

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Direktor: Prof. Dr. Olav Jansen
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Zeitliche und räumliche Änderungen der
Diffusibilität in der Akutphase des
ischämischen Schlaganfalls im Fadenmodell bei Ratten**

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

vorgelegt von
MARITH ANNA ELISABETH BALZER
aus Bad Oldesloe

Kiel 2015

Referent: Priv.-Doz. Dr. Christian Riedel, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Andreas Binder, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.01.2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

I. EINFÜHRUNG	6
II. GRUNDLAGEN	7
II.1 Ischämischer Schlaganfall	7
II.1.1 Definition	7
II.1.2 Epidemiologie	8
II.1.3 Risikofaktoren	8
II.1.4 Anatomie: Gefäßversorgung des Gehirns	8
II.1.5 Physiologie	9
II.1.6 Pathophysiologie des Ischämischen Schlaganfalls	10
II.1.7 Die drei Hauptsubtypen des ischämischen Schlaganfalls	13
II.1.8 Diagnostik	15
II.2 MRT-Grundlagen	15
II.2.1 Physikalisches Grundwissen	16
II.2.2 MR-Signal	18
II.2.3 Verschiedene Sequenzen	20
III. METHODEN UND MATERIAL	25
III.1 Experimentelles Schlaganfallsmodell	25
III.1.2 Monitoring	26
III.2 Zeitlicher Ablauf	26
III.3 Scanablauf	27
III.3.1 Mit Faden	28
III.3.2 Ohne Faden	29
III.4 Diffusionsgewichtete Darstellung	29
III.5 Auswertung der Bilddaten	29
III.6 Statistische Auswertung	33
IV. ERGEBNISSE	34
IV.1 Die Mediaverschluss-Situationen der einzelnen Tiere	34
IV.2 ADC-Signalveränderungen im akuten Schlaganfall	35
IV.2.1 Ergebnisse der Verlaufskontrollen	36
IV.2.2 Ergebnisse in der hyperakuten Phase	36
IV.3 Schlussfolgerung	37
IV.4 Infarkt volumina in Abhängigkeit von der Rekanalisationszeit	38

V. DISKUSSION	39
VI. ZUSAMMENFASSUNG	40
VII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	41
VIII. ANHANG	42
ABSTRACT	44
DANKSAGUNG	47
IX. LITERATURVERZEICHNIS	47

Meinen Eltern gewidmet

I. Einführung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den frühesten Veränderungen in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) in der Magnetresonanztomografie (MRT) beim ischämischen Schlaganfall im Fadenmodell bei Ratten. Bisher ging man davon aus, dass die frühen MRT-Veränderungen eine Definition des Krankheitsverlaufs erlauben, dabei gelten die frühesten DWI-Veränderungen als irreversibel. Wir wollten überprüfen, ob diese DWI-Veränderungen wie weithin angenommen einer kontinuierlichen Zunahme unterliegen, somit als Gradmesser in der perakuten Phase des ischämischen Schlaganfalls dienen können und ob sie überhaupt eine Prognose zum Krankheitsverlauf erlauben. Eine Vielzahl von Veröffentlichungen zeigen, dass die DWI-Veränderungen den irreparablen Zellschaden anhand des zytotoxischen Ödems darstellen (Moseley, Cohen et al. 1990) (Baird and Warach 1998), beständig zueinander zunehmen und durch diesen Zusammenhang eine Prognose ermöglichen (Lovblad, Baird et al. 1997). Andere Quellen zeigen aber auch kurzfristige Variationen der Diffusion in der perakuten Schlaganfallsphase (Li, Liu et al. 2000). Deren Ergebnisse beruhen auf Testungen an 16 Ratten und zwei Bildgebungen in der ersten Stunde nach einem Schlaganfall. In unserem Projekt wurden umfangreichere Messungen durchgeführt und diese wurden zusätzlich in Kontext mit den übrigen pathophysiologischen Ausprägungen anderer MRT-Sequenzen gesetzt, nämlich mit der sogenannten „time-of-flight“ (TOF)-MR-Angiografie, der perfusionsgewichteten Bildgebung (PWI) und der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI). Dadurch berücksichtigen wir zusätzlich zu den Veränderungen der Diffusion noch die Perfusion und die Desoxygenierung des Hirngewebes.

Wir arbeiteten mit dem experimentellen Fadenmodell an Ratten und betrachteten dabei die Arteria cerebri media (ACM) als das charakteristischste und am häufigsten betroffene Gefäß in der Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls (Hacke 2010). Das Modell des ischämischen Schlaganfalls an Ratten stellte ein besonders gutes Modell für den ischämischen Schlaganfall des Menschen dar, weil der zerebrale Kortex der Ratten im Verhältnis zum Marklager deutlich breiter ist als beim Menschen. Dies ermöglichte und erleichterte detaillierte Beobachtungen in diesem Gebiet. All unsere Annahmen zur Diffusion beziehen sich dabei nur auf das zerebrale Rindenband, da im Marklager von einer Anisotropie der Diffusion auszugehen ist.

Im Allgemeinen verlaufen die Veränderungen der Diffusion in der Bildgebung beim Schlaganfall wie folgt: Aufgrund der hohen Sensitivität auf frühe Veränderungen bei zerebraler Ischämie zeigen diffusionsgewichtete Bilder schon in den ersten Minuten den durch Ischämie geschädigten Bereich in Form einer relativen Signalhyperintensität. Diese Signalanhebung wurde bislang ausschließlich mit dem Entstehen eines zytotoxischen Ödems erklärt. Es erfolgt dabei eine Zellschwellung aufgrund eines gestörten Energiestoffwechsels und dem Verlust der Ionenhomöostase, welche einerseits den

Extrazellulärraum verkleinert und andererseits eine Verschiebung von Wassermolekülen in eine relativ eingeschränkte Diffusionsumgebung bedeutet. Diese Veränderungen bewirken die bereits erwähnte Signalanhebung im Bereich des akuten Schlaganfalls im Gegensatz zu Regionen mit höherer Diffusion wie zum Beispiel im gesunden Gewebe.

Die Veränderungen in anderen Gewichtungen wie zum Beispiel der T_2 -Darstellung entstehen erst deutlich später nach circa sechs Stunden und stellen sich dann als Signalhyperintensitäten dar, welche auch langfristig bestehen bleiben.

Um die Diffusion möglichst unabhängig von diversen Störgrößen darstellen zu können, müssen Verteilungen, sogenannte „Maps“ des scheinbaren Diffusionskoeffizienten („apparent diffusion coefficient“ ADC) erzeugt werden. Für die ADC-Map gilt, dass bei eingeschränkter Diffusion eine Signalabsenkung erfolgt, sodass der Bildkontrast umgekehrt zum diffusionsgewichteten Bild ausfällt (Warach, Gaa et al. 1995) (Marks, de Crespigny et al. 1996). Ob aber alleinig diese Diffusionseinschränkung zur Begründung der ADC-Variationen in der hyperakuten Schlaganfallsphase ausreicht und ob der ADC frühzeitig das irreversibel geschädigte Hirnparenchym darstellt und so eine Vorhersage zum finalen Infarktvolumen erlaubt, wollten wir in dieser Arbeit überprüfen.

Im weiteren, späteren Verlauf eines Schlaganfalls, welchen diese Arbeit vernachlässigt, kommt es nach der raschen ADC-Signalabsenkung nach circa einer Woche zu einer sogenannten Pseudonormalisierung des ADC bei gleichzeitig nachweisbarer Infarzierung in der T_2 -Bildgebung, als Ausdruck einer beschleunigten Wasserdiffusion, die durch eine zunehmende Zellyse bedingt ist. Langfristig steigt der ADC-Wert in Folge einer Kolliquationsnekrose an.

II. Grundlagen

II.1 Ischämischer Schlaganfall

II.1.1 Definition

Beim ischämischen Schlaganfall kommt es zu einem Zelluntergang von Neuronen und Gliazellen in dem Versorgungsgebiet einer Hirnarterie, der durch einen unzureichenden Blutfluss mit konsekutivem Sauerstoff- und Energiesubstratmangel begründet ist und zu einem plötzlichen Auftreten neurologischer Defizite führt. (Hacke 2010)

II.1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache bei Männern und Frauen weltweit nach der koronaren Herzerkrankung und nach Neoplasien (Hacke, Kaste et al. 2000). Die Inzidenz steigt mit dem Alter, sie verdoppelt sich alle zehn Lebensjahre. Der ischämische Schlaganfall ist mit 85% aller Schlaganfälle die häufigste Ätiologie mit einer Inzidenz von rund 200-250/100.000 in Deutschland. (Hacke 2010)

II.1.3 Risikofaktoren

Viele Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls stimmen mit den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen überein. Ein Alter über 60 Jahre, eine positive Familienanamnese beziehungsweise genetische Disposition sowie männliches Geschlecht gelten als nicht modifizierbare Risikofaktoren. Hinzu kommen bereits stattgehabte transitorisch ischämische Attacken (TIA) als Vorstufen eines Schlaganfalls, Vorhofflimmern und daraus resultierende kardiale Embolien. Desweiteren spielen Dissektionen der Arteria carotis interna (ACI) eine große Rolle, sowie auch ACI-Okklusionen, die zum Großteil durch Atherosklerose verursacht sind. Für diese wiederum ist der größte Risikofaktor ein arterieller Hypertonus. Hinzu kommen Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, orale Kontrazeption und die Hypercholesterinämie. Ebenfalls zu den Risikofaktoren zählen Übergewicht und physische Inaktivität. Potentielle weitere Risikofaktoren sind ein übermäßiger Alkoholkonsum, Hormone, Gerinnungs- bzw. Fibrinolysestörungen oder Blutveränderungen. (Hacke 2010)

II.1.4 Anatomie: Gefäßversorgung des Gehirns

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt über drei Hauptarterien: die Arteria cerebri anterior (ACA), die Arteria cerebri media (ACM) und die Arteria cerebri posterior (ACP). Diese sind in einer vorderen Zirkulation, welche aus der Arteria carotis interna (ACI) entspringt, und einer hinteren Zirkulation aus den Arteriae (Aa.) vertebrales, die zur Arteria (A.) basilaris fusionieren, organisiert. Die A. carotis communis teilt sich meist auf Höhe des vierten Halswirbels in eine A. carotis externa und eine A. carotis interna, die ohne weitere extrakranielle Abgänge ins Schädelinnere zieht. Dort gabelt sie sich T-förmig in die kleinere ACA und die größere ACM auf. Die ACA zieht in den Interhemisphärenspalt und versorgt dort die mittleren Anteile der Hemisphären. Von ihr gehen kleine Perforatorarterien ab wie die Arteriae lenticulostriatae mediales und als größter ihrer Perforatorenäste die A. recurrens Heubner. Diese versorgen den Kopf des Nucleus caudatus, das anteriore Putamen und den anterioren Globus pallidus sowie den vorderen Kapselschenkel. Kortikale Äste sorgen für die Versorgung des inferioren und medialen Frontallappens und des medialen Parietallappens. Die ACM,

als größere der beiden internen Karotisgabeläste, gibt von ihren horizontalen Segmenten die Perforatoren Aa. lenticulostriatae laterales zur Versorgung des Globus pallidus, des Putamen und der Capsula interna ab. Perforatoren sind größtenteils Endarterien. In der sylvischen Fissur kommt es zu einer Bi- oder auch Trifurkation, aus der dann sekundäre oder tertiäre kortikale Äste zu den lateralen Teilen des Frontal-, Parietal- und Temporallappens ziehen. Eine weitere und für die atherosklerotischen Infarkte großer Arterien besonders wichtige Arterie ist die A. choroidea anterior. Sie ist der letzte Abgang aus der supraclinoidalen ACI und führt Äste zur Versorgung des Tractus opticus, Pedunculus cerebri, des medialen Temporallappens und des Corpus geniculatum laterale. Der Hirnstamm und das Kleinhirn werden durch die A. basilaris und die daraus hervorgehenden Aa. cerebelli versorgt. Diese hintere Zirkulation heißt vertebrobasiläres Stromgebiet, da die Vertebralarterien mittig und anterior vom Hirnstamm auf Höhe des pontomedullären Überganges zur A. basilaris fusionieren. Diese gibt viele kleine Äste und die drei größeren A. cerebelli posterior (PICA), A. cerebelli anterior (AICA) und A. cerebelli superior (SUCA) ab und gabelt sich letztendlich in zwei Aa. cerebri posteriores auf. Einige Äste reichen bis zum Thalamus wie die Aa. thalamoperforandae posteriores aus der A. communicans posterior (PCom) sowie die A. thalamogeniculata, welche das Corpus geniculatum mediale, Pulvinar und die Capsula interna posterior versorgt. Die vordere und die hintere Zirkulation kommunizieren durch den Circulus arteriosus cerebri Willisii über die Aa. communicantes anterior et posterior. (Schünke, Schulte et al. 2006) (Trepel 2004)

Die Gefäßversorgung im Gehirn der Ratte entspricht in großen Teilen der des Menschen (Yamori, Horie et al. 1976). Auch die Blutversorgung des Gehirns von Ratten ist über zwei Aa. carotides internae als Hauptgefäße angelegt, welche jeweils aus der A. carotis communis entspringen und durch Vertebral-, Spinal und Okzipitalarterien Zufluss erhalten. Auch existiert ein anteriores und ein posteriores Stromgebiet, welche über den Circulus arteriosus cerebri Willisii miteinander kommunizieren. Die A. carotis interna teilt sich auch bei der Ratte in zwei Gefäße auf. Zum einen die A. cerebri rostralis, welche die Hemisphäre kranial und medial versorgt, sowie die A. cerebri media als Versorgungsast der lateralen Hemisphärenanteile (Hebel and Stromberg 1976; Walker and DG. 1997). Die Aa. vertebrales fusionieren ebenfalls zur A. basilaris, aus der die Aa. cerebri posteriores entstehen. Vom Circulus arteriosus cerebri Willisii abgehend versorgen die Aa. cerebri caudales das Mittel- und Kleinhirn (Nickel, Schummer et al. 1991).

II.1.5 Physiologie

Die Hirndurchblutung unterliegt nicht den systemischen Blutdruckgegebenheiten, sondern sie wird autoregulierte. Diese Durchblutungsregulation erfolgt durch den sogenannten „Bayliss-Effekt“, auch

myogene Autoregulation genannt. Das ist ein Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Organdurchblutung im Rahmen von gewissen Blutdruckschwankungen. Besonders die Gefäße von Niere, Gastrointestinaltrakt und dem Gehirn regulieren ihre Durchblutung lokal durch diesen Effekt. So kann im Rahmen eines systolischen Blutdrucks von 120 bis 200 mmHg ein konstanter Blutfluss erreicht werden. Bei Anstieg des Blutdrucks erfolgt eine kompensatorische Vasokonstriktion, bei dessen Abfall eine Vasodilatation. Die Wanddehnung in den kleinen Arterien und Arteriolen aktiviert mechanosensitive Kalziumkanäle, durch die Kalziumionen in die glatten Muskelzellen einströmen und eine Kontraktion bewirken. Diese Kreislaufregulation ist unabhängig von vegetativer Innervation und beruht nur auf den Myozyten. Ein ungestörter zerebraler Blutfluss ist essentiell, da durch diesen die für das Gehirn zur Funktionsaufrechterhaltung notwendigen Metaboliten wie Glucose und Sauerstoff in adäquater Konzentration geliefert werden. Das Arterien- und Venengeflecht des Gehirns ist äußerst komplex und unterliegt interindividuellen Unterschieden. Sobald die Hirndurchblutung unter einen kritischen Schwellenwert sinkt, entwickelt sich eine Ischämie. Klinisch äußert sich dies im schlagartigen Auftreten neurologischer Defizite. Wenn eine Hirnischämie lange und schwerwiegend genug anhält, kann ein Hirninfarkt, ein Schlaganfall resultieren. (Speckmann, Hescheler et al. 2008)

II.1.6 Pathophysiologie des Ischämischen Schlaganfalls

Phasen der Minderperfusion

Durch eine Gefäßverengung im Rahmen einer Atherosklerose oder durch einen embolischen Thrombus kann es zum Gefäßverschluss eines zerebralen Gefäßes kommen. Aufgrund des so verminderten oder gar unterbundenen Blutflusses kommt es im Versorgungsgebiet des Gefäßes, welches sich distal des Verschlusses befindet, zu einer Sauerstoff-Unterversorgung, einer Ischämie. Unter physiologischen Umständen wird sowohl das menschliche als auch das Gehirn der Ratte mit Blut von ungefähr 50 bis 55 ml pro 100 g Gehirngewebe pro Minute versorgt (Jacewicz, Tanabe et al. 1992) (Mancuso, Karibe et al. 1995). Dies entspricht rund 15 - 20% des Herzminutenvolumens, obwohl das Hirn nur einen Anteil von rund 2 % am Gesamtkörpergewicht ausmacht (Atlas 2002).

Fällt die Durchblutung auf unter 15 bis 20 ml pro 100g pro Minute, beginnen erste klinische Symptome in Form von Funktionsverlusten. Diese relative Ischämie betrifft zunächst nur den Funktionsstoffwechsel, sodass sich das betroffene Hirngewebe bei zeitnaher Normalisierung des zerebralen Blutflusses vollständig wieder erholen kann. Die Möglichkeit zur Umkehr ischämischer Symptome hängt direkt mit dem Ausmaß der Minderdurchblutung zusammen (Mies, Ishimaru et al. 1991; Mancuso, Karibe et al. 1995). Eine Perfusion, die unterhalb der Funktionsschwelle liegt, wird

mit zunehmender Dauer irreversible Schäden verursachen, auch wenn sie die Infarzierungsschwelle der zerebralen Perfusion nicht unterschreitet. Ein schweres Perfusionsdefizit mit einem zerebralen Blutfluss unter 10 ml pro 100g pro Minute kann innerhalb weniger Minuten zu einem Infarkt führen. Eine totale Ischämie verursacht irreversible Strukturschäden im betroffenen Gewebeareal. Geringere Ischämieniveaus von zum Beispiel 10 bis 20 ml pro 100g Hirngewebe pro Minute können für einen Zeitraum von Stunden nach dem Beginn der Ischämie noch reversibel sein (Atlas 2002).

Erliegen der zellulären Energiegewinnung

Die Sauerstoffunterversorgung des Hirngewebes während eines ischämischen Schlaganfalls führt zur Erschöpfung der zellulären Mechanismen zur Energiegewinnung und Bereitstellung, id est Glykolyse, Zitratzyklus, Atmungskette und oxydative Phosphorylierung. Die Zellen stellen sich auf einen anaeroben Stoffwechsel um. Statt Pyruvat ist Laktat das vorläufige Endprodukt der Glykolyse. Die Bereitstellung des Energiesubstrates Adenosintriphosphat (ATP) kann nicht mehr gewährleistet werden. So kommt es zu einer ungenügenden Energieversorgung der Zelle. Dadurch ist sie nicht mehr in der Lage, ihr Membranpotential aufrecht zu erhalten. Es kommt zur Depolarisation und aufgrund dessen zur Freisetzung von Glutamat in den Extrazellularraum (EZR). Durch die steigende Konzentration im EZR werden die ionotropen Glutamat-Rezeptoren N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor sowie ebenfalls der Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA)-Rezeptor und der Kainat-Rezeptor aktiviert (Atlas 2002). Die postischämische Exitotoxizität der NMDA-Rezeptoren ist entscheidend in den intra- und extrazellulären Kaskaden, die durch die erhöhte extrazelluläre Konzentrationen an excitatorischen Neurotransmittern initiiert werden: Ein übermäßiger Natrium- und Calcium-Einstrom wird verursacht, aus dem ein zytotoxisches Zellödem resultiert, da Wasser passiv dem Natriumeinstrom folgt (Benveniste, Hedlund et al. 1992).

Außerdem führt diese Störung des zellulären Stoffwechsels zur Bildung toxischer freier Radikale, indem das erhöhte intrazelluläre Calcium proteolytische Enzyme aktiviert, die eine Gewebeschädigung sowie die Mitochondrienmembranschädigung verursachen. In diesem Fall wird Cytochrom c freigesetzt und Apoptose induziert. Es kommt zu einer Kaskadenaktivierung, die in Lipolyse, Proteolyse, Zellnekrose-Entzündung und Apoptose resultiert. Dies alles erfolgt durch den Verlust der Ionen-Homöostase (Dirnagl, Iadecola et al. 1999). Der Weg zur ischämischen Schädigung ereignet sich schrittweise: Zunächst führt eine zerebrale Perfusion zwischen 15 bis 20 ml pro 100g pro Minute zu einem Verlust der elektrischen Funktion, was sich klinisch-diagnostisch an einer Verflachung der EEG-Kurven nachvollziehen lässt, und erst bei einer Durchblutung von unterhalb 10 ml pro 100g pro Minute erfolgt die „maligne Zelldepolarisation“. (Astrup, Siesjo et al. 1981)

Penumbra

Bei einem Infarktgeschehen ist die Abnahme des zerebralen Blutflusses keines Falls uniform. Nicht das gesamte betroffene Hirngewebe ist derselben Minderperfusion ausgesetzt. Es existiert eine am schwersten betroffene Zentralregion, in der sehr niedriger oder gar kein Fluss mehr besteht, so dass die Zellen einem schnellen Untergang geweiht sind (Schlaug, Benfield et al. 1999). Das um diese Zentralregion herum liegende Gewebe, welches gerade eben jenseits der Infarzierungsschwelle, aber dennoch unterhalb der Funktionsschwelle liegt, heißt Penumbra, der Halbschatten (Ginsberg and Pulsinelli 1994). Dieses Areal repräsentiert das potentiell noch zu rettende Gewebe, welches, sollte der Blutfluss in einer adäquaten Zeit wieder hergestellt werden, überleben kann (Darby, Barber et al. 1999). Denn diese periphere Zone verliert zwar aufgrund der Ischämie ihre elektrische Aktivität, ist aber im Gegensatz zur zentralen Region noch nicht der anoxischen Depolarisation ausgesetzt (Obrenovitch 1995). Da die physiologischen Blutdruckregulationsmechanismen in der Penumbra verloren gegangen sind, ist das Gewebe dort einzig und allein abhängig vom Perfusionsdruck und aufgrund dessen gefährdet.

Zeitlicher Ablauf der Infarktstadien

Die schwerwiegenden pathologischen Veränderungen nach einem Infarkt verlaufen in drei großen Phasen:

In der initialen, akuten Periode, die sich in den ersten zwei Tagen nach dem Infarkt zuträgt, erscheinen die infarzierten Zellen histologisch pyknotisch, Membranstrukturen brechen zusammen und es erfolgt eine Desintegration des Zellverbandes zu einem granulärem Erscheinungsbild. Im Infarktzentrum gehen Astrozyten, Oligodendrozyten, die Mikroglia sowie die Neurone unter.

In der darauf folgenden subakuten Phase vom dritten bis zum zehnten Tag nach dem Infarkt kommt es zum sogenannten Masseneffekt. Das Gewebe schwillt und das Ödem erreicht zwischen drittem und fünftem Tag sein Maximum.

Es schließt sich eine chronische Periode an, die Wochen bis Monate andauert. Es kommt zur Aufweichung des Hirngewebes in der Infarktregion, zur Enzephalomalazie oder zu einer zystischen Umwandlung. Histologisches Korrelat dazu findet sich in verflüssigenden Nekrosen sowie in Makrophagen, die das geschädigte Zellmaterial abräumen und so zur Entstehung von gut definierten Kavitätärregionen beitragen, welche ebenfalls gekennzeichnet sein können durch Enzephalomalazie oder einem mit Liquor-ähnlicher Flüssigkeit gefülltem Hohlraum. (Atlas 2002)

Zytotoxisches und vasogenes Ödem

Während des Infarktgeschehens ist die Verschiebung eines Stoffes besonders wichtig für die Pathogenese: Wasser. Nur Minuten nach einem Infarkt entsteht durch den Zusammenbruch des Membranpotentials und dem dadurch, wie oben beschrieben, einströmendem Natrium, welches Wasser nach sich zieht, ein zytotoxisches Zellödem (Baird and Warach 1998). Die Ischämie verändert aber auch die Morphologie und Funktion der zerebralen Gefäße. Das Kapillarendothel, welches zusammen mit den Astrozyten die Blut-Hirn-Schranke aufrecht erhält, ist resistenter gegen Ischämien als Neurone. Bevor also die Blut-Hirn-Schranke defizient wird, vergehen circa vier bis sechs Stunden. Dann jedoch entsteht ein sogenanntes vasogenes Ödem. Es entsteht durch Proteine und Wasser, die in den Extrazellulärraum strömen. Dies führt zu einer großen Zunahme von Gewebewasser und verursacht so eine Hirnschwellung mit Masseneffekt. Ein vasogenes Ödem kann sich bei residuellem Fluss oder durch eine Reperfusion, ob nun mechanisch oder spontan, verschlimmern. Viele Veränderungen in der MRT des Schlaganfalls beruhen auf der abnormen Akkumulation von Wasser. Sobald das zytotoxische Zellödem entsteht, gelten die Neurone als irreversibel geschädigt. Eine Reabsorption des vermehrten Wassers erfolgt im Verlauf. In der Region der chronischen Infarzierung bleibt es aber bei einem dauerhaft erhöhten Wasseranteil aufgrund der Enzephalomalazie. (Atlas 2002)

II.1.7 Die drei Hauptsubtypen des ischämischen Schlaganfalls

Infarkte großer Arterien, kardioembolische Infarkte und mikroangiopathische Infarkte zählen zu den drei Hauptinfarkttypen (Adams, Bendixen et al. 1993). Im Verlauf dieser Arbeit wird sich alles um einen Großgefäßinfarkt drehen, und zwar insbesondere den ischämischen Mediainfarkt, sodass im Folgenden die zwei anderen Hauptsubtypen des ischämischen Schlaganfalls vernachlässigt werden.

Großgefäßinfarkte

Genese

Großgefäßinfarkte werden entweder durch Thrombose direkt oder indirekt durch einen Embolus aus einer proximalen Arterie verursacht. Zu den Orten, an denen sich am häufigsten atherosklerotische Plaques an den Gefäßwänden bilden, gehören in der Karotis-Zirkulation die Karotis-Bifurkation als häufigster Ort, gefolgt vom Karotissiphon und den proximalen Teilen der Arteriae cerebri media et

anterior. In der vertebrobasilären Zirkulation sind meist die Ursprünge der Vertebralarterien, sowie ihr distaler Teil, die Arteria subclavia und die Arteria basilaris.

Klinik

Beim Verschluss einer der drei großen Hirnarterien ACA, ACM und ACP kommt es in den von ihnen versorgten Hirnarealen zu definierten Funktionsausfällen, die diagnostisch wegweisende Schädigungsmuster auslösen. Auf einen Infarkt im Bereich der A. cerebri anterior deutet eine kortikale Blasenschwäche und eine beinbetonte sensomotorische Halbseitenlähmung. Ist die Halbseitenlähmung eher brachiofazial betont, deutet dies auf eine Affektion des Mediaterritoriums hin. Das Mediastromgebiet lässt sich in drei Territorien unterteilen: ein tiefes, ein vorderes superfizielles und ein hinteres superfizielles. Die für einen Mediainfarkt typischen Symptome treten tendenziell häufiger auf, je mehr und je umfassender die Mediaterritorien infarziert werden. In 89% der Fälle eines großen Mediainfarktes kommt es zur Hemiparese des Gesichtes, des Armes oder des Beines, in 92% fällt die Hemisensorik aus. Bei gut der Hälfte der Betroffenen kommt es zu einer Bewusstseinsreduktion und in der Mehrzahl der Fälle zu einer globalen Aphasie, sofern die dominante Hemisphäre, meist die linke, betroffen ist (Heinsius, Bogouslavsky et al. 1998). Ein Infarkt im Bereich der A. cerebri posterior kann sich in einer Hemianopsie äußern. Sind zusätzlich die Äste zum Thalamus betroffen kann eine Hemihypästhesie der kontralateralen Körperhälfte hinzukommen. Das Ausmaß und die Infarktgröße hängen im Wesentlichen von der Länge der Okklusionszeit, dem Grad des Verschlusses, das heißt, ob eher proximal oder distal, sowie von der individuellen Kollateralisierung ab. In der Regel führt ein eher distaler Verschluss zu deutlich milderen Symptomen als ein proximaler. Mediainfarkte sind die häufigsten unter den ischämischen Schlaganfällen. (Schünke, Schulte et al. 2006)

Therapie und Folgen für Patienten

Ein Schlaganfall ist ein absoluter Notfall. Wenn er auch als solcher behandelt wird, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient diese akute Erkrankung ohne schwere Behinderung übersteht ganz erheblich. Eine arterielle Okklusion kann nach Ausschluss von Kontraindikationen bis zu viereinhalb Stunden nach Beginn der Schlaganfallssymptomatik intravenös mit „tissue plasminogen activator“ (tPA) systemisch lysiert werden (1995). Dadurch steigt zwar das Risiko einer Hämorrhagie, aber es bleiben oft weniger oder keine Behinderungen zurück. Dennoch muss initial ein hämorrhagischer Schlaganfall ausgeschlossen worden sein, ebenso wie arteriovenöse Malformationen, Tumoren oder ein Aneurysma, sowie einige andere Kontraindikationen wie zum Beispiel eine schon bestehende orale Antikoagulation. Ein Benefit der Behandlung ist bis zu einem

Zeitfenster von 4,5 Stunden belegt (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) (1995) (Bluhmki, Chamorro et al. 2009). Das größte Risiko für einen Patienten, der einen Schlaganfall zunächst überlebt hat, ist die Zeit in den Tagen danach. Fast ein Fünftel der von einem großen ischämischen Mediainfarkt Betroffenen stirbt im ersten Monat nach ihrem Infarkt, zu diesem Zeitpunkt ist auch das Re-Infarktrisiko am größten. Hinzu kommen Masseneffekte durch Schwellung infarzierten Hirngewebes am circa vierten Tag post infarctum, an dem es zur maximalen Ödemausdehnung kommt. Patienten, die jünger als 60 Jahre alt sind und deren Gehirn eher zur Ödembildung neigt, sterben oft an primärem Hirntod, während der ersten Woche nach dem Infarkt, wohingegen über 60-jährige eher im ersten Monat danach an kardiovaskulären Komplikationen versterben. Nahezu niemand erholt sich vollends in den ersten vier Wochen. Vielmehr sind 50% durch große Funktionseinschränkungen stark behindert. Der Ausgang für Patienten mit sehr großen Mediainfarkten ist in Hinsicht auf Tod und Behinderung schlechter als viele andere Arten des ischämischen Schlaganfalls (Berrouschot, Sterker et al. 1998) (Kaste and Waltimo 1976). Aufgrund dessen ist zu der Verbesserung des Outcomes und zur Planung von Therapie und Intervention die Identifikation und Einschätzung eines Infarktgebietes äußerst wichtig.

II.1.8 Diagnostik

Neben der klinischen Präsentation liefert die Bildgebung die Diagnose. Die Computertomografie liefert in Notfall und Initialdiagnostik viele Informationen, die zur Therapieentscheidung führen. Ob ein hämorrhagischer Infarkt vorliegt oder die Indikation zur Lyse oder Rekanalisationstherapie gegeben ist, kann oft durch die Bildgebung geklärt werden. Die Magnetresonanztomografie dient hauptsächlich der Verlaufskontrolle sowie der genaueren Beurteilung der Schäden.

II.2 MRT-Grundlagen

Eine MRT-Untersuchung verläuft ganz allgemein in folgenden Schritten: Der Patient wird in ein starkes Magnetfeld, das in dem röhrenförmigen Magnetresonanztomographen als homogenes, konstantes Feld erzeugt wird, gelegt. Dann wird ein kurzer elektromagnetischer Impuls in den Patienten eingestrahlt, woraufhin der Körper des Patienten ein Signal aussendet, das aufgefangen und zur Bildrekonstruktion genutzt werden kann.

II.2.1 Physikalisches Grundwissen

Ein Atom besteht aus einer Hülle aus Elektronen und einem Kern, der neben Neutronen, die an dieser Stelle vernachlässigt werden, aus Protonen besteht. Die Kernteilchen, die sogenannten Nukleonen besitzen eine Eigenrotation, den Spin. Diese Rotation der Protonen bewirkt, dass positive Ladung rotiert. Eine bewegte elektrische Ladung ist ein Strom und da jeder fließende elektrische Strom ein Magnetfeld erzeugt, besitzt auch dieses Proton eine magnetische Kraft. So lassen sich die Wasserstoffatomkerne, die Protonen, als kleine Stabmagnete betrachten. Da der menschliche Körper zum Großteil aus Wasser besteht, eignet sich besonders der Wasserstoff, vorliegend als Proton, zur Darstellung im MRT. Prinzipiell würden sich auch andere Atome mit ungerader Kernladungszahl eignen, jedoch bietet der Wasserstoffatomkern bestehend aus einem einzelnen Proton und in Massen überall im Körper vorhanden, die besten Voraussetzungen. Diese kleinen Elementarmagnete richten sich in einem externen Magnetfeld entlang der Magnetfeldlinien wie eine Kompassnadel aus. Dies kann in zwei verschiedenen Richtungen geschehen, parallel sowie antiparallel zum externen Magnetfeld. Die beiden Ausrichtungen liegen auf unterschiedlichen Energieniveaus, der energieärmere Zustand ist der, in dem der Nordpol des Elementarmagneten zum Südpol des äußeren Magnetfeldes zeigt. Die Anzahl der unterschiedlich ausgerichteten Protonen ist fast gleich, allerdings bevorzugen etwas mehr Protonen den energieärmeren Zustand. Nur diese Differenz der unterschiedlich ausgerichteten Protonen ist für das MRT später entscheidend.

Präzession

Die Protonen richten sich nicht nur parallel oder antiparallel zum externen Magnetfeld aus, sondern vollführen eine so genannte Präzessionsbewegung, eine Taumelbewegung. Ihre Achse umschreibt eine Kegelfigur. Die Präzessionsfrequenz wird von der Stärke des Magnetfeldes bestimmt. Je stärker das Magnetfeld, desto stärker die Präzessionsgeschwindigkeit und -frequenz. Sie lässt sich mit der Larmor-Gleichung: $\omega_0 = \gamma B_0$ berechnen. ω_0 ist die Präzessionsfrequenz [Hz/MHz], B_0 ist die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T] und γ ist das so genannte gyromagnetische Verhältnis. Das gyromagnetische Verhältnis bestimmt die genaue Relation zwischen Magnetfeldstärke und Präzessionsfrequenz. Es ist substanzspezifisch und beträgt für Protonen 42,5 MHz/T.

Longitudinalmagnetisierung

Magnetische Kräfte, die in entgegengesetzte Richtungen weisen, heben sich auf und zeigen keine Wirkung mehr nach außen. Da sich aber mehr Protonen im energieärmeren, parallel zum Magnetfeld ausgerichteten Zustand befinden, werden diese überschüssigen durch keine antiparallelen Gegenstücke „neutralisiert“. Dieser magnetische Summenvektor entlang des externen Magnetfeldes

ist die Longitudinalmagnetisierung. Wenn ein Patient in einen MR-Tomographen gelegt wird, wird er selbst leicht magnetisiert. Eine Magnetisierung entlang des externen Magnetfeldes kann von außen nicht gemessen werden.

Resonanz und Transversalmagnetisierung

Zur Messung der körpereigenen Magnetisierung benötigt man eine zeitliche Änderung der Magnetisierung des Körpers, die sich nicht parallel sondern in einer senkrechten Ebene zum externen Magnetfeld vollzieht. Zu diesem Zweck wird eine Radiowelle beziehungsweise ein Hochfrequenz-(HF) Impuls eingestrahlt, um die im externen Magnetfeld präzedierenden Protonen zu stören. Das kann nur geschehen, wenn die Protonen und der HF-Impuls dieselbe Frequenz haben, die Larmor-Frequenz. Der HF-Impuls tauscht mit den Protonen Energie aus, die Protonen nehmen einen Teil der Energie der Radiowelle auf. Das wird Resonanz genannt.

Durch diese Energie gelangen die Protonen vom niedrigeren auf ein höheres Energieniveau mit der Folge, dass sich ihre longitudinale Ausrichtung in eine transversale Ausrichtung ändert und die Netto-Longitudinalmagnetisierung des Patienten abnimmt. Der Magnetsummenvektor wird um 90° gekippt. Zusätzlich synchronisiert der HF-Impuls auch die präzedierenden Protonen, bringt sie in Phase. Das Ergebnis ist ein rotierender magnetischer Vektor, der quer zum externen Magnetfeld liegt, die so genannte Transversalmagnetisierung. Dieser Vektor rotiert mit der Präzessionsfrequenz der Protonen um die Achse des äußeren starken Magnetfeldes. Da sich der Magnetfeldvektor bewegt, erzeugt er einen elektrischen Strom. Dieser Strom kann in einer Spule ebenfalls einen Strom induzieren und so als Signal zur Bilderstellung verwendet werden.

Sobald der HF-Impuls abgeschaltet wird, kehrt das gesamte System in seinen Ursprungszustand zurück, es relaxiert. Die longitudinale Magnetisierung nimmt wieder zu und die transversale nimmt ab. Dabei präzediert der Magnetsummenvektor. Die Transversalkomponente der Nettomagnetisierung kann in einer Spule ein messbares Signal induzieren, ein so genanntes FID-Signal („free induction decay“= Abklingen der freien Induktion). Die Signalintensität wird dabei bei gleich bleibender Frequenz immer kleiner.

Wenn man den nächsten 90° -Impuls einstrahlt, wird die Nettomagnetisierung erneut um 90° gekippt und man erhält ein neues Signal. Dieses neue Signal hängt von der anfänglichen Stärke der Longitudinalmagnetisierung ab. Wird der zweite HF-Impuls nach einer Zeit eingestrahlt, zu der sich die Longitudinalmagnetisierung noch nicht vollständig wieder hergestellt hatte, so erhält man ein anderes Signal als beim ersten HF-Impuls.

Auf diese Weise ist es möglich einen ausgeprägten Gewebekонтраст zu erzeugen. Die Repititionszeit TR (= „time to repeat“) ist dabei entscheidend. Wie viel Zeit zwischen dem ersten und den folgenden HF-Impulsen liegt entscheidet nämlich darüber, wie stark die Magnetisierung eines Gewebes relaxieren kann. Wartet man lange, werden irgendwann alle Gewebe wieder ihre vollständige Longitudinalmagnetisierung ausgebildet haben.

Wählt man allerdings eine kurze TR, haben einige Gewebe schon mehr als andere ihre longitudinale Magnetisierung wieder hergestellt, sodass der Unterschied relativ groß ist und ein guter Gewebekонтраст erkennbar ist. Hierdurch erhält man T_1 -gewichtete Bilder. Es gibt zwischen zwei Geweben immer einen Zeitraum, in dem der Gewebekонтраст am ausgeprägtesten ist. Eine TR kleiner als 500 ms gilt als kurz, eine über 1500 ms als lang.

II.2.2 MR-Signal

Es werden Transversal- und Longitudinalrelaxation unterschieden.

Longitudinalrelaxation

Bei diesem kontinuierlichen Relaxationsprozess geben die Protonen ihre Energie an die Umgebung, das so genannte Gitter, wieder ab, man nennt dies Spin-Gitter-Relaxation.

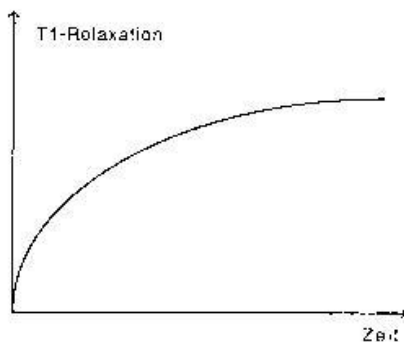


Abbildung 1: Longitudinalmagnetisierung in Abhängigkeit von der Zeit nach Abschalten des HF-Impulses

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 ist eine Zeitkonstante, die angibt, wie schnell die Erholung auf dem Weg zur Ausgangs-Longitudinalmagnetisierung verläuft.

Transversalrelaxation

Sobald der HF-Puls nicht mehr auf die Protonen wirkt und sie in Phase hält, fangen diese schnell an zu dephasieren. Dies ist begründet in Inhomogenitäten im externen Magnetfeld und besonders durch

die gegenseitige Beeinflussung der Protonen untereinander im internen Magnetfeld. Aufgrund dessen nennt man die Transversalrelaxation Spin-Spin-Relaxation. Solche internen Magnetfeldschwankungen sind für jedes Gewebe charakteristisch.

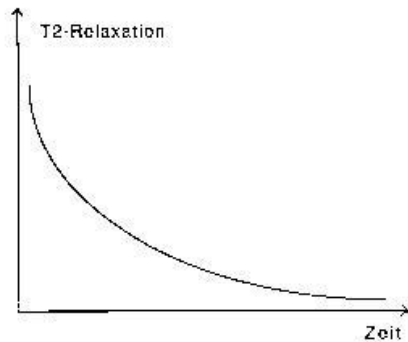


Abbildung 2: Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit von der Zeit nach Abschalten des HF-Impulses

Wodurch wird T_1 beeinflusst?

Wie oben erwähnt hat die T_1 -Relaxation mit dem Austausch von Energie zwischen den Protonen und dem Gitter zu tun. Ein effektiver Energieaustausch kann nur geschehen, wenn das Proton und das Gitter die gleiche Larmor-Frequenz aufweisen, zumal die Larmor-Frequenz bei einem präzedierenden Proton ständig fluktuiert, sowie sich auch Fluktuationen der Magnetfelder im Gitter abspielen. In einer Flüssigkeits-Wasser-Umgebung ist die Spin-Gitter-Relaxation schwierig, da sich Wassermoleküle hochfrequenter bewegen als Protonen. Dadurch braucht es lange, bis die Protonen von ihrem höheren Energieniveau wieder durch Energieabgabe auf ein niedrigeres gelangen können, sodass es lange dauert, bis sich die longitudinale Magnetisierung wieder aufgebaut hat. Wasser und Flüssigkeiten weisen eine lange T_1 -Zeit auf.

Besteht das Gitter jedoch aus größeren Molekülen, die sich etwas langsamer bewegen und so Magnetfelder besitzen, deren Frequenz sich nahe der Larmor-Frequenz der präzedierenden Protonen befindet, dann kann die Energie deutlich schneller an das Gitter übertragen werden. Die T_1 -Zeit ist dann kurz. Bei Fett ist durch die endständigen Carbonylverbindungen, die Frequenzen nahe der Larmor-Frequenz aufweisen, eine effektive Energieübertragung möglich.

Wodurch wird T_2 beeinflusst?

Die transversale Relaxation hat zwei Gründe: Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes und Inhomogenitäten der lokalen Magnetfelder der Gewebe. Die lokalen Magnetfelder der Wassermoleküle heben sich durch ihre schnelle Bewegung gegeneinander auf, wodurch es keine

größeren Unterschiede in der inneren Magnetfeldstärke gibt. Dadurch können die Protonen länger in Phase bleiben und T_2 ist lang. In Flüssigkeiten, die größere Moleküle enthalten, schwanken die lokalen Magnetfelder um einiges mehr. In dieser Umgebung geraten die Protonen rasch außer Phase, T_2 ist kürzer.

II.2.3 Verschiedene Sequenzen

Spin-Echo-Sequenz

Eine bestimmte Zeit ($TE/2$) nach dem HF-Impuls wird ein weiterer Impuls eingestrahlt, diesmal ein 180° -Impuls. Dieser Impuls sorgt dafür, dass die Präzession in genau die entgegen gesetzter Richtung verläuft mit der Folge, dass die außer Phase geratenen schnelleren Protonen nun hinter den langsameren liegen, sie aber durch ihre höhere Geschwindigkeit zügig wieder einholen. Nach noch einmal $TE/2$ langer Zeit befinden sich die Protonen für einen kurzen Moment wieder in Phasenkohärenz, wodurch wieder eine starke Transversalmagnetisierung vorliegt, so dass ein stärkeres Signal außerhalb des Körpers gemessen werden kann. Augenblicke später dephasieren die Protonen erneut und das Signal wird wieder schwächer. Dieses Signal heißt Spin-Echo.

Die Zeit zwischen dem 90° -Impuls und dem Spin-Echo-Signal bezeichnet man als Echozeit ($TE =$ „time to echo“). Eine TE kleiner als 30 ms gilt als kurz. Eine TE größer als 80 ms gilt als lang. Durch Wahl unterschiedlicher TE s kann ein Bild unterschiedlich T_2 -gewichtet werden. Führt man beliebig viele 180° -Impulse durch, so ist die Kurve die die Spin-Echos verbindet die T_2 -Kurve. Die Kurve, die ohne 180° -Impulse entstehen und stark abfallen würde, bezeichnet man als T_2^* -Kurve. Insgesamt nimmt die Signalstärke (T_2 -Kurve) jedoch auch ab, da die 180° -Impulse lediglich konstante Inhomogenitäten „glätten“. Aufgrund einiger nicht konstanter Inhomogenitäten, die vor dem 180° -Impuls anders auf die Protonen wirken als danach, dephasieren die Protonen immer massiver und die Signalstärke nimmt aufgrund dieser T_2 -Effekte von Echo zu Echo ab.

Die Impulssequenz 90° -Impuls gefolgt von einem 180° -Impuls wird als Spin-Echo-Sequenz bezeichnet und ist für die MRT sehr wichtig, da sie für viele Aufgaben eingesetzt wird. Unter Berücksichtigung von TR und TE kann die Signalstärke eines Gewebes in der Spin-Echo-Sequenz durch die Kombination der T_1 - und T_2 - Kurve ermittelt werden. Ist TR lang und TE kurz, so entsteht ein protonendichtegewichtetes Bild. Ist TR lang und TE lang, so ist das entstehende Bild T_2 -gewichtet. Ist TR kurz und TE kurz, so entsteht auf diese Weise ein T_1 -gewichtetes Bild.

Gradienten-Echo-Sequenz

Diese Sequenz beruht auf dem Schalten eines dephasierenden und rephasierenden Magnetfeldgradienten, auch Gradienten-Feld genannt. Dieses ist ein zweites Magnetfeld zusätzlich zu dem Feld des MR-Magneten. Dieses Gradienten-Feld besitzt ein Gefälle und ist somit nicht homogen. Es wird kurz eingeschaltet, wodurch sich die Inhomogenitäten des Magnetfeldes der zu untersuchenden Schicht noch verstärken. Auf diese Weise dephasieren die Protonen schneller und das Signal verschwindet rascher. Nach kurzer Zeit wird das Gradientenfeld erneut eingeschaltet, aber genau umgekehrt ausgerichtet. Dadurch geraten die Protonen wieder mehr in Phase bis das Signal wieder bis zu einem Maximum ansteigt. Bei diesem Signal spricht man von einem Gradienten-Echo. Hierbei wird nicht die Richtung des Spins wie beim Spin-Echo umgekehrt, sondern die Richtung des Gradientenfeldes.

„Time-of-flight“-Angiografie (TOF)

Flusseffekte bewirken, dass fließendes Blut im MR-Bild schwarz erscheint. Dieses als „flow-void“ bezeichnete Phänomen beinhaltet, dass man kein Signal aus einem Gefäßabschnitt erhält, der einem 90°-Impuls ausgesetzt war, da das sich im Gefäßabschnitt befindliche Blut die untersuchte Schicht bereits verlassen hat. Strahlt man einen 90°-Impuls in eine Schicht ein, in der sich ein Gefäß befindet, entsteht eine Transversalmagnetisierung und die Longitudinalmagnetisierung beginnt sich langsam wieder zu relaxieren.

Da aber die Protonen im Blut, die dem HF-Impuls ausgesetzt waren, bereits aus der Schichtebene hinaus geflossen sind, befinden sich nun Protonen an ihrer Stelle, die noch ihre ursprüngliche Longitudinalmagnetisierung besitzen. Wird nun ein neuer 90°-Puls eingestrahlt, erhält man aus dem Gefäß ein stärkeres Signal als aus der Umgebung, in der sich die longitudinale Magnetisierung noch nicht wieder vollständig herstellen konnte. Diese Technik der Bildgebung ist die „time of flight“-Angiografie (TOF). Durch sie können Gefäße ohne die Verwendung von Kontrastmittel dargestellt werden.

Sequenzen mit Kontrastmittel

Sogenannte paramagnetische Substanzen üben auf kurze Distanz Magnetfelder aus, die bei den Protonen in ihrer Umgebung zu einer Relaxationsverkürzung führen. Die paramagnetische Substanz Gadolinium (z.B. Magnevist®) bewirkt eine Änderung der Signalintensität, indem es in seiner Umgebung die T_1 - und T_2 -Werte verkürzt. In Folge dessen wird das Signal für eine gegebene TR stärker und eine gegebene TE schwächer. Es gibt auch physiologische paramagnetische Substanzen

im Körper, zum Beispiel Desoxyhämoglobin und Methämoglobin in Hämatomen oder molekularer Sauerstoff.

Durch Kontrastmittel ist es möglich zwischen zwei Geweben, deren T_1 nahe beieinander liegt, einen deutlicheren Kontrast zu erzeugen, wenn ein Gewebe einer paramagnetischen Substanz ausgesetzt wird und sich dessen T_1 -Kurve somit nach links verschiebt. Gewebe können so in einer T_1 -gewichteten Aufnahme besser unterschieden werden. In einer T_2 -gewichteten Untersuchung wird das Gewebe, das dem Kontrastmittel ausgesetzt ist, ein schwächeres T_2 -Signal geben, da das Kontrastmittel T_2 verkürzt. Gadolinium dringt nur durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Bestimmte Läsionen sind deshalb durch Gadolinium leichter zu diagnostizieren. Es lagert sich zum Beispiel in Tumorgewebe ein, verkürzt T_1 und lässt so den Tumor hell erscheinen, wobei ein umgebendes Ödem quasi nicht beeinflusst wird. Durch Verkürzung von TR kann die gesamte Untersuchung verkürzt werden.

MR-Techniken bei Infarkten

Die MRT-Bildgebung bei Hirninfarkten dient besonders der Evaluation in subakuter und chronischer Phase des Schlaganfalls. Typische Bildgewichtungen sind T_1 , T_2 und Gradienten-Echo. Die T_1 -gewichteten Bilder werden mit einer TR zwischen 400 und 600 ms sowie einer TE zwischen 20 und 35 ms generiert. Sie eignen sich zur anatomisch korrekten Darstellung und zeigen Methämoglobin bei subakuten Hämorrhagien. Für T_2 -gewichtete Bilder wird eine TR über 2500 ms und eine TE im Rahmen von 80 bis 120 ms gewählt. Damit lässt sich der Parenchymschaden besonders gut beurteilen, Ödeme sind deutlich zu erkennen und akute Blutungen können gut von alten unterschieden werden.

Diffusionsgewichtete-Bildgebung („diffusion-weighted-imaging“ DWI)

Die diffusionsgewichtete Bildgebung ist eine Darstellung, die durch die Diffusibilität der Wassermoleküle charakterisiert ist. Die DWI ist sensitiv für Diffusion über kurze Distanzen (5-20 μ m in 40ms). Zu Grunde liegen dabei mikroskopische Wasserbewegungen aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung, das ist die wärmeabhängige mikroskopische Bewegung von Teilchen, in diesem Fall von Wassermolekülen.

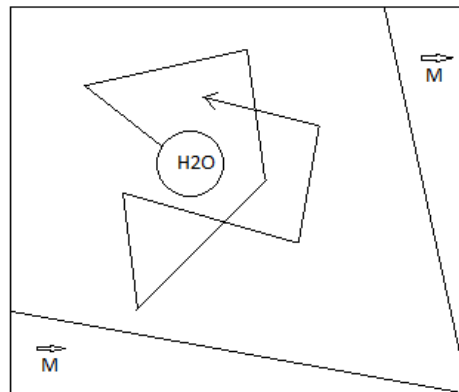


Abbildung 3: Beispiel der Brown'schen Molekularbewegung eines Wassermoleküls im Gradientenmagnetfeld

Die Wanderung eines H₂O-Moleküls im Gradientenfeld erzeugt permanente Phasenveränderungen, wodurch das einzelne Molekül quasi geortet werden kann. Die magnetischen Feldvektoren heben sich bei großen randomisierten Bewegungen in entgegengesetzten Richtungen auf. Für die diffusionsgewichtete Darstellung wird zweimal ein Diffusionskodierungsgradient angelegt, einmal vor und einmal nach der Phasenumkehr der Protonen.

Je weiter ein Teilchen in dieser Zeit durch Diffusion auf einer Zufallsbahn wandert, desto eher löschen sich sein magnetischer Feldvektor und die magnetischen Feldvektoren anderer Teilchen aus. Eher stationäre Teilchen, welche nicht so weit wandern und sich beispielsweise in begrenzten Räumen wie Zellen befinden, behalten eine Gesamtmagnetisierung und liefern daher ein Signal. Man spricht dabei von einer Diffusionseinschränkung. Im DWI-Bild führt diese zu einer Signalverstärkung, im ADC-Bild („apparent diffusion coefficient“), dem „Negativbild“ der diffusionsgewichteten Darstellung, ergibt sich eine Signalabsenkung.

Die ADC-Map errechnet sich aus den mit unterschiedlichen B-Werten gemessenen Aufnahmen. Die B-Werte beschreiben, wie lang und wie stark die Diffusionskodierungsgradienten eingeschaltet werden. Der negative dekadische Logarithmus der B-Funktion entspricht dem ADC. Wird die Zeit Δ zwischen dem Anlegen der Gradienten verändert, räumt dies den Teilchen bildlich gesprochen mehr „Wanderzeit“ ein. Durch die Veränderung von Δ können Zellgrößen abschätzbar werden. Findet nun ein Infarkt statt mit darauf folgender Ausbildung eines zytotoxischen Ödems, sind Wassermoleküle,

die vorher frei diffundieren konnten, nun „gefangen“ auf kleinstem Raum in den Zellen. Es kommt zu einer Signalanhebung im DWI-Bild. Im ADC-Bild kommt es im Infarktgebiet zu einer Signalabsenkung, die gemeinhin begründet wird durch die in die Zellen eingeströmten Wassermoleküle, deren Diffusion dadurch einer Einschränkung unterliegt (Baird and Warach 1998).

Diese Art der Bildgebung liefert im Gegensatz zu den Einzelbildern eine quantitative Beschreibung der Diffusibilität von Wassermolekülen. DWI- und ADC- Veränderungen lassen sich wenige Minuten nach Ischämiebeginn nachweisen. Die diffusionsgewichtete Bildgebung ermöglicht so deutlich früher die Darstellung einer Ischämie als andere MR-Sequenzen (Baird and Warach 1998) (Hacke and Warach 2000).

Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI)

Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung ist eine MR-Technik, die sich die Suszeptibilitätsunterschiede der verschiedenen Gewebe zu Nutze macht um besonders deutliche Kontraste im MR-Bild zu erhalten. Sie hebt sich dabei von Protonendichte-, T_1 -, T_2 - sowie T_2^* - gewichteten Darstellungen ab. Entscheidend hierbei ist, dass nicht nur die Amplituden-Information sondern auch die Phasen-Informationen berücksichtigt werden, sodass zum Beispiel der Gehalt von Eisen oder anderen Substanzen, die das lokale Magnetfeld beeinflussen, ermittelt werden können. So ist es auch möglich venöse Strukturen besonders klar darzustellen, da desoxygeniertes Hämoglobin mit seinen stärkeren paramagnetischen Eigenschaften als das diamagnetische Oxyhämoglobin einen deutlichen Suszeptibilitätsunterschied zum umliegenden Gewebe erzeugt. Aus diesem Grund kann besonders gut die Sauerstoffversorgung und –nutzung im Gehirn beurteilt und ein O_2 -Mapping erstellt werden (An, Ford et al. 2014). Arterien erzeugen ein deutlich geringeres Signal in der SWI.

Das Phasenbild, ist hier entscheidend, denn es enthält die Informationen über Suszeptibilitätsänderungen zwischen den Geweben. Die Kombination aus dem Phasen- und dem Amplitudenbild stellt das moderne SWI-Bild dar. Im Gegensatz zur konventionellen MR-Bildgebung kann die SWI aufschlussreiche Zusatzinformationen liefern im Bezug auf viele neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Infarkte, Gefäßmalformationen, Neoplasien, Gerinnungs- oder Durchblutungsstörungen sowie traumatischen Hirnverletzungen und neurodegenerativen Erkrankungen, die verbunden sind mit intrakraniellen Kalzifikationen und Eisenablagerungen. (Naik, Viswamitra et al. 2014)

III. Methoden und Material

III.1 Experimentelles Schlaganfallsmodell

Alle Untersuchungen erfolgten an einem Tiermodell für den ischämischen Schlaganfall, dem sogenannten Fadenmodell bei der Ratte. Die Studientiere waren 85 weibliche Wistar-Ratten (250-300g). Jedes Tier wurde zu Beginn gewogen. Die Inhalationsanästhesie der Tiere erfolgte über eine Beatmungseinheit mit 2,5 Vol.-% Sevofluran, bei einer Flussbegrenzungseinstellung zwischen 0,05 und 0,1 ml/min. Gleichzeitig fanden eine Narkosegaszuleitung sowie eine Narkosegasableitung statt, um den Operateur nicht negativ zu beeinträchtigen. Die Operation zur Okklusion der rechten Arteria cerebri media (ACM) erfolgte nach der Methode, die von Longa et al. beschrieben wurde (Longa, Weinstein et al. 1989).

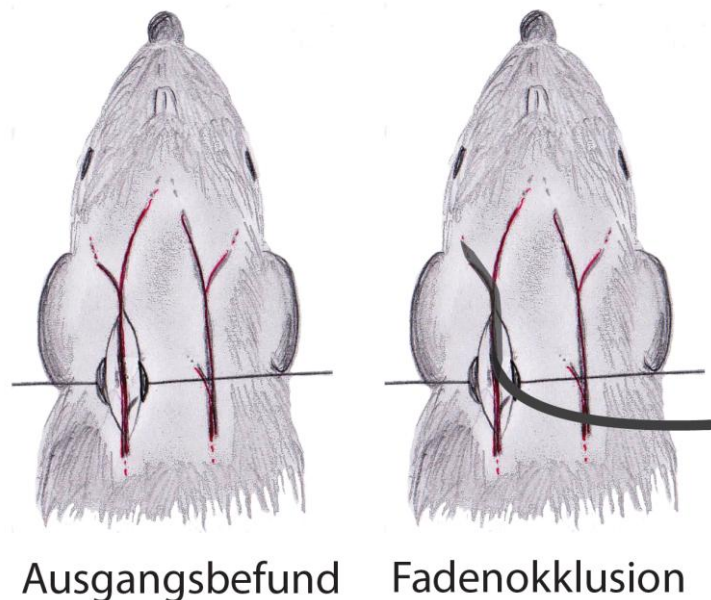


Abbildung 4: Operationssitus vor (links) und nach (rechts) Fadenokklusion der ACI und ACM

Unter dem Operationsmikroskop wurde nach Entfernung des Fells an der Halsregion mit einem Kleintiererrasierer ein 2 cm langer medianer Schnitt geführt. Das Operationsfeld wurde mittels eines selbstaufspannenden Hakens offen gehalten. Es folgte die Präparation mit stumpfer Schere und Pinzette. Der Musculus omohyoideus wurde gespalten, die A. carotis communis mit einem Faden fixiert und der Blutfluss der A. carotis externa mit einer festen Ligatur unterbunden. Ein 4-0 Nylonmonofilament mit silikonbeschichteter Spitze wurde zunächst in die A. carotis interna und dann bis in die ipsilaterale A. cerebri media vorgeschoben.

Die Lage wurde anschließend durch eine 3D-TOF-MR-Angiographie bestätigt. Zu dem Einbringen von Kontrastmittel wurde ein venöser Zugang in eine der seitlichen, oberflächlichen Schwanzvenen gelegt und mit Pflasterstreifen fixiert. Das MRT-Kontrastmittel Gadolinium DPTA (Magnograf®) wurde aus einer 1 ml – Spritze, über einen Schlauch (1m) verbunden, durch den Schwanzvenenkatheter appliziert. Die Augen des Tieres wurden während der Operation mit Bepanthen®- Augen- und Wundsalbe vor dem Austrocknen geschützt. In einer Nierenschale bereitgestellte Wattestäbchen, Nadelhalter und Faden dienten der Säuberung und dem Verschluss des Operationsfeldes vor der MRT-Untersuchung. Chloralhydrat kam als intraperitoneale Injektion zum Einsatz, wenn ein Tier durch seine zerebrale Ischämie derart schwer geschädigt war, dass es von seinem Leiden erlöst werden musste.

III.1.2 Monitoring

Zum Körpertemperaturerhalt der Tiere diente ein Warmwassersystem mit konstant gehaltenen 37°C Wassertemperatur. Über eine Überwachungs-Einheit wurden Atemfrequenz, Herzfrequenz und die Rektaltemperatur der Tiere überwacht. Die oberen Schneidezähne wurden zur exakten Positionierung des Kopfes in eine dafür vorgesehene Halterung eingehakt. Die Inhalationsnarkose mit Sevofluran erfolgte weiterhin über eine Beatmungsvorrichtung, die über den Atemöffnungen des Tieres lag.

III.2 Zeitlicher Ablauf

Für die gesamte Bildgebung der Tiere wurde das 7T „ClinScan“ – MRT von Bruker (Billerica, MA, USA), das motorgesteuerte Positioniersystem AutoPac, ebenfalls von Bruker, sowie eine Kopfspule für Kleintierscans genutzt. Nach der Positionierung des Nylonmonofilaments („Faden“) wurde nach dem Scanprotokoll „mit Faden“ die erste Untersuchung durchgeführt. Das Filament verblieb eine Stunde in konstanter Position in der A. cerebri media, bevor es entfernt und das Tier unter Reperfusion des Infarktgebietes erneut gescannt wurde (nach Protokoll „ohne Faden“). Nach 24 h und eine Woche später wurden weitere MRT-Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

III.3 Scanablauf

Tabelle 1: Scanablauf

	Reperfusion		
Initial	Nach 1 h	Nach 24 h	Nach 7 d
„mit Faden“	„ohne Faden“		
localizer	localizer		
Ep2d_diff	Ep2d_diff		
T1_se_trans	T1_se_trans		
T2_tgse_tra_R-L	T2_se_trans		
T1_tfl_mprage_cor	T1_tfl_mprage_cor		
Ep2d_diff	Ep2d_diff		
Fl2d_tof_slice_0.4	Fl2d_tof_slice_0.4	s. „ohne Faden“	s. „ohne Faden“
Fl3d_SWI_mitSättiger 1.) TE 18 TR33 2.) TE25 TR39	SWI		
Ep2d_fid_perf_iPAT			
Fl3d_SWI_mit Sättiger			

III.3.1 Mit Faden

Zu Beginn einer jeden Bildgebung wurde mit einer Localizer-Sequenz eine schnelle Erstellung von Schnittbildern in unterschiedlichen Orientierungen durchgeführt, um die folgenden Sequenzen planen zu können.

Als nächstes erfolgte eine diffusionsgewichtete Bildgebung (Ep2d_diff), um das Ausmaß des initialen zytotoxischen Ödems erfassen zu können.

In der daran anschließenden T1-gewichteten transversalen Spin-Echo (se) Sequenz (T1_se_trans) sollten pathologische Kontraständerung dargestellt werden, die per se nicht mit dem Schlaganfall assoziiert waren. Hierzu gehören zum Beispiel intrakranielle Blutungen.

Die nächste Sequenz, eine T2-gewichtete Bildgebung (T2_tgse_tra_R-L), diente der Darstellung früher Hirnparenchymödeme infolge der Ischämie.

Hierauf wurde durch eine T1-gewichtete koronare MPRAGE (= „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo“) -Bildgebung (T1_tfl_mprage_cor) ein verzerrungsarmer Volumendatensatz generiert, auf den die anderen Bilddaten registriert werden konnten.

In einer erneuten diffusionsgewichteten Darstellung (Ep2d_diff) erfolgte eine wiederholte Messung des zytotoxischen Ödems zur Abbildung der kurzfristigen Infarktentwicklung.

Die daran anschließenden „time of flight“ – Angiografie (Fl2d_tof_slice_0.4) ist eine native MR-Angiografie, die der Darstellung der Gefäßverlegung durch den Faden diente.

Es folgte eine suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (Fl3d_swi_mit Sättiger), die als T1-gewichtete Gradienten-Echo-Bildgebung zu verstehen ist, bei der ein Phasen- und Amplitudenbild der lokalen Gewebemagnetisierung ausgegeben werden. Die Darstellung erfolgte mit Sättiger und unter Verwendung zweier unterschiedlicher Echozeiten (TE =time of echo) ((1.) TE= 18 ms; TR= 33 ms, (2.) TE= 25 ms; TR= 39 ms) um die Auffächerung der Spins, auf der die Suszeptibilitätsveränderungen beruhen, in einem definierten Zeitintervall darzustellen.

Danach fanden eine Perfusionsbildgebung (Ep2d_fid_perf_iPAT) zur Messung der Hirnperfusion mit schneller echoplanarer Bildgebung auf Basis des T2*-Effektes mit einem Kontrastmittelbolus statt.

Im Folgenden wurden erneut suszeptibilitätsgewichtete Sequenzen(Fl3d_SWI_mitSättiger) durchgeführt, um den Effekt des zuvor applizierten Gadoliniums untersuchen zu können.

Zusätzlich wurden initial während und nach der Okklusion im Abstand von ungefähr 20, nämlich nach 5 min, 25 min, 35 min und 55 min diffusionsgewichtete Schnittbilder angefertigt. Die Gefäßokklusion wurde mit einer „time of flight“-MR-Angiografie nachgewiesen.

III.3.2 Ohne Faden

Das Bildgebungsprotokoll „ohne Faden“ begann ebenfalls zunächst mit einer Localizer-Sequenz zur Planung der Orientierung aller folgenden Schnittbilder.

Die anschließende diffusionsgewichtete Darstellung (Ep2d_diff) sollte das zytotoxische Ödem in der Reperfusionssituation deutlich machen, sowohl nach einer Stunde als auch nach 24 Stunden sowie nach sieben Tagen.

Danach diente eine transversale Spin-Echo-Sequenz in T1-Wichtung (T1_se_trans) der Darstellung früherer Störungen der Blut-Hirnschranke.

Die anknüpfende T2-gewichtete Bildgebung (T2_tgse_tra_R-L) diente erneut dazu, wie schon im vorangegangenen Protokoll, frühe Hirnparenchymödeme infolge des Schlaganfalls aufzuzeigen.

Es folgten schon bekannte Sequenzen: Eine T1-gewichtete koronare MPRAGE -Bildgebung (T1_tfl_mprage_cor) für einen verzerrungsarmen Volumendatensatz, eine wiederholte diffusionsgewichtete Darstellung (Ep2d_diff) des zytotoxischen Ödems im Verlauf, eine erneute „time of flight“-Angiografie (Fl2d_tof_slice_0.4) zur Betrachtung der Gefäßsituation, sowie letztendlich eine abschließende suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (fl3d_swi_mit Sättiger).

III.4 Diffusionsgewichtete Darstellung

Relative ischämische Volumina wurden zu den Zeitpunkten 5 min, 25 min, 35 min und 55 min (bereits unter Reperfusion) gemessen bei einem $ADC < 530 \text{ mm}^2/\text{s}$. Die B-Werte betragen $0 \text{ s}/\text{mm}^2$, $300 \text{ s}/\text{mm}^2$ und $800 \text{ s}/\text{mm}^2$. Üblich sind bei dieser Art der Bildgebung zwei B-Werte, meist $0 \text{ s}/\text{mm}^2$ und $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$. Durch die Hinzunahme eines dritten B-Wertes sollte hier die Genauigkeit der Ergebnisse erhöht werden.

III.5 Auswertung der Bilddaten

Die wie zuvor beschrieben erhaltenen MRT-Bilddaten der unterschiedlichen Phasen im akuten und subakuten ischämischen Schlaganfall wurden im folgenden mit Hilfe der frei verfügbaren Software Osirix (Version 5.8, Pixmeo, Bern, Schweiz) zunächst erfasst, kategorisiert und dann quantitativ ausgewertet. Die quantitative Auswertung erfolgte durch eine semiautomatische Segmentierung der

Hirnareale, die pathologische Signalalterationen durch die Ischämie aufwiesen. In allen MRT-Sequenzen wurden die jeweiligen Areale durch die Definition einer „region of interest“ (ROI) freigestellt. Hierzu musste jedes einzelne Schnittbild bezüglich ischämietypischer Signalalterationen beurteilt werden und dann eine Kontur des betroffenen Areals definiert werden. Dabei konnte bei der Segmentierung der diffusionsgewichteten Schnittbilder automatisiert werden, da die segmentierten Areale mit Hilfe eines sogenannten „seeded region growing“-Verfahrens automatisch freigestellt werden konnten. Hierzu wurde in der Auswertung nur ein Schwellwert angegeben, unterhalb dessen die Signalwerte des segmentierten Gewebes liegen sollten. Aus den so definierten Intensitätswerten wurde dann automatisiert ein zusammenhängendes Areal errechnet. Bei der Segmentierung der T2-gewichteten Schnittbilder war eine manuelle Interaktion mit den Schnittbildern notwendig. In jeder Einzelschicht mussten Stützpunkte einer Kontur manuell im Randbereich des ischämischen Areals definiert werden, die dann gemeinsam in dem Schnittbild die Kontur der ROI definierten. Nach Festlegung der ischämischen Areale in jeder Einzelschicht wurden die so definierten Flächenmaße mit der Schichtdicke multipliziert, um für jedes Schnittbild das entsprechende ischämische Teilvolumen zu erhalten. Abschließend wurden alle Teilvolumina aufaddiert, um das Volumen des gesamten ischämischen Areals zu definieren.

Bei dem Versuch der Segmentierung der signalabgesenkten Areale in der suszeptibilitätsgewichteten Schnittbildgebung stellte sich heraus, dass die erwarteten Signalabsenkungen im Hirnparenchym zu gering ausgeprägt waren, um diese manuell oder automatisiert segmentieren zu können. Daher wurden die suszeptibilitätsgewichteten Schnittbilder nur verwendet, um damit nach Hirnparenchymblutungen im Rahmen des Infarktgeschehens zu suchen.

Die Hirnperfusionsdaten wurden ebenfalls mit Osirix ausgewertet, indem aus den dynamischen T2 *-Schnittbildern in jeweils 4 gemessenen Einzelschichten die mittlere Transitzeit (MTT) als Maß für den zerebralen Blutfluss ermittelt wurde. Da durch nur 4 einzelne Schnittbildebene keine Volumetrie erfolgen konnte, wurden die nach ermittelter MTT als hypoperfundiert bewerteten Areale mit den diffusionsgestörten und T2-signalangehobenen Hirngewebeanteilen verglichen, um so eine Plausibilitätskontrolle über den Zusammenhang zwischen initialer Minderperfusion und Infarzierung gewährleisten zu können.

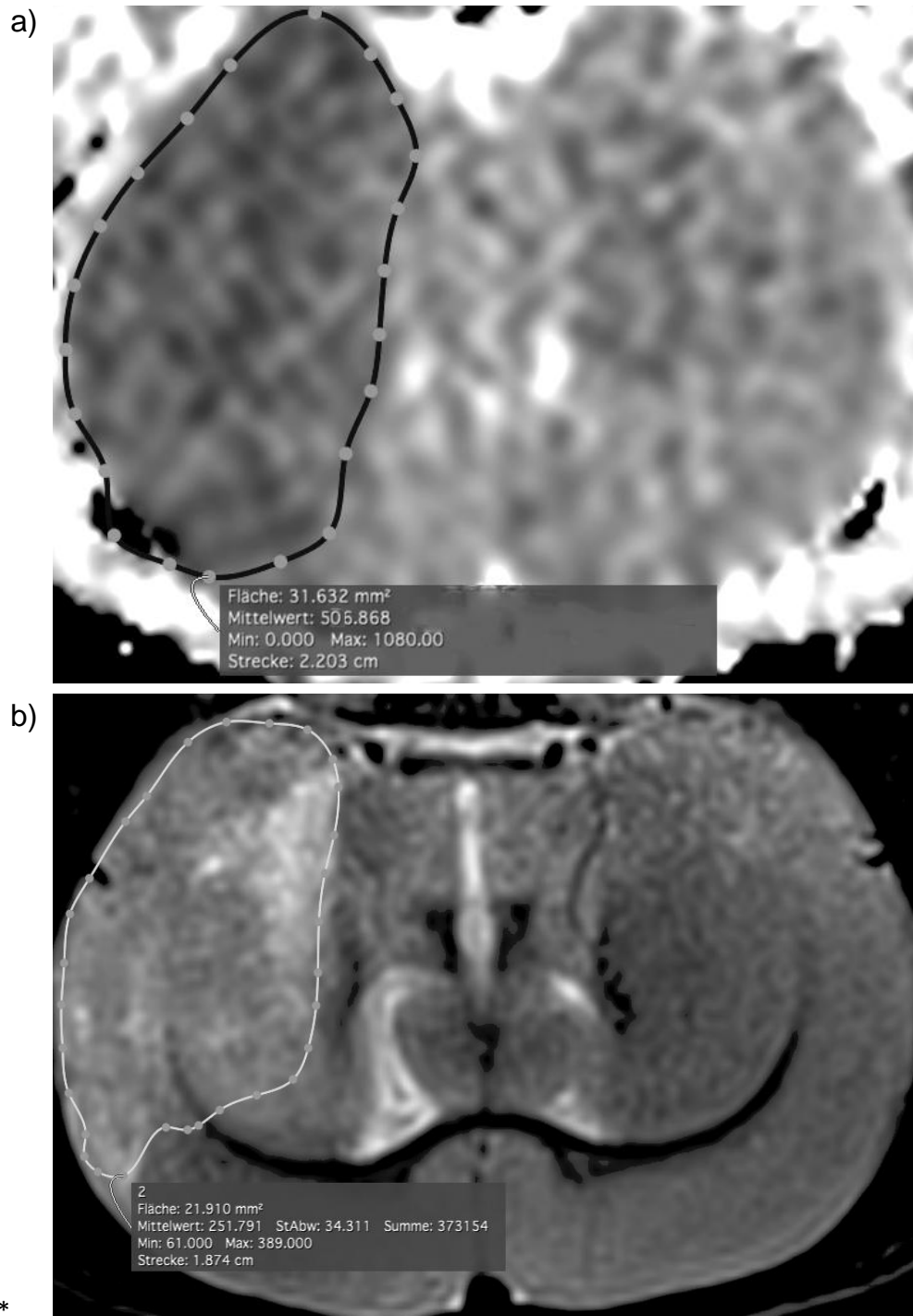


Abbildung 5: Ergebnisse der Segmentierung ischämischer Hirnparenchymareale durch die Definition von „regions of interest“ (ROIs) in diffusionsgewichteten Schnittbildern (a) und T2-gewichteten Schnittbildern. Während in der Segmentierung der Areale mit abgesenktem Diffusionskoeffizienten (ADC-Wert) ein Schwellwert in Kombination mit einem automatisierten Segmentierungsverfahren genutzt werden kann, müssen die T2-signal angehobenen Hirnareale durch Definition von Stützpunkten auf der Kontur in jeder Einzelschicht manuell definiert werden. In beiden Fällen ergeben sich die Flächenmaße der ischämischen Areale, die mit der Schichtdicke multipliziert die ischämischen Teilvolumina für jede Einzelschicht ergeben, die dann addiert zum ischämischen Gesamtvolumen führen.

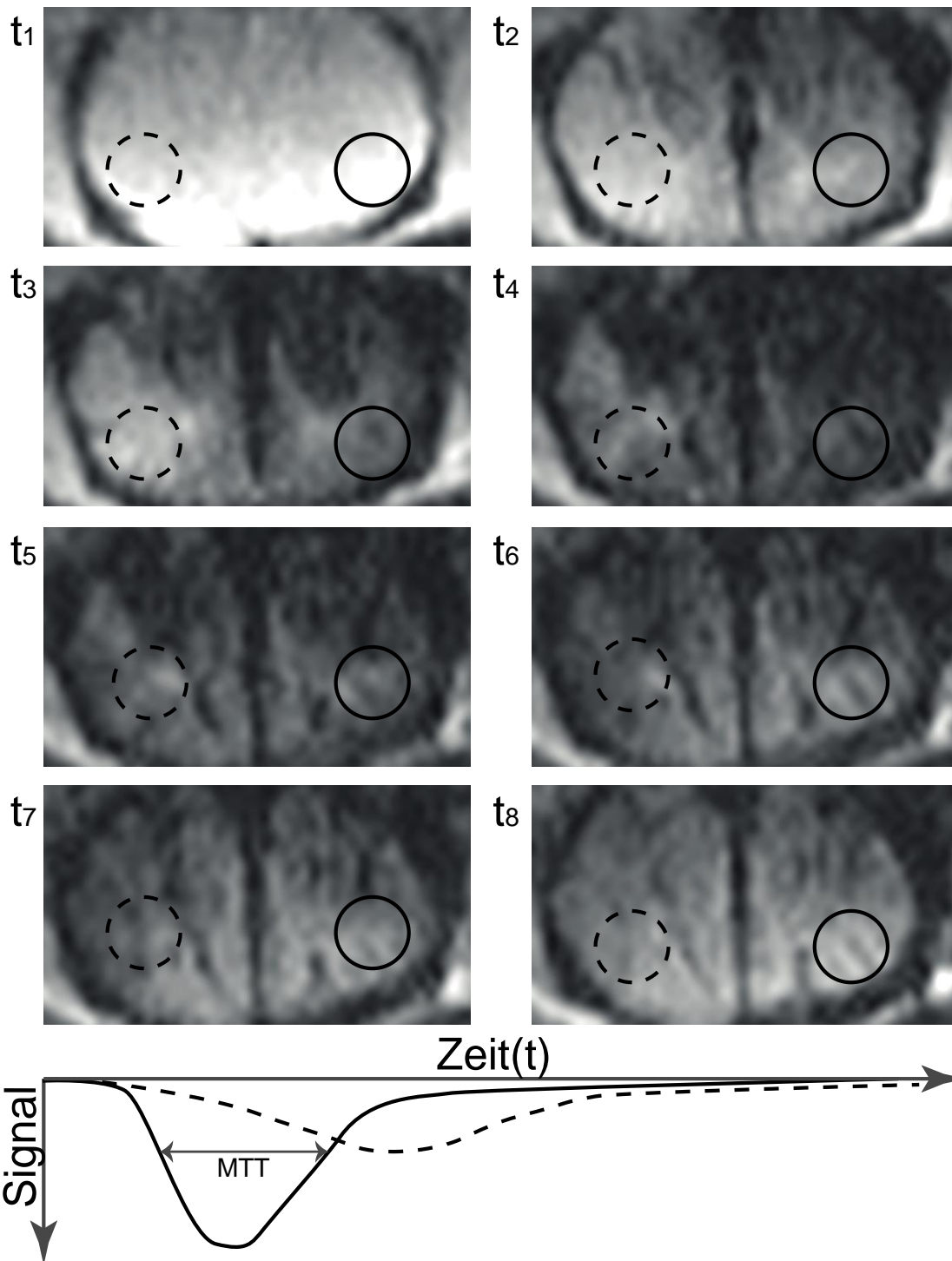


Abbildung 6: Prinzip der Hirnparenchymperfusionsdarstellung mit Hilfe des T2*-Effektes. Ein Kontrastmittelbolus erzeugt durch den paramagnetischen Effekt des Kontrastmittels eine Suszeptibilitätsänderung, welche zu einem sofortigen Signalabfall im normal perfundierten Hirngewebe führt (ROI mit durchgezogener Linie). In das Hirnparenchymareal, das von dem akut verschlossenen Gefäß versorgt wird (ROI mit gestrichelter Linie) folgt ein deutlich verzögerter Kontrastmittelfluss mit einem kleineren Bolus, der außerdem zeitlich deutlich in die Breite gezogen ist. Aus der Breite des Bolus im Hirngewebe ergibt sich die mittlere Transitzeit des Kontrastmittels (MTT), die ein Maß für den zerebralen Blutfluss darstellt.

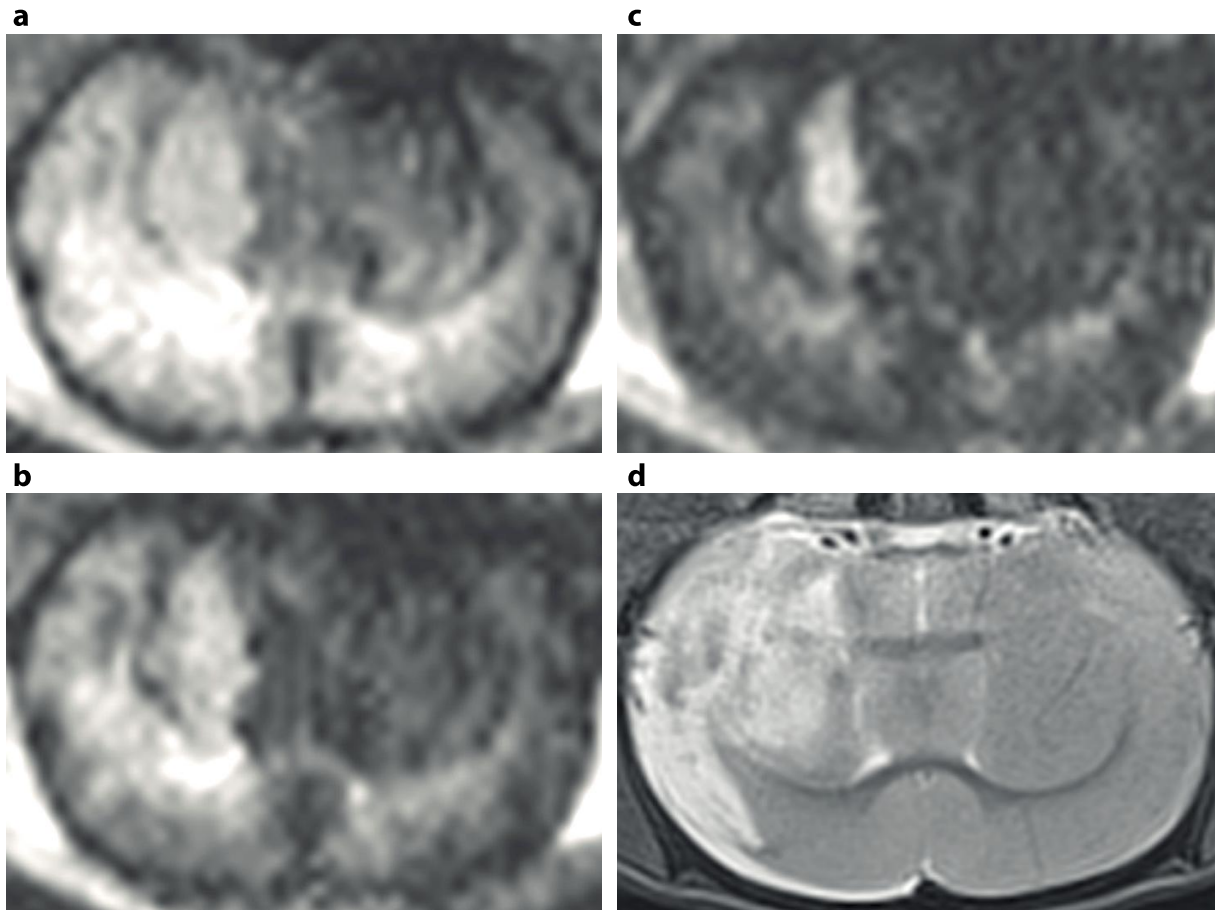


Abbildung 7: Vergleich der Ausdehnung der minderperfundierten Hirnareale (MR-Perfusionsbilder einer Ebene zu drei Zeitpunkten a-c) mit finaler Infarktausdehnung in der T2-gewichteten Bildgebung. Dabei stellt (a) die frühe Kontrastmittelanflutung in der linken Hirnhemisphäre und in mittelliniennahen Anteilen der rechten Hirnhemisphäre dar (dunkles Hirnparenchym). In (b) ist die frühe Kontrastmittelanflutung abgeschlossen. Die Territorien mit verringerten zerebralen Blutflüssen stellen sich scharf berandet und signalangehoben dar. In (c) erfolgt dann ein verzögerter späterer Kontrastmitteleintritt in das minderdurchblutete Gewebe, der zu einer unscharfen Kontur des betroffenen Hirngewebes führt. In (d) stellt sich das finale Infarktvolumen nach 24 h in der T2-gewichteten Bildgebung signalangehoben dar und entspricht in etwa der Ausdehnung des Areals, das sich in (b) als minderperfundiert abgrenzen lässt.

III.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch rein deskriptive Statistik. Dazu erfolgte die Errechnung der Mediane für die vier Rekanalisationsgruppen: Gruppe „nach_1h“, Gruppe „nach_24h“, Gruppe „nach_7d“ und die vierte Gruppe „nie“, bezogen auf den Zeitpunkt einer stattgefundenen Rekanalisation des Infarktgebietes. Zusätzlich wurden die Interquartilabstände der einzelnen Gruppen betrachtet, ebenso wie die Extremwerte. Da keine Normalverteilung der Daten vorliegt oder angenommen werden kann, fand die statistische Betrachtung mit den eben erwähnten Lage- und Streuungsmaßen Median und Interquartilabstand statt, anstatt der oft üblichen Mittelwerte und Standardabweichungen bei normalverteilten Daten. Die graphische Darstellung erfolgte als ein Box-Whisker-Plot im Ergebniskapitel.

IV. Ergebnisse

IV.1 Die Mediaverschluss-Situationen der einzelnen Tiere

Von den 85 untersuchten Ratten verstarben 17 Tiere (20%), bevor die letzte MRT-Untersuchung durchgeführt werden konnte. Bei allen übrigen Tieren konnte in der initialen 3D-TOF-MRA ein erfolgreicher Verschluss der Arteria cerebri media nachgewiesen werden. Von diesen verbliebenen Tieren konnte bei 27 (32%) unmittelbar nach Entfernung des Fadens eine Reperfusion der initial okkludierten Gefäße nachgewiesen werden, bei 13 Tieren wurde eine vollständige Reperfusion der A. cerebri media nach einem Tag erreicht.

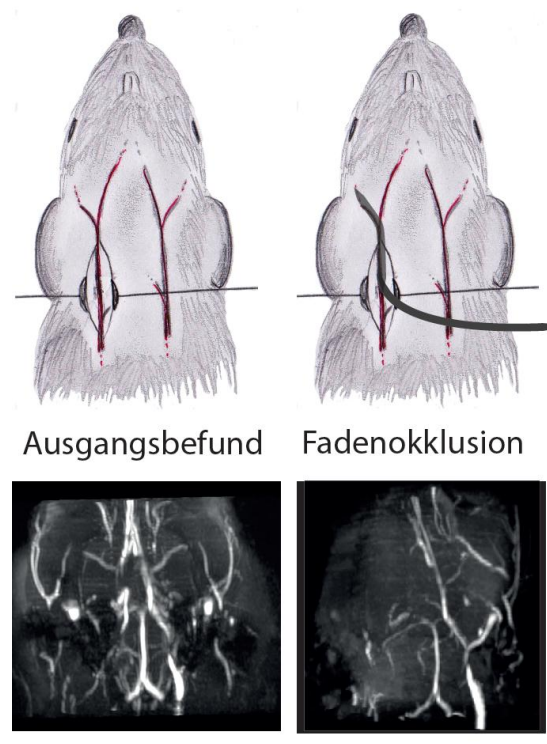


Abbildung 8: Nach Präparation der rechten ACI okkludiert ein Faden für 60 min ACI und MCA (oben), die Okklusion wird mittels TOF-MRA nachgewiesen (unten)

Die Systematisierung erfolgte nach dem Prinzip, ob es einen initialen Mediaverschluss gegeben hatte und ob - und wenn ja, über welches Stromgebiet - eine Reperfusion des primär infarzierten Gebietes stattfand (siehe auch Tabelle 2 im Anhang).

IV.2 ADC-Signalveränderungen im akuten Schlaganfall

In Abbildung 9 sind die ADC-Änderungen an vier Tieren (Ratte 1-4) exemplarisch aufgeführt. Dabei wurden die ADC-Messwerte nach 5, 20 und 35 Minuten nach Okklusion erfasst und als Karte orts aufgelöst dargestellt. Auf diese folgten eine Aufnahme nach 55 Minuten nach Okklusion im Stadium der Reperfusion, sowie zwei Verlaufskontrollen nach 24 h und nach 48 h (hier in T2-Darstellung).

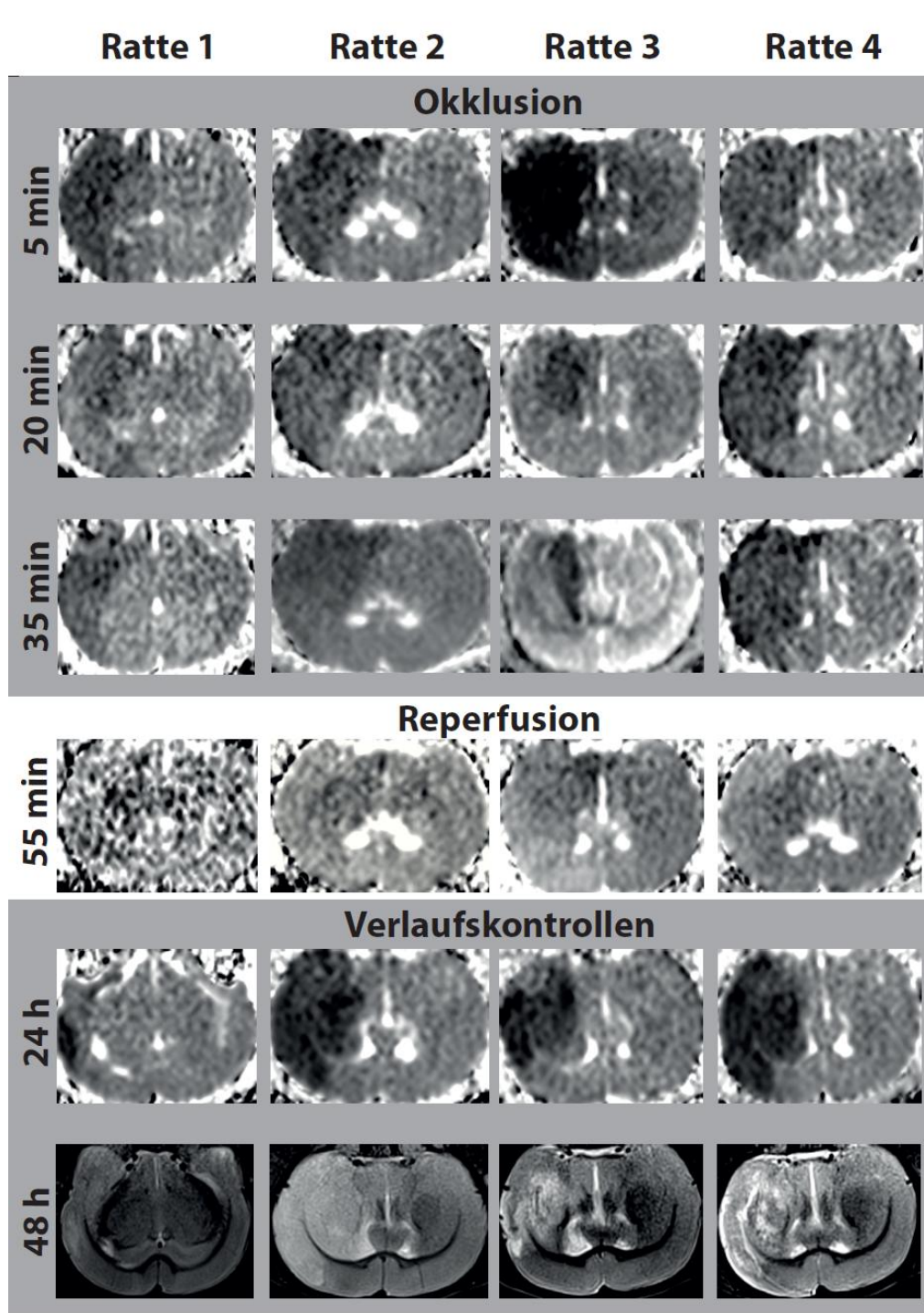


Abbildung 9: Dynamik der ADC-Änderungen im akuten Schlaganfall am Beispiel von vier Ratten

IV.2.1 Ergebnisse der Verlaufskontrollen

Insgesamt zeigt sich, dass in der ersten Verlaufskontrolle nach 24 h nach Okklusion in den ADC-Karten aller Tiere scharf begrenzte relative Signalsenkungen zu sehen waren, deren Ausdehnung eng mit den Infarktdemarkierungen in den T2-Bildern in der zweiten Verlaufskontrolle nach 48 h korrelierten.

IV.2.2 Ergebnisse in der hyperakuten Phase

Die ADC-Signalveränderungen innerhalb der ersten Stunde nach Okklusion, also in der hyperakuten Schlaganfallsphase, zeigten andere Ergebnisse.

Initial nach Okklusion waren bei 78% aller Tiere vergleichbare oder höhere relative ADC-Signalabsenkungen zu finden, die sich noch vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Rekanalisation vollständig zurückbildeten. Es ließen sich aus der Ausdehnung dieser zwischenzeitlich gemessenen ADC-Absenkungen keine Rückschlüsse auf das finale Infarktvolumen ziehen.

Dynamik der ADC Signalveränderungen im Vergleich zum finalen Infarktvolumen

Im folgenden Box-Whisker-Plot ist die Dynamik der ADC-Signalveränderungen im Vergleich zwischen den relativen ischämischen Volumina aller 85 Ratten in der hyperakuten Phase der ersten Stunde bis zur Rekanalisation und dem finalen Infarktvolumen nach 48 h aufgezeigt.

Das finale Infarktvolumen wurde dabei als 100%-Marke gesetzt. In prozentualer Beziehung dazu wurden dann die relativen ischämischen ADC-Volumina aufgezeichnet, bei denen der ADC unter den Wert von $530 \text{ mm}^2/\text{s}$ fiel. Die B-Werte betragen $0 \text{ s}/\text{mm}^2$, $300 \text{ s}/\text{mm}^2$ und $800 \text{ s}/\text{mm}^2$.

Es zeigte sich, dass sofort nach Okklusion (5 min) eine ADC-Signalabsenkung entsteht, welche dem finalen Infarktvolumen ungefähr entspricht oder darüber hinausgeht. Im weiteren Verlauf jedoch, über 20 min und 35 min bis hin zu Rekanalisation nach 55 min, reduzieren sich die relativen ischämischen Volumina stetig und verschwinden kurz vor oder mit der Rekanalisation teilweise vollends. Es gibt in diesem Zeitraum keine Korrelation mehr zu dem finalen Infarktvolumen.

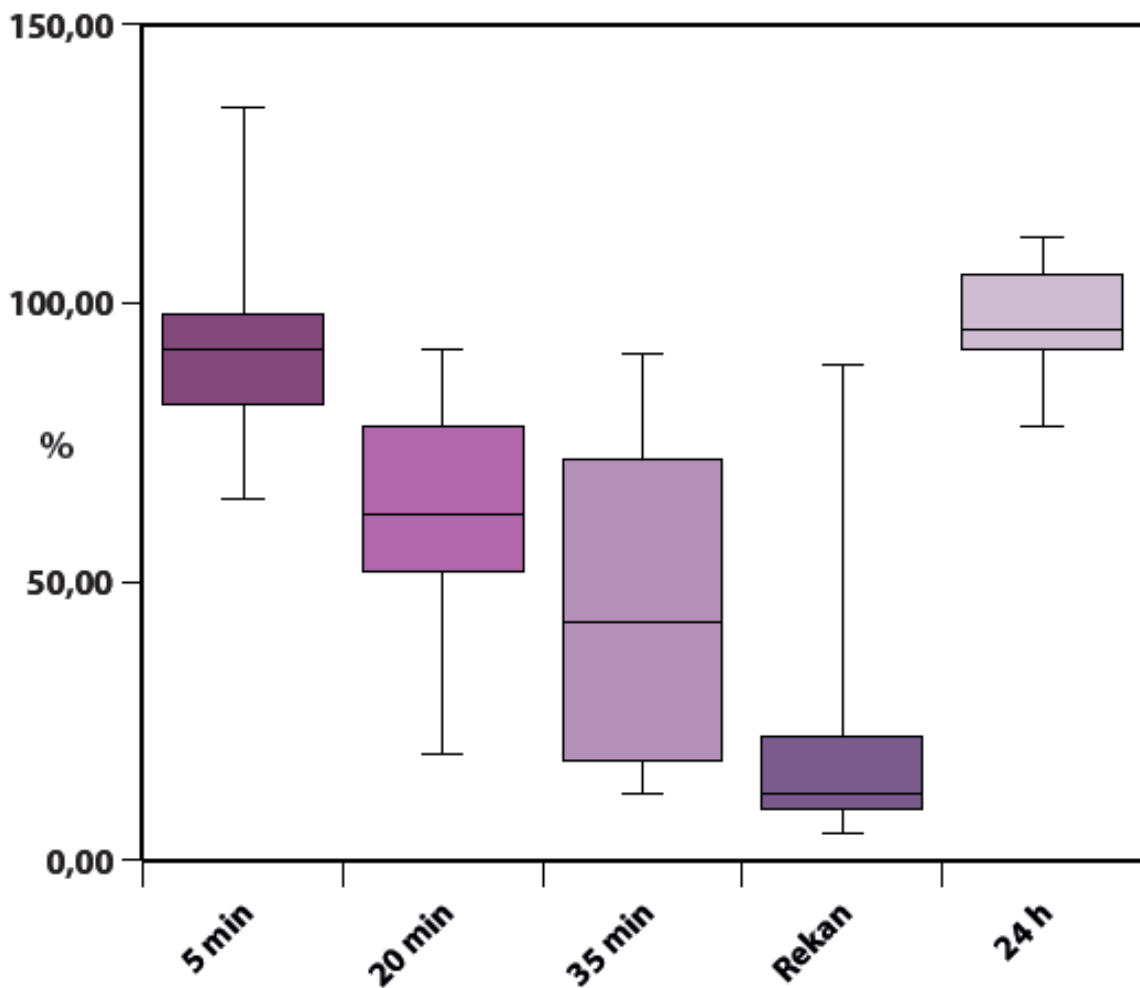


Abbildung 10: Dynamik der ADC-Änderungen im akuten Schlaganfall bei allen untersuchten 85 Ratten. Dargestellt sind relative ischämische Volumina ($ADC < 530 \text{ mm}^2/\text{s}$) im Vergleich zum finalen Infarkt volumen (anhand T2-gewichteter Schnittbilder nach 48h)

IV.3 Schlussfolgerung

Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass die ADC-Signaländerungen in der hyperakuten Ischämiephase im Rattenmodell zu einem erheblichen Teil kurzfristig reversibel sind und daher keine sichere Vorhersage zum finalen Infarkt volumen erlauben.

Neben dem zytotoxischen Ödem im Rahmen des Zelluntergangs durch akute Ischämie müssten noch andere mikrostrukturelle Phänomene für die frühen akuten ADC-Veränderungen verantwortlich sein. Dem könnte weitere Forschung nachgehen.

IV.4 Infarktvolumina in Abhängigkeit von der Rekanalisationszeit

Im folgenden Box-Whisker-Plot werden die Infarktvolumina der vier Rekanalisationsgruppen betrachtet. Es wird deutlich, dass sich eine frühzeitige Rekanalisation, hier zu erkennen an Gruppe „nach_1h“, positiv auf die Größe des Infarktvolumens auswirkt, im Sinne eines kleineren Infarktvolumens bei Frühzeitiger Rekanalisation. Die Gruppe „nach_24h“ stellt eine „Übergangsgruppe“ dar, denn sie ähnelt in ihren finalen Infarktvolumina eher denen der letzten beiden Gruppen „nach_7d“ und „nie“. Es ist also zu erkennen, dass es bei einer frühzeitigen Rekanalisation eher zu einem geringeren Infarktvolumen kommen kann, und dass sich das Infarktvolumen bei länger bestehendem Verschluss größer darstellt.

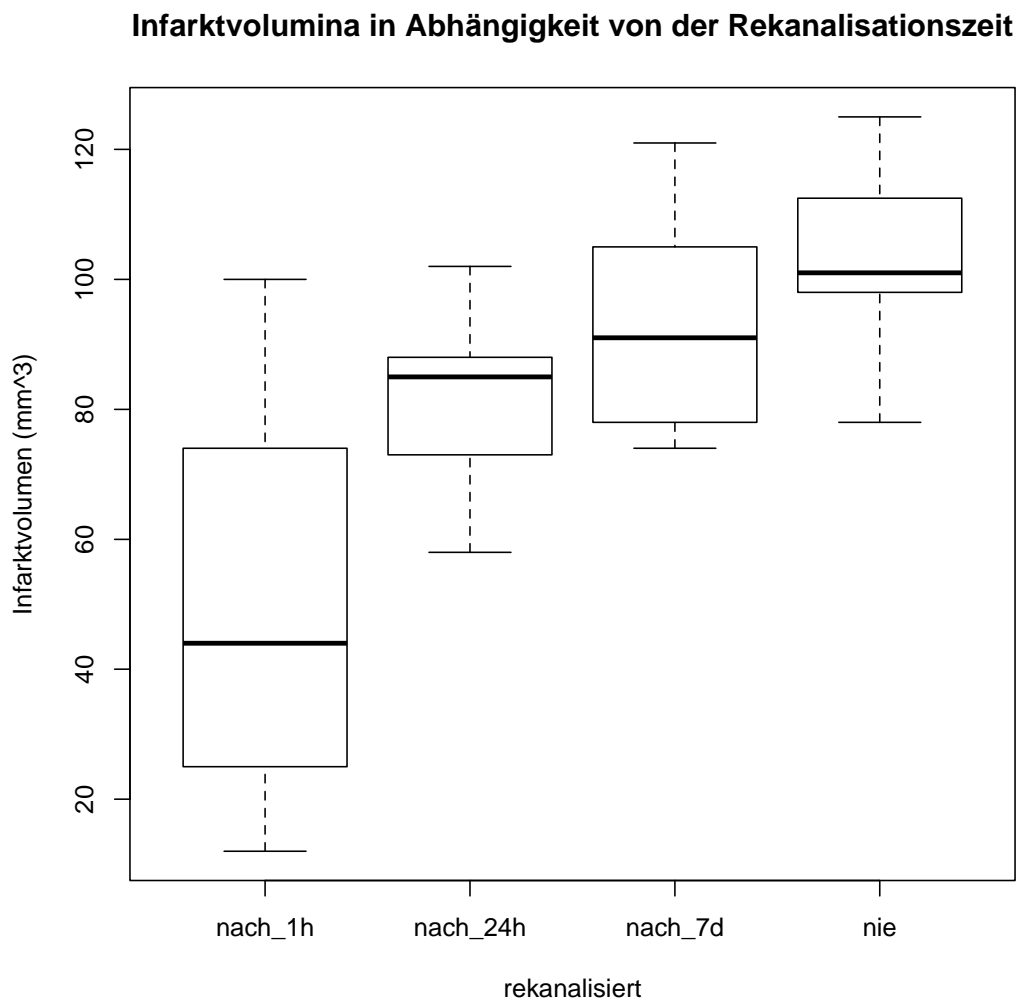


Abbildung 11: Infarktvolumina in Abhängigkeit von der Rekanalisationszeit. Dargestellt sind die Infarktvolumina in Kubikmillimetern aller Ratten für die vier Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen. Die Tiere wurden nach dem Kriterium in Gruppen eingeteilt, zu welchem Zeitpunkt eine Rekanalisation ihres infarzierten Hirnareals stattgefunden hatte.

V. Diskussion

Wir überprüften im Fadenmodell der Ratte für den akuten ischämischen Schlaganfall die Hypothese, dass der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls frühzeitig die räumliche Ausdehnung des irreversibel geschädigten Hirnparenchyms darstellt (Moseley, Cohen et al. 1990) (Baird and Warach 1998).

Die ADC-Signalveränderungen in der hyperakuten Phase des Schlaganfalls zeigten in unserer tierexperimentellen Studie Unerwartetes: Statt einer ADC-Signalabsenkung in dem Gebiet, welches dem final infarzierten Bereich entspricht oder einer kontinuierlichen Demarkierung des Infarkt volumens bis zur letztendlichen Ausdehnung, war zu beobachten, dass sich innerhalb der ersten Stunde nach Okklusion zunächst vergleichbare oder höhere relative ADC-Signalabsenkungen zeigten, welche sich noch deutlich vor, aber spätestens zum Zeitpunkt der Rekanalisation vollständig zurückbildeten und deren Ausdehnung nicht mit dem finalen Infarktvolumen korrelierte.

Entsprechende Beobachtungen wurden an menschlichen Schlaganfallspatienten bisher nicht gemacht, an Ratten wurde eine entsprechende Beobachtung nur zu einem Zeitpunkt und mit deutlich geringerer Anzahl an Versuchstieren gemacht (Li, Liu et al. 2000). Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Diffusibilität sich im betroffenen Gewebe beim Menschen anders verhält, als in dem von uns untersuchten Rattenmodell.

Zunächst muss man bedenken, dass zu diesem Zeitpunkt des Insults höchst selten eine Bildgebung stattfindet. Einerseits befinden sich viele Patienten dann noch nicht in einem Krankenhaus, andererseits ist die MRT nicht die erste Wahl der Bildgebung zur Akutdiagnostik eines Schlaganfalls, sodass davon auszugehen ist, dass dieses nun hier im Rattenmodell beobachtete Phänomen noch nicht häufig gesehen wurde. Eine wiederholte Darstellung von Parametern wie der Diffusion in der initialen MRT-Bildgebung würde ebenfalls aufgrund der hohen Dringlichkeit der schnellen Behandlung nicht durchgeführt werden.

Wie schon vorher erläutert, geht man davon aus, dass ein ischämischer Schlaganfall auf histomorphologischer Ebene letztendlich ein zytotoxisches Ödem verursacht, aufgrund des Zusammenbruchs des Membranpotentials und dem Einstrom von Natriumionen, sowie resultierendem passivem Einstrom von Wasser in die Zellen. Es wird dann angenommen, dass durch die Verschiebung von interstitieller Flüssigkeit in die Zellen die Diffusibilität des Wassers reduziert wird und dadurch in der diffusionsgewichteten Bildgebung eine Signalanhebung im DWI-Bild, sowie eine korrespondierende Signalabsenkung in der ADC-Map entstehen.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse in Form von deutlichen Schwankungen des ADC-Wertes innerhalb der ersten Stunde nach einem Infarkt können dadurch jedoch nicht vollends erklärt werden. Es müssen neben dem zytotoxischen Ödem weitere und andere histomorphologische Veränderungen zu Grunde liegen.

Eine andere Arbeit die sich vornehmlich mit Diffusionsprozessen beschäftigt, ist Novikovs Arbeit „Random Walk with Barriers“ (Novikov, Fieremans et al. 2011). Er untersuchte die Diffusion unter Simulation im Sinne einer „Monte-Carlo-Simulation“ der Diffusion in einem zwei-dimensionalen heterogenem Medium (Novikov and Kiselev 2010), wie es zum Beispiel auch ein Nervengewebe sein könnte. Dadurch ließe sich unser beschriebener perakuter ADC-Effekt simulieren und mit einer Heterogenität der Zellgeometrie erklären. Unsere beobachteten Schwankungen im ADC-Wert ließen sich durch Heterogenität im Zellverband durch zum Beispiel Nekrosen begründen. Sobald aber so viele Zellen durch die Ischämie nekrotisch würden, dass dadurch wieder eine Art Homogenität des Gewebes entstünde, käme es letztendlich wieder zur „Normalisierung“ des ADC-Wertes im Sinne einer letztendlich „stabilen“ ADC-Signalabsenkung.

Durch diese „Monte-Carlo-Simulation“ des ADC-Wert-Verlaufs könnte auch die perakute ADC-Entwicklung beim Menschen abschätzbar werden und es könnte auch eine Übertragung auf andere Erkrankungen, wie zum Beispiel die tumoröse Demyelinisierung bei der MS, möglich sein.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der akute Verlauf der Hirnischämie bei einem zerebralen Großgefäßverschluss anhand eines Fadenmodells bei Ratten untersucht.

Die Verlegung der Arteria carotis interna und der A. cerebri media konnten dabei mithilfe von 3D-time-of-flight-MR-Angiogrammen im Verlauf dokumentiert werden. Die Veränderungen des Hirnparenchyms in der perakuten Schlaganfallsphase wurden mittels Diffusionsbildgebung untersucht. Das finale Infarktvolumen wurde durch späte T2-Schnittbildgebung dargestellt.

In den Untersuchungen stellten sich nicht nur die Schlaganfallsverläufe im Sinne sehr unterschiedlicher Infarktvolumina und Infarktlokalisationen sehr verschieden dar, sondern es konnte auch gezeigt werden, dass trotz identischer Operationstechniken und jeweils zeitgleicher Entfernung der Fäden die Rekanalisation bei den behandelten Tieren sehr heterogen war. So ergaben sich sowohl sofortige vollständige Rekanalisationen, außerdem verzögerte Wiedereröffnungen der initial verschlossenen Gefäße, als auch vollständige langfristige Verschlüsse der großen Gefäße. Diese waren am ehesten durch ausgedehnte thrombotische Verlegungen der mittels Faden embolisierten Arterien bedingt. Schon diese Beobachtung ist sehr wichtig, da die bislang beim Fadenmodell

angenommene definierte Ischämiezeit nicht ausschließlich von dem Zeitpunkt der Entfernung des Fadens abhängt.

Im Zentrum der Untersuchungen standen jedoch die Beobachtungen der zeitlichen Veränderungen des errechneten Diffusionskoeffizienten (ADC-Wert) des ischämischen Hirngewebes. Bislang wurde überwiegend angenommen, dass durch die kontinuierliche Ausbildung eines zytotoxischen Ödems und der damit verbundenen Schwellung der hypoxischen Zellen das interstitielle Wasser innerhalb der Zellen gefangen wird und hierdurch die Beweglichkeit der Wassermoleküle im Rahmen ihrer Diffusion eingeschränkt wird.

Eine solche Erklärung würde jedoch voraussetzen, dass der errechnete Diffusionskoeffizient kontinuierlich absinken würde und die Areale mit Diffusionsrestriktion beständig an Größe zunehmen würden. In dieser Arbeit wurde jedoch gezeigt, dass der ADC-Wert sich in der Akutphase des Schlaganfalls anders verhält. Die ADC-Absenkungen nehmen im Verlauf der ersten Stunde zunächst zu und anschließend wieder ab, die ADC-geminderten Gewebeanteile werden ebenfalls größer und anschließend auch wieder kleiner.

Demnach muss der errechnete ADC-Wert eine komplexere Veränderung in der Mikroarchitektur des ischämischen Hirngewebes abbilden. Der ADC-Wert charakterisiert die mittlere Diffusibilität eines statistischen Ensembles von Wassermolekülen, die als Sensor der Histopathologie aufgefasst werden können.

Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass Darstellungen der Diffusibilität bei unterschiedlichen Diffusionszeiten und -richtungen ein sehr detailliertes Bild der mikroskopischen Veränderungen im Hirngewebe darstellen können, so dass sich hier wichtige Anschlussarbeiten ergeben.

VII. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LONGITUDINALMAGNETISIERUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZEIT NACH ABSCHALTEN DES HF-IMPULSES	18
ABBILDUNG 2: TRANSVERSALMAGNETISIERUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ZEIT NACH ABSCHALTEN DES HF-IMPULSES	19
ABBILDUNG 3: BEISPIEL DER BROWN'SCHEN MOLEKULARBEWEGUNG EINES WASSERMOLEKÜLS IM GRADIENTENMAGNETFELD	23
ABBILDUNG 4: OPERATIONSSITUS VOR (LINKS) UND NACH (RECHTS) FADENOKKLUSION DER ACI UND ACM ...	25
ABBILDUNG 5: ERGEBNISSE DER SEGMENTIERUNG ISCHÄMISCHER HIRNPARENCHYMAREALE DURCH DIE DEFINITION VON „REGIONS OF INTEREST“ (ROIS) IN DIFFUSIONSGEWICHTETEN SCHNITTBILDERN (A) UND T2-GEWICHTETEN SCHNITTBILDERN. WÄHREND IN DER SEGMENTIERUNG DER AREALE MIT ABGESENKTEM DIFFUSIONSKOEFFIZIENTEN (ADC-WERT) EIN SCHWELLWERT IN KOMBINATION MIT EINEM AUTOMATISIERTEN SEGMENTIERUNGSVERFAHREN GENUTZT WERDEN KANN, MÜSSEN DIE T2-SIGNALANGEHOBENEN HIRNAREALE DURCH DEFINITION VON STÜTZPUNKTEN AUF DER KONTUR IN JEDER	

EINZELSCHICHT MANUELL DEFINIERT WERDEN. IN BEIDEN FÄLLEN ERGEBEN SICH DIE FLÄCHENMAßE DER ISCHÄMISCHEN AREALE, DIE MIT DER SCHICHTDICKE MULTIPLIERT DIE ISCHÄMISCHEN TEILVOLUMINA FÜR JEDE EINZELSCHICHT ERGEBEN, DIE DANN ADDIERT ZUM ISCHÄMISCHEN GESAMTVOLUMEN FÜHREN.	31
ABBILDUNG 6: PRINZIP DER HIRNPARENCHYMPERFUSIONSDARSTELLUNG MIT HILFE DES T2*-EFFEKTES. EIN KONTRASTMITTELBOLOS ERZEUGT DURCH DEN PARAMAGNETISCHEN EFFEKT DES KONTRASTMITTELS EINE SUSZEPTIBILITÄTSÄNDERUNG, WELCHE ZU EINEM SOFORTIGEN SIGNALABFALL IM NORMAL PERFUNDIERTEN HIRNGEWEBE FÜHRT (ROI MIT DURCHGEZOGENER LINIE). IN DAS HIRNPARENCHYMAREAL, DAS VON DEM AKUT VERSCHLOSSENEN GEFÄß VERSORGT WIRD (ROI MIT GESTRICHELTER LINIE) FOLGT EIN DEUTLICH VERZÖGERTER KONTRASTMITTELFUSS MIT EINEM KLEINEREN BOLUS, DER AUßERDEM ZEITLICH DEUTLICH IN DIE BREITE GEZOGEN IST. AUS DER BREITE DES BOLUS IM HIRNGEWEBE ERGIBT SICH DIE MITTLERE TRANSITZEIT DES KONTRASTMITTELS (MTT), DIE EIN MAß FÜR DEN ZEREBRALEN BLUTFLUSS DARSTELLT.	32
ABBILDUNG 7: VERGLEICH DER AUSDEHNUNG DER MINDERPERFUNDIERTEN HIRNAREALE (MR-PERFUSIONSBILDER EINER EBENE ZU DREI ZEITPUNKTEN A-C) MIT FINALER INFARKTAUSDEHNUNG IN DER T2-GEWICHTETEN BILDGEBUNG. DABEI STELLT (A) DIE FRÜHE KONTRASTMITTELANFLUTUNG IN DER LINKEN HIRNHEMISPHERE UND IN MITTELLINIENNAHEN ANTEILEN DER RECHTEN HIRNHEMISPHERE DAR (DUNKLES HIRNPARENCHYM). IN (B) IST DIE FRÜHE KONTRASTMITTELANFLUTUNG ABGESCHLOSSEN. DIE TERRITORIEN MIT VERRINGERTEN ZEREBRALEN BLUTFLÜSSEN STELLEN SICH SCHARF BERANDET UND SIGNALANGEHOBE DAR. IN (C) ERFOLGT DANN EIN VERZÖGERTER SPÄTER KONTRASTMITTELEINTRITT IN DAS MINDERDURCHBLUTETE GEWEBE, DER ZU EINER UNSCHARFEN KONTUR DES BETROFFENEN HIRNGEWEBES FÜHRT. IN (D) STELLT SICH DAS FINALE INFARKTVOLUMEN NACH 24 H IN DER T2-GEWICHTETEN BILDGEBUNG SIGNALANGEHOBE DAR UND ENTSPRICHT IN ETWA DER AUSDEHNUNG DES AREALS, DAS SICH IN (B) ALS MINDERPERFUNDIERT ABGRENZEN LÄSST.	33
ABBILDUNG 8: NACH PRÄPARATION DER RECHTEN ACI OKKLUDIERT EIN FADEN FÜR 60 MIN ACI UND MCA (OBEN), DIE OKKLUSION WIRD MITTELS TOF-MRA NACHGEWIESEN (UNTEN).....	34
ABBILDUNG 9: DYNAMIK DER ADC-ÄNDERUNGEN IM AKUTEN SCHLAGANFALL AM BEISPIEL VON VIER RATTEN	35
ABBILDUNG 10: DYNAMIK DER ADC-ÄNDERUNGEN IM AKUTEN SCHLAGANFALL BEI ALLEN UNTERSUCHTEN 85 RATTEN. DARGESTELLT SIND RELATIVE ISCHÄMISCHE VOLUMINA ($ADC < 530 \text{ MM}^2/\text{S}$) IM VERGLEICH ZUM FINALEN INFARKTVOLUMEN (ANHAND T2-GEWICHTETER SCHNITTBILDER NACH 48H).....	37
ABBILDUNG 11: INFARKTVOLUMINA IN ABHÄNGIGKEIT VON DER REKANALISATIONSZEIT. DARGESTELLT SIND DIE INFARKTVOLUMINA IN KUBIKMILLIMETERN ALLER RATTEN FÜR DIE VIER ZEITPUNKTE DER MRT-UNTERSUCHUNGEN. DIE TIERE WURDEN NACH DEM KRITERIUM IN GRUPPEN EINGETEILT, ZU WELCHEM ZEITPUNKT EINE REKANALISATION IHRES INFARZIERTEN HIRNAREALS STATTEGUFUNDEN HATTE.	38

VIII. Anhang

Ratte	Mediaverschluss TOF_1a	Reperfusion 1h TOF_1b	Reperfusion 1d TOF_2	Reperfusion 1W TOF_3	Nie	Anmerkungen
C3	Ja	-	-	K1		
C4	Ja	k	k	k	-	
C5	Ja	-	-	A	-	
C6	Ja	A	A	A	-	
C7	Ja	-	-	A	-	
C8	Ja	-	-	A	-	
C9	Ja	A	A	A		Tier verstorben
C10	Ja	A	A	A	-	
C11	Ja	-	A	A	-	
C12	Ja					Tier verstorben
C13	Ja	A	A	A	-	

C14	Ja	-	-	A	-	
C15	Ja	A	-	k	-	Tier verstorben
C16	Ja	A	A	A	-	
C18	Ja	A	A			Tier verstorben
C19	Ja	A	A	A	-	
C20	Ja	A				Tier verstorben
C21	Ja	-	-	-		Tier verstorben
C22	Ja	K1	-	A	-	
C23	Ja	-	K1			Tier verstorben
C24	Ja	A	A	A		
C25	Ja	-	-	A		
C26	Ja	-	K1	A		
C27	Ja	-	K1			Tier verstorben
C28	Ja	A	A	A		
C29	Ja	-	A	A		
C30	Ja	A	A	A		
C31	Ja	-	-	A		
C32	Ja	-	A	A		
C33	Ja	A	A	A		
C34	Ja	-	-	A		
C35	Ja	-	A	A		
C36	Ja	-	-			Tier verstorben
C37	Ja	A	A	A		
C38	Ja	A	A	A		
C39	Ja	-	A	A		
C40	Ja					Tier verstorben
C41	Ja	-	-	A		
C42	Ja	A	A	A		
C43	Ja					Tier verstorben
C44	Ja	A	A	A		
C45	-					Tier verstorben
C46	Ja	-	A	A		
C47	Ja	-	A	A		
C48	Ja	A	A	A		
C49	Ja	-	-	A		
C50	Ja	A	A	A		
C51	-					Tier verstorben
C52	Ja	-	A	A		
C53	Ja	-	A	A		
C54	Ja	-	-	A		
C55	Ja	A	A	A		
C56	Ja	A	A	A		
C57	Ja	A	A	A		
C58	Ja	-	-	A		
C59	Ja	-	A	A		
C60	Ja	A	A	A		
C61	Ja	-	-	A		
C62	Ja	-	K1	A		
C63	Ja	-	-	A		
C64	Ja	A	A	A		
C65	Ja	-	A	A		
C66	Ja	A	A	A		
C67	Ja	-	-	A		
C68	Ja	K1	A	A		
C69	Ja	-				Tier verstorben
C70	Ja	-	A	A		
C71	Ja	-	A	A		
C72	Ja	-	-	A		
C73	Ja	-	-	A		
C74	Ja	-	-	A		
C75	Ja	A	A	A		
C76	Ja	-				Tier verstorben
C77	Ja	A	A	A		
C78	-					Tier verstorben
C79	Ja	A	A	A		
C80	Ja	-	A	A		
C81	Ja	-	-	A		
C82	Ja	-	A	A		
C83	Ja					Tier verstorben

C84	Ja	A	A	A		
C85	Ja	-	-	A		
C86	Ja	A	A	A		
C87	Ja	K1	A	A		
C88	Ja	A	A	A		

A = über die A. carotis interna

K = über Kollateralen 1: anteriores Stromgebiet 2: posteriores Stromgebiet

Tabelle 2: Die Analyse erfolgte über die Time-of-flight-MR-Angiografie-Bilder, welche als Beweis für die Mediaokklusion genutzt wurden.

Abstract

Zeitliche und räumliche Änderungen der Diffusibilität in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls im Fadenmodell bei Ratten.

Zielsetzung: Wir überprüften die Hypothese, dass der anscheinende Diffusionskoeffizient (ADC) in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls frühzeitig die räumliche Ausdehnung irreversibel geschädigten Hirnparenchyms darstellt.

Material und Methoden: Bei 85 Ratten wurde durch Einbringung eines Fadens in die rechte A. cerebri media das Gefäß temporär okkludiert, der Faden wurde nach einer Stunde Ischämiezeit entfernt. Während und nach der Okklusion wurden in Abständen von etwa 20 Minuten sechs diffusionsgewichtete MRT-Schnittbildserien sowie jeweils eine „time-of-flight“ (TOF)-MR-Angiographie während und nach der Okklusion angefertigt. Nach 24 h erfolgte die erneute MRT-Bildgebung mit T2- und diffusionsgewichteten Schnittbildern und einer TOF-MR-Angiographie. Die regionalen ADC-Signaländerungen im Vergleich zur nicht betroffenen Hirnhemisphäre wurden segmentiert und durch Registrierung aufeinander projiziert, so dass die regionalen Signaländerungen der diffusionsgewichteten Schnittbilder untereinander und mit der Infarktdemarkierung in den T2-gewichteten Bildern korreliert werden konnten.

Ergebnisse: 24h nach Okklusion zeigten die ADC-Karten aller Tiere scharf begrenzte relative Signalabsenkungen, deren Ausdehnungen eng mit den Infarktdemarkierungen in den T2- Bildern korrelierten. Bei 78% aller Tiere fanden sich hingegen in der Akutphase der Ischämie vergleichbare oder höhere relative ADC-Signalabsenkungen, die sich noch vor oder nach der Rekanalisation vollständig zurückbildeten und deren Ausdehnung nicht mit dem Infarktvolumen korrelierte.

Schlussfolgerungen: ADC-Signaländerungen in der Ischämieakutphase im Rattenmodell sind reversibel und ermöglichen keine Vorhersage des finalen Infarktvolumens.

Veröffentlicht auf der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2013.



Zeitliche und räumliche Änderungen der Diffusibilität in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls im Fadenmodell bei Ratten



Marith Balzer, Olav Jansen, Christian Riedel; Institut für Neuroradiologie, UKSH, Campus Kiel

Zielsetzung:

Wir überprüften die Hypothese, dass der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls frühzeitig die räumliche Ausdehnung irreversibel geschädigten Hirnparenchyms darstellt.

Material und Methoden:

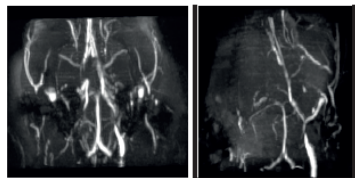
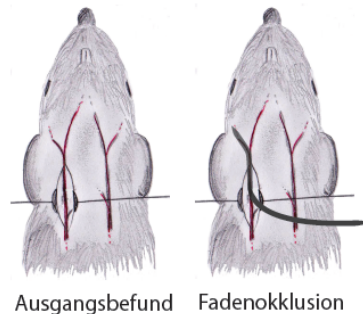


Abb. 1 Nach Präparation der rechten ACI okkludiert ein Faden für 60 min ACI und MCA (oben), die Okklusion wird mittels TOF-MRA nachgewiesen.

Bei 85 Ratten wurde durch Einbringung eines Fadens in die rechte A. cerebri media das Gefäß temporär okkludiert, der Faden wurde nach einer Stunde Ischämiezeit entfernt. Während und nach der Okklusion wurden in Abständen von etwa 20 Minuten sechs diffusionsgewichtete MRT-Schnittbildserien sowie jeweils eine „time-of-flight“ (TOF)-MR-Angiographie während und nach der Okklusion angefertigt. Nach 24 h erfolgte die erneute MRT-Bildgebung mit T2- und diffusionsgewichteten

Schnittbildern und einer TOF-MR-Angiographie. Die regionalen ADC-Signaländerungen im Vergleich zur nicht betroffenen Hirnhemisphäre wurden segmentiert und durch Registrierung aufeinander projiziert, so dass die regionalen Signaländerungen der diffusionsgewichteten Schnittbilder untereinander und mit der Infarktdemarkierung in den T2-gewichteten Bildern korreliert werden konnten.

Ergebnisse:

24h nach Okklusion zeigten die ADC-Karten (Abb. 2) aller Tiere scharf begrenzte relative Signalabsenkungen, deren Ausdehnungen eng mit den Infarktdemarkierungen in den T2-Bildern nach 48h korrelierten. Bei 78% aller Tiere fanden sich hingegen in der Akutphase der Ischämie, d.h. innerhalb der ersten Stunde nach initialer Okklusion zunächst vergleichbare oder höhere relative ADC-Signalab-

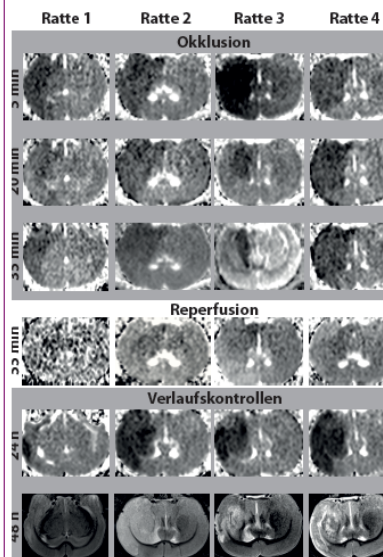


Abb. 2 Dynamik der ADC-Änderungen im akuten Schlaganfall am Beispiel von vier Ratten.

senkungen, die sich noch deutlich vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Rekanalisation vollständig zurückbildeten und deren Ausdehnung nicht mit dem Infarkt volumen korrelierte.

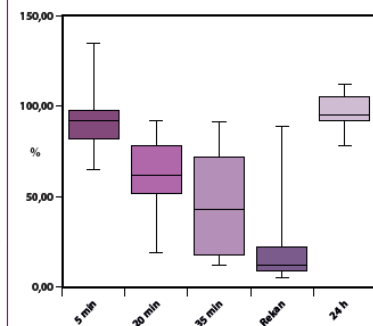


Abb. 3 Dynamik der ADC-Änderungen im akuten Schlaganfall bei allen untersuchten 82 Ratten. Dargestellt sind relative ischämische Volumina ($ADC < 530 \text{ mm}^2/\text{s}$) im Vergleich zum finalen Infarktvolumen (anhand T2-gewichteter Schnittbilder nach 48h).

Schlussfolgerungen:

ADC-Signaländerungen in der Ischämieakutphase im Rattenmodell sind zu einem erheblichen Anteil kurzfristig reversibel und ermöglichen daher keine Vorhersage des finalen Infarktvolumens. Neben der Ausbildung eines zytotoxischen Ödems im Rahmen des Zelluntergangs durch akute Ischämie müssen für die hier beschriebenen frühen akuten ADC-Veränderungen andere mikrostrukturelle Phänomene verantwortlich sein, die weiter untersucht werden sollten.

Literatur:

Desai, V. et al., Brain Res. 6/2012

Posterpreis

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR NEURORADIOLOGIE



Anlässlich der
**48. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2013**

erhält Frau

Marith Balzer
Kiel

für das Poster mit dem Titel

**„Zeitliche und räumliche Änderungen der Diffusibilität in der Akutphase des
ischämischen Schlaganfalls im Fadenmodell bei Ratten“**

den

Posterpreis

der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e. V.

Köln, 12. Oktober 2013

Prof. Dr. Michael Knauth
Präsident der DGNR

Prof. Dr. Arnd Dörfler
Kongresspräsident DGNR

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Olav Jansen für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn OA PD Dr. med. Dipl.-Phys. Christian Riedel für die großartige Betreuung. Seine umfassende Unterstützung hat diese Dissertation maßgeblich gefördert. Die Zusammenarbeit, die Beteiligung am wissenschaftlichen Arbeiten und die zahlreichen wertvollen, geduldigen Ratschläge haben mich sehr voran gebracht.

Großer Dank gebührt meinen Eltern für ihre uneingeschränkte und bedingungslose Unterstützung, ohne die nichts möglich gewesen wäre. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

IX. Literaturverzeichnis

(1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group." N Engl J Med 333(24): 1581-1587.

Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, et al. (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." Stroke 24(1): 35-41.

An, H., A. L. Ford, et al. (2014). "Imaging Oxygen Metabolism In Acute Stroke Using MRI." Curr Radiol Rep 2(3): 39.

Astrup, J., B. K. Siesjo, et al. (1981). "Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra." Stroke 12(6): 723-725.

Atlas, S. W., Ed. (2002). Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, Third Edition. Cerebral Ischemia and Infarction. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.

Baird, A. E. and S. Warach (1998). "Magnetic resonance imaging of acute stroke." J Cereb Blood Flow Metab 18(6): 583-609.

Benveniste, H., L. W. Hedlund, et al. (1992). "Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy." Stroke 23(5): 746-754.

Berrouschot, J., M. Sterker, et al. (1998). "Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care." Intensive Care Med 24(6): 620-623.

Bluhmki, E., A. Chamorro, et al. (2009). "Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial." Lancet Neurol 8(12): 1095-1102.

Darby, D. G., P. A. Barber, et al. (1999). "Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI." Stroke 30(10): 2043-2052.

Dirnagl, U., C. Iadecola, et al. (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." Trends Neurosci 22(9): 391-397.

Ginsberg, M. D. and W. A. Pulsinelli (1994). "The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke." Ann Neurol 36(4): 553-554.

Hacke, W. (2010). Neurologie. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Hacke, W., M. Kaste, et al. (2000). "European Stroke Initiative: recommendations for stroke management. Organisation of stroke care." J Neurol 247(9): 732-748.

Hacke, W. and S. Warach (2000). "Diffusion-weighted MRI as an evolving standard of care in acute stroke." Neurology 54(8): 1548-1549.

Hebel, R. and M. Stromberg (1976). Anatomy of the Laboratory Rat. Baltimore, The Williams & Wilkins Company.

Heinsius, T., J. Bogousslavsky, et al. (1998). "Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns." Neurology 50(2): 341-350.

Jacewicz, M., J. Tanabe, et al. (1992). "The CBF threshold and dynamics for focal cerebral infarction in spontaneously hypertensive rats." J Cereb Blood Flow Metab 12(3): 359-370.

Kaste, M. and O. Waltimo (1976). "Prognosis of patients with middle cerebral artery occlusion." Stroke 7(5): 482-485.

Li, F., K. F. Liu, et al. (2000). "Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats : correlation with histopathology." Stroke 31(4): 946-954.

Longa, E. Z., P. R. Weinstein, et al. (1989). "Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats." Stroke 20(1): 84-91.

Lovblad, K. O., A. E. Baird, et al. (1997). "Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome." Ann Neurol 42(2): 164-170.

Mancuso, A., H. Karibe, et al. (1995). "Correlation of early reduction in the apparent diffusion coefficient of water with blood flow reduction during middle cerebral artery occlusion in rats." Magn Reson Med 34(3): 368-377.

Marks, M. P., A. de Crespigny, et al. (1996). "Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging." Radiology 199(2): 403-408.

Mies, G., S. Ishimaru, et al. (1991). "Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat." J Cereb Blood Flow Metab 11(5): 753-761.

Moseley, M. E., Y. Cohen, et al. (1990). "Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy." Magn Reson Med 14(2): 330-346.

Naik, D., S. Viswamitra, et al. (2014). "Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of brain: A multifaceted powerful sequence that adds to understanding of acute stroke." Ann Indian Acad Neurol 17(1): 58-61.

Nickel, R., A. Schummer, et al. (1991). Lehrbuch der Anatomie der Haustiere: Band 4, Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen. Berlin, Paul Parey Verlag.

Novikov, D. S., E. Fieremans, et al. (2011). "Random walk with barriers." Nat Phys 7(6): 508-514.

Novikov, D. S. and V. G. Kiselev (2010). "Effective medium theory of a diffusion-weighted signal." NMR Biomed 23(7): 682-697.

Obrenovitch, T. P. (1995). "The ischaemic penumbra: twenty years on." Cerebrovasc Brain Metab Rev 7(4): 297-323.

Schlaug, G., A. Benfield, et al. (1999). "The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI." Neurology 53(7): 1528-1537.

Schünke, M., E. Schulte, et al. (2006). Prometheus Kopf und Neuroanatomie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

Speckmann, E.-J., J. Hescheler, et al. (2008). Physiologie. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Trepel, M. (2004). Neuroanatomie - Struktur und Funktion. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

Walker, W. J. and H. DG. (1997). Anatomy and Dissection of the Rat. New York, W. H. Freeman and Company.

Warach, S., J. Gaa, et al. (1995). "Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging." Ann Neuro 37(2): 231-241.

Yamori, Y., R. Horie, et al. (1976). "Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans." Stroke 7(1): 46-53.