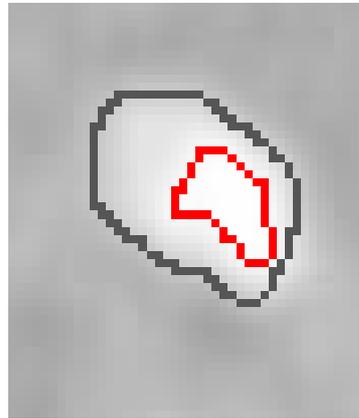
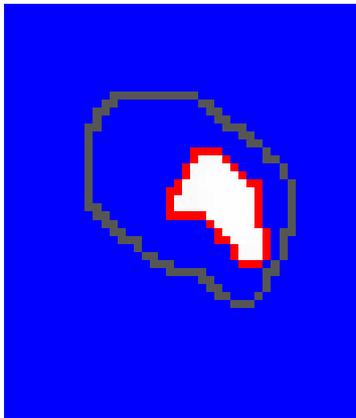


Markierung des gesamten Ischämie (rot)

Fläche = 93 Pixel

dSI = 206,05

rSI = 1,15



Markierung der 40 hellsten

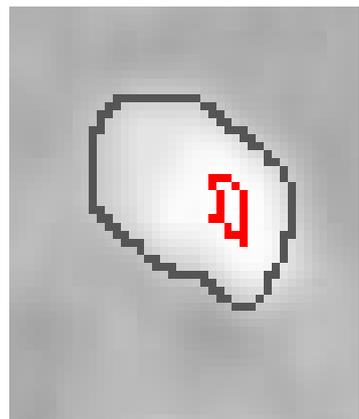
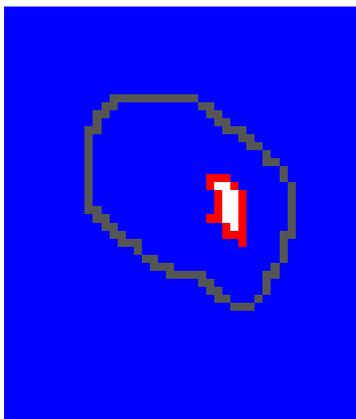
Pixel-Einheiten (rot)

über „Overlay“ (blau)

Fläche = 40 Pixel

dSI<sub>max40</sub> = 249,20

rSI<sub>max40</sub> = 1,39



Markierung der 20 hellsten

Pixel-Einheiten (rot)

über „Overlay“ (blau)

Fläche = 20 Pixel

dSI<sub>max40</sub> = 254,30

rSI<sub>max40</sub> = 1,42

## 4.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (Version 11,0; SPSS, Chicago) verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden, soweit möglich, folgende Kenngrößen ermittelt: Häufigkeit, Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, kleinster und größter Wert.

Interferenzstatistisch kamen für normalverteilte Daten der t-Test für unverbundene Stichproben, der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher zur Anwendung, für nicht normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test. Neben einer optischen Überprüfung wurde zur Prüfung der Verteilungsform der Kolmogorov-Smirnov-Test eingesetzt. Um Veränderungen der rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 festgelegt, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 %.

Des Weiteren erfolgten Regressions- und Korrelationsanalysen zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der rSI und dem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und DWI, bei TIA-Patienten zusätzlich zwischen der rSI und der Symptombdauer.

„Receiver operating characteristic“ (ROC) Kurven wurden ermittelt, um das Zusammenwirken von Sensitivität und Spezifität zu analysieren. Die Fläche unter der ROC-Kurve („area under curve“ = AUC) spiegelt die Vorhersagekraft eines diagnostischen Tests wider und liegt im Falle eines optimalen Ergebnisses bei 1, im Falle fehlender Vorhersagekraft bei 0,5. Nach Literaturangabe kann die Testgüte bei einem Wert von mehr als 0,7 als mäßig und bei einem Wert von größer 0,8 als gut interpretiert werden.<sup>89</sup>

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten

#### 5.1.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten ohne Untergruppen

Die demografischen Daten der eingeschlossenen TIA- und Schlaganfall-Patienten sind in Tabelle 2 wiedergegeben. In der Gruppe der TIA-Patienten bestand eine höhere Komorbidität durch Migräne (9 % vs. 1,2 %,  $p = 0,032$ ), während in der Gruppe der Schlaganfall-Patienten signifikant häufiger VHF (27,2 % vs. 9 %,  $p = 0,003$ ) und eine Hyperhomozysteinämie (17,3 % vs. 6,4 %,  $p = 0,049$ ) dokumentiert waren. Hinsichtlich der übrigen zerebrovaskulären Risikofaktoren, der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie des Zeitintervalls von Symptombeginn bis zur DWI waren die Gruppen der TIA- und Schlaganfall-Patienten vergleichbar. Die rSI von TIA- und Schlaganfall-Patienten unterschied sich hoch signifikant (1,18 [1,15, 1,21] vs. 1,30 [1,27, 1,33],  $p < 0,001$ ).

Bei Betrachtung aller Patienten mit Diffusionsstörung und verfügbarer DWI-Aufnahme ( $n = 95$ ) konnte keine Korrelation zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI und der rSI nachgewiesen werden. Auch in der Gruppe der TIA-Patienten mit DWI-Läsion ( $n = 21$ ) bestand keine signifikante Korrelation, während in der Gruppe der Schlaganfall-Patienten ( $n = 74$ ) eine geringe Korrelation ( $r = 0,27$ ) vorlag. Auffällig war bei Betrachtung der TIA-Patienten ein Trend zu wieder abnehmenden rSI-Werten nach dem ersten Tag. Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Streudiagramme; in die Punktwolke der Schlaganfall-Patienten wurde zur Verdeutlichung des Zusammenhangs eine lineare Regressionsgerade, in die Punktwolke der TIA-Patienten unter Annahme eines nichtlinearen Zusammenhangs eine quadratische Regressionsgerade eingefügt.

**Tabelle 2: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten**

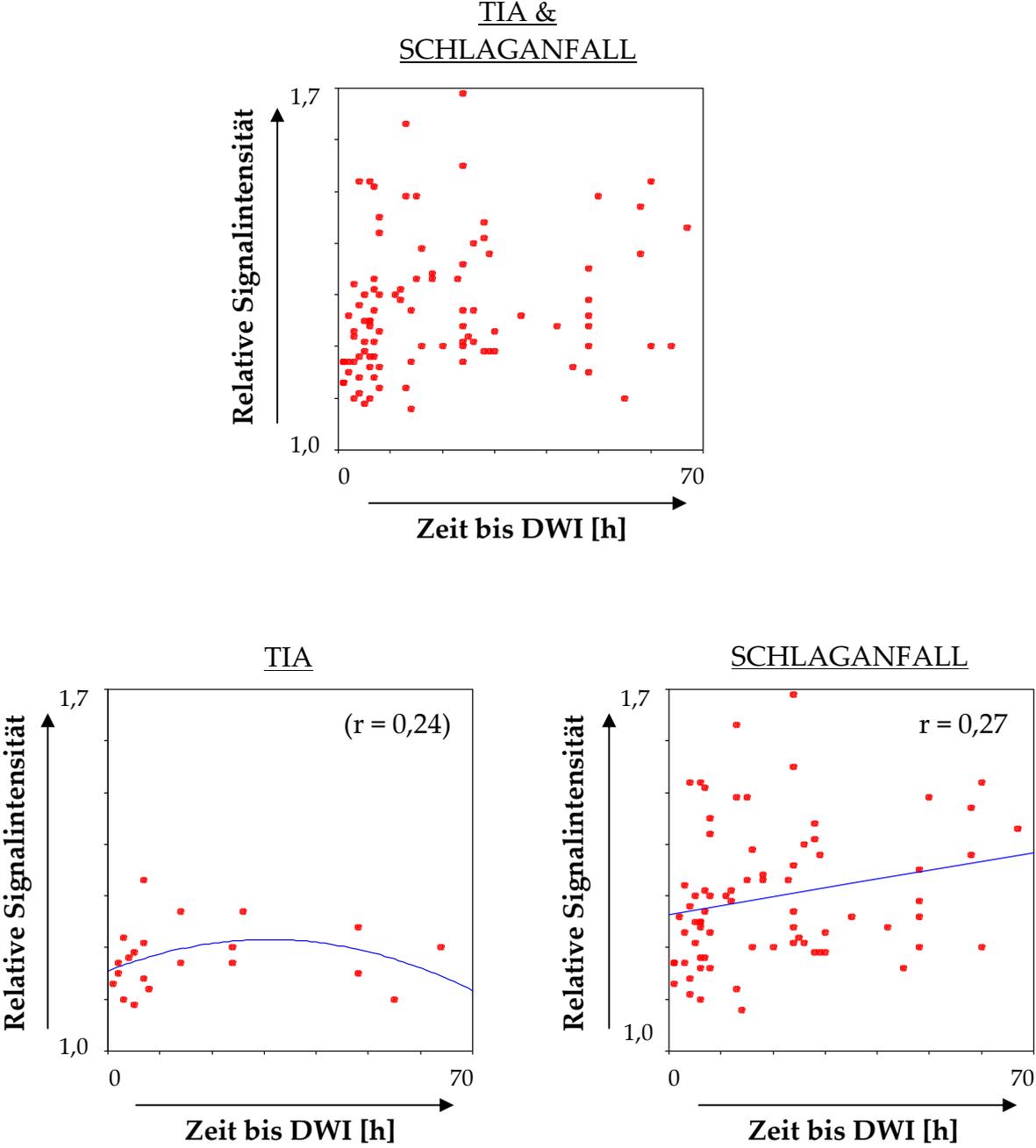
	TIA	Schlaganfall	p-Werte
Anzahl der Patienten	78	81	
Alter [Jahre] *	63,1 [59,6; 66,6]	63,2 [60,2; 66,2]	NS
Geschlecht [m/w]	54/24 (69,2/30,8 %)	44/37 (54,3/45,7 %)	NS
Zeitintervall bis DWI [h] *	21,1 [16,2; 26,0]	20,8 [16,7; 24,8]	NS
Ischämienachweis (n)	23 (29,5 %)	81 (100 %)	
Gefäßterritorium [vorderes / hinteres Stromgebiet] **	65/12 (84,4/15,6 %)	63/16 (79,7/20,3 %)	NS
Arterieller Hypertonus (n)	54 (69,2 %)	61 (75,3 %)	NS
Diabetes mellitus (n)	15 (19,2 %)	23 (28,4 %)	NS
Hypercholesterinämie (n) **	34 (44,2 %)	33 (40,7 %)	NS
Lp(a)-Erhöhung (n)	5 (6,4 %)	4 (4,9 %)	NS
Hyperhomozysteinämie (n)	5 (6,4 %)	14 (17,3 %)	0,049
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	26,2 [25,3; 27,2]	26,3 [25,4; 27,3]	NS
Nikotinabusus (n)	38 (48,7 %)	35 (43,2 %)	NS
Positive Familienanamnese (n)	12 (15,4 %)	9 (11,1 %)	NS
KHK (n) **	15 (19,5 %)	12 (15,2 %)	NS
Strukturelle Herzerkrankung (n)	7 (9,0 %)	10 (12,3 %)	NS
PFO (n) **	18 (43,9 %)	12 (30,8 %)	NS
VHF (n) **	7 (9,0 %)	22 (27,2 %)	0,003
Intrakardialer Thrombus (n) **	0 (0 %)	1 (1,4 %)	NS
Atherosklerose extrakraniell (n) **	50 (64,1 %)	53 (65,4 %)	NS
Atherosklerose intrakraniell (n) **	3 (4,2 %)	8 (12,1 %)	NS
Koagulopathie (n)	10 (12,8 %)	5 (6,2 %)	NS
Migräne (n)	7 (9,0 %)	1 (1,2 %)	0,032
Alkoholabusus (n)	3 (3,8 %)	3 (3,7 %)	NS

\* Angabe des Mittelwerts und des 95 %-igen Konfidenzintervalls in eckigen Klammern

\*\* Angabe relativer Prozentzahlen aufgrund unvollständigen Datensatzes

NS nicht signifikant

Abbildung 7: Streudiagramme zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI und der rSI



## 5.1.2 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten mit Untergruppen

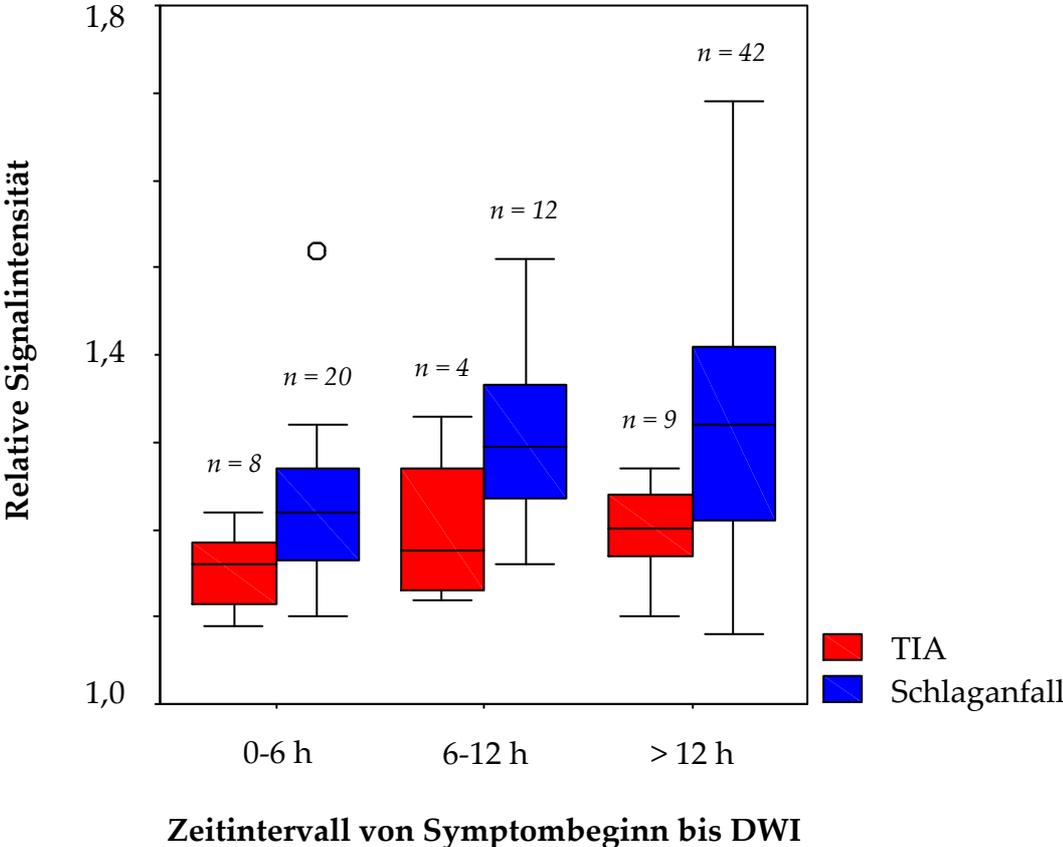
### 5.1.2.1 Vergleich in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI

Bei 22 (28,2 %) TIA- und 21 (25,9 %) Schlaganfall-Patienten wurde die DWI innerhalb von maximal 6 Stunden durchgeführt, bei je 13 (16,7 % bzw. 16,0 %) TIA- und Schlaganfall-Patienten nach 6 bis höchstens 12 Stunden und bei 43 (55,1 %) TIA- und 47 (58,0 %) Schlaganfall-Patienten nach über 12 Stunden. In der ersten Gruppe fand sich bei 9 (40,9 %) TIA-Patienten eine zerebrale Diffusionsstörung, in der zweiten Gruppe bei 5 (38,5 %) und in der dritten Gruppe bei 9 (20,9 %) TIA-Patienten.

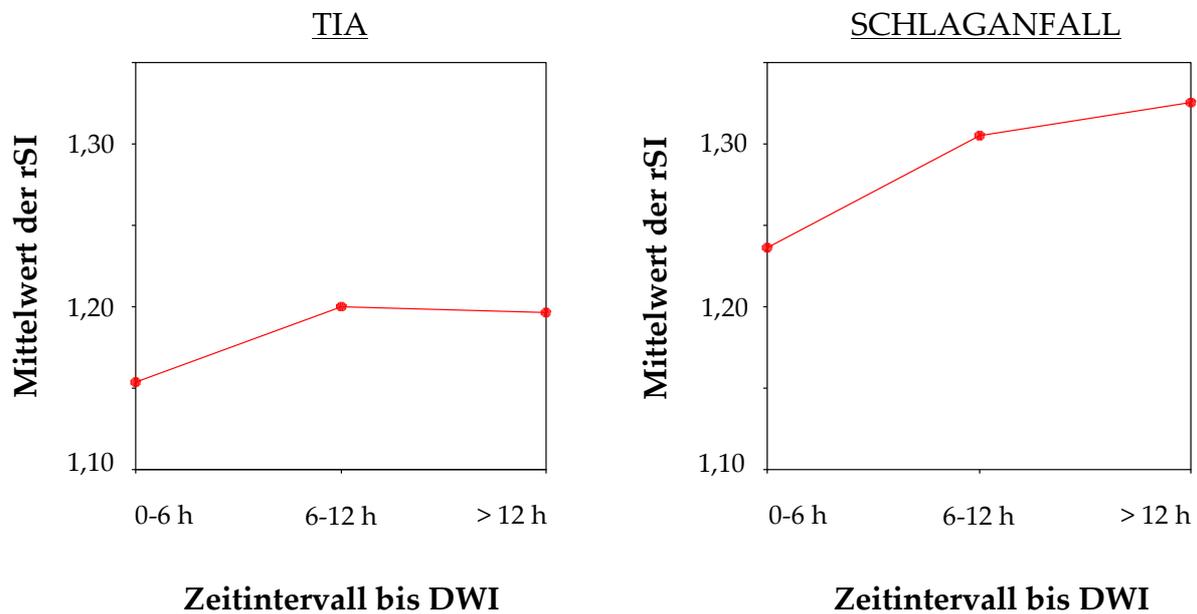
Innerhalb der ersten und zweiten Gruppe unterschied sich die rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten zwar tendenziell, das Signifikanzniveau wurde jedoch knapp verfehlt (0-6 h: 1,15 [1,12, 1,19] vs. 1,24 [1,18, 1,29],  $p = 0,063$ ; 6-12 h: 1,20 [1,05, 1,35] vs. 1,31 [1,24, 1,37],  $p = 0,102$ ). Erst bei Durchführung der DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn zeigten sich bei den TIA-Patienten hoch signifikant niedrigere rSI-Werte als bei den Schlaganfall-Patienten (1,20 [1,15, 1,24] vs. 1,33 [1,28, 1,37],  $p < 0,001$ ). Die rSI-Werte der TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur Bildgebung stehen sich in Abbildung 8 in Form von Boxplots gegenüber. Abbildung 9 zeigt ergänzend die Mittelwerte der rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur Durchführung der DWI. Wie bereits unter 5.1.1 beschrieben, stieg die rSI bei den TIA-Patienten im Gegensatz zu den Schlaganfall-Patienten nach initialer Zunahme im Verlauf nicht weiter an.

Bei 4 TIA- und 18 Schlaganfall-Patienten erfolgte die Bildgebung mehr als 12 bis maximal 24 Stunden nach Symptombeginn. Die rSI der TIA-Patienten lag auch in diesem Zeitintervall tendenziell niedriger als die der Schlaganfall-Patienten (1,20 [1,13, 1,28] vs. 1,35 [1,26, 1,43],  $p = 0,111$ ), unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu erheben.

Abbildung 8: rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI



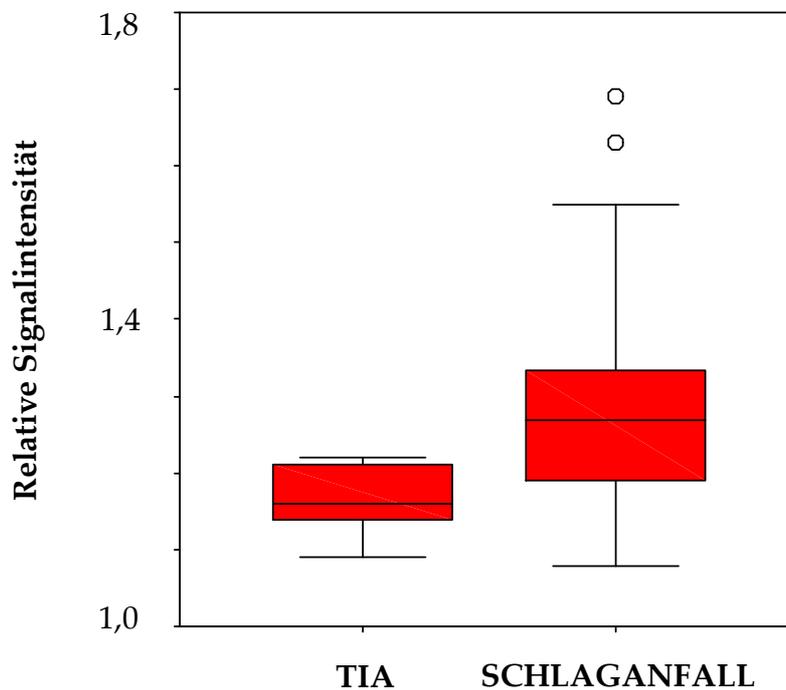
**Abbildung 9: Mittelwerte der rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI**



### 5.1.2.2 Vergleich von TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik und Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 24 Stunden

Bei 14 TIA-Patienten wurde die Bildgebung noch während der neurologischen Symptomatik durchgeführt, dabei war in 6 Fällen eine Ischämie nachweisbar. In Gegenüberstellung zu den 56 Schlaganfall-Patienten, bei denen die DWI innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgte, ergaben sich in der TIA-Gruppe signifikant niedrigere rSI-Werte (1,16 [1,11, 1,21] vs. 1,29 [1,25, 1,33],  $p = 0,030$ ). Der Gruppenvergleich ist in Abbildung 10 in Form von Boxplots dargestellt.

**Abbildung 10: rSI bei TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik und Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 24 Stunden**

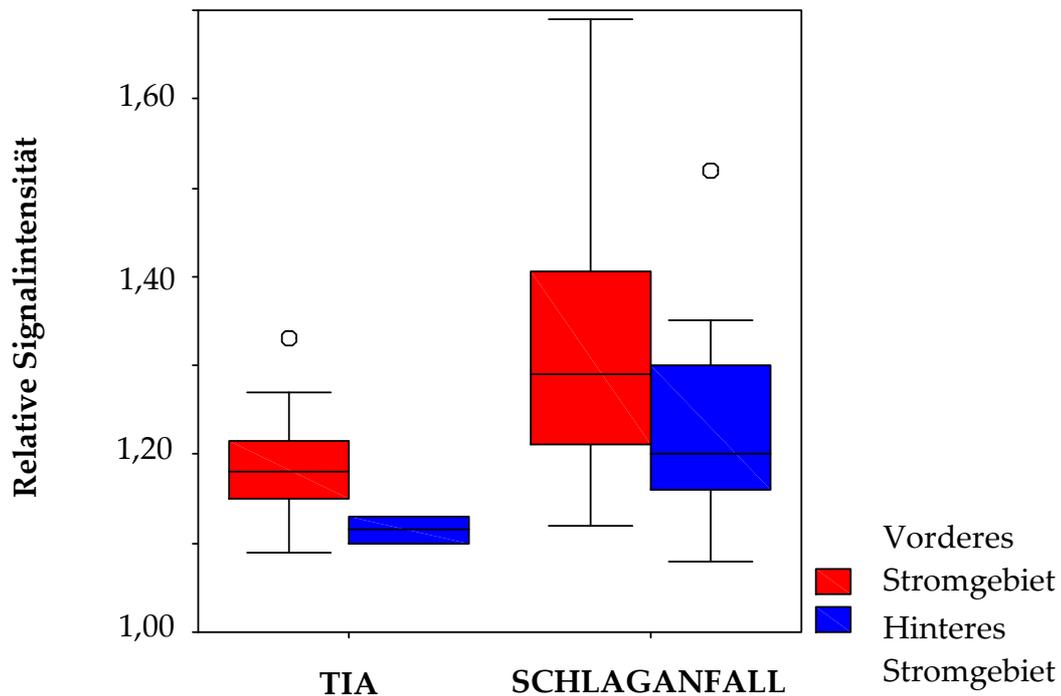


### 5.1.2.3 Vergleich unter Berücksichtigung der Stromgebiete

Bei 65 (83,3 %, davon 21 mit Ischämienachweis) der 78 TIA-Patienten ließ sich das Ereignis dem vorderen Stromgebiet zuordnen, bei 12 (15,4 %, davon 2 mit Ischämienachweis) dem hinteren Stromgebiet; in einem Fall ohne Ischämienachweis war keine Zuordnung möglich. Von den 81 Schlaganfällen entfielen 63 (77,8 %) auf das vordere und 16 (19,8 %) auf das hintere Stromgebiet; bei 2 Patienten waren Ischämien in beiden Stromgebieten nachweisbar.

Bei den Schlaganfall-Patienten war die rSI der Ischämien im vorderen Stromgebiet signifikant höher als im hinteren Stromgebiet (1,32 [1,28, 1,35] vs. 1,23 [1,16, 1,30],  $p = 0,040$ ). Auch in der Gruppe der TIA-Patienten lag die rSI im vorderen Stromgebiet tendenziell höher als im hinteren Stromgebiet (1,19 [1,16, 1,22] vs. 1,12), unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl ließ sich jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielen. Abbildung 11 stellt die rSI der TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Stromgebiet grafisch dar.

**Abbildung 11: rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Stromgebiet**

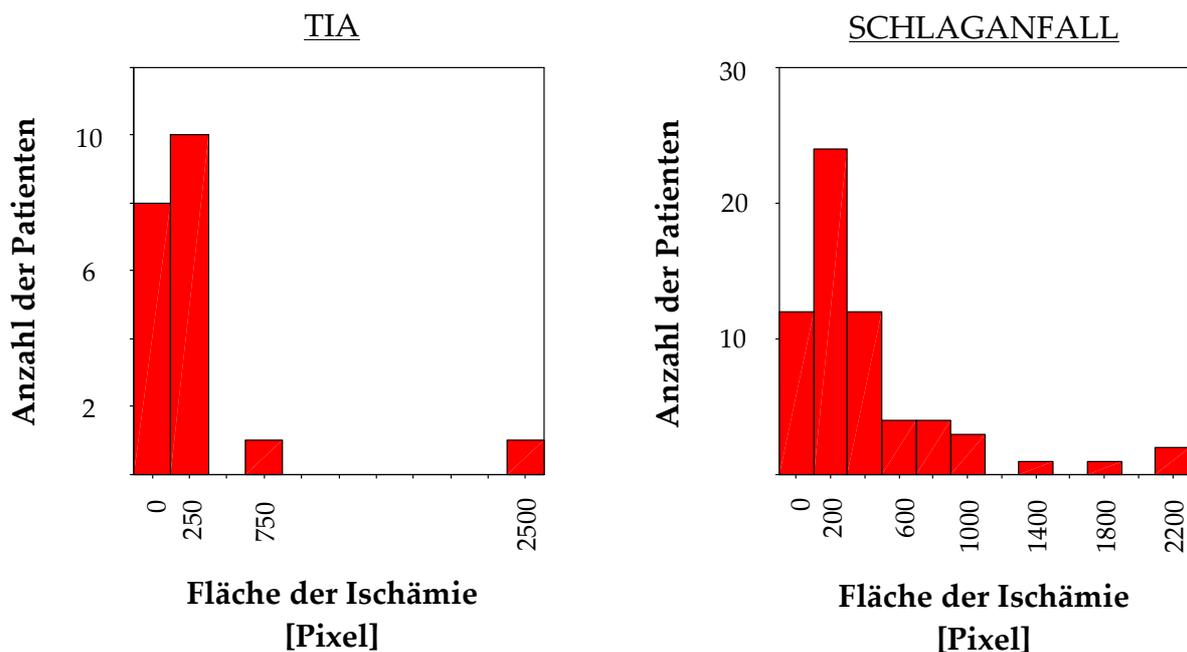


Unter Beschränkung auf das vordere Stromgebiet wurde die DWI bei 18 (27,7 %) der 65 TIA- und 18 (28,6 %) der 63 Schlaganfall-Patienten innerhalb von maximal 6 Stunden durchgeführt, bei 12 (18,5 %) TIA- und 9 (14,3 %) Schlaganfall-Patienten nach 6 bis höchstens 12 Stunden und bei 35 (53,8 %) TIA- und 36 (57,1 %) Schlaganfall-Patienten nach über 12 Stunden. In der ersten Gruppe war bei 7 (38,9 %) TIA-Patienten eine DWI-Läsion nachweisbar, in der zweiten Gruppe bei 5 (41,2 %) und in der dritten Gruppe bei 9 (25,7 %). Analog zu den Ausführungen unter 5.1.2.1 lag die rSI der TIA-Patienten zwar in der ersten und zweiten Gruppe tendenziell unter den Werten der Schlaganfall-Patienten, das Signifikanzniveau wurde jedoch erst bei Durchführung der DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn überschritten (0-6 h: 1,17 [1,12, 1,21] vs. 1,25 [1,19, 1,31],  $p = 0,112$ ; 6-12 h: 1,20 [1,05, 1,35] vs. 1,33 [1,25, 1,41],  $p = 0,054$ ; > 12 h: 1,20 [1,15, 1,24] vs. 1,34 [1,30, 1,39],  $p = 0,003$ ).

#### 5.1.2.4 Vergleich unter Ausschluss großer Ischämieareale

Bei 20 (87,0 %) der 23 TIA-Patienten mit Ischämienachweis sowie 63 (77,8 %) der 81 Schlaganfall-Patienten wurde ergänzend die Fläche des jeweiligen Ischämieareals bestimmt, definiert als Summe der umfahrenen Pixel-Einheiten. In der Gruppe der TIA-Patienten lagen signifikant kleinere Diffusionsstörungen vor als in der Gruppe der Schlaganfall-Patienten (277 [32, 521] vs. 408 [287, 529],  $p = 0,027$ ); zwischen der rSI und der Größe des Ischämieareals bestand eine geringe Korrelation. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Größe des Ischämieareals bei TIA- und Schlaganfall-Patienten.

**Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Größe des Ischämieareals bei TIA- und Schlaganfall-Patienten**



Nach optischer Beurteilung der Verteilung erfolgte eine ergänzende statistische Auswertung unter Beschränkung auf Ischämieareale einer Größe von maximal 400 Pixel-Einheiten. Dies entsprach mit 18 TIA-Patienten einem Anteil von 90 % sowie mit 43 Schlaganfall-Patienten einem Anteil von 68,3 % der jeweils vermessenen Areale. Die DWI wurde bei 7 (38,9 %) TIA- und 11 (25,6 %) Schlaganfall-Patienten

innerhalb von maximal 6 Stunden durchgeführt, bei 3 (16,7 %) TIA- und 6 (14,0 %) Schlaganfall-Patienten nach 6 bis höchstens 12 Stunden und bei 8 (44,4 %) TIA- und 26 (60,5 %) Schlaganfall-Patienten nach über 12 Stunden. Wie schon unter 5.1.2.1 und 5.1.2.3 beschrieben, nahm die rSI bei den TIA-Patienten in der ersten und zweiten Gruppe zwar tendenziell niedrigere Werte ein als bei den Schlaganfall-Patienten, das Signifikanzniveau wurde jedoch erst bei Durchführung der DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn erreicht (0-6 h: 1,15 [1,11, 1,20] vs. 1,22 [1,14, 1,30],  $p = 0,172$ ; 6-12 h: 1,22 [0,96, 1,48] vs. 1,25 [1,18, 1,31],  $p = 0,666$ ; > 12 h: 1,19 [1,14, 1,23] vs. 1,29 [1,24, 1,34],  $p = 0,043$ ). Allerdings ist angesichts der geringen Fallzahl in der zweiten Gruppe nur eine eingeschränkte Bewertung des Ergebnisses möglich.

#### **5.1.2.5 Vergleich der jeweils hellsten Anteile der DWI-Läsionen**

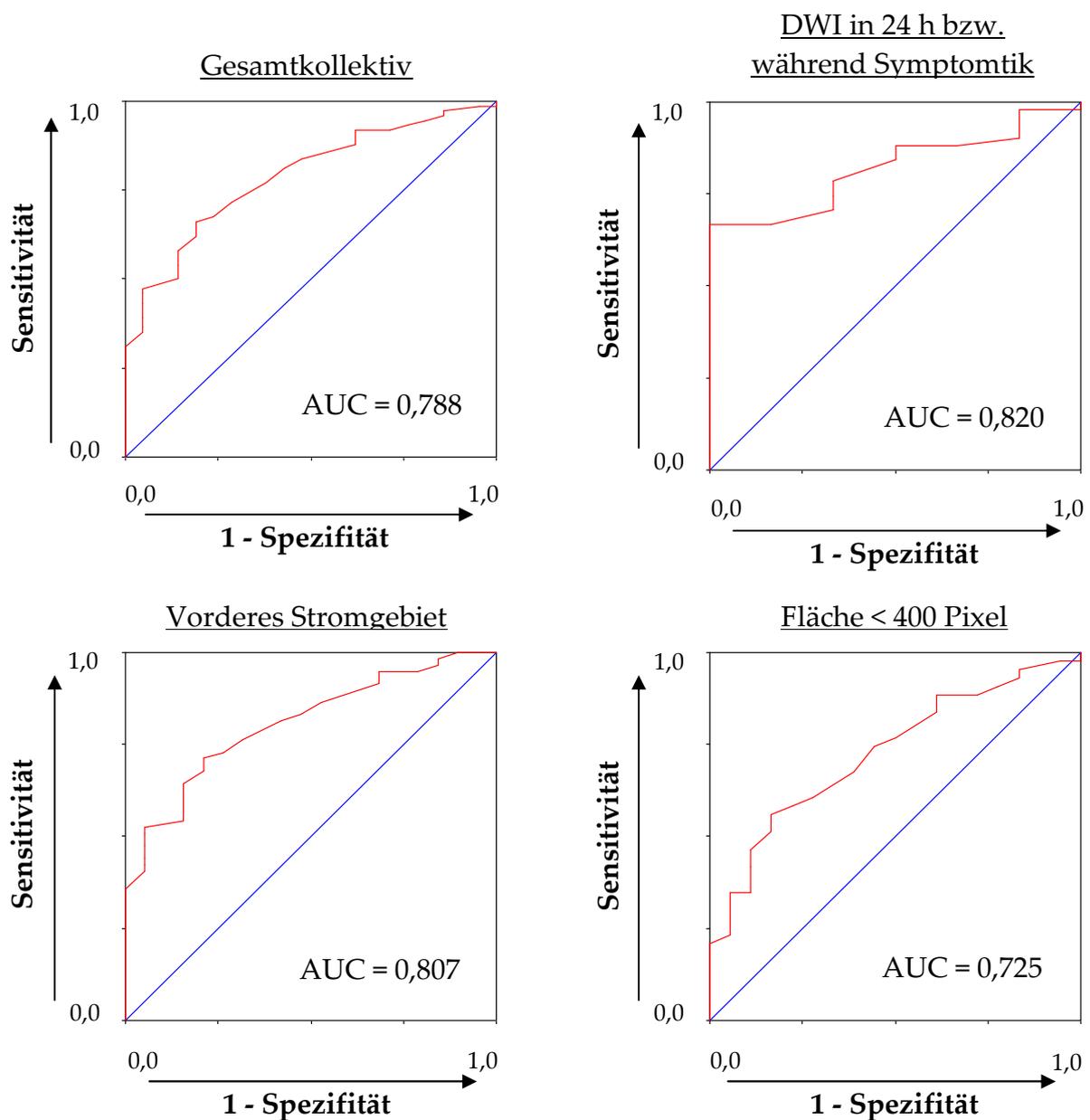
Bei 20 (87,0 %) der 23 TIA-Patienten mit Ischämienachweis und 65 (80,2 %) der 81 Schlaganfall-Patienten wurden, wie unter 4.3.4 beschrieben, die jeweils hellsten Anteile der Diffusionsstörungen vermessen. Sowohl die  $rSI_{\max 40}$  als auch die  $rSI_{\max 20}$  unterschieden sich hoch signifikant zwischen der Gruppe der eingeschlossenen TIA- und Schlaganfall-Patienten ( $rSI_{\max 40}$ : 1,38 [1,30, 1,47] vs. 1,62 [1,54, 1,71],  $p < 0,001$ ;  $rSI_{\max 20}$ : 1,43 [1,35, 1,52] vs. 1,65 [1,57, 1,73],  $p < 0,001$ ).

Bei 8 (40,0 %) der 20 TIA- und 19 (29,2 %) der 65 Schlaganfall-Patienten erfolgte die DWI innerhalb von maximal 6 Stunden, bei 3 (15 %) TIA- und 7 (10,8 %) Schlaganfall-Patienten nach 6 bis höchstens 12 Stunden und bei 9 (45 %) TIA- und 39 (60,0 %) Schlaganfall-Patienten nach über 12 Stunden. Ein signifikanter Unterschied der  $rSI_{\max 40}$  (0-6 h: 1,43 [1,22, 1,64] vs. 1,52 [1,38, 1,67],  $p = 0,202$ , 6-12 h: 1,39 [1,01, 1,78] vs. 1,53 [1,33, 1,73],  $p = 0,305$ , > 12 h: 1,34 [1,24, 1,44] vs. 1,69 [1,58, 1,80],  $p = 0,003$ ) und der  $rSI_{\max 20}$  (0-6 h: 1,44 [1,23, 1,65] vs. 1,55 [1,40, 1,70],  $p = 0,222$ , 6-12 h: 1,42 [1,04, 1,81] vs. 1,55 [1,38, 1,73],  $p = 0,305$ , > 12 h: 1,43 [1,32, 1,54] vs. 1,72 [1,61, 1,83],  $p = 0,007$ ) zwischen TIA- und Schlaganfall-Patienten lag erst bei Durchführung der DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn vor.

### 5.1.3 Erstellung von ROC-Kurven

Zur Beurteilung der diagnostischen Vorhersagekraft wurden ROC-Kurven für diejenigen Patientenkollektive erstellt, bei denen ein signifikanter Unterschied der rSI-Werte nachgewiesen werden konnte. Abbildung 13 zeigt die entsprechenden Grafen.

**Abbildung 13: ROC-Kurven (Schlaganfall - TIA) für Patientenkollektive mit signifikantem Unterschied der rSI-Werte**



Für das Gesamtkollektiv von TIA- und Schlaganfall-Patienten betrug die AUC 0,788 ([0,689, 0,887],  $p < 0,001$ ), wobei bei einem Schwellenwert von  $rSI = 1,205$  eine Sensitivität von 71,6 % und eine Spezifität von 71,4 % für die Diagnose Schlaganfall bestanden. Unter Beschränkung auf TIA-Patienten mit während der Symptomatik durchgeführter DWI und Schlaganfall-Patienten mit Bildgebung innerhalb von 24 Stunden, lag die AUC bei 0,820 ([0,697, 0,943],  $p = 0,011$ ) und verwies damit auf eine gute Testgüte. Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines Schlaganfalles betrug 78,4 % bzw. 66,6 % bei einem Schwellenwert von  $rSI = 1,175$  und 66,7 % bzw. 83,3 % bei einem Schwellenwert von  $rSI = 1,215$ . Unter isolierter Betrachtung der Patienten mit Ischämien im vorderen Stromgebiet bestand bei einer AUC von 0,807 ([0,706, 0,908],  $p < 0,001$ ) ebenfalls eine gute Vorhersagekraft. Bei einem Grenzwert von  $rSI = 1,215$  lagen eine Sensitivität von 72,9 % und eine Spezifität von 73,7 % vor. Der Ausschluss größerer Ischämieareale führte zu keiner Verbesserung der Testgüte.

## **5.2 Subgruppenanalyse der TIA-Patienten**

### **5.2.1 Vergleich von TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion**

Von den 78 TIA-Patienten hatten 23 (29,5 %) eine nachweisbare Diffusionsstörung in der DWI. Die demografischen Daten der TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Ein intrakardialer Thrombus war in keinem Fall nachweisbar.

**Tabelle 3: Demografische Daten der TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion**

	TIA mit DWI-Läsion	TIA ohne DWI-Läsion	p-Werte
Anzahl der Patienten	23 (29,5 %)	55 (70,5 %)	
Alter [Jahre] *	62,3 [56,6; 68,0]	63,45 [59,0; 67,9]	NS
Geschlecht [m/w]	17/6 (73,9/26,1 %)	37/18 (67,3/32,7 %)	NS
Symptombdauer [h] *	6,1 [2,5; 9,6]	4,7 [2,8; 6,7]	NS
Zeitintervall bis DWI [h] *	16,9 [8,7; 25,1]	22,8 [16,7; 29,0]	NS
Gefäßterritorium [vorderes / hinteres Stromgebiet] **	21/2 (91,3/8,7 %)	44/10 (81,5/18,5 %)	NS
Arterieller Hypertonus (n)	16 (69,6 %)	38 (69,1 %)	NS
Diabetes mellitus (n)	3 (13,0 %)	12 (21,8 %)	NS
Hypercholesterinämie (n) **	10 (43,5 %)	24 (44,4 %)	NS
Lp(a)-Erhöhung (n)	2 (8,7 %)	3 (5,5 %)	NS
Hyperhomozysteinämie (n)	3 (13,0 %)	2 (3,6 %)	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	26,0 [24,1; 27,9]	26,3 [25,2; 27,5]	NS
Nikotinabusus (n)	12 (52,2 %)	26 (47,3 %)	NS
Positive Familienanamnese (n)	3 (13,0 %)	9 (16,4 %)	NS
KHK (n) **	5 (21,7 %)	10 (18,5 %)	NS
Strukturelle Herzerkrankung (n)	3 (13,0 %)	4 (7,3 %)	NS
PFO (n) **	5 (41,7 %)	13 (44,8 %)	NS
VHF (n) **	2 (9,1 %)	5 (9,1 %)	NS
Atherosklerose extrakraniell (n)	14 (60,9 %)	36 (65,5 %)	NS
Atherosklerose intrakraniell (n) **	2 (9,5 %)	1 (2,0 %)	NS
Koagulopathie (n)	5 (21,7 %)	5 (9,1 %)	NS
Migräne (n)	1 (4,3 %)	6 (10,9 %)	NS
Alkoholabusus (n)	1 (4,3 %)	2 (3,6 %)	NS

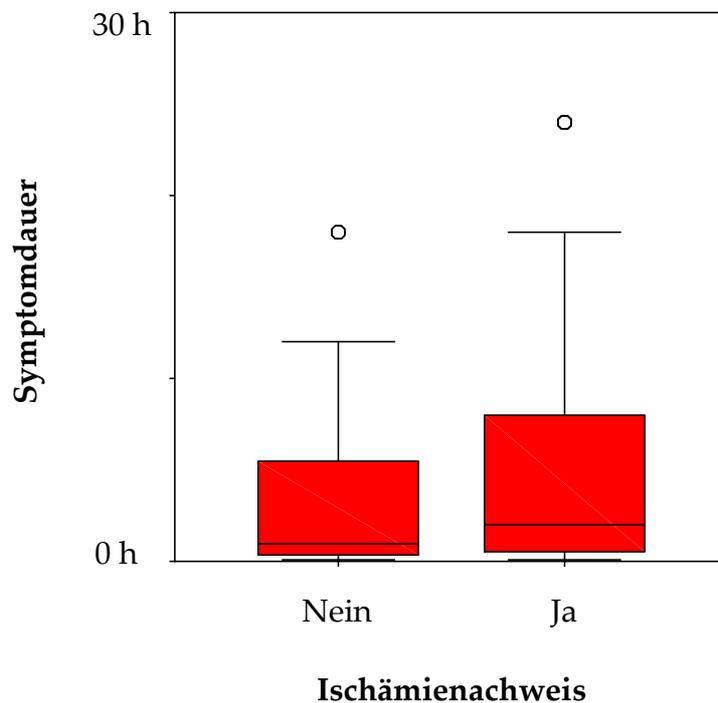
\* Angabe des Mittelwerts und des 95 %-igen Konfidenzintervalls in eckigen Klammern

\*\* Angabe relativer Prozentzahlen aufgrund unvollständigen Datensatzes

NS nicht signifikant

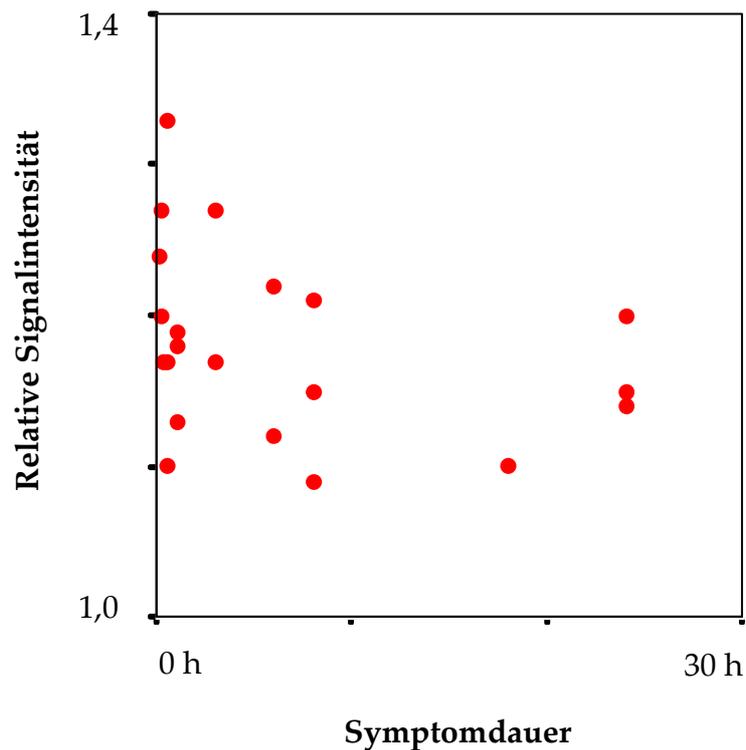
Das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI unterschied sich nicht signifikant zwischen der Gruppe der TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion, wenngleich es bei den Patienten mit nachgewiesener Ischämie tendenziell kürzer war. Ebenso wenig lagen zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede von Alter, Geschlecht sowie der zerebrovaskulären Risikofaktoren vor. Die mittlere Symptombdauer der TIA-Patienten mit nachgewiesener DWI-Läsion lag lediglich geringfügig über derjenigen der TIA-Patienten ohne DWI-Läsion (6,1 h [2,5; 9,6] vs. 4,7 h [2,8; 6,7],  $p = 0,48$ ), wobei die mittlere Symptombdauer aller TIA-Patienten 5,1 Stunden betrug (5,1 h [3,4; 6,8]). Die Dauer der Symptomatik in Abhängigkeit vom Nachweis einer Ischämie ist in Abbildung 14 grafisch dargestellt.

**Abbildung 14: Symptombdauer der TIA-Patienten in Abhängigkeit vom Nachweis einer Ischämie**



Zwischen der rSI und der Symptombdauer bei TIA-Patienten lag bei Annahme eines linearen Zusammenhanges keine signifikante Korrelation vor. Abbildung 15 zeigt das entsprechende Streudiagramm.

**Abbildung 15: Streudiagramm zwischen der rSI und der Symptombdauer bei TIA-Patienten**



### 5.2.2 TIA-Patienten mit einer Symptomatik von maximal einer Stunde

Bei 39 (50,0 %) TIA-Patienten hielten die Symptome für maximal eine Stunde an. Die demografischen Daten der TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde sind in Tabelle 4 ersichtlich. Ein intrakardialer Thrombus war in keinem Fall nachweisbar.

**Tabelle 4: Demografische Daten der TIA-Patienten nach der Symptombdauer**

	TIA ≤ 1 h	TIA > 1 h	p-Werte
Anzahl der Patienten	39 (50 %)	39 (50 %)	
Alter [Jahre] *	61,4 [56,5; 66,3]	64,8 [59,6; 70,0]	NS
Geschlecht [m/w]	26/13 (66,6/33,3 %)	28/11 (71,8/28,2 %)	NS
Zeitintervall bis DWI [h] *	23,1 [15,4; 30,9]	19,1 [12,8; 25,3]	NS
Ischämienachweis (n)	11 (28,2 %)	12 (30,8 %)	NS
Gefäßterritorium [vorderes / hinteres Stromgebiet] **	31/7 (81,6/18,4 %)	34/5 (87,2/12,8 %)	NS
rSI *	1,19 [1,15; 1,25]	1,16 [1,13; 1,20]	NS
Arterieller Hypertonus (n)	27 (69,2 %)	27 (69,2 %)	NS
Diabetes mellitus (n)	7 (17,9 %)	8 (20,5 %)	NS
Hypercholesterinämie (n) **	19 (48,7 %)	15 (39,5 %)	NS
Lp(a)-Erhöhung (n)	1 (2,6 %)	4 (10,3 %)	NS
Hyperhomozysteinämie (n)	1 (2,6 %)	4 (10,3 %)	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	26,1 [24,9; 27,2]	26,4 [24,8; 28,0]	NS
Nikotinabusus (n)	18 (46,2 %)	20 (51,3 %)	NS
Positive Familienanamnese (n)	10 (25,6 %)	2 (5,1 %)	0,012
KHK (n) **	6 (15,4 %)	9 (23,7 %)	NS
Strukturelle Herzerkrankung (n)	4 (10,3 %)	3 (7,7 %)	NS
PFO (n) **	9 (40,9 %)	9 (47,4 %)	NS
VHF (n) **	3 (7,7 %)	4 (10,5 %)	NS
Atherosklerose extrakraniell (n)	25 (64,1 %)	25 (64,1 %)	NS
Atherosklerose intrakraniell (n) **	1 (2,8 %)	2 (5,7 %)	NS
Koagulopathie (n)	4 (10,3 %)	6 (15,4 %)	NS
Migräne (n)	4 (10,3 %)	3 (7,7 %)	NS
Alkoholabusus (n)	1 (2,6 %)	2 (5,1 %)	NS

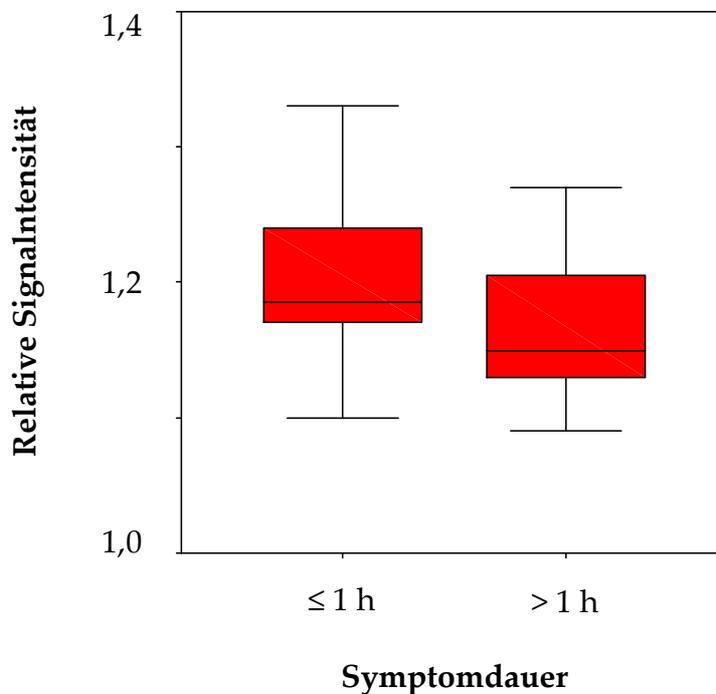
\* Angabe des Mittelwerts und des 95 %-igen Konfidenzintervalls in eckigen Klammern

\*\* Angabe relativer Prozentzahlen aufgrund unvollständigen Datensatzes

NS nicht signifikant

Ein Ischämienachweis in der DWI erfolgte bei 11 (28,2 %) TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von maximal einer Stunde und 12 (30,8 %) TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von über einer Stunde. Somit lag kein signifikanter Unterschied vor. Ebenso wenig zeigte sich bei nachweisbarer Diffusionsstörung ein signifikanter Unterschied der rSI. Abbildung 16 stellt die rSI der TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde grafisch dar.

**Abbildung 16: rSI bei TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde**



Mit Ausnahme der positiven Familienanamnese für zerebro- oder kardiovaskuläre Ereignisse war das zerebrovaskuläre Risikoprofil vergleichbar. Eine positive Familienanamnese lag bei 10 (25,6 %) TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von maximal einer Stunde vor, hingegen nur bei 2 (5,1 %) TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von über einer Stunde ( $p = 0,012$ ).

### **5.2.3 TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik**

Bei 14 (17,9 %) der 78 TIA-Patienten erfolgte die Bildgebung noch während der neurologischen Symptomatik. Die mittlere Symptombdauer dieser Untergruppe betrug 13,2 Stunden, das mittlere Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI 7,0 Stunden. In der Gruppe der TIA-Patienten, bei denen die DWI erst nach Ende der Symptomatik durchgeführt wurde, lag die mittlere Symptombdauer bei 3,3 Stunden, das mittlere Zeitintervall bis zur DWI bei 24,2 Stunden.

Bei 6 (42,9 %) der 14 Patienten mit DWI während der neurologischen Symptomatik und bei 17 (26,6 %) der 64 Patienten mit DWI nach Rückgang der Symptomatik war ein Ischämieareal nachweisbar, ein signifikanter Unterschied der Prävalenzen bestand nicht ( $p = 0,331$ ). Ebenso wenig unterschied sich die rSI der 6 TIA-Patienten mit Nachweis einer DWI-Läsion bei noch anhaltender Symptomatik signifikant von derjenigen der TIA-Patienten mit Ischämienachweis nach Ende der Symptomatik (1,16 [1,11; 1,21] vs. 1,19 [1,15; 1,22],  $p = 0,423$ ).

Innerhalb der Gruppe der TIA-Patienten mit DWI während der neurologischen Symptomatik bestand kein signifikanter Unterschied der Symptombdauer zwischen den Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion (9,5 h [1,8; 17,2] vs. 16,0 h [8,0; 24,0],  $p = 0,122$ ). Das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Durchführung der DWI lag bei den Patienten ohne Ischämienachweis tendenziell höher als bei denjenigen mit DWI-Läsion (9,0 [1,55; 16,45] vs. 4,3 [1,9; 6,8] Stunden,  $p = 0,060$ ).

## **5.3 Verlaufskontrollen einzelner Patienten**

Bei 24 (15,1 %) der insgesamt 159 Patienten erfolgte eine Verlaufskontrolle der zerebralen Bildgebung. Die mittlere Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Durchführung der Kontrolluntersuchung betrug 5,4 Tage. Dabei entfielen auf die Gruppe der TIA-Patienten 7 DWI-Kontrollen sowie jeweils eine konventionelle MRT-

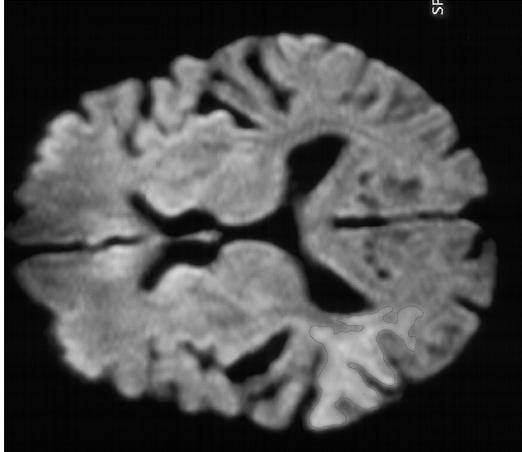
und eine CT-Untersuchung, auf die Gruppe der Schlaganfall-Patienten 9 DWI-Kontrollen sowie 4 konventionelle MRT- und 2 CT-Untersuchungen.

Von den 7 TIA-Patienten, bei denen eine Verlaufskontrolle mittels DWI erfolgte, bestätigte sich bei 2 Probanden das Fehlen einer Ischämie, bei 3 Probanden war ein zum Vorbefund passendes Ischämieareal sowie bei je einem Patienten eine partielle bzw. komplette Rückbildung der Diffusionsstörung nachweisbar. Letztere sind in Abbildung 17 dargestellt.

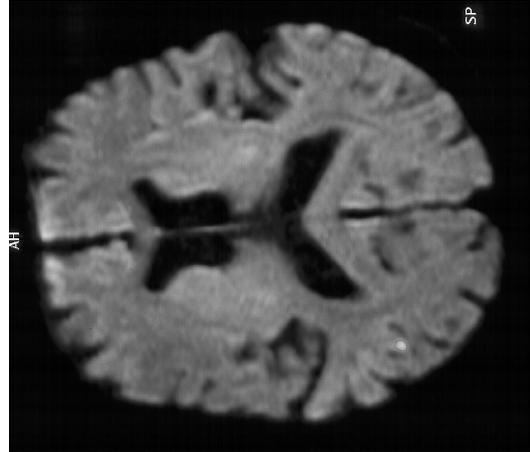
Von den 9 Schlaganfall-Patienten, bei denen im Verlauf eine DWI-Kontrolle durchgeführt wurde, bestätigte sich bei 6 Probanden das vorbekannte Ischämieareal, in 2 Fällen zeigte sich eine zusätzliche Diffusionsstörung und in einem Falle eine sekundäre Einblutung.

**Abbildung 17: TIA-Patienten mit partieller bzw. kompletter Rückbildung der Diffusionsstörung**

DWI 2 h nach Symptombeginn



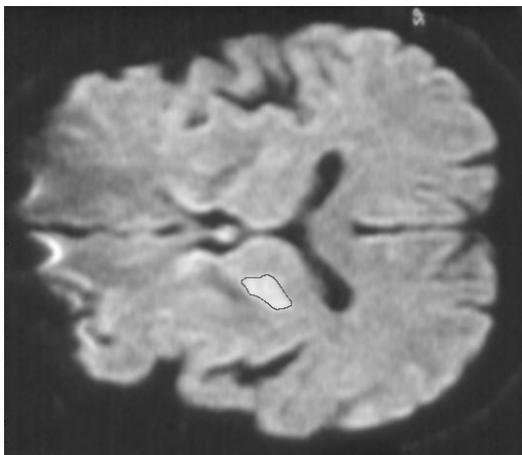
DWI 1 d nach Symptombeginn



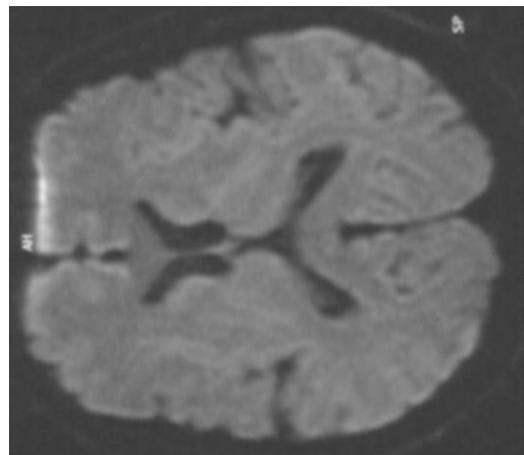
**Fall 1: TIA-Patienten, 82 Jahre, Symptombdauer von 3 Stunden**

**Symptome: Hemiparese links, Schwindel**

DWI 1 h nach Symptombeginn



DWI 11 d nach Symptombeginn



**Fall 2: TIA-Patient, 57 Jahre, Symptombdauer von einer Stunde**

**Symptome: Hemiparese links, Dysarthrie**

# 6 DISKUSSION

## 6.1 Vergleich von TIA- und Schlaganfall-Patienten

### 6.1.1 Unterschiede in der rSI

Vorrangiges Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war, dass sich TIA- und Schlaganfall-Patienten nach Ausschluss totaler und subtotaler Territorialinfarkte anhand der rSI ihrer DWI-Läsionen unterscheiden lassen. Statistische Signifikanz wurde unter anderem für das Gesamtkollektiv der eingeschlossenen TIA- und Schlaganfall-Patienten sowie für die Untergruppe der Patienten mit Durchführung der DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn erreicht. Interessant und klinisch bedeutsam war jedoch vor allem ein statistisch signifikanter Unterschied der rSI bei Vergleich der TIA-Patienten mit während der Symptomatik durchgeführter DWI und der Schlaganfall-Patienten mit Durchführung der DWI innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn. Durch Erstellung der passenden ROC-Kurve konnte eine AUC von 0,82 ermittelt und damit eine gute Testgüte bestätigt werden, der optimale Schwellenwert lag zwischen 1,175 und 1,215. Für eine genauere Festlegung des optimalen Schwellenwertes sind allerdings weitere prospektive Erhebungen nötig. TIA- und Schlaganfall-Patienten unterschieden sich trotz Ausschluss totaler und subtotaler Territorialinfarkte zudem in der Größe der Diffusionsstörungen, mit signifikant kleineren Werten in der Gruppe der TIA-Patienten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung decken sich mit Beobachtungen von Kidwell et al.<sup>59</sup>, die bei TIA- in Vergleich zu Schlaganfall-Patienten signifikant kleinere Läsionen und verminderte Signalabweichungen in der DWI und im ADC-Parameterbild beschrieben. Auch Engelter et al.<sup>30</sup> berichteten über höhere und damit weniger pathologische ADC-Werte bei TIA- in Vergleich zu Schlaganfall-Patienten. Am Tiermodell zeigten Hasegawa et al.<sup>50</sup>, dass nach transienter Okklusion der A.

cerebri media für 45 Minuten nur in denjenigen Ischämieeregionen eine partielle oder komplette Rückbildung der Diffusionsstörung erfolgte, in denen die initiale ADC-Differenz zwischen der ischämischen Läsion und dem gesunden Gewebe der Gegenseite den Wert von  $-0,25 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$  nicht unterschritt. Bei permanenter Okklusion der A. cerebri media wurde 2 Stunden nach Beginn der Ischämie ein ADC-Schwellenwert von  $0,55 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  demonstriert, dessen Unterschreiten mit dem histopathologischen Nachweis von infarziertem Gewebe hoch korreliert war.<sup>24</sup>

Auch wenn Fiehler et al.<sup>36</sup> bei Schlaganfall-Patienten keinen derartigen Schwellenwert ermitteln konnten, beobachteten sie innerhalb der Ischämieanteile mit initial schwerer ausgeprägtem ADC-Abfall nach 5 bis 8 Tagen seltener eine partielle ADC-Normalisierung.<sup>37</sup> Zudem wurde für Schlaganfall-Patienten eine negative Korrelation zwischen dem initialen ADC-Verhältnis der ischämischen Region zur gesunden Gegenseite und der NIHSS-Punktzahl nach 6 Wochen beschrieben.<sup>109</sup> Histologische Untersuchungen am Menschen hierzu fehlen.

Für Schlaganfall-Patienten wurde eine Heterogenität der Infarktregion im ADC-Parameterbild beschrieben und als Korrelat einer unterschiedlich schnellen Infarzierung des Gewebes gedeutet.<sup>90</sup> Auch nach intravenöser Behandlung mit „recombinant tissue plasminogen activator“ (rtPA) wurden derartige Phänomene beobachtet.<sup>83</sup> Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung ergänzend die jeweils hellsten Anteile der Diffusionsstörungen von TIA- und Schlaganfall-Patienten miteinander verglichen. Zwar ergab sich – wie bei Vergleich der rSI – ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtkollektiv der eingeschlossenen TIA- und Schlaganfall-Patienten sowie für die Untergruppe der Patienten mit DWI mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn, eine Akzentuierung des Ergebnisses für die Untergruppe der Patienten mit Bildgebung innerhalb von 6 Stunden bzw. 6 bis 12 Stunden konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dies ist insofern von Relevanz, da dieses Intervall das 3-Stunden-Zeitfenster einer potenziellen Lysetherapie einschließt.

Auch durch Beschränkung der Analyse auf Durchblutungsstörungen des vorderen Stromgebiets konnte keine weitere Verbesserung des statistischen Ergebnisses erzielt werden. Allerdings fielen bei Schlaganfall-Patienten mit Befall des hinteren in Vergleich zum vorderen Stromgebiet signifikant niedrigere rSI-Werte auf. In Übereinstimmung hierzu gibt es sowohl bei der TIA<sup>9</sup> als auch beim Schlaganfall<sup>93</sup> Hinweise für eine verminderte Sensitivität der DWI im vertebrobasilären Stromgebiet.

### **6.1.2 Unterschiede im zeitlichen Verlauf der rSI**

Während die mittlere rSI der Schlaganfall-Patienten mit zunehmender Latenz zwischen Symptombeginn und DWI anstieg, erreichte die mittlere rSI der TIA-Patienten bereits 6 bis 12 Stunden nach Symptombeginn ihr Maximum.

Passend hierzu beobachteten Schwamm et al.<sup>109</sup> in einer Längsschnittstudie an 14 Schlaganfall-Patienten eine kontinuierliche Abnahme der ADC-Ratio zwischen der ischämischen Läsion und der gesunden Gegenseite innerhalb der ersten 6 bis 61 Stunden, wobei das Minimum durchschnittlich nach 32,7 Stunden erreicht wurde. Auch wenn in einer Querschnittsuntersuchung von Schlaug et al.<sup>108</sup> der ADC-Tiefpunkt bereits 7 bis 12 Stunden nach Infarkteintritt durchschritten wurde und eine signifikante Reduktion der ADC-Werte nur in den ersten 96 Stunden nachweisbar war, kommt es den überwiegenden Literaturangaben zufolge bei Schlaganfall-Patienten typischerweise erst nach einer Woche zu einer Pseudonormalisierung der ADC-Werte.<sup>70, 105, 108</sup> Demgegenüber wurde nach erfolgreicher intraarterieller Lysetherapie eine Pseudonormalisierung der ADC-Werte bereits nach 2 bis 5 Tagen und nach intravenöser rtPA-Behandlung eine verminderte Signalabweichung im ADC-Parameterbild beschrieben.<sup>83, 130</sup> Somit weisen die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse zum rSI-Verlauf bei TIA-Patienten Parallelen zu den publizierten Daten bei Schlaganfällen mit früher Reperfusion im Rahmen einer Lysetherapie auf.

### **6.1.3 Unterschiede im zerebrovaskulären Risikoprofil**

Hinsichtlich der dokumentierten Risikofaktoren fiel in der vorliegenden Erhebung eine signifikant höhere Prävalenz von VHF bei Schlaganfall- in Vergleich zu TIA-Patienten auf (27,2 % vs. 9,0 %). Dabei deckt sich die Nachweisrate in der Gruppe der Schlaganfall-Patienten mit der von Grau et al.<sup>43</sup> beobachteten Prävalenzrate (26,1 %), auch der seltenere Nachweis von VHF bei TIA-Patienten ist aus der Literatur bekannt.<sup>131</sup>

Des Weiteren lag in der Gruppe der Schlaganfall-Patienten signifikant häufiger eine Hyperhomozysteinämie (17,3 % vs. 6,4 %), in der Gruppe der TIA-Patienten hingegen eine Migräne (9,0 % vs. 1,2 %) vor. Zu der Hyperhomozysteinämie existieren in der Literatur keine nach TIA und Schlaganfall getrennten Daten, bekannt ist eine höhere Prävalenz bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (13 % bis 47 %) in Vergleich zur Normalbevölkerung (etwa 5 %).<sup>49</sup> Von den 8 TIA-Patienten, bei denen in der vorliegenden Studie eine Komorbidität durch Migräne bestand, war bei 2 Patienten eine DWI-Läsion nachweisbar. Dies entspricht in etwa der Nachweisrate zerebraler Ischämien in der Gesamtpopulation der untersuchten TIA-Patienten, sodass ein fälschlicher Einschluss von Patienten mit migränöser Aura als unwahrscheinlich zu erachten ist.

## **6.2 Subgruppenanalyse der TIA-Patienten**

### **6.2.1 Nachweisrate einer Ischämie**

Eine nachweisbare Diffusionsstörung lag bei 29,5 % der TIA-Patienten vor, was sich in die Spanne der in der Literatur beschriebenen Inzidenzen (21 % bis 67 %)<sup>8, 9, 14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> einfügt.

Die niedrigere Inzidenz dieser Untersuchung in Vergleich zu 67 % bei Rovira et al.<sup>103</sup> könnte sich durch die unterschiedliche Definition eines positiven oder negativen Ischämienachweises erklären. Während in der Erhebung von Rovira et al.<sup>103</sup> viele der

DWI-Läsionen so klein waren, dass sie in den zugehörigen ADC-Parameterbildern nicht dargestellt werden konnten, musste in der vorliegenden Studie grundsätzlich jede DWI-Hyperintensität durch einen korrespondierenden ADC-Abfall bestätigt werden. In zweifelhaften Fällen wurde zudem eine sagittale oder koronare DWI-Sequenz durchgeführt. Crisostomo et al.<sup>23</sup> stellten unter Verwendung ähnlicher MRT-Kriterien bei 21 % der eingeschlossenen TIA-Patienten eine ischämische Läsion in der DWI fest.

Der Nachweis einer Diffusionsstörung bei TIA-Patienten könnte des Weiteren von der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Durchführung der DWI abhängen. Während diese Latenz in der vorliegenden Untersuchung durchschnittlich 17 Stunden und bei Crisostomo et al.<sup>23</sup> durchschnittlich 23 Stunden betrug, wurden bei Rovira et al.<sup>103</sup> nur 9 % der Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden untersucht. Aus tierexperimentellen Studien ist die Möglichkeit einer transienten Rückbildung von DWI-Läsionen bekannt.<sup>73, 91, 98</sup> Li et al.<sup>73</sup> beobachteten bei Ratten nach 10- oder 30-minütiger Okklusion der rechten A. cerebri media eine vollständige Rückbildung der initial nachweisbaren DWI-Hyperintensitäten innerhalb von 30 bis 90 Minuten nach Reperfusion. Bei den Ratten mit 30-minütiger - nicht jedoch bei denen mit 10-minütiger - Ischämie waren 12 Stunden nach Reperfusion wieder DWI-Läsionen nachweisbar. Auch Ringer et al.<sup>98</sup> und Neumann-Haefelin et al.<sup>91</sup> konnten bei Ratten mit 30-minütiger Okklusion der A. cerebri media eine partielle oder komplette Rückbildung der zunächst nachweisbaren Diffusionsstörungen innerhalb weniger Stunden nach Reperfusion und ein sekundäres Wiederauftreten nach 24 Stunden dokumentieren.

Inwieweit diese tierexperimentellen Daten auf den Menschen übertragbar sind, ist derzeit noch offen. Allerdings gibt es sowohl bei TIA- als auch bei Schlaganfall-Patienten im Rahmen der systemischen oder lokalen Lysetherapie bereits Hinweise für eine potenzielle Reversibilität von Diffusionsstörungen.<sup>36, 59, 61</sup> Zudem zeigten Kidwell et al.<sup>62</sup> bei Schlaganfall-Patienten mit partieller oder kompletter Rückbildung der DWI-Hyperintensitäten nach lokaler Lysetherapie in 5 von 8 Fällen ein erneutes

Auftreten der ischämischen Läsionen nach 7 Tagen. Auch Schwamm et al.<sup>109</sup> beobachteten bei einem TIA-Patienten, trotz vollständiger Rückbildung der Diffusionsstörung und Fehlen einer T2-Signalalteration in den ersten Tagen, den bildgebenden Nachweis eines lokalen Gewebsverlusts im Intervall.

In der vorliegenden Untersuchung fiel eine verminderte Inzidenz von DWI-Läsionen bei Bildgebung mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn (20,9 %) in Vergleich zu früherer Durchführung der DWI (0-6 h: 40,9 %, 6-12 h: 38,5 %) auf. Ob dies ebenfalls als Hinweis für eine in Vergleich zum Tiermodell verzögerte Reversibilität der Diffusionsstörungen nach kurzzeitiger Ischämie zu werten ist, lässt sich ohne engmaschige DWI-Verlaufskontrollen einzelner Patienten nicht beantworten. Leider sind derartige Protokolle am Menschen aufgrund ethischer Einwände und logistischer Probleme erschwert. Für den Schlaganfall ist ein verzögerter ADC-Verlauf beim Menschen in Vergleich zum Tiermodell immerhin beschrieben.<sup>70, 105, 106,</sup>

<sup>109</sup>

Zieht man in Betracht, dass Purroy et al.<sup>96</sup> nur bei 32,5 % der untersuchten TIA-Patienten eine DWI-Läsion feststellten, obwohl - wie bei Rovira et al.<sup>103</sup> - auf eine Bestätigung der Diffusionsstörung im ADC-Parameterbild verzichtet wurde und nur 9,6 % der Patienten innerhalb der ersten 2 Tage untersucht wurden, lassen sich die schwankenden Inzidenzraten einer nachweisbaren Ischämie bei TIA-Patienten durch die diskutierten Zusammenhänge jedoch nicht ausreichend erklären.

Auch im Vergleich der TIA-Patienten mit Bildgebung noch während der bzw. nach Rückbildung der neurologischen Symptomatik konnte kein signifikanter Unterschied in der Nachweisrate einer Ischämie und somit kein weiterer Erklärungsansatz gefunden werden.

### **6.2.2 Einfluss der Symptombdauer**

In der vorliegenden Untersuchung variierte die Symptombdauer der TIA-Patienten zwischen 3 Minuten und 24 Stunden; dabei wiesen jeweils 50 % der Patienten eine Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde auf. Interessanterweise konnte

weder ein signifikanter Unterschied der Symptombdauer zwischen den TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion (6,1 h vs. 4,7 h) nachgewiesen werden, noch zeigte sich zwischen den Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu einer bzw. über einer Stunde ein Unterschied in der Nachweisrate einer Diffusionsstörung (28,2 % vs. 30,8 %). Entsprechend dieser Ergebnisse kann aus der Symptombdauer bei TIA-Patienten keinerlei Rückschluss auf die Existenz einer DWI-Läsion gezogen werden. Allerdings existieren zum Einfluss der Symptombdauer auf die Nachweisrate einer zerebralen Ischämie in der Literatur widersprüchliche Daten. Während einige Studien eine Korrelation zwischen der Symptombdauer und der Nachweisrate einer Ischämie in der CT oder DWI feststellten,<sup>15, 23, 26, 30, 56, 59, 96, 103, 121</sup> konnten andere diesen Zusammenhang nicht bestätigen.<sup>8, 9, 33</sup>

Selbst in Studien mit positiver Korrelation waren die Ergebnisse nicht eindeutig. So berichteten Crisostomo et al.<sup>23</sup> über den Nachweis einer Diffusionsstörung bei einem Patienten mit einer Symptombdauer von nur 40 Sekunden, zudem war bei 10 % der TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von unter 5 Minuten eine DWI-Läsion nachweisbar. Trotz einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen der Symptombdauer und dem Nachweis einer Ischämie folgerten die Autoren daher, dass die Symptombdauer hinsichtlich einer möglichen Diffusionsstörung nur von unzureichender Vorhersagekraft sei. Ebenso beobachteten Kidwell et al.<sup>59</sup> zwar eine signifikant längere Symptombdauer bei Nachweis einer DWI-Läsion (7,3 h vs. 3,2 h), verwiesen jedoch auf die fehlende Absolutheit des Zusammenhangs.

Von Interesse ist in dieser Beziehung auch das Ergebnis einer aktuellen Studie von Ay et al.<sup>8</sup> Obwohl die Autoren bei Vergleich der mittleren Symptombdauer von TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion über einen Trend zu länger anhaltenden Symptomen bei Nachweis einer Ischämie berichteten, konnten sie zeigen, dass sich die entsprechenden Grafen der Wahrscheinlichkeitsdichte nahezu überlappten. Somit stellte die Symptombdauer kein geeignetes Merkmal dar, um zwischen TIA-Patienten mit bzw. ohne Diffusionsstörung zu unterscheiden.

Aus den Grafen der Wahrscheinlichkeitsdichte ließ sich weiterhin ablesen, dass die überwiegende Mehrzahl der von Ay et al.<sup>8</sup> eingeschlossenen TIA-Patienten eine Symptombdauer von bis zu 200 Minuten aufwies. Zwar fiel in Übereinstimmung hierzu auch in der vorliegenden Untersuchung ein Überwiegen von Patienten mit kurz anhaltender Symptomatik auf, die mittlere Symptombdauer aller TIA-Patienten lag mit 5,1 Stunden jedoch deutlich über dem Wert von 200 Minuten. Bei Rovira et al.<sup>103</sup> betrug die mittlere Symptombdauer aller TIA-Patienten sogar 10,7 Stunden, andere Publikationen verweisen zumindest für die Untergruppe der TIA-Patienten mit nachgewiesener DWI-Läsion auf eine im Schnitt längere Symptombdauer von 5,2 bis 7,3 Stunden.<sup>23, 30, 59</sup>

### **6.2.3 Unterschiede im zerebrovaskulären Risikoprofil**

Im Vergleich der demografischen Daten und des zerebrovaskulären Risikoprofils fiel lediglich das gehäufte Auftreten einer positiven Familienanamnese bei TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von maximal einer Stunde gegenüber denjenigen mit länger anhaltender Symptomatik (25,6 % vs. 5,1 %) auf. Dies dürfte auf eine bessere medizinische Aufklärung über die Warnsymptome eines Schlaganfalls bei positiver Familienanamnese und das aus diesem Grunde häufigere Aufsuchen eines Arztes bei nur kurz anhaltender Symptomatik zurückführen sein.

Zwischen TIA-Patienten mit bzw. ohne Nachweis einer Diffusionsstörung fanden sich hingegen keinerlei Unterschiede im zerebrovaskulären Risikoprofil.

### **6.2.4 Klinische Bedeutung der Ergebnisse**

In der vorliegenden Untersuchung war bei fast einem Drittel der TIA-Patienten eine DWI-Läsion nachweisbar. Die Selektion dieser Patientengruppe noch in der Akutphase ist angesichts neuer Erkenntnisse zur prognostischen Relevanz des Ischämienachweises von entscheidender Bedeutung.<sup>8, 22 29, 96</sup> Demzufolge ist der Nachweis einer Ischämie bei TIA-Patienten mit einer drastischen Erhöhung sowohl des Akutrisikos für ischämische Schlaganfälle als auch des Einjahresrisikos für

zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse verbunden. Unabhängig von den derzeitigen Diskussionen über die Notwendigkeit, den Begriff der TIA neu zu definieren oder durch andere Klassifikationssysteme zu ersetzen, sollte daher bei jeder zerebralen Durchblutungsstörung eine adäquate Bildgebung angestrebt werden, selbst wenn dies die Vergleichbarkeit von epidemiologischen Erhebungen reduziert.

Dies ist insbesondere von Bedeutung, da sich TIA-Patienten mit bzw. ohne Nachweis einer DWI-Läsion nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit anhand der Symptombdauer nicht voneinander unterscheiden lassen. Vielmehr wiesen jeweils 50 % der eingeschlossenen TIA-Patienten eine Symptomatik von bis zu bzw. über einer Stunde auf.

Daher ist insbesondere der Vorschlag von Albers et al.<sup>5</sup>, die Symptombdauer einer TIA auf in der Regel weniger als eine Stunde zu begrenzen, kritisch zu beurteilen. Auch der Vorschlag, den Nachweis einer Ischämie mit der Diagnose eines Schlaganfalls gleichzusetzen,<sup>5</sup> würde der Tatsache unzureichend Rechnung tragen, dass Ay et al.<sup>8</sup> für TIA-Patienten mit nachgewiesener DWI-Läsion ein höheres Frührezidivrisiko als für Schlaganfall-Patienten nachweisen konnten. In Anbetracht der aktuellen Datenlage ist die Einführung eines neuen Klassifikationssystems zu befürworten, welches bei Beibehaltung der traditionellen 24-Stunden-Grenze zwischen TIA-Patienten ohne Nachweis und mit Nachweis einer Ischämie sowie Schlaganfall-Patienten unterscheidet. Ob sich der entsprechende Vorschlag von Ay et al.<sup>8</sup> durchsetzen wird, die Subgruppe der TIA-Patienten mit DWI-Läsion als TSI zu bezeichnen, bleibt abzuwarten. Letztlich sollte jede TIA, ob mit oder ohne Nachweis einer Ischämie, ernst genommen und unverzüglich einer adäquaten Diagnostik und Therapie zugeführt werden.

### 6.3 Verlaufskontrollen einzelner Patienten

Interessanterweise zeigte sich bei 2 der 7 TIA-Patienten mit DWI-Verlaufskontrolle eine partielle bzw. vollständige Rückbildung der im Akutstadium nachgewiesenen Diffusionsstörung, wobei es sich im ersten Falle sogar um das initial größte Ischämieareal aller eingeschlossenen TIA- und Schlaganfall-Patienten handelte. In beiden Fällen lag die rSI der Akutbildgebung mit 1,17 bzw. 1,13 nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in dem für eine TIA typischen Bereich. Die Verlaufskontrollen wurden nach einem Tag bzw. nach 11 Tagen durchgeführt. Nach Literaturangaben ist zu diesen Zeitpunkten von einem hyperintensiven DWI-Signal zerebraler Ischämien auszugehen.<sup>70, 106</sup>

Die beschriebenen Fälle sind als weiterer Hinweis einer potenziellen Reversibilität von Diffusionsstörungen auch beim Menschen aufzufassen. Da es sich in beiden Fällen um einmalige MRT-Verlaufskontrollen handelte, bleibt in Analogie zu den bereits diskutierten tierexperimentellen und klinischen Daten<sup>59, 61, 62, 73, 91, 98, 109</sup> allerdings unklar, ob die DWI-Normalisierung im Einzelfall als transientes oder permanentes Phänomen anzusehen ist. Auch bleibt offen, inwieweit die „Erholung“ der Bildgebung mit dem Fehlen eines ischämischen Schadens auf zellulärer Ebene gleichzusetzen ist. So waren am Tiermodell selbst in denjenigen Arealen, die bildgebend eine vollständige Rückbildung initial nachweisbarer Diffusionsstörungen zeigten, im Intervall isolierte neuronale Nekrosen mit begleitender Mikrogliose nachweisbar.<sup>73</sup> Histopathologische Untersuchungen beim Menschen existieren hierzu verständlicherweise nicht, jedoch bleiben weitere klinische Studien mit engmaschigen DWI-Verlaufskontrollen im Akutstadium sowie zumindest einer bildgebenden Untersuchung im Intervall abzuwarten.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Der Schlaganfall ist die häufigste neurologische Erkrankung in Deutschland, steht in der Todesursachenstatistik auf Platz 3 und zieht oft eine lebenslange Behinderung nach sich.<sup>116</sup> Hingegen hinterlässt die TIA per definitionem keine Residualsymptome.<sup>2</sup> Bisher ist es nicht gelungen, TIA und Hirninfarkt bereits in der Akutphase sicher zu differenzieren. Bei 21 % bis 67 % der TIA-Patienten kann heute eine ischämische Läsion in der DWI dargestellt werden.<sup>8, 9, 14, 23, 30, 59, 96, 103, 121</sup> Der Nachweis einer Ischämie ist mit einer deutlichen Erhöhung des zerebrovaskulären Risikos verbunden.<sup>8, 22, 29, 96</sup> Angesichts dieser Erkenntnisse, wird die Neudefinition der TIA derzeit lebhaft diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, ob sich TIA-Patienten mit DWI-Läsion von Schlaganfall-Patienten durch Unterschiede im DWI-Signalverhalten differenzieren lassen. Zudem sollte geprüft werden, ob sich TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion in klinischen Parametern unterscheiden.

In die retrospektive Untersuchung wurden 78 TIA- und 81 Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 96 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen. Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI, der Nachweis einer Ischämie, das Stromgebiet und die Symptombdauer. Die dSI der Ischämien wurde mithilfe eines Bildverarbeitungsprogramms (Sigma Scan Pro 5, SPSS) durch manuelle Konturierung am maximal diffusionsgewichteten Bild ( $b = 1000$ ) quantitativ bestimmt. Zudem wurden die jeweils hellsten Areale der Diffusionsstörungen in halbautomatischer Technik markiert und auch für diese die dSI ermittelt. Grundlage der statistischen Analyse bildete das als rSI definierte Verhältnis der dSI zwischen der Ischämie und der Gegenseite.

Vorrangiges Ergebnis dieser Untersuchung war, dass sich die Gruppen der TIA- und Schlaganfall-Patienten hoch signifikant in der rSI der DWI-Läsionen unterschieden (1,18 [1,15, 1,21] vs. 1,30 [1,27, 1,33],  $p < 0,001$ ). Von klinischer Relevanz war zudem

der Nachweis eines signifikanten rSI-Unterschieds bei Vergleich der TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik und der Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 24 Stunden (1,16 [1,11, 1,21] vs. 1,29 [1,25, 1,33],  $p = 0,030$ ). Hierbei bestätigte die ROC-Analyse eine gute Testgüte, der optimale Schwellenwert lag zwischen 1,175 und 1,215.

Die Nachweisrate einer Ischämie bei TIA betrug 29,5 %. Zwischen den TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion bestand weder in der Symptombdauer noch anderen klinischen Parametern ein signifikanter Unterschied. Jeweils 50 % der TIA-Patienten hatten eine Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde, die Ischämierate wurde hiervon nicht beeinflusst. Auffällig war bei den TIA-Patienten ein Trend zu wieder abnehmenden rSI-Werten nach dem ersten Tag sowie eine geringere Inzidenz von DWI-Läsionen bei Bildgebung mehr als 12 Stunden nach Symptombeginn. 2 von 7 TIA-Patienten mit Kontroll-DWI im Verlauf zeigten eine partielle oder vollständige Rückbildung der Diffusionsstörung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit fügen sich in die zum Thema bestehende Literatur ein. Erstmals konnte nachgewiesen werden, dass TIA- und Schlaganfall-Patienten sich anhand des DWI-Signalverhaltens unterscheiden lassen. Leider wurde das Signifikanzniveau im therapierelevanten 3-Stunden-Zeitfenster knapp verfehlt. Weitere prospektive Erhebungen sind zu fordern. Ein Zusammenhang der Symptombdauer von TIA-Patienten mit der Ischämierate in der DWI konnte nicht bestätigt werden. Da der Nachweis einer zerebralen Ischämie bei TIA-Patienten mit einer deutlichen Erhöhung des zerebrovaskulären Risikos verbunden ist,<sup>8, 22, 29, 96</sup> ist eine lediglich auf der Symptombdauer beruhende Definition der TIA nicht sinnvoll. Die in der Literatur beschriebenen Hinweise für eine potenzielle Reversibilität von Diffusionsstörungen auch beim Menschen wurden bestätigt.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. A classification and outline of cerebrovascular diseases: a report by an ad hoc committee established by the Advisory Council for the National Institute of Neurological Disease and Blindness, Public Health Service. *Neurology*. 1958; 8: 395-434.
2. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke*. 1975; 6: 564-616.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.
4. Ahlhelm F, Reith W. Moderne Diagnostik beim akuten Hirninfarkt. *Nervenarzt*. 2002; 73: 736-744.
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713-1716.
6. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. Atlantis trial. Results from patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002; 33: 493-495.
7. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G, Schaefer PW, Schwamm LH, Wu O, Gonzalez RG, Yamada K, Sorensen GA, Koroshetz WJ. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology*. 1999; 52: 1784-1792.
8. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Wu O, Schwamm LH, Sorensen AG. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol*. 2005; 57: 679-686.

9. Ay H, Olivera-Filho J, Buonanno FS, Schaefer PW, Furie KL, Rordorf G, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. "Footprints" of transient ischemic attacks: a diffusion-weighted MRI study. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14: 177-186.
10. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998; 18: 583-609.
11. Ballotta E, Toniato A, Baracchini C. Transient ischemic attack – proposed new definition [letter to the editor]. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1607-1609.
12. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998; 51: 418-426.
13. Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke.* 1992; 23: 746-754.
14. Bisschops RH, Kappelle LJ, Mali WP, Van de Grond J. Hemodynamic and metabolic changes in transient ischemic attack patients: a magnetic resonance angiography and (1)H-magnetic resonance spectroscopy study performed within 3 days of onset of a transient ischemic attack. *Stroke.* 2002; 33: 110-115.
15. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction in apparent transient ischemic attack. *Neurology.* 1985; 35: 1501-1503.
16. Brown MM, Rudd A, McGovern R. Transient ischemic attack – proposed new definition [letter to the editor]. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1607-1609.
17. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 1991; 12: 611-620.
18. Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev.* 1954; 94: 630-639.
19. Cercignani M, Horsfield M. The physical basis of diffusion-weighted MRI. *J Neurol Sci.* 2001; 186: S11-S14.

20. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990; 177: 401-405.
21. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282: 2019-2026.
22. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott JN, Buchan AM, Demchuk AM. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2005; 57: 848-854.
23. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke*. 2003; 34: 932-937.
24. Dardzinski BJ, Sotak CH, Fisher M, Hasegawa Y, Li L, Minematsu K. Apparent diffusion coefficient mapping of experimental focal cerebral ischemia and diffusion-weighted echo-planar imaging. *Magn Reson Med*. 1993; 30: 318-325.
25. Darwin M. The pathophysiology of ischemic injury. In: Alcor Life Extension Foundation. URL: [www.alcor.org/Library/html/ischemicinjury.html](http://www.alcor.org/Library/html/ischemicinjury.html) (15.06.2005).
26. Davalos A, Matias-Guiu J, Torrent O, Vilaseca J, Codina A. Computed tomography in reversible ischaemic attacks: clinical and prognostic correlations in a prospective study. *J Neurol*. 1998; 235: 155-158.
27. Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie. Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie. In: AMWF online. URL: [www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/047-012.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/047-012.htm) (18.06.2005).

28. Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Lifetime cost of stroke subtypes in Australia: findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2003; 34: 2502-2507.
29. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*. 2003; 34: 2894-2898.
30. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, Alberts MJ. Diffusion MR imaging and transient ischemic attacks [letter to the editor]. *Stroke*. 1999; 30: 2762-2763.
31. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, Alberts MJ, De Long DM, MacFall JR. Use of exponential diffusion imaging to determine the age of ischemic infarcts. *J Neuroimaging*. 2001; 11: 141-147.
32. Engelter ST, Wetzel SG, Radue EW, Rausch M, Steck AJ, Lyrer PA. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in infratentorial strokes. *Neurology*. 2004; 62: 574-580.
33. Fazekas F, Fazekas G, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H. Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke*. 1996; 27: 607-611.
34. Fiebach JB, Schellinger PD. Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall. *Radiologe*. 2003; 43: 251-264.
35. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004; 35: 502-506.
36. Fiehler J, Foth M, Kucinski T, Knab R, von Bezold M, Weiller C, Zeumer H, Rother J. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke*. 2002; 33: 79-86.

37. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Rother J. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004; 35: 514-519.
38. Fisher CM. Intermittent cerebral ischemia. In: Wright IS, Millikan CH (Hrsg.). *Cerebral vascular disease*. Grune & Stratton; New York; 1958.
39. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1951; 10: 92-93.
40. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the "small stuff": the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 39-45.
41. Ghatnekar O, Persson U, Glader EL, Terent A. Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004; 20: 375-380.
42. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999; 210: 155-162.
43. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001; 32: 2559-2566.
44. Guadagno JV, Warburton EA, Aigbirhio FI, Smielewski P, Fryer TD, Harding S, Price CJ, Gillard JH, Carpenter TA, Baron JC. Does the acute diffusion-weighted imaging lesion represent penumbra as well as core? A combined quantitative PET/MRI voxel-based study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24: 1249-1254.
45. Guadagno JV, Warburton EA, Jones PS, Fryer TD, Day DJ, Gillard JH, Carpenter TA, Aigbirhio FI, Price CJ, Baron JC. The diffusion-weighted lesion in acute stroke: heterogeneous patterns of flow/metabolism uncoupling as assessed by quantitative positron emission tomography. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19: 239-246.

46. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274: 1017-1025.
47. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1245-51.
48. Hahn EL. Spin echoes. *Phys Rev*. 1950; 80: 580-593.
49. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354: 407-413.
50. Hasegawa Y, Fisher M, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology*. 1994; 44: 1484-1490.
51. Heinemann AL, Barth W, Garbe E, Willich SN, Kunze K. Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung: Daten des WHO-MONICA-Projekts in Deutschland. *Nervenarzt*. 1998; 69: 1091-1099.
52. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS; the UCLA Thrombolysis Investigators; Koroshetz WJ, Röther J, Schellinger PD, Warach S, Ostergaard L. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. 2005; 36: 388-397.
53. Hossmann KA, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994; 14: 723-731.
54. Hossmann KA, Hoehn-Berlage M. Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1995; 7: 187-217.

55. Hyon B, Moriwaki H, Rai M, Hayashida K, Naritomi H. Acute brain infarction clearly demonstrated by using the three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004; 44: 626-629.
56. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. *Neurology*. 2004; 62: 376-380.
57. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, Weiskopf T. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*. 2003; 60: 1429-1434.
58. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000; 284: 2901-2906.
59. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkmann S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999; 30: 1174-1180.
60. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2004; 292: 1823-30.
61. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000; 47: 462-469.
62. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Duckwiler G, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Gobin YP, Vinuela F, Alger JR. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol*. 2002; 52: 698-703.

63. Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke*. 2003; 34: 2995-2998.
64. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005; 36: 720-723.
65. Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hahnel S, Dorfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 1001-1010.
66. König M, Klotz E, Heuser L. Perfusions-CT beim akuten Hirninfarkt: Charakterisierung cerebraler Ischämien mithilfe von Parameterbildern des cerebralen Blutflusses und deren therapeutische Relevanz. Ein Erfahrungsbericht. *Electromedica*. 1998; 66: 55-61.
67. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiat*. 2002; 70: 657-662.
68. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32: 2735-2740.
69. Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluating acute stroke. *Ann Neurol*. 2000; 57: 1311-1316.
70. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, De Crespigny AJ, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 637-644.
71. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis EA, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986; 161: 401-407.

72. Li F, Han S, Tatlisumak T, Carano RA, Irie K, Sotak CH, Fisher M. A new method to improve in-bore middle cerebral artery occlusion in rats: demonstration with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Stroke*. 1998; 29: 1715-1719.
73. Li F, Liu KF, Silva MD, Omae T, Sotak CH, Fenstermacher JD, Fisher M. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke*. 2000; 31: 946-954.
74. Li F, Silva MD, Liu KF, Helmer KG, Omae T, Fenstermacher JD, Sotak CH, Fisher M. Secondary decline in apparent diffusion coefficient and neurological outcomes after a short period of focal brain ischemia in rats. *Ann Neurol*. 2000; 48: 236-244.
75. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke*. 1999; 30: 2263-2267.
76. Linfante I, Llinas RH, Schlaug G, Chaves C, Warach S, Caplan LR. Diffusion-weighted imaging and national institutes of health stroke scale in the acute phase of posterior-circulation stroke. *Arch Neurol*. 2001; 58: 621-628.
77. Liu KF, Li F, Tatlisumak T, Garcia JH, Sotak CH, Fisher M, Fenstermacher JD. Regional variations in the apparent diffusion coefficient and the intracellular distribution of water in at brain during acute focal ischemia. *Stroke*. 2001; 32: 1897-1905.
78. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S. Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol*. 1997; 42: 164-170.
79. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 1061-1066.

80. Lubezky N, Fajer S, Barmeir E, Karmeli R. Duplex scanning and CT angiography in the diagnosis of carotid artery occlusion: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 16: 133-136.
81. Lutsep HL, Alber GW, De Crespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol.* 1997; 41: 574-580.
82. Mahagne MH, David O, Darcourt J, Migneco O, Dunac A, Chatel M, Baron JC. Voxel-based mapping of cortical ischemic damage using Tc 99m L,L-ethyl cysteinate dimer SPECT in acute stroke. *J Neuroimaging.* 2004; 14: 23-32.
83. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, De Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology.* 1999; 52: 1792-1798.
84. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Chambers BR, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, Donnan GA. Topography and temporal evolution of hypoxic viable tissue identified by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in humans after ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34: 2646-2652.
85. Minematsu K, Li L, Sotak CH, Davis MA, Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke.* 1992; 23: 1304-1310.
86. 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<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994; 14: 332-336.
87. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. Springer; Berlin; 2004; 39-44.
88. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1990; 14: 330-346.

89. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28: 1239-1243.
90. Nagesh V, Welch KM, Windham JP, Patel S, Levine SR, Hearshen D, Peck D, Robbins K, D'Olhaberriague L, Soltanian-Zadeh H, Boska MD. Time course of ADC changes in ischemic stroke: beyond the human eye! *Stroke.* 1998; 29: 1778-1782.
91. Neumann-Haefelin T, Kastrup A, De Crespigny A, Yenari MA, Ringer T, Sun GH, Moseley, ME. Serial MRI after transient focal cerebral ischemia in rats: dynamics of tissue injury, blood-brain barrier damage, and edema formation. *Stroke.* 2000; 31: 1965-1973.
92. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenerski F, Li TQ, Moseley ME, Siebler M, Freund HJ. Diffusion- and perfusionweighted MRI in a patient with prolonged reversible ischaemic neurological deficit. *Neuroradiology.* 2000; 42: 444-447.
93. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1434-1440.
94. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke.* 2003; 34: 919-924.
95. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001; 286: 2830-2838.
96. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Higher risk of further vascular event among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke.* 2004; 35: 2313-2319.

97. Qiao M, Malisza KL, Del Bigio MR, Tuor UI. Transient hypoxia-ischemia in rats: changes in diffusion-sensitive MR imaging findings, extracellular space, and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase and cytochrome oxidase activity. *Radiology*. 2002; 223: 65-75.
98. Ringer TM, Neumann-Haefelin T, Sobel RA, Moseley ME, Yenari MA. Reversal of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging abnormalities does not necessarily reflect tissue salvage in experimental cerebral ischemia. *Stroke*. 2001; 32: 2362-2369.
99. Rivers CS, Wardlaw JM. What has diffusion imaging in animals told us about diffusion imaging in patients with ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19: 328-336.
100. Rosenbaum S. Evaluation of human stroke by MR imaging. Medizinsche Dissertation; University of Copenhagen, Danish Research Center of Magnetic Resonance; 2002.
101. Rother J, Jonetz-Mentzel L, Fiala A, Reichenbach JR, Herzau M, Kaiser WA, Weiller C. Hemodynamic assessment of acute stroke using dynamic single-slice computed tomographic perfusion imaging. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1161-1166.
102. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*. 2005; 64: 817-820.
103. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza A, Grive E, Molina C, Alvarez-Sabin J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 77-83.
104. Saver JL, Albers GW, Easton JD. Transient ischemic attack – proposal for a new definition [the authors reply]. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1607-1609.
105. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. *J Neurol Sci*. 2001; 186: S25-S35.
106. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000; 217: 331-345.

107. Schellinger PD, Fiebach J. Stellenwert moderner CT-Techniken bei der Diagnostik des akuten Schlaganfalls. *Radiologe*. 2004; 4: 380-388.
108. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurlogy*. 1997; 49:113-119.
109. Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Wang B, Copen WA, Budzik R, Rordorf G, Buonanno FS, Schaefer PW, Gonzalez RG. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1998; 29: 2268-2276.
110. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: pathophysiology. *J Neurosurg*. 1992; 77: 169-184.
111. Singer MB, Chong J, Lu D, Schnewille WJ, Tuhim S, Atlas SW. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke*. 1998; 29: 133-136.
112. Smajlovic D, Sinanovic O. Sensitivity of the neuroimaging techniques in ischemic stroke. *Med Arh*. 2004; 58: 282-284.
113. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt FG, Hesselmann V, Neveling M, Jacobs A, Heiss WD. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*. 2005; 36: 980-985.
114. Souvik S. Magnetic resonance imaging in acute stroke. In: eMedicine. URL: [www.emedicine.com/neuro/topic431.htm](http://www.emedicine.com/neuro/topic431.htm) (24.04.2005).
115. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990; 21: 637-676.
116. Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistisches Jahrbuch 2002 für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel; Stuttgart; 2002.
117. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965; 242: 288-292.
118. Stuart HA, Klages G. Kurzes Lehrbuch der Physik. Springer; Berlin; 1997; 100-101.

119. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DM, Selman WR, Lewin JS. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology*. 1999; 212: 325-332.
120. Sykova E, Svoboda J, Polak J, Chvatal A. Extracellular volume fraction and diffusion characteristics during progressive ischemia and terminal anoxia in the spinal cord of the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994; 14: 301-311.
121. Takayama H, Mihara B, Kobayashi M, Hozumi A, Sadanaga H, Gomi S. Usefulness of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of transient ischemic attacks. *No To Shinkei*. 2000; 52: 919-923.
122. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jakobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. 1996; 27: 1459-1466.
123. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2001; 32: 1732-1738.
124. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*. 1998; 50: 864-870.
125. Van der Toorn A, Dijkhuizen RM, Tulleken CA, Nicolay K. Diffusion of metabolites in normal and ischemic rat brain measured by localized 1H MRS. *Magn Reson Med*. 1996; 36: 914-922.
126. Verheul HB, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Tamminga KS, Nicolay K. Temporal evolution of focal cerebral ischemia in the rat assessed by T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Brain Topogr*. 1992; 5: 171-176.
127. Von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W; European Cooperative Acute Stroke Study II Group. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology*. 2001; 219: 95-100.

128. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995; 274: 155–160.
129. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelmann RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992; 42: 1717-1723.
130. Weber J, Mattle HP, Heid O, Remonda L, Schroth G. Diffusion-weighted imaging in ischaemic stroke: a follow-up study. *Neuroradiology*. 2000; 42: 184-191.
131. Weimar C, Diener HC. Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. Ergebnisse der deutschen Schlaganfalldatenbank. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 100: A2576-A2582.
132. Weimar C, Lungen M, Wagner M, Kraywinkel K, Evers T, Busse O, Haberl RL, Laaser U, Lauterbach KW, Diener HC. Kostenanalyse der Schlaganfallbehandlung in Deutschland: Eine Auswertung der Schlaganfalldatenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. *Akt Neurol*. 2002; 29: 181-190.
133. Wick M, Nagatomo Y, Prielmeier F, Frahm J. Alteration of intracellular metabolite diffusion in rat brain in vivo during ischemia and reperfusion. *Stroke*. 1995; 26: 1930-1933.
134. 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; 45: 794-797.
135. Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *Am J Neuroradiol*. 1992; 13: 829-831.

# 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

## 9.1 Tabellen

Tabelle 1: Technische Parameter der DWI-Sequenzen

Tabelle 2: Demografische Daten der eingeschlossenen Patienten

Tabelle 3: Demografische Daten der TIA-Patienten mit bzw. ohne DWI-Läsion

Tabelle 4: Demografische Daten der TIA-Patienten nach der Symptombdauer

## 9.2 Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des PWI-DWI-Mismatch

Abbildung 2: Manuelle Markierung des Ischämieareals am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten

Abbildung 3: Skizzierung des Vergleichsareals am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten

Abbildung 4: Abhängigkeit der dSI von der „Grundhelligkeit“ der jeweiligen DWI-Aufnahme

Abbildung 5: Vorliegen multipler Ischämien und stufenweise Bildverarbeitung am Beispiel eines Schlaganfall-Patienten

Abbildung 6: Bestimmung des hellsten Areals innerhalb einer Diffusionsstörung am Beispiel eines TIA-Patienten

Abbildung 7: Streudiagramme zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis zur DWI und der rSI

Abbildung 8: rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI

Abbildung 9: Mittelwerte der rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitintervall bis zur DWI

- Abbildung 10: rSI bei TIA-Patienten mit DWI während der Symptomatik und Schlaganfall-Patienten mit DWI innerhalb von 24 Stunden
- Abbildung 11: rSI bei TIA- und Schlaganfall-Patienten in Abhängigkeit vom Stromgebiet
- Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Größe des Ischämieareals bei TIA- und Schlaganfall-Patienten
- Abbildung 13: ROC-Kurven (Schlaganfall – TIA) für Patientenkollektive mit signifikantem Unterschied der rSI-Werte
- Abbildung 14: Symptombdauer der TIA-Patienten in Abhängigkeit vom Nachweis einer Ischämie
- Abbildung 15: Streudiagramm zwischen der rSI und der Symptombdauer bei TIA-Patienten
- Abbildung 16: rSI bei TIA-Patienten mit einer Symptombdauer von bis zu bzw. über einer Stunde
- Abbildung 17: TIA-Patienten mit partieller bzw. kompletter Rückbildung der Diffusionsstörung

## 10 ABKÜRZUNGEN

A.	Arteria
ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient
AICS	akutes zerebrovaskuläres Syndrom
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	„area unter curve“
b	Gradientenfaktor
BMI	Bodymass-Index
bzw.	beziehungsweise
rCBF	relativer zerebraler Blutfluss
rCBV	relatives zerebrales Blutvolumen
CCT	zerebrale Computertomografie
cm	Zentimeter
CMRT	zerebrale Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie
d	Tag
D	Diffusionskonstante
dc/dx	Konzentrationsgefälle in Stromrichtung x
dl	Deziliter
DM	Deutsche Mark
dSI	durchschnittliche Signalintensität
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung
ECD	Ethylzysteindimer
EKG	Elektrokardiogramm
$^{18}\text{F}$	radioaktives Fluor
FLAIR	„fluid attenuated inversion recovery“

FMISO	Fluoromisonidazol
FOV	„field of view“
g	Gramm
h	Stunde
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HMPAO	Hexamethylpropylenaminnoxim
J	Diffusionsstromdichte
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
Lp(a)	Lipoprotein A
m	Meter
MAP2	Mikrotubulin-assoziiertes Protein 2
ml	Mililiter
mm	Milimeter
mmHg	Milimeter Quecksilbersäule
mol	Mol
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Milisekunde
mT	Militesla
rMTT	relative „mean transit time“
n	Anzahl
NIH	„National Institute of Health“
NIHSS	„National Institutes of Health Stroke Scale“
NMDA	n-Methyl-D-Aspartat
PFO	offenes Foramen ovale
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PWI	perfusionsgewichtete Bildgebung (MRT)

r	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
ROC	„receiver operating characteristic“
rSI	relative Signalintensität
rSI <sub>max 20</sub>	relative Signalintensität der 20 hellsten Pixel-Einheiten
rSI <sub>max40</sub>	relative Signalintensität der 40 hellsten Pixel-Einheiten
rtPA	„recombinant tissue plasminogen activator“
s	Sekunde
SI	Signalintensität
SI <sub>0</sub>	Signalintensität des T2-gewichteten Bildes
99mTc	metastabiles Technetium
TE	Echozeit
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	„Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“
TR	Repetitionszeit
TSI	„transient symptoms associated with infarction“
rTTP	relative „time to peak“
US	United States
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

# 11 LEBENS LAUF

## Angaben zur Person:

Name: Katrin Bruckmaier  
Anschrift: Pertisaustr. 20, 81671 München  
Geburtsdatum, -ort: 11.09.1978, Landshut  
Familienstand: ledig  
Eltern: Max Bruckmaier  
Gabriele Bruckmaier, geb. Hofer

## Schulbildung:

1984-1988 Grundschule Altdorf  
1988-1997 Hans-Leinberger-Gymnasium in Landshut  
06/1997 Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,2)

## Hochschulbildung:

1997-1999 Vorklinisches Medizinstudium an der Universität  
Regensburg  
09/1999 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,00)  
1999-2004 Klinisches Medizinstudium an der TU München  
09/2000 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)  
09/2002 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 1,00)  
2002-2003 Praktisches Jahr  
11/2003 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)

**Praktische Ausbildung:**

01-09/2004 Ärztin im Praktikum an der Neurologischen Klinik des  
Klinikums rechts der Isar

seit 10/2004 Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik des  
Klinikums rechts der Isar

## 12 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. B. Conrad danke ich für die Möglichkeit dieser Dissertation an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Sander für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. K. Sander für die Einarbeitung in das Thema und die großartige Unterstützung sehr bedanken.

Mein Dank gilt des Weiteren Frau Prof. Dr. H. von Einsiedel und den Mitarbeitern der Abteilung für Neuroradiologie der Technischen Universität München für die gute Kooperation.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meinen Freunden sowie Herrn C. Holzer danke ich für Ratschläge und Diskussionen während der Fertigstellung dieser Arbeit.