

**Anwendung neuer apparativer
Untersuchungsverfahren
zur Bestimmung der Hirninfarktätiologie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anne C. Ellsiepen
aus Düsseldorf

Gießen 2006

**Anwendung neuer apparativer
Untersuchungsverfahren
zur Bestimmung der Hirninfarktätologie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Anne C. Ellsiepen
aus Düsseldorf

Gießen 2006

Aus dem Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie

Leiter: Prof. Dr. M. Kaps

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

1. Gutachter: PD Dr. M. Jauß
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Traupe

Tag der Disputation: 5. Juli 2007

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
1.1 Die epidemiologische Bedeutung des Hirninfarktes	5
1.2 Einteilung des Hirninfarktes nach Ätiologie und Klinik	6
1.3 Zusammenfassung von Fragestellung und Hypothesen	14
Methodik	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Untersuchungsverfahren	16
2.3 Statistische Auswertung	31
Ergebnisse	33
3.1 Demographische Daten	33
3.2 Hirninfarktätiologie (TOAST)	33
3.3 Auswertung des DWI-MRT	34
3.4 Zusammenhang zwischen Läsionsmuster und Subtyp	37
3.5 Bildgebende Befunde bei Patienten mit kardioembolischer Emboliequelle	41
3.6 Altersdifferenzen multipler DWI-Läsionen bei kardioembolischen Infarkten	43
Diskussion	44
4.1 DWI-MRT Befunde bei unterschiedlicher Infarktätiologie	44
4.2 DWI-MRT Befunde bei verschiedenen kardiogenen Emboliequellen	47
Literaturverzeichnis	50
Anhang	53
6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	56
6.2 Publikationen	57
Zusammenfassung	58
Danksagungen	62
Lebenslauf	63

Einleitung

1.1 Die epidemiologische Bedeutung des Hirninfarktes

Der Schlaganfall wird klinisch definiert als akutes, fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung (Durchblutungsmangel oder Blutung) des Gehirns (BUSSE 2002).

In 80% der Fälle ist nach den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters der ischämische Hirninfarkt die Ursache eines Schlaganfalls. Die restlichen 20% verteilen sich auf intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Hirnvenen- und Sinusthrombosen.

Der Schlaganfall ist mit einer Inzidenz von 170 - 200 auf 100.000 Einwohner die häufigste neurologische Erkrankung und nach Herzerkrankungen und Krebs die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (KOLOMINSKY-RABAS UND HEUSCHMANN 2002). Für lebenslange Behinderung im Erwachsenenalter und damit verbundene Langzeitinstitutionalisierung, stellt er sogar die häufigste Ursache (KURTZKE 1982).

Da die Inzidenz des Schlaganfalls mit zunehmendem Alter ansteigt und laut Angaben des statistischen Bundesamtes und demographischer Hochrechnungen der Anteil der über 65-jährigen in Deutschland von ca. 16% 1999 auf ca. 33% 2030 ansteigen wird (ULRICH UND M 1995), ist mit einem deutlichen Anstieg der Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen (MALMGREN ET AL. 1987).

Diese Entwicklung wird zur Belastung oder sogar Überlastung der bestehenden Versorgungseinrichtungen und zu zunehmenden Einschränkungen der Gesundheitsressourcen führen (BUSSE 2002).

Um möglichst schnell eine effektive Therapie einleiten zu können, und somit das Behandlungsergebnis in Bezug auf Tod, Abhängigkeit und Institutionalisierung, sowie die Rezidivrate zu verbessern, ist deshalb eine frühzeitige, gezielte Diagnostik zur Ätiologiebestimmung mit dem Ziel einer optimierten Sekundärprävention wichtig (STROKE UNIT TRIALISTS' COLLABORATION 1997).

Der Beitrag, den die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) und die Echokardiographie dazu leisten können, ist Gegenstand dieser Studie.

1.2 Einteilung des Hirninfarktes nach Ätiologie und Klinik

1.2.1 Ätiologische Einteilung

Ätiologisch werden Hirninfarkte in embolische Infarkte sowie in Infarkte als Folge einer Makro- oder Mikroangiopathie eingeteilt (ADAMS, JR. ET AL. 1993). Es wurden verschiedene Studien zur Häufigkeitsverteilung gemacht.

15 - 20% aller Hirninfarkte werden als Folge einer kardiogenen Hirnembolie gesehen (POORT ET AL. 1996), wobei die häufigsten Ursachen das nicht-rheumatische Vorhofflimmern, Myokardveränderungen nach ischämischer Herzkrankheit und Klappenerkrankungen sind. Daraus resultieren typischerweise Territorialinfarkte mit teilweise großer Ausdehnung und entsprechend schweren neurologischen Ausfällen.

Der Anteil eines lakunären Hirninfarktes als Folge einer Mikroangiopathie („small vessel disease“) wurde in populationsbasierten Studien mit 12 - 25% bestimmt (SACCO ET AL. 1991, SACCO ET AL. 1989). Hierbei kann es zur Ausbildung eines typischen lakunären Syndroms kommen (FISHER 1982), häufig jedoch findet sich auch ein klinisch stummer Verlauf.

Einem weiteren Anteil an der Gesamtheit der Hirninfarkte, welcher mit 10-35% angegeben wird (GROSS ET AL. 1984, BOGOUSLAVSKY ET AL. 1988), liegt eine Makroangiopathie zugrunde (KISTLER UND FURIE 2000). Dabei handelt es sich meist um atheromatöse Plaques an der A. carotis interna („carotid artery occlusive disease“). Bei der Stenose einer großen hirnversorgenden Arterie finden sich

Grenzzoneninfarkte in dem entsprechenden Versorgungsgebiet oder Infarkte als Folge kleiner arterio-arterieller Mikroembolien.

Seltene, aber eindeutig identifizierbare Ursachen sind beispielsweise die zerebrale Vaskulitis (WOOLFENDEN ET AL. 1998A, WOOLFELDEN ET AL. 1998B), und hereditäre Erkrankungen der Gefäße (DICHGANS ET AL. 1998, DICHGANS 2002) oder des Energiestoffwechsels (DAMIAN ET AL. 1995).

In zahlreichen Fällen allerdings, insbesondere bei dem Fehlen der bekannten Risikofaktoren, kann trotz rascher und umfangreicher Abklärung keine der bekannten Ätiologien identifiziert werden. Hier spricht man von einem kryptogenen Hirninfarkt (MOHR 1988).

Zur operationalisierten ätiologischen Zuordnung wurde 1993 die ätiopathogenetische Klassifikation nach den TOAST-Kriterien („the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment“) (ADAMS, JR. ET AL. 1993) erstellt. Da die TOAST-Kriterien auch der ätiologischen Einteilung der in dieser Studie untersuchten Schlaganfälle zugrunde liegen, werden sie im Methodikteil erläutert.

1.2.2 Klinische Einteilung

Nach dem zeitlichen Verlauf unterteilt man in TIA, RIND, PRIND, progredienten Schlaganfall, vollendeten und reversiblen Insult (BUSSE 2002), wobei die Art der Symptome allein vom Ort der Läsion abhängt.

Bei einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), also einer cerebralen Ischämie, deren fokale-neurologische Symptome klinisch nicht länger als 24 Stunden anhalten und sich vollständig zurückbilden, kann mit bildgebenden Verfahren bei bis zu 70% der Patienten eine strukturelle Hirnläsion nachgewiesen werden (BUSSE 2002).

Bei einem reversiblen, ischämisch-neurologischen Defizit (RIND) kommt es nach mehr als 24 Stunden immer noch zu einer vollständigen Rückbildung der neuro-

logischen Symptome, wohingegen bei einem partiell reversiblen, ischämisch-neurologischen Defizit (PRIND) minimale, nicht behindernde Symptome zurückbleiben können.

Die durch einen progredienten Schlaganfall verursachten neurologischen Ausfälle sind innerhalb der ersten Stunden oder seltener auch innerhalb von Tagen nach dem akuten Ereignis fortschreitend.

Unter einem vollendeten Hirninfarkt (completed stroke) versteht man einen Schlaganfall mit resultierendem neurologischen Defizit unterschiedlicher Schwere, während ein reversibler Insult keine neurologischen Folgen hinterlässt (BUSSE 2002).

Zur Beurteilung der Behinderung nach einem Schlaganfall gibt es verschiedene Skalen, wie die „Modified Rankin Scale“ (THE DUTCH TIA STUDY GROUP 1988, VAN SWIETEN ET AL. 1988), die hauptsächlich körperliche Behinderung berücksichtigt, den „Barthel-Index“, der routinemäßig zur Eingliederung der Patienten in verschiedene Rehabilitationsstufen verwendet wird, oder die „NIH Stroke Scale“, in der selbst Symptome von Schlaganfällen des vertebrobasilären Kreislaufs berücksichtigt werden, und die sowohl in kontrollierten Studien als auch in der klinischen Routine auf Stroke Units weite Verbreitung und Akzeptanz erlangt hat.

1.2.3 Beitrag bildgebender Verfahren zur Hirninfarktdiagnostik

Da die klinische Diagnostik nur symptomorientiert sein kann und bei der Beurteilung über Lokalisation und Ausmaß des Zelluntergangs an ihre Grenzen stößt, insbesondere aber keine Aussage über die Ätiologie und die Unterscheidung zwischen Blutung und ischämischem Infarkt machen kann, ist man auf bildgebende Verfahren, bestehend aus Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Ultraschall, angewiesen.

Die Infarktdiagnostik mit bildgebenden Verfahren basiert auf dem Nachweis des Ödems und des Gefäßverschlusses und Perfusionsausfalls, wobei Gefäßverschluss und Perfusionsausfall mit transkraniellm Doppler, MR-Angiographie, CT-Angiographie oder digitaler Substraktionsangiographie sofort nachgewiesen werden können, während das Infarktödem erst langsam zunimmt.

Je nach Infarktgröße und Lokalisation kann es 12 bis 24 Stunden dauern, bevor das Infarktödem auf CT- oder konventionellen MRT-Aufnahmen sicher abgrenzbar ist (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002). In diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen ist dies bereits in einem Zeitraum von weniger als einer Stunde nach Symptombeginn möglich (LOVBLAD ET AL. 1998).

Nach 24 Stunden findet eine Leukozyteninfiltration im Randbereich des Infarktes statt, und die Nekrose der Ganglien- und Gliazellen sowie die Schädigung der Markscheiden setzt ein. Das Nekrotestadium dauert vom akuten Ereignis bis zum dritten Tag.

Ab dem vierten Tag beginnt die Resorptionsphase mit Phagozytose des nekrotischen Gewebes. Mit Neutralfett beladene Makrophagen verlassen das Infarktareal über neugebildete Kapillaren. Zwischen dem dritten und fünften Tag erreicht das Infarktödem sein Maximum und nimmt in der zweiten Woche nach dem Ereignis wieder deutlich ab, wodurch die Abgrenzung im CT wieder schwierig wird. Die pathologische Kontrastmittelaufnahme als Ausdruck der Blut-Hirn-Schrankenstörung ist in diesem Zeitraum am ausgeprägtesten. Sie ist ab dem dritten bis siebten Tag nachweisbar und kann bis zur zehnten Woche bestehen bleiben.

Im ab der sechsten Woche beginnenden Organisationsstadium sind Nekrose und Resorption weitgehend abgeschlossen. Die jetzt vorherrschenden Kolliquationszysten und reaktive Gliose sind gut in der Schnittbilddiagnostik darstellbar, so dass die Ausdehnung des Infarktareals mit CT und MRT in vergleichbarer Genauigkeit bestimmbar ist (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002).

1.2.3.1 Computertomographie

Das Prinzip der Computertomographie, einem digitalen, computergestützten Schichtverfahren, beruht auf der Messung unterschiedlicher Absorption von Röntgenstrahlung entsprechend unterschiedlicher Gewebedichten. Diesen wird nach der Hounsfield-Skala, die von -1000 Hounsfield-Einheiten (HE) bis $+3000$ HE reicht, eine Graustufe zugeordnet, wobei der Dichte von Wasser definitionsgemäß 0 HE entsprechen.

Ein schmales Fächerbündel von Röntgenstrahlen durchdringt Schicht für Schicht aus wechselnden Richtungen quer den Schädel. Die resultierende Strahenschwächung wird mittels eines bogen- oder kranzförmigen Systems von Detektoren registriert und verrechnet. Die gemittelte Dichte jedes Volumenelementes (Voxel) wird als Bildpunkt (Pixel) wiedergegeben, wobei der Kontrast durch den Gebrauch verschiedener Ausschnitte der Dichteskala, so genannter Fenster, verändert werden kann (JANSEN UND SARTOR 2001).

In der Akutdiagnostik des Schlaganfalls ist die Computertomographie aufgrund ihrer weiten Verbreitung, raschen Verfügbarkeit und hohen diagnostischen Sicherheit die Standardmethode zum Ausschluss einer Blutung, obwohl sowohl akute intrazerebrale Hämatome als auch Subarachnoidalblutungen im MRT ebenfalls sicher zu erkennen sind und die Kernspintomographie der CT in der anatomischen Auflösung und damit dem Nachweis kleiner Läsionen überlegen ist. Insbesondere Infarkte in der hinteren Schädelgrube können im MRT besser beurteilt werden als im CT (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002).

Größere Infarkte, sogenannte Territorialinfarkte, die sich in der Regel keilförmig darstellen und in ihrer Ausdehnung dem verschlossenen Gefäßterritorium entsprechen, sind im CT aufgrund der Gewebewasserzunahme als Hypodensität nach 2-3 Stunden erkennbar (JOHN ET AL. 1997, VON KUMMER ET AL. 1996, VON KUMMER UND WEBER 1997).

In 25 - 50% der Fälle ist außerdem innerhalb der ersten 12 Stunden eine hyperdense Gefäßzeichnung zu erkennen, der die erhöhte Dichte des intravasalen Thrombus zugrunde liegt. Zusätzlich zur Hypodensität der betroffenen grauen Substanz, bzw. einem fokalen Dichteausgleich zwischen grauer und weißer Substanz, kommt es zur lokalen Schwellung des ischämischen Areals, in der Schnittbilddiagnostik erkennbar als Einengung der Sulci oder Kompression der Ventrikel. Innerhalb der ersten 24 Stunden ist jedoch noch keine Verlagerung der Mittellinienstrukturen erkennbar.

Nach 24 - 48 Stunden kommt es zur hypodensen Abgrenzbarkeit des gesamten Infarktareals, da jetzt auch die Dichtewerte weißer Substanz unterschritten werden.

Die bereits erwähnte Dichtezunahme und damit vorrübergehende isodense Darstellung des Infarktareals im CT liegt in der zweiten bis dritten Woche und wird fogging effect genannt. Ursächlich werden petechiale Blutungen, Hyperämie bei Vasodilatation und die für diese Phase charakteristischen, zahlreichen Fettkörnchenzellen angenommen.

Die Kolloquationsnekrosen im weiteren Verlauf lassen das Infarktareal dann noch schärfer hervortreten.

Als Residuen können Jahre später e vacuo bedingte Ausziehungen der Ventrikel, als Ausdruck der Ausdehnung der an den Gewebsdefekt angrenzenden Hirnstrukturen, oder selten Verkalkung, zur Darstellung kommen (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002).

1.2.3.2 Magnetresonanztomographie

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie, das die magnetische Eigenschaft der einzelnen Wasserstoffatome nutzt, wird im Methodenteil genauer erläutert.

Der Infarktnachweis mit MRT-Standardverfahren beruht ebenfalls auf dem Infarktödem, das zu einer Verlängerung der T_1 - und T_2 -Zeiten führt, wodurch es in T_2 -gewichteten Aufnahmen zu einer Signalsteigerung kommt, in der T_1 -Wichtung zu Signalabfall.

Die parenchymatöse Aufnahme von Kontrastmittel (KM) infolge der Schrankenstörung im Infarktareal beginnt bereits 1-3 Tage nach dem Ereignis im MRT nachweisbar zu werden und damit etwas früher als im KM-CT.

Im gleichen Zeitraum nimmt die meningeale KM-Aufnahme im MRT, die vor allem bei größeren Territorialinfarkten schon innerhalb der ersten 12 Stunden in der Umgebung des Infarktes festgestellt werden kann, wieder ab. Sie ist Ausdruck der Erweiterung leptomeningealer Gefäße infolge Vasoparalyse oder Eröffnung von Kollateralgefäßen.

Die durch den verlangsamten Blutfluss bedingte intravasale KM-Aufnahme in der T_1 -Wichtung ist sogar bereits kurz nach Eintritt des Infarktes erkennbar, genau wie der fehlende physiologische Flussartefakt bei Gefäßverschluss, oder die direkte Darstellung des Gefäßverschlusses im MR-Angiogramm. Insgesamt zeigen sich Veränderungen des zerebralen Blutflusses früher als die direkte Gewebeschädigung (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002).

1.3.2.2.1 Diffusionswichtung

Durch die diffusionsgewichtete Kernspintomographie, ist es möglich bereits nach einem kurzen Zeitintervall nach Ischämiebeginn, also bereits bei Krankenhausaufnahme, das Infarktareal mit hoher Sensitivität als Hyperintensität darzustellen (LOVBLAD ET AL. 1998). Dem zugrunde liegt das sich innerhalb von Minuten entwickelnde zytotoxische Ödem, also eine Verschiebung von Wasser aus dem Extra- in den Intrazellulärraum, wodurch der Anteil von Wasser mit eingeschränkter Diffusion erhöht wird (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002).

In der Akutphase sind die Werte für den „apparent diffusion coefficient“ (ADC) im Vergleich zu gesundem Gewebe erniedrigt und bei älteren Läsionen, welche sich bereits im T₂-Bild darstellen, erhöht (MARKS ET AL. 1996). Die Diffusionsstörung ist, insbesondere in den ersten zwei Tagen, für die Signalsteigerung in der diffusionsgewichteten Sequenz verantwortlich.

Ab dem dritten bis siebten Tag dominiert zunehmend der Einfluss der verlängerten T₂-Zeiten (BURDETTE ET AL. 1999).

Areale, die in der Akutphase eines Infarktes eine Signalsteigerung im diffusionsgewichteten MRT zeigen, sind in der Regel irreversibel geschädigt (WIESMANN UND BRÜCKMANN 2002). Das heißt, dass bei TIA-Symptomatik meist unauffällige Befunde beobachtet werden, mit Ausnahmen, bei denen mit der Reversibilität der Symptome auch ein Rückgang der DWI-Veränderungen zu beobachten ist (MARKS ET AL. 1996).

Aufgrund der hohen signal - to - noise ratio können im DWI-MRT selbst kleine Läsionen, die in der T₂-Wichtung nicht erkennbar sind, nachgewiesen werden (WARACH ET AL. 1992A, WARACH ET AL. 1992B, LUTSEP ET AL. 1997). Außerdem sind Läsionen im DWI häufig nur in der Akutphase nachweisbar -- nach einer Woche nimmt die Signalintensität wieder ab -- so dass es möglich wird, im Vergleich mit T₂-gewichteten Aufnahmen, akute Läsionen von subakuten Läsionen zu diskriminieren (MOSELEY ET AL. 1990, WARACH ET AL. 1992A, WARACH ET AL. 1995, WARACH ET AL. 1996, GRAEF ET AL. 1997, LUTSEP ET AL. 1997).

Klinisch stumme, kleine Läsionen können zur Ätiologiebestimmung beitragen, wenn multiple DWI-Läsionen erkennbar sind (BAIRD ET AL. 2000B). Multiple ischämische Läsionen in einem Strombahngebiet sprechen für embolische Ursachen aus Herz oder Aortenbogen oder Stenosen der extra- oder intra-kranialen großen Arterien. Sind mehrere Strombahngebiete betroffen, insbesondere bei bilateralen Läsionen, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine proximale Quelle oder eine systemische Ursache zugrunde (ROH ET AL. 2000).

1.2.4 Bedeutung der Ätiologieabklärung

Patienten mit ischämischen Läsionen, die an multiple Emboli denken lassen, haben möglicherweise ein höheres Rezidivrisiko in der akuten Phase und könnten daher von einer spezifischen Therapie, wie z. B. einer Antikoagulation in der Akutphase, also z. B. einer PTT-wirksamen Heparintherapie profitieren. Bei anderen Patienten kann eine zerebrale Ischämie, welche sich klinisch als lakunäres Syndrom präsentiert, bei Nachweis multipler Läsionen im DWI-MRT auf eine Emboliequelle zurückgeführt werden und erfordert in diesem Falle eine andere Sekundärprävention als eine singuläre lakunäre Läsion, welche üblicherweise Folge einer Mikroangiopathie ist.

1.3 Zusammenfassung von Fragestellung und Hypothesen

1.3.1 DWI-MRT Befunde bei unterschiedlicher Infarktätiologie

Im ersten Abschnitt der hier vorgelegten Arbeit soll anhand einer systematischen Auswertung von klinischen Symptomen, apparativen Befunden und Befunden der Bildgebung einschließlich des DWI-MRT bei einer großen Anzahl von konsekutiv aufgenommenen Hirninfarktpatienten untersucht werden, welchen Beitrag die apparative Diagnostik zur Ätiologieabklärung leisten kann.

1.3.2 DWI-MRT Befunde bei verschiedenen kardiogenen Emboliequellen

Im zweiten Abschnitt soll untersucht werden, ob sich die Bildgebung bei Patienten mit Hirninfarkt und Hinweisen auf kardiogene Embolie in Abhängigkeit von unterschiedlichen Emboliequellen unterscheidet und sich daraus Hinweise auf ein unterschiedliches Rezidivrisiko ergeben.

Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Für die Auswertung der klinischen, kernspintomographischen und echokardiographischen Befunde zur Ätiologieabklärung wurden Patienten mit Hirninfarkt oder TIA ausgewählt, die vom Mai 2002 bis zum Dezember 2004 in der Neurologischen Universitätsklinik Gießen behandelt wurden. Die Identifikation erfolgte durch retrospektive Datenerfassung aller Patienten, welche mit der Diagnose Hirninfarkt oder TIA (ICD I63.0–I63.9) innerhalb des Erhebungszeitraums aufgenommen wurden. Patienten mit primär hämorrhagischem Infarkt wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, die nicht mindestens eine kernspintomographische Untersuchung mit Diffusionswichtung in der Akutphase nach dem qualifizierenden Ereignis (Hirninfarkt oder TIA) erhalten hatten. Im letzten Schritt wurden jene Patienten ausgeschlossen, die keine akute Läsion in der Diffusionswichtung zeigten.

2.2 Untersuchungsverfahren

Die Patienten wurden gemäß dem an der Klinik für Neurologie der Justus-Liebig-Universität Gießen üblichen diagnostischen Algorithmus bei Schlaganfallpatienten untersucht. Die für die Untersuchung notwendigen Daten wurden den archivierten Krankenakten entnommen. Einzige Ausnahme waren die MRT-Bilder, die in Unkenntnis der übrigen Befunde, unter besonderer Beachtung des Läsionsmusters, erneut befundet wurden. Vor der Auswertung wurden die Daten

anonymisiert, die Rückverfolgung der Anonymisierung in Einzelfällen, z. B. zur Plausibilitätsprüfung, war durch den jeweils behandelnden Arzt anhand einer Liste in schriftlicher Form möglich.

Die Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes, einer transitorisch ischämischen Attacke oder eines prolongierten reversiblen ischämisch-neurologischen Defizites wurde durch Bewertung des klinischen Befundes, der Anamnese sowie der apparativen Zusatzuntersuchungen gestellt. Eine ätiologische Einteilung erfolgte nach den TOAST-Kriterien (ADAMS, JR. ET AL. 1993), die im folgenden Kapitel näher erläutert werden. Patienten mit kardioembolischem Infarkt wurden gesondert betrachtet. Nach kardiologischer Diagnostik wurden folgende Emboliequellen unterschieden:

- Aortenplaque (AP), Plaques >4mm in der TEE
- Offenes Foramen ovale (OFO)
- Vorhofflimmern (VHF)
- Hypo- oder akinetisches linksventrikuläres Segment, dilatative Kardiomyopathie
- Linksventrikulärer oder linksatrialer Thrombus (THR)
- Herzinsuffizienz (HINS)
- Andere Ursachen, z.B. künstliche Herzklappe, Mitralstenose, Endokarditis

Es wurden demographische Parameter wie Alter und Geschlecht, das Risikoprofil mit besonderer Berücksichtigung von Hypertonus und Diabetes mellitus, Laborparameter des Fettstoffwechsels und der Gerinnung, und die Schwere des Schlaganfalls entsprechend der modifizierten Rankin Scale erfasst. Besondere Aufmerksamkeit wurde bei der Erhebung des neurologischen Befundes auf jene Symptome gelenkt, welche eine ätiologische Zuordnung des Insultes ermöglichen, wie beispielsweise das Vorliegen eines lakunären Syndroms, diagnostiziert nach klinischen Kriterien (FISHER 1982).

Die apparative Diagnostik beinhaltete eine zerebrale Bildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie inklusive Diffusionswichtung,

Doppler- und Duplexsonographische Untersuchung der intra- und extrakraniellen hirnersorgenden Gefäße zum Ausschluss eines Verschlusses oder einer Stenose sowie kardiologische Untersuchungen mit Elektrokardiogramm, Langzeit-EKG und transthorakaler Echokardiographie (TTE). Sofern mit den genannten Untersuchungen keine Emboliequelle in Herz oder Aortenbogen nachgewiesen werden konnte, wurden die Patienten (73%) zusätzlich mit transösophagealer Echokardiographie (TEE) untersucht.

2.2.1 TOAST Kriterien

Die TOAST Klassifikation (ADAMS, JR. ET AL. 1993) basiert auf der Analyse von Risikofaktorprofilen, klinischen Befunden, Bildgebung (kraniales CT/MRT), apparativen Verfahren wie Echokardiographie, Langzeit-EKG, transkranieller und extrakranieller Duplexsonographie, Angiographie und Laboruntersuchungen zum Gerinnungsstatus. Die Klassifikation wurde in dem „Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment“ erstmals verwendet und umfangreich validiert und gilt, unabhängig von der vorgenannten Studie, als Standardverfahren zur operationalisierten Bestimmung der Hirninfarktetiologie. Die Klassifikation der Infarkt-Subtypen erfolgt dabei in fünf Kategorien:

- 1) Arteriosklerose (large-artery atherosclerosis - LAA)
- 2) Kardioembolie (cardioembolism - CE)
- 3) Mikroangiopathie (small-artery occlusion - SAO)
- 4) Andere Ursache (stroke of other determined etiology - OC)
- 5) Undefinierter Typ (stroke of undetermined etiology - UND)

In die Kategorie **LAA** gehören Patienten, die entweder einen lokal thrombotischen Gefäßverschluss im Bereich einer arteriosklerotischen Plaque, oder

eine von einer Plaque der großen hirnersorgenden Gefäße ausgehenden Embolie erlitten haben. Kardioembolische Ursachen sollten ausgeschlossen worden sein. Risikofaktoren sind die allgemein bekannten Ursachen einer Arteriosklerose wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom und Nikotinabusus. Die klinischen Befunde schließen zerebralkortikale Symptome wie beispielsweise Aphasie oder Neglect, Hirnstamm- oder zerebellare Dysfunktionen ein. Diagnoseunterstützend sind rezidivierende TIAs im selben Strombahngebiet. Im CT oder MRT findet man häufig kortikale oder zerebellare Läsionen und Hirnstamm- oder subkortikal hemisphärische Infarkte mit einem Durchmesser von mindestens 15 mm. Gesichert wird die Diagnose durch den duplexsonographischen oder angiographischen Nachweis einer arteriosklerotisch bedingten signifikanten (>50%) Stenose in einer hirnersorgenden intra- oder extrakraniellen Arterie.

Die Kategorie **CE** charakterisiert Patienten mit einer Embolie aufgrund einer kardialen Streuungsquelle, die hauptsächlich auf Thrombenbildung bei Vorhofflimmern, akutem Myokardinfarkt, Ersatzklappen und Endokarditiden beruht. Paradoxe Embolien aufgrund eines offenen Foramen ovale sind eingeschlossen. Zusätzliche Hinweise auf einen kardioembolischen Hirninfarkt können eine vorhergehende TIA, ein Infarkt in mehr als einem Strombahngebiet oder systemische Embolien geben. Die klinischen Symptome und MRT- oder CT-Befunde sind kaum von denen der Patienten mit arteriosklerotischer Embolie aus der LAA-Gruppe zu unterscheiden. Signifikante, arteriosklerotisch bedingte Stenosen sollten nicht vorhanden sein.

Die Kategorie **SAO** entspricht dem in anderen Klassifikationen als lakunär bezeichneten Infarkt. Diesem liegt eine durch langjährigen, schlecht eingestellten Bluthochdruck und/oder Diabetes mellitus bedingte Lipohyalinose zugrunde. Betroffen sind die kleinen Arteriolen im Bereich der Stammganglien und des Hirnstammes. Klinisch findet sich häufig ein klassisches lakunäres Syndrom bei fehlenden Symptomen einer zerebralkortikalen Dysfunktion. CT und MRT können unauffällig sein oder Hirnstamm- oder subkortikal-hemisphärische Läsionen von weniger als 15 mm im Durchmesser zeigen. Hinweise auf eine kardioembolische

Ursache oder relevante Stenosen der großen hirnversorgenden Arterien sollten fehlen.

Als **OC** werden Hirninfarkte klassifiziert, denen unterschiedliche seltene Ursachen wie beispielsweise eine Vaskulitis, Gerinnungsstörungen oder eine Gefäßdissektion zugrunde liegen. Klinik und CT- bzw. MRT-Befunde umfassen somit das gesamte Spektrum des akuten ischämischen Hirninfarktes. Eine Kardiembolie oder Arteriosklerose sollte ausgeschlossen sein.

In Kategorie **UND** werden Infarkte zusammengefasst, bei denen trotz eingehender Untersuchungen keine oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden wurden, beispielsweise ein Patient mit Vorhofflimmern und relevanter Stenose der ipsilateralen Arteria carotis. Diese Kategorie wurde für die Auswertung in die Subkategorien „kryptogen“ (keine Ursache nachgewiesen) und „ ≥ 2 Ursachen“ (mehr als eine Ursache nachgewiesen) eingeteilt.

2.2.2 Internistische und Kardiologische Diagnostik zur Bestimmung der Ätiologie des Hirninfarktes

Die internistische und kardiologische Diagnostik des Schlaganfallpatienten, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Röntgen-Thorax und Laboruntersuchungen, soll eine aktuelle Bestandsaufnahme der kardiovaskulären Risikokonstellation liefern.

Dazu gehören als Risikofaktoren mit gesichertem Kausalzusammenhang, aber nicht beeinflussbar: Alter, Geschlecht, familiäre Belastung und ethnische Zugehörigkeit. Therapeutisch beeinflussbar, oder zum Teil beeinflussbar, sind Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, Hyperhomocysteinämie, arterieller Hypertonus, kardiale Erkrankungen wie Koronare Herzkrankheit mit oder ohne abgelaufenem Infarkt und Herzinsuffizienz, Nikotinkonsum, sowie vorangegangene TIAs oder eine Karotisstenose.

Als Risikofaktoren mit vermutetem Kausalzusammenhang betrachtet man Migräne, orale Kontrazeption, Östrogensubstitution in der Menopause, Alkohol- und Drogenabusus und bestimmte Lebensumstände des Patienten: Stress, Bewegungsmangel, Ernährungsgewohnheiten, Erziehung und sozialer Status.

Außerdem werden bei den Untersuchungen spezielle Insultursachen wie Thrombophilie, Vaskulitiden, Fieber und Abgeschlagenheit bei Endokarditis oder Exsikkose berücksichtigt.

Unabhängig von der TOAST Klassifikation wurden die Echokardiographiebefunde einschließlich der Aortenbogenuntersuchung in einer Variablen erfasst und in eine Auswertung über den Zusammenhang der kernspintomographischen Befunde und der echokardiographischen Befunde einbezogen.

2.2.2.1 Elektrokardiographie

Mit dem Routine-EKG können linksventrikuläre Hypertrophie als Hinweis auf länger bestehenden Hypertonus und akute oder alte Ischämiezeichen erfasst werden. Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, atriale oder ventrikuläre Tachykardien, Sinusbradykardie oder AV-Blockierungen sind meist ebenfalls darstellbar, jedoch besser, insbesondere bei Verdacht auf embolieprädisponierende Rhythmusstörungen wie intermittierendem Vorhofflimmern, mittels Langzeit-EKG nachweisbar.

2.2.2.2 Echokardiographie

Zur Diagnostik der kardialen Morphologie und Funktion und somit zur Abklärung einer möglichen kardiogenen Embolie-Konstellation findet seit Ende der 70er Jahre die transthorakale Echokardiographie Verwendung, seit den 80er Jahren die transösophageale Echokardiographie. Indiziert ist eine solche Untersuchung gemäß den ACC/AHA Guidelines (CHEITLIN ET AL. 1997) bei allen Schlaganfallpatienten unter 45 Jahren, bei Patienten mit abruptem Verschluss einer zerebralen, viszeralen oder peripheren Arterie, bei Patienten mit TIA oder Insult ohne zerebrovaskulären oder anderen offensichtlichen Grund und bei Verdacht auf eine embolische Genese des Infarktes mit zerebrovaskulären Veränderungen von fraglicher Bedeutung. Eine Echokardiographie ist nicht erforderlich, wenn ihr Ergebnis keine diagnostische oder therapeutische Relevanz, beispielsweise in Bezug auf eine Entscheidung über die Antikoagulation des Patienten, besitzt. Ebenso kann bei Patienten mit erklärender zerebrovaskulärer Ursache auf eine Echokardiographie verzichtet werden (CHEITLIN ET AL. 1997).

Mit der **transthorakalen Echokardiographie** kann man myokardiale Erkrankungen wie die dilatative Kardiomyopathie oder, anhand regionaler oder globaler Kontraktionsstörungen, einen abgelaufenen Myokardinfarkt erkennen. Ebenfalls beurteilbar sind Vorhofgröße und Klappenfehler, intraventrikuläre Thromben und größere Vegetationen.

Besser oder ausschließlich geeignet zur Darstellung von Vorhöfen, Vorhofohren, Vorhofseptumaneurysmen und offenem Foramen ovale ist die **transösophageale Echokardiographie** inklusive Doppler-, Farbdoppler- sowie Kontrast-Echokardiographie. Selbst kleine Vegetationen sind erkennbar, ebenso wie Veränderungen an der Aorta ascendens und descendens. Im Vergleich zur TTE erhöht sich die Erkennungsrate. Bei der Diagnose eines offenen Foramen ovale und Verdacht auf einen embolischen Infarkt, sollte sich eine doppler-

sonographische Untersuchung der peripheren Venen mit der Fragestellung nach Thrombose anschließen.

2.2.2.3 Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Gefäße

Die Neurosonographie wird zur schnellen nicht-invasiven Aufklärung hämodynamischer und embolischer Mechanismen hirnversorgender Gefäße bei Schlaganfallpatienten eingesetzt. Sie trägt entscheidend zur Reduktion von invasiven, potentiell schädigenden Verfahren wie der arteriellen Katheterangiographie bei. Der klinische Schwerpunkt besteht in der Identifizierung und Quantifizierung stenosierender Prozesse der A. carotis und der Beurteilung ihres zeitlichen Verlaufs, beispielsweise nach Lysetherapie. Zusätzlich sind pathophysiologische Prozesse hirnversorgender Gefäße wie Arteriosklerose und Dissektionen erkennbar. Nachteile der neurovaskulären Ultraschalldiagnostik sind die Abhängigkeit der Befunde von der Erfahrung des Untersuchers und eine Limitation der zu untersuchenden Bereiche.

Mittels der extrakraniellen **Dopplersonographie** werden die hämodynamischen Zustände des Karotissystems, der Aa. vertebrales und der Aa. subclaviae orientierend überprüft. Durch die Darstellung lokaler Flussbeschleunigungen, der Ausbildung von Umgehungskreisläufen oder Signalausfällen, können Kompensationskreisläufe und Verschlüsse aufgefunden und Stenosen grob quantifiziert werden.

Die zeitlich aufwändigere **Duplexsonographie**, bei der das Dopplerverfahren mit der B-Bild-Sonographie kombiniert wird, lässt neben der hämodynamischen auch eine morphologische Beurteilung der hirnversorgenden Gefäße zu. Neben der quantitativen Bestimmung des Stenosegrades erlaubt diese Methode eine qualitative Bewertung der Plaquemorphologie und eine Einschätzung der Gefäßwandstruktur (BAUMGARTNER UND SIEBLER 2002).

Mit der transkraniellen Doppler- und Duplexsonographie durch ein transtemporales oder transnuchales Knochenfenster wird die Beurteilung der Hirnbasisarterien: M1/M2-Segmente der A. cerebri media, A. cerebri anterior, A. cerebri posterior, A. basilaris, Aa. communicantes und der Hirnvenen möglich, sowie, begrenzt, auch die der A. carotis im Siphonbereich und der A. ophthalmica durch transorbitale Beschallung (AASLID ET AL. 1982).

2.2.3 Grundlagen der Kernspintomographie

In der neuroradiologischen Bildgebung steht neben der kraniellen Computertomographie seit 1986 auch die Kernspintomographie zur Verfügung. Hierbei werden die in wasser- und fetthaltigem Gewebe enthaltenen Protonen der Körperorgane in einem starken konstanten Magnetfeld mittels schwacher gepulster Megahertz-Radiowellen zur Kernspinresonanz angeregt.

Die Magnet Resonanz Tomographie ist aufgrund ihrer Möglichkeit verschiedene Kontrasttypen abzubilden, also unterschiedliche Wichtungen vorzunehmen, eine äußerst vielseitig verwendbare Technik. Das Phänomen der Kernspinresonanz wurde 1946 von F. Bloch und E. M. Purcell entdeckt, wofür sie 1952 den Nobelpreis der Physik erhielten. Es dauerte jedoch bis 1977, dass P. Mansfield die Kernspinresonanz zur Bildgebung beim Menschen nutzen konnte.

Zur Bildgebung in der Medizin wird ausschließlich die Kernresonanz der Wasserstoffkerne genutzt, da sie ubiquitär vorhanden sind und charakteristische, von ihrer physikalischen und chemischen Umgebung abhängige MRT-Eigenschaften besitzen, so dass unterschiedliche Gewebe differenziert werden können (MORI UND BARKER 1999).

Um die räumliche Verteilung der einzelnen Atome genau bestimmen zu können, werden zu dem externen Magnetfeld weitere, jeweils senkrecht aufeinander

stehende Magnetfelder, die Gradientenfelder angelegt. Die Gradientenfelder ändern die Resonanzfrequenz der Protonen linear in allen drei Raumrichtungen, so dass über die Frequenzanalyse eine Ortskodierung möglich ist. Die Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls ρ , den sogenannten Kernspin und damit ein *magnetisches Moment*:

$$\mu = \gamma^* \rho$$

Das magnetogyrische Verhältnis γ ist eine für die einzelnen Kernarten charakteristische Konstante. Somit haben die Wasserstoffatome die Eigenschaft eines Elementarmagneten und also die Tendenz, sich im Feld eines Permanentmagneten parallel auszurichten. Sie können zwei verschiedene Energieniveaus einnehmen. Im energieärmeren Zustand richten sie sich parallel, im energiereicheren antiparallel zu den magnetischen Feldlinien des externen B_0 -Feldes aus. Die Besetzung der beiden Energieniveaus ist durch die Boltzmann-Gleichung gegeben.

Da jedoch das eigene Drehmoment der Protonen der Ausrichtungstendenz entgegenwirkt, führen sie als Resultat der gleichzeitig wirkenden Kräfte eine Präzessions- (Kreisel-) Bewegung um die Richtung der Feldlinien des externen Magnetfeldes mit einer definierten Drehfrequenz ω_0 aus.

Diese Präzessionsfrequenz ω_0 wird Larmor-Frequenz genannt und ist gemäß der *Lamor-Gleichung* exakt proportional zur Feldstärke B_0 .

$$\omega_0 = \gamma^* B_0$$

Um die Resonanzfähigkeit der wirksamen Kernspins auszunutzen, wird ein definierter Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) exakt der Larmorfrequenz von 2-5ms Dauer und circa 10 kW Leistung eingestrahlt.

Durch Absorption der Energie des Hochfrequenzimpulses findet eine Phasen-Synchronisation der Präzession statt. Bildet man die Kreiselbewegung auf einer Zweidimensionalen Ebene ab, so erhält man einen rotierenden Vektor.

Die jeweilige Position des Vektors wird Phase genannt. Nach Einschalten des HF-Impulses haben also alle Kernspins dieselbe Phase und die Vektorsumme wäre maximal groß. Die Protonen gehen in den Anregungszustand über, richten sich also antiparallel zum externen Magnetfeld aus. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungszyklen bezeichnet man als Repetitionszeit (TR).

Für die Bildgebung wichtig ist die Relaxation, also das Umklappen der Spins in die Ausgangslage durch das Abschalten des HF-Impulses. Dabei nämlich, geben sie die aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischen Wellen wieder ab, erzeugen also ein elektromagnetisches Induktionsfeld, welches mit einer Empfängerspule aufgefangen wird. Die Intensität, also die Gesamtmenge an messbarer elektromagnetischer Strahlung, hängt von den Gewebeparametern ab. Die Frequenz dieser emittierten Wellen entspricht der des vorher eingestrahlten HF-Impulses, respektive der Larmorfrequenz der Protonen. Hieraus lassen sich die Spindichte, die longitudinale Relaxationszeit T_1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit), die die Rückkehr der Spins in die Gleichgewichtsverteilung der parallelen/antiparallelen Ausrichtung vor Schaltung des Impulses beschreibt, und die transversale Relaxationszeit T_2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) ableiten.

Die T_2 -Relaxation kann durch den Verlust der Phasen-Kohärenz oder -Synchronität der einzelnen Kernspins erklärt werden. Durch verschiedene Ursachen, wie lokale Inhomogenität des Magnetfeldes, entstehen minimale Änderungen der Präzessionsfrequenz und damit eine Phasenverschiebung der einzelnen Spins. Die rotierenden Vektoren zeigen also in unterschiedliche Richtungen und da die Vektorsumme gemessen wird, kommt es im MRT zum Signalverlust. Der genaue Mechanismus der für die unterschiedlichen T_2 Relaxationszeiten verantwortlich ist, ist noch nicht verstanden. Befindet sich Wasser in einer Umgebung mit niedriger Viskosität oder wenigen Makromolekülen zum Interagieren, wo es also relativ frei beweglich ist wie beispielsweise in einem Ödem, so verlangsamt sich die Relaxation, wodurch das T_2 gewichtete Signal prolongiert wird. Hierdurch wird deutlich, dass die Stärke der T_2 Wichtung durch die Zeitspanne zwischen Anregungsimpuls und Datenerfassung beeinflusst werden kann. Diese

Zeitspanne wird Echozeit (TE) genannt (MORI UND BARKER 1999, HEILAND UND SKALEJ 2001).

2.2.3.1 Grundlagen der Diffusionswichtung

Das diffusionsgewichtete MRT misst die seit langem bekannte Attenuation des MRT-Signals infolge von Diffusionseffekten basierend auf der Brown'schen Molekularbewegung und damit einer Verschiebung (Translation) von Wasserstoffprotonen (CARR UND PURCELL 1954).

Es war schon seit Beginn der MRT-Ära verfügbar, wurde jedoch erst mit der Einführung schneller und ultraschneller Sequenzen, also einer wesentlichen Verkürzung der Untersuchungszeit, praktikabel.

Tierexperimentell wurde entdeckt, dass der Diffusionskoeffizient ADC im Gebiet einer frischen Ischämie stark abfällt, im DWI als Signalanhebung erkennbar, es also zu Diffusionsstörungen kommt (MOSELEY ET AL. 1990). Diesen liegen unterschiedliche Mechanismen, wie beispielsweise das Zusammenbrechen von Membranpotentialen zugrunde (MORI UND BARKER 1999).

Um die Diffusion, also Bewegungen der Protonen darstellen zu können, nutzt man die Proportionalität des externen Magnetfeldes zur Präzessionsfrequenz der Spins. Durch einen „pulsed field gradient“ wird das homogene Bo-Feld und damit die Kernspinpräzessionsfrequenzen linear abgeändert. Da es dadurch zur Phasendispersion kommt, führt dies in Analogie zum T₂-Relaxationsprozeß zum Signalverlust. Die Stärke (slope) des Gradienten, seine Richtung und Dauer kann eingestellt werden.

Wird jetzt ein zweiter Gradient von identischer Richtung und Dauer, aber entgegengesetzter Stärke geschaltet, so werden folglich die Spinphasen um den selben Betrag in die entgegengesetzte Richtung geändert, also refokussiert, womit

der erste Gradient aufgehoben wäre. Den ersten „pulsed field gradient“ nennt man daher „dephasing“, den zweiten „rephasing gradient“.

Bewegen sich die Protonen innerhalb der Zeitspanne eines Gradientenpaares im Raum, kann die Refokussion nicht perfekt sein, womit es zur Phasendispersion kommt (STEJSKAL ET AL. 1965, PATEL ET AL. 1995).

Wird das pulsed field Gradientenpaar zwischen Anregung und Datenerfassung gesetzt, findet also eine Signalabschwächung statt und damit eine Sensibilisierung des Bildes für Bewegungen, ein diffusionsgewichtetes MRT. Die Stärke des diffusionsbedingten Signalverlustes gehorcht folgender Formel:

$$S / S_0 = e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D} = e^{-bD}$$

So beschreibt die Signalintensität ohne Diffusionswichtung, also mit homogenem Magnetfeld ohne Gradientenschaltung, S das Signal mit Feldgradient, so dass S/S_0 dem Signalabfall entspricht. Dieser ist proportional zu D , einer gewebespezifischen Diffusionskonstante, welche der „intravoxelincoherent motion“ (IVIM) im MRT entspricht (LE BIHAN ET AL. 1988).

Wie aus der Gleichung ersichtlich, besteht ebenfalls eine Proportionalität des Signalabfalls zur Diffusionssensitivität b und damit zur Stärke G und Länge δ des pulsed field gradient und der Zeitspanne zwischen den beiden Pulsen was durch Δ zum Ausdruck kommt.

Gewöhnlich wird die Stärke des Gradienten verändert um verschieden ausgeprägte Diffusionswichtungen zu erhalten (MORI UND BARKER 1999). Um andere kontrastierende Mechanismen, wie T_2 oder die Spindichte, auszublenden, werden IVIM-sensitive Bilder - Voxel für Voxel - anhand der Signalattenuation zweier unterschiedlich diffusionsgewichteter Sequenzen (SI_1 und SI_0) nach der Stejskal-Tanner Formel (STEJSKAL ET AL. 1965, PATEL ET AL. 1995) berechnet.

$$ADC_w = -\ln(SI_1 / SI_0) / b$$

In dieser Formel stellt S_0 die Signalintensität eines Pixels bei Messung ohne Diffusionsgradient dar und S_1 die Signalintensität eines Pixels bei Messung mit dem Diffusionsgradienten b . Da die IVIM nicht nur durch Diffusion, sondern auch durch Perfusion beeinflusst wird, wird der so errechnete Diffusionskoeffizient als „apparent diffusion coefficient“ (ADC) bezeichnet (LE BIHAN ET AL. 1988, HERNETH ET AL. 2000).

2.2.3.2 Durchführung und Auswertung der Kernspintomographie

Die Kernspintomographie der in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte mit einem 1,5 Tesla Scanner (Signa, General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA).

Um alte und potentiell neue ischämische Läsionen und Hämorrhagien darzustellen wurde eine T_2 -gewichtete Gradienten-Echo-Planar-Sequenz (acquisition time 58s, TR 4000ms, TE 95ms, 19 Schichten, Schichtdicke 6.0mm, matrix 256×256, echoes per excitation [EPI-factor]=3) gewählt, zur Dokumentation frischer Läsionen die diffusionsgewichtete Sequenz (acquisition time 68s, TR 260ms, TE 184ms, 20 Schichten, Schichtdicke 6.0mm, matrix 128×128) gefahren, mit 3 verschiedenen b Werten ($b=0$, 500 und 1000 s/mm²) in den drei Raumachsen x , y und z zur Minimierung anisotroper Effekte.

Die weitere Auswertung erfolgte durch pixelweise Berechnung des „apparent diffusion coefficient of water“ (ADC_w) von dem isotropischen Diffusionsbild ($b=1000$) und dem Ausgangsbild ($b=0$).

Eine Diffusionsstörung wurde dokumentiert, wenn eine Signalsteigerung im DWI $b=1000$ Bild vorlag und eine entsprechende Signalabschwächung in der ADC_w Darstellung bestand. Eine Diffusionsstörung wurde als akut dokumentiert, wenn zusätzlich eine Signalsteigerung in den entsprechenden T_2 gewichteten Se-

quenzen nicht nachweisbar war. Wenn im Falle kleiner Läsionen die ADCw Darstellung nicht möglich war, wurde das DWI-MRT alleine zur Auswertung herangezogen. Multiple DWI-Läsionen wurden durch Bestimmung der relativen ADC Werte (rADC) in Läsionen gleichen und unterschiedlichen Alters unterschieden (LI ET AL. 2000).

Die Befundung erfolgte in Unkenntnis der Hirninfarktätologie von zwei Neurologen, jeweils mit langjähriger Erfahrung in der Beurteilung von MRT Bildern. Klassifiziert wurden die Läsionsmuster nach folgender Einteilung, Beispiele zeigen die Abbildungen 1-8 im Ergebnisteil:

- singuläre Läsion
 - kortikosubkortikal
 - kortikal
 - subkortikal (Abb. 1-4)
- „scattered lesions“ in einem vaskulären Stromgebiet
 - vorderer Hirnkreislauf
 - hinterer Hirnkreislauf
- multiple Läsionen in einem und mehreren Stromgebieten
 - vorderer Hirnkreislauf, unilateral
 - hinterer Hirnkreislauf
 - vorderer Hirnkreislauf, bilateral
 - hinterer Hirnkreislauf & vorderer Hirnkreislauf, unilateral
 - hinterer Hirnkreislauf & vorderer Hirnkreislauf, bilateral (Abb. 5-8)

Das Vorliegen von multiplen Läsionen wurde entsprechend der Definition von Bogousslavsky (BOGOUSLAVSKY 1991, BAIRD ET AL. 2000a) festgestellt, wenn klinisch bei dem betreffenden Patienten ein einziges ischämisches Ereignis vorlag, die Läsionen im DWI-MRT akut waren und darüber hinaus „topographically distinct“ (räumlich abgegrenzt oder diskontinuierlich auf unterschiedlichen Schichten) oder in verschiedenen Strombahngebieten dargestellt wurden.

„Scattered lesions“ wurden, analog zu vorherigen Studien, definiert als in einem vaskulären Versorgungsgebiet verbundene oder zusammenhängende „versprengte“ DWI-Läsionen (BAIRD ET AL. 2000a, ROH ET AL. 2000, KANG ET AL. 2003).

Alle Intensitätssteigerungen wurden, ihrer Lokalisation entsprechend, einem vaskulären Versorgungsgebiet nach Tatu (TATU ET AL. 1996, TATU ET AL. 1998) zugeordnet:

- A. cerebri anterior
- A. cerebri media (proximal, distal und lenticulostriatal)
- A. chorioidea im vorderen Hirnkreislauf
- A. cerebri posterior
- A. cerebelli superior
- A. cerebelli inferior anterior
- A. cerebelli inferior posterior
- A. basilaris
- Wasserscheide, im hinteren Hirnkreislauf

2.3 Statistische Auswertung

Zur Datenerfassung- und archivierung wurde eine Datenbank unter Access 2000 (Microsoft, Redmond, WA) erstellt. Die Durchführung der statistischen Tests erfolgte mit dem Computerprogramm SAS® (SAS Institute Inc. Cary, NC, Version 8.2).

Die demographischen Merkmale wurden deskriptiv dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen DWI-Läsionsmuster und Infarkt-Subtyp wurde mit dem Fisher-Exact-Test untersucht. Zur Auswertung des Zusammenhanges zwischen allen 11 Läsionsmustern und der TOAST-Klassifikation wurde der Pearson Chi-Quadrat Test mit Monte Carlo Estimation verwendet, wobei $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt wurde.

Zur weiteren Analyse der Relevanz der DWI-Läsionsmuster für die Ätiologie-Bestimmung der kryptogenen Infarkte, errechneten wir den positiven prädiktiven Wert von DWI-Läsionen für Kardioembolien bei Patienten mit kryptogenem Infarkt unter der Annahme, dass multiple Läsionen in unterschiedlichen Strombahngebieten hochspezifisch für eine kardioembolische Ursache sind.

Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im Zeitraum zwischen Mai 2002 und Dezember 2004 wurden 510 Patienten mit einem ischämischen, zerebrovaskulären Ereignis und mindestens einer akuten Läsion im DWI-MRT an der neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen aufgenommen.

140 der 650 Patienten mit der Diagnose Hirninfarkt oder TIA ohne primäre Hämorrhagie zeigten keine akute Läsion in der Diffusionswichtung.

Von den 510 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 301 (59%) männlich und 209 (41%) weiblich. Das mittlere Alter betrug 65 ± 12 Jahre.

Bei 24 (5%) dieser Patienten fand eine komplette Remission der klinischen Symptomatik innerhalb der ersten 24h statt, handelte es sich also um eine TIA.

3.2 Hirninfarktätiologie (TOAST)

Gemäß der TOAST-Klassifikation teilten sich die untersuchten Schlaganfälle auf in 131 (26%) Infarkte kardioembolischer Ursache (CE), 124 (24%) mikroangiopathische (SAO), 117 (23%) durch Arteriosklerose bedingte (LAA) und 10 (2%) Schlaganfälle anderer Ätiologie. Bei 111 (22%) Patienten konnte keine Ursache festgestellt werden, bei 17 (3%) gab es konkurrierende Ursachen.

3.3 Auswertung des DWI-MRT

Ein MRT wurde im Median 3 Tage nach dem zerebrovaskulären Ereignis, bzw. 2 Tage nach Aufnahme angefertigt.

Eine singuläre Läsion wurde bei 302 (59,2%) Patienten nachgewiesen, multiple Läsionen, beschränkt auf ein vaskuläres Versorgungsgebiet, bestanden bei 38 (7,5%) Patienten und multiple Läsionen in multiplen Strombahngebieten bei 170 (33,3%) der Patienten.

Die Abbildungen 1 bis 4 zeigen Beispiele diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen von Infarkt-Patienten mit unterschiedlichen singulären Läsionen, die Abbildungen 5 bis 8 solche mit multiplen Läsionen in den verschiedenen Strombahngebieten.

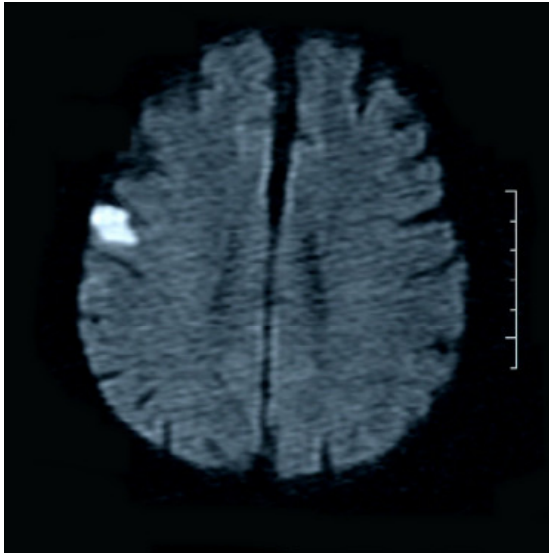


Abb.1: Singuläre kortikale Läsion

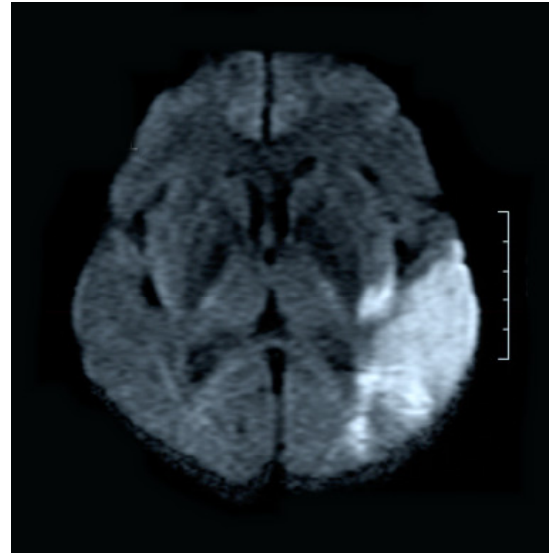


Abb.2: Kortikosubkortikale Läsion

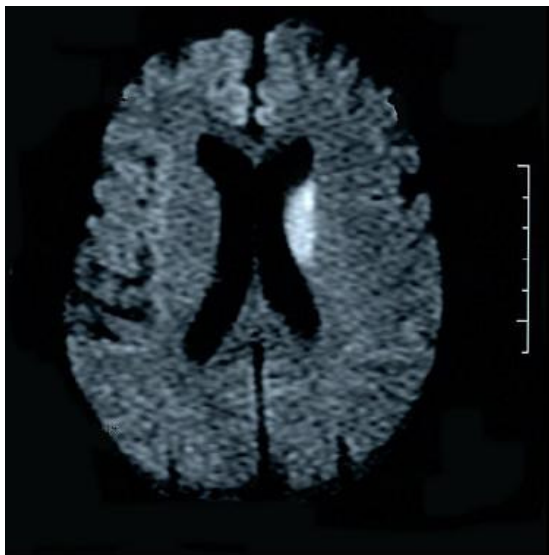


Abb.3: Subkortikale Läsion >15mm

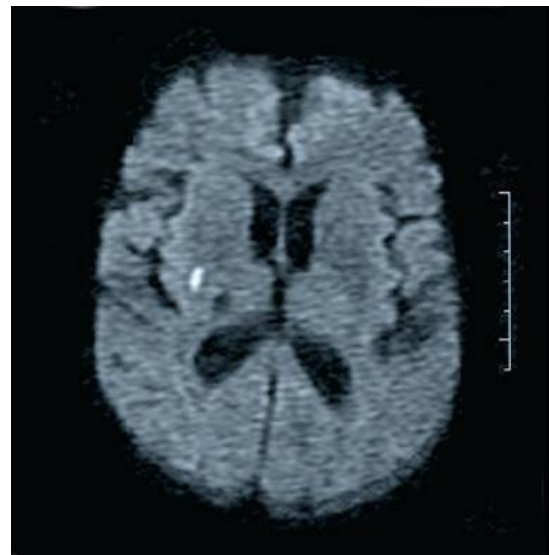


Abb.4: Subkortikale Läsion <15mm

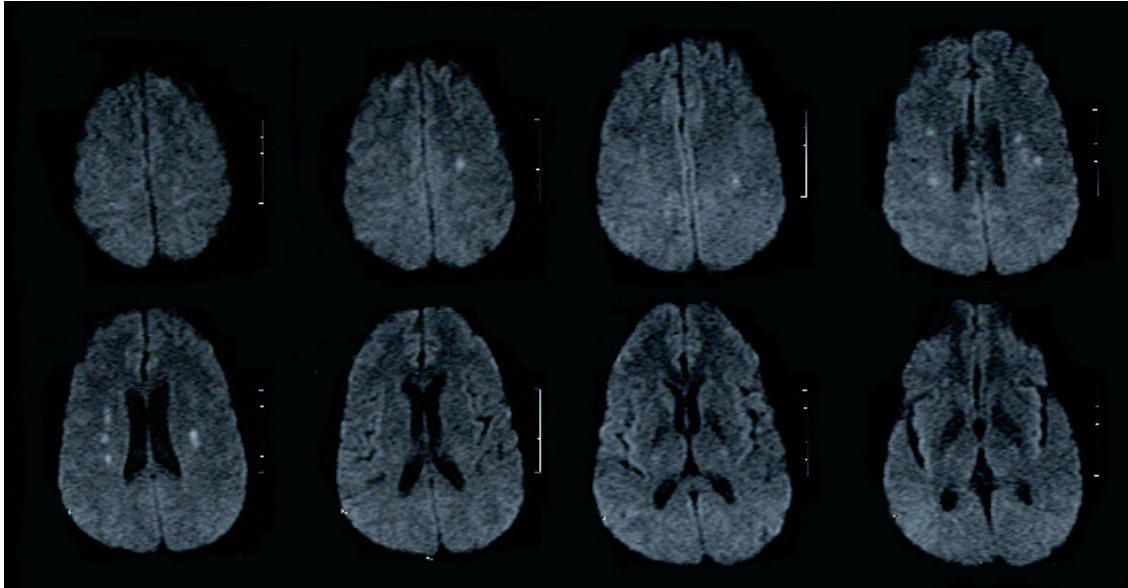


Abb.5: Multiple Läsionen in der anterioren Zirkulation (AC)

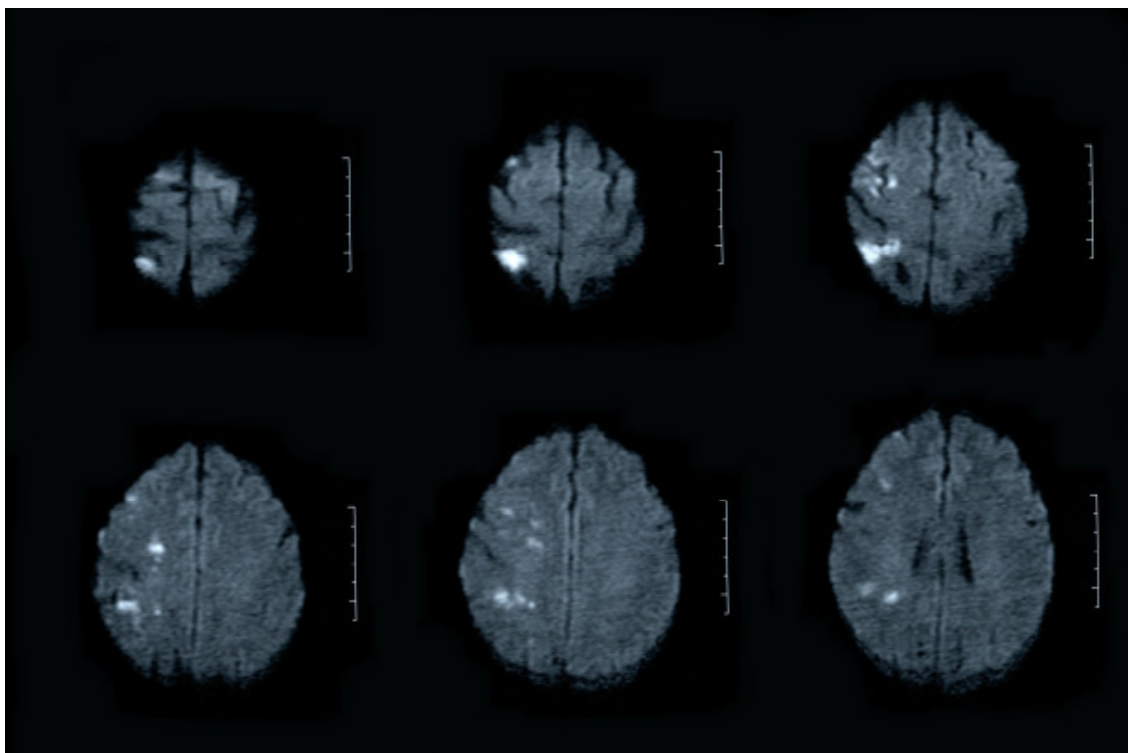


Abb.6: Multiple, bilaterale Läsionen AC, bds.

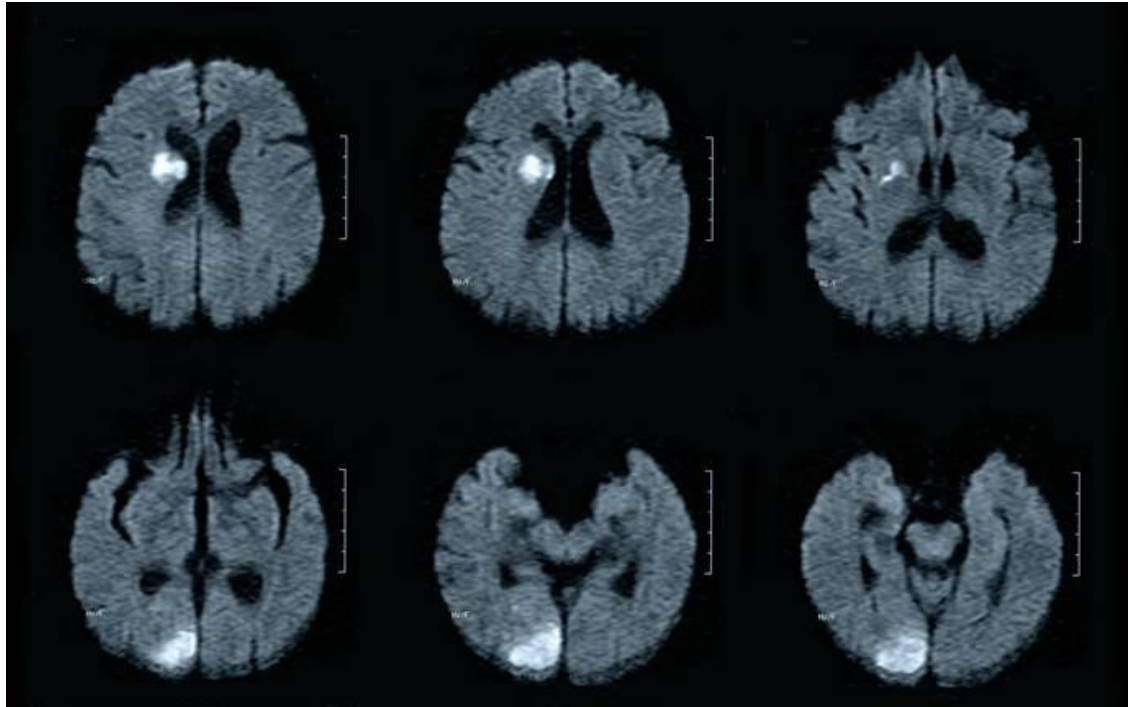


Abb.7: Multiple, unilaterale Läsionen in AC und PC

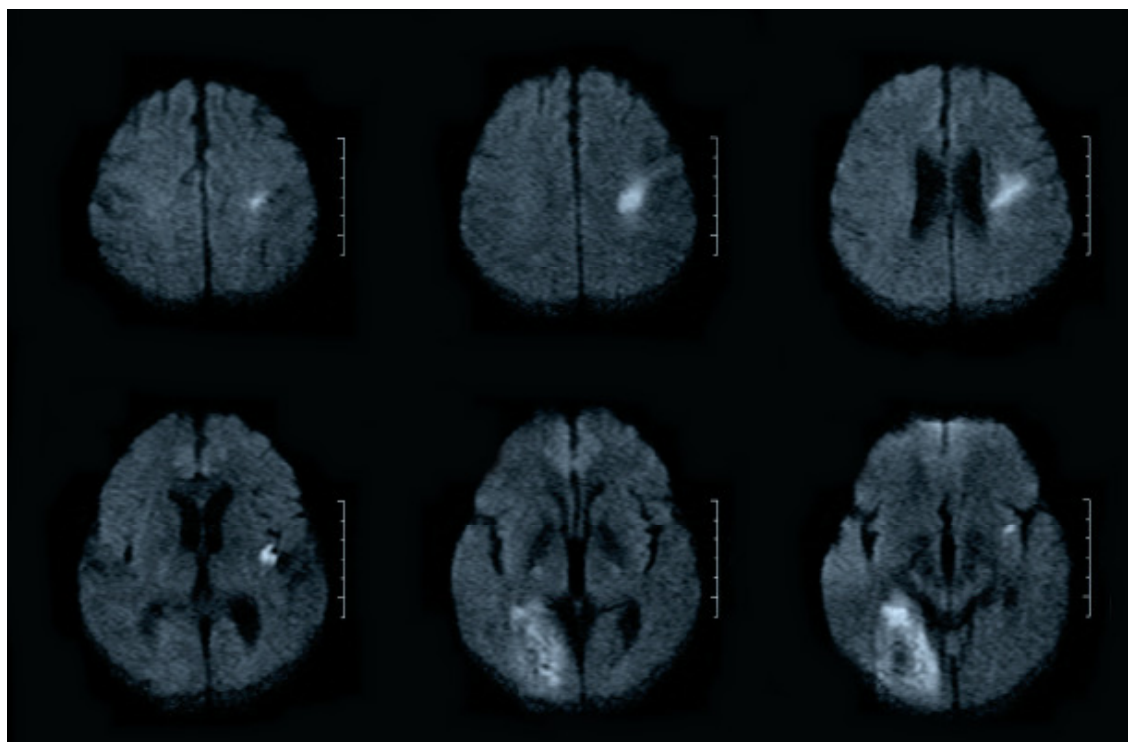


Abb.8: Multiple, bilaterale Läsionen in AC und PC

3.4 Zusammenhang zwischen Läsionsmuster und Subtyp

Die Häufigkeitsverteilung der DWI-Läsionsmuster auf die verschiedenen Schlaganfallsubtypen wird in Tabelle 1 dargestellt. Wir fanden insgesamt eine signifikante Assoziation zwischen Läsionsmuster und Subtyp ($p < 0,001$), Chi-Quadrat-Test.

Tabelle1 Korrelation zwischen DWI-Läsionsmuster und Schlaganfallsubtypen

Abkürzungen: CE: Kardioembolie; LAA: Arteriosklerose; SAO: Mikroangiopathie; OC: andere Ursache; AC: vorderer Hirnkreislauf; PC: hinterer Hirnkreislauf; DWI: diffusionsgewichtetes Magnetresonanztomogramm.

p-Werte nach dem Fisher exact Test: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

Läsionsmuster	CE	LAA	SAO	OC	krypto- gen	>=2 Ursa- chen	Summe
Singuläre Läsion							
Kortikosubkortikal	22**	18*	-	2	8	1	51
Kortikal	14	8	-	-	19	1	42
Subkortikal							
>=15mm	15	10	-	1	27***	1	54
<15mm	9	16	124***	1	2	3	155
“Scattered lesions” in einem Strombahngebiet							
AC	8	5	-	1	8	-	21
PC	6	3	-	1	6	2	17
Multiple Läsionen in multiplen Strombahngebieten							
AC, unilateral	23	39***	-	2	17	4	85
PC	8	7	-	-	5	1	22
AC, unilateral & PC	6	5	-	2	9	3	25
AC, bilateral	11	6	-	1	6	1	25
AC, bilateral & PC	9**	-	-	-	4	-	13
Summe	131	117	124	10	111	17	510

Patienten mit DWI-Läsionen <15 mm wurden nach der TOAST Klassifikation als SAO klassifiziert.

Das Vorliegen einer einzelnen, kortikosubkortikalen Läsion im DWI war signifikant mit CE assoziiert. So lag 43% aller singulären kortikosubkortikalen Läsionen ein kardioembolischer Infarkt (CE) zugrunde, was 22 Patienten mit CE von insgesamt 51 Patienten mit singulärer kortikosubkortikaler Läsion entspricht. 109 Patienten mit anderem Läsionsmuster waren ebenfalls CE klassifiziert von insgesamt 459 Patienten mit anderem Läsionsmuster. Das entspricht 24% kardioembolischen Infarkten (CE) bei anderen DWI-Läsions-Mustern als singulärer kortikosubkortikaler Läsion, $p < 0,01$.

Zudem lag eine signifikante Korrelation zwischen singulärer kortikosubkortikaler Läsion und LAA vor. 35% aller singulären kortikosubkortikalen Läsionen lag eine arteriosklerotische Ursache (LAA) zugrunde (18 Patienten mit LAA von insgesamt 51 Patienten mit singulärer kortikosubkortikaler Läsion) im Vergleich zu 21% LAA bei anderen DWI-Läsions-Mustern (99 Patienten mit LAA und anderem Läsionsmuster von insgesamt 459 Patienten mit anderem Läsionsmuster als singulärer kortikosubkortikaler Läsion), $p < 0,05$.

Patienten mit einer singulären subkortikalen Läsion $< 15\text{mm}$ wurden, gemäß dem 15mm TOAST-Kriterium für SAO, zu 50% (27 von 54 Patienten) als Patienten mit Infarkt ohne erkennbare Ursache (cryptogenic stroke) klassifiziert. Klinisch litten 16 dieser 27 Patienten (59%) unter einem klassischen lakunären Syndrom. CE (28%, also 15 von 54 Patienten mit singulärer subkortikaler Läsion $\geq 15\text{mm}$) und LAA (19% also 10 dieser 54 Patienten) waren beide nicht signifikant mit diesem Läsionsmuster assoziiert. Es fand sich jedoch auch bei einem Läsionsmuster mit subkortikalen Läsionen $< 15\text{mm}$, welches signifikant mit SAO assoziiert war (80%, also 124 von 155 Patienten mit kleinen subkortikalen Läsionen, $p < 0,001$), bei 9 Patienten (6%) eine kardioembolische Ursache und bei 16 dieser Patienten (10%) waren die Kriterien für eine LAA-Klassifizierung erfüllt.

„Scattered lesions“ in einem vaskulären Stromgebiet korrelierten mit keinem spezifischen Infarkt-Subtyp. Multiple Läsionen in einem anterioren Strombahngebiet waren signifikant mit LAA assoziiert, so wurden 46% der Patienten mit multiplen Läsionen in der anterioren Zirkulation unilateral als LAA klassifiziert (39 der 85 Patienten mit diesem DWI-Läsionsmuster) im Vergleich zu 18% mit LAA

bei welchen sich andere Läsionsmuster fanden (78 von 425 Patienten mit anderen Läsionsmustern als multiplen Läsionen AC, unilateral, $p < 0,001$).

Multiple Läsionen im anterioren Strombahngebiet, bilateral und in der posterioren Zirkulation waren signifikant assoziiert mit CE: 69%, also 9 von 13 Patienten mit Läsionen im anterioren Strombahngebiet, bilateral und im posterioren Strombahngebiet waren CE klassifiziert, gegenüber 24% (122 von 497) CE-klassifizierter Patienten mit anderem Läsionsmuster, $p < 0,001$.

Sofern eine LAA-Ursache mittels MR-Angiographie und Karotis-Duplex ausgeschlossen werden kann, postulieren wir eine Spezifität von multiplen Läsionen in multiplen vaskulären Versorgungsgebieten für CE. Auf dieser Annahme basierend, bestimmten wir einen positiven prädiktiven Wert von bilateralen DWI-Läsionen und unilateralen Läsionen im anterioren und im posterioren Strombahngebiet für kardioembolische Ursachen von 0,76 (0,54 – 0,90).

27 Patienten (24%) mit Infarkt ohne erkennbare Ursache hatten subkortikale Läsionen ≥ 15 mm. Von diesen hatten 93% mindestens einen der Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus für SAO. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der hohen Inzidenz von Risikofaktoren für SAO nicht spezifisch für Patienten mit Infarkt unklarer Ätiologie. Mindestens ein Risikofaktor wurde bei 95% (124) der CE-klassifizierten Infarkte, bei 95% (111) der Infarkte mit LAA-Klassifikation und bei allen 17 (100%) Infarkten mit konkurrierender Ätiologie gefunden.

3.5 Bildgebende Befunde bei Patienten mit kardioembolischer Emboliequelle

Zur Differenzierung der einzelnen Emboliequellen in der Gruppe der Patienten mit verschiedenen Ursachen für kardioembolische Infarkte stellten wir in Tabelle 2 die einzelnen verschiedenen DWI-Läsionsmuster den unterschiedlichen kardioembolischen Emboliequellen (einschließlich Plaques im Aortenbogen) gegenüber.

Ausgewählt wurden hier Patienten mit Nachweis einer kardialen Emboliequelle (Toast-Klassifikation „cardial embolism“ [CE]) oder einer unbestimmten Hirninfarkursache oder dem Nachweis mehrerer Hirninfarkursachen (Toast-Klassifikation „undetermined“ [UND]) wenn Aortenplaques nachgewiesen wurden. Insgesamt wurden 153 Patienten identifiziert, welche die obengenannten Kriterien erfüllten.

Tabelle 2 Assoziation zwischen DWI-Läsionsmuster und Emboliequellen

Abkürzungen: VHF: Vorhofflimmern; AP: aortaler Plaque; OFO: offenes Foramen ovale; hyp/akin.LH: hypokinetischer oder akinetischer linker Ventrikel; THR: Linksherz-Thrombus; HINS: Herzinsuffizienz; DWI: diffusionsgewichtetes Magnetresonanztomogramm.

p-Werte nach dem Fisher exact Test: *p<0,05

Läsionsmuster	VHF	AP	OFO	hyp/akin. LH	THR	HINS	andere	Summe
Singuläre Läsion	36	13	8	5	4	2	5	73
Läsionen in einem Strombahngebiet	30	5	9	2	-	1	2	49
Multiple Läsionen in multiplen Strombahngebieten								
unilateral	13	2	2	3	-	1	-	21
bilateral	4	1	2	-	3*	-	-	10
Summe	83	21	21	10	7	4	7	153

Eine singuläre DWI-Läsion wurde bei 73 Patienten (48%) beobachtet, Läsionen in einem vaskulären Versorgungsgebiet bei 49 (31%), multiple Läsionen in multiplen Strombahngebieten, unilateral bei 21 (14%) und Läsionen in multiplen Strombahngebieten, bilateral bei 10 Patienten (7%). Fasst man „multiple Läsionen“ und „scattered lesions“ zu einem „embolischen Muster“ zusammen, so macht dieses einen Anteil von 52% (80 Patienten) der Patienten mit kardioembolischem Infarkt aus.

Die am häufigsten gefundene Emboliequelle war Vorhofflimmern bei 83 Patienten (55%), Embolien aufgrund Aortenplaquebildung lagen bei 21 Patienten (14%) vor, ein offenes Foramen ovale hatten 21 Patienten (14%), einen hypo- oder akinetischen linken Ventrikel 10 (7%) und einen Linksherz-Thrombus 7 Patienten (5%). Solch ein Thrombus korrelierte signifikant mit multiplen Läsionen in beiden Hemisphären. Andere statistisch signifikante Assoziationen von Läsionsmustern mit einzelnen Emboliequellen wurden nicht beobachtet.

3.6 Altersdifferenzen multipler DWI-Läsionen bei kardioembolischen Infarkten

In Tabelle 3 wird dargestellt, wie die einzelnen Emboliequellen und eine Mehrzeitigkeit der Diffusionsstörungen zusammenhängen.

Tabelle 3 Multiple Embolien gleichen und unterschiedlichen Alters bei verschiedenen Emboliequellen

Abkürzungen: VHF: Vorhofflimmern; AP: Aorten-Plaque ; OFO: offenes Foramen ovale; hyp/akin.LH: hypokinetischer oder akinetischer linker Ventrikel; THR: Linksherz-Thrombus; HINS: Herzinsuffizienz; DWI: diffusionsgewichtetes Magnetresonanztomogramm
p-Werte nach dem Fisher exact Test: *p<0.05, **p<0.01.

Läsionsmuster	VHF	AP	OFO	Hyp/ akin.LH	THR	HINS	andere	Summe
Singuläre Läsion	36	13	8	5	4	2	5	73
Multiple Läsionen								
einzeitig aufgetreten	42**	7	12	1	-	2	1	65
zeitlich disseminiert aufgetreten	5	1	1	4**	3**	-	1	15
Summe	83	21	21	10	7	4	7	153

DWI-Läsionen unterschiedlichen zeitlichen Ursprungs wurden bei 5 von 83 Patienten (6%) mit Vorhofflimmern gesehen. 1 von 21 Patienten (5%) mit Aortenplaque zeigte ebenfalls mehrzeitige multiple DWI-Läsionen, genau wie 1 von 21 Patienten (5%) mit OFO. Statistisch signifikant waren zeitlich disseminiert aufgetretene DWI-Läsionen bei hypokinetischem oder akinetischem linken Ventrikel mit 4 von 10 dieser Patienten (40%), p<0,01 und bei Patienten mit manifestem Thrombus im linken Herzen (3/7, 42%, p<0,01).

Diskussion

4.1 DWI-MRT Befunde bei unterschiedlicher Infarktätiologie

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass insgesamt zwischen Läsionsmuster im akut-DWI und spezifischer Infarktätiologie, kategorisiert mit der TOAST-Klassifikation (ADAMS, JR. ET AL. 1993), eine Assoziation besteht.

Kortikosubkortikale Läsionen korrelierten mit CE und LAA. In noch engerer Verbindung standen multiple Läsionen des vorderen Hirnkreislaufs zu LAA. Wir fanden multiple Läsionen im vorderen Hirnkreislauf, bilateral und im hinteren Hirnkreislauf mit CE assoziiert und konnten somit mit größerer Fallzahl Ergebnisse vorheriger Studien bestätigen (ROH ET AL. 2000, KANG ET AL. 2003).

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Vermutung, dass die Auswertung akuter DWI-Läsionen Informationen über die Ätiologie des ischämischen Infarktes liefern können. Eine vorhergehende Studie von Kang und Mitarbeitern (KANG ET AL. 2003) hatte die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen DWI-Läsionsmustern und Infarkt-Subtypen nach TOAST in einer kleineren Population (172 Patienten) zum Gegenstand und brachte vergleichbare Ergebnisse.

Es wurde ebenso vermehrt die Verbindung zwischen großen kortikosubkortikalen Läsionen und kardioembolischem Infarkt beobachtet, jedoch keine signifikante Assoziation zwischen arterio-arteriellen Embolien bei Arteriosklerose und kortikosubkortikalen Läsionen. Diese Ergebnisse in unserer Studie basieren auf einer relativ großen Anzahl (10 Patienten) mit Verschluss der A. carotis interna ohne Hinweis auf eine kardiale Emboliequelle.

24% (27/111) der Patienten mit kryptogenem Infarkt kamen aufgrund des 15mm-TOAST-Kriteriums bei subkortikalen Läsionen in diese Kategorie. Da bei 25 dieser 27 Patienten mit einer subkortikalen Läsion > 15mm klassische mikro-

angiopathische Risikofaktoren nachgewiesen werden konnten, scheint, wie auch von anderen Autoren diskutiert, eine auf 15mm festgelegte Läsionsgrösse zu einem hohen Anteil an falsch negativ klassifizierten SAO Patienten zu führen (LONGSTRETH, JR. ET AL. 1998, KANG ET AL. 2003). Diese Risikofaktoren fanden sich jedoch auch in allen anderen TOAST-Subgruppen, sind also nicht SAO-spezifisch.

Für die Einteilung und Beurteilung der multiplen Läsionen und „scattered lesions“ hielten wir uns an die von Roh und Mitarbeitern (ROH ET AL. 2000) vorgeschlagene Klassifikation, mit dem Ziel eine mögliche Assoziation zur zugrundeliegenden Ätiologie deutlich machen zu können. In anderen Studien wurde das Versorgungsgebiet der A. cerebri media als unabhängiges Versorgungsgebiet betrachtet (PERKINS ET AL. 2001), oder keine Unterscheidung zwischen „scattered lesions“ und multiplen Läsionen gemacht (KOENNECKE ET AL. 2001).

In unserer Studienpopulation wurden bei >30% (170/510) der Patienten mit ischämischem Insult multiple Läsionen in der Diffusionswichtung gesehen, einem größeren Anteil im Vergleich zu älteren Studien (BOGOUSLAVSKY ET AL. 1996), jedoch in etwa dem Anteil in aktuelleren Studien entsprechend (ROH ET AL. 2000, KANG ET AL. 2003).

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass multiple Läsionen im vorderen Hirnkreislauf ursächlich mit Arteriosklerose der großen Gefäße zusammenhängen. Unterstützt wird diese Vermutung von den Resultaten Bogousslavskys (BOGOUSLAVSKY 1991), der noch eine höhere Prävalenz (75%) von A. carotis interna - Stenosen bei Patienten mit multiplen Infarkten in einer Hemisphäre fand. In einer späteren, daran anschließenden Studie beschrieben Bogousslavsky und Mitarbeiter, dass arteriosklerotische und kardioembolische Ursachen einen Anteil von ungefähr 60% bei multiplen Infarkten im vorderen Hirnkreislauf einer Hemisphäre ausmachen (BOGOUSLAVSKY ET AL. 1996), was unseren Beobachtungen entspricht.

Kardiogene Embolien waren in unserer Studienpopulation, wie auch in anderen Studien (BAIRD ET AL. 2000A, KANG ET AL. 2003) die Hauptursache multipler bilateraler Läsionen. Nahezu ein Drittel unserer Patienten mit multiplen Läsionen im vorderen Hirnkreislauf hatten bilaterale Infarkte. Dieses Muster könnte durch das Aufbrechen eines Embolus aus Herz oder Aortenbogen erklärt werden.

Dagegen gibt es beim zeitlichen Verlauf des Auftretens multipler Läsionen in unterschiedlichen vaskulären Versorgungsgebieten noch Klärungsbedarf. Sie können die Folge embolischer Schauer sein oder auf wiederholte Embolien hinweisen. Andere mögliche Erklärungen sind diffuse thrombotische oder entzündliche Prozesse, die zu multiplen Verschlüssen kleinster Gefäße führen. Die Anzahl der sicher festgestellten Emboliequellen bei Patienten mit multiplen DWI-Läsionen variiert in verschiedenen Studien (LEE ET AL. 2000, DARBY ET AL. 2000, BAIRD ET AL. 2000A).

Kang und Mitarbeiter (KANG ET AL. 2003) beschrieben die Assoziation von einem spezifischen DWI-Muster mit multiplen Läsionen zu einer spezifischen Emboliequelle in einer kleineren Studienpopulation, die wir mit unseren Ergebnissen bestätigten.

Unsere große Fallzahl erlaubt uns die separate Analyse der Patientengruppe mit Infarkt ungeklärter Ursache. Unter der Bedingung, dass LAA durch nichtinvasive Untersuchungen der Gefäße ausgeschlossen werden kann, findet sich ein hoher positiv prädiktiver Wert sowohl für Infarkte im anterioren und posterioren Versorgungsgebiet als auch für bilaterale Infarkte. Folglich kann eine Ätiologieabklärung unter Einbeziehung des DWI-MRTs die Zahl der Patienten reduzieren, bei welchen keine definitive Ursache gefunden werden kann. Das traf in unserer Fallserie für 55 (11%) Patienten zu, bei diesen Patienten fanden sich „scattered lesions“ oder multiple Läsionen, ohne dass eine Emboliequelle nachgewiesen werden konnte.

Als Fazit konnten wir eine Assoziation verschiedener DWI-Läsionsmuster zu spezifischen Infarktursachen zeigen. Frühe Identifikation der DWI-Läsionsmuster

kann Überlegungen zur Ätiologiefindung liefern. Multiple Läsionen im vorderen Kreislauf einer Hemisphäre weisen auf Arteriosklerose der großen Gefäße hin und multiple bilaterale Läsionen auf eine kardiale Emboliequelle.

4.2 DWI-MRT Befunde bei verschiedenen kardiogenen Emboliequellen

Bei der genaueren Untersuchung kardioembolischer Infarkte fanden wir, wie auch in anderen Studien (DARBY ET AL. 2000, CASO ET AL. 2005) beobachtet, zu einem hohen Anteil von 52% multiple Läsionen und „scattered lesions“, also ein embolisches DWI-Läsionsmuster.

Diese Läsionen können durch multiple Emboli gleichzeitig oder zeitlich versetzt rezidivierend verursacht werden. Ein großer Embolus aus Herz oder Aortenbogen kann aufbrechen und durch multiple Mikroemboli multiple Hirnläsionen verursachen. Der Anteil der Patienten mit embolischem DWI-Muster bei dem eine Emboliequelle nachgewiesen werden konnte, variiert in unterschiedlichen Studien (LEE ET AL. 2000, DARBY ET AL. 2000, BAIRD ET AL. 2000A).

Ob das gleichzeitige Vorkommen multipler Läsionen in unterschiedlichen vaskulären Versorgungsgebieten von embolischen Schauern oder rezidivierenden Mikroembolien verursacht wird, wird unterschiedlich diskutiert (BOGOUSLAVSKY ET AL. 1996, ROH ET AL. 2000). Rezidivierende Ablösung thrombotischen Materials, beispielsweise von wandständigen Emboli eines akinetischen Segmentes des linken Herzens, ist ein Mechanismus der multiple Läsionen unterschiedlichen Alters erwarten lassen könnte.

Bei einem akuten ischämischen Infarkt bleibt der ADC in der Diffusionsrichtung zwei bis zu zehn Tage niedrig (WARACH ET AL. 1992A, BASTIN ET AL. 2000, ENGELTER ET AL. 2001, TAKAHASHI ET AL. 2002, EASTWOOD ET AL. 2003, SCHULZ ET AL.

2004), normalisiert sich dann, um in der chronischen Phase hoch zu werden. Wir analysierten den Wert zeitlich disseminierter, akuter DWI-Läsionen und fanden eine Assoziation zu Patienten mit linkskardialen Thromben und hypo/akinetischen Segmenten des linken Herzens als Ursachen kardial bedingter Hirnembolien, die auf die Gefahr einer erhöhten Embolie-Rezidivrate in der akuten Phase hindeutet.

Diese Entdeckung unterstützt die Hypothese, dass Tage bis Wochen vor einem klinischen Ereignis auf losgelöstem thrombotischen Material eines kardialen Embolus basierende, stumme Embolien auftreten, was die Bezeichnung der Betroffenen als „Hochrisikopatienten“ rechtfertigt. Eine hohe Früh- und Spätrezidivrate kardioembolisch bedingter Diffusionsstörungen ist schon vorbeschrieben (KANG ET AL. 2003, KANG ET AL. 2004).

Bei 40% der Patienten mit akutem Schlaganfall wurden Frührezidive ischämischer Läsionen innerhalb einer Woche nach dem klinischen Ereignis festgestellt. Diese traten am häufigsten bei LAA auf (Kang et al 2003) und blieben meist asymptomatisch. Innerhalb eines Monats traten bei 26% der Patienten DWI-Veränderungen auf.

Schlaug und Mitarbeiter vertreten die Hypothese, dass durch Atherome verursachte Infarkte einen akuten Schub einer chronischen Erkrankung darstellen, der auf rezidivierenden thrombembolischen Episoden vor Abheilung des Endothels einer ulcerierenden Plaque beruht (SCHLAUG ET AL. 1997).

Mikroembolische Signale (MES) im transkraniellen Ultraschall (TCD) sind als unabhängiger Risikofaktor für wiederholte Ischämische Attacken oder Infarkte bei Arteriosklerose der großen Gefäße anerkannt (SIEBLER ET AL. 1994).

Man könnte also eine Assoziation von Atheromen zu rezidivierenden Mikroemboli vermuten. In der von uns zur genaueren Untersuchung gewählten Subpopulation der Patienten mit kardioembolischen Infarkten könnte diese Hypothese für die Patienten mit aortaler Emboliequelle zutreffen.

Bei kardiogenen Embolien jedoch klingt der Mechanismus eines heilenden Atheroms eher unwahrscheinlich. Hierbei könnte die pathophysiologische Theorie

losgelösten thrombembolischen Materials eines präformierten kardialen Thrombus als Erklärung der zeitlich disseminierte DWI-Läsionen dienen.

Abschließend kann zwar bei Patienten mit gesicherter kardialer oder aortaler Emboliequelle ein embolisches DWI-Muster erwartet werden, definierte Läsionsmuster waren jedoch nicht mit spezifischen Emboliequellen assoziiert.

Bei zusätzlicher Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der DWI-Läsionen kann bei zeitlicher Dissemination, korrelierend mit hypo/akinetischen linken Ventrikelsegmenten und linksventrikulären Thromben, eine hohe Frührezidivrate angenommen werden und somit können Hoch-Risiko-Patienten der akuten Phase ermittelt werden. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um die Validität dieser DWI-Muster zu prüfen und festzustellen, ob wiederholte Diffusionsstörungen mit klinisch symptomatischen Infarktrezidiven korrelieren. Sollte ein solcher Zusammenhang bestehen, so würden diese Patienten von einer frühen, aggressiven Infarkt-Präventions-Therapie profitieren.

Auffallend ist eine geringe Häufigkeit zeitlich disseminierte Läsionen bei Vorhofflimmern. Die Ursache hierfür kann nur vermutet werden. So kommt es vermutlich bei VHF zu großen Embolien mit einem dramatischen klinischen Bild, so dass umgehend ärztlich Hilfe in Anspruch genommen wird und dann eine entsprechende Sekundärprävention eingeleitet wird. Bei einem Thrombus, oder dem Vorliegen akinetischer Wandbezirke, kommt es nach unseren Daten bereits vor stationärer Aufnahme zu kleineren, teilweise stummen Infarkten, bis nach stationärer Aufnahme eine Antikoagulation eingeleitet wird. Dieses wäre eine mögliche Erklärung für die geringe Inzidenz zeitlich disseminierte Läsionen bei VHF, wie von uns beobachtet.

Literaturverzeichnis

Aaslid, R., Markwalder, T. M. und Nornes, H. (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J.Neurosurg.* 57, (6), S. 769-774.

Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. und Marsh, E. E. 3. (1993) 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* 24, (1), S. 35-41.

Baird, A. E., Lovblad, K. O., Dashe, J. F., Connor, A., Burzynski, C., Schlaug, G., Straroselskaya, I., Edelman, R. R. und Warach, S. (2000a) Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 10, (6), S. 441-448.

Baird, A. E., Lovblad, K. O., Schlaug, G., Edelman, R. R. und Warach, S. (2000b) Multiple acute stroke syndrome: marker of embolic disease? *Neurology* 54, (3), S. 674-678.

Bastin, M. E., Rana, A. K., Wardlaw, J. M., Armitage, P. A. und Keir, S. L. (2000) A study of the apparent diffusion coefficient of grey and white matter in human ischaemic stroke. *Neuroreport* 11, (13), S. 2867-2874.

Baumgartner, R. und Siebler, M. (2002) Ultraschall Diagnostik beim Schlaganfall. S. 317-337. In: Hamann, G. F., Siebler, M. und von Scheidt, W. (Hrsg.), *Schlaganfall: Klinik, Diagnostik, Therapie; interdisziplinäres Handbuch*, ecomed, Landsberg/Lech.

Bogousslavsky, J. (1991) Double infarction in one cerebral hemisphere. *Ann.Neurol.* 30, (1), S. 12-18.

Bogousslavsky, J., Bernasconi, A. und Kumral, E. (1996) Acute multiple infarction involving the anterior circulation. *Arch.Neurol.* 53, (1), S. 50-57.

Bogousslavsky, J., Van Melle, G. und Regli, F. (1988) The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19, S. 1083-1092.

Burdette, J. H., Elster, A. D. und Ricci, P. E. (1999) Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 212, (2), S. 333-339.

Busse, O. (2002) Definition und Abgrenzung der Begriffe. S. 21-24. In: Hamann, G. F., Siebler, M. und von Scheidt, W. (Hrsg.), *Schlaganfall: Klinik, Diagnostik, Therapie; interdisziplinäres Handbuch*, ecomed, Landsberg/Lech.

Carr, H.Y., Purcell, E.M. (1954) Effects of Diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 94, S. 630-638

Caso, V., Budak, K., Georgiadis, D., Schuknecht, B. und Baumgartner, R. W. (2005) Clinical significance of detection of multiple acute brain infarcts on diffusion weighted magnetic resonance imaging
2. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 76, (4), S. 514-518.

Cheitlin, M. D., Alpert, J. S., Armstrong, W. F., Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., Davidson, T. W., Davis, J. L., Douglas, P. S. und Gillam, L. D. (1997) ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 95, (6), S. 1686-1744.

Damian, M. S., Seibel, P., Reichmann, H., Schachenmayr, W., Laube, H., Bachmann, G., Wassill, K. H. und Dorndorf, W. (1995) Clinical spectrum of the MELAS mutation in a large pedigree. *Acta Neurol.Scand.* 92, (5), S. 409-415.

Darby, D. G., Parsons, M. W., Barber, P. A. und Davis, S. M. (2000) Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 31, (9), S. 2270-2271.

Dichgans, M. (2002) CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc.Dis.* 13 Suppl 2, S. 37-41.

Dichgans, M., Mayer, M., Uttner, I., Bruning, R., Muller-Hocker, J., Rungger, G., Ebke, M., Klockgether, T. und Gasser, T. (1998) The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann.Neurol.* 44, (5), S. 731-739.

Eastwood, J. D., Engelter, S. T., MacFall, J. F., DeLong, D. M. und Provenzale, J. M. (2003) Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 24, (4), S. 680-687.

Engelter, S. T., Provenzale, J. M., Petrella, J. R., Alberts, M. J., DeLong, D. M. und MacFall, J. R. (2001) Use of exponential diffusion imaging to determine the age of ischemic infarcts. *J.Neuroimaging* 11, (2), S. 141-147.

Fisher, C. M. (1982) Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 32, (8), S. 871-876.

Graef, L. M., Lutsep, H. L., Norbash, A. und Albers, G. W. (1997) Use of fluid attenuating inversion recovery, MR angiogram, and diffusion-weighted MRI techniques for assessment of pontine infarction in a patient treated with radiation therapy for pituitary neoplasm. *Neurology* 48, (2), S. 540-542.

Gross, C. R., Kase, C. S., Mohr, J. P., Cunningham, S. C. und Baker, W. E. (1984) Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features--a population based study. *Stroke* 15, (2), S. 249-255.

Heiland, S. und Skalej, M. (2001) Diagnostik: Bildgebende Verfahren, Kraniozerebrale Erkrankungen, Methoden und Normalbefunde S. 13-21., In: *Magnetresonanztomographie*. Sartor, K. (Hrsg.), Neuroradiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl.

Herneth, A. M., Naude, J., Philipp, M., Beichel, R., Trattnig, S. und Imhof, H. (2000) [The value of diffusion-weighted MRT in assessing the bone marrow changes in vertebral metastases]. *Radiologe* 40, (8), S. 731-736.

Jansen, O und Sartor, K. (2001) Diagnostik: Bildgebende Verfahren, Kraniozerebrale Erkrankungen, Methoden und Normalbefunde,

Computertomographie. Sartor, K. (Hrsg.), Neuroradiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., S. 8-12.

John, C., Elsner, E., Muller, A., Knauth, M. und von Kummer, R. (1997) [Computer tomographic diagnosis of acute cerebral ischemia]. *Radiologe* 37, (11), S. 853-858.

Kang, D. W., Chalela, J. A., Ezzeddine, M. A. und Warach, S. (2003) Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch.Neurol.* 60, (12), S. 1730-1734.

Kang, D. W., Latour, L. L., Chalela, J. A., Dambrosia, J. A. und Warach, S. (2004) Early and late recurrence of ischemic lesion on MRI: evidence for a prolonged stroke-prone state? *Neurology* 63, (12), S. 2261-2265.

Kistler, J. P. und Furie, K. L. (2000) Carotid endarterectomy revisited. *N.Engl.J.Med.* 342, (23), S. 1743-1745.

Koennecke, H. C., Bernarding, J., Braun, J., Faulstich, A., Hofmeister, C., Nohr, R., Leistner, S. und Marx, P. (2001) Scattered brain infarct pattern on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 11, (3), S. 157-163.

Kolominsky-Rabas, P. L. und Heuschmann, P. U. (2002) Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 70, (12), S. 657-662.

Kurtzke, J. F. (1982) The current neurologic burden of illness and injury in the United States. *Neurology* 32, (11), S. 1207-1214.

Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M. L., Vignaud, J. und Laval-Jeantet, M. (1988) Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168, (2), S. 497-505.

Lee, L. J., Kidwell, C. S., Alger, J., Starkman, S. und Saver, J. L. (2000) Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 31, (5), S. 1081-1089.

Li, F., Silva, M.D., Sotak, C. H., Fisher, M. (2000) Temporal evolution of ischemic injury evaluated with diffusion-, perfusion-, and T2-weighted MRI. *Neurology* 54, S. 689-696.

Longstreth, W. T., Jr., Bernick, C., Manolio, T. A., Bryan, N., Jungreis, C. A. und Price, T. R. (1998) Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch.Neurol.* 55, (9), S. 1217-1225.

Lovblad, K. O., Laubach, H. J., Baird, A. E., Curtin, F., Schlaug, G., Edelman, R. R. und Warach, S. (1998) Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 19, (6), S. 1061-1066.

Lutsep, H. L., Albers, G. W., DeCrespigny, A., Kamat, G. N., Marks, M. P. und Moseley, M. E. (1997) Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann.Neurol.* 41, (5), S. 574-580.

Malmgren, R., Warlow, C., Bamford, J. und Sandercock, P. (1987) Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 2, (8569), S. 1196-1200.

Marks, M. P., de Crespigny, A., Lentz, D., Enzmann, D. R., Albers, G. W. und Moseley, M. E. (1996) Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 199, (2), S. 403-408.

Mohr, J. P. (1988) Cryptogenic stroke. *N.Engl.J Med.* 318, (18), S. 1197-1198.

Mori, S. und Barker, P. B. (1999) Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat.Rec.* 257, (3), S. 102-109.

Moseley, M. E., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Cohen, Y., Kurhanewicz, J., Derugin, N., Asgari, H. und Norman, D. (1990) Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2- weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 11, (3), S. 423-429.

Patel, M. R., Siewert, B., Warach, S. und Edelman, R. R. (1995) Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magn Reson.Imaging Clin N.Am.* 3, (3), S. 425-438.

Perkins, C. J., Kahya, E., Roque, C. T., Roche, P. E. und Newman, G. C. (2001) Fluid-attenuated inversion recovery and diffusion- and perfusion-weighted MRI abnormalities in 117 consecutive patients with stroke symptoms. *Stroke* 32, (12), S. 2774-2781.

Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H. und Bertina, R. M. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, (10), S. 3698-3703.

Roh, J. K., Kang, D. W., Lee, S. H., Yoon, B. W. und Chang, K. H. (2000) Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 31, (3), S. 688-694.

Sacco, R. L., Ellenberg, J. H., Mohr, J. P., Tatemichi, T. K., Hier, D. B., Price, T. R. und Wolf, P. A. (1989) Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann.Neurol.* 25, (4), S. 382-390.

Sacco, S. E., Whisnant, J. P., Broderick, J. P., Phillips, S. J. und O'Fallon, W. M. (1991) Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 22, (10), S. 1236-1241.

Schlaug, G., Siewert, B., Benfield, A., Edelman, R. R. und Warach, S. (1997) Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 49, (1), S. 113-119.

Schulz, U. G., Briley, D., Meagher, T., Molyneux, A. und Rothwell, P. M. (2004) Diffusion-Weighted MRI in 300 Patients Presenting Late With Subacute Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *Stroke*

Siebler, M., Kleinschmidt, A., Sitzer, M., Steinmetz, H. und Freund, H. J. (1994) Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high- grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44, S. 615-618.

Stejskal, E., Tanner, J. (1965) Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys* 42, S. 288-292

Stroke Unit Trialists' Collaboration (1997) Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314, (7088), S. 1151-1159.

Takahashi, K., Kobayashi, S., Matui, R., Yamaguchi, S. und Yamashita, K. (2002) The differences of clinical parameters between small multiple ischemic lesions and single lesion detected by diffusion-weighted MRI. *Acta Neurol.Scand.* 106, (1), S. 24-29.

Tatu, L., Moulin, T., Bogousslavsky, J. und Duvernoy, H. (1998) Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 50, (6), S. 1699-1708.

Tatu, L., Moulin, T., Bogousslavsky, J. und Duvernoy, H. (1996) Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* 47, (5), S. 1125-1135.

The Dutch TIA Study Group (1988) The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 19, (4), S. 512-517.

Ulrich, R. und Ulrich, M. (1995) Bevölkerungswachstum: ein globales Problem. *Opitz, P. J. (Hrsg.), Weltprobleme, Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn, 4. Aufl., S. 35-70.*

van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. und van Gijn, J. (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, (5), S. 604-607.

von Kummer, R., Nolte, P. N., Schnittger, H., Thron, A. und Ringelstein, E. B. (1996) Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology.* 38, (1), S. 31-33.

von Kummer, R. und Weber, J. (1997) Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. *Neurology* 49, (5 Suppl 4), S. S52-S55.

Warach, S., Chien, D., Li, W., Ronthal, M. und Edelman, R. R. (1992a) Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 42, (9), S. 1717-1723.

Warach, S., Dashe, J. F. und Edelman, R. R. (1996) Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 16, (1), S. 53-59.

Warach, S., Gaa, J., Siewert, B., Wielopolski, P. und Edelman, R. R. (1995) Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann.Neurol.* 37, (2), S. 231-241.

Warach, S., Li, W., Ronthal, M. und Edelman, R. R. (1992b) Acute cerebral ischemia: evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology* 182, (1), S. 41-47.

Wiesmann, M. und Brückmann, H (2002) Bildgebende Diagnostik beim Schlaganfall. S. 281-307. In: Hamann, G. F., Siebler, M. und von Scheidt, W. (Hrsg.), Schlaganfall: Klinik, Diagnostik, Therapie; interdisziplinäres Handbuch, ecomed, Landsberg/Lech.

Woolfenden, A. R., Tong, D. C., Marks, M. P., Ali, A. O. und Albers, G. W. (1998a) Angiographically defined primary angiitis of the CNS: is it really benign? *Neurology* 51, (1), S. 183-188.

Woolfenden, A. R., Tong, D. C., Norbash, A. M. und Albers, G. W. (1998b) Progressive facial hemiatrophy: abnormality of intracranial vasculature. *Neurology* 50, (6), S. 1915-1916.

Anhang

6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AC	anterior circulation
ADC	apparent diffusion coefficient
AP	Aortenplaque
CE	cardioembolism
CT	Computertomographie
DWI	diffusion weighted imaging
HE	Houndsfield-Einheiten
HF	Hochfrequenz
HINS	Herzinsuffizienz
IVIM	intravoxelincoherent motion
KM	Kontrastmittel
LAA	large-artery atherosclerosis
MRT	Magnetresonanztomographie
OC	other cause
OFO	offenes Foramen ovale
PC	posterior circulation
PRIND	partiell reversibles, ischämisch-neurologischen Defizit
RIND	reversibles, ischämisch-neurologisches Defizit
TR	Repetitionszeit
SAO	small-artery occlusion
TE	Echozeit
TEE	transösophageale Echokardiographie
THR	Linksventrikulärer oder linksatrialer Thrombus
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	transthorakale Echokardiographie
UND	undetermined etiology
VHF	Vorhofflimmern

6.2 Publikationen

Teile dieser Promotionsschrift wurden publiziert bzw. als Vortrag vorgestellt:

Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, Trittmacher S, Stolz E, Jauss M.
Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology.
AJNR Am J Neuroradiol 27:35-39, 2006.

M. Jauss, A. Ellsiepen, R. Siekmann, C. Schleime, and M. Kaps.
Embolische Infarktmuster in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie bei paradoxer Hirnembolie.
Akt.Neurol. 29:83, 2002. (Abstract)

M. Jauss, A. Ellsiepen, R. Siekmann, C. Schleime, and M. Kaps.
Embolische Infarktmuster in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie bei paradoxer Hirnembolie..
DGN Jahrestagung (25.9.2002-29.9.2002): Mannheim. 27.9.2002, 2002.

Zusammenfassung

Hintergrund: Mittels diffusionsgewichteter MRT lassen sich bereits beim frühen, akuten Hirninfarkt Ischämien nachweisen. Das topographische Muster der DWI-Läsionen wurde in der vorliegenden Studie auf einen Zusammenhang mit der Hirninfarkt-Subklassifikation nach TOAST-Kriterien untersucht. Weiterhin wurde untersucht, ob es eine Korrelation von spezifischen DWI-Läsionsmustern zu einzelnen kardialen Emboliequellen gibt.

Methodik und Ergebnisse: Bei 510 konsekutiven Patienten (Alter 65 ± 12 Jahre) mit akutem Hirninfarkt (95%) und TIA (5%) wurde innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn ein kraniales DWI-MRT durchgeführt. Die Läsionsmuster wurden klassifiziert als singulär, multipel in einem vaskulären Stromgebiet und in mehreren Stromgebieten, sowie nach Ort und Größe. Multiple Läsionen wurden diagnostiziert, wenn Läsionen von einander unterschiedliche relative ADC-Werte zeigten. Die ätiologische Hirninfarkt-Subklassifikation wurde nach den TOAST-Kriterien bestimmt: Arteriosklerose, Kardioembolie, Mikroangiopathie, andere Ursache, konkurrierende Ursachen, undefinierter Typ.

Es fand sich eine deutlich signifikante Korrelation des nachgewiesenen Läsionsmusters mit der TOAST-Klassifikation ($p < 0,001$). Multiple unilaterale Läsionen im vorderen Hirnkreislauf waren signifikant mit Arteriosklerose assoziiert. Aufgrund des 15mm Kriteriums für Mikroangiopathie, gab es eine signifikante Assoziation von subkortikalen Läsionen $> 15\text{mm}$ zum kryptogenen Infarkt. Der Nachweis von multiplen bilateralen Läsionen ($p < 0,001$) und singulären kortikosubkortikalen Läsionen ($p < 0,01$) ging signifikant mit dem Nachweis einer kardialen Emboliequelle einher. Bei der weiteren Untersuchung der 153 Patienten mit kardiogener Embolie oder Aorten-Plaques, fand sich eine signifikante Assoziation multipler, bilateraler Läsionen mit Links-Herz-Thromben ($p < 0,01$). Andere Emboliequellen korrelierten nicht signifikant mit einem spezifischen DWI-Läsionsmuster. Multiple, zeitlich disseminierte DWI-Läsionen korrelierten signifikant mit einem hypo- oder

akinetischen linksventrikulären Segment und Linksherz-Thromben als Emboliequellen ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Zwischen dem Läsionsmuster im frühen DWI-MRT beim akuten Hirninfarkt und der ursächlichen Ätiologie nach TOAST-Klassifikation besteht ein signifikanter Zusammenhang. Multiple Läsionen finden sich häufiger bei kardialen Embolien, dies kann interpretiert werden als Folge einer spezifischen Thrombusbeschaffenheit mit Tendenz zu disseminierten Embolien. Ein Zusammenhang zwischen DWI-Läsionsmuster und spezifischer Emboliequelle konnte nicht beobachtet werden. Jedoch könnte die zusätzliche Information durch zeitlich disseminierte DWI-Läsionen und die Assoziation zu kardiogener Embolie durch ein hypo- oder akinetisches linksventrikuläres Segment und Linksherz-Thromben als erhöhtes Rezidivrisiko in der Akutphase interpretiert werden und somit beim Erkennen von „Hochrisikopatienten“ helfen.

7.1 Abstract

Introduction: Diffusion-weighted imaging (DWI) enables early identification of ischemic lesions in stroke. Stroke subtype may be related to different lesion patterns. The aim of the study was to analyse the subtype of stroke as determined by the TOAST criteria by using DWI. Further investigation of patients with a cardiac embolic source were made to show, if there is a relation between DWI lesion patterns and the specific underlying embolic mechanism.

Methods & Results: 510 consecutive patients with acute ischemic stroke (95%) and TIA (5%) aged 65 ± 12 years were investigated with DWI 72 hours after symptom onset. Lesions on DWI were classified as single, scattered in one vascular territory or multiple in more than one vascular territory, in location and dimension. Multiple lesions were classified as being of different age when they differed in relative ADC value. Stroke subtype was determined by the TOAST classification criteria: large artery atherosclerosis (LAA), cardioembolism (CE), small artery occlusion (SAO), cryptogenic stroke, stroke of other determined etiology and two or more competing causes.

We found a significant overall association of DWI lesion patterns with stroke subtype using the TOAST criteria ($p < 0,001$). Multiple unilateral lesions in the anterior circulation were significantly associated to LAA. Due to the 15mm criterion for SAO, cryptogenic stroke was significantly associated with subcortical lesions ≥ 15 mm. Single corticosubcortical lesions ($p < 0,01$) and multiple bilateral lesions in the anterior and posterior circulation ($p < 0,001$) on DWI were significantly associated with CE. In further investigation of 153 patients having cardiogenic or aortic plaque embolism, the finding of multiple bilateral lesions was significantly associated with a left heart thrombus ($p < 0,01$). Other embolic etiologies did not correlate to a specific DWI pattern. Temporally disseminated DWI lesions were significantly correlated to a hypo- or akinetic left ventricular segment and a left heart thrombus as underlying embolic mechanism ($p < 0,01$).

Conclusion: We found a strong relationship between stroke subtype and DWI lesion pattern. The finding of multiple bilateral lesions was significantly associated with a cardiac embolic source, which is maybe caused by a specific thrombus texture with a tendency for embolus-dissemination. Based on the DWI lesion pattern, no strong correlation with a specific embolic source could be observed. But the additional information of temporally disseminated DWI lesions and the association to cardiogenic embolism caused by left ventricular hypo/akinetic segment and a left-heart thrombus could be interpreted as a high recurrence rate and therefore maybe a useful method to detect “high-risk patients”.

Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn PD. Dr. M. Jauß für die Überlassung des Themas und die klinische, wissenschaftliche und menschliche Förderung, für sein persönliche Engagement und die Unterstützung der Untersuchungen, welche die Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden.

Herrn Prof. Dr. M. Kaps für die Möglichkeit, diese Promotion in seiner Abteilung durchführen zu können.

Herrn Dr. T. Wessels für die wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Herrn Dr. H.G. Wolff für das aufmerksame Korrekturlesen.

Meiner Oma für die (nicht nur) finanzielle Unterstützung.

Meiner Familie, meiner WG und meinen Freunden für die verständnisvolle Geduld, Hilfe und erfolgreiche Ablenkung bei unüberwindbaren Problemen.

Ich danke den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, welche direkt zu Ergebnissen und deren Darstellung in dieser Arbeit beigetragen haben, namentlich Frau C. Solbach (jetzt Kreiskrankenhaus Alfeld / Leine),

Herrn Dr. M. Coch, Herrn Dr. M. Grebe und Herrn Dr. M. Heidt von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Innere Medizin – Kardiologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin sowie dessen Leiter, Herrn Prof. Dr. H. Tillmanns, für die Erhebung der kardiologischen Befunde und die freundliche Genehmigung zur Darstellung im Rahmen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Traupe, Zentrum für Radiologie, Abt. Neuroradiologie und seinem Team, namentlich Frau Dr. S. Tittmacher für die Unterstützung bei der Auswertung der neuroradiologischen Befunde.

Dem ärztlichen und pflegerischen Team der Neurologischen Universitätsklinik Gießen für die direkte und indirekte Hilfestellung, welche ich während der Durchführung der Promotion erfahren durfte.

Und nicht zuletzt den Mitarbeiterinnen des Ultraschalllabors der Neurologischen Universitätsklinik und Gießen (Frau U. Reitz und Frau H. Reckhaus).

Lebenslauf

Name	Anne Christina Ellsiepen	
Adresse	Leierweg 59, 44137 Dortmund	
30.12.1976	Geboren in Düsseldorf	
Vater	Helmut Ellsiepen, Elektroingenieur	
Mutter	Anita Ellsiepen, Hauptschullehrerin	
Geschwister	Henrike Lindenberg, Lina Ellsiepen, Emilia Ellsiepen	
Schulbildung		
1983 - 1987	Wilhelm-Hüls-Grundschule Hilden	
1987 - 1996	Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Hilden	
06/1996	Abitur, Note: 1,41	
1996/1997	7-monatiger Aufenthalt in Israel, Arbeit als Volontärin im Kinderheim Neve Hanna	
Ausbildung		
1997 - 2003	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen	
10/02 - 01/03	PJ, 1.Terzial: Allgemein- und Unfallchirurgie, Kreisspital für das Freiamt Muri, Schweiz	
02/03 - 05/03	PJ, 2.Terzial: Innere Medizin, Notaufnahme und Hämatol.-Onkologische Station, Medizinische Klinik II, JLU Gießen	
06/03 - 09/03	PJ, 3.Terzial: Pädiatrie: Neurologie, Infektionsstation und Poliklinik der Kinderklinik, JLU Gießen	
11/2003	3. Staatsexamen, Note: 2,3	
Ärztliche Tätigkeit		
2004 - 2005	Innere Medizin im ev. Krankenhaus Bethanien, Dortmund Chefarzt Dr. med. R. Lemke	
2005 - 2006	Chirurgie im Hôpital Pourtalès, Neuchâtel, Schweiz, Chefarzt PD Dr. med. R. Schneider	
2006 bis dato	Anästhesie im Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund Chefarzt PD Dr. med. J. F. Zander	

