

Aus dem Institut für Neuroradiologie  
(Direktor: Prof. Dr. Olav Jansen)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ZEREBRALE HYPOXIEMUSTER IN DER MRT UND IHRE KORRELATION  
ZUM KLINISCHEN VERLAUF**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**CAROLA JAHNS**

aus **Tübingen**

Kiel 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. O. Jansen

2. Berichtstatter: Prof. Dr. R. Stingele

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2010

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	5
2 Grundlagen.....	9
2.1 Pathophysiologie Hypoxie .....	9
2.1.1 Allgemeines .....	9
2.1.2 Pathobiochemische Vorgänge bei einer Hypoxie .....	10
2.1.2.1 ATP-Mangel.....	10
2.1.2.2 Anaerobe Glykolyse .....	11
2.1.2.3 Reperfusion .....	11
2.2 Zeichen einer Hypoxie in MRT– Untersuchungen des Hirns.....	13
2.2.1 Allgemeines .....	13
2.2.1.1 T1- Relaxation: longitudinale Relaxation .....	15
2.2.1.2 T2- Relaxation: transversale Relaxation .....	15
2.2.2 Relevante Gewichtungen .....	15
2.2.2.1 T1-gewichtete Bildgebung .....	16
2.2.2.2 T2-gewichtete Bildgebung .....	16
2.2.2.3 FLAIR-Sequenz (Fluid–Attenuated Inversion Recovery) .....	17
2.2.2.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI).....	17
3 Patienten, Material und Methoden .....	19
3.1 Auswahlkriterien.....	19
3.2 Arbeitsweise .....	19
3.2.1 Patienten .....	19
3.2.2 Schnittbilder .....	20
3.2.3 Gruppierung der Schemata .....	23

3.2.4	Klinische Daten .....	23
4	Ergebnisse .....	25
4.1	Ursachen einer Hypoxie.....	25
4.2	Gruppierungen der Schemata .....	27
4.3	Hypoxieempfindlichkeit der grauen Substanz.....	28
4.3.1	Kategorie I: Isolierte Rindenbandschädigung .....	28
4.3.2	Kategorie II: Schädigung von Rindenband und Stammganglien .....	30
4.3.3	Kategorie III: Schädigung von Rindenband, Stammganglien,Thalamus oder Hirnstamm.....	32
4.3.4	Sonstige .....	33
4.3.4.1	Reine Stammganglienläsionen.....	33
4.3.4.2	Thalamusläsionen .....	35
4.3.5	Zusammenfassung.....	36
4.4	Hypoxieempfindlichkeit der weißen Substanz .....	37
4.4.1	Kategorie I .....	37
4.4.2	Kategorie II .....	38
4.4.2.1	Kategorie IIa .....	38
4.4.2.2	Kategorie II b .....	39
4.4.3	Kategorie III .....	40
4.4.4	Zusammenfassung.....	41
4.5	Arten der Schädigung .....	42
5	Diskussion.....	43
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	43
5.2	Interpretation der Ergebnisse .....	43
5.3	Bedeutung der Arbeit im Kontext der Literatur .....	47
5.4	Klinische und Forschungsimplikationen der Ergebnisse .....	49
5.5	Limitationen der Arbeit .....	51

6	Zusammenfassung.....	52
7	Literaturverzeichnis.....	54
8	Tabellen-Anhang .....	62
9	Danksagung .....	69
10	Lebenslauf .....	70

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Maximales Schädigungsmuster nach Hypoxie.....	8
Abbildung 2: Entstehung von Längs- und Transversalmagnetisierung.....	14
Abbildung 3: Darstellung des Rindenbandes .....	21
Abbildung 4: Darstellung der Stammganglien .....	21
Abbildung 5: Darstellung von Tegmentum mesencephali und Crus cerebri .....	22
Abbildung 6: Darstellung von Hirnstamm und Kleinhirn .....	22
Abbildung 7: Isolierte Rindenbandschädigung .....	28
Abbildung 8: Schädigung von Rindenband und Stammganglien .....	30
Abbildung 9: Schädigung von Rindenband, Stammganglien, Thalamus und Hirnstamm.....	32
Abbildung 10: Schädigungsmechanismus graue Substanz .....	36
Abbildung 11: Schädigungsmechanismus weiße Substanz.....	41
Abbildung 12: Verhältnis graue und weiße Substanz bei Säugetieren .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hypoxieursachen .....	26
Tabelle 2: Hypoxiegeschädigte Bereiche der grauen Substanz .....	27
Tabelle 3: Anzahl Patienten mit Marklagerschäden in den Kategorien.....	37

## 1 Einleitung

Hypoxien einer bestimmten Mindestdauer, z.B. bei Herzkreislaufstillständen, führen zu Schäden an der grauen und weißen Substanz des Hirns. Auffallend ist, dass diese Schädigungen immer in charakteristischen Lokalisationen im Hirn vorkommen. So ist seit langem bekannt, dass der zerebrale Kortex und die Basalganglien Orte sind, an welchen eine hypoxische Schädigung bevorzugt auftritt.

Wegen der außergewöhnlichen Möglichkeit der Gewebedifferenzierung lassen sich Schädigungen im Gehirn durch die MRT besonders gut darstellen. Genau wie in der Diagnostik des Schlaganfalls kommt die Diagnostik mittels MRT auch zum Einsatz, um die Folgen eines globalen Sauerstoffmangels (Hypoxie) am Gehirn darzustellen.

Jedoch sind die hypoxisch bedingten Veränderungen in der MRT an grauer und weißer Substanz in der aktuellen Fachliteratur wichtiger Diskussionsgegenstand.

Problematisch an der Aufarbeitung dieser Thematik ist dabei die Vielzahl verschiedener Erkrankungen, die zu einer Hypoxie/ Hypoxämie führen. Zu einer zerebralen Hypoxie kommt es immer dann, wenn ein Missverhältnis zwischen Sauerstofftransport und Sauerstoffbedarf im Gehirn entsteht. Als denkbare Ursache für eine Hypoxie sind im Wesentlichen zwei pathologische Mechanismen zu nennen. Zum einen eine mangelhafte Sauerstoffsättigung, hervorgerufen z.B. durch pulmonale Erkrankungen, ungenügende Atmung oder Toxine, die statt des Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden werden.

Eine weitere mögliche Ursache besteht in einem mangelhaften Sauerstofftransport, meist bei einem Herzkreislaufstillstand oder durch hypovolämischen Schock, z.B. bei Verletzung großer Gefäße. Als Folge fällt der Blutdruck ab, die Organe können nicht mehr ausreichend perfundiert werden, ein globaler Sauerstoffmangel entsteht.

So sind zwar all diese Pathologien durch eine Sauerstoffunterversorgung des Gehirns Ursache einer Hypoxie, darüber hinaus ist jedoch fraglich, ob bei einigen Erkrankungen nicht zusätzlich zur Sauerstoffunterversorgung ein eigener, spezifischer Pathomechanismus besteht, der die Hirnschädigungen hervorruft [1]. Angeführt seien hier v.a. die toxischen Hypoxien, am häufigsten in Form einer Kohlenmonoxid (CO)-Vergiftung [2].

Weiter kompliziert wird die Untersuchung von Patienten mit Hypoxien/ Hypoxämien oftmals durch die Schwere des Krankheitsbildes. Bei den Patienten handelt es sich meistens um

Hochrisikopatienten, bei denen die Durchführung einer bildgebenden Diagnostik nur unter hohem logistischen Aufwand möglich ist. Dies liegt zum einen daran, dass der Transport eines Intensivpatienten nicht ungefährlich ist und stets mit Komplikationen gerechnet werden muss. Ein anderer Grund ist darin zu sehen, dass die meisten dieser Patienten beatmet sind. Dies erfordert eine große Menge an Gerätschaften (Monitoren, EKG- und Beatmungsgeräte, Perfusoren usw.), die alle speziell für den Betrieb auch in der MRT zugelassen sein müssen.

Dennoch ist es wichtig, einen möglichen Zusammenhang zwischen den Veränderungen in MRT-Bildern des Hirns und dem tatsächlichen Ausmaß der Hirnschädigung nach Hypoxie/Hypoxämie zu untersuchen. Dadurch kann möglicherweise eine zukünftige bessere Einschätzung über das Ausmaß der Hirnschädigung erfolgen, die dann eine Beurteilung der Prognose des Patienten ermöglichen könnte. Als Prognoseparameter werden momentan v.a. der neurologische Status, verschiedene Laborparameter, sowie die Elektroenzephalografie (EEG) und somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP) herangezogen. Eine Einschätzung der Prognose mit diesen Verfahren ist jedoch zum Teil nur eingeschränkt möglich [3] [4] [5].

Es soll daher untersucht werden, ob es Bereiche im Gehirn gibt, die bei einem hypoxischen Ereignis bevorzugt geschädigt werden und wenn ja, ob sich bestimmte Ausprägungs- und Verteilungsmuster erkennen lassen, die in ihrer Ausprägung dann mit der Schwere der Schädigung korrelieren.

In der letzten Zeit wird die Vielfalt der Veränderungen in der MRT nach Hypoxien vermehrt beschrieben und kontrovers diskutiert [6]. Im Gegensatz zu der Ansicht, dass die graue Substanz anfälliger für Schäden nach einem hypoxischen Ereignis ist [7] [8], berichten mehrere Untersuchungen auch von Veränderungen an der weißen Substanz. Diese Veränderungen werden zwar oft erst in deutlichem zeitlichen Abstand zu dem auslösenden Ereignis beobachtet [9] [10], jedoch schildern einige Studien solche Marklagerveränderungen auch früh nach dem hypoxischen Geschehen [11] [12].

Begründet wurde die stärkere Anfälligkeit der grauen Substanz mit ihrem höheren Energiebedarf [13] und/ oder der höheren Dichte an Glutamatrezeptoren [14].

Problematisch an den aktuellen Ergebnissen zur frühen Schädigung des Marklagers ist vor allem, dass in keiner der Arbeiten eine große Patientenzahl rekrutiert wurde. Maximal

handelte es sich um 12 Patienten, dies macht eine Gruppierung in Kategorien unterschiedlicher Schädigungsmuster unmöglich.

Andere Arbeiten beschränken sich in ihren Aussagen auf die MRT-Bildgebung mittels spezieller Aufnahmetechniken, z.B. der diffusionsgewichteten MRT (DWI) [15] [16] oder betrachten nur MRT-Veränderungen, die bei speziellen Erkrankungen als Ursache einer Hypoxie auftreten, wie zum Beispiel CO-Vergiftungen [17] [18] [19] [12] oder Beinahe-Ertrinken [20]. Eine weitere Arbeit befasst sich ausschließlich mit hypoxischen Korrelaten im Kindesalter [21].

Diese Untersuchungen, die sich auf spezielle Aspekte der zerebralen Hypoxie beschränken, sind zwar bezüglich Patientengruppe oder Ursache der Hypoxie sehr homogen, Nachteil ist jedoch, dass ausschließlich Aussagen über eine spezielle Krankheit oder Patientengruppe und ihre Korrelate in der MRT möglich sind.

Damit eine Kategorisierung der Veränderungen im Gehirn als Grundlage für eine Prognoseabschätzung überhaupt zu realisieren ist, muss die Arbeit möglichst viele Patienten einschließen, die in der MRT Veränderungen einer Hypoxie aufweisen.

Daher soll in der vorliegenden Arbeit anhand von 52 Patienten untersucht werden, ob unterschiedliche Hypoxielängen und Tiefen zu unterschiedlichen Schädigungsmustern in der MRT führen. Ferner soll herausgefunden werden, ob sich die hypoxiebedingten Hirnschädigungen anhand des Ausprägungsmusters in der MRT in bestimmte Gruppen kategorisieren lassen. Abschließend soll ermittelt werden, ob die Schwere des klinischen Verlaufs mit dem Schädigungsmuster in der MRT korreliert und die erstellten Kategorien somit als Prognosefaktor angesehen werden können.

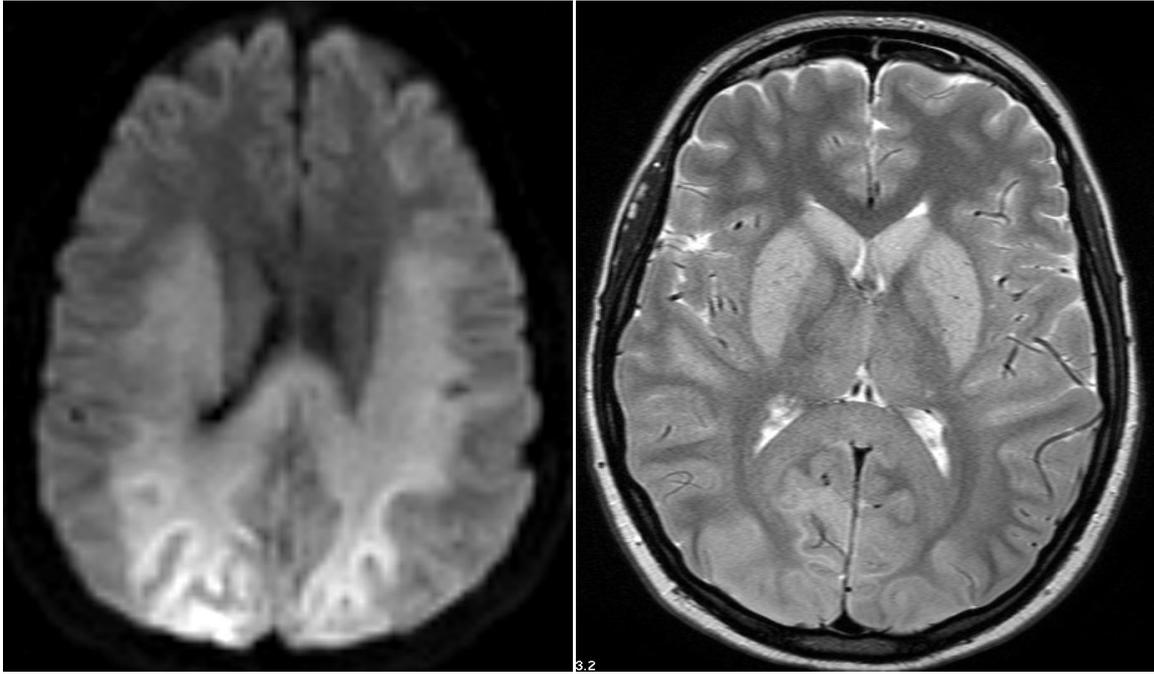


Abbildung 1: Maximales Schädigungsmuster nach Hypoxie  
Schädigung von Rindenband, Stammganglien, Thalamus und Marklager

## 2 Grundlagen

### 2.1 Pathophysiologie Hypoxie

#### 2.1.1 Allgemeines

Eine Hypoxämie ist definiert als Sauerstoffmangel im Blut, eine Hypoxie als Sauerstoffmangel im Gewebe [22]. Aus einer Hypoxämie entwickelt sich schnell eine Hypoxie [23].

Wird das Sauerstoffangebot an ein Organ oder Gewebe unterbrochen, bleiben auf zellulärer Ebene noch drei Möglichkeiten, kurzzeitig weiterhin Energie zu gewinnen und den Zellerhaltungsumsatz aufrecht zu erhalten.

Zunächst kann noch gespeicherter Sauerstoff zur Energiegewinnung genutzt werden. Nachdem die Sauerstoffreserven ausgeschöpft sind, erfolgt die Energieversorgung der Zellen durch anaerobe Glykolyse unter Bildung von Milchsäure. Sobald auch diese Möglichkeit nicht mehr zur Verfügung steht, werden energiereiche Phosphate wie Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat gespalten [24].

Als eines der stoffwechselaktivsten Organe reagiert das Gehirn sehr empfindlich auf den Mangel an Sauerstoff und Glukose. Zwar beträgt der Anteil des Gehirns am Körpergewicht nur 2%, jedoch benötigt es ca. 15% des Herzminutenvolumens und 20% des menschlichen Sauerstoffbedarfs [25] [26]. Seinen Energiebedarf deckt das Gehirn fast ausschließlich durch den oxidativen Abbau von Glukose [27]. Zwar kann das Gehirn Glukose und Energie kurzzeitig in Form von ATP und Phosphokreatinen speichern, jedoch gibt es keine Möglichkeit, Sauerstoff länger zu deponieren, was die Toleranz des Gehirns gegenüber Hypoxien reduziert.

Klinisch äußert sich eine Hypoxie unter anderem durch Tachykardie, Blutdruckanstieg, Steigerung der Atemfrequenz und durch eine Zyanose. Vegetative Zeichen sind Schwitzen, Unruhe, Verwirrtheit und Bewusstseinsintrübung [28].

Wird die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn unterbrochen, führt dies zu einem raschen Zusammenbruch der Membranpotenziale und damit zu einem Funktionsverlust der Nervenzellen durch Membrandepolarisation.

Der molekulare Sauerstoff ist nach 6-8 Sekunden aufgebraucht, Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) stellen indirekt die Sauerstoffschuld des zerebralen Kortex dar. Nach 15-20 Sekunden tritt Bewusstlosigkeit ein [29]. Dauert die Hypoxiephase länger als

5 Minuten, muss mit ersten irreversiblen Schäden durch Anreicherung von Laktat sowie durch Störungen im Protein- und Lipidstoffwechsel gerechnet werden [30] [31]. Der Zusammenbruch des Energiestoffwechsels führt schließlich nach Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke zum Hirnödem.

## **2.1.2 Pathobiochemische Vorgänge bei einer Hypoxie**

### **2.1.2.1 ATP-Mangel**

Sauerstoffmangel induziert durch Zusammenbruch der Atmungskette einen Mangel an ATP, dieser ATP-Mangel ist der Hauptgrund für ischämische Zellschäden und Zelltod [32].

Bereits 20 Sekunden andauernde Anoxien führen zum vollständigen Verbrauch der ATP-Reserven, nach 5 Minuten ist kein ATP mehr nachweisbar [30]. ATP-Mangel hat den Zusammenbruch der Ionenhomöostase zur Folge, denn energieabhängige Ionentransporter wie die  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe und die  $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$ -Pumpe können ohne ATP nicht arbeiten. Wird die  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe in ihrer Funktion beeinträchtigt, führt dies zu vermehrtem Eintritt von  $\text{Na}^+$  in die Zelle und zum Austritt von  $\text{K}^+$ . Die Folge ist ein Wassereinstrom in die Zelle; es kommt zum zytotoxischen Ödem [33].

Weiterhin kommt es zusätzlich zu einem exzessiven  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle. Der Grund dafür ist das Versagen der  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe mangels ATP. Indirekte Folge des Energiemangels ist aber auch eine Wiederaufnahmestörung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat im Bereich der Präsynapse und der Gliazellen. Durch die hohe extrazelluläre Glutamatkonzentration erfolgt NMDA-Rezeptor-vermittelt ein ungehemmter  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle [34] [35].

Der hohe  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt im Zytosol führt zur Aktivierung von kalziumabhängigen intrazellulären Proteasen (Calpainen), die das Zytoskelett und insbesondere das Strukturprotein Spektrin und die Mikrotubuli zerstören [36].

Des Weiteren werden Phospholipasen aktiviert, die Membranproteine hydrolysieren, was zu Membranschädigungen und Permeabilitätsveränderungen führt. Als Folge der Hydrolyse entstehen freie Fettsäuren, die Ausgangspunkt für die Bildung von freien Radikalen sind [30] [37]. Die Aktivierung der Phospholipase führt über die Aktivierung weiterer metabotroper Glutamatrezeptoren zur Öffnung intrazellulärer Kalziumreservoirs, es entsteht ein

Schneeballeffekt aus sich gegenseitig bedingender Glutamatfreisetzung und  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung der Zelle [36] [33].

### **2.1.2.2 Anaerobe Glykolyse**

Biochemisch führt eine Hypoxie zum Sistieren der oxidativen Energiegewinnung [38]. Es kommt zur Umstellung auf anaerobe Glykolyse und damit zu einer Laktatazidose [39]. Unter geringem Energiegewinn wird aus ATP durch Abspaltung von Phosphatresten Adenosin, welches über Inosin weiter zu Xanthin abgebaut wird. Resultat ist der Verbrauch der Glykogenspeicher. Danach kommt die glykolytische Reaktion zum Stillstand, die Zellen stellen ihren Stoffwechsel vollständig ein. Durch die Anhäufung von Laktat und anorganischen Phosphaten sinkt der intrazelluläre pH-Wert, die massive Gewebezidose führt zur Vasodilatation, als letzter Möglichkeit einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung [40].

### **2.1.2.3 Reperfusion**

Therapiert man die Ursache der Hypoxie wirkungsvoll, führt dies zur Hyperämie der zuvor hypoxisch vorgeschädigten Gebiete. Günstige Folgen sind sowohl die Wiederaufnahme der Energiezufuhr, als auch die Ausschwemmung toxischer Metabolite [41]. Ungünstige Konsequenz ist vor allem die Bildung von freien Radikalen [42]. Bei der Reperfusion werden mangelperfundierte Gebiete wieder mit Sauerstoff versorgt und Xanthin, das Endprodukt der anaeroben Glykolyse, wird von der Xanthin-Oxidase zu Harnsäure oxidiert. Dabei entstehen zunächst freie Sauerstoffradikale, die in einem weiteren Schritt in  $\text{H}_2\text{O}_2$  umgewandelt werden [43]. Weitere freie Sauerstoffradikale entstehen in Mitochondrien, da sie während der anaeroben Glykolyse nicht als „Elektronenfänger“ benötigt werden [36]. Aktivierte Phospholipasen hydrolysieren Membranphospholipide, so dass es zu einer Membranschädigung kommt [30]. Durch die Abspaltung funktioneller Gruppen und Neuordnung von Doppelbindungen ändern sich Konformation und Konfiguration der Fettsäuren und damit ändert sich auch die Permeabilität und Fluidität der Membranen [44]. Es resultiert eine Schädigung des Endothels und als Folge das Aufbrechen der „tight-junctions“ zwischen den Zellen [44]. Durch die ischämiebedingte Endothelläsion kommt es zum Zusammenbruch der physiologischen Blut-Hirn-Schranke, damit zur Verschiebung von

Plasmaproteinen und Wasser von intravasal in den intraparenchymalen Extrazellulärraum und folglich zur Ausbildung eines vasogenen Ödems [45] [46]. Die Plasmalemmzerstörung beginnt in der ersten postischämischen Stunde, intrazelluläre Organellen und das Zytoskelett werden nach 1-3 Stunden angegriffen [36].

Zusätzlich emigrieren Leukozyten, die an den vorher ischämischen Gefäßwänden haften, in das angrenzende Interstitium und setzen lokal Sauerstoffradikale und zumeist proinflammatorische Mediatoren frei.

So sind es die durch die Hyperämie ausgelösten Veränderungen, die den subakuten klinischen Verlauf des Patienten bestimmen. Das Ausmaß des „Hyperämieschadens“ hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab, der Rezirkulationsrate oder der Geschwindigkeit des Aufbaus energiereicher Phosphate [47].

## 2.2 Zeichen einer Hypoxie in MRT– Untersuchungen des Hirns

### 2.2.1 Allgemeines

Alle Atome mit einer ungeraden Protonenzahl bzw. Neutronenzahl sind prinzipiell für die Bildgebung mittels MRT geeignet, weil ihre Kerne einen von Null verschiedenen Gesamt-Spin haben. Kriterium für die bessere Eignung der Atomkerne bestimmter Elemente ist zunächst die Häufigkeit ihres Vorkommens im menschlichen Körper.

Für die klinische MRT ist das Wasserstoffproton von entscheidender Bedeutung, denn Wasserstoff kommt in gebundener Form sehr häufig im Körper vor (z.B. an Fettsäuren oder in wässrigen Lösungen) und liefert daher in der MRT die höchste Signalintensität.

Neben seiner positiven elektrischen Ladung besitzt das Wasserstoffproton noch die Eigenschaft des Spins. Ein Spin ist vergleichbar mit einem mechanischen makroskopischen Drehimpuls (engl. to spin = sich drehen), eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen. Das Proton dreht sich also um sich selbst wie ein Kreisel, gleichzeitig hat es eine elektrische Ladung, besitzt somit ein magnetisches Moment und verhält sich wie ein kleiner Magnet, d.h. es wird von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst.

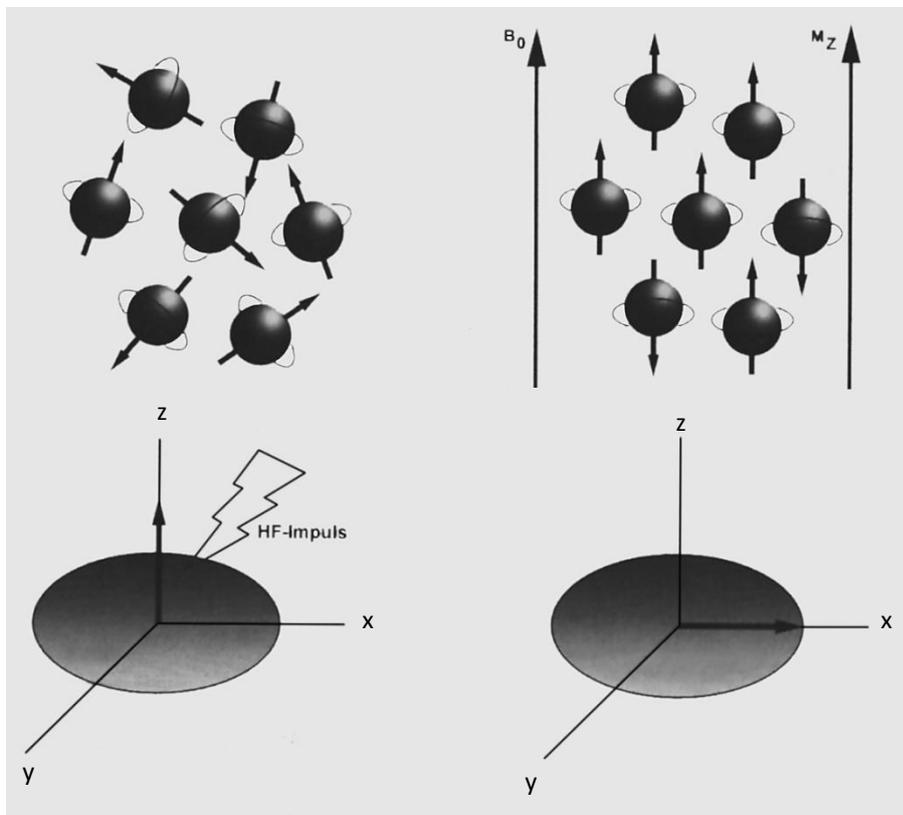
Ein äußeres Magnetfeld richtet die Spins entlang des Feldes aus, worauf die Spins mit einer Präzessionsbewegung in der charakteristischen Larmorfrequenz reagieren.

Bei der Ausrichtung entlang des Hauptmagnetfeldes geben sie Energie an die Umgebung ab. Während das Spin-System in einen stabilen Zustand kommt, addieren sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins und es kommt zu einer Längsmagnetisierung in Z-Richtung (Abbildung 1).

Wird nun in dieses stabile Spin-System mit einer elektromagnetischen Welle wieder Energie mit einer Frequenz eingebracht, die genau der Larmorfrequenz entspricht, kippen die Spins – und mit ihnen die Längsmagnetisierung- immer mehr aus der Z-Richtung heraus, das Spin-System wird angeregt.

Weiterhin führt der Radiowellenimpuls zur Synchronisierung der Spins. Vor dem Impuls befinden sich alle Protonen zu einem Zeitpunkt an unterschiedlicher Position auf ihrer „Kreiselbahn“, unmittelbar nach der Anregung präzedieren die Spins synchron, sie sind „in Phase“.

Mit einem Hochfrequenzimpuls der richtigen Leistung und Dauer kann eine Auslenkung um genau 90 Grad erreicht werden. Die gesamte Magnetisierung wird in die XY- Ebene umgeklappt, heißt Transversalmagnetisierung und induziert in der Empfangsspule das MR-Signal [48]. Zwei Vorgänge bewirken jedoch, dass die transversale Magnetisierung und damit das MR-Signal abnimmt und der stabile, energetisch günstigere Ausgangszustand vor der Anregung wieder erreicht wird: die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1- Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2- Relaxation) [49].



**Abbildung 2:** Entstehung von Längs- und Transversalmagnetisierung  
(aus Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2006): „Wie funktioniert MRI?“, 4. Springer, Heidelberg)

Ist kein magnetisches Feld vorhanden, rotieren die Spins in beliebiger Richtung um ihre eigene Achse (oben links). In einem Magnetfeld richten sich die Spins in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$  aus (oben rechts). Diese Ausrichtung äußert sich als Längsmagnetisierung  $M_z$  (unten links). Durch einen geeigneten Hochfrequenzimpuls klappt die Längsmagnetisierung um und ist dann als Transversalmagnetisierung vorhanden (unten rechts).

### **2.2.1.1 T1- Relaxation: longitudinale Relaxation**

Nach dem Abschalten des Hochfrequenzimpulses rotieren die Spins mit Präzessionsfrequenz in der Transversalebene um die Achse des Hauptmagnetfeldes [50]. Da dieser Zustand jedoch energetisch ungünstig ist, relaxieren die angeregten Protonen, kehren also in ihren Ursprungszustand zurück und richten sich wieder entlang des äußeren Magnetfeldes aus.

Die Transversalmagnetisierung wird kleiner und das MR-Signal nimmt ab, dafür baut sich die Längsmagnetisierung wieder auf (Spin-Gitter-Wechselwirkung).

Die Longitudinalrelaxation ist verbunden mit der Abgabe von Energie an die Umgebung. Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten weisen eine hohe Signalintensität auf (z.B. Fett), wo hingegen Gewebe mit langen T1-Relaxationszeiten gering signalintens sind (z.B. Liquor, Wasser).

### **2.2.1.2 T2- Relaxation: transversale Relaxation**

Unmittelbar nach der Anregung präzedieren die Spins synchron, jedoch geht diese Phasenkohärenz in der Transversalebene mit der Zeit verloren [51]. Die Spins beeinflussen sich gegenseitig, einige Spins laufen durch die Spin-Spin-Wechselwirkungen etwas voraus, andere hinterher. Die einzelnen Magnetvektoren beginnen, sich gegenseitig aufzuheben anstatt sich zu addieren. Der resultierende Gesamtvektor, die Transversalmagnetisierung wird immer kleiner, damit verschwindet auch das MR-Signal. Die transversale Relaxation ist also der Verlust der transversalen Magnetisierung durch Dephasierung der Spins [52].

Gewebe, die in der Lage sind, relativ lange eine Transversalmagnetisierung aufrecht zu erhalten, stellen sich in T2- gewichteten Bildern hell dar (z.B. Liquor/ Wasser).

## **2.2.2 Relevante Gewichtungen**

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren kann die MRT gewebsspezifische Parameter je nach Gewichtung unterschiedlich darstellen.

Da die Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung verwendet werden, ist die Darstellung einer zerebralen Hypoxie mittels MRT sehr gut geeignet, denn als Folge der Hypoxie ändert sich die Wasserverteilung im Hirnparenchym. Diese Veränderung der Wasserverteilung kann in der MRT gemessen werden.

Strukturen, die in einer Sequenz hell erscheinen, werden als signalreich oder hyperintens bezeichnet, als signalarm oder hypointens, wenn sie im Vergleich zum umliegenden Gewebe dunkel erscheinen [53].

Zur Darstellung einer zerebralen Hypoxie eignen sich folgende Sequenzen:

#### **2.2.2.1 T1-gewichtete Bildgebung**

Als T1-gewichtet werden Bilder bezeichnet, deren Kontrast hauptsächlich von der T1-Zeit bestimmt wird. Gewebe mit kurzer T1-Zeit sind hell, während Gewebe mit langer T1-Zeit dunkel erscheinen. Charakteristisch für ein T1-gewichtetes Bild ist eine nur mäßig gute Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz, allerdings lässt sich die Hirnsubstanz sehr gut vom Liquor abgrenzen [54].

Als Folge des zytotoxischen Ödems stellt sich die lokale Hirnschwellung hypointens dar [55]. Da intravenös verabreichtes Gadolinium als Kontrastmittel eine hohe Signalintensität in T1-gewichteten Bildern besitzt, lassen sich Störungen der Bluthirnschranke, die mit Austritten kleinerer Mengen Kontrastmittel aus den Gefäßen einhergehen, als Folge der Hypoxie sehr gut darstellen.

#### **2.2.2.2 T2-gewichtete Bildgebung**

MR-Bilder, deren Kontrast v.a. durch verschiedene T2-Zeiten bestimmt wird, sind T2-gewichtet. Ausgezeichnet unterschieden werden können hier weiße und graue Substanz, bei gleichzeitig hoher Signalintensität des Liquors. Gewebe mit hohem Wassergehalt, z.B. Ödeme, zeigen eine hohe Signalintensität [54].

Auch Hypoxien gehen mit einem Ödem einher, diese Bereiche erscheinen auf T2-gewichteten Bildern hell. Da die Signalintensität jedoch erst durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und dem damit verbundenen Einstrom von Wasser in den Extrazellularraum erfolgt, ist der Nachweis einer Signaländerung erst 6-8 h nach dem Ereignis möglich [56].

Hämorrhagien hingegen gehen mit einer Signalabsenkung einher und stellen sich daher dunkel dar.

Nicht unterschieden werden kann jedoch zwischen zytotoxischem und vasogenem Ödem, diese Abgrenzung ist erst durch diffusionsgewichtete Aufnahmen möglich [57].

### **2.2.2.3 FLAIR-Sequenz (Fluid–Attenuated Inversion Recovery)**

Diese Sequenz wird häufig in der neuroradiologischen Diagnostik verwendet. Durch einen Inversionsimpuls und einen zeitlich nachfolgenden Anregungspuls werden freie Wassermoleküle gesättigt. Dies führt zu stark T2-gewichteten Aufnahmen und unterdrückt zudem selektiv das Liquorsignal [55]. Gebundenes Wasser stellt sich kontrastreich dar, kortikale Läsionen können so besser abgegrenzt werden [58].

### **2.2.2.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)**

Es wird angenommen, dass Moleküle in Flüssigkeiten und Gasen, aber auch in Geweben, der Brownschen Molekularbewegung unterliegen.

Die DWI stellt das Ausmaß der Brownschen Molekularbewegung, primär extrazellulärer Wassermoleküle, dar [59].

Im gesunden Hirngewebe findet sich ein Signalverlust, der in der zunehmenden Dephasierung der Protonen durch freie Diffusion des extrazellulären Wassers begründet ist. Kommt es jedoch infolge eines ATP-Mangels zum Ausfall der  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe, führt dies zu einem Wassereinstrom und damit zu einer Verschiebung von extrazellulärem Wasser in die geschädigten Zellen. Es resultiert ein zytotoxisches Zellödem und damit eine Nettoerhöhung der Diffusibilität, da Zellorganellen und intrazelluläre Makromoleküle die freie Beweglichkeit des Wassers behindern. Durch die verminderte Wasserdiffusion kommt es zu einem Signalanstieg, so dass sich hypoxische Areale hyperintens darstellen [57] [59].

Mittels der Berechnung des „Apparent Diffusion Coefficient“ (ADC) bekommt man ein quantitatives Maß für das Ausmaß der Diffusionsstörung [60] [59].

Da beim zytotoxischen Ödem die Diffusionsfähigkeit wie oben dargestellt abnimmt, sinkt auch der ADC-Wert. Bricht die Bluthirnschranke im Verlauf zusammen, kommt es zu einem vasogenen Ödem und der ADC-Wert steigt wieder an [59].

DWI- und ADC- Veränderungen lassen sich schon einige Minuten nach Beginn der Ischämie nachweisen [61]. Den maximalen Tiefstand erreicht der Diffusionskoeffizient ADC nach ca. 2-3 Tagen, um dann wieder kontinuierlich anzusteigen [62]. Konstante Nachweisbarkeit der DWI-Signalerhöhung ist 7-14 Tage möglich [59], das Maximum einer Läsion in der DWI ist in der Regel am 7. - 10. Tag zu beobachten [62].

Gewebeanteile mit zytotoxischer Zellschwellung und reduzierter Wasserdiffusion stellen sich auf diffusionsgewichteten Bildern signalreich dar, in korrespondierenden ADC-Parameterbildern als signalarme Regionen [34].

## **3 Patienten, Material und Methoden**

### **3.1 Auswahlkriterien**

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die klinischen und neuroradiologischen Daten von Patienten bearbeitet, bei denen in der Zeit von 2003 bis 2007 in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, unter dem Verdacht auf einen hypoxischen Hirnschaden eine MRT-Untersuchung des Gehirns erfolgte. Miteinander verglichen wurden magnetresonanztomographische Bilder und Befunde von Patienten, die aufgrund verschiedenster Ursachen einen hypoxischen Hirnschaden erlitten. Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit einem ausgedehnten, vorausgegangenem zerebralen Insult als Ursache der Hypoxie, um so die Seitensymmetrie der MR-Veränderungen, wie sie charakteristischerweise bei einer Hypoxie beobachtet werden, zur Beurteilung heranziehen zu können.

Ebenso ausgeschlossen wurden Kinder, die prä-, intra- oder postpartal eine Hypoxie erlitten oder Kinder jünger als 2 Jahre, um Fehlinterpretationen wegen noch nicht abgeschlossener zerebraler Myelinisierung zu vermeiden [63].

Nach Anwendung dieser Kriterien verblieben 52 Patienten mit diagnostizierter zerebraler Hypoxie. Die Patienten waren im Alter zwischen 2 und 77 Jahren, es ergab sich ein medianes Patientenalter von 56 Jahren. Untersucht wurden 18 weibliche und 34 männliche Patienten.

### **3.2 Arbeitsweise**

#### **3.2.1 Patienten**

Die Suche nach Patienten mit einem hypoxischen Hirnschaden erfolgte mit dem in der Neuroradiologie etablierten Radiologieinformations-System (RIS), das alle Patientenbefunde speichert, die in der Neuroradiologie erstellt werden.

Um die Treffermenge bei der Suche einzugrenzen, war es möglich, Suchkriterien frei zu definieren. So konnte über das RIS nach einzelnen Begriffen oder Wortketten in Befundtexten gesucht werden, die Suche auf Befunde aus einer bestimmten Untersuchungsmethode begrenzt werden und zeitliche Einschränkungen vorgenommen werden.

Zunächst wurde festgelegt, dass nur MRT-Untersuchungen berücksichtigt werden sollen. Weiterhin sollten Patienten aus allen Kliniken des UK-SH Campus Kiel in die Suche eingeschlossen werden.

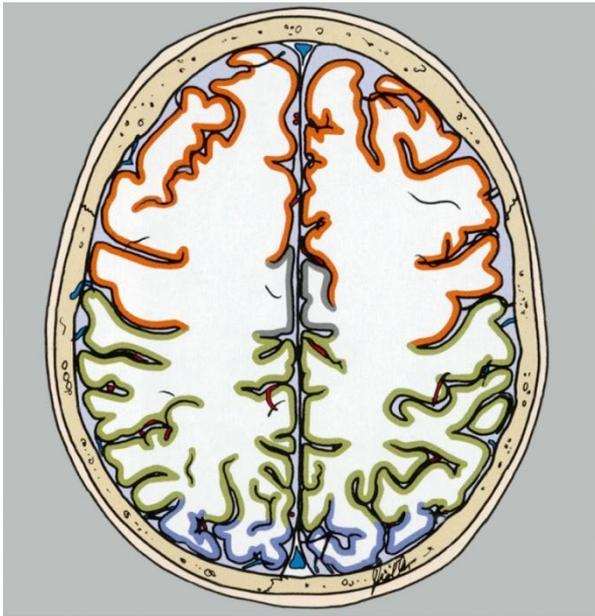
Als wichtigstes Kriterium sollte eines der folgenden Schlagworte im Befund der MRT vorkommen:

- Hypoxie
- Hypoxämie
- hypoxischer Hirnschaden
- hypoxische Enzephalopathie
- Worte, die den Anteil Hypox\*enthalten

Voraussetzung, um in die Untersuchung eingeschlossen zu werden, waren Veränderungen in der MRT, die typische Charakteristika für eine abgelaufene zerebrale Hypoxie darstellten. Wegweisend für einen hypoxischen Hirnschaden waren dabei vor allem bilaterale, symmetrische Auffälligkeiten der grauen und weißen Substanz in der DWI-, T2- oder FLAIR-Sequenz einer durchgeführten kranialen MRT.

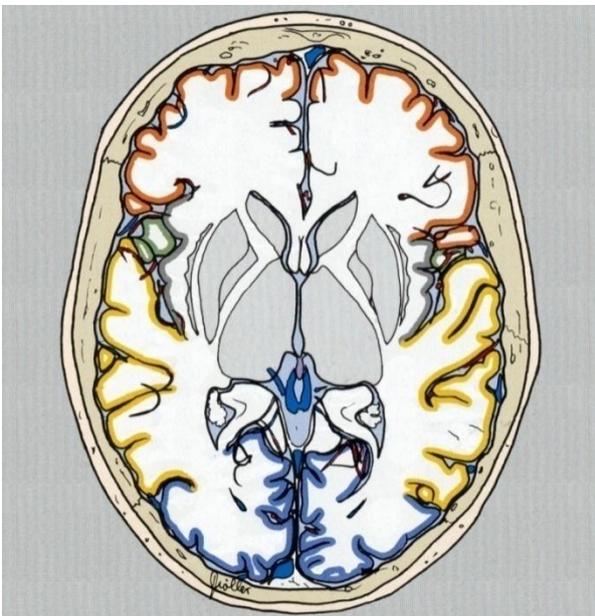
### **3.2.2 Schnittbilder**

Nach einer ersten Sichtung der durch Hypoxie geschädigten Hirnareale in der MRT wurden Schemazeichnungen von Hirnschnittbildern erstellt. Ausgesucht wurden vier axiale Schnittebenen auf verschiedenen Höhen, so dass repräsentative Regionen für unterschiedliche Systeme von grauer und weißer Substanz dargestellt wurden. Dabei galt ein Schnitt als Stellvertreter für das gesamte Areal. Es wurde eine axiale Schnittdarstellung gewählt, um Gebiete mit verschiedener Blutversorgung und neuronaler Organisation auf einen Blick darstellen zu können. Weiterhin konnten durch ein axiales Schnittbild beide Hirnhälften unterschieden und verglichen werden und es war möglich, ein neurofunktionelles System (z.B. Stammganglien) auf einem Schnittbild zu repräsentieren.



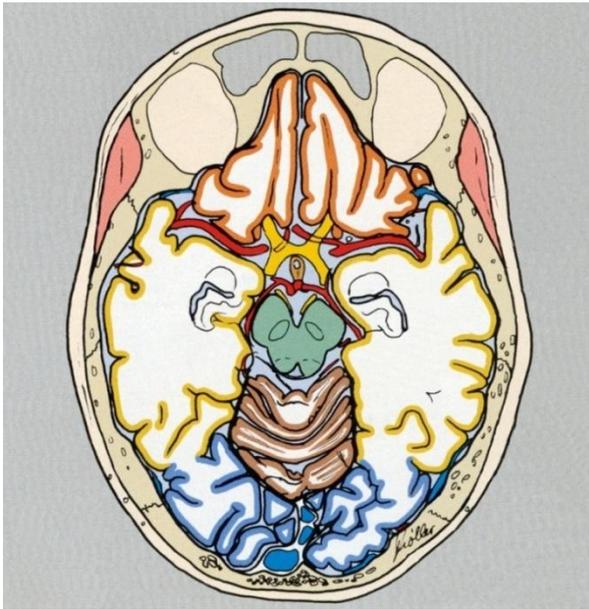
**Abbildung 3:** Darstellung des Rindenbandes

(aus Möller TB, Reif E (2005): „Taschenatlas der Schnittbildanatomie 1. Kopf, Hals – Computertomographie und Kernspintomographie“, 47. Thieme, Stuttgart)

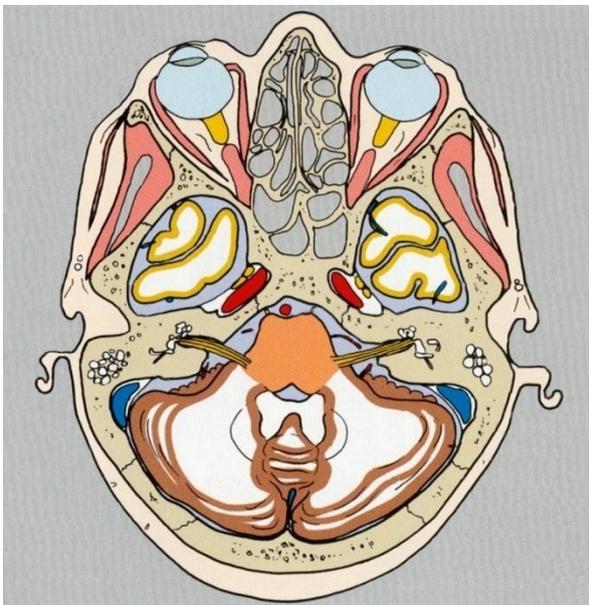


**Abbildung 4:** Darstellung der Stammganglien

(aus Möller TB, Reif E (2005): „Taschenatlas der Schnittbildanatomie 1. Kopf, Hals – Computertomographie und Kernspintomographie“, 59. Thieme, Stuttgart)



**Abbildung 5:** Darstellung von Tegmentum mesencephali und Crus cerebri  
(aus Möller TB, Reif E (2005): „Taschenatlas der Schnittbildanatomie 1. Kopf, Hals – Computertomographie und Kernspintomographie“, 65. Thieme, Stuttgart)



**Abbildung 6:** Darstellung von Hirnstamm und Kleinhirn  
(aus Möller TB, Reif E (2005): „Taschenatlas der Schnittbildanatomie 1. Kopf, Hals – Computertomographie und Kernspintomographie“, 73. Thieme, Stuttgart)

Jedem Patienten wurden diese 4 Hirnschnittbilder zugeordnet und die pathologischen Befunde der MRT eingezeichnet. Schwerpunkte der Schädigung innerhalb einzelner Strukturen wurden dabei nicht berücksichtigt, sondern nur die Verteilung der Schädigungen. Beispielsweise wurde bei einer Schädigung des Caput nuclei caudati der Nucleus caudatus als geschädigte Struktur in der Schemazeichnung markiert.

Unter Verwendung der oben dargestellten verschiedenen Sequenzen in der MRT konnte zwischen verschiedenen Schweregraden der Schädigung bzw. dem Stadium der Schädigung unterschieden werden und diese Heterogenität farblich flächenhaft dargestellt werden. Eine Diffusionsstörung wurde rot markiert, Störungen der Blut-Hirn-Schranke durch die Farbe Gelb hervorgehoben und eine Hämorrhagisierung grün gekennzeichnet.

Dabei erfolgte eine doppelte Absicherung in der Befunderhebung. Zunächst wurden die Bilder betrachtet und die Verteilung der Schädigungen ermittelt. Im Anschluss wurde das Verteilungsmuster mit dem vorhandenen fachärztlich validierten Befund abgeglichen.

### **3.2.3 Gruppierung der Schemata**

Im Anschluss an die Erstellung der patientenindividuellen Verteilungsschemata wurden diese nach Ähnlichkeiten der Schädigungsmuster in Gruppen zusammengefasst. Bei der Einteilung in Kategorien spielten weder der Untersuchungszeitpunkt noch die zur Hypoxie führende Ursache eine Rolle. Allein maßgeblich für die Aufteilung in Gruppen war die Verteilung der sichtbaren Schäden in den verschiedenen MRT-Sequenzen (DWI, FLAIR, T2-Gewichtung). Besonderes Augenmerk lag dabei auf Schäden am Rindenband, den Basalganglien, Thalamus und den Nervenkerneln des Hirnstamms als Vertreter der grauen Substanz. Zusätzlich wurden alle Veränderungen der weißen Substanz eingezeichnet.

### **3.2.4 Klinische Daten**

Da die Hypoxiedauer ein Indikator für das Ausmaß der Schädigung ist, war es nötig, den Zeitraum des hypoxischen Ereignisses möglichst genau festzulegen.

Bei Patienten, die ihre Hypoxie hospitalisiert erlitten, war die Hypoxiezeit genau in der Patientenakte beschrieben. Anders verhielt es sich bei Patienten, die außerhalb des

Krankenhauses hypoxisch wurden. Hier war es oft nicht möglich, die Dauer des hypoxischen Ereignisses genau zu erfassen. Daher wurde auf Basis der Angaben aus Notarztprotokollen eine theoretische Höchstzeit für die Hypoxie konstruiert und gegebenenfalls mit Grösser-/Kleineroperatoren (>/<) gearbeitet, um einerseits der Unsicherheit der angegebenen Zeitspannen in Einzelfällen Rechnung tragen zu können, andererseits um eine Relation der einzelnen Fälle zueinander herstellen zu können. Dabei wurde der Beginn einer Hypoxie mit Eintritt des ursächlichen Ereignisses festgelegt, das Ende, sobald wieder ausreichende Vitalparameter bestanden.

So beginnt beispielsweise die absolute Hypoxie bei Herzstillstand zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts und endet, sobald nach Reanimation wieder ein suffizienter Kreislauf besteht. In Fällen, die zwar für Hypoxien typische Veränderungen in der MRT aufwiesen, als Ursache jedoch ein prolongiertes Ereignis (z.B. Sepsis oder Status epilepticus), konnte die Hypoxiezeit nicht festgelegt werden. Charakteristisch an diesen Fällen ist das Fehlen eines plötzlich einsetzenden hypoxischen Ereignisses und die daraus resultierende Hypoxie, die ohne eine anoxische Phase abläuft. Da die Hypoxie dafür jedoch länger bestand, wurden diese Fälle als „prolongierte Hypoxien“ bezeichnet.

Weiterhin wurde für alle Patienten anhand der Krankenakte sowohl der nach dem hypoxischen Ereignis initiale neurologische Status als auch diesbezügliche Veränderungen am Ende des Krankenhausaufenthalts (klinischer Verlauf) erhoben. Des Weiteren wurde der zeitliche Abstand zwischen hypoxischem Ereignis und durchgeführter MRT-Untersuchung vermerkt. Abschließend wurden alle Befunde in der MRT mit dem klinischen Verlauf in Beziehung gesetzt, um Zusammenhänge zwischen der Schwere der hypoxischen Ereignisse, den daraus resultierenden Veränderungen im MRT und dem klinischen Ergebnis erkennen zu können.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ursachen einer Hypoxie

Die Erkrankungen, die zu einer Hypoxie führten, waren im untersuchten Patientengut vielfältig.

Einen großen Ursachenkomplex stellten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems dar. Unterschieden werden konnte zunächst zwischen nicht-iatrogenen und iatrogenen Ursachen.

An nicht-iatrogenen Ursachen wiesen 6 Patienten einen Myokardinfarkt auf, und jeweils 1 Patient eine Aortendissektion, Bradykardie und dilatative Kardiomyopathie. Herzrhythmusstörungen mit konsekutivem Herz-Kreislaufstillstand traten bei 2 Patienten auf, dreimal trat der Herz-Kreislaufstillstand ohne nähere Angaben ein.

Iatrogene Ursachen einer Hypoxie waren Operationskomplikationen, dabei handelte es sich in 7 Fällen um Komplikationen im Rahmen von Operationen zum Aortenklappenersatz, aortokoronaren Venenbypass und Ascendensersatz. Einmal gab es Komplikationen beim Einsatz einer Y-Prothese zur Versorgung eines Bauchaortenaneurysmas.

Primär intrakranielle Erkrankungen stellten ebenfalls eine große Ursachengruppe dar, zu diesen gehören Krampfanfälle (4 Patienten) bis hin zum Status epilepticus (4 Patienten), erhöhter Hirndruck (1 Patient) mit der Folge der Hirneinklemmung (1 Patient), die Meningitis (2 Patienten), Schädelhirntraumata (1 Patient), Subarachnoidalblutung als Folge eines rupturierten Aneurysmas (1 Patient) inklusive der nachfolgenden Coiling-Therapie (2 Patienten).

Der dritte umfangreiche Komplex waren Erkrankungen mit Einschränkung der Oxygenierung des Blutes. Zu diesen gehören Ertrinkungsunfälle (4 Patienten), Rauchgasvergiftung (1 Patient), Verlegung der Atemwege z.B. durch Zungengrundschrwellung (1 Patient) und Malignome mit partieller Verlegung der oberen oder unteren Luftwege (1 Patient).

Eine metabolische Ursache einer Hypoxie war das diabetische Koma, das bei einem Patienten auftrat.

Weiterhin zu erwähnen sind Erkrankungen wie Polytrauma (2 Patienten), Schock (einmal hämorrhagisch, einmal septisch) und Multiorganversagen (1 Patient).

Abschließend war der Suizidversuch durch Erhängen in den vorliegenden Fällen von Bedeutung (2 Patienten).

Auch wenn die Ursachen, die zur Hypoxie führten, vielfältig waren, ließen sich daraus zwei große Gruppen bilden. Zum einen die Ursachen, die in kurzer Zeit zu einer Sauerstoffunterbrechung führten, zum anderen die Pathologien, die durch eine Sauerstoffunterversorgung zu einer länger anhaltenden, „relativen“ Sauerstoffschuld führten.

**Tabelle 1: Hypoxieursachen**

<b>Ursache der Hypoxie</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	11
Herz-Kreislauf-Stillstand ohne nähere Angaben	2
Operationskomplikationen	8
Krampfanfälle	4
Status epilepticus	4
Erhöhter Hirndruck	2
Meningitis	2
Schädelhirntrauma	1
Folgen eines Aneurysmas	3
Ertrinkungsunfälle	4
Rauchgasvergiftung	1
Verlegung der Atemwege	2
Diabetisches Koma	1
Polytrauma	2
Schock	2
Multiorganversagen	1
Suizidversuch (Erhängen)	2

## 4.2 Gruppierungen der Schemata

Basierend auf den Schädigungsmustern wurden die Patienten zu Gruppen zusammengefasst:

Tabelle 2: Hypoxiegeschädigte Bereiche der grauen Substanz

Rindenband	Ganglien	Thalamus	Hirnstamm	Anzahl der Patienten mit entspr. Schädigung
+	-	-	-	<b>13</b>
+	+	-	-	<b>21</b>
+	+	+	(+)	<b>11</b>
-	+	-	-	<b>3</b>
-	-	+	-	<b>4</b>

Grundsätzlich wurde bei einer Hypoxie sowohl die graue als auch die weiße Substanz geschädigt. Obwohl zunächst ausschließlich Schädigungen an der grauen Substanz (Großhirnrinde, Großhirnkerne, Thalamus und Hirnstammkernegebiete) betrachtet wurden, kamen in jeder Gruppe auch Fälle mit einer zusätzlichen Marklagerveränderung vor. Die Marklagerschäden traten jedoch nicht allein auf, sondern nur in Kombination mit Schäden an der grauen Substanz.

Die graue Substanz galt somit als empfindlicher für hypoxische Ereignisse und erlaubte eine sehr viel deutlichere Kategorisierung.

Aufgrund dieser Kategorisierung ließ sich zwischen den Gruppen eine bessere Trennschärfe erzielen und es ließen sich vier große Kategorien unterscheiden:

- I. reine Rindenbandschädigungen
- II. Schädigung von Rindenband und Stammganglien
- III. Schädigung von Rindenband, Stammganglien, Thalamus/ Hirnstamm
- IV. Sonstige

### 4.3 Hypoxieempfindlichkeit der grauen Substanz

Die Untersuchung jeder Kategorie fokussierte auf die Merkmale „Hypoxiedauer“ und „klinischer Verlauf“ und ergab folgende Beschreibung:

#### 4.3.1 Kategorie I: Isolierte Rindenbandschädigung

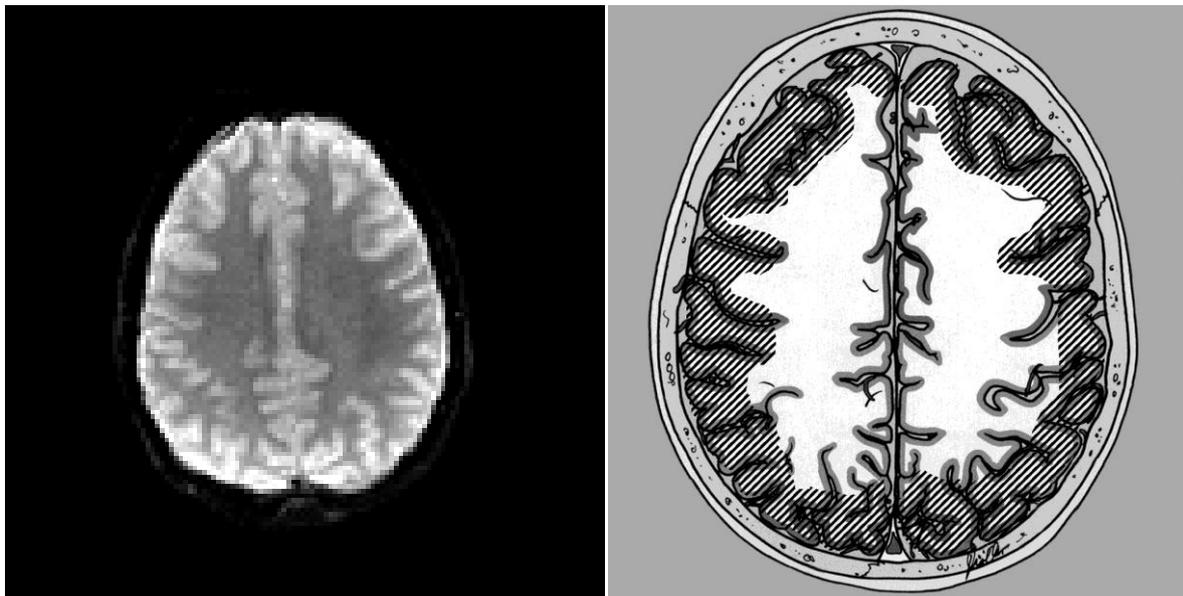


Abbildung 7: Isolierte Rindenbandschädigung

links: Isolierte Rindenbandschädigung in der MRT

rechts: Isolierte Rindenbandschädigung schematisiert dargestellt (Schädigung schraffiert)

Patienten mit isolierter Rindenbandschädigung wiesen im Vergleich zu den Patienten der anderen Kategorien die kürzeste Hypoxiedauer auf. Bei 10 der 13 Patienten dieser Kategorie lag die Hypoxiedauer im Median bei <5 Minuten.

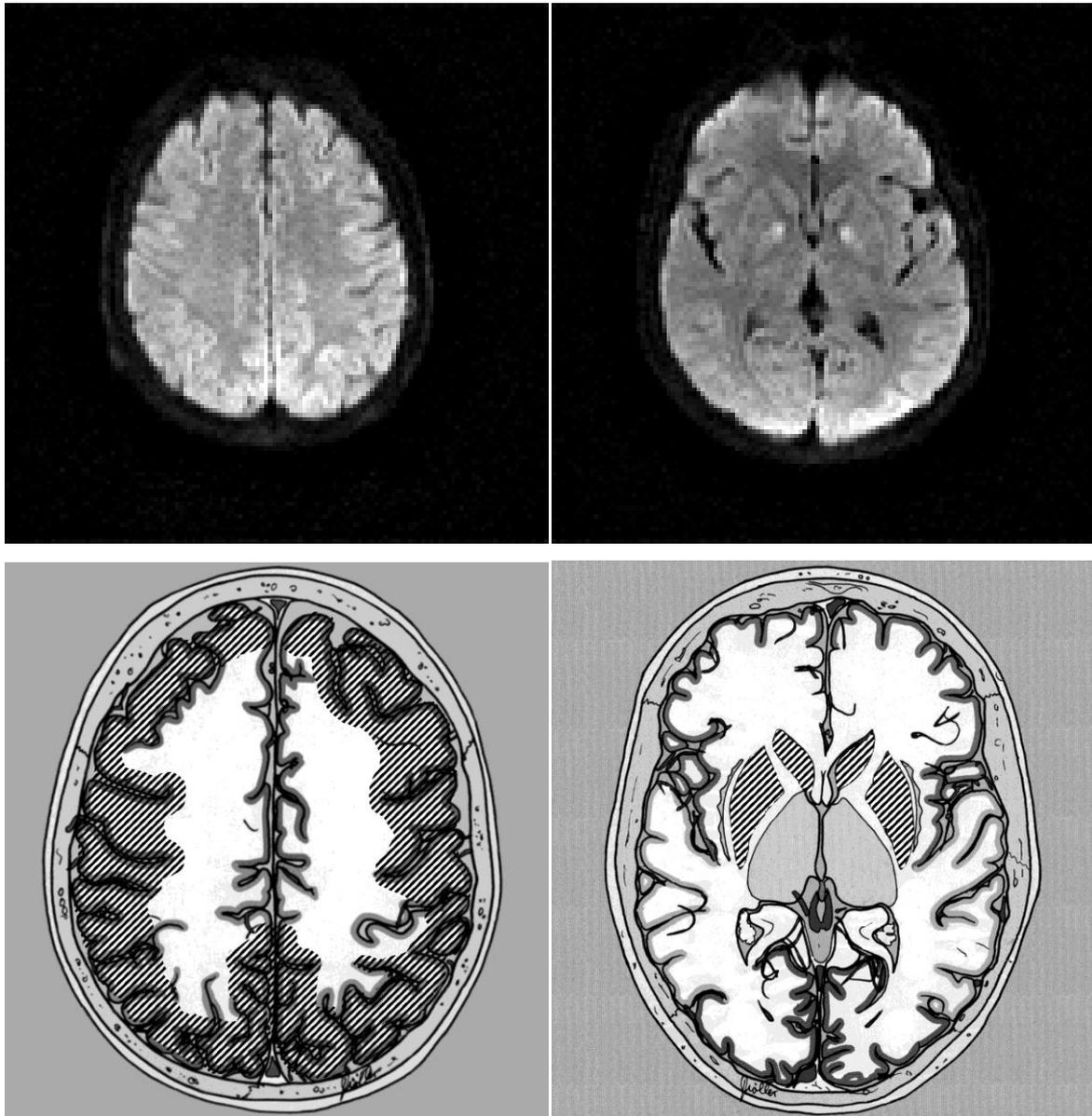
Die drei nicht in die Bestimmung des Median der maximalen Hypoxiezeit aufgenommenen Patienten ließen keine eindeutige Bestimmung der Hypoxiezeit zu. Einer dieser Patienten litt an einem Status epilepticus, ein anderer an Multiorganversagen. Bei einer weiteren Patientin kam es im Rahmen einer Meningitis zu einem Hirnödem, eine kurzzeitige Einklemmung konnte hier nicht sicher ausgeschlossen werden.

In diesen Fällen dauerte die Hypoxämie über einen längeren Zeitraum an, unklar ist zwar, wie lange exakt eine Hypoxie bestand, jedoch ist diese als >30 Minuten anzunehmen.

Da eine genaue Angabe zur Dauer der Hypoxie nicht möglich war, konnten diese Patienten bei der Berechnung der medianen Hypoxiedauer nicht berücksichtigt werden.

Betrachtete man den klinischen Verlauf, fiel eine Besserung am Ende des ersten klinischen Aufenthaltes im Vergleich zum Initialstatus auf. So blieben nach dem hypoxischen Ereignis bei einem Patienten gar keine Residuen zurück und einmal leichte Residuen. Die übrigen Patienten behielten eine Spastik oder Plegie zurück, ein Patient starb im Verlauf.

#### 4.3.2 Kategorie II: Schädigung von Rindenband und Stammganglien



**Abbildung 8:** Schädigung von Rindenband und Stammganglien

oben links: Schädigung des Rindenbandes in der MRT

unten links: Schädigung des Rindenbandes schematisiert dargestellt (Schädigung schraffiert)

oben rechts: Schädigung der Stammganglien in der MRT

unten rechts: Schädigung der Stammganglien schematisiert dargestellt (Schädigung schraffiert)

Patienten dieser Kategorie wiesen zusätzlich zu Schäden am Rindenband auch Schädigungen an den Stammganglien auf. Sie waren im Median 15 Minuten hypoxisch.

Auch hier musste eine Patientin wegen chronischer Hypoxie bei Meningitis, eine andere wegen wiederholter Hypoxie im Rahmen von mehreren generalisierten Krampfanfällen von der Berechnung der medianen Hypoxiedauer ausgeschlossen werden. Gleichmaßen war es

bei einem Patienten mit Sepsis wegen des langsamen Fortschreitens der Erkrankung nicht möglich, eine konkrete Angabe zur Dauer der Hypoxie zu machen, vielmehr ergab sich bei allen ausgeschlossenen Patienten eine längere Sauerstoffschuld ohne nachgewiesenen Herz-Kreislauf-Stillstand. Ebenso verhielt es sich bei dem Patienten, der seine Hypoxie in suizidaler Absicht erlitten hatte.

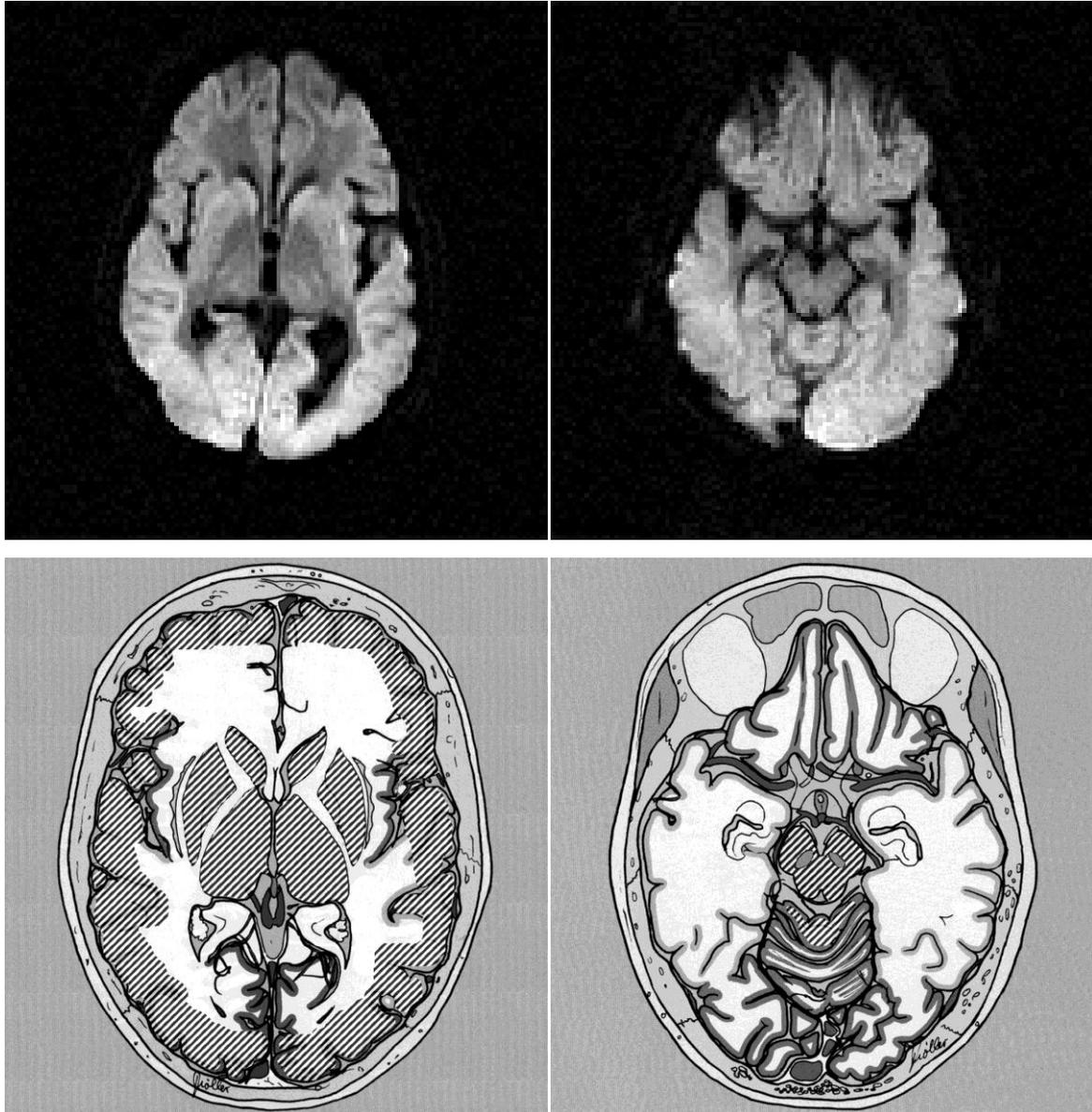
Von den insgesamt 22 Patienten dieser Kategorie kam es in 3 Fällen zu einer umfassenden Schädigung des Rindenbandes und der Stammganglien. Bei 4 Patienten war zusätzlich das Kleinhirn in Mitleidenschaft gezogen, es waren somit sowohl supra- als auch infratentorielle Schädigungen zu verzeichnen. 15 Patienten wiesen eine unvollständige Rindenband- und/oder Ganglienschädigung auf.

Der klinische Zustand der Patienten bei Entlassung war deutlich schlechter im Vergleich zu Patienten der Kategorie I.

Bei insgesamt 21 Patienten dieser Gruppe konnte im Verlauf in 9 Fällen eine Besserung des Zustandes verzeichnet werden. Zurück blieben jedoch trotzdem schwerwiegende Bewegungseinschränkungen: spastische (1 Patient) und nicht-spastische Tetraparesen (3 Patienten), spastische (1 Patient) und nicht spastische Paraparesen (1 Patient), in einem Fall war jeweils eine Dystonie, Tetraplegie, Paraplegie und Tetraspastik zu verzeichnen.

Bei 4 Patienten konnte im Verlauf weder eine Besserung noch eine Verschlechterung verzeichnet werden, 6 Patienten verstarben. In einem Fall waren keine Angaben über den weiteren Verlauf der Klinik dokumentiert.

### 4.3.3 Kategorie III: Schädigung von Rindenband, Stammganglien, Thalamus oder Hirnstamm



**Abbildung 9:** Schädigung von Rindenband, Stammganglien, Thalamus und Hirnstamm

oben links: Schädigung von Rindenband, Stammganglien und Thalamus in der MRT

unten links: Schädigung von Rindenband, Stammganglien und Thalamus schematisiert dargestellt (Schädigung schraffiert)

oben rechts: Schädigung des Hirnstamms in der MRT

unten rechts: Schädigung des Hirnstamms schematisiert dargestellt (Schädigung schraffiert)

Die Patienten dieser Gruppe wiesen zusätzlich zu Rindenband- und Stammganglienveränderungen Schäden im Thalamus oder im Thalamus und in den Hirnstammkerngebieten auf.

Sie waren im Median >20 Minuten hypoxisch, in einem Fall war die Hypoxämie chronisch, denn durch pulmonale Insuffizienz war die Sauerstoffsättigung über längere Zeit beeinträchtigt.

Bei zwei weiteren Patienten konnte die Berechnung der mittleren Hypoxiedauer nicht durchgeführt werden, da sie ihre Hypoxie im Rahmen einer interventionellen Maßnahme (ACVB-OP, Aneurysma-Coiling) ohne nähere Zeitangaben erlitten hatten.

In 4 Fällen waren zusätzlich zum Rindenband, den Stammganglien und dem Thalamus Kerngebiete im Hirnstamm hypoxisch geschädigt. Es lag also auch hier sowohl eine supra- als auch eine infratentorielle zerebrale Schädigung vor.

Initial waren alle Patienten komatös, in 10 von 11 Fällen war im Verlauf des ersten klinischen Aufenthaltes ein Exitus letalis zu verzeichnen, der überlebende Patient blieb komatös, er zeigte keine vegetativen Reaktionen.

#### **4.3.4 Sonstige**

##### **4.3.4.1 Reine Stammganglienläsionen**

Bei 3 Patienten fanden sich trotz einer Hypoxiezeit von weniger als 5 Minuten ausschließlich isolierte Stammganglienläsionen.

Im Folgenden sollen diese Ausnahmefälle, die sich nicht in die zuvor genannten Kategorien einordnen lassen, einzeln betrachtet werden und hinsichtlich ihrer Unterschiede zum Verlauf der Patienten der Kategorien I-III analysiert werden.

Patient 47 litt neben der Grunderkrankung Epilepsie auch an fibromuskulärer Dysplasie (FMD). Dies ist eine seltene, ätiologisch unklare stenosierende oder erweiternde Erkrankung der Arterien. Durch Proliferation von fibrösem Gewebe, Hyperplasie der glatten Muskelzellen und alternierender Zerstörung der elastischen Fasern in der Gefäßwand, finden sich alternierende Stenosen des Gefäßlumens [64].

Diese zusätzliche Gefäßerkrankung führt zu ischämischen Läsionen, die die typischen hypoxischen Schädigungen maskieren. Da ischämische Läsionen im Rindenband zu sehen sind, wäre eine Zuordnung dieser Patientin zu der Kategorie II a ebenso möglich, wie ein isolierter Fall einer reinen Basalganglienschädigung.

Patient 48 bot neben den Stammganglienläsionen Auffälligkeiten in den akustisch evozierten Potenzialen (AEP).

Mithilfe der evozierten Potenziale wird die Integrität einzelner funktioneller Systeme untersucht und es wird eine Aussage darüber möglich, ob die Leitungsbahnen des entsprechenden Systems zwischen Reizort und Hirnrinde intakt sind. Auch subklinische Läsionen können nachgewiesen werden [65].

Da Auffälligkeiten in den kortikal generierten Potenzialen für eine Rindenbandschädigung sprechen bzw. eine Rindenbandschädigung im Rahmen der Hypoxie nicht ausschließen, konnte auch dieser Patient der Kategorie IIa zugeordnet werden.

Patient 46 wies noch andere vaskuläre Läsionen auf, wurde jedoch als hypoxischer Hirnschaden diskutiert. Bei gleichzeitig vorhandenen Stammganglienverkalkungen und insbesondere bei fehlender Kontrastmittelaufnahme, kam differentialdiagnostisch jedoch eher eine degenerative Stammganglienerkrankung (z.B. M. Leigh) in Frage, so dass die Diagnose eines hypoxischen Schadens retrospektiv fragwürdig erscheint.

#### **4.3.4.2 Thalamusläsionen**

Bei 4 Patienten fanden sich ausschließlich Thalamusläsionen.

Davon waren zwei Patienten chronisch hypoxisch aufgrund eines Status epilepticus.

Die Thalami wurden jedoch bei einer Einklemmung des Gehirns geschädigt, die Folge eines reversiblen supratentoriellen Ödems bei hypoxischer Krise war. Dieser Schädigungsort ist somit nicht als Schädigungsfolge bei einer Hypoxie zu sehen, sondern Folge der Einklemmung. Durch das Hirnödem kam es zu einer supratentoriellen Druckerhöhung, die zu einer Verschiebung des Diencephalons im Sinne einer transtentoriellen Herniation führte.

Ebenso verhielt es sich bei Patient 51, dessen Thalamus ebenfalls durch Hirneinklemmung geschädigt wurde.

Nur bei Patientin 49 war keine sichere Erklärung für die isolierte Thalamusschädigung zu finden. Vermutet werden kann jedoch, dass nach dem Beinaheertrinken der Patientin sehr wohl ein Hirnödem bestand, dieses sich jedoch nicht mehr nachweisen ließ, da die MRT-Untersuchung erst 5 Tage später durchgeführt wurde. Es ist möglich, dass die isolierte Thalamusschädigung ebenfalls in einer transtentoriellen Einklemmung durch Hirnödem begründet ist, daher kann die Patientin keiner der oben aufgeführten Kategorien zugeordnet werden.

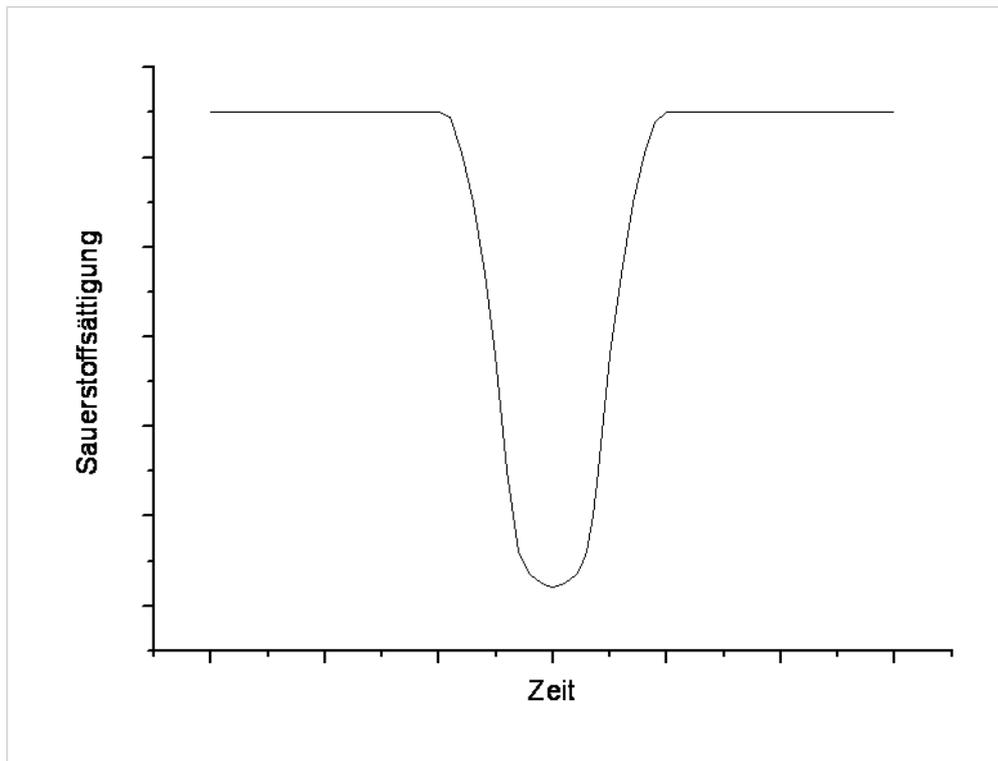
#### 4.3.5 Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass es eine selektive Vulnerabilität der grauen Hirnsubstanz bei Hypoxien gibt. Dabei gibt es offensichtlich eine Hierarchie der Vulnerabilität verschiedener Systeme der grauen Substanz.

Bei kurzzeitigen Hypoxien trat eine isolierte Rindenbandschädigung ein. Wurden die Zeiten der Sauerstoffschuld länger, resultierte dies in einer zusätzlichen Schädigung der Stammganglien. Erst bei sehr lange anhaltenden Hypoxien kam es zusätzlich zu einer Schädigung von Thalamus oder Hirnstamm.

Die klinische Besserung stand in engem Zusammenhang mit dem Ausmaß der geschädigten Hirnanteile. Während bei einer reinen Schädigung des Rindenbandes noch eine erhebliche Besserung der Patienten im klinischen Verlauf beobachtet werden konnte, nahm diese mit zunehmender Schädigung weiterer Hirnstrukturen ab.

Charakteristischerweise traten Schäden der grauen Substanz nach Ereignissen auf, die zu einer schnellen und absoluten Sauerstoffschuld führten. Die Hypoxiekurve war zwar kurz, aber mit großem Ausschlag (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Schädigungsmechanismus graue Substanz

Schädigungen der grauen Substanz traten nach hypoxischen Ereignissen auf, die zu einer schnellen und ausgeprägten Sauerstoffschuld führten.

#### 4.4 Hypoxieempfindlichkeit der weißen Substanz

In den oben dargestellten Kategorien kamen auch Fälle mit Veränderungen der weißen Substanz vor, die sich in die einzelnen Kategorien folgendermaßen aufteilten.

Tabelle 3: Anzahl Patienten mit Marklagerschäden in den Kategorien

Patientenanzahl	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III
Gesamt	13	23	11
davon zusätzlich Marklagerschäden	3	10	11

##### 4.4.1 Kategorie I

Bei der Betrachtung der Patienten der Kategorie I zeigte sich, dass in 3 Fällen zusätzlich zu der Rindenbandschädigung auch flächenhafte Marklagerveränderungen vorlagen.

Jedoch fiel auf, dass die Marklagerveränderungen nur in den Fällen auftraten, die aus der medianen Berechnung der Hypoxiedauer herausfielen, weil sie ihre Hypoxie aufgrund einer chronischen Hypoxämie mit einer nicht genau bestimmbar Dauer der Hypoxie erlitten hatten.

Ursache der Hypoxie war im ersten Fall eine Meningitis, der zweite Patient erlitt ein Multiorganversagen. Im dritten Fall führte ein Status epilepticus zur Hypoxie mit Marklagerveränderungen. Zwar lag in allen drei Fällen kein Herzkreislaufversagen vor, jedoch handelte es sich immer um einen Prozess mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch, der dann zur Hypoxie/ Hypoxämie führte.

Der Median des Untersuchungstages lag bei 5 Tagen, die früheste MRT-Untersuchung des Hirns wurde nach dem ersten Tag, die späteste nach 10 Tagen durchgeführt.

#### **4.4.2 Kategorie II**

Innerhalb der Gruppe II konnte noch einmal in zwei Untergruppen unterteilt werden:

Mit dem Kriterium, ob ausschließlich eine Schädigung der grauen Substanz vorlag oder ob diese gleichzeitig mit einer Schädigung der weißen Substanz im Marklager einherging, ergab sich:

##### **4.4.2.1 Kategorie IIa**

Patienten dieser Kategorie wiesen keine Marklagerschäden auf.

Zwar lag in 10 von 11 Fällen ein Herz-Kreislauf-Versagen mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation vor, jedoch wurde diese nur in 4 Fällen sofort und professionell durchgeführt. In diesen Fällen konnte also davon ausgegangen werden, dass der Kreislauf zügig wieder stabilisiert wurde, dann ausreichend aufrechterhalten werden konnte und eine prolongierte Hypoxie-/ Hypoxämiephase nicht eintrat.

In 4 weiteren Fällen wurde eine kardiopulmonale Reanimation (engl. CPR) zwar durchgeführt, jedoch erst nach 2-10 Minuten begonnen. Diese kurze Latenzzeit konnte jedoch noch nicht als prolongiert gewertet werden, da eine Latenzzeit in allen Fällen einkalkuliert werden muss, bis ein Herzstillstand bemerkt wird und die CPR eingeleitet wird, auch wenn sie nicht ausdrücklich erwähnt ist.

Weiterhin sprach gegen die Wertung als prolongierte Hypoxie, dass das Gehirn hypoxische Ereignisse für eine bestimmte Zeit kompensieren kann, bevor erste irreversible Schäden eintreten.

Bei einem Patienten wurden keine näheren Angaben zum Verlauf der CPR gemacht.

Der letzte untersuchte Patient dieser Gruppe erlitt seine Hypoxie nicht durch Herzkreislaufversagen, sondern durch eine Meningitis im Rahmen einer Zytomegalievirusinfektion.

Die mediane Hypoxiedauer betrug 10 Minuten. Betrachtet man den Median des Untersuchungstags, so lag dieser bei 6 Tagen. Die früheste MRT-Untersuchung des Hirns wurde nach 2 Tagen, die späteste nach 27 Tagen vorgenommen.

#### 4.4.2.2 Kategorie II b

Beim Vergleich mit Kategorie II a fiel neben der im Median doppelt so langen Hypoxiedauer (20 Minuten) v.a. auf, dass alle Verläufe mit einer Marklagerschädigung einhergingen.

7 Patienten erlitten einen HerzKreislaufstillstand mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation. Die kardiopulmonale Reanimation konnte in 3 Fällen (Patient 27, 29, 30) sofort nach Eintritt des HerzKreislaufstillstands eingeleitet werden, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt stationär aufgenommen waren, jedoch war eine prolongierte Reanimation erforderlich. Prolongiert hieß in diesem Zusammenhang, dass eine kurze Reanimation nach Defibrillation nicht ausreichte, damit das Herz seine Funktion wieder eigenständig weiterführte, sondern eine kardiopulmonale Reanimation von mindestens 20 Minuten notwendig war.

In einem weiteren Fall (Patient 25) erfolgte die Reanimation auch sofort, aber eine prolongierte Reanimation war nicht erforderlich. Da das HerzKreislaufversagen jedoch als wiederholte kardiopulmonale Insuffizienz auftrat, lag eine verlängerte gering hypoxische Phase als Ursache der Veränderungen an Rinde und Marklager vor.

Bei einem Patienten (Patient 26) setzte die Reanimation erst 15 Minuten nach Eintritt der Bewusstlosigkeit ein und musste dann prolongiert durchgeführt werden.

Bei Patient 31 wurde die Reanimation mit unbestimmtem Anfang eingeleitet und musste auch hier prolongiert durchgeführt werden, bei Patient 32 war der Zeitverlauf der Reanimation nach Suizidversuch völlig unklar.

In drei Fällen dieser Gruppe war es nicht nötig, eine kardiopulmonale Reanimation durchzuführen, da die zerebrale Hypoxie entweder durch chronische Prozesse wie Sepsis und mehrere generalisierte Krampfanfälle zustande kam oder der Patient wegen Bewusstlosigkeit und Atemstillstand ausschließlich intubiert und beatmet werden musste.

Da es sich in diesen drei Fällen um chronische Prozesse handelt, kann davon ausgegangen werden, dass sie über einen längeren Zeitraum zu einer prolongierten Hypoxie führten.

Betrachtete man den Untersuchungstag als Parameter, so fiel auf, dass Patienten dieser Gruppe im Median nach 2 Tagen untersucht wurden. Die früheste Untersuchung fand am ersten Tag statt, die späteste nach 5 Tagen.

#### **4.4.3 Kategorie III**

Patienten der Kategorie III wiesen sehr lange Hypoxiezeiten auf, im Median lag diese bei >20 Minuten.

Alle Patienten zeigten Schäden an der grauen Substanz von Rindenband, Stammganglien, Thalamus und im Marklager, darüber hinaus wiesen vier dieser Patienten zusätzlich Schäden im Hirnstamm auf.

Als Ursachen der Hypoxie fanden sich sowohl langandauernde, aber plötzlich einsetzende Pathologien als auch Erkrankungen, die zu einer chronischen Hypoxie führen. Die langen Hypoxiezeiten machten jedoch eine Differenzierung der Schädigungsmuster unmöglich. Mit zunehmender Hypoxiezeit wurden die Ausprägungen von Schäden an grauer und weißer Substanz immer mehr nebeneinander gefunden, da die Schädigungsursache dann sowohl prolongiert als auch anoxisch war. Somit konnte keine Aussage mehr darüber gemacht werden, ob die Tiefe der Hypoxie für das spezifische Schädigungsmuster verantwortlich war oder die extrem lange Hypoxiezeit.

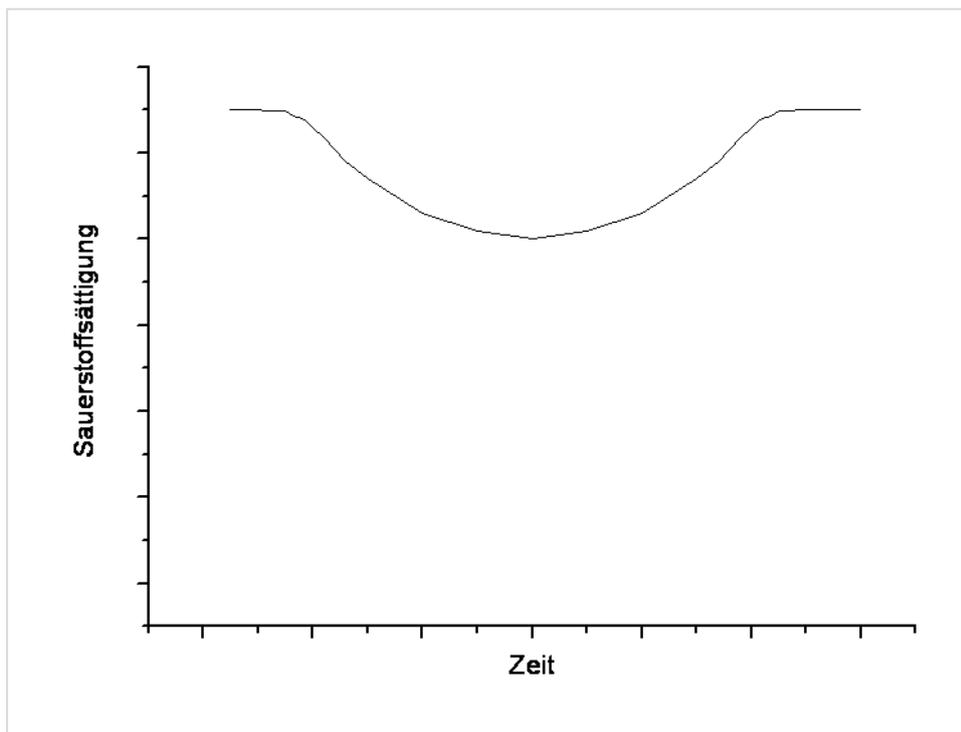
Der Median des Untersuchungstages lag bei 3 Tagen, wobei die früheste zerebrale MRT-Untersuchung nach dem ersten Tag, die späteste nach 39 Tagen durchgeführt wurde.

#### 4.4.4 Zusammenfassung

Aus der Analyse der Schäden an der weißen Substanz folgt, dass es bei prolongierten Hypoxien zur Schädigung des Marklagers kommt, v.a. dann, wenn diese langsamer auftreten und dann chronische Züge aufweisen. Im Unterschied zu den Schäden an der grauen Substanz treten Schäden an der weißen Substanz immer dann auf, wenn ein hypoxisches Ereignis voraus ging, das über längere Zeit anhielt, jedoch nicht zu einer sehr tiefen (absoluten) Sauerstoffschuld führte. In den Fällen der Gruppe IIb war dies meist eine Reanimation, die prolongiert durchgeführt werden musste.

Die Hypoxiekurve bei den Patienten dieser Kategorien ist somit lang und mit nur geringem Ausschlag (Abbildung 11).

Wie der mediane Tag der Untersuchung zeigt, treten die Marklagerschäden nicht als späte Schäden, sondern parallel zu den Schäden an der grauen Substanz ein.



**Abbildung 11:** Schädigungsmechanismus weiße Substanz

Schädigungen der weißen Substanz traten nach hypoxischen Ereignissen auf, die über längere Zeit anhielten, jedoch nicht zu einer absoluten Sauerstoffschuld führten.

#### **4.5 Arten der Schädigung**

Bei der Erfassung und Auswertung der Hirnschädigungen in der MRT konnte zwischen Diffusionsstörung, Schrankenstörung und Nekrosen unterschieden werden. Dies führte zu einem sehr heterogenen Bild. Der Grund ist in der großen Diskrepanz des Untersuchungszeitpunktes der einzelnen Patienten zu sehen, weswegen eine reine Analyse der Verteilungsmuster der Schäden vorgenommen wurde.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Diese Arbeit hat gezeigt, dass sich die Schädigungsmuster am Hirngewebe nach einer Hypoxie in drei Gruppen unterteilen lassen. Wichtigster Faktor für das Ausmaß der Schädigung war die Hypoxielänge. Zunächst traten Schäden am Rindenband ein, gefolgt von Schädigungen der Stammganglien. Als Maximum der Schädigung an der grauen Substanz kamen Schädigungen an Thalamus oder Hirnstammkerngebieten hinzu.

Auch die Schädigung der weißen Substanz (v.a. des Marklagers) war abhängig von der Dauer der Hypoxie. Weiteres wichtiges Kriterium war hier jedoch die Qualität der Hypoxie. So war von Bedeutung, ob die Hypoxie schnell eintrat, wie das z.B. bei einem Herzstillstand der Fall ist und im Sinne einer Anoxie zu einer absoluten Sauerstoffschuld führte oder ob die Hypoxie langsam eintrat, zu einer geringeren Sauerstoffschuld führte, aber länger anhielt. Letzteres konnte oft bei langwierigen Erkrankungen wie z.B. der Sepsis, Meningitis oder nach einer prolongierten Reanimation beobachtet werden. Wenn Marklagerschäden eintraten, dann unabhängig vom Zeitpunkt, zu dem die MRT nach dem hypoxischen Ereignis durchgeführt wurde.

Mit steigender Hypoxiezeit nahm die in der MRT sichtbare Schädigungsschwere zu, in gleichem Maße stiegen auch Morbidität und Mortalität.

### 5.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Frage nach der Ursache der unterschiedlichen Schädigung von grauer und weißer Substanz ist von besonderem Interesse.

Ein möglicher Erklärungsansatz besteht in der Gefäßversorgung der am weitesten distal gelegenen Areale („letzte Wiesen“) bzw. der Grenzzone zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder mehreren Gefäßen.

Während die Versorgung des Kortex über große Hauptarterien stattfindet, deren Verzweigungen zu einem netzartigen Versorgungsmuster des Rindenbandes führt, erfolgt die Versorgung der weißen Substanz über lange, penetrierende Arterien, die von großen, basalen Hauptarterien abzweigen. Anders verhält es sich ausschließlich bei den unmittelbar

unter der Kortexoberfläche gelegenen Fasern der weißen Substanz. Diese werden über kurze Arterien versorgt, die von Gefäßen an der Kortexoberfläche stammen [66].

Ihrer Versorgung entsprechend, lassen sich verschiedene Grenzzonen in der grauen und in der weißen Substanz unterscheiden. Zum einen die kortikalen Wasserscheiden, die zwischen den oberflächlichen Gefäßsystemen der A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior liegen, zum anderen die inneren Wasserscheiden zwischen den tief in das Marklager eindringenden Ästen von A. cerebri anterior, A. cerebri media und A. cerebri posterior [67].

Kann nun im Rahmen eines hypoxischen/hypoxämischen Ereignisses der Fluss kompensatorisch nicht genügend gesteigert werden, kommt es zuerst zum Abfall des Perfusionsdrucks in der Endstrecke der langen penetrierenden Markarterien. Während die Gefäße im Kortex durch ihre hohe Anzahl eine verminderte Sauerstoffzufuhr mit Mechanismen wie z.B. Vasodilatation in einem gewissen Maß kompensieren können, ist es bei den penetrierenden Arterien zur Versorgung der weißen Substanz schon wegen ihrer geringeren Anzahl nicht möglich, die gleiche Kompensation zu leisten. Die geringere Anzahl der Gefäße resultiert in einer geringen Reservekapazität [68] [69].

Ein weiterer Unterschied in der Versorgung zwischen Kortex und Marklager besteht in der Versorgung durch Anastomosen. Während die unterschiedlichen kortikalen Stromgebiete über leptomeningeale Anastomosen untereinander verbunden sind [70], besitzen die penetrierenden Arterien keine Kollateralen, andere Gefäße können die Versorgung des geschädigten Bereichs somit nicht übernehmen.

Infolge der anatomischen Gefäßstruktur entsteht bei nicht ausreichender Sauerstoffzufuhr eine subkortikale Endstromschädigung im Bereich der in der Gefäßversorgung am weitesten peripher gelegenen Areale, der „letzten Wiesen“ [71] [72] [73].

Da die weiße Substanz jedoch erst nach längerer Dauer einer Hypoxie geschädigt wird und zusätzlich auch die Qualität der Hypoxie entscheidend ist, müssen zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden.

Eine Rolle könnten die umgebenden Gliazellen spielen, die die Versorgung der Nervenzellen auch bei einem kurzfristigen Engpass gewährleisten.

Neuronale Aktivität erfordert Energie, sowohl um die elektrischen Potenziale durch Ionenpumpen einzustellen und aufrecht zu erhalten, als auch um Neurotransmitter zu

produzieren und auszuschütten. Da eine Beschädigung durch Hypoglykämie entsteht, spielt Glykogen eine wichtige Rolle im Schutz gegen die Schädigung [74].

Glykogen kommt im erwachsenen Gehirn überwiegend in den die Neuronen umgebenden Astrozyten vor. Jedoch ist das Glykogenvorkommen im Gehirn nicht überall gleich, so suggerieren elektronenmikroskopische Studien, dass Gebiete mit der höchsten neuronalen Dichte auch die größten Glykogenvorkommen aufweisen [75].

Magistretti und Pellerin erklärten dies durch den in Astrozyten stattfindenden Glutamatzyklus: 90% der Synapsen im zerebralen Kortex nutzen Glutamat als Neurotransmitter. Wird nun eine präsynaptische Membran erregt, führt dies zur Ausschüttung von Neurotransmittern und zur Akkumulation von Glutamat im synaptischen Spalt. Ein Glutamattransporter der Astrozyten sorgt für Entfernung des Glutamats aus dem synaptischen Spalt. Durch den gleichzeitigen Cotransport mit  $\text{Na}^+$  wird die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aktiviert, was zum Absinken des ATP-Spiegels führt. Als Folge wird der glykolytische Kreislauf aktiviert und dadurch Glukoseaufnahme aus den Kapillaren stimuliert. Abhängig von der neuronalen Glutamatfreisetzung und damit abhängig von der regionalen neuronalen Aktivität, erfolgt die astrozytäre Aufnahme der Glukose. Als Endprodukt der Glykolyse wird Laktat durch die Astrozyten abgegeben, über das Neuron aufgenommen, in den Zitratzyklus eingespeist und als Energiesubstrat verwendet [76] [77] [78] [79] [80].

Auch bei Neuronen, die nicht Glutamat als Neurotransmitter verwenden, sind die umgebenden Astrozyten für die Bereitstellung der Energie verantwortlich. Nur sie enthalten Glykogen, das in Laktat umgewandelt und über den Extrazellulärraum zu benachbart gelegenen Axonen transportiert wird. Im Axon wird dann Laktat in Pyruvat umgewandelt, das vom Neuron zur oxidativen Energiegewinnung verwendet werden kann.

Durch Untersuchungen am Nervus opticus von Ratten konnte gezeigt werden, dass die Funktion des Nerven auch unter Energieentzug noch ca. 30 Minuten andauert, bevor es zum Funktionsausfall kommt [81].

Obwohl die weiße Substanz frei von Synapsen ist, wird auch hier von hohem Glykogenvorkommen berichtet [82], jedoch kommen die meisten Studien zum Ergebnis einer doppelt so hohen Glykogenkonzentration in der grauen wie in der weißen Substanz [83], lediglich eine Studie kommt zum gegenteiligen Ergebnis [84].

Erklärend für eine spätere Schädigung der weißen Substanz könnte somit zum einen die energiesparende saltatorische Erregungsweiterleitung, zum anderen das Nichtvorhandensein stark energieverbrauchender Synapsen sein.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die erst spätere Schädigung der weißen Substanz betrifft die myelinbildenden Oligodendrozyten. Veränderungen oder Schäden an der weißen Substanz repräsentieren möglicherweise axonale Degeneration [10], denn Oligodendrozyten sind sehr anfällig für Schädigungen durch Energieentzug. Sie exprimieren einen funktionalen Glutamaterezeptor vom non-NMDA Typ (AMPA- und Kainat bevorzugender Rezeptor) und können durch Überexpression dieses Rezeptors absterben, die Myelinisierung der Axone kann nicht mehr erfolgen [74] [85] [86]. Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Korn-Lubetzki et al, die eine Demyelinisierung bei nahezu allen untersuchten Patienten mit diffuser zerebraler Anoxie beschreiben und den Nachweis mithilfe des Markers Galatosylceramid führen, der einen Untergang von Myelin anzeigt [87].

Da die Oligodendrozyten jedoch sehr empfänglich sind für Defekte durch Energieentzug kann dies keine Erklärung für die erst späten Veränderungen der weißen Substanz sein.

Evolutionsbiologische Erklärung für die Schädigungsmuster könnte die Entstehung des Gehirns liefern. Das komplexe menschliche Gehirn entstand durch Abwandlung des Gehirns ursprünglicher Wirbeltiere. Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel und Säugetiere haben ein Gehirn, das aus den gleichen Grundeinheiten besteht, wie das des Menschen [88]. Zunächst ist das Großhirn der Säugetiere noch wenig ausgeprägt, mit steigendem Evolutionsniveau werden die Großhirnhälften aber grösser und die Großhirnrinde gewinnt funktionell immer mehr an Bedeutung, jedoch lässt die Größe allein nicht automatisch auf die Intelligenz rückschließen [89] und so besteht ein weiterer großer Unterschied zu anderen Säugetieren darin, dass der menschliche Neokortex zum einen besonders vergrößert ist [90], zum anderen mehr kortikale Neuronen besitzt, als der anderer Säuger [89]. Dieser Schritt ist der größte und jüngste in der Entwicklung des menschlichen Gehirns. Der außen liegende Neokortex kontrolliert gelerntes und intelligentes Verhalten, während die phylogenetisch älteren Teile weiter innen liegen und das Verhalten nur noch bei instinktiven Reaktionen steuern [88].

Eine Schädigung des Neokortex schon nach kurzen Hypoxien/ Hypoxämien könnte sich durch die Phylogenese des Gehirns erklären. Da die Großhirnrinde entwicklungsgeschichtlich am jüngsten ist, befinden sich die für das unmittelbare Überleben wichtigen Funktionen wie z.B. das Atemzentrum in phylogenetisch älteren Anteilen des Gehirns. Tritt nun ein Sauerstoffmangel ein, werden die überlebenswichtigen Anteile des Gehirns vorrangig versorgt. Der Neokortex als jüngste Struktur wird bevorzugt geschädigt, lebenserhaltende Strukturen erst nach sehr langen Hypoxiezeiten.

### **5.3 Bedeutung der Arbeit im Kontext der Literatur**

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergänzen in wichtigen Bereichen die Ergebnisse früher publizierter Arbeiten. Zunächst sind keine mit dieser Arbeit vergleichbaren Studien zu finden. Bestehende Arbeiten legen entweder nur eine kleine Patientenzahl in ihren Studien zugrunde, was eine Verallgemeinerung schwierig macht oder befassen sich ausschließlich mit Hypoxien, welchen lediglich ein Krankheitsbild zugrunde liegt. Dies hat den Vorteil, dass der der Krankheit zugrunde liegende Pathomechanismus vom Pathomechanismus der Hypoxie separiert und getrennt betrachtet werden kann.

Mehrfach beschäftigten sich Studien auch mit der Frage, welche Parameter herangezogen werden können, um eine möglichst zuverlässige Prognose über die Entwicklung von Patienten abgeben zu können, die aufgrund einer erlittenen Hypoxie nach Herzstillstand im Koma liegen.

Zur Diskussion gestellt wird v.a. der neurologische Status (Lichtreaktion der Pupillen, Kornealreflex, motorische Reaktion auf Schmerz), neuronenspezifische Enolase im Serum, somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP), die Elektroenzephalografie (EEG), das Auftreten eines Status epilepticus sowie sichtbare Veränderungen in der MRT [3] [4] [5] [91] [92] [6] [93] [8] [94].

Während der neurologische Status ziemlich zuverlässig den momentanen Status des Patienten widerspiegelt, bietet er keine Sicherheit, wenn Aussagen über die Prognose des Patienten zu treffen sind. Zwar kann anhand des Neurostatus eine grob orientierende Tendenz abgeschätzt werden, jedoch wird auch von Fällen berichtet, in denen eine unverhoffte Besserung eintrat [4].

Weiterhin wird vertreten, dass die neuronenspezifische Enolase im Serum als biochemischer Marker bei Erstellung einer präziseren neurologischen Prognose helfen kann [3] [4].

Schwierige Kriterien sind hingegen elektrisch abgeleitete Potenziale wie SSEP oder EEG. Zwar können auch sie bei einer Vorhersage helfen [3], jedoch ist die Ableitung bei einem komatösen Patienten in einer Intensiveinheit schwierig [95]. Auch können EEG und SSEP durch verwendete Schmerzmittel und Sedativa herabgesetzt oder verändert werden. Somit sind sie als prognostisches Kriterium schwer zu bewerten.

Zuverlässigste Methode, um die Kortexschädigung zu visualisieren ist die MRT [94], wobei frischere Hypoxieschäden am besten in den DWI-gewichteten Bildern sichtbar sind [6] [8] [94] [15].

Umstritten ist jedoch, welche Anteile des Gehirns sensibler auf Hypoxien reagieren. Traditionell wird die aus Tierversuchen gewonnene Ansicht vertreten, dass die graue Substanz durch Ischämien stärker gefährdet ist, als die weiße Substanz, die erst in der subakuten Phase der Ischämie Schaden nimmt [10] [96]. Zunehmend kommen Studien jedoch zu dem Ergebnis, dass auch die weiße Substanz schon bei kurzen Hypoxien geschädigt wird [74] [11]. Grund für diese neue Sichtweise ist die Erkenntnis, dass sich die bei Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragen lassen. Zwar weisen Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel und Säugetiere ein Gehirn auf, das aus den gleichen Grundeinheiten besteht wie das des Menschen, ein gravierender Unterschied besteht jedoch im Verhältnis der grauen zur weißen Substanz. Maßgeblicher Faktor für das Verhältnis ist die Größe des Gehirns. So enthält ein größeres Gehirn verhältnismäßig mehr weiße Substanz als ein kleines Gehirn. Der Grund ist darin zu sehen, dass die weiße Substanz v.a. lange Bündel von Axonen enthält, die verschiedene Regionen des Kortex über weite Strecken miteinander verbinden, während die graue Substanz aus den Nervenzellkörpern, zugehörigen Dendriten, lokalen Axonverzweigungen und Gliazellen besteht und den Kortex mit subkortikalen Strukturen verbindet [97].

Gängige Versuchstiere wie Mäuse und Ratten haben im Vergleich zum menschlichen Gehirn viel weniger weiße Substanz, so dass die im Tierversuch festgestellten Auswirkungen einer Hypoxie auf die weiße Substanz schon aufgrund der anatomischen Unterschiede nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind.

#### **5.4 Klinische und Forschungsimplicationen der Ergebnisse**

Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob sich nach hypoxischen Ereignissen bestimmte Schädigungsmuster im Gehirn erkennen lassen. Da bei kurzen Hypoxien zunächst die graue Substanz geschädigt wird, während Schäden an der weißen Substanz erst nach längeren Hypoxien entstehen, war eine klare Abstufung erkennbar. Indem die Schwere des klinischen Verlaufs mit der Komplexität bzw. der Ausdehnung der Schädigung in der MRT verglichen wurde, konnte eine Korrelation zwischen beiden Parametern festgestellt werden.

Durch hohe Standards in Notfall- und Intensivmedizin können die der Hypoxie zugrunde liegenden Erkrankungen meist beherrscht werden, indem die Sauerstoffsättigung und der Sauerstofftransport wieder hergestellt werden. Bei einem großen Teil der Patienten treten aber auch nach erfolgreichen Behandlungsmaßnahmen mehr oder weniger schwere Störungen der Hirnfunktion auf, die Folge eines zerebralen Sauerstoffmangels in der Akutsituation sind. Der frühe Beginn einer Rehabilitationsmaßnahme ist von großer Wichtigkeit [98], denn er beschleunigt die Rückbildung der neurologischen Schädigung, indem das neuroplastische Potential des Nervensystems maximal genutzt wird [99].

Da Rehabilitationsmaßnahmen jedoch einen bedeutenden Kostenfaktor darstellen, sind fundierte prognostische Voraussagen bezüglich des Erfolges von Rehabilitationsmaßnahmen und somit der Rekonvaleszenz des Patienten von nicht unerheblicher Bedeutung.

Jedoch werden Patienten nach einer zerebralen Hypoxie nicht immer rehabilitationsfähig. Als Komplikation einer sekundären Hirnschädigung kann es zu einer intensivmedizinischen oder neurochirurgisch nicht zu beeinflussenden intrakraniellen Drucksteigerung kommen, die zu einem zunehmenden Funktionsausfall des Großhirns, Kleinhirns und des Hirnstamms mit mehr oder minder raschem Übergang in den Hirntod führt. Jeder Patient hat Anspruch auf eine sorgfältige und qualifizierte Behandlung [100] [101], problematisch ist es jedoch, den Umfang einer „qualifizierten“ intensivmedizinischen Behandlung in der Praxis festzulegen. Nach den 2004 von der Bundesärztekammer veröffentlichten Grundsätzen zu ärztlicher Sterbebegleitung [102] ist es Aufgabe des Arztes, „unter Beachtung des Selbstbestimmungsrechtes des Patienten, Leben zu erhalten, Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen, jedoch auch Leiden zu lindern und Sterbenden bis zum Tod beizustehen“. Die ärztliche Verpflichtung zu Lebenserhaltung besteht somit nicht unter allen Umständen. So gibt es Situationen, in denen sonst angemessene Maximaltherapie nicht mehr angezeigt ist und Begrenzungen geboten sein können. Bei Patienten, die sich zwar

noch nicht im Sterben befinden, aber nach ärztlicher Erkenntnis aller Voraussicht nach in absehbarer Zeit sterben werden, weil die Krankheit weit fortgeschritten ist, kann demzufolge eine Änderung des Behandlungsziels indiziert sein. An Stelle von Lebensverlängerung und Lebenserhaltung treten dann palliativmedizinische Versorgung, einschließlich pflegerischer Maßnahmen und die Frage einer möglichen Organspende.

Daher wäre es wünschenswert, schon im Stadium der akuten Hirnschädigung erkennen zu können, ob der Patient sich eher in Richtung einer sinnvollen Rehabilitation entwickelt oder ob er seinen Hirnschädigungen erliegen wird.

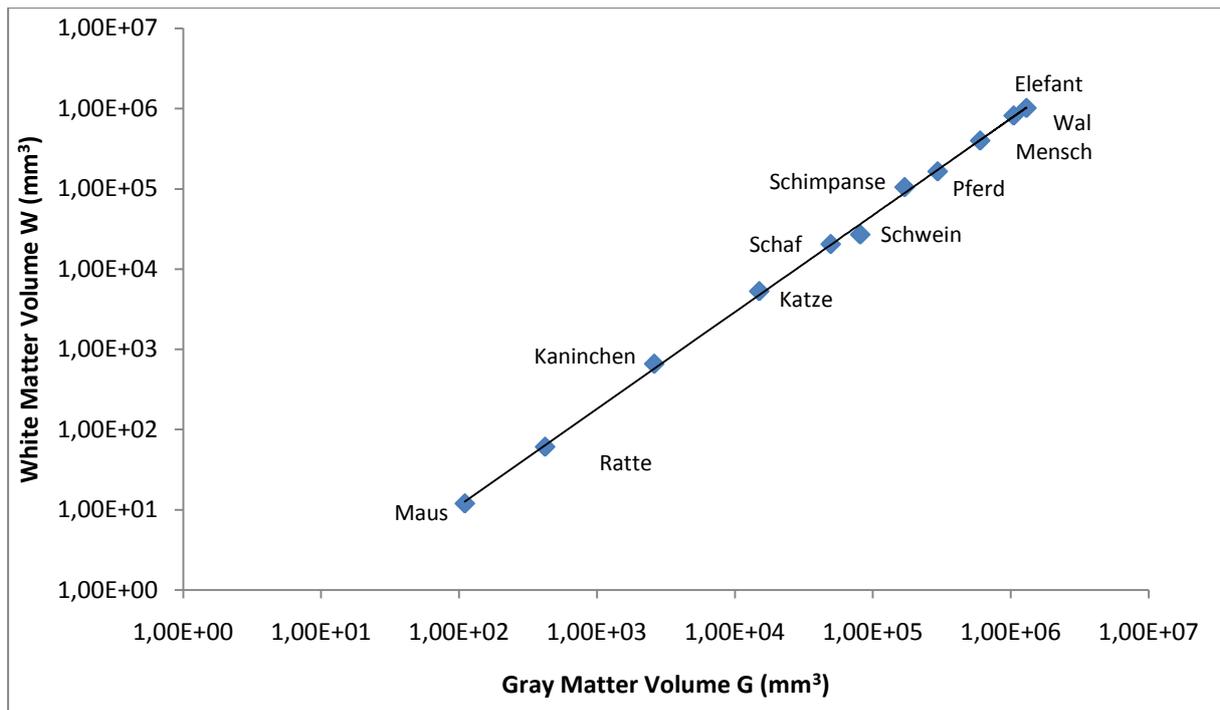
Die hier vorliegende Arbeit konnte anhand der retrospektiven Analyse der Schädigungsmuster in der MRT bei Patienten nach zerebraler Hypoxie die Hypothese generieren, dass MRT-Befunde und Schädigungsausmaß und damit die Prognose der Patienten miteinander korrelieren.

Diese Hypothese gilt es durch weitere prospektive klinische aber auch tierexperimentelle Studien zu beweisen.

Durch Erstellung eines Tiermodells könnte zum Beispiel die Wirkung einer Hypoxie auf das Marklager im Verhältnis zur grauen Substanz geprüft werden und so die Ergebnisse dieser Arbeit kontrolliert und bestätigt werden.

Problematisch bei der Erstellung des Tiermodells könnte sich die Auswahl der Versuchstiere gestalten, da das anteilige Verhältnis der weißen Substanz am Gesamthirn bei gängigen Versuchstieren deutlich von dem des Menschen abweicht. Während der Anteil bei Nagern nur 14% ausmacht, beträgt der Anteil bei Menschen 50% [74].

Ein annähernd dem menschlichen Gehirn ähnliches Verhältnis von grauer zu weißer Substanz weisen Schweine auf (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Verhältnis graue und weiße Substanz bei Säugetieren  
 (Eigene Bearbeitung nach Zhang K, Sejnowski TJ. „A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex.“ PNAS 2000; 97 (10): 5621-5626)

## 5.5 Limitationen der Arbeit

Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch verschiedene Faktoren.

Zunächst wurden Patienten mit den verschiedensten Grunderkrankungen in die Arbeit eingeschlossen. Einziges Einschlusskriterium war eine in der MRT sichtbare zerebrale Hypoxie, wobei die Patienten ein Mindestalter von zwei Jahren aufweisen mussten. Die Zusammenfassung der verschiedenen Ursachen einer Hypoxie lässt die Pathomechanismen der unterschiedlichen Grunderkrankungen unberücksichtigt, die Fälle werden so „vereinfacht“.

Durch manchmal nur eingeschränkte Informationen aus den Patientenunterlagen konnte die Dauer der Hypoxiephase nur näherungsweise bestimmt werden, was Einfluss auf die Genauigkeit der Ergebnisse hat.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft ergibt sich aus dem patientenindividuellen Untersuchungszeitpunkt. Durch die ungleichen Untersuchungszeitpunkte wurde jeder Patient in einem anderen Stadium nach der Hypoxie gesehen; endgültige Aussagen können daher nur unter diesen Vorbehalten getroffen werden.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die zerebralen MRT-Untersuchungen von 52 Patienten mit einer gesicherten Hypoxie unter der Fragestellung analysiert, ob Hypoxien im Gehirn ein bestimmtes Spektrum an Schädigungsmustern aufweisen.

Ziel war es, verschiedene Ausprägungsmuster zu erkennen und Patientengruppen mit verschiedenen Schädigungsmustern zu finden. Weiterhin sollte geprüft werden, ob die Schwere des klinischen Verlaufes mit der Ausdehnung der sichtbaren Schädigung in der MRT in Zusammenhang steht.

Dazu wurden magnetresonanztomographische Bilder von Patienten verglichen, die aufgrund verschiedenster Ursachen einen hypoxischen Hirnschaden aufwiesen. Um die Befunde in der MRT mit dem klinischen Verlauf in Beziehung zu setzen, wurde die Patientenakte hinzugezogen, v.a. um die Hypoxiezeit abzuschätzen, aber auch um nähere Umstände der Hypoxie zu erschließen und den klinischen Verlauf zu vergleichen.

Während die Schädigungsschwere in der MRT mit steigender Hypoxiezeit zunahm und in gleichem Maße auch Morbidität und Mortalität anstiegen, ergaben sich grundlegende Unterschiede im Schädigungsmechanismus von grauer und weißer Substanz.

Da bei der grauen Substanz eine klare Hierarchie der geschädigten Anteile erkennbar war, konnte eine selektive Vulnerabilität gezeigt werden. Nach einer kurzen Sauerstoffschuld traten isolierte Rindenbandschädigungen ein. Wurden die Zeiten der Hypoxie länger, kam es zusätzlich zu einer Schädigung der Stammganglien. Erst bei weiter anhaltenden Hypoxien kam es darüber hinaus zu einer Schädigung von Thalamus oder Hirnstamm. Weiterhin waren für Schäden an der grauen Substanz Ereignisse charakteristisch, die zu einer schnellen und absoluten Sauerstoffschuld führten.

Im Gegensatz dazu trat eine Schädigung des Marklagers erst nach prolongierten Hypoxien auf. Entscheidend war zwar auch hier die Hypoxiezeit, von großer Bedeutung war jedoch auch die Qualität der Hypoxie. So kam es vor allem zu Schäden an der weißen Substanz, wenn die Hypoxien langsamer eintraten, länger anhielten, aber nicht zu einer absoluten Sauerstoffschuld führten. Für Auftreten und Ausprägung der Marklagerschäden in der MRT war der Untersuchungszeitpunkt völlig unerheblich.

Diskussionswürdig war vor allem die Frage, worin Unterschiede der Schädigung von grauer und weißer Substanz ihre Ursache haben. Möglicher Erklärungsansatz war die in der

Gefäßanatomie begründete höhere Reservekapazität der grauen Substanz, die über kurze Sauerstoffdefizite hinweg helfen kann. Tierexperimentelle Studien könnten helfen, diese Hypothese zu bestätigen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Van der Knaap M, Valk J (2005): "Selective Vulnerability". In: "Magnetic resonance of myelination and myelin disorders", 27, 29. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [2] Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC. „Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions.“ *Radiology* 1992; 184: 117-122.
- [3] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. „Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology.“ *Neurology* 2006; 67: 203-210.
- [4] Goh WC, Heath PD, Ellis SJ, Oakley PA. „Neurological outcome prediction in a cardiorespiratory arrest survivor.“ *Br J of Anaesth* 2002; 88(5): 719-722.
- [5] Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, Despland PA, Oddo M. „Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia.“ *Neurology* 2007; 69: 255-260.
- [6] Singhal AB, Topcuoglu MA, Koroshetz WJ. „Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy.“ *J Neurol Sci* 2002; 196: 37-40.
- [7] Molloy S, Soh C, Williams TL. „Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy.“ *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1763-65.
- [8] Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. „Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia.“ *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 999-1007.
- [9] Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, Gut E, Kaps M, Schmidt J, Rodden FA, Grodd W. „MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state.“ *J Neurol Sci* 2007; 260: 65-70.
- [10] Konaka K, Miyashita K, Naritomi H. „Changes in diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in the acute and subacute phases of anoxic encephalopathy.“ *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16 (2): 82-83.

- [11] Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, Kasner SE. „MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy.“ *Neurology* 2001; 56: 481-485.
- [12] Sener RN. „Acute carbon monoxide poisoning: Diffusion MR imaging findings.“ *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1475-1477.
- [13] Van der Knaap MS, Valk J (2005): "Delayed posthypoxic leukoencephalopathy". In: "Magnetic resonance of myelination and myelin disorders", 756. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [14] Kinney HC, Samuels MA. "Neuropathology of the persistent vegetative state. A review." *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 548-558.
- [15] Tha KT, Terae S, Yamamoto T, Kudo K, Takahashi C, Oka M, Uegaki S, Miyasaka K. „Early detection of global cerebral anoxia: improved accuracy by high-b-value diffusion-weighted imaging with long echo time.“ *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1487-1497.
- [16] Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, Tada H, Tanabe Y, Yamanouchi H, Fujimoto S, Kato M, Kawatani M, Sudo A, Ozawa H, Okanishi T, Ishitobi M, Maegaki Y, Koyasu Y. „Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy.“ *Neurology* 2006; 66: 1304-1309.
- [17] Kim JH, Chang KH, Song IC, Kim KH, Kwon BJ, Kim HC, Kim JH, Han MH. „Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions.“ *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1592-1597.
- [18] Finelli PF, DiMario FJ. „Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning.“ *Neurology* 2004; 63: 1102-1104.
- [19] Weaver LK, Hopkins RO, Finelli PF, DiMario FJ. „Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning.“ *Neurology* 2005; 64: 1101-1102.
- [20] Dubowitz DJ, Bluml S, Arcinue E, Dietrich RB. „MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome.“ *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1617-1627.
- [21] Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, Christiaens F, Deltenre P, De Maertelaer V, Dan B. „Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma.“ *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 716-723.

- [22] Renz-Polster H, Kranzig S, Braun J (2004): "Basislehrbuch Innere Medizin", 426. Elsevier GmbH, München.
- [23] Striebel HW (2005): "Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin", 335. Schattauer, Stuttgart.
- [24] Klinker R, Silbernagl S (2003): "Lehrbuch der Physiologie", 266. Thieme, Stuttgart.
- [25] Kuschinsky W. „Physiology of cerebral blood flow and metabolism.“ *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991; 41 (I), Nr.3a: 284-287.
- [26] Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, Duffy TE. „Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia.“ *Am Journal Med* 1981; 70: 1247-1254.
- [27] Klinker R, Silbernagl S (2003): "Lehrbuch der Physiologie", 762. Thieme, Stuttgart.
- [28] Larsen R (2006): "Anästhesie", 702. Elsevier GmbH, München.
- [29] Klinker R, Silbernagl S (2003): "Lehrbuch der Physiologie", 763. Thieme, Stuttgart.
- [30] Kempinski OS. „Neuroprotektion.“ *Anaesthesist* 1994; 43 (2): 25-33 .
- [31] Striebel HW (2003): "Die Anästhesie", 1214. Schattauer, Stuttgart.
- [32] Siesjö BK. „Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology.“ *J Neurosurg* 1992; 77: 169-184.
- [33] Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004): "Pathologie", 58. Elsevier GmbH, München.
- [34] Gass A, Röther J, Gaa J. „Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 2: Klinische Einsatzmöglichkeiten.“ *Akt. Neurologie* 1999; 26: 309-317.
- [35] Siesjö BK, Smith ML. „The biochemical basis of ischemic brain lesions.“ *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991; 41(I), Nr.3a: 288-291.
- [36] Hamann GF. „Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte.“ *Radiologe* 1997; 37: 843-852.
- [37] Heiss WD. „Akute zerebrale Ischämie: Pathogenese und Therapie. Einführung in das Thema.“ *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991; 41 (I), Nr.3a: 282-283.
- [38] Büttner R, Thomas C (2001): "Allgemeine Pathologie", 85. Schattauer GmbH, Stuttgart.
- [39] Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (2001): "Grundlagen". In: Hempelmann G, Krier C, Schulte am Esch J. "Anästhesiologie", Bd. I, 1285. Thieme, Stuttgart.

- [40] Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (2001): "Grundlagen". In: Hempelmann G, Krier C, Schulte am Esch J. "Anästhesiologie", Bd I, 1285, 1286. Thieme, Stuttgart.
- [41] Sielenkämper A, Prien T, Van Aken H. „Der Patient im Schock-Pathophysiologie, Ursachen und therapeutische Grundsätze.“ *Hessisches Ärzteblatt* 2001; 9: 424-433.
- [42] Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. „Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion.“ *J Appl Physiol* 1991; 71(4): 1185-1195.
- [43] Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (2001): "Grundlagen". In: Hempelmann G, Krier C, Schulte am Esch J. "Anästhesiologie", Bd I, 1286. Thieme, Stuttgart.
- [44] White BC, Grossman LI, Krause GS. „Brain injury by global ischemia and reperfusion: A theoretical perspective on membrane damage and repair.“ *Neurology* 1993; 43: 1656-1665.
- [45] Baethmann A, Schürer L, Unterberg A, Wahl W, Staub F, Kempfski O. „Mediatorsubstanzen des Hirnödems bei der zerebralen Ischämie.“ *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991; 41 (I), Nr 3a: 310-315.
- [46] Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (2004): "Die Intensivmedizin", 661. Springer, Heidelberg.
- [47] Hossmann KA. „Untersuchungen der experimentellen zerebralen Ischämie mit NMR-Spektroskopie.“ *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1991; 41 (I), Nr.3a: 292-298.
- [48] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2006): "Wie funktioniert MRI?", 3. Springer, Heidelberg.
- [49] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2006): "Wie funktioniert MRI?", 5. Springer, Heidelberg.
- [50] Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW (2006): "Gerätekunde". In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: "Radiologie", 120. Elsevier, München.
- [51] Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW (2006): "Gerätekunde". In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer E: "Radiologie", 120. Elsevier, München.
- [52] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2006): "Wie funktioniert MRI?", 6. Springer, Heidelberg

- [53] Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW (2006): "Gerätekunde". In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: "Radiologie", 123. Elsevier, München.
- [54] Wunsch C, Dux M, Kauffmann GW (2006): "Methodik". In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: "Radiologie", 247. Elsevier, München.
- [55] Heiland S, Sartor K. „Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall - Methodische Grundlagen und klinische Anwendung.“ *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171: 3-14.
- [56] Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y. „MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours.“ *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 621-629.
- [57] Sartor K, Hartmann M, Fiebach J, Harting I, Wilhelm T, Heiland S. „Normale und pathologische Wasserdiffusion im Gehirn.“ *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 1317-1329.
- [58] Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. „Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction.“ *Stroke* 1996; 27: 1187-1191.
- [59] Röther J, Gass A, Busch E. „Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 1: Tierexperimentelle Ergebnisse.“ *Akt Neurol* 1999; 26: 300-308.
- [60] Ahlhelm FJ, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schulte-Altdorneburg G, Faßbender K, Reith W. „Hirnfarkt.“ *Der Radiologe* 2006; 10: 905-917.
- [61] Jansen O, Schellinger PD, Fiebach JB, Sartor K, Hacke W. „Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall.“ *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A1361-1370 [Heft20].
- [62] Jansen, O. „Bildgebende Akutdiagnostik der zerebralen Ischämie.“ *Radiologie up 2 date* 2001; 2: 165-184.
- [63] Staudt M, Krägeloh-Mann I, Grodd W. "Die normale Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der MRT - eine Metaanalyse." *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 802-811.
- [64] Wehl C, Dörfler A, Forsting M. „Pulssynchroner Tinnitus als einziges Symptom einer fibromuskulären Dysplasie der zervikalen Arterien.“ *Fortschr Röntgenstr* 1999; 170: 334-335.
- [65] Mumenthaler M, Mattle H (2002): "Grundkurs Neurologie", 56. Thieme, Stuttgart.

- [66] Chimowitz MI, Awad IA, Furlan, AJ. „Periventricular lesions on MRI: facts and theory.“ *Stroke* 1989; 20: 963-967.
- [67] Momjian-Mayor, I. „The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease.“ *Stroke* 2005; 36: 567-577.
- [68] Bisschops RH, van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J. „High total cerebral blood flow is associated with a decrease of white matter lesions.“ *J Neurol* 2004; 251: 1481-1485.
- [69] Pantoni L, Garcia JH. „Pathogenesis of leukoaraiosis. A review.“ *Stroke* 1997; 28: 652-659.
- [70] Brozici M, van der Zwan A, Hillen B. „Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses. A review.“ *Stroke* 2003; 34: 2750-2762.
- [71] Poeck K, Hacke W (2006): "Neurologie", 176. Springer, Heidelberg.
- [72] Masuhr KF, Neumann M (2007): "Neurologie", 396. Thieme, Stuttgart.
- [73] Mumenthaler M, Mattle H (1997): "Neurologie", 229. Thieme, Stuttgart.
- [74] Goldberg MP, Ransom BR. „New light on white matter.“ *Stroke* 2003; 34: 330-332.
- [75] Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. „Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy.“ *J Neurol Sci* 2003; 210: 23-30.
- [76] Magistretti PJ. „Review. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity.“ *J Exp Biol* 2006; 209: 2304-2311.
- [77] Magistretti PJ, Pellerin L. "Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilisation in the brain." *News Physiol Sci* 1999; 14: 177-182.
- [78] Pellerin L, Magistretti PJ. "Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons." *Neuroscientist* 2004; 10: 53-62.
- [79] Magistretti PJ, Pellerin L. "Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging." *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 1155-1163.
- [80] Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. "Energy on demand." *Science* 1999; 283 (5401): 496-497.

- [81] Wender R, Brown AM, Fern R, Swanson RA, Farrell K, Ransom BR. „Astrocytic glycogen influences axon function and survival during glucose deprivation in central white matter.“ *J Neurosci* 2000; 20 (18): 6804-6810.
- [82] Cruz NF, Dienel GA. „High glycogen levels in brains of rats with minimal environmental stimuli: Implications for metabolic contributions of working astrocytes.“ *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 1476-1489.
- [83] Brown AM, Ransom BR. „Astrocyte glycogen and brain energy metabolism.“ *Glia* 2007; 55: 1263-1271.
- [84] Kong J, Shepel PN, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. „Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: Implications for homeostatic drive to sleep.“ *J Neurosci* 2002; 22 (13): 5581-5587.
- [85] McDonald JW, Althomsons SP, Hyrc KL, Choi DW, Goldberg MP. "Oligodendrocytes from forebrain are highly vulnerable to AMPA/kainate receptor mediated excitotoxicity." *Nat Med* 1998; 4(3): 291-297.
- [86] Matute C, Sánchez-Gómez MV, Martínez-Millán L, Miledi R. "Glutamate receptor-mediated toxicity in optic nerve oligodendrocytes." *Neurobiology* 1997; 94: 8830-8835.
- [87] Korn-Lubetzki I, Zilber N, Sanchez M, Lubetzki C, Zalc B, Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, Kasner SE. „MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy.“ *Neurology* 2001; 57: 745-748.
- [88] Jarvis, E. "Avian brains and a new understanding of vertebrate brain evolution." *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 151-159.
- [89] Roth G, Dicke U. "Evolution of the brain and intelligence." *Trends in cognitive sciences* 2005; 9 (5): 250-257.
- [90] Striedter, GF (2005): "Principles of brain evolution", Sunderland, MA, Sinauer Associates
- [91] Korngut L, Young GB, Lee DH, Hayman-Abello BA, Mirsattari SM. „Irreversible brain injury following status epilepticus.“ *Epilepsy & Behavior* 2007; 11 (2): 235-240.
- [92] Engelhorn T, Weise J, Hammen T, Bluemcke I, Hufnagel A, Doerfler A. „Early diffusion-weighted MRI predicts regional neuronal damage in generalized status epilepticus in rats treated with diazepam.“ *Neuroscience Letters* 2007; 417 (3): 275-280.

- [93] de Crespigny AJ, Röther J, Beaulieu C, Moseley ME, Hoehn M. „Rapid monitoring of diffusion, DC potential, and blood oxygenation changes during global ischemia: effects of hypoglycemia, hyperglycemia, and TTX.“ *Stroke* 1999; 30: 2212-2222.
- [94] Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. „MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation.“ *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1561-1565.
- [95] Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (2004): "Die Intensivmedizin", 676. Springer, Heidelberg.
- [96] Takahashi S, Higano S, Ishii K, Matsumoto K, Sakamoto K, Iwasaki Y, Suzuki M. „Hypoxic brain damage: cortical laminar necrosis and delayed changes in white matter at sequential MR imaging.“ *Radiology* 1993; 189: 449-456.
- [97] Zhang K, Sejnowski TJ. „A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex.“ *PNAS* 2000; 97 (10): 5621-5626.
- [98] Tegos TJ, Kalodiki E, Nicolaidis AN. „Stroke: Management and rehabilitation. Part III of III.“ *Angiology* 2000; 51 (12): 977-984.
- [99] Wullen T, Karbe H. „Verbesserte Therapiemöglichkeiten durch neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation.“ *Dtsch Ärztebl* 1996; 44: A2809/B-2393/C-2241 *MEDIZIN: zur Fortbildung*.
- [100] Rieser, S. „Charta der Patientenrechte: Offensive der Ärzteschaft.“ *Dtsch Ärztebl* 1999; 96 (44): A-2785 / B-2366 / C-2102.
- [101] Merten, M. „Patientenrechte in Deutschland.“ *Dtsch Ärztebl* 2002; 99 (43): A-2824 / B-2405 / C-2251.
- [102] "Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung." *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: 1298-1299 [Heft 19].

## 8 Tabellen-Anhang

## I) Patienten mit Rindenbandveränderungen

Patient	Geschl.	Alter (J)	Hypoxie-dauer	Ursache der Hypoxie	HKV/CPR	Untersuchungs-tag	Initialer Neurostatus	Verlauf
1	M	19	3-4 min	Ebstein-Anomalie, WPW, Infekt, CPR	Ja, sofort	3	komatös	Tetraspastik
2	M	62	<5 min	Aortenklappenersatz	Ja, sofort	1	komatös	geringe sens. Defizite
3	M	38	< 5 min	Krampfanfall nach Extubation	Nein	4	ungezielte Abwehr	Paraplegie
4	M	70	< 5min	Ependymom-Exstirpation, Bradykardien, CPR	Ja, sofort	8	Schluckstörung	Wach, orientiert, Keine Paresen
5	M	72	< 5mn	ACVB-OP, Bradykardien, CPR	Ja, sofort	8	Tetraplegie	Ungezielte Abwehr
6	M	59	<10 min	HWI, Kammerflimmern, CPR	Ja, geringe Verzögerung	9	Minim. Motorik	Diff. Encephalopathie
7	W	15	10 min	Erster generalisierter KA	Nein	5	komatös	Paraspastik
8	M	56	10 min	CPR nach Coiling eines Aneurysmas	Ja, sofort	3	Koma	Schwere Tetraparese
9	M	2	≈15 min	Ertrinkungsunfall, CPR	Ja, max.15 min	5	Krampfanfälle (KA)	Tetraspastik, Vigilanzstörung
10	M	9	>30 min	Akuter Hirndruck durch Dysfunktion eines VP-Shunts, CPR	Ja	1	komatös	Exitus letalis
11	W	41	???	Kurzzeitige Einklemmung bei Meningitis	Nein	2	komatös	Monoplegie
12	M	9	Chron.	Multiorganversagen	Ja, sofort	4	komatös	Schweres Residualsyndrom
13	M	14	Chron.	Status epilepticus	Nein	10	komatös	Spastik

Median der Hypoxie/Hypoxiephase: <5 min

Median des Untersuchungstages: 5. Tag; früheste U. nach 1 Tag, späteste nach 10 Tagen

Grau unterlegte Felder: Patienten ohne abschätzbare Hypoxie-/Hypoxämiezeit

## II a) Patienten mit Rindenband- und Stammganglienveränderungen

Patient	Geschl.	Alter (J)	Hypoxie-dauer	Ursache der Hypoxie	HKV/CPR	Unter-suchungs-tag	Initialer Neurostatus	Verlauf
14	W	67	5 min	Status epil., HK-Stillstand, CPR	Ja, sofort	5	Koma	Tetraparese
15	M	77	8 min	AKE +ACVB, postOP CPR	Ja, sofort	8	Tetraplegie	Teraplegie
16	M	59	<10 min	CPR mit verlängerter Weaningphase nach Myocardinfarkt	Ja, sofort	27	Verzögertes Vigilanzverbesserung nach Extub.	Schwere Tetraparese
17	W	64	<10 min	CPR????	Ja	5	Pyramidenbahnzeichen	Paraparese
18	M	69	10 min	Erhängen, CPR	Ja (ca.8 min)	2	Persist KA unter Sed.	Exitus letalis
19	M	48	10-15 min	Kammerflimmern und Krampfanfall	Ja, nach 5-10 min	6	Koma	Koma
20	M	63	10-15 min	Post-OP HK-Stillstand, CPR	Ja, nach 2-5 min	12	Koma	Exitus letalis
21	M	19	<15 min	Zungengrundschrwellung	Ja, sofort	4	Vegetativer Status	Spast. Tetraparese
22	W	55	15 min	HWI, HK-Stillstand, CPR	Ja, sofort	5	Tetraplegie	Dystonie
23	W	60	15-20 min	Myokardinfarkt	Ja, 5-10 min	10	Koma	Koma
24	W	69	Chron.	CMV-Meningitis	Nein	16	Koma	Tetraparese

Median der Hypoxie/Hypoxiephase: 10 min

Median des Untersuchungstages: 6. Tag; früheste U. nach 2 Tagen, späteste nach 27 Tagen

Grau unterlegte Felder: Patienten ohne abschätzbare Hypoxie-/Hypoxämiezeit

**IIb ) Patienten mit Rindenbandveränderungen, Marklagerveränderungen und lentikulosträrer Beteiligung**

Patient	Geschl.	Alter (J)	Hypoxie-dauer	Ursache der Hypoxie	HKV/CPR	Unter-suchungs-tag	Initialer Neurostatus	Verlauf
25	M	62	15 min	CPR nach Y-Prothese	Wiederholt kardiopulm. Insuff, Ja, sofort	2	Komatös	Spast. Paraparese
26	W	38	Ca.15min	Kammerflimmern bei dil. Kardiomyop., CPR	Ja, 15 min nach Bewusstlosigkeit , prolongiert	3	Komatös	Komatös, Tetraplegie
27	M	60	20 min	Kammerflimmern nach ACVB-OP, CPR	Ja, sofort, prolongiert (ca. 20 min)	4	Komatös	Tetraplegie
28	W	51	20 min	Hypoglykämisches Koma	Nein/durch NA bei Bewusstlosigkeit intubiert	5	Komatös	Tetraspastik
29	W	18	20 min	Hämorrhag. Schock nach OP, CPR	Ja, sofort, prolongiert (ca. 20 min)	2	Lance-Adams-Syndrom	Exitus letalis
30	M	45	20 min	CPR, Mundboden-CA	Ja, sofort, prolongiert	1	Lance-Adams-Syndrom	Exitus letalis
31	M	4	Ca. 30 min	CPR nach Ertrinkungsunfall	Ja, Anfang unbest.(max 10 min), prolongiert	1	Komatös	Exitus letalis
32	M	17		Suizidversuch, CPR	Ja, Zeitverlauf unklar	2	Komatös	Exitus letalis
33	M	59	Chron	Sepsis nach Ileus, Dünndarmteilresektion	Nein	4		
34	W	57	Chron. wiederholt	Mehrere generalisierte Anfälle, dann komatös	Nein	3	Komatös	Komatös, schlaffe Paraplegie

Median der Hypoxie/Hypoxiephase : 20 min

Median des Untersuchungstages: 2. Tag; früheste U. nach 1 Tag, späteste nach 5 Tagen

Grau unterlegte Felder: Patienten ohne abschätzbare Hypoxie-/Hypoxämiezeit

### III) Patienten mit Rindenband-, Stammganglien- und Thalamus-/Hirnstammveränderungen

Patient	Geschl.	Alter (J)	HST mit-betroffen?	Hypoxie-dauer	Ursache der Hypoxie	Unter-suchungs-tag	Initialer Neurostatus	Verlauf
35	M	64	nein	20 min	HK-Stillstand mit Kammer-flimmern bei Myokardinfarkt	4	Koma	Exitus letalis
36	W	76	ja	>20 min	Myokardinfarkt, HK-Versagen, CPR	14	Koma	Exitus letalis
37	M	70	nein	>20 min	Leitersturz, SAB bei ACI-Aneurysma, V.a. Myokardinfarkt, CPR	1	Koma	Exitus letalis
38	M	72	nein	>20 min	Polytrauma (Verkehrsunfall)	3	Koma	Exitus letalis
39	M	57	ja	25 min	SHT, Aspiration, HK-Stillstand, CPR	2	Koma	Exitus letalis
40	M	7	nein	30 min	HK-Stillstand	1	Koma	Exitus letalis
41	M	53	ja	> 30 min	Rauchvergiftung, CPR	5	Koma	Koma, vegetative Reaktionen fehlen
42	W	6	ja	>45 min	Ertrinkungsunfall	6	Koma	Exitus letalis
43	M	76	nein	???	ACVB-OP, Ascendens-Ersatz	2	Koma	Exitus letalis
44	W	42	nein		Z.n. Coiling PICA-Aneurysma	1	Koma	Exitus letalis
45	W	71	nein	chron	Aortendissektion Typ A, post-OP pulmonale Insuff.	39	Koma	Exitus letalis

Median der Hypoxie/Hypoxiephase : >20 min

Median des Untersuchungstages: 3. Tag, früheste U. nach 1 Tag, späteste nach 39 Tagen

Grau unterlegte Felder: Patienten ohne abschätzbare Hypoxie-/Hypoxämiezeit

## IV) Patienten mit ungewöhnlichen Läsionsmustern

## a) Reine Stammganglienläsionen

Patient	Alter (J)	Hypoxie-dauer	Ursache der Hypoxie	Untersuchungs-tag	Initialer Neurostatus	Verlauf
46	56	<5 min	Nach ACVB-OP Notfalltracheotomie, CPR, eitrige Tracheobronchitis	31	Komatös	Komatös
47	42	<5 min	Bewusstseinsverlust im Rahmen eines epileptischen Anfalls, dabei ACI-Dissektion bds. bei FMD, hier kortikale/subkortikale Schädigung i.R. der Hypoxie n. auszuschließen	1	Stupor, globale Aphasie	Leichte psychomotorische Verlangsamung mit Wortfindungsstörungen
48	68	< 5 min	CPR nach Polytrauma und HK- Versagen nach initialer Stabilisierung, AEP's mit Auffälligkeiten in den kortikal generierten Potentialen	19	Komatös	Komatös

## IV) Patienten mit ungewöhnlichen Läsionsmustern

## b) Thalamusläsionen

Patient	Alter (J)	Hypoxiedauer	Ursache der Hypoxie	Untersuchungstag	Initialer Neurostatus	Verlauf
49	5	<5 min	Beinaheertrinken	5	Komatös	Komatös
50	10	Chron.	Therapieresistenter Status epilepticus	5	Komatös	Komatös
51	46	chron	Z.n.nach akuter Dekompression mit Z.n. Einklemmung	5	Schwere Vigilanzminderung	Wach, psychom. Verlangsamung
52	68	Chron.,	Status epilepticus über 4 d ( Rindenband mitbeteiligt)	3	Komatös	Wach, nicht kontaktfähig

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen für die freundliche Überlassung des Themas bedanken und der Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen. Darüber hinaus bedanke ich mich für seine Diskussionsbereitschaft und die wertvollen Hinweise, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Christian Riedel für die außerordentlich freundliche und hilfreiche Unterstützung während der Promotionsarbeit. Mit seiner umfassenden und sehr zielgerichteten Betreuung hat er diese Dissertation in erheblichem Maße gefördert.

Bei Friederike Rautenberg und Stephan Harms möchte ich mich für die Nutzung ihrer technischen Gerätschaften bedanken sowie für ihre unkomplizierte Hilfe bei so mancher Problemlösung.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie. Zunächst meinen Brüdern Volker und Hartmut Jahns für ihre Unterstützung bei der Bildbearbeitung und im Umgang mit Office 2007 und OriginPro 7.

Meinen Eltern möchte ich zum einen für ihre anregenden Gedanken und wertvollen Korrekturlesearbeiten aus naturwissenschaftlichem Blickwinkel danken, zum anderen für ihre Liebe und den grenzenlosen Rückhalt, auf den ich immer zählen konnte. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Carola Jahns

Schwarzwaldstr. 16

72149 Neustetten

Geboren am 21. April 1979 in Tübingen

Nationalität: deutsch

### Ausbildung

2009	Ablegen der Ärztlichen Prüfung
2008 - 2009	Praktisches Jahr Radiologie: Spital Grabs/ Schweiz; Diako Flensburg Chirurgie: Universitätsklinikum Kiel Innere Medizin: Segeberger Kliniken
2004 - 2008	Studium der Humanmedizin Christian-Albrechts-Universität Kiel Klinischer Abschnitt
2002- 2004	Studium der Humanmedizin Georg-August-Universität Göttingen Vorklinischer Abschnitt
2000 - 2002	Studium der Rechtswissenschaften Universität Passau
1998 - 2000	Studium der Rechtswissenschaften Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1989 - 1998	Eugen-Bolz-Gymnasium Rottenburg
1985 - 1989	Grundschule Neustetten

## Famulaturen

10/2007	AOK – Institut für Medizinschaden
02/2007	Innere Medizin, Hämatologie/ Onkologie Mildred Scheel Haus, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
08/2006 – 09/2006	Diagnostische Radiologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
03/2006	Internistische Notaufnahmestation und Ambulanz Krankenhaus Friedrichshafen
07/2005 – 08/2005	Neurologie Städtisches Krankenhaus Sindelfingen
02/2005 – 04/2005	Innere Medizin, Gastroenterologie/ Onkologie Kreiskrankenhaus Böblingen

## Nebentätigkeiten

2007	Tutor im Kurs „Einführung in die klinische Medizin“
1998 - 2003	Dienste und Sitzwachen als Schwesternhelferin Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin
1998	Ausbildung zur DRK- Schwesternhelferin

## Ehrenamtliche Tätigkeiten

2006 - 2008	Mitarbeit beim deutschen Famulantenaustausch (bvmd-exchange), Kiel
2006	Mitgründung des Arbeitskreises „Mit Sicherheit verliebt“, Lokalgruppe Kiel