

Diplomarbeit

**MRT basierte morphologische Charakterisierung
kleiner rezenter subkortikaler Infarkte**

eingereicht von

Sebastian Eppinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Ass. Dr. med. Thomas Gattringer

Assoz. Prof. Priv.-Doz Dr. med. Christian Enzinger

Graz, am 31.08.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.08.2014

Sebastian Eppinger eh

Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle meiner tiefempfundenen Dankbarkeit Ausdruck verleihen gegenüber all jenen Personen, die mich im Laufe meines Studiums begleitet, angeleitet, inspiriert und unterstützt haben.

Meinen Betreuern Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Enzinger und Herrn Ass. Dr. Thomas Gattringer möchte ich zuerst für die Entscheidung danken, mir dieses Thema anzuvertrauen und damit die Möglichkeit zu schaffen, die Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz verfassen zu dürfen. Stets konnte ich auf eine hervorragende Unterstützung, nicht nur durch große fachliche Kompetenz, sondern auch durch eine einzigartige Motivationsgabe und menschliche Kompetenz in schwierigen Situationen bauen.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas möchte ich an dieser Stelle meine Hochachtung und Dankbarkeit aussprechen. Mit seiner herausragenden wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung behielt er stets den Überblick über das Projekt und lenkte durch Hilfestellungen und Ratschläge das Projekt in schwierigen Situationen immer wieder in die richtige Bahn.

Bei Frau Dr. Mag. Daniela Pinter, Dr. Dipl.-Ing. Christian Langkammer und Dipl.-Ing. Lukas Pirpamer möchte ich mich für ihre Ratschläge, ihre unermüdliche Geduld und Hilfsbereitschaft bei methodischen, technischen und statistischen Fragestellungen aus tiefstem Herzen bedanken.

Die wissenschaftliche und klinisch fachliche Kompetenz als auch die einzigartige Menschlichkeit aller Beteiligten werden mir fest in Erinnerung bleiben und stets als Vorbilder meines weiteren Werdegangs dienen.

Meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern danke ich für ihre Hilfe und Förderung in jeder Hinsicht. Dank ihrer Unterstützung durfte ich mir mit dem Studium der Medizin einen Lebenstraum erfüllen.

Zusammenfassung

Einleitung: Durch ein internationales ExpertInnenkomitee wurde mit den „Standards for reporting vascular changes on Neuroimaging“ (STRIVE) eine Begriffs- und Definitionsnovellierung bildgebender Korrelate der zerebralen Kleingefäßerkrankungen veröffentlicht. An die Stelle des unscharf umrissenen Begriffs des lakunären Schlaganfalls tritt nun der des „kleinen rezente subkortikalen Infarkts“ (recent small subcortical infarct (RSSI)). Diese Arbeit setzte sich zum Ziel, PatientInnen mit RSSI an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz zu identifizieren und morphologisch zu charakterisieren.

Methoden: Anhand der STRIVE Kriterien konnten retrospektiv (2008-2013) 342 PatientInnen mit vermutlichen RSSI anhand von magnetresonanztomographischen Bildern identifiziert werden. Es wurden demographische PatientInnendaten, Lokalisation der RSSI sowie die Zeitdifferenz zwischen Auftreten der Krankheitssymptome und der Bilderfassung festgehalten. In der DWI und Flair Sequenz wurden die ischämischen Läsionen in den axialen Schnittbildern eingezeichnet. Die Maximalwerte der Läsionen in transversaler (axialer) und longitudinaler (craniocaudaler) Ausdehnung wurden manuell anhand der Läsionsmasken vermessen. Das Volumen wurde automatisiert durch Auszählung und Summation der markierten Voxel ermittelt.

Ergebnisse: Die Zeitdauer von Symptombeginn bis zur MRT betrug $2,8 \pm 2,7$ Tage. Läsionen mit einem axialen Durchmesser von $<15\text{mm}$ überwiegen mit 61,4%. Eine Häufung der Läsionen von $>15\text{mm}$ zeigt sich in den Basalganglien und des Pons. Hinsichtlich der Lokalisation und Läsionsausdehnung zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich des Alters ($71,1 \pm 12,0$ Jahre) und des Geschlechts (65 % männlich). Das Volumen betrug im Mittel $804,9 \pm 654,8\text{mm}^3$ (Flair: $904,2 \pm 708,5$), die transversale (axiale) Ausdehnung $13,33 \pm 4,53\text{mm}$ (Flair: $13,24 \pm 4,40\text{mm}$) und die longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung $12,80 \pm 6,10\text{mm}$ (Flair: $13,20 \pm 6,13\text{mm}$). Läsionen der Basalganglien ($n=111$) zeigten sich in allen erhobenen Parametern signifikant größer im Vergleich zu den Lokalisationen Pons ($n=92$), Thalamus ($n=77$) und Centrum semiovale ($n=64$). Innerhalb der Basalganglien ließen sich optisch zwei Subgruppen (keilförmig vs. eplipsoid) unterscheiden. Eine Betrachtung der Parameter in Bezug auf die anatomische Lokalisation unter Ausschluss keilförmiger Läsionen der Basalganglien zeigte ein weitgehend homogenes Ausdehnungsmuster der Läsionen.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass die neuen Kriterien für RSSI ein weitgehend solides Konzept darstellen. Aufgrund starker Korrelationen der axialen und longitudinalen Durchmesser und der Volumina, ist die Abmessung des maximalen axialen Durchmessers im Allgemeinen ausreichend. Die Variabilität der Ausmaße im Bereich der Basalganglien kann als Ausdruck des inter-individuell variablen Verzweigungsmusters der perforierenden Arterien angesehen werden. Um anhand bildgebender Charakteristika genauere Aussagen hinsichtlich unterschiedlicher Ätiologien der Infarkte treffen zu können und in Folge Empfehlungen einer Anpassung der Definition von RSSI anhand bildgebender Charakteristika zu erarbeiten, ist die Analyse der Läsionen in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation der PatientInnen und den Befunden weiterführender Diagnostik ein unverzichtbarer Bestandteil.

Abstract

Background: An international committee of experts recently published recommendations concerning the nomenclature, imaging process and imaging characteristics of cerebral small vessel disease. The formerly used but indistinct term of “lacunar stroke” was replaced by the new term “recent small subcortical infarct” (RSSI). However, detailed morphological information on these infarcts is still lacking. This study was designed to aid progress in retrospective identification and morphometric characterization of recent small subcortical infarcts, including their regional distribution, axial and longitudinal diameters and volumes.

Methods: Through the application of the “Standards for reporting vascular changes on Neuroimaging” (STRIVE) criteria, retrospective identification of 342 patients with single RSSI indicated by cranial MRI scans (sample period: 2008-2013) was made possible. Patients’ demographic data, localization of the RSSI as well as the timespan between the onset of symptoms and patients’ MRI scans were assessed. The RSSI were manually segmented on DWI and FLAIR sequences on axial MRI scans. Subsequently, the maximum transverse (axial) and longitudinal (craniocaudal) extension was determined. Lesion volumes were computed automatically using voxel count.

Results: The median time period from symptom onset to MRI scan was $2,8 \pm 2,7$ days. Lesions with a diameter of $>15\text{mm}$ appeared more frequently (61,4%). Larger lesions with a maximum diameter of $>15\text{mm}$ were more often located in the basal ganglia and pons. The factors age ($71,1 \pm 12,0$ years) and sex (65% male) had no influence on the localization or on lesion size. Median lesion volume was $804,9 \pm 654,8\text{mm}^3$ (Flair: $904,2 \pm 708,5$), maximum axial diameters were found to be $13,33 \pm 4,53\text{mm}$ (Flair: $13,24 \pm 4,40\text{mm}$), and maximum longitudinal diameter was $12,80 \pm 6,10\text{mm}$ (Flair: $13,20 \pm 6,13\text{mm}$). Lesions located in the basal ganglia ($n=111$) were found to be significantly more expansive than lesions located in the pons ($n=93$), thalamus ($n=77$) and centrum semiovale ($n=64$). Lesions in the basal ganglia appeared to develop into two optically distinct subgroups (cuneiform vs. ovoid). When the cuneiform lesion subgroup was disregarded in this data set, due to significant size differences, the overall picture of the remaining lesions was found to be homogenous.

Conclusion: Our study confirms the recently published neuroimaging criteria for RSSI as a practical concept. Measuring the maximal axial diameter is generally adequate for defining RSSI, due to a high correlation of axial and longitudinal diameters and volume of the infarcts. The variability of the morphometric profiles in the basal ganglia attained through this effort could be due to an expression of distinct inter-individual branching patterns of the perforating arteries. Nonetheless, further analysis of lesion morphometrics, in conjunction with clinical presentation, as well as additional diagnostic results are all crucial parts that complement the precise definition of RSSI based on imaging characteristics.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
1.1 Einführung Schlaganfall	13
1.1.1 Epidemiologie.....	13
1.1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls	14
1.2 Der lakunäre Infarkt.....	27
1.2.1 Pathologie	27
1.2.2 Diagnostik.....	30
1.2.3 Prognose	32
1.2.4 Definition und Terminologie	33
1.3 Die Anatomie der Gefäßversorgung des Gehirns	35
1.3.1 Das vordere Stromgebiet	36
1.3.2 Das hintere Stromgebiet	40
2 Patientenkollektiv und Methoden.....	42
2.1.1 PatientInnenselektion	42
2.1.2 Bildgebung und Bildbearbeitung.....	44
2.1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	44
2.1.4 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz.....	45
2.1.5 Diffusion Weighted Imaging (DWI)	46
2.1.6 MRT Aufnahmeprotokoll.....	47
2.1.7 Bildbearbeitung	47
2.2 Statistische Analyse	53
3 Ergebnisse.....	54
3.1 Deskription des Patientenkollektivs und Zeitpunkt der MRT	54
3.2 Globale Betrachtung der Läsionscharakteristika	57
3.3 Betrachtung der Läsionscharakteristika in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation	61

3.3.1	Differenzierte Betrachtung der Läsionen im Bereich der Basalganglien	64
3.3.2	Reanalyse der Läsionscharakteristika in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation unter Ausschluss keilförmiger Läsionen	67
4	Diskussion	68
5	Literaturverzeichnis	77
	Lebenslauf	87

Glossar und Abkürzungen

A./Aa.	-	Arterie/Arterien
A-S-C-O		Atherosclerosis-Small vessel disease-Cardiac source-Other cause
ACA	-	Arteria cerebri anterior
ACC	-	Arteria carotis communis
ACE	-	Arteria carotis externa
ACha	-	Arteria choroidea anterior
ACI	-	Arteria carotis interna
ACM	-	Arteria cerebri media
ACP	-	Arteria cerebri posterior
ADC	-	Apparent diffusion coefficient
ANOVA	-	Analysis of variance
BAD	-	Branch atheromatous disease
bzw.	-	beziehungsweise
ca.	-	circa
CBF	-	Zerebraler Blutfluss
cMRT	-	Craniale Magnetresonanztomographie
COEN	-	Centres of Excellence in Neurodegeneration
CT	-	Computertomographie
DALYs	-	Disability adjusted life-years
DICOM	-	Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI	-	Diffusion weighted imaging
EPI	-	Echo-Planar-Imaging
FLAIR	-	Fluid attenuated inversion recovery
FSL	-	Functional MRI of the brain software library
K⁺	-	Kalium
LACI	-	Lacunar infarct
LKH	-	Landeskrankenhaus
mg	-	Milligramm
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
MNI	-	Montreal Neurological Institute
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NA⁺	-	Natrium
NIFTI	-	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PACI	-	Partial anterior circulation infarct
POCI	-	Posterior circulation infarct
RSSI	-	Recent small subcortical infarct
s.	-	siehe
SPSS	-	Statistical package for social sciences
STRIVE	-	Standards for reporting vascular changes on Neuroimaging
SVD	-	Small vessel disease
TACI	-	Total anterior circulation infarct

TE	-	Echo Time („Echozeit“)
TEE	-	Transösophageale Echokardiographie
TI	-	Inversion Time („Inversionszeit“)
TIA	-	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	-	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TR	-	Repetition Time („Repetitionszeit“)
TTE	-	Transthorakale Echokardiographie
u.a.	-	unter anderem
vgl.	-	vergleiche
WML	-	White matter lesion

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge bei zerebraler Ischämie.....	21
Abbildung 2: Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns.....	36
Abbildung 3: Verlauf der supraaortalen Arterien.....	37
Abbildung 4: Gliederung der A. carotis interna	38
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aa. lenticulostriatae und A. striata medialis distalis in coronaler Ebene.....	39
Abbildung 6: Schema der Blutversorgung des Hirnstamms	41
Abbildung 7: Darstellung eines rezenten kleinen subkortikalen Infarkts im Bereich des rechten Thalamus in DWI und FLAIR	48
Abbildung 8: Darstellung der Läsion und der manuell eingezeichneten Läsionsmaske in DWI und FLAIR.....	49
Abbildung 9: Zusammenfassung der Arbeitsschritte	50
Abbildung 10: Läsionsbeispiele der einzelnen Gruppen.....	52
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der PatientInnen mit kleinen rezenten subkortikalen Infarkten.....	54
Abbildung 12: Altersverteilung von PatientInnen mit kleinen rezenten subkortikalen Infarkten.....	55
Abbildung 13: Boxplotdarstellung Altersverteilung der Geschlechter	56
Abbildung 14: Zeitabstand von Beginn der Symptome bis zur MRT-Bildgebung.....	57
Abbildung 15: Prozentzahlen und absolute Anzahl der Läsionen nach anatomischen Regionen.....	61
Abbildung 16: Größenverteilung der Läsionen nach anatomischen Regionen.....	62
Abbildung 17: Beispiel eines ausgedehnten keilförmigen Infarkts von den Basalganglien bis in die Corona radiata reichend in DWI und FLAIR	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierungsmöglichkeiten des ischämischen Schlaganfalls modifiziert nach Wolff und Nedeltchev	22
Tabelle 2: Schema der TOAST-Kriterien.....	26
Tabelle 3: Gradierungssystematik der A-S-C-O Klassifikation nach Amarenco et al.	26
Tabelle 4: Gefäßversorgung des Pons und des Mesencephalons	41
Tabelle 5: Kriterien der Suchanfrage.....	42
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
Tabelle 7: Gruppierung der RSSI anhand der anatomischen Lokalisation	51
Tabelle 8: Alter des Patientenkollektivs.....	55
Tabelle 9: Deskriptive Parameter der Läsionen auf verschiedenen Sequenzen und in verschiedenen Ausdehnungsrichtungen (globale Betrachtung)	59
Tabelle 10: Korrelationsanalysen der Läsionsparameter.....	60
Tabelle 11: Deskriptive Parameter der Läsionen nach anatomischer Lokalisation.....	63
Tabelle 12: Ergebnisse der vergleichenden Analyse der Läsionsparameter	64
Tabelle 13: Vergleich der Läsionsparameter innerhalb der Basalganglien.....	66
Tabelle 14: Ergebnisse der vergleichenden Analyse der Läsionsparameter unter Ausschluss keilförmiger Basalganglienläsionen	67

1 Einleitung

1.1 Einführung Schlaganfall

Der Begriff „Schlaganfall“ beschreibt eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen denen, aufgrund von Alterationen der Durchblutung des Gehirns, ein plötzlich auftretendes und persistierendes neurologisches Defizit gemein ist. Das Spektrum der zugrundeliegenden Ursachen reicht von ischämischen bis zu hämorrhagischen Prozessen. In 80% der Fälle sind Alterationen der Blutversorgung durch stenosierende oder obstruktive Prozesse als Ursache identifizierbar. Diese sind, zu jeweils ca. 20%, durch extrakranielle Makroangiopathien, intrakranielle Makroangiopathien, Mikroangiopathien oder kardioembolische Ereignisse verursacht. Teilweise bleibt die Ursache auch unbekannt oder ist durch nicht arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, beispielsweise Dissektionen, begründet.⁽¹⁾⁽²⁾ Deutlich seltener, mit ca. 20%, sind Schlaganfälle durch Hirnblutungen und Subarachnoidalblutungen begründet.⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Die folgenden Ausführungen konzentrieren sich entsprechend der Fokussierung der Diplomarbeit auf ischämische Schlaganfälle.

1.1.1 Epidemiologie

Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind nach kardiovaskulären Erkrankungen und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Österreich.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Die Inzidenz beträgt in Österreich ca. 200-300/100.000/Jahr. Ab dem 50. Lebensjahr zeigt sich eine deutliche Zunahme der Krankenhausaufnahmen aufgrund von Schlaganfällen. Dies verdeutlicht eine deutliche altersabhängige Zunahme der Inzidenz. Bei der Bevölkerung im Alter von 65-74 Jahren sind ca. 6% betroffen. Ab einem Alter von über 75 Jahren sind es bereits über 10%.⁽⁷⁾ Neben dem Alter zeigen sich auch hinsichtlich des Geschlechts Unterschiede in der Inzidenz. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.⁽⁸⁾

Weltweit wird mit einer Zunahme der Inzidenz, von 16 Millionen Fällen 2005 auf ca. 23 Millionen Fälle im Jahr 2030, gerechnet. Diese Entwicklung wird in Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen vornehmlich auf die Zunahme des Durchschnittsalters der Bevölkerung zurückgeführt. Die Zunahme bzw. Abnahme der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie und körperliche Aktivität stellen dabei sehr schwer kalkulierbare Faktoren dar.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Nach kontinuierlichem Absinken der Mortalitätsrate bis 1998 wird eine Mortalität von ca. 100 pro 100.000 Einwohner für ischämische Schlaganfälle angegeben.⁽⁴⁾ Es ist wichtig anzumerken, dass die Sterblichkeit einerseits bedeutend durch das Alter und andererseits stark durch die Ätiologie des Prozesses beeinflusst wird.⁽⁹⁾

Die Prävalenz wird auf ca. 700-800 pro 100.000 Einwohner geschätzt.⁽³⁾

Die gesundheitsökonomischen Auswirkungen einer Krankheit sind ein weiterer wichtiger Aspekt. Ungefähr ein Drittel der PatientInnen, die einen Schlaganfall überleben, sind in weiterer Folge mäßig bis stark behindert. Die Betroffenen sind im weiteren Verlauf nach der stationären Behandlung zur Bewältigung des täglichen Lebens und im Rahmen der Rehabilitation auf soziale Hilfsdienste und Therapieeinrichtungen angewiesen.

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Gründen vorzeitiger Invalidität.⁽¹⁾ In der Altersgruppe von 45-69 Jahren sind der Schlaganfall und ischämische Herzerkrankungen die beiden Hauptursachen verlorener gesundheitlich unbeeinträchtigter Lebensjahre (Disability-Adjusted Life Years (DALYs))^{(11),(12)} Schätzungsweise betragen die durchschnittlichen direkten Kosten, über einen Zeitraum von 15 Jahren gerechnet, für jeden überlebten Schlaganfall zwischen 30.000 bis 60.000 €.⁽⁶⁾ Ausgehend von einer Punktprävalenz von ca. 60.000 Personen in Österreich zeigt dies deutlich die gesundheitsökonomische Bedeutung.⁽⁶⁾

1.1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Die Risikofaktoren des Schlaganfalls lassen sich in nichtmodifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren einteilen. Nichtmodifizierbare Risikofaktoren manifestieren sich in Zuständen, die sich einer aktiven Beeinflussung entziehen. Wenn auch nicht beeinflussbar, ist dennoch eine Erhebung dieser Faktoren wichtig, da dadurch ein Kollektiv identifiziert werden kann, auf das bei den beeinflussbaren Risikofaktoren ein besonderes Augenmerk gerichtet werden sollte. Im Folgenden sollen die wichtigsten Risikofaktoren kurz beleuchtet werden.

1.1.2.1 Nichtmodifizierbare Risikofaktoren

Das Alter stellt den wichtigsten einzelnen Risikofaktor dar. Die Mehrzahl der Schlaganfälle ereignet sich bei Personen im Alter über 65 Jahren. Man kann jedoch schon ab dem 55. Lebensjahr einen deutlichen Anstieg des Schlaganfallsrisikos feststellen. Ab

dem 55. Lebensjahr kann für die jeweils folgenden zehn Jahre mehr als eine Verdoppelung des Risikos beobachtet werden.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Betrachtet man den Einfluss des Geschlechts, sind Männer häufiger betroffen als Frauen.⁽¹⁰⁾ Da Frauen jedoch ein höheres Durchschnittsalter erreichen, ist die Mortalität in Folge von Schlaganfällen bei Frauen höher als bei Männern.⁽¹⁶⁾

Im Rahmen der Framingham Studie wurde eine gewisse familiäre Häufung des Schlaganfalls beobachtet. Das Konzept der familiären Belastung eröffnet ein weites Spektrum mit einem vielfältigen Diskussionspielraum. Zur Diskussion stehen Gemeinsamkeiten in Bezug auf Umwelteinflüsse und Lebensstil, genetische Veranlagung hinsichtlich der Risikofaktoren des Schlaganfalls, sowie eine allgemeine genetische Veranlagung für Schlaganfälle.⁽¹⁷⁾

Abschließend zu den nichtmodifizierbaren Risikofaktoren ist noch der Einfluss der Ethnizität zu erwähnen. Hier konnten deutliche Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz und Mortalität festgestellt werden. Howard et al. postulierten beispielsweise, dass bei der schwarzen Bevölkerung, im Vergleich zur weißen, eine zweifach erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, an einem Schlaganfall zu versterben.⁽¹⁸⁾

1.1.2.2 Modifizierbare Risikofaktoren

In Bezug auf die modifizierbaren Risikofaktoren gibt es ein breites Spektrum an Forschungsergebnissen und Theorien. Die folgende Beschreibung beschränkt sich auf die häufigsten und wichtigsten Risikofaktoren.

Die arterielle Hypertonie ist nach dem Alter der wichtigste Risikofaktor für die Genese des ischämischen Schlaganfalls und ist gleichzeitig der wichtigste singuläre, modifizierbare Risikofaktor.

Ab Blutdruckwerten von 115/75 mmHg kann ein kontinuierlicher Anstieg des Schlaganfallrisikos mit steigenden Blutdruckwerten in Korrelation gebracht werden. Aufgrund der weiten Verbreitung innerhalb der Bevölkerung muss dem arteriellen Hypertonus als Risikofaktor besondere Beachtung zuteil werden. Suboptimale Blutdruckwerte sind nach Aussage der WHO Mitursache für ca. zwei Drittel der weltweiten Schlaganfallbelastung.⁽¹⁹⁾

Der systolische Blutdruckwert stellt sich in diesem Zusammenhang als besonders aussagekräftig dar. Mit jedem Anstieg von 10 mmHg steigt das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um 1,28.⁽²⁰⁾

Diastolische Blutdruckwerte und der mittlere arterielle Druck bedürfen ebenfalls der Beachtung; jedoch sind diese Werte nicht von solcher Aussagekraft wie der systolische Druck. Lawes et al. zeigten, wie bedeutend die Senkung erhöhter systolischer Blutdruckwerte bezüglich des Schlaganfallrisikos ist. Mit jeder Absenkung des systolischen Blutdruckwertes um 10 mmHg konnte eine Reduktion des Schlaganfallrisikos um ein Drittel beobachtet werden. Dieser Zusammenhang lässt sich bis zu einer unteren Grenze des Blutdruckes von 115/75 mmHg nachweisen.⁽²¹⁾ Auch bei PatientInnen in fortgeschrittenem Alter von über 80 Jahren kann durch die Behandlung der Hypertonie ein Absinken der Inzidenz von fatalen und nicht fatalen Schlaganfällen gezeigt werden.⁽²²⁾

Ein breites Spektrum kardialer Erkrankungen geht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher. PatientInnen mit Vorhofflimmern sind besonders gefährdet, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Liegen gleichzeitig weitere kardiale Faktoren wie Ventrikelhypertrophie, kongestive Herzinsuffizienz und Hypertonie vor, erhöht sich das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, eklatant.⁽¹⁵⁾ Äußerst wirksam hat sich bei den betroffenen PatientInnen die medikamentöse Behandlung mit oralen Antikoagulation erwiesen.⁽²³⁾ Weitere kardiale Erkrankungen, die mit erhöhtem Schlaganfallrisiko einhergehen, sind beispielsweise Herzwandaneurysmen, Klappenprothesen, akinetische Myocardiopathien und Endokarditiden.⁽⁴⁾

Diabetes mellitus (DM) stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Sowohl insulinabhängiger- als auch insulinunabhängiger DM sind als unabhängige Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls anzusehen.⁽¹⁵⁾ Zusätzlich tritt DM häufig gemeinsam mit Hyperlipidämie und Hypertonus im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf. Jeder dieser Faktoren für sich stellt einen atherogenen Risikofaktor dar. Durch die Kombination werden das Risiko für Atherosklerose und Schlaganfall deutlich gesteigert.⁽²⁴⁾

Das Rauchen ist ein etablierter Risikofaktor für Atherosklerose und kann auch mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht werden. Die Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten, die Anzahl der sogenannten „Packyears“ und der momentane Raucherstatus stellen dabei ein Kontinuum an Risikofaktoren dar. Besonders bei jüngeren

PatientInnen unter 55 Jahren wird durch das Rauchen das Risiko eines Schlaganfalls maßgeblich erhöht.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Die Hyperlipidämie ist ein ausgesprochen wichtiger Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit. In Bezug auf den ischämischen Schlaganfall zeigt sich jedoch eine weniger stark ausgeprägte Korrelation.⁽¹⁵⁾ Mehrere Studien konnten jedoch eindrucksvoll zeigen, dass insbesondere eine Senkung des Low-Density-Lipoprotein (LDL) Cholesterins positiven Einfluss auf die Senkung des Schlaganfallrisikos ausübt.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Aufgrund von Durchblutungsstörungen evozierte neurologische Ausfälle, die nicht länger als 24 Stunden anhalten, werden als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet. Vielfach dauern die Symptome nicht länger als eine Stunde an und werden daher als nicht so kritisch gesehen wie sie sollten. Retrospektiv betrachtet sind in bis zu 50% der atherosklerotisch bedingten Schlaganfälle anamnestisch TIAs als Prodromi zu erheben. Prospektiv betrachtet weisen Personen nach TIA ein signifikant erhöhtes Risiko auf, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. In einem Zeitraum von fünf Jahren erleiden ungefähr 25% der Betroffenen einen Schlaganfall. Besonders in dem ersten Monat nach der TIA ist dieses Risiko besonders ausgeprägt. Insgesamt ist das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei den Betroffenen um ein siebenfaches gegenüber Personen ohne TIA erhöht.⁽²⁹⁾

Ein ungewöhnlicher Risikofaktor ist der Alkoholkonsum. Alkohol kann dosisabhängig sowohl als Risikofaktor wirksam werden als auch als protektiver Faktor. Betrachtet man eine Dosis-Risiko-Kurve in Bezug auf das Schlaganfallrisiko, so zeigt die Kurve einen U-förmigen bzw. J-förmigen Verlauf. Dies bedeutet, dass ein moderater Alkoholkonsum, im Vergleich zur Alkoholabstinenz, das Risiko des Erleidens eines ischämischen Schlaganfalls senkt. Übermäßiger Alkoholkonsum führt jedoch zu einem signifikanten Anstieg des Risikos.⁽³⁰⁾

Weitere Risikofaktoren sind unter anderem die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hyperhomocysteinämie, hämostatische und inflammatorische Faktoren.

1.1.2.3 Pathogenese

Drei pathophysiologische Grundkonzepte lassen sich zur Erklärung der Entstehung zerebraler Ischämien exzerpieren: Thrombotische, embolische und hämodynamische Mechanismen.⁽⁴⁾

Der Begriff der Ischämie beschreibt den durch unzureichende Blutversorgung ausgelösten Sauerstoff- und Nährstoffmangel eines Gewebes. Bei zeitnaher Reperfusion des Gewebes kann dieses seine Funktion wieder aufnehmen, und es bleiben keine dauerhaften Schäden zurück. Wird jedoch eine gewisse Zeit, die für jedes Gewebe unterschiedlich ist, die Unterversorgung überschritten, wird das Gewebe unwiederbringlich geschädigt, und es entsteht ein Infarkt.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Auslöser für Ischämien sind meist stenotische oder okklusive Prozesse des Gefäßsystems. Diese werden oft durch lokale Veränderungen der Gefäßwände oder durch lokale Gerinnselbildung verursacht.

Die häufigste Ursache ist die Arteriosklerose. Übermäßiges subintimales Bindegewebs- und Muskelwachstum und die Einlagerung von Lipiden mit der Akkumulation lipidhaltiger Schaumzellen, mit der konsekutiven Ausbildung von Plaques, führen zu einer Verdickung der Intima mit zunehmender Einengung des Gefäßlumens und zunehmendem Verlust der Elastizität. Im Falle der Ruptur einer Plaque führt dies zu einer Anlagerung von Thrombozyten. Diese Formation dient der weiteren Anlagerung von Thrombin und Fibrin und damit der Ausbildung eines Thrombus, der das Lumen des Gefäßes weiter einengt bzw. völlig verschließt.⁽⁴⁾

Arteriosklerotische Veränderungen finden sich vornehmlich im Bereich der größeren extra- und intrakraniellen Arterien. Weitere Ursachen lokaler Stenosen und Okklusionen sind Vaskulitiden, Dissektionen und die fibromuskuläre Dysplasie.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Eine Embolie beschreibt die Beeinträchtigung des Blutflusses durch verlegendes Material, welches von einer entfernten Quelle eingeschleppt wurde. Ist der Donator des Materials das Herz, beispielsweise bei Vorhofflimmern, spricht man von einer kardialen Embolie. Einen Sonderfall der kardialen Embolie stellt die paradoxe Embolie bei persistierendem Foramen ovale dar. Im Falle einer arterio-arteriellen Embolie stammt das embolische Material aus proximal zum Verschluss liegenden arteriellen Läsionen.⁽⁴⁾

Bei einer hämodynamischen Genese der Ischämie zeigt sich der momentane Perfusionsdruck unzureichend für eine adäquate Blutzufuhr des Gewebes. Ursache kann

beispielsweise eine Abnahme der systemischen Perfusion im Rahmen von kardialen Erkrankungen darstellen. Durch höchstgradig stenosierende Prozesse ist schon bei geringeren Abnahmen der Perfusion die Entstehung von Ischämien begünstigt.⁽⁴⁾

1.1.2.4 Pathophysiologie

Der Anteil des Gehirns am Gesamtkörpergewicht beträgt ca. zwei Prozent, trotz dieses geringen Anteils werden 15-20% des Herzminutenvolumens in Ruhe durch das Gehirn beansprucht.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Das Hirngewebe ist fast ausschließlich auf Glucose als Energielieferant angewiesen, pro Minute werden ca. 75-100mg Glucose und 500ml Sauerstoff benötigt. Dies entspricht ca. 20% des Gesamtenergiebedarfs des Körpers in Ruhe.⁽⁴⁾

Eine wichtige Kenngröße stellt der zerebrale Blutfluss (CBF) dar. Dieser beträgt normalerweise 50-58ml/100g Hirngewebe/min. Die Autoregulation beschreibt die Fähigkeit, den zerebralen Blutfluss innerhalb eines breiten Blutdruckspektrums relativ konstant zu halten. Erst bei systemischen Blutdruckwerten <50-70 mmHg ist eine deutliche Abnahme der Durchblutung des Gehirns zu erwarten. Sinkt der CBF auf Werte <18-22ml/100g Hirngewebe/min wird die Funktionsschwelle unterschritten.⁽¹⁾⁽⁴⁾ Wenn zu diesem Zeitpunkt eine Normalisierung der Perfusion wiederhergestellt wird, so ist eine folgenlose Restitution möglich.

Die Infarzierungsschwelle wird bei Werten <8-10ml/100g Hirngewebe/min erreicht.⁽³¹⁾

Neben den Zellfunktionen ist zu diesem Zeitpunkt die Zellstruktur gefährdet. Sollte dieser Zustand länger anhalten, ist ein Überleben der Neuronen nicht möglich.

Diese Effekte der Minderperfusion sind allerdings nicht nur schwellenabhängig, sondern auch zeit- und gewebsabhängig - insbesondere reagieren die Neuronen des Hippocampus sensibel auf eine Ischämie.⁽¹⁾

Innerhalb eines Infarktes zeigen sich verschiedene Zonen der zellulären Funktion und der Prognose hinsichtlich einer Restitution. Im Zentrum des Infarktes findet sich für gewöhnlich der irreversibel geschädigte Kern. Dort liegt auch der geringste bzw. kein Blutfluss vor.⁽³¹⁾

Dieser irreversibel geschädigte Kern wird von der sogenannten Penumbra umgeben. In diesem Bereich liegt ein etwas höherer, durch Kollateralen unterstützter Blutfluss vor. Das betroffene Gewebe befindet sich zwischen der Funktions- und Infarzierungsschwelle. Es

zeigt sich in diesem Gewebe eine Beeinträchtigung der Funktion bzw. eine Einstellung der Funktion. Ein Verlust der strukturellen Funktion liegt jedoch noch nicht vor.⁽³²⁾ Das weitere Schicksal der betroffenen Zellen hängt davon ab, ob die Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion erfolgt oder nicht.

1.1.2.4.1 Auswirkungen der Ischämie auf zellulärer Ebene

Durch die Sauerstoff- und Glucosedepletion kommt es zu einem Zusammenbruch der Membranfunktion. Kalzium strömt in die Zelle ein und Kalium strömt aus der Zelle hinaus. Dies führt in weiterer Folge zu dem Zusammenbruch intrazellulärer Mechanismen, u.a. versagen die Mitochondrien unter den hohen Kalziumkonzentrationen.

Neben den Elektrolytverschiebungen entstehen zunehmend Sauerstoffradikale, die zu einer Peroxidation von Fettsäuren führen und damit die Zellmembranen weiter schädigen.

Im Rahmen der Energiegewinnung wird, durch vermehrte anaerobe Glykolyse, zunehmend Laktat gebildet. Die Folge ist ein Abfall des pH-Wertes.⁽⁴⁾

Mit zunehmender Zellschädigung wird vermehrt Glutamat freigesetzt, das in hohen Konzentrationen toxisch auf die Neuronen wirkt.⁽³³⁾ Glutamat führt zusätzlich zu einer Öffnung von Natrium- und Kalziumkanälen in der Zellmembran.

Konsekutiv zu der Ionenverschiebung kann ein zunehmender Wassereinstrom in die Zellen beobachtet werden. Intrazelluläre Makromoleküle und Elektrolyte wirken zusätzlich osmotisch auf die Flüssigkeit des Extrazellulärtraumes. Durch die Energiedepletion der Zelle sistiert die Funktion der Na^+/K^+ Pumpe. Dies verhindert den Ausgleich der Ionenverschiebungen. Die Zellen schwellen durch den zunehmenden Wassereinstrom an und es bildet sich ein zytotoxisches Ödem aus.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Die längerfristige Folge ist der Zusammenbruch der Bluthirnschranke. Es treten nun Plasmabestandteile als osmotisch aktive Substanzen in den Extrazellulärraum über und führen so, durch eine Zunahme des Wassergehaltes im Extrazellulärraum, zu einem vasogenen Ödem.⁽³⁴⁾

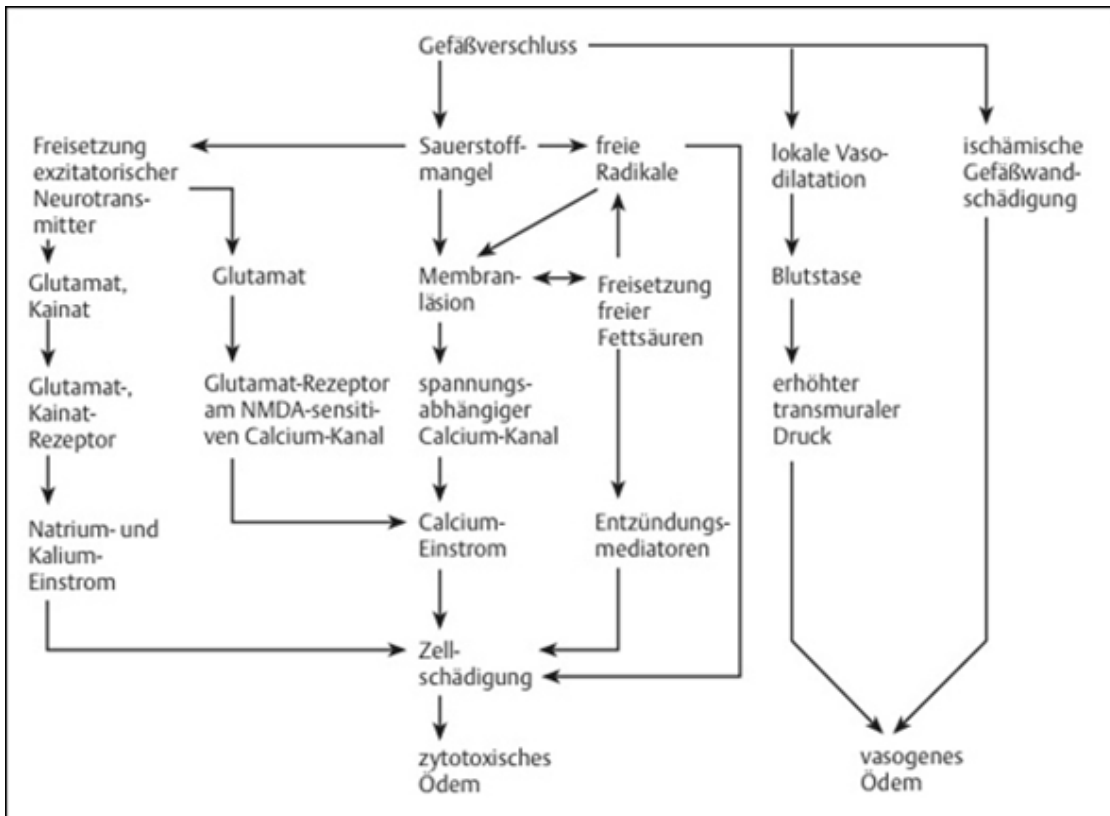


Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge bei zerebraler Ischämie⁽³⁴⁾

1.1.2.5 Einteilung des Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall in seiner Gesamtheit ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild hinsichtlich Ursachen, Verlauf und klinischer Präsentation. Eine Einteilung ist daher auf verschiedenen Ebenen möglich. Es können einzelne Gruppen hinsichtlich der Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, klinischer Syndrome und der Lokalisation unterschieden werden. Grundsätzlich erweist es sich als sinnvoll, eine Einteilung in Gruppen zu treffen, da sich die einzelnen Subgruppen des ischämischen Schlaganfalls in Erscheinungsbild, Prognose, Therapie, Notwendigkeit zu zusätzlicher Diagnostik der Sekundärprophylaxe maßgeblich unterscheiden.⁽³⁵⁾

Einteilungsmerkmal	Kategorien
Ätiologie/TOAST-Kategorien ⁽³⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Makroangiopathie • Kardiale Embolie • Mikroangiopathie • andere Ursachen • unklare Ätiologie
Pathogenese	<ul style="list-style-type: none"> • thrombotisch • embolisch • hämodynamisch
Zeitlicher Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> • transiente ischämische Attacke • „progressive stroke“ • „complete stroke“
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> • Territorialinfarkt • Grenzzoneninfarkt (Wasserscheideninfarkt) • lakunärer Infarkt
Klinische Syndrome ⁽³⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • TACI – „total anterior circulation infarct“ • PACI – „partial anterior circulation infarct“ • POCI – „posterior circulation infarct“ • LACI – „lacunar infarct“
Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> • subkortikal • kortikal • vorderes Stromgebiet • hinteres Stromgebiet

Tabelle 1: Klassifizierungsmöglichkeiten des ischämischen Schlaganfalls modifiziert nach Wolff und Nedeltchev⁽³⁵⁾

Da besonders die Ätiologie des Schlaganfalls eine wichtige Rolle speziell in Bezug auf das therapeutische Management spielt, findet die „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ Klassifikation (TOAST) in der Klinik und der Schlaganfallforschung vielfach Verwendung.⁽³⁶⁾ Anhand der Symptomatik und den Ergebnissen radiologischer, elektrokardiographischer, sonographischer und laborchemischer Untersuchungen erfolgt eine Einteilung in fünf Subgruppen:

1. Makroangiopathie:

Ischämische Schlaganfälle auf der Basis makroangiopathischer Veränderungen können durch arterio-arterielle Embolien oder thrombotische Verschlüsse verursacht werden. Nach den TOAST-Kriterien ist der sonographische oder

angiographische Nachweis einer Stenose >50% an einer großen intra- oder extrakraniellen hirnversorgenden Arterie, ipsilateral zur betroffenen Hemisphäre, erforderlich. In der klinischen Untersuchung sollten sich Symptome einer kortikalen Schädigung bzw. Funktionsstörungen des Cerebellums oder des Hirnstamms zeigen. In der Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt sich häufig das Bild eines Territorialinfarkts.⁽³⁶⁾ Territorialinfarkte zeigen ischämische Veränderungen im Versorgungsterritorium einer hirnversorgenden Arterie durch Verschluss von Hauptstämmen, Astgruppen oder Endästen. Die Veränderungen können kortikale und subkortikale Strukturen umfassen.⁽¹⁾

Hämodynamisch bedingte Infarkte werden auch als Wasserscheiden oder Grenzzoneninfarkte bezeichnet. Der momentan vorhandene Perfusionsdruck reicht in diesen Fällen nicht mehr aus, um eine adäquate Blutzufuhr bis in die Peripherie eines Versorgungsterritoriums sicherzustellen. Die ischämischen Veränderungen zeigen sich in den Grenzzonen zwischen den Versorgungsterritorien zweier oder mehr hirnversorgender Arterien.⁽³⁾⁽³⁵⁾

Die ischämische Läsion sollte einen Durchmesser >15 mm aufweisen und kortikal, cerebellär oder im Hirnstamm lokalisiert sein.

Kardiale Emboliequellen müssen durch adäquate diagnostische Maßnahmen, beispielsweise durch die transösophageale oder transthorakale Echokardiographie (TEE, TTE) ausgeschlossen werden.⁽³⁶⁾

2. Kardiale Embolie

Grundlage der Einordnung in diese Kategorie ist der Nachweis zumindest einer kardialen Emboliequelle. Es erfolgt eine Einteilung der Emboliequellen in Quellen hohen oder niedrigen Risikos.

Ausgeprägte atherosklerotische Veränderungen der großen hirnversorgenden Arterien müssen ausgeschlossen werden.

Die morphologische Präsentation in der Bildgebung gleicht jener der makroangiopathischen Ätiologie. Das gleichzeitige Auftreten ischämischer Veränderungen in unterschiedlichen Territorien ist ein Hinweis auf eine kardial embolische Ursache.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

Zusätzliche Hinweise bietet die Anamnese von stattgefundenen TIAs mit Symptomen, die verschiedenen Stromgebieten zuordenbar sind, oder von systemischen Embolien.

3. Mikroangiopathie

Da im folgenden Kapitel 1.2 der lakunäre Infarkt ausführlich dargestellt wird, werden an dieser Stelle nur die von der TOAST-Klassifikation geforderten Kriterien für eine Einordnung in diese Subgruppe dargelegt.

In der zerebralen Bildgebung, CT oder MRT, zeigt sich ein unauffälliges Bild oder eine ischämische Läsion im Bereich des Hirnstammes oder hemisphäriell subkortikal mit einem Durchmesser <15 mm.

Klinisch liegt eines der klassischen lakunären Syndrome vor, wobei kortikale Symptome (s. Kapitel 1.2.2), mögliche Quellen kardialer Embolien sowie Stenosen >50% einer großen ipsilateralen hirnversorgenden Arterie ausgeschlossen werden müssen.⁽³⁶⁾

4. Andere Ursachen

In dieser Kategorie werden verschiedene, seltenere Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall zusammengefasst. Darunter sind beispielsweise nicht-atherosklerotische Vaskulopathien, hämatologische Erkrankungen und Gerinnungsstörungen zu finden. Zusatzuntersuchungen wie laborchemische oder angiographische Untersuchungen können bei der Ursachenforschung unterstützen.⁽³⁶⁾

5. Unklare Ätiologie

In diese Subgruppe fallen ischämische Schlaganfälle, denen trotz ausgedehnter diagnostischer Maßnahmen keine Ursache zugeordnet werden kann.

Sollten zwei oder mehr potentielle Ursachen vorliegen, sind diese Fälle ebenfalls dieser Subgruppe zuzuordnen.⁽³⁶⁾

In Tabelle 2 sind die Kriterien für die Einordnung in die jeweilige ätiologische Gruppe zusammengefasst.

Die TOAST Klassifikation wurde 1993 ursprünglich im Rahmen einer Medikamentenstudie entwickelt. Im Laufe der Zeit avancierte sie zu dem meist

verwendeten Klassifikationsschema der rezenten Literatur. Die Einteilung erfolgt definitiv in eine der fünf Subkategorien. Besonders die Gruppe der „unklaren Ätiologie“ stellt in diesem Schema eine sehr mangelhaft differenzierte Gruppe dar. Dies ist v.a. der Vorgabe geschuldet, dass ein Infarkt bei Vorliegen zweier oder mehr potentieller Ursachen in diese Gruppe einzuordnen ist. Eine weitere Limitation dieses Schemas liegt auch in Akzeptanz einer weniger präzisen klinischen Aufarbeitung, d.h. auch eine inkomplette Abklärung hat eine direkte Auswirkung auf die Einordnung in eine der fünf Gruppen.⁽⁴¹⁾

Die neue „Atherosclerosis-Small vessel disease-Cardiac source-Other cause“ Klassifikation (A-S-C-O) wurde auf Basis der Analyse von Vor- und Nachteilen bisheriger Klassifikationsschemata entwickelt und repräsentiert einen zeitgemäßen, modernen Ansatz der Charakterisierung von Schlaganfällen. Anstelle einer binären Einteilung in eine Hauptkategorie wird in diesem Schema ein System der Graduierung angewendet. Hinsichtlich der möglichen Ätiologien (Atherosklerose, Kleingefäßerkrankung, kardiale Ursache und anderer Ursache) erfolgt dabei eine wahrscheinlichkeitsorientierte Einteilung in drei Grade auf Basis einer ausführlichen klinischen Aufarbeitung (vgl. Tabelle 3). Der Vorteil dieses Schemas liegt in den strikten Vorgaben der klinischen Aufarbeitung und in der Akzeptanz und Darstellung der Überlappung mehrerer möglicher Ätiologien. Dadurch wird eine hohe interinstitutionelle Vergleichbarkeit und ausgesprochene Flexibilität der Anwendungsmöglichkeiten geschaffen.⁽⁴²⁾

Merkmale:	Makro- angiopathie	Kardiale Embolie	Mikro- angiopathie	andere Ursache
Klinik:				
kortikale oder cerebelläre Symptomatik	+	+	-	+/-
lakunäres Syndrom	-	-	+	+/-
CT/MR Bildgebung:				
kortikaler, subkortikaler, cerebellärer oder Hirnstamminfarkt >1,5cm	+	+	-	+/-
subkortikaler oder Hirnstamminfarkt <1,5cm	-	-	+/-	+/-
Zusatzdiagnostik:				
ipsilaterale Gefäßstenose >50%	+	-	-	-
kardiale Emboliequelle	-	+	-	-
andere Auffälligkeiten	-	-	-	+

Tabelle 2: Schema der TOAST-Kriterien⁽³⁶⁾

Gradierung hinsichtlich der Ätiologie	Level der diagnostischen Evidenz
1. Definitiv eine mögliche Ursache des Schlaganfalls	A. Direkter diagnostischer Beweis durch Goldstandard-Tests oder Kriterien
2. Zusammenhang zum Geschehen unklar	B. Indirekte Evidenz oder weniger spezifische Tests bzw. Kriterien
3. Unwahrscheinlicher direkter Zusammenhang zum Geschehen (jedoch Hinweise auf ein Vorliegen der Erkrankung)	C. Schwache Evidenz

Ist eine Pathologie auszuschließen wird diese mit 0 gradiert. Im Falle unzureichender Abklärung ist keine Gradierung durchzuführen, dies wird mit einer 9 gekennzeichnet.

Tabelle 3: Gradierungssystematik der A-S-C-O Klassifikation nach Amarenco et al.⁽⁴²⁾

1.2 Der lakunäre Infarkt

Erkrankungen, die auf pathologischen Veränderungen kleiner zerebraler Gefäße beruhen, werden unter dem Begriff der zerebralen Kleingefäßerkrankung (small vessel disease, SVD) zusammengefasst. Manifestationen der zerebralen Kleingefäßerkrankung umfassen „white matter lesions“ (WML), zerebrale Mikroblutungen, erweiterte perivaskuläre Räume, Lakunen und Gehirnatrophie.⁽⁴³⁾ Eine wichtige klinische Manifestation dieser Veränderungen ist der lakunäre Infarkt.

Ungefähr ein Viertel aller ischämischen zerebralen Infarkte sind sogenannte lakunäre Infarkte.⁽²⁾⁽⁴⁴⁾ Dies sind kleine Infarkte mit einem Durchmesser <20mm, die durch eine Okklusion langer perforierender Hirnarterien verursacht werden.⁽⁴⁾ Typische Lokalisationen umfassen die subkortikale weiße Substanz, Putamen, Pallidum, Capsula interna, den Pons und den Thalamus.⁽⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

1.2.1 Pathologie des lakunären Infarkts

Die pathophysiologischen Ursachen der lakunären Infarkte sind bis heute noch unzureichend aufgeklärt und ein anhaltendes Thema wissenschaftlicher Diskussion.

Charles Miller Fisher⁽⁴⁷⁾ gilt als Wegbereiter der modernen Forschung auf dem Gebiet der lakunären Schlaganfälle. Mit seinen klinisch-pathologischen Studien legte er den Grundstein für das heutige Verständnis des Krankheitsbildes des lakunären Infarkts. Er beschrieb, auf pathologischen Studien beruhend, Lipohyalinose und Mikroatherome als ursächliche vaskuläre Pathologien.⁽⁴⁸⁾

Die Lipohyalinose beschreibt pathologische Veränderungen der Gefäßwände, die vor allem kleine Arteriolen mit einem Durchmesser <200µm betreffen. Es treten sowohl verdickte Gefäßwände als auch fokale Dilatationen in Erscheinung.⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾

Histologisch finden sich sowohl subintimale Einlagerungen hyalinen Materials als auch eine zunehmende Verdrängung der muskulären und elastischen Schichten der Gefäßwände durch Kollagen.⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁰⁾

Die zweite nachgewiesene pathologische Veränderung, die sogenannten Mikroatherome, betrifft vornehmlich Gefäße mit Durchmessern von 200µm bis 800µm. Diese schaumzellreichen Plaques finden sich vermehrt bei proximalen Okklusionen, die nahe am Ursprung der perforierenden Arterie lokalisiert sind.⁽⁴⁹⁾⁽⁵¹⁾

Neben der Lipohyalinose und Mikroatheromen werden weitere mögliche Mechanismen diskutiert. Diese umfassen eine Reduktion des zerebralen Blutflusses, Vasospasmen und eine endotheliale Dysfunktion.⁽⁴⁶⁾

Das Endothel stellt eine wesentliche Komponente der Blut-Hirn-Schranke dar und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des zerebralen Blutflusses und bei der Autoregulation.⁽⁵²⁾ Verschiedene Faktoren, beispielsweise mechanische Beanspruchung, können endotheliale Veränderungen im Sinne einer entzündlichen Reaktion induzieren.⁽⁵³⁾ Im Rahmen der endothelialen Veränderung werden verschiedene Moleküle gebildet und freigesetzt. Diese lassen sich serologisch nachweisen.⁽⁵⁴⁾ Untersuchungen zeigten eine Erhöhung einiger Marker für endotheliale Aktivierung bei PatientInnen mit lakunären Schlaganfällen.⁽⁵²⁾⁽⁵⁵⁾

Ein Effekt der endothelialen Aktivierung ist eine Permeabilitätssteigerung und damit einhergehend eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke. Dies ermöglicht Substanzen, welche für gewöhnlich nur intravaskulär vorzufinden sind, in die Gefäßwand und auch in das angrenzende Parenchym einzudringen. Dies könnte die Ursache für die zuvor beschriebenen histologischen Veränderungen darstellen.⁽⁴⁶⁾ PatientInnen mit lakunären Infarkten zeigten im Gegensatz zu PatientInnen mit kortikalen Schlaganfällen nach der Injektion von Gadolinium eine Signalerhöhung im Bereich der weißen Substanz und des Liquor cerebrospinalis als Zeichen einer Permeabilitätssteigerung.⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾

Häufig wird auch die Möglichkeit einer embolischen Genese lakunärer Schlaganfälle diskutiert.⁽³⁹⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

Im Rahmen von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Emboli in Abhängigkeit von ihrer Größe durchaus in die kleinen perforierenden Arterien eintreten und diese verschließen können. Allerdings trat insgesamt nur ein geringer Anteil - bis maximal 6% - der injizierten Agarosesphären in die perforierenden Arterien ein.⁽⁶¹⁾

Der geringe Anteil des zerebralen Blutflusses und die Abzweigungswinkel der penetrierenden Gefäße lassen die Vermutung zu, dass wahrscheinlich ein Embolus, dem Hauptstrom folgend, in leptomeningeale Arterien eintritt.⁽⁶²⁾

Bei PatientInnen, die das Bild multipler rezenter diffusionspositiver Läsionen zeigten, konnten vermehrt embolische Quellen identifiziert werden.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾ Insbesondere wenn die Läsionen in unterschiedlichen Versorgungsterritorien auftreten, ist das Infarktmuster verdächtig auf eine mögliche embolische Genese.⁽⁶²⁾⁽⁶⁴⁾

Es wurde lange die Meinung vertreten, dass lakunäre Infarkte mit einem ausgeprägten vaskulären Risikoprofil, insbesondere mit Hypertonus und Diabetes mellitus, assoziiert sind. (66) Meta-Analysen zu diesem Thema fanden jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder übermäßigem Alkoholkonsum bei PatientInnen mit lakunären Schlaganfällen im Vergleich zu jenen mit nicht lakunären ischämischen Schlaganfällen.⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

Bezüglich des Durchschnittsalters von Personen mit lakunären Infarkten finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Es wird sowohl von einem höheren⁽²⁾ als auch von einem niedrigeren Altersdurchschnitt⁽⁶⁹⁾ im Vergleich zu anderen Schlaganfallentitäten berichtet.

Betrachtet man das Auftreten möglicher embolischer Quellen, sind subtypenbezogen deutliche Unterschiede nachweisbar. Kardiale Emboliequellen und Hinweise auf atheromatöse Veränderungen großer Gefäße, wie beispielsweise ipsilaterale Karotisstenosen, sind bei PatientInnen mit lakunären Infarkten, verglichen mit Infarkten nicht-lakunärer Ursache, deutlich seltener.⁽⁶³⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

1.2.2 Diagnostik des lakunären Infarkts

Klinisch präsentieren sich lakunäre Schlaganfälle häufig mit charakteristischen Symptomen, den sogenannten lakunären Syndromen. Die fünf klassischen Syndrome umfassen:

- rein motorische Hemiparese
- rein sensorische Hemiparese
- gemischte sensomotorische Hemiparese
- ataktische Hemiparese
- Dysarthrie und Ungeschicklichkeit der Hand

Kortikale Ausfallserscheinungen wie Aphasie, Gesichtsfelddefekte und Bewusstseinsstörungen sind nicht Teil der lakunären Syndrome und sprechen eher gegen einen lakunären Infarkt.⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾ Hierbei muss jedoch angemerkt werden, dass thalamische Läsionen mit einer Beeinträchtigung des Bewusstseins einhergehen können.

Die zerebrofugalen Fasern kortikaler Repräsentationsareale werden in ihrem Verlauf zunehmend gebündelt. Durch die Lage der lakunären Infarkte in der subkortikalen weißen Substanz, den Basalganglien, dem Thalamus oder dem Pons resultiert trotz der geringen Ausmaße der Infarkte eine effektive Diskonnektion größerer kortikaler Abschnitte als bei einem kortikalen Infarkt mit vergleichbaren Ausmaßen. Sehr eingeschränkte motorische Ausfälle, wie eine isolierte Parese der Hand sind eher verdächtig, die Symptomatik eines kleinen kortikal gelegenen Infarktes zu repräsentieren, da die kortikale Repräsentation der Körperareale weiter verteilt liegt.⁽⁶⁶⁾⁽⁷⁴⁾

Eine alleinige Betrachtung klinischer Syndrome erweist sich für eine ätiologische Zuordnung als ebenso unzureichend wie für eine Abgrenzung zu anderen Schlaganfallentitäten.⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁵⁾ Im Rahmen einer Studie konnten bei PatientInnen mit lakunären Syndromen kortikale Infarkte nachgewiesen werden. Ebenso konnten aber auch bei PatientInnen mit kortikalen Syndromen lakunäre Infarkte detektiert werden.⁽⁷⁴⁾

Eine wichtige Differentialdiagnose, die anhand reiner klinischer Symptomatik nicht ausgeschlossen werden kann, sind intrazerebrale Hämorrhagien. Bildgebende Verfahren, allen voran die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT), bilden daher einen unverzichtbaren Bestandteil in der Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen. In Form

einer nicht-invasiven diagnostischen Methode, ohne Anwendung ionisierender Strahlung, bietet sich damit die Möglichkeit, eine Fülle klinisch relevanter Informationen zu erheben. Durch den rapiden Fortschritt der Entwicklung der Magnetresonanztomographie bietet diese Modalität viele Vorteile gegenüber der Computertomographie (CT). Bei vergleichbarer Detektionsrate intrakranieller Hämorrhagien erweist sich die MRT deutlich sensitiver hinsichtlich der Diagnostik akuter ischämischer Vorgänge.⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾ Mit der Entwicklung diffusionsgewichteter Sequenzen, im Englischen „diffusion weighted magnetic resonance imaging“ (DWI) genannt, konnte die Schlaganfalldiagnostik entscheidend verbessert werden. Die Darstellung akuter zerebraler ischämischer Ereignisse in sehr frühen Phasen ist in der CT und konventionellen MRT nicht zufriedenstellend. Diffusionsgewichtete Sequenzen werden der Anforderung gerecht, ischämische Läsionen zu einem frühen Zeitpunkt mit einer hohen Sensitivität und Spezifität darzustellen.⁽⁶⁵⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾

Bezüglich der Diagnostik kleiner subkortikal lokalisierter Infarkte weist die CT als diagnostisches Mittel eine geringe Sensitivität auf, in besonderem Maße im Akutstadium.⁽⁶⁴⁾ Die konventionelle MRT zeigt sich dahingehend sensitiver, speziell die „Fluid attenuated inversion recovery“ Sequenz (FLAIR) erweist sich als vorteilhaft in der Diagnostik mikroangiopathischer Veränderungen.⁽⁸¹⁾ Koexistente Pathologien, beispielsweise chronische Marklagerveränderungen, können jedoch zu Signalalterationen führen, die akuten subkortikalen Infarkten gleichen, sodass eine eindeutige Diagnostik, alleinig auf Basis der konventionellen MRT, unter Umständen nicht möglich ist.⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁸²⁾ Oliveira-Filho et al. berichteten, dass in bis zu 25% der Fälle die Identifikation eines kleinen akuten subkortikalen Infarktes auf konventionellen MRT Aufnahmen nicht möglich ist oder eine Läsion falsch zugeordnet wird.⁽⁸²⁾

Diffusion Weighted Imaging (DWI) erweist sich in Bezug auf die Detektion der kleinen Infarkte der konventionellen MRT hochgradig überlegen. Durch den hohen Kontrast einer hellen Läsion vor einem dunklen Hintergrund sind auch sehr kleine Läsionen ausgezeichnet identifizierbar. Zusätzlich ermöglicht DWI die Differenzierung von akuten und chronischen Läsionen mit hoher Genauigkeit.⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾ Das Erscheinungsbild der Läsionen in der DWI kann auch Hinweise auf mögliche zugrundeliegende Ursachen bieten und damit das weitere diagnostische Prozedere positiv beeinflussen.⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁵⁾

1.2.3 Prognose des lakunären Infarkts

Verglichen mit Schlaganfällen makroangiopathischer oder kardioembolischer Genese sind lakunäre Infarkte gewöhnlich mit einer günstigeren Akutprognose assoziiert. Dies spiegelt sich wider in einer geringeren Mortalitätsrate als auch in einer geringeren Neigung zu frühzeitigen Rezidiven.⁽²⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾

Die geringe Läsionsgröße verursacht keine möglicherweise lebensbedrohlichen Massenverschiebungen. Zudem sind lakunäre Infarkte in geringerem Ausmaß mit kardialen Vorerkrankungen assoziiert.⁽²⁾⁽⁸⁵⁾ Die wenigen eingetretenen Todesfälle in der Akutphase sind in der Regel nicht durch eine direkte Auswirkung des Infarktes bedingt.⁽³⁷⁾⁽⁴⁴⁾

Populationsbasierte Studien zeigen, dass lakunäre Infarkte, verglichen mit anderen Subtypen, eine mildere maximale Ausprägung des neurologischen Defizits aufweisen.⁽²⁾⁽⁸⁶⁾ Dies geht mit einer günstigen Rekonvaleszenz und geringeren Einschränkungen im weiteren Verlauf einher.⁽³⁷⁾⁽⁸⁵⁾

Aufgrund der günstigen Akutprognose wurde der lakunäre Schlaganfall lange als relativ gutartige und harmlose zerebrovaskuläre Erkrankung angesehen.

Langzeitprognostisch zeigt sich allerdings ein weit weniger günstiges Profil der Erkrankung. Reinfarkt- und Mortalitätsrate nähern sich zunehmend denen anderer Schlaganfalltypen an.⁽⁶⁹⁾⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾

Trotz des geringer ausgeprägten maximalen neurologischen Defizits ist ein beträchtlicher Anteil der Betroffenen nicht mehr in der Lage, sich selbständig zu versorgen und auf Hilfe angewiesen.⁽⁴⁴⁾⁽⁶⁶⁾ Im Zusammenhang mit den häufig wenig beachteten, mit lakunären Schlaganfällen assoziierten Krankheitsbildern wie Gangstörungen⁽⁸⁷⁾, kognitiven Einschränkungen bis hin zur vaskulären Demenz⁽⁸⁸⁾ und Depression⁽⁸⁹⁾, zeigt sich die immense psychosoziale und sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der klinischen Erstmanifestation sind häufig bereits in der zerebralen MRT zusätzliche Kennzeichen der zerebralen Kleingefäßerkrankung radiologisch nachweisbar. Eine besondere prognostische Bedeutung wird dabei Veränderungen im Bereich des Marklagers zuteil. Diese Marklagerveränderungen (WML) stellen sich in der MRT in T2 oder FLAIR Sequenzen als hyperintense, häufig symmetrisch und bilateral auftretende Areale dar.⁽⁹⁰⁾ In diesem Zusammenhang zeigte die Studie von de Jong et al., dass PatientInnen mit ausgedehnten WML und zusätzlichen asymptomatischen lakunären Läsionen eine schlechtere Langzeitprognose aufweisen.⁽⁹¹⁾ Aus diesen Beobachtungen entstand die Hypothese, dass möglicherweise zwei unterschiedliche Typen des lakunären

Infarkts zu unterscheiden wären. Der eine Typus sei durch singular auftretende, symptomatische Läsionen charakterisiert. Der zweite Typus ginge hingegen mit multiplen, älteren lakunären Läsionen und ausgeprägten Marklagerveränderungen (WML) einher.⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾

1.2.4 Definition und Terminologie ⁽⁹³⁾

Trotz der anerkannten epidemiologischen und klinischen Bedeutung der zerebralen Kleingefäßerkrankung, besteht in der Literatur ein unzureichender Konsensus hinsichtlich einer klaren Definition und Terminologie. Insbesondere die akute Manifestationsform, meist als lakunärer Schlaganfall bezeichnet, wurde bis dato uneinheitlich benannt und definiert. In einer Literaturübersicht konnten 159 verschiedene Begriffe zur Beschreibung rezenter ischämischer subkortikaler Läsionen identifiziert werden.⁽⁹³⁾ Problematisch erweist sich neben der großen Anzahl auch die synonyme Verwendung gleicher Begrifflichkeiten zur Beschreibung von sowohl akuten als auch alten Läsionen. Im Rahmen einer Umfrage zeigte sich, dass unter Schlaganfall-ExpertInnen Uneinigkeit in Bezug auf die maximale Größendefinition herrscht. Die Angaben variieren diesbezüglich zwischen einem maximalen Durchmesser von 15-25mm.⁽⁹⁴⁾

Einheitliche Terminologien und Definitionen stellen jedoch die Grundlage für produktiven wissenschaftlichen Austausch und konzentrierte Forschungsaktivitäten dar; ein Fehlen dieser Grundvoraussetzungen führt zu einer Blockade des Fortschritts. Den aktuellen unklaren Verhältnissen begegnend wurde eine internationale ExpertInnengruppe der „Centres of Excellence in Neurodegeneration“ (COEN) zusammengestellt. Das Ziel der Arbeitsgruppe war es, Empfehlungen hinsichtlich einheitlicher Terminologien und Definitionen als auch Forschungsstandards für Korrelate zerebraler Kleingefäßerkrankungen in der MRT zu entwickeln. Diese Empfehlungen sind in Form der „Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging“ (STRIVE) zusammengefasst worden. Die neuen Termini und Definitionen sollten klar, einfach und exakt sein und keine Implikationen hinsichtlich der Pathogenese enthalten.

An Stelle des Begriffs des „lakunären Infarkts“ trat der des „rezenten kleinen subkortikalen Infarkts“ (recent small subcortical infarct (RSSI)).

Mit dem Wort „rezent“ wird hierbei ein Zeitfenster von wenigen Wochen eingegrenzt. Alte Läsionen werden damit ausgeschlossen. Es wird auch verhindert, dass nur hyperakute Stadien eingeschlossen werden. Lakunen sind als liquorgefüllte, rundliche Hohlräume

definiert und treten nach chronischem Gewebsuntergang, beispielsweise als chronische Folge eines subkortikalen Infarktes, auf. Es zeigte sich jedoch, dass nicht alle subkortikalen Infarkte in Lakunen übergehen bzw. alte Lakunen oftmals nicht mit einer klinischen Symptomatik in Verbindung gebracht werden können und somit klinisch stumm bleiben.⁽⁹⁵⁾ Der Begriff „lakunär“ wurde daher im Rahmen der neuen Terminologie entfernt.

Kleine subkortikale Infarkte müssen gewisse bildgebende Charakteristika aufweisen um als solche bezeichnet zu werden. Die Identifikation sollte mit DWI erfolgen, wo sie sich als hyperintense Läsion darstellen; Analoges gilt für die T2 und FLAIR Sequenz.

Die Lokalisation des Infarktes sollte mit dem Versorgungsterritorium einer einzelnen perforierenden Arterie vereinbar sein, und der maximale Durchmesser in axialer Ebene sollte 20mm nicht überschreiten. Hinsichtlich einer maximalen Ausdehnung in coronaler Ebene können, da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Größenmaxima definiert wurden, 20mm überschritten werden.⁽⁹³⁾

Den neuen Empfehlungen folgend, wird im weiteren Verlauf der Arbeit als auch im Titel der Begriff des „rezenten kleinen subkortikalen Infarkts“ Verwendung finden.

1.3 Die Anatomie der Gefäßversorgung des Gehirns

Die Blutversorgung des Gehirns wird traditionell in ein vorderes und hinteres Stromgebiet unterteilt. Das vordere Stromgebiet wird von der rechten und linken A. carotis interna gespeist, während die rechte und linke A. vertebralis, die sich zur A. basilaris vereinigen, das hintere Stromgebiet versorgen. Auf das Gesamtvolumen des Gehirns gerechnet, werden 4/5 durch das vordere Stromgebiet und 1/5 durch das hintere Stromgebiet versorgt. Durch den Circulus arteriosus cerebri Willisii sind sowohl der rechte und linke, als auch der vordere und hintere Kreislauf durch Anastomosen verbunden. Die A. communicans anterior verbindet die beiden Aa. cerebri anteriores. Dadurch entsteht eine Anastomose der Blutversorgung der rechten und linken Hemisphäre. Durch die A. communicans posterior, die sich von der A. cerebri media zur A. cerebri posterior zieht, wird eine Anastomose des vorderen und hinteren Kreislaufs hergestellt. Diese Anastomosen ermöglichen im Falle eines chronischen Verschlusses einer Arterie eine Kollateralversorgung durch die Gegenseite. Da eine gewisse Zeit zum Aufbau einer suffizienten Kollateralversorgung notwendig ist, ist es im Falle eines akuten Verschlusses oftmals nicht möglich, eine ausreichende Versorgung über diese Kollateralverbindungen herzustellen.⁽⁹⁶⁾

Ein besonderes Augenmerk ist in diesem Kapitel auf die perforierenden Arterien gelegt. Pathologische Veränderungen dieser kaliberschwachen funktionellen Endarterien werden als ursächlich für die Entstehung von RSSI angesehen (s.Kapitel 1.2.1.).



Abbildung 2: Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns

1: A. carotis interna, 2: A. cerebri media, 3: A. cerebri anterior, 4: A. basilaris, 5: A. cerebri posterior, 6: A. communicans anterior, 7: A. communicans posterior

(Quelle: Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz, Abtl. Neuroradiologie, mit freundlicher Genehmigung von Assoz. Prof. Priv.-Doz Dr. med. C. Enzinger)

1.3.1 Das vordere Stromgebiet

Die A. carotis communis dextra entspringt aus dem Truncus brachiocephalicus, die A. carotis communis sinistra direkt aus dem Aortenbogen. Auf der Höhe des Oberrandes des Schildknorpels, an der sogenannten Karotisbifurkation, teilt sich die A. carotis communis (ACC) in die A. carotis interna (ACI) und A. carotis externa (ACE). Die ACE versorgt vor allem das Gesicht und andere kraniale Strukturen mit Ausnahme des Gehirns.⁽⁹⁷⁾

Die ACI zieht, ohne Abgabe von Ästen, hinter dem Pharynx nach kranial. Der Eintritt in den Schädel erfolgt durch den Canalis caroticus im Os petrosum. Durch das Foramen lacerum tritt die ACI in die Schädelhöhle ein. In der Schädelgrube tritt die ACI direkt in den Sinus cavernosus ein und durchläuft diesen S-förmig, dieser Abschnitt wird als Karotissiphon bezeichnet.

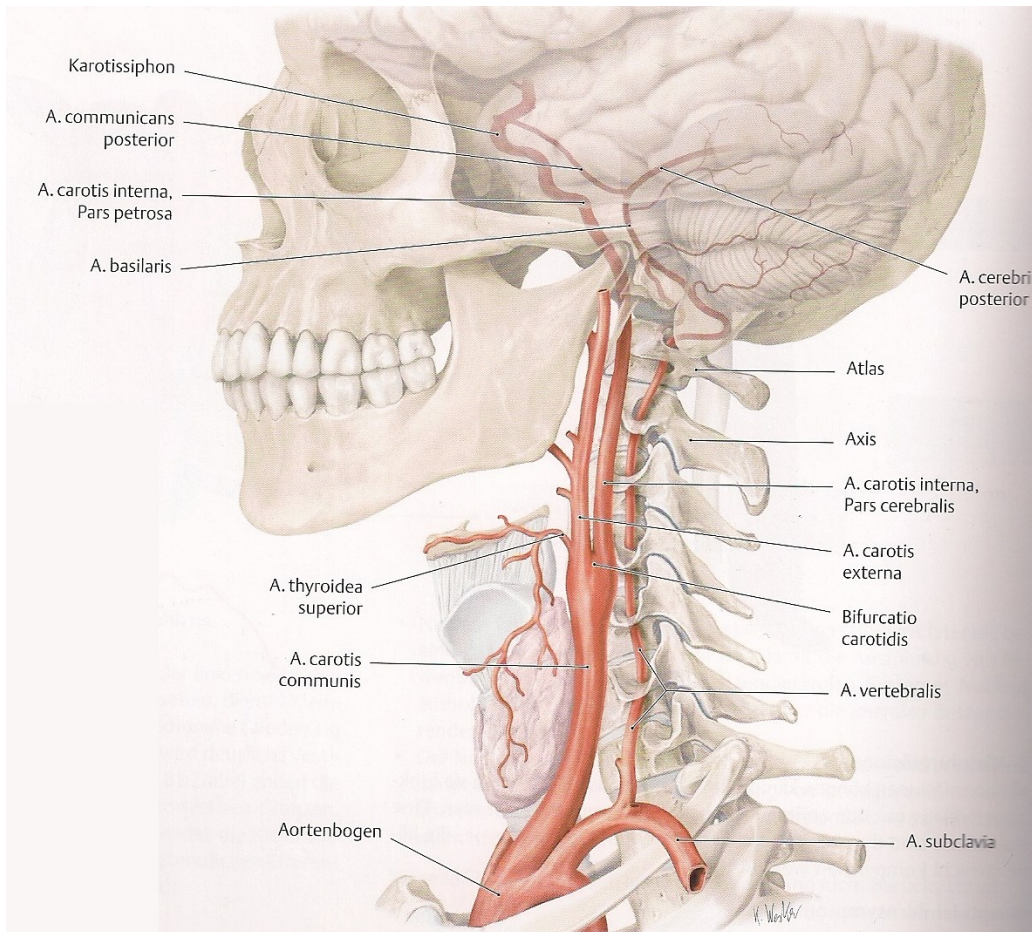


Abbildung 3: Verlauf der supraaortalen Arterien⁽⁹⁷⁾

Historisch wird die ACI in vier Abschnitte unterteilt: Pars cervicalis (C₁), Pars petrosa (C₂), Pars cavernosa (C₃), Pars cerebralis (C₄).⁽⁹⁶⁾ Im Bereich des Karotissiphons gibt die ACI als ersten Ast die A. ophtalmica ab. Nach Durchtritt der Dura mater erfolgt die Abgabe der A. communicans posterior und der A. choroidea anterior (ACha). Schließlich teilt sich die ACI in ihre Endäste, die A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri media (ACM) auf.

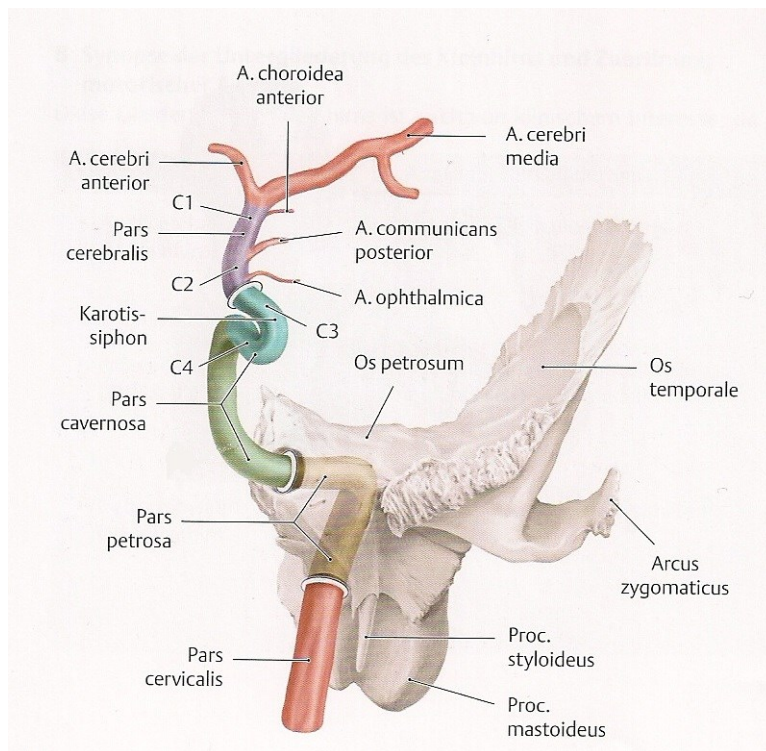


Abbildung 4: Gliederung der A. carotis interna⁽⁹⁷⁾

Die ACA verläuft vorerst über das Chiasma opticum nach medial und tritt nach Abgabe der A. communicans anterior und der A. striata medialis distalis (Heubner Arterie) in die Fissura longitudinalis ein. Sie verläuft weiter oberhalb des Corpus callosum nach posterior. Auf diesem Weg zweigen tiefe Äste zum Ncl. caudatus ab. Schließlich teilt sich die ACA in die A. pericallosa und A. callosomarginalis auf.

Die A. communicans anterior stellt eine Verbindung zwischen dem Blutkreislauf der rechten und linken Hemisphäre dar. Anatomisch wird die ACA in zwei Abschnitte unterteilt. Das A₁ Segment erstreckt sich vom Beginn der ACA bis vor den Abgang der A. communicans anterior. Das A₂ Segment bezeichnet den Bereich nach dem Abgang der A. comm. ant.⁽⁹⁶⁾

Die A. striata medialis distalis, auch A. recurrens oder Heubner Arterie genannt, zählt zu den penetrierenden Ästen. Dies bezeichnet Arterien bzw. Arteriolen, die in das Gehirn eintreten und tiefliegende Strukturen versorgen. Die A. striata medialis tritt über die Substantia perforata anterior in das Gehirn ein und versorgt den vorderen Schenkel (Crus anterior) der Capsula interna.⁽⁴⁾

Die ACM stellt die Fortsetzung der ACI dar. Sie verläuft zunächst nach lateral in die Richtung der Fissura sylvii und teilt sich dort in mehrere kortikale Endäste zur Versorgung der lateralen Hemisphären auf. Eine Möglichkeit die ACM einzuteilen ist es diese

anatomisch in zwei Abschnitte zu unterteilen. Der Bereich M₁ bezeichnet den horizontalen Abschnitt bis zur Fossa lateralis, M₂ den Abschnitt in der Fossa lateralis mit der Aufzweigung in die kortikalen Äste.⁽⁹⁷⁾

An dieser Stelle sei ein besonderes Augenmerk auf die Aa. lenticulostriatæ, auch Aa. centrales anterolaterales oder Aa. centrolaterales, gerichtet. Dies ist eine, in variabler Anzahl aus der ACM spitz bis rechtwinklig abzweigende Gruppe penetrierender Arterien. Man unterscheidet in Bezug auf den Abzweigungsort von der ACM eine mediale Gruppe von einer lateralen Gruppe. Nach der Abzweigung ziehen diese Arterien in die Richtung der Substantia perforata anterior und treten dort in das Gehirn ein.⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾ Die Äste der lateralen Gruppe weisen Durchmesser von durchschnittlich 413 µm auf und sind damit wesentlich kaliberstärker als jene der medialen Gruppe mit durchschnittlich 195 µm Durchmesser.⁽⁹⁹⁾

Das Versorgungsgebiet der Aa. lenticulostriatæ umfasst den vorderen Schenkel der Capsula interna, Abschnitte des Kapselknies, rostrale Abschnitte des hinteren Schenkels der Kapsel, Putamen und laterale Abschnitte des Globus pallidus sowie Teile des Caput nuclei caudati.⁽¹⁰⁰⁾

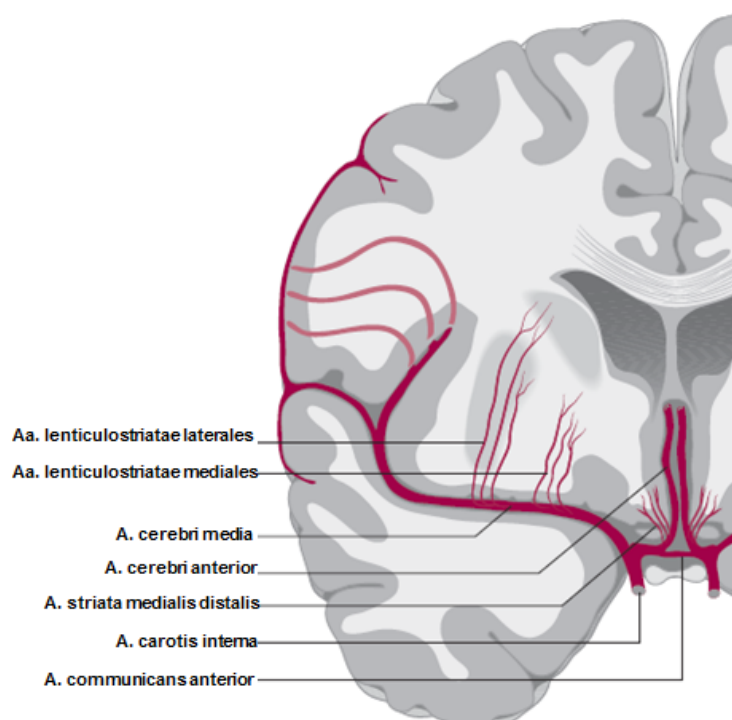


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aa. lenticulostriatæ und A. striata medialis distalis in coronaler Ebene⁽⁴⁾

Die ACha verläuft nach ihrer Abzweigung aus der ACI nach posterior. Durch die ACha werden Bereiche zwischen den Versorgungsgebieten des vorderen und hinteren Stromgebietes versorgt.

In ihrem Verlauf gibt sie penetrierende Äste zur Versorgung des Globus pallidus, des hinteren Schenkels der Capsula interna sowie von Teilen des Thalamus und des Mittelhirns ab. Im Corpus geniculatum laterale endet die ACha und anastomosiert mit der A. choroidea posterior im Plexus choroideus des Seitenventrikels.⁽⁴⁾

1.3.2 Das hintere Stromgebiet

Die Aa. vertebrales zweigen beidseits als erster Abgang von der A. subclavia ab. Die rechte A. subclavia zweigt aus dem Truncus brachiocephalicus ab, die linke A. subclavia entspringt hingegen direkt aus der Aorta, nach dem Abgang der A. carotis communis sinistra. Die beiden Vertebralarterien verlaufen aufwärts und treten im Bereich der Halswirbelsäule auf Höhe des fünften oder sechsten Halswirbels in das Foramen transversale ein. Sie ziehen weiter hinter dem Atlas und treten durch das Foramen magnum und die Dura mater in den Schädel ein. Nach lateralem Verlauf an der Medulla oblongata vereinigen sich die linke und rechte Vertebralarterie an dem Übergang von Medulla oblongata und Pons zur A. basilaris. In ihrem intrakraniellen Verlauf zweigen von den Aa. vertebrales vordere und hintere spinale Äste, penetrierende Äste zur Medulla oblongata sowie die A. cerebelli posterior inferior ab.⁽⁹⁷⁾

Die A. basilaris verläuft in der Mittellinie entlang des Clivus. Im Verlauf zweigen die A. cerebelli anterior inferior und die A. cerebelli superior ab. Am ponto-mesencephalen Übergang teilt sich die A. basilaris in die rechte und linke A. cerebri posterior auf.

Die A. cerebri posterior (ACP) verläuft um die Pedunculi cerebri, um daraufhin zwischen Temporallappen und Mesencephalon nach dorsal zu ziehen. Im Bereich des Isthmus gyri cinguli zweigt sich die ACP in ihre Endäste, die A. occipitalis medialis und A. occipitalis lateralis, auf. In ihrem Verlauf gibt die ACP penetrierende Äste zum Mittelhirn und Thalamus ab. Besonders wichtige perforierende Äste stellen die A. thalamogeniculata und die Aa. thalamoperforantes dar. Diese direkt aus der ACP abzweigenden Äste versorgen große Anteile des Thalamus.⁽¹⁰¹⁾

Die Gefäßversorgung des Hirnstammes stellt sich komplex dar. Große paramediane und kleinere, kurz zirkumferierende Arterien penetrieren durch basale Anteile des Hirnstammes

und ziehen in das Tegmentum. Lange zirkumferierende Arterien laufen um den Hirnstamm und geben Äste an das laterale Tegmentum ab.

Pons und Mesencephalon werden in einen ventromedialen, ventrolateralen und dorsolateralen Abschnitt unterteilt. Die jeweiligen Bereiche mit ihrer korrespondierenden Versorgung sind in Tabelle 4 zusammengefasst.⁽⁴⁾⁽¹⁰²⁾

	ventromedial	ventrolateral	dorsolateral
Pons	A. basilaris	kurze und lange Äste der A. vertebralis und der Kleinhirnarterien	kurze und lange Äste der A. vertebralis und der Kleinhirnarterien
Mesencephalon	ACP	kurze und lange Äste der ACP und Kleinhirnarterien	kurze und lange Äste der ACP und Kleinhirnarterien

Tabelle 4: Gefäßversorgung des Pons und des Mesencephalons⁽⁴⁾⁽¹⁰²⁾

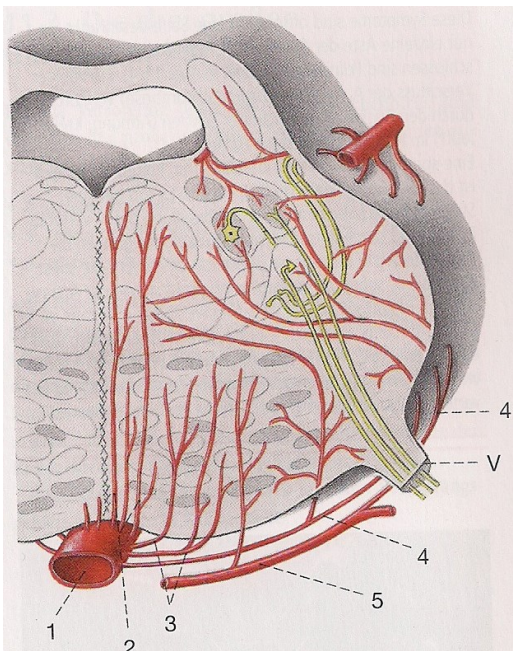


Abbildung 6: Schema der Blutversorgung des Hirnstamms⁽⁹⁶⁾

1: A. basilaris, 2: Rami mediales, 3: Rami laterales, 4: Rami ad pontem longi, 5: A. cerebelli inferior, V: Nervus Trigeminus

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1.1 PatientInnenselektion

Ziel war es, PatientInnen mit kleinen rezenten subkortikalen Infarkten (RSSI), welche stationär an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz aufgenommen wurden, retrospektiv zu identifizieren.

An das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz wurde daher eine standardisierte Suchanfrage gerichtet. Dabei sollten vorerst PatientInnen mit den nach ICD-10 kodierten Diagnosen I63 („Hirninfarkt“) und I64 („Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“) identifiziert werden. Da die finale Identifikation von PatientInnen mit RSSI anhand der MRT Bilder durchgeführt werden sollte, wurde das Vorhandensein einer MRT-Untersuchung als Grundbedingung einbezogen. Die Suchparameter sind in Tabelle 5 dargestellt.

Kriterien der Suchanfrage
1. Stationäre PatientInnen der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Graz mit der Diagnose I63/I64 (Suchzeitraum 01.01.2008 bis 05.02.2013)
2. MRT-Untersuchung des Gehirnschädels vorhanden (Leistungskode: „RMSLGH“)
3. MRT-Untersuchung des Gehirnschädels nach der Erstdiagnose

Tabelle 5: Kriterien der Suchanfrage

Anhand der genannten Kriterien konnten durch die Suchanfrage insgesamt 3363 Einträge identifiziert werden. Das Suchergebnis wurde in Form einer MS-Excel Tabelle zur Verfügung gestellt.

Im folgenden Arbeitsschritt wurden, nach Vorlage eines positiven Ethikvotums, die MRT-Bilder aller in der Suchanfrage identifizierten PatientInnen durchgesehen. Der dafür notwendige Zugriff auf das Bildarchivierungssystem erfolgte dabei über das Krankenhausinformationssystem MEDOCS.

RSSI wurden auf Basis der cranialen MRT-Bilder ohne Berücksichtigung zusätzlicher klinischer Informationen identifiziert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) orientierten sich an den Richtlinien der STRIVE-Initiative (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging).⁽⁹³⁾ Eine Modifikation der Richtlinien erfolgte dahingehend, dass PatientInnen mit multiplen rezenten Infarkten ausgeschlossen wurden. Die Läsionen wurden in MRT-Bildern axialer Schichtführung identifiziert. Der maximale Durchmesser in axialer Ebene wurde in der Schicht der größten Ausdehnung manuell abgemessen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>Diffusionspositive Läsion ≤ 20mm in axialer Ebene Lokalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pons • Nucleus lentiformis und Capsula interna • Thalamus • Subkortikale weiße Substanz 	<p>Läsionen > 20mm in axialer Ebene Lokalisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebellum • Medulla oblongata • Einbeziehung des Kortex <p>Multiple diffusionspositive Läsionen Hämorrhagien andere akute Gehirnläsionen (z.B. Tumor)</p>

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Durchsicht der cMRT- Bilder konnten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien und nach Überprüfung durch die Experten (C.E. und T.G.) 342 PatientInnen mit RSSI identifiziert werden.

Die MRT-Bilddaten wurden zur weiteren Bearbeitung in digitaler Form aus dem Archiv der Universitätsklinik für Radiologie auf einen lokalen Server der Universitätsklinik für Neurologie transferiert.

2.1.2 Bildgebung und Bildbearbeitung

2.1.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das auf Basis der Elementareigenschaft des Kernspins die Darstellung von Schnittbildern in variablen Ebenen ermöglicht. Im Gegensatz zu der Computertomographie, die ionisierende Strahlung zur Bilderzeugung nutzt, beruht die MRT auf der Anregung von Wasserstoffatomen durch elektromagnetische Wellen des Radiofrequenzspektrums.⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾

Das zugrundeliegende Phänomen, welches die Magnetresonanztomographie ermöglicht, wird als Kernspin bezeichnet. Diese Elementareigenschaft tritt bei einer unpaaren Protonen- oder Neutronenverteilung in Form eines Drehimpulses in Erscheinung. In der klinischen Anwendung beruht die MRT, aufgrund des ubiquitären Vorkommens im menschlichen Körper, auf der Verteilung von Wasserstoffatomen.

Durch die Rotation des Protons um die eigene Achse entsteht ein magnetisches Moment. Da das Proton auch eine sich bewegende Masse ist, besitzt es zusätzlich einen Drehimpuls. In einem von außen angelegten Magnetfeld richten sich die magnetischen Achsen der Atome entweder parallel oder antiparallel zu der Richtung des Magnetfeldes aus. Dabei überwiegt, aufgrund der energetisch günstigeren Bedingung, die zum Magnetfeld parallele Ausrichtung. Dieser Zustand wird als Längsmagnetisierung bezeichnet.⁽¹⁰³⁾

Zusätzlich treten Präzessionsbewegungen mit charakteristischer Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, auf. Diese ist direkt proportional zu der Stärke des von außen angelegten Magnetfeldes. Die innerhalb des Magnetfeldes präzedierenden Protonen können mittels eines Hochfrequenzimpulses entsprechend der Larmorfrequenz angeregt werden. In Abhängigkeit der Dauer und Leistung des eingestrahnten Impulses erfolgt eine Auslenkung des Magnetisierungsvektors in die Richtung des Impulses. Dieser Zustand wird als Quermagnetisierung bezeichnet.⁽¹⁰³⁾ Durch die Auslenkung des Magnetisierungsvektors präzediert dieser nun in einer anderen Ebene und induziert in einer, der entsprechenden Ebene sensiblen Empfangsspule eine elektrische Spannung. Diese stellt das eigentliche MR-Signal dar.⁽¹⁰³⁾

Nach der Anregung kehrt das System wieder in den Grundzustand vor der Anregung zurück. Dieser als Relaxation bezeichnete Vorgang setzt sich aus zwei Mechanismen, der Längs- und der Querrelaxation zusammen.⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾

Die Längsrelaxation, auch Spin-Gitter-Relaxation oder T1-Relaxation bezeichnet, beschreibt die Rückkehr des Magnetisierungsvektors aus der transversalen Auslenkung in die zum Grundmagnetfeld parallele Ausrichtung. Die Dauer des Vorgangs, die T1 Zeit, stellt eine gewebsspezifische Größe dar. Die zweite Komponente der Relaxation ist die Querrelaxation, Spin-Spin-Relaxation oder T2-Relaxation. Nach der Anregung sind die Präzessionsbewegungen zunächst phasensynchron. Dieser Zustand nimmt jedoch im Laufe der Zeit ab, einerseits durch zeitlich konstante Magnetfeldinhomogenitäten, andererseits durch zufällig auftretende lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund von Interaktionen der Spins.⁽¹⁰³⁾ Unterschiede der magnetischen Eigenschaften der Gewebe bedingen, dass konstante Störungen des äußeren Magnetfeldes vornehmlich an Gewebsgrenzen auftreten.⁽¹⁰⁴⁾ Diese konstanten Magnetfeldinhomogenitäten führen zu einem schnelleren Verlust der Synchronität der Präzessionsbewegungen und damit zu einem beschleunigten Signalverlust, der auch als T2*-Effekt bezeichnet wird. Durch eine spezielle Anordnung der Anregungsimpulse können die konstanten Feldinhomogenitäten jedoch ausgeglichen werden und Bilder, die rein auf der gewebsspezifischen T2 Zeit beruhen, können generiert werden.⁽¹⁰⁴⁾

2.1.4 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz

Inversion Recovery Sequenzen ermöglichen es, durch eine spezielle Impulsanordnung das Signal verschiedener Gewebe gezielt zu unterdrücken.

Sie beginnen mit einem dem Grundmagnetfeld entgegengesetzten Impuls. Dadurch wird der Magnetisierungsvektor invertiert. Da die Relaxationszeiten gewebsspezifische Größen darstellen, weisen verschiedene Gewebe unterschiedliche Zeitpunkte des Nulldurchgangs während der Relaxation des invertierten Magnetisierungsvektors auf. Erfolgt ein Anregungsimpuls mit einer zum Grundmagnetfeld orthogonalen Orientierung exakt zum Zeitpunkt des Nulldurchganges eines Gewebes, wird das Signal dieses Gewebes unterdrückt. Die Zeit zwischen dem Invertierungsimpuls und dem orthogonalen Anregungsimpuls wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet.⁽¹⁰³⁾

Durch die Wahl einer entsprechenden Inversionszeit wird bei der FLAIR-Sequenz das Liquorsignal weitgehend unterdrückt.⁽¹⁰³⁾ Insbesondere Läsionen an Gewebe-Liquor-Grenzen sind in diesen Sequenzen besser beurteilbar.

2.1.5 Diffusion Weighted Imaging (DWI)

Moleküle in Flüssigkeiten sind durch Wärmeenergie in ständiger Bewegung. Diese Bewegung, auch Brown'sche Molekularbewegung genannt, führt zu spontanen Zusammenstößen der Moleküle und damit einhergehenden Richtungsänderungen der Bewegungen. Mit der diffusionsgewichteten Bildgebung wird das Ausmaß dieser Bewegungen dargestellt. Da die Molekülbewegungen nur gering sind und darauf Rücksicht genommen werden muss, dass Bewegungen des Patienten/der Patientin die Ergebnisse verfälschen können, werden Sequenzen mit sehr kurzen Messzeiten angewendet.⁽¹⁰³⁾

Das Prinzip der Diffusionsbildgebung beruht auf der Einstrahlung eines Gradientenimpulspaars zwischen dem Anregungsimpuls und der Signaldetektion. Bewegt sich ein Molekül während des Impulspaars, führt dies zu einer Dephasierung und einer daraus resultierenden Signalabschwächung in der folgenden Signalaufnahme. Moleküle in Bereichen verminderter Diffusion werden durch das Impulspaar jedoch nicht dephasiert, produzieren ein stärkeres Signal und stellen sich daher auf diffusionsgewichteten Bildern hell dar.⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾

Ein Maß für die Stärke der Diffusionsgewichtung stellt der b-Wert dar.⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁵⁾ Eine Beeinflussung ist durch den zeitlichen Abstand der einzelnen Impulse des Gradientenimpulspaars als auch über die Stärke und Dauer der Impulse möglich.⁽¹⁰⁵⁾ Der Diffusionskoeffizient beschreibt die Beweglichkeit der Moleküle. Um diesen zu ermitteln, sind zumindest zwei Messungen mit verschiedenen b-Werten notwendig. Mit der „Apparent Diffusion Coefficient Map“ (ADC-Map) wird die Verteilung der gemessenen Diffusionskoeffizienten dargestellt. Der Kontrast dieser Bilder stellt sich komplementär zu den diffusionsgewichteten Bildern dar. Bereiche geringer Dephasierung und damit geringer Diffusion stellen sich auf den ADC-Bildern dunkel dar, Bereiche ausgeprägter Diffusion hingegen hell.⁽¹⁰³⁾ Diffusionsgewichtete Bilder sind nicht frei von gewissen T2 Effekten. Die Darstellung des ADC trägt dazu bei, zu unterscheiden, ob es sich bei einer diffusionspositiven Läsion um das Durchscheitern eines gewissen T2 Effekts oder tatsächlich um einen Bereich eingeschränkter Diffusion handelt.⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁶⁾

2.1.6 MRT Aufnahmeprotokoll

Die cMRT wurde, entsprechend dem Routineprotokoll der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz, zur Abklärung eines vermuteten zerebrovaskulären Geschehens an 1,5 Tesla Systemen (Siemens Symphony, Siemens, Erlangen, Deutschland; Philips Intera und Gyroscan ACS, Philips, Eindhoven, Niederlande) durchgeführt. Das Protokoll setzte sich zusammen aus einer axialen T2 gewichteten Fast-spin-echo Sequenz (Repetitionszeit (TR): 2700 ms, Echozeit (TE): 120 ms), einer axialen FLAIR Sequenz (TR: 6000 ms, TE: 130 ms, Inversionszeit (TI): 1900 ms), einer sagittalen T1 gewichteten Spin-Echo-Sequenz (TR: 612 ms, TE: 13 ms) und einer diffusionsgewichteten Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz (TR: 4600 ms, TE: 80 ms, isotrope Diffusionsgewichtung, b-Wert 0 und 1000 s/mm²).

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (01.01.2008 bis 05.02.2013) wurden die Schichtdicke und Auflösung mehrfach verändert (DWI: 0,9 mm – 1,72 mm x 0,9 mm – 1,72 mm x 5,00 mm – 6,50 mm, FLAIR: 0,41 mm - 0,86 mm x 0,41 mm – 0,86 mm x 3,00 mm – 6,50 mm).

2.1.7 Bildbearbeitung

Die Bearbeitung der Bilder erfolgte mit dem Programm FSLView (Version 3.2.0), einem Programm der „Functional MRI of the Brain Software Library“ (FSL). FSL ist eine frei erhältliche Software Bibliothek (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) der FMRIB Analysis Group mit Programmen zur Bearbeitung und Analyse von MRT-Bilddaten.⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾

FSLView dient der Darstellung und Bearbeitung von Bilddaten und ermöglicht das Erstellen von Läsionsmasken.

Um die Bearbeitung in FSLView zu ermöglichen, wurden die im DICOM Format vorliegenden Bilddaten zunächst unter Verwendung eines Konvertierungsprogramms (dcm2nii) in das NIfTI Format (.nii) umgewandelt.

Zur Erstellung von Läsionsmasken wurden zunächst die Bilddaten, die als Basis der Maske dienen, in FSLView geladen (Abbildung 7). Daraufhin wurde, durch Verwendung der Funktion zur Erstellung von Masken (File → Create Mask) ein transparentes Bild erschaffen, welches das Ausgangsbild überlagerte und diesem in Bezug auf die Dimensionen exakt gleich. Die einzelnen Läsionen konnten nun auf diesem Transparent in jeder Schicht manuell markiert werden.

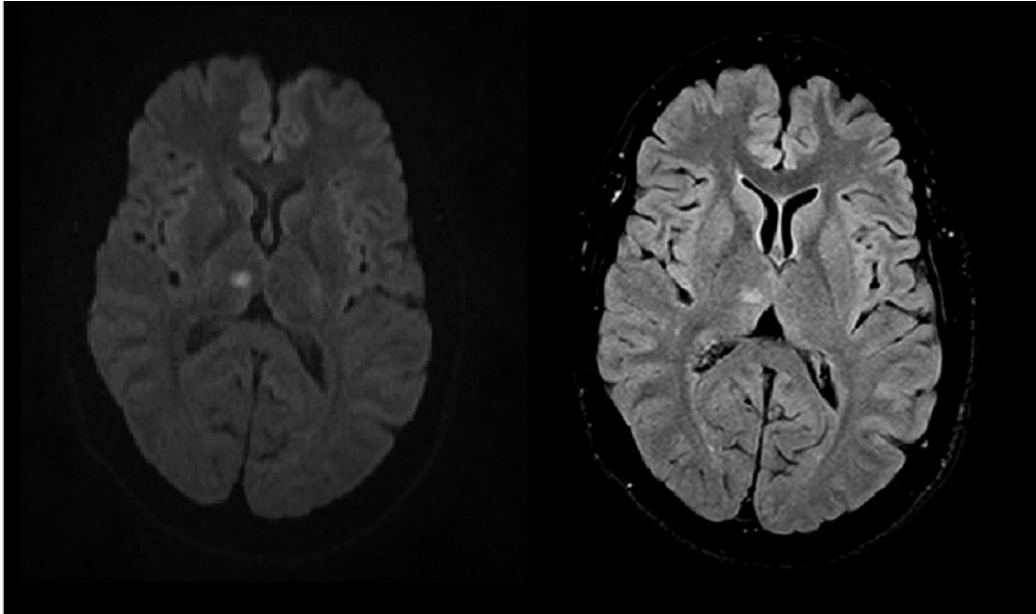


Abbildung 7: Darstellung eines rezenten kleinen subkortikalen Infarkts im Bereich des rechten Thalamus in diffusionsgewichteter Sequenz (links) und FLAIR (rechts)

Für jeden zuvor identifizierten Fall wurde die entsprechende Läsion, sowohl in der diffusionsgewichteten Sequenz als auch der FLAIR Sequenz in den einzelnen Schichten identifiziert und anschließend markiert (Abbildung 8). Das Ergebnis waren binäre, dreidimensionale Abbilder der Läsionen, die den Dimensionen des Ausgangsbildes exakt gleichen (Abbildung 9). Das Volumen der segmentierten Läsionen wurde automatisch, über die markierte Voxelzahl berechnet. Dafür wurde ein bereits im Hause vorhandenes Skript verwendet. Das Ergebnis der Volumetrie wurde in Form einer Microsoft Excel Tabelle ausgegeben.

Die Segmentation der Läsionen anhand der Masken wurde manuell durchgeführt. Dabei wurde für jede Läsion die maximale Ausdehnung in axialer Ebene, sowie die maximale Höhenausdehnung in coronaler oder sagittaler Ebene erfasst. Da sich eine Segmentierung mit FSLView nicht durchführen lies, wurde dieser Vorgang mit dem frei erhältlichen Programm Freeview (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) durchgeführt. Freeview ist Teil des Freesurfer Datenpakets, welches Hilfsmittel zur Bearbeitung, Analyse und Darstellung von cMRT-Bildern beinhaltet.

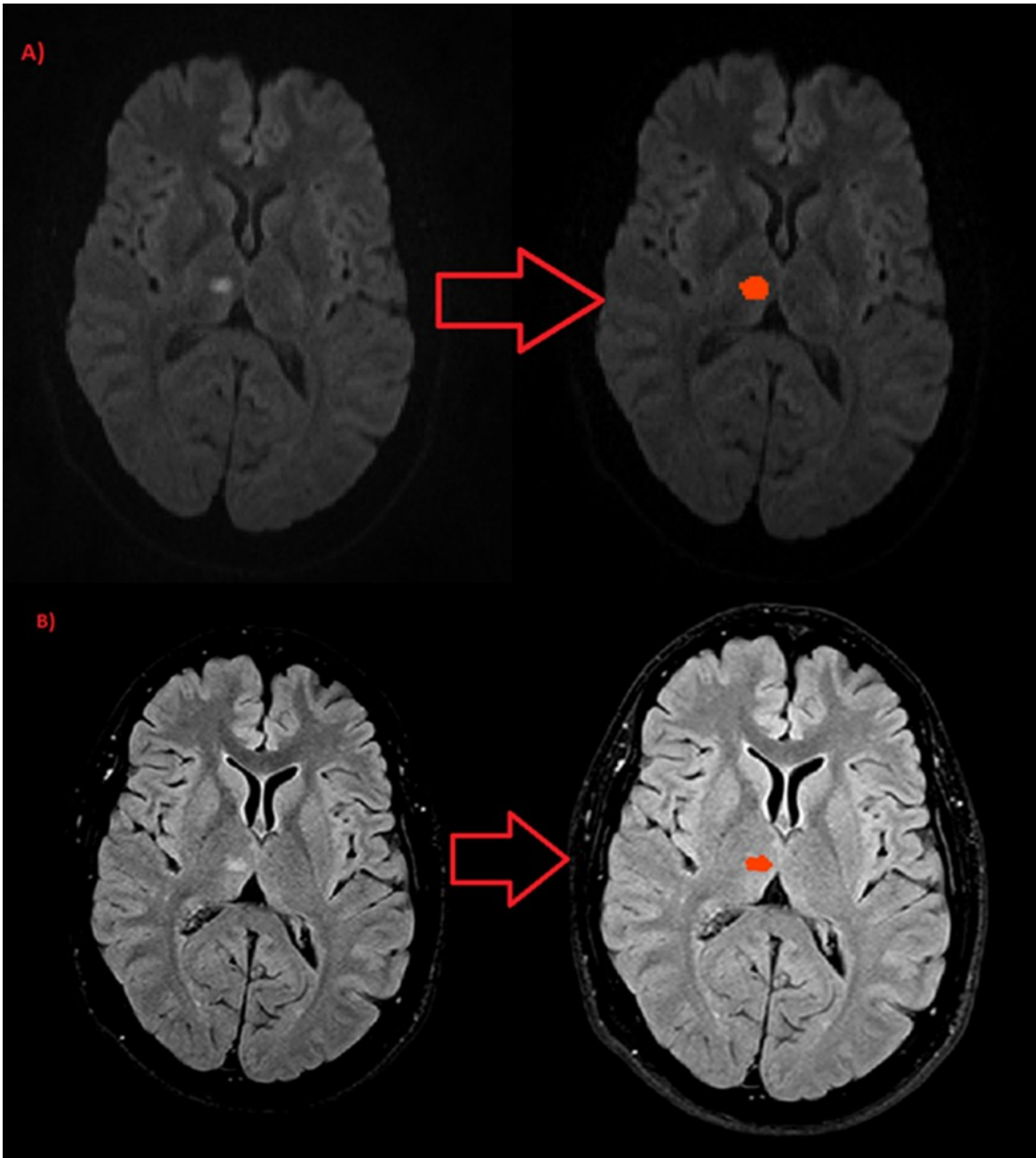


Abbildung 8: Darstellung der Läsion (links) und der manuell eingezeichneten Läsionsmaske (rechts) in A) DWI und B) FLAIR

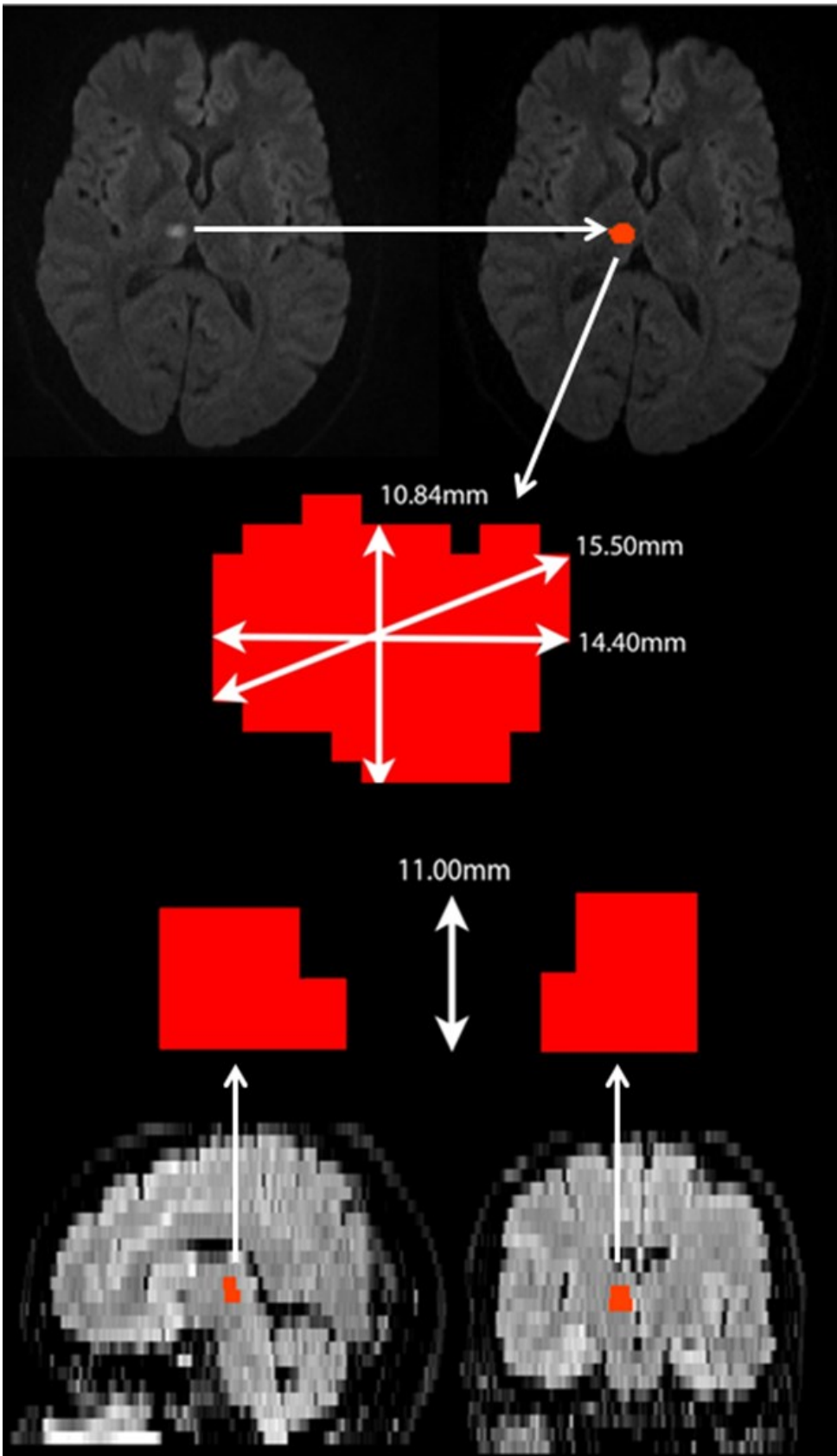


Abbildung 9: Zusammenfassung der Arbeitsschritte
1. Darstellung und Identifikation der Läsion (oben links)
2. Erstellung einer Läsionsmaske (oben rechts)

Anhand der zuvor erfassten anatomischen Lokalisation der Infarkte wurden diese in vier Gruppen (Tabelle 7) eingeteilt.

Läsionen im Bereich des Nucleus lentiformis und der Capsula interna wurden in der Gruppe Basalganglien zusammengefasst. Läsionen im Bereich des Pons und des Mesencephalons wurden ebenfalls zu einer Gruppe (pontomesencephal) zusammengefasst. Läsionen im Thalamus und im Centrum semiovale wurden jeweils als eigenständige Gruppe definiert. Abbildung 10 zeigt beispielhaft Läsionen der einzelnen Gruppen.

Gruppenbezeichnung	Eingeschlossene anatomische Lokalisationen
Basalganglien	<ul style="list-style-type: none"> • Nucleus lentiformis • Capsula interna
pontomesencephal	<ul style="list-style-type: none"> • Mesencephalon • Pons
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> • Thalamus
Centrum semiovale	<ul style="list-style-type: none"> • Centrum semiovale

Tabelle 7: Gruppierung der RSSI anhand der anatomischen Lokalisation

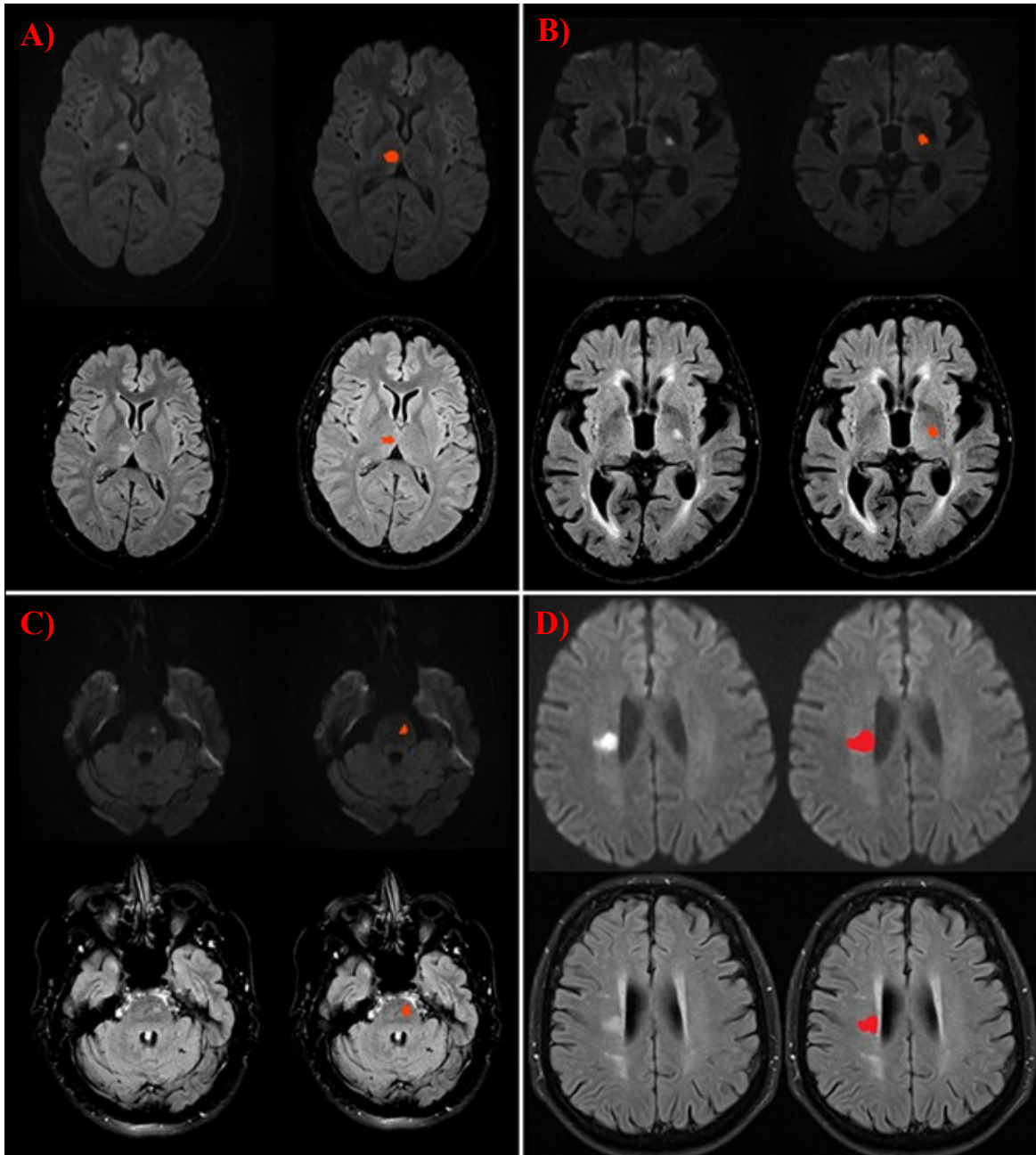


Abbildung 10: Läsionsbeispiele der einzelnen Gruppen A) Thalamus B) Capsula interna C) Pons
D) Centrum semiovale

2.2 Statistische Analyse

Zur Durchführung der statistischen Datenanalyse wurde das Programm „IBM® SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 21“ verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Parameter Häufigkeit, Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung sowie minimaler und maximaler Wert ermittelt.

Nominal strukturierte Daten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Test nach Fisher analysiert.

Die ermittelten Werte für Volumen DWI, Volumen FLAIR, maximaler transversaler (axialer) Durchmesser DWI, maximaler transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR, maximaler longitudinaler (craniocaudaler) Durchmesser DWI sowie maximaler longitudinaler (craniocaudaler) Durchmesser wurden logarithmiert. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde anhand optischer Überprüfung der Histogramme durchgeführt.

Der t-Tests für unverbundene Stichproben oder der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA (analysis of variance) wurden zum Vergleich normalverteilter, kontinuierlicher Daten zwischen zwei oder mehr Gruppen angewendet. Post hoc Tests wurden mit der Methode nach Bonferroni durchgeführt.

Eine Kontrolle erfolgte durch die Anwendung nicht parametrischer Testverfahren (Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis-Test). Die Ergebnisse ließen die gleichen Tendenzen erkennen. Zur Präsentation der Ergebnisse wurden die Ergebnisse der parametrischen Testverfahren herangezogen.

Korrelationsanalysen, zur Untersuchung linearer Zusammenhänge der kontinuierlichen Variablen, wurden anhand der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert kleiner als 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription des Patientenkollektivs und Zeitpunkt der MRT

Aus dem Gesamtkollektiv der 3363 PatientInnen mit der Diagnose I63 („Hirnfarkt“) / I64 („Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“) innerhalb des retrospektiven Beobachtungszeitraumes von 01.01.2008 bis 05.02.2013 konnten insgesamt 342 PatientInnen mit vermutlichen kleinen rezenten subkortikalen Infarkten identifiziert und analysiert werden. Dies entspricht einem Anteil von 10,1% des Gesamtkollektivs.

Die Geschlechterverteilung ist in Abbildung 11 grafisch dargestellt. Mit 65,2% (n=223) überwog der Anteil der männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen mit 34,8% (n=119).

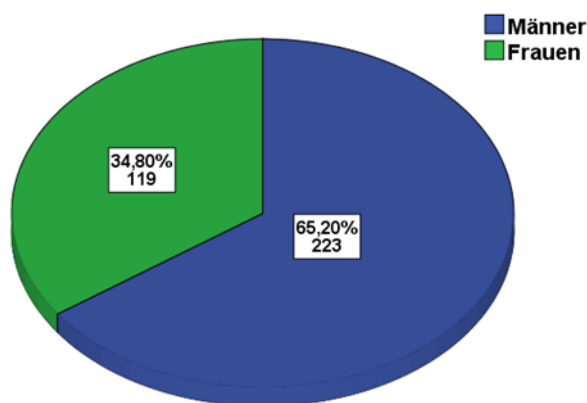


Abbildung 11: Geschlechterverteilung der PatientInnen mit kleinen rezenten subkortikalen

Das Durchschnittsalter der PatientInnen lag bei 71,1 Jahren (SD: $\pm 12,0$), der Median bei 72,0 Jahren mit einer Spannweite von 25 bis 92 Jahren. Für weitere Analysen erfolgte eine Altersstratifizierung in drei Gruppen (Abbildung 12): 0 bis 60 Jahre, 60 bis 80 Jahre und >80 Jahre. Mit einem Anteil von 57,6% war dabei die Altersgruppe von 60 bis 80 Jahren besonders häufig vertreten.

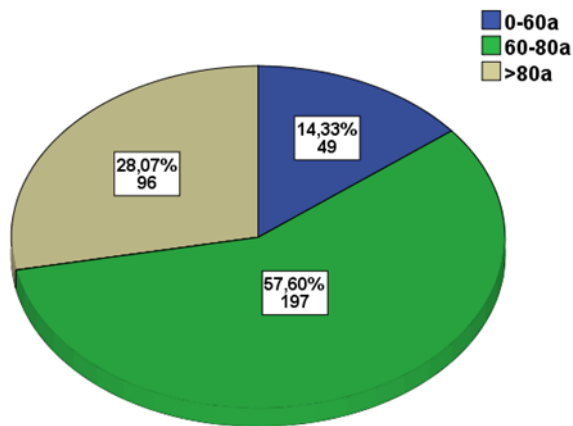


Abbildung 12: Altersverteilung von PatientInnen mit kleinen rezenten subkortikalen Infarkten

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht ($p=0,168$).

Alter in Jahren	Mittelwert (\pm SD)	Median	Minimum	Maximum
Männer	70,7 (\pm 11,5)	72,0	25	92
Frauen	71,9 (\pm 12,7)	75,0	26	91
Gesamt	71,1 (\pm 12,0)	72,0	25	92

Tabelle 8: Alter des Patientenkollektivs

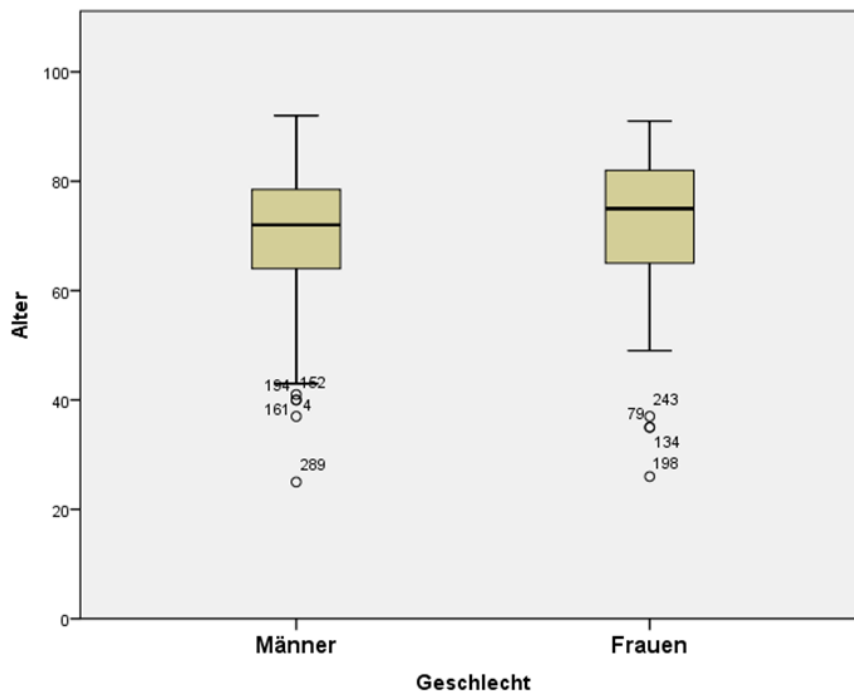


Abbildung 13: Boxplotdarstellung der Altersverteilung der Geschlechter

Die Boxplots stellen die nicht signifikant unterschiedliche Altersverteilung der Geschlechter ($p=0,168$) dar. Die Box entspricht den mittleren 50% der Daten. Die Querbalken markieren den Median (Männer (linker Boxplot): 72,0 Jahre, Frauen (rechter Boxplot): 75,0 Jahre). Die Whisker repräsentieren die minimalen und maximalen Werte die nicht als Ausreißer deklariert werden; als Punkte außerhalb der Whisker dargestellte Werte sind als Ausreißer zu werten.

Die Zeitdauer vom Beginn der Schlaganfallsymptome bis zum Zeitpunkt der Bildgebung mittels MRT betrug im Durchschnitt 2,8 Tage (SD: $\pm 2,7$). Der Median lag bei 2,0 Tagen, die Spannweite reichte von einem Minimum von 0 Tagen bis zu einem Maximum von 28 Tagen. In Bezug auf das Geschlecht ($p=0,359$) und das Alter der PatientInnen ($p=0,445$) bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zeitdauer von Symptombeginn bis zur bildgebenden Untersuchung mittels MRT. Hinsichtlich dieses Parameters wurde das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt, jene mit einem Abstand von 0 bis 2 Tagen und jene mit >2 Tagen Abstand vom Beginn der Symptome bis zur MRT. In Abbildung 14 ist die Verteilung veranschaulicht.

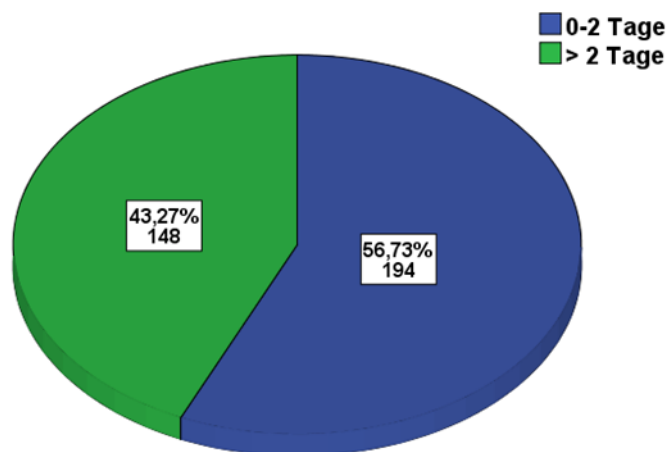


Abbildung 14: Zeitabstand von Beginn der Symptome bis zur MRT-Bildgebung

3.2 Globale Betrachtung der Läsionscharakteristika

Die Läsionscharakteristika wurden anhand der eingezeichneten Läsionsmasken erhoben. Aufgrund mangelhafter Bildqualität bzw. technisch bedingt konnten das Volumen bei zwei Patienten, sowie der transversale (axiale) Durchmesser und die longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung bei drei Patienten in der DWI Sequenz nicht erhoben werden. In der FLAIR Sequenz konnten das Volumen bei drei Patienten, sowie der transversale (axiale) Durchmesser und die longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung bei zwei Patienten nicht ausgemessen werden.

In Tabelle 9 sind die ermittelten Parameter der Läsionen zusammengefasst.

Die erhobenen Parameter der jeweiligen Sequenzen DWI und FLAIR wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson auf mögliche Zusammenhänge getestet. Es zeigten sich positive Korrelationen für alle getesteten Parameter, die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Um einen möglichen Einfluss der Zeitdauer vom Symptombeginn bis zu MRT Bildgebung zu untersuchen, wurden die Läsionsparameter in Abhängigkeit der zuvor beschriebenen Gruppen (0-2 Tage und >2 Tage von Symptombeginn bis zur MRT Bildgebung, vgl. Abbildung 14) analysiert.

Dabei zeigte sich in der Gruppe >2 Tage von Symptombeginn bis zur MRT ein Trend zu einem größeren Volumen in der FLAIR Sequenz ($p=0,059$).

Hinsichtlich der übrigen Läsionsparameter konnten keine signifikanten oder tendenziell signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

Anhand des maximalen transversalen (axialen) Durchmessers DWI wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, jene mit einem maximalen Durchmesser von $<15\text{mm}$ ($n=210$; 61,4%) und jene mit einem Durchmesser $>15\text{mm}$ ($n=132$; 38,6%). Es konnten keine Zusammenhänge der Infarktgröße mit dem Alter ($p=0,546$), Geschlecht ($p=0,200$) bzw. der Zeit von Symptombeginn bis zur MRT Bildgebung ($p=0,911$) gefunden werden.

Läsionsparameter	Mittelwert (±SD)	Median	Minimum	Maximum
Volumen DWI [mm³]	804,9 (±654,8)	631,4	47,3	3305,4
transversaler (axialer) Durchmesser DWI [mm]	13,33 (±4,53)	13,31	4,19	23,15
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung DWI [mm]	12,80 (±6,10)	11,20	5,37	33,30
Volumen FLAIR [mm³]	904,2 (±708,5)	697,2	21,6	3977,1
transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR [mm]	13,24 (±4,40)	13,40	2,78	23,05
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung FLAIR [mm]	13,20 (±6,13)	13,00	5,00	33,30

Tabelle 9: Deskriptive Parameter der Läsionen auf verschiedenen Sequenzen und in verschiedenen Ausdehnungsrichtungen (globale Betrachtung)

Parameter (logarithmiert)		Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	p-Wert
Volumen DWI	transversaler (axialer) Durchmesser DWI	r = 0,879	p<0,001
	longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung DWI	r = 0,795	p<0,001
transversaler (axialer) Durchmesser DWI	longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung DWI	r = 0,560	p<0,001
Volumen FLAIR	transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR	r = 0,907	p<0,001
	longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung FLAIR	r = 0,738	p<0,001
transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR	longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung FLAIR	r = 0,522	p<0,001

Tabelle 10: Korrelationsanalysen der Läsionsparameter

3.3 Betrachtung der Läsionscharakteristika in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation

Zur weiteren Untersuchung und Charakterisierung wurden die Läsionen in Abhängigkeit ihrer anatomischen Lokalisation betrachtet. Die Einteilung erfolgte dabei wie bereits geschildert in die vier Gruppen: pontomesencephale Region, Basalganglien, Thalamus und Centrum semiovale. In Abbildung 15 ist die Häufigkeitsverteilung der Läsionen in den einzelnen Regionen dargestellt. Hinsichtlich der Altersverteilung der PatientInnen ($p=0,277$) und der Geschlechterverteilung ($p=0,632$) in Bezug auf die Läsionslokalisierung bestanden keine signifikanten Unterschiede.

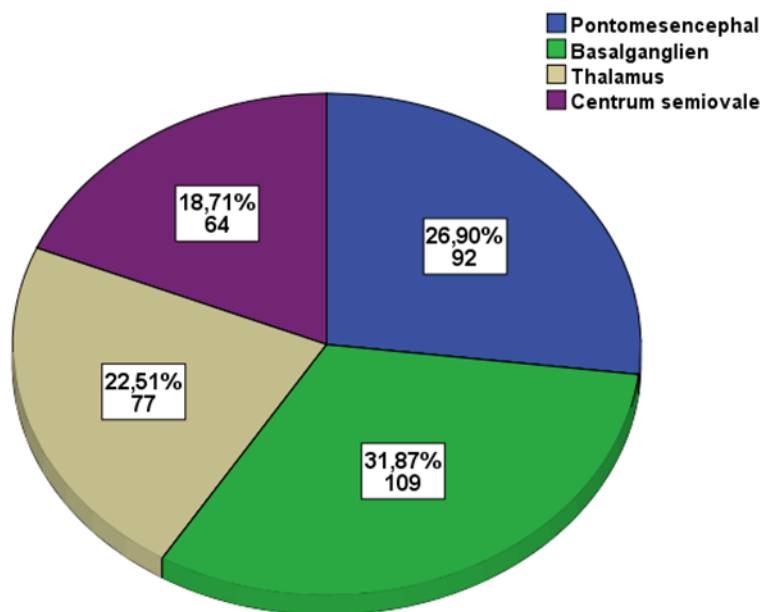


Abbildung 15: Prozentzahlen und absolute Anzahl der Läsionen nach anatomischen Regionen

In Tabelle 11 sind die Läsionsparameter in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation dargestellt. Auffallend stellen sich dabei besonders die Läsionen im Bereich der Basalganglien dar, die sich im Vergleich zu den Läsionen der anderen Lokalisationen in allen ermittelten Parametern deutlich größer präsentieren. Die im Folgenden durchgeführte Analyse mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA (Tabelle 12) zeigte, dass sich

die in den Basalganglien lokalisierten Läsionen bezüglich aller erhobener Läsionsparameter signifikant zu den Läsionen der anderen Lokalisationen unterscheiden. In der FLAIR Sequenz zeigten sich die Läsionen im Bereich des Thalamus in der longitudinalen Abmessung signifikant ausgedehnter als pontomesencephal lokalisierte Läsionen ($p=0,043$).

Wie in Abbildung 16 sichtbar ist, waren Läsionen im Bereich der Basalganglien ($n=57$) und pontomesencephal ($n=43$) gelegene Läsionen größer. Läsionen $<15\text{mm}$ fanden sich hingegen in ähnlicher Häufigkeit in den einzelnen Lokalisationen. Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$) der Läsionsgrößen $<15\text{mm}$ und $>15\text{mm}$ in Bezug auf die anatomische Lokalisation.

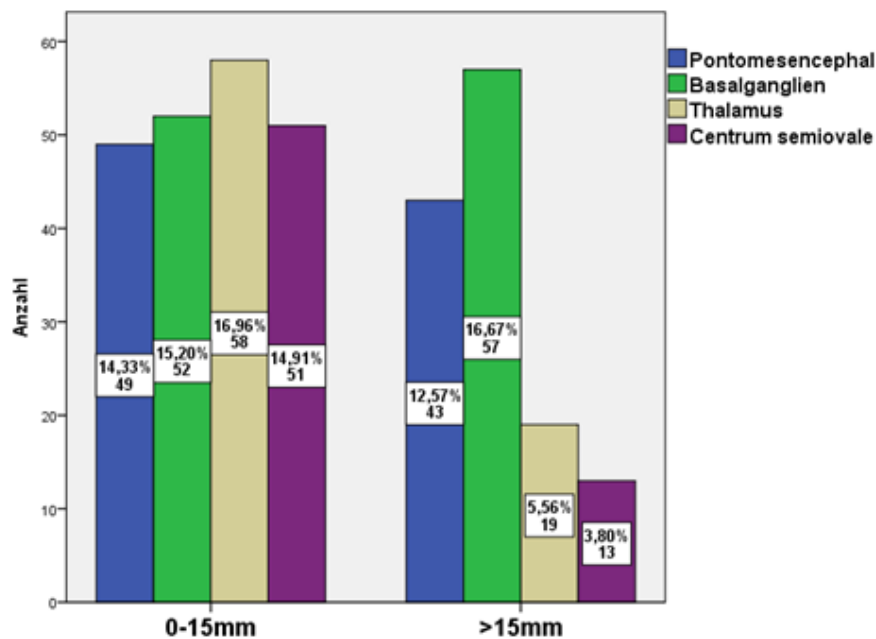


Abbildung 16: Größenverteilung der Läsionen nach anatomischen Regionen

Parameter		anatomische Lokalisation			
		Pontomesencephal	Basalganglien	Thalamus	Centrum semiovale
Volumen DWI [mm ³]	Mittelwert (±SD)	619,2 (±497,2)	1204,6 (±784,0)	669,9 (±526,0)	557,2 (±410,2)
	Median	489,3	978,6	560,1	473,5
	Minimum	47,3	71,0	63,1	55,2
	Maximum	2186,2	3305,4	2675,5	1941,5
	Spannweite	2138,8	3234,4	2612,4	1886,3
transversaler (axialer) Durchmesser DWI [mm]	Mittelwert (±SD)	13,68 (±5,46)	15,06 (±4,33)	11,92 (±3,51)	11,59 (±3,16)
	Median	14,02	15,80	11,87	10,80
	Minimum	4,19	4,59	5,65	5,28
	Maximum	22,63	23,15	19,91	18,10
	Spannweite	18,44	18,56	14,26	12,82
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung DWI [mm]	Mittelwert (±SD)	9,68 (±3,95)	17,65 (±6,44)	11,48 (±4,73)	10,66 (±4,44)
	Median	11,00	17,00	11,00	11,00
	Minimum	5,37	5,50	5,50	5,50
	Maximum	22,00	33,30	28,39	22,40
	Spannweite	16,63	27,80	22,89	16,90
Volumen FLAIR [mm ³]	Mittelwert (±SD)	737,2 (±611,8)	1304,5 (±772,6)	779,2 (±638,5)	616,3 (±492,2)
	Median	588,4	1167,7	639,6	462,1
	Minimum	21,6	100,8	48,1	28,8
	Maximum	3111,8	3977,1	3145,4	2321,3
	Spannweite	3090,2	3876,3	3097,3	2292,5
transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR [mm]	Mittelwert (±SD)	12,60 (±4,89)	15,21 (±3,77)	12,13 (±4,13)	12,14 (±3,93)
	Median	12,33	15,62	12,28	11,86
	Minimum	2,78	5,54	4,64	3,70
	Maximum	23,05	22,73	22,58	19,80
	Spannweite	20,27	17,19	17,94	16,10
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung FLAIR [mm]	Mittelwert (±SD)	10,15 (±4,28)	18,07 (±6,17)	12,08 (±4,62)	10,71 (±4,87)
	Median	11,00	19,50	13,00	11,00
	Minimum	5,37	5,50	5,50	5,00
	Maximum	22,00	33,30	28,38	27,40
	Spannweite	16,63	27,80	22,88	22,40

Tabelle 11: Deskriptive Parameter der Läsionen nach anatomischer Lokalisation

Lokalisationen		Volumen		transversaler (axialer) Durchmesser		longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung	
		DWI	FLAIR	DWI	FLAIR	DWI	FLAIR
Basalganglien	Thalamus	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Centrum semiovale	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Pontomesencephal	p<0,001	p<0,001	P=0,043	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Thalamus	Centrum semiovale	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=0,284
	Pontomesencephal	p=1,00	p=1,00	p=0,712	p=1,00	p=0,113	p=0,043
Centrum semiovale	Pontomesencephal	p=1,00	p=1,00	p=0,420	p=1,00	p=1,00	p=1,00

Tabelle 12: Ergebnisse der vergleichenden Analyse der Läsionsparameter

3.3.1 Differenzierte Betrachtung der Läsionen im Bereich der Basalganglien

Die Läsionen im Bereich der Basalganglien zeigten sich im Vergleich zu den Läsionen anderer Lokalisationen auffällig hinsichtlich aller erhobener Läsionsparameter (vgl. Tabelle 12); es erfolgte diesbezüglich eine Reevaluation der Läsionen dieser Lokalisation. Anhand einer optischen Kontrolle konnte eine Subgruppe mit einer keilförmigen Ausdehnung von den Basalganglien bis teilweise in die Corona radiata reichenden Läsionen identifiziert werden. Läsionen, die diesem Ausdehnungsmuster folgten, wurden für eine weitere differenzierte Betrachtung markiert. Abbildung 17 zeigt beispielhaft eine Läsion dieser auffälligen Konfiguration.

Tabelle 13 stellt die deskriptiven Parameter der jeweiligen Gruppen gegenüber. Keilförmige Läsionen, welche sich teilweise bis in die Corona radiata erstreckten, präsentierten sich im Vergleich zu den auf die Basalganglien beschränkten ovoiden/elipsoiden Läsionen im Mittel bezüglich aller Parameter deutlich ausgedehnter. Die statistische Analyse auf Unterschiede mittels des t-Tests zeigte, dass sich die Gruppen hinsichtlich aller Läsionsparameter signifikant unterschieden. Dabei präsentierten sich die

keilförmigen Läsionen hinsichtlich des transversalen und longitudinalen Durchmessers als auch des Volumens deutlich ausgedehnter.

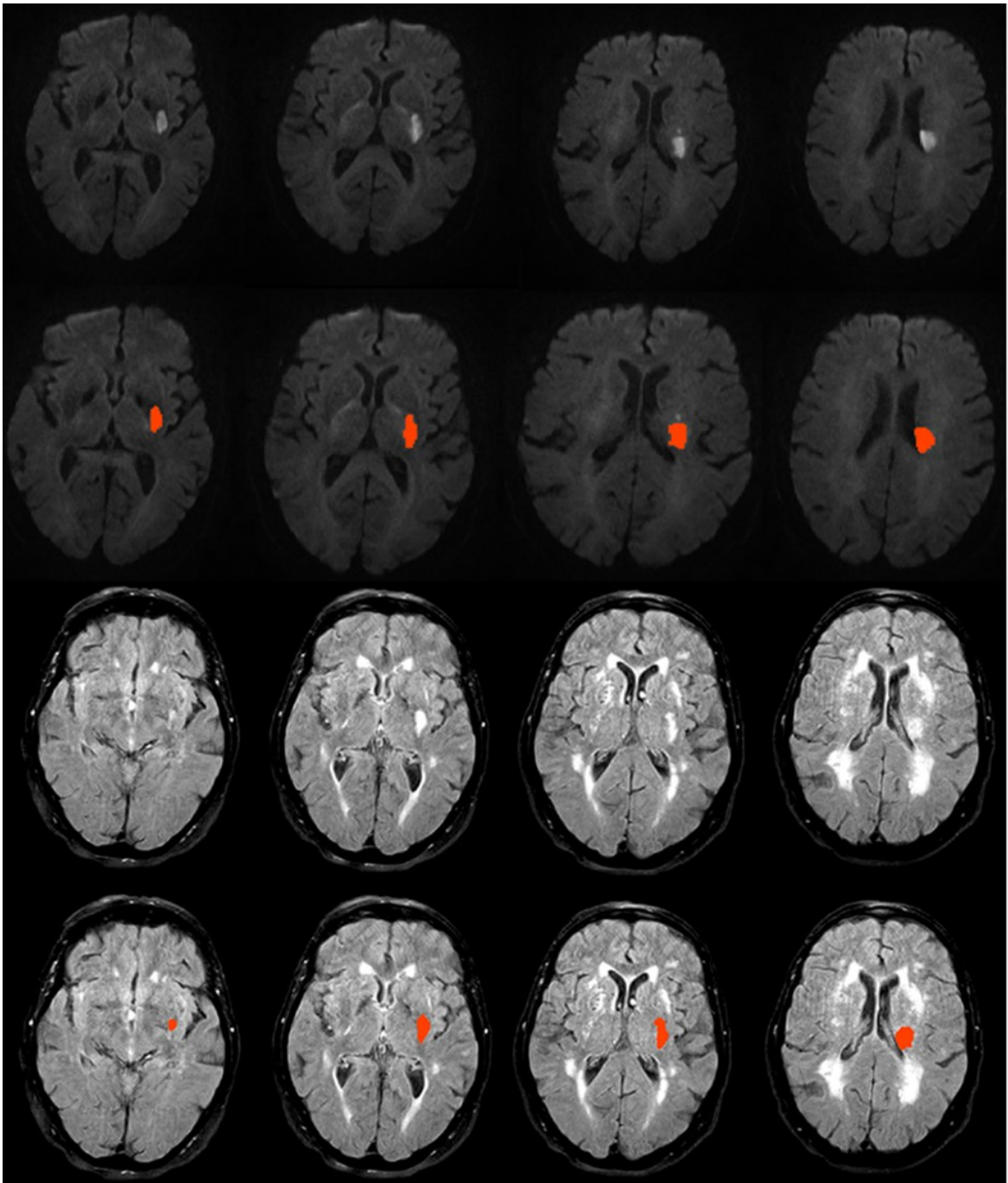


Abbildung 17: Beispiel eines ausgedehnten keilförmigen Infarkts von den Basalganglien bis in die Corona radiata reichend in diffusionsgewichteter Sequenz (oben) und FLAIR Sequenz (unten)

Parameter	Gruppen		
	ovoid/elipsoide Läsionen (n=43)	keilförmige Läsionen (n=66)	p-Wert (t-Test)
Volumen DWI [mm ³]	Mittelwert (±SD)	626,9 (±471,3)	1592,7 (±710,9)
	Median	528,7	1633,7
	Minimum	71,0	355,1
	Maximum	2470,3	3305,4
	Spannweite	2399,3	2950,2
transversaler (axialer) Durchmesser DWI [mm]	Mittelwert (±SD)	12,47 (±4,27)	16,80 (±3,42)
	Median	11,83	17,36
	Minimum	4,59	8,74
	Maximum	23,15	22,66
	Spannweite	18,56	13,92
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung DWI [mm]	Mittelwert (±SD)	11,7 (±4,1)	21,61 (±4,35)
	Median	11,00	22,00
	Minimum	5,50	16,41
	Maximum	22,20	33,30
	Spannweite	16,70	16,89
Volumen FLAIR [mm ³]	Mittelwert (±SD)	758,8 (±472,0)	1671,0 (±718,5)
	Median	589,2	1614,3
	Minimum	100,8	434,4
	Maximum	2376,2	3977,1
	Spannweite	2275,3	3542,7
transversaler (axialer) Durchmesser FLAIR [mm]	Mittelwert (±SD)	13,13 (±3,91)	16,61 (±2,97)
	Median	12,73	16,58
	Minimum	5,54	8,94
	Maximum	21,35	22,73
	Spannweite	15,81	13,79
longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung FLAIR [mm]	Mittelwert (±SD)	12,75 (±4,45)	21,65 (±4,30)
	Median	13,00	20,15
	Minimum	5,50	13,00
	Maximum	20,4	33,30
	Spannweite	14,54	20,30

Tabelle 13: Vergleich der Läsionsparameter innerhalb der Basalganglien

3.3.2 Reanalyse der Läsionscharakteristika in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation unter Ausschluss keilförmiger Läsionen

Aufgrund der zuvor geschilderten maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Läsionseigenschaften innerhalb der Basalganglien wurde eine Reanalyse der vergleichenden Betrachtung der Läsionscharakteristika in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation durchgeführt. Bei dieser Analyse wurden jedoch keilförmige Läsionen mit einer Ausdehnung von den Basalganglien bis teilweise in die Corona radiata ausgeschlossen (s. Tabelle 11 und Tabelle 13). Tabelle 14 stellt die Ergebnisse dar. Die zuvor gefundenen Unterschiede (vgl. Tabelle 12) zwischen den Läsionen im Bereich der Basalganglien im Vergleich zu den anderen Lokalisationen (Thalamus, Centrum semiovale, Pontomesencephal) verloren nun ihre Signifikanz. Ein bleibender signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch in Bezug auf die longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung in der FLAIR Sequenz bei Vergleich der Läsionen im Bereich der Basalganglien (12,7mm ($\pm 4,4$ mm)) und den pontomesencephal gelegenen Läsionen (10.1mm (± 4.2 mm)) ($p=0,007$).

Lokalisationen		Volumen		transversaler (axialer) Durchmesser		longitudinale (craniocaudale) Ausdehnung	
		DWI	FLAIR	DWI	FLAIR	DWI	FLAIR
Basalganglien	Thalamus	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00
	Centrum Semiovale	p=1,00	p=0,505	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=0,051
	Pontomesencephal	p=1,00	p=0,654	p=1,00	p=1,00	p=0,96	p=0,007
Thalamus	Centrum Semiovale	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=1,00	p=0,280
	Pontomesencephal	p=1,00	p=1,00	p=0,786	p=1,00	p=0,097	p=0,042
Centrum Semiovale	Pontomesencephal	p=1,00	p=1,00	p=0,477	p=1,00	p=1,00	p=1,00

Tabelle 14: Ergebnisse der vergleichenden Analyse der Läsionsparameter unter Ausschluss keilförmiger Basalganglienläsionen

4 Diskussion

Es wurde mehrfach dargelegt, dass eine Differenzierung von Schlaganfallssubtypen anhand der klinischen Präsentation alleine nicht ausreichend zuverlässig erfolgen kann.⁽³⁷⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁷²⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷²⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾⁽¹¹¹⁾ Jackson et al. stellten zudem fest, dass anhand einer risikofaktorbasierten Klassifikation der Schlaganfallssubtypen eine gewisse Beeinflussung der Ergebnisse gegeben ist.⁽⁶⁸⁾ Bildgebende Verfahren können diesbezüglich einen wesentlichen Beitrag zum vertieften Verständnis leisten. Sowohl hinsichtlich der Darstellung kleiner subkortikaler Infarkte als auch anderer Zeichen der zerebralen Kleingefäßerkrankung ist dabei die MRT unbestritten der CT überlegen.⁽⁶⁴⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁹³⁾

Die vorliegende Arbeit verfolgte erstmals in einer großen unizentrischen Kohorte den Ansatz der morphologischen Charakterisierung von rezenteren kleinen subkortikalen Infarkten (RSSI) anhand von kranialen MRT-Bildern. In der Vergangenheit war wiederholt in der Literatur auf ein Fehlen eines Konsensus für die bildgebende Charakterisierung von RSSI bzw. lakunären Infarkten hingewiesen worden.⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾ Inzwischen wurde dieser Konsensus in Form der STRIVE Kriterien rezent durch ein ExpertInnenkomitee geschaffen. Für RSSI gilt es jedoch bezüglich der Definition noch einige Fragen zu beantworten; insbesondere zur exakten Charakterisierung der Infarktausmaße in axialer und longitudinaler Ausdehnung, zur anatomische Lokalisation als auch zur Form der Infarkte.⁽⁴³⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾

Der relativ neue Begriff des RSSI trägt der anhaltenden Diskussion hinsichtlich verschiedenartiger Ursachen eines kleinen subkortikalen Infarktes Rechnung. Die Implikation einer spezifischen zugrundeliegenden Ursache wurde wissentlich bei der Wahl des Begriffes ausgespart.⁽⁹³⁾ Neben einer intrinsischen Kleingefäßerkrankung bzw. Mikroatheromen werden die Möglichkeiten einer embolischen Genese, atherosklerotische Veränderungen der großen extra- und intrakraniellen Gefäße als auch subtile Veränderungen in der Wand der Ursprungsarterien der perforierenden Arterien diskutiert.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁹⁾⁽¹¹²⁾ Diese Veränderungen im Sinne atheromatöser Veränderungen wölben sich in das Lumen der perforierenden Arterien vor und führen zu deren Verschluss. Die Problematik dieser mannigfaltigen Ursachen besteht in der gleichartigen Präsentation der Infarkte in bildgebenden Verfahren.

Die Auswahl der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fälle basierte ausschließlich auf der Auswertung von MRT-Bildern, verblindet hinsichtlich der klinischen Präsentation und den Befunden weiterführender diagnostischer Maßnahmen. Die Auswahlkriterien der vermutlichen RSSI folgten den Empfehlungen der STRIVE.⁽⁹³⁾ Eine Modifikation wurde hinsichtlich des Ausschlusses multipler rezenter Infarkte vorgenommen (vgl. Tabelle 6).

Zunächst wurde der Fragestellung nach allgemeinen deskriptiven PatientInnen- und Aufnahme- als auch des Zeitpunktes der Bildaufnahme und deren Einfluss auf die Läsionscharakteristika nachgegangen. Die Läsionsgröße und die Läsionslokalisierung zeigten hierbei keine Zusammenhänge mit dem Alter und dem Geschlecht der PatientInnen. Die Bildgebung mittels MRT wurde im Mittel 2,8 Tage ($\pm 2,7$) nach dem Beginn der Symptomatik durchgeführt. Bezüglich des Aufnahmezeitpunktes zeigte sich keine Bevorzugung eines Geschlechtes oder ein Unterschied hinsichtlich des Alters bzw. der Lokalisation der Läsion. Auch die Größe der Läsionen zeigte sich weitgehend unbeeinflusst von dem Zeitpunkt der MRT-Bildgebung. Die maximalen axialen und longitudinalen Abmessungen zeigten eine enge Korrelation zueinander als auch zu den Volumina der jeweiligen Sequenz.

Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der exakten morphologischen Charakterisierung von RSSI und einer Analyse der Validität der aktuellen Definition.

Die üblichen Definitionen lakunärer Infarkte bzw. RSSI beruhen ausschließlich auf der Festlegung eines maximalen axialen Durchmessers; ein Maximum der longitudinalen Ausdehnung ist bisher nicht in die Definition implementiert. Anhand dieses Kriteriums stellen sich die Infarkte in unserer Untersuchung, mit Ausnahme der Läsionen im Bereich der Basalganglien, weitgehend homogen dar. Anzumerken ist, dass ein kleiner Anteil der Infarkte bei der Abmessung anhand der Masken einen axialen Durchmesser von etwas über 20 mm zeigten. Hierbei ist anzumerken, dass das axiale Definitionsmaximum von ≤ 20 mm zunehmend diskutiert und in Frage gestellt wird.⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁵⁾

Hinsichtlich der Größenverteilung zeigte sich eine Häufung von Läsionen mit einem axialen Durchmesser >15 mm im Bereich der Basalganglien und in der pontomesencephalen Region. Durch Anwendung des alten Definitionsmaximums von ≤ 15 mm in axialer Ausdehnung würde sich die Häufigkeitsverteilung bezüglich der anatomischen Regionen deutlich ändern. Bei genauerer Betrachtung wiesen die Läsionen im Bereich der Basalganglien signifikante Unterschiede bezüglich des Volumens, des axialen

Durchmessers als auch der longitudinalen (craniocaudalen) Ausdehnung im Vergleich zu den Läsionen im Thalamus, Centrum semiovale und der pontomesencephalen Region auf. Innerhalb der Basalganglien zeigte sich ein optisch heterogenes Bild der Läsionen hinsichtlich der Form und Ausdehnung: Zum einen Läsionen, die sich oval bzw. ellipsoid präsentieren; zum anderen Läsionen mit einer keilförmigen Konfiguration und einer Ausdehnung, die teilweise bis in die Corona radiata hineinreicht.

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu einer rezenten Studie von Del Bene et al. In einer Untersuchung von 195 PatientInnen mit RSSI konnten sie keine signifikanten Unterschiede der Größe und der Form der Läsionen feststellen.⁽⁷⁰⁾ Im Allgemeinen erwies sich die aktuelle Definition anhand eines maximalen axialen Durchmessers von ≤ 20 mm als weitgehend solide hinsichtlich der Identifikation einer einheitlichen Gruppe von Läsionen. Besondere Beachtung sollte jedoch den Läsionen mit Lokalisation in den Basalganglien zuteil werden.

Die in unserer Untersuchung gefundenen Auffälligkeiten beziehen sich v.a. auf Infarkte im Bereich der Basalganglien, die dem Versorgungsgebiet der Aa. lenticulostriatae entsprechen. Diese zeigten größere Volumina und auch eine größere Ausdehnung sowohl in der DWI als auch in der FLAIR Sequenz. Eine Auffälligkeit der ischämischen Läsionen in diesem Bereich wird auch in der Literatur thematisiert, besonders in Hinblick auf die Fragestellung, ob sich eine Unterscheidung bezüglich der Pathogenese auf Basis einer Veränderung der großen Gefäße oder der kleinen Gefäße durch bildgebende und klinische Daten treffen lässt.

Die Läsionen werden in der Bildgebung verschiedenartig charakterisiert. Zum einen hinsichtlich der Form, zum anderen hinsichtlich der Lokalisation der Läsion in Bezug auf die Ursprungsarterie der perforierenden Äste.⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾

Detaillierte Darstellungen der Läsionsausdehnungen finden sich sehr selten, und meist beschränken sich die Angaben auf den axialen Durchmesser. Infarkte, die nach Kim et al. und Wen et al. durch einen proximalen Verschluss der perforierenden Arterien bedingt sind, zeigten dabei einen größeren axialen Durchmesser als jene, die vermutlich durch eine distale Okklusion verursacht sind.⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾ Dies korrespondiert mit unserer Arbeit, die einen signifikant kleineren axialen Durchmesser der inselförmig in den Basalganglien lokalisierten Läsionen (DWI: $12,4 \pm 4,2$) verglichen mit den keilförmig konfigurierten Läsionen zeigte (DWI: $16,8 \pm 3,4$). Eine Charakterisierung der Läsionen anhand der Form

bzw. der Lokalisation in Bezug auf die Ursprungsarterie stellt jedoch eine nicht hinreichend suffiziente Beschreibung dar.

Phan et al. ordneten Infarkte im Versorgungsgebiet der Aa. lenticulostriatae und der Heubnerschen Arterie anhand von Schablonen der Versorgungsterritorien dieser Arterien, entsprechend deren Verzweigungsmusters, in drei Gruppen ein. Demnach wären die meisten RSSI unserer Kohorte auf einen Verschluss von Ästen der zweiten oder dritten Ordnung zurückzuführen. Infarkte auf Basis eines Verschlusses eines Astes der zweiten Ordnung zeigten dabei eine Ausdehnung von axial $16,6 \pm 22,8$ mm bzw. $16,1 \pm 8,0$ mm, eine craniocaudale Ausdehnung von $25,2 \pm 7,9$ mm und ein Volumen von $3,4 \pm 2,4$ ml. Dies entspricht weitgehend den keilförmigen Infarkten in der vorliegenden Untersuchung (vgl. Tabelle 13). Durch einen vermutlichen Verschluss eines Astes der dritten Ordnung verursachte Infarkte zeigten in der Studie von Phan et. al. eine Ausdehnung von axial $5,3 \pm 3,1$ mm bzw. $5,5 \pm 3,8$ mm, craniocaudal $11,6 \pm 5,7$ und ein Volumen von $0,7 \pm 0,6$ ml. Hierbei zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung der insulär in den Basalganglien gelegenen Läsionen dieser Studie (vgl. Tabelle 13); eine Abweichung ist jedoch hinsichtlich der axialen Ausdehnung gegeben.⁽¹¹⁸⁾

Detaillierte anatomische Studien finden sich in der rezenten Literatur selten. Marinkovic et al.⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾ sowie Umansky et al.⁽⁹⁸⁾ führten in akribischer Arbeit anatomische Studien der perforierenden Äste der A. cerebri media durch. Es wird besonders die große Variabilität sowohl der Anzahl der perforierenden Äste als auch des weiteren Verzweigungsmusters betont. Dementsprechend zeigt sich auch das Versorgungsgebiet der perforierenden Arterien individuell sehr verschieden. Marinkovic et al. beschreiben dabei große Unterschiede des Verzweigungsgebiets der lateralen Gruppe der Aa. lenticulostriatae (6x18 mm bis 33x40mm) und der medialen Gruppe der Aa. lenticulostriatae (2x6 mm bis 8,5x15mm).⁽⁹⁹⁾ Das Versorgungsgebiet der Aa. lenticulostriatae an sich zeigte sich jedoch konstant. Infarkte mit einer Größe von bis zu 20 mm in der axialen Ausdehnung werden auch hier eher dem Verschluss eines terminalen Astes, Seitenastes oder einer perforierenden Arterie der kaliberschwächeren medialen Gruppe zugeschrieben.

Ein keilförmiges Ausbreitungsmuster, insbesondere mit einer Ausbreitung bis zur Basis der Basalganglien weist jedoch eher auf den Verschluss nahe des Ursprungs bzw. eines langen Seitenastes hin.⁽¹⁰⁰⁾ Dies zeigt, dass keine eindeutige anatomische Ratio hinsichtlich des Definitionskriteriums eines maximalen axialen Durchmessers von 20mm vorliegt. Insbesondere im Versorgungsbereich der vertikal ascendierenden Aa. lenticulostriatae

wären Aufnahmen in coronaler bzw. sagittaler Schnittführung für eine exaktere Abschätzung des Ausbreitungsmusters der Läsion hilfreich, da anhand axialer Schnitte eine Unterschätzung bzw. leichte Fehleinschätzung der exakten Infarktausbreitung bzw. der Form möglich ist.

Eine häufig nicht bedachte Ursache, die den Verschluss eines Hauptstammes einer bzw. mehrerer perforierender Arterien bedingen kann, ist die Vorwölbung atheromatöser Veränderungen der A. cerebri media bzw. der A. basilaris in das Lumen der perforierenden Äste, die sogenannte „Branch Atheromatous Disease“ (BAD).⁽¹¹¹⁾⁽¹¹⁹⁾ Diese Veränderungen können häufig ohne pathologisches Korrelat in der MR-Angiographie oder der sonographischen Untersuchung vorliegen. Die Untersuchung mittels hochauflösender MRT (High Resolution MRI, HR-MRI) kann hilfreich sein, derartige Veränderungen zu identifizieren. Eine der BAD entsprechende Veränderung konnte unter Anwendung dieser Technik bei bis zu 70% der PatientInnen mit RSSI nachgewiesen werden.⁽¹²⁰⁾

Pontine Infarkte zeigten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine Häufung hinsichtlich eines axialen Durchmessers >15 mm. Auch in dieser anatomischen Lokalisation stellt sich die Frage, ob die Infarkte auf Veränderungen der kleinen Gefäße oder Veränderungen der großen Gefäße basieren. In der Literatur findet sich oftmals eine Unterscheidung in paramediane pontine Infarkte mit einer Ausdehnung bis an die piale Zirkumferenz und lacunäre pontine Infarkte, welche sich nicht bis an die piale Zirkumferenz erstrecken. Toyoda et al. berichten von einer signifikant höheren Rate an atherosklerotischen Veränderungen der A. basilaris bei paramedianen pontinen Infarkten.⁽¹²¹⁾ Rezente Studien unter Verwendung von HR-MRI unterstützten diesen Befund jedoch nicht. Feng et al. und Klein et al. konnten atheromatöse Veränderungen in der Wand der A. basilaris bei bis zu 73% der PatientInnen mit kleinen isolierten Läsionen im Pons nachweisen und zeigen damit, dass Plaques der A. basilaris einen gewichtigen Faktor bei kleinen isolierten Infarkten im Pons darstellen könnten.⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾

Kim et al. untersuchten pontine Infarkte auf Basis einer BAD im Vergleich zu Infarkten auf Basis einer Kleingefäßerkrankung hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs. Beide untersuchten Entitäten zeigten eine Volumenzunahme innerhalb der ersten Tage, jedoch erwies sich diese Progression bei BAD basierten Infarkten als ausgeprägter. Läsionen auf Basis einer zerebralen Kleingefäßerkrankung (small vessel disease, SVD) weisen in dieser Untersuchung mit $0,71 \pm 0,41$ ml ein größeres Initialvolumen auf. Das Initialvolumen und

das Volumen der Folgeuntersuchung unterschieden sich jedoch nicht. SVD basierte Infarkte wiesen jedoch in dieser Untersuchung ein größeres Volumen auf.⁽¹²⁴⁾

Die anatomischen Verhältnisse der perforierenden Äste des Pons präsentieren sich, ähnlich den Aa. lenticulostriatae, äußerst variabel hinsichtlich der Anzahl der perforierenden Äste. In der mikroanatomischen Studie von Balaji et. al. wird eine Anzahl von 1 bis 7 perforierenden paramedianen Ästen und eine Anzahl von 1 bis 5 zirkumferierenden perforierenden Ästen beschrieben. Konstant zeigt sich auch hier das generelle Versorgungsgebiet welches sowohl Pons als auch die Pedunculi cerebelli umfasst.⁽¹⁰¹⁾

Hinsichtlich der betrachteten Sequenzen DWI und FLAIR unterschieden sich die Abmessungen der RSSI nicht signifikant. Dies bedeutet, dass sowohl die DWI als auch die FLAIR Sequenz zur Identifikation von RSSI herangezogen werden können und ist daher von Relevanz für die klinische Praxis. In der FLAIR Sequenz zeigten sich jedoch die craniocaudale Ausdehnung und das Volumen etwas höher als in der DWI Sequenz. Dies könnte eventuell Ausdruck einer erhöhten Sensibilität der FLAIR Sequenz hinsichtlich einer ödematösen Komponente des Infarktes sein.⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾⁽¹²⁷⁾ Die FLAIR Sequenz beruht stark vereinfacht auf der Darstellung der Protonendichte, wohingegen die DWI auf der Darstellung der Beweglichkeit der Protonen beruht.⁽¹²⁸⁾ Unterschiede bezüglich der Geometrie der Aufnahmeebenen der MRT Bilder könnten ebenfalls als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Innerhalb der ersten Tage nach dem ischämischen Ereignis ist die Veränderung der Läsion in der Bildgebung durch eine Zunahme der Ausmaße geprägt. Dies kann Ausdruck eines obligat auftretenden zytotoxischen Ödems oder, in einem geringeren Ausmaß, eines variabel ausgeprägtem vasogenen Ödems sein.⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁸⁾⁽¹²⁹⁾⁽¹¹⁵⁾ Aus diesem Grund kann die Definition kleiner subkortikaler Infarkte anhand eines maximalen axialen Durchmessers von 20 mm ebenfalls kritisch gesehen werden, da die Abhängigkeit vom Aufnahmezeitpunkt eine Missklassifikation zur Folge haben kann.⁽⁷⁰⁾

Die vorliegende Arbeit stellt international erstmals detailliert die Läsionsausmaße und das Volumen von RSSI in der MRT anhand eines relativ großen unizentrischen Patientenkollektivs (n=342) dar. Vergleichbar große Patientenkollektive finden sich in der rezenten Literatur nicht. Zu betonen ist an dieser Stelle, dass diese Fallzahl mitunter durch das standardisierte Vorgehen bei Verdacht auf ein zerebrales ischämisches Geschehen an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz, mit häufiger

Durchführung einer cMRT (sofern keine Kontraindikationen vorliegen), erreicht werden konnte.

Eine Besonderheit liegt in der Auswahl der Fälle: Diese wurde unbeeinflusst von weiteren Informationen abseits der MRT-Bilder durchgeführt. Dies ist keinesfalls als Limitation anzusehen. Im Rahmen einer weiteren Untersuchung ist geplant, die ausgewählten Fälle hinsichtlich der weiteren klinisch erhobenen Befunde und des Verlaufes zu untersuchen und in weiterer Folge eine Verbindung zu den Läsionsausmaßen herzustellen.

Aufgrund der Nichtbeachtung zusätzlicher klinischer Befunde ist es durchaus möglich, dass sich gleichartig wie RSSI präsentierende Infarkte anderer Ätiologien (v.a. makroangiopathische und kardioembolische Infarkte) eingeschlossen wurden. Doch auch dies ist nicht als Limitation zu werten; viel eher ist es eine exakte Befolgung der aktuellen Richtlinien, welche explizit die Implikation einer zugrundeliegenden Ätiologie vermeiden soll. Wie erwähnt steht eine Vielzahl möglicher Ursachen für RSSI zur Debatte; eine ätiologische Zuordnung einzig anhand der Läsionspräsentation in der Bildgebung ist jedoch nicht möglich. Unabdingbar ist die Zusammenschau mit weiteren klinischen Befunden.

Die vorliegende Arbeit unterliegt gewissen Limitationen. Das Bildmaterial stammt aus der klinischen Routine und ist hinsichtlich der Qualität, vorrangig aufgrund von Bewegungsartefakten, nicht immer als optimal für das exakte Einzeichnen der Läsionen zu betrachten. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren wurden die Aufnahmeprotokolle mehrmalig angepasst. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der Auflösung und der Schichtdicke. In Bezug auf kleine Infarkte kann dies bei großer Schichtdicke zu einer Unterschätzung des wahren Volumens der Läsion führen, da innerhalb eines Voxels die gemittelte Signalintensität des Volumens zur Darstellung kommt.

Die Läsionen wurden manuell, nach entsprechender Einschulung, sorgfältig eingezeichnet und vermessen. Dies birgt eine gewisse Fehlerquelle in sich. Da diese Arbeitsschritte jedoch von einer einzelnen Person durchgeführt wurden, ist davon auszugehen, dass immer gleichartig vorgegangen wurde.

Hinsichtlich des Erhebens der craniocaudalen Ausdehnung ist anzumerken, dass dies auf der Basis axialer Schnitte durchgeführt wurde. Eine coronale oder sagittale Schnittführung in DWI und FLAIR ist in den MRT-Standardprotokollen nicht implementiert.

Weitere Studien auf diesem Gebiet sind dringend notwendig. Wichtig ist dabei, dass sich einzelne Arbeitsgruppen an der nun vorhandenen einheitlichen Definition von RSSI orientieren, da dadurch eine Vergleichbarkeit einzelner Studien gewährleistet ist. Zusätzlich bietet sich durch eine einheitliche Definition die Möglichkeit einer internationalen Kooperation im Sinne eines Austausches und einer Zusammenführung der jeweiligen Studienkohorten.

Das Augenmerk dieser Arbeit lag auf der morphologischen Charakterisierung von RSSI; der Nachweis einer einheitlichen Ätiologie anhand morphologischer Charakteristika der Infarkte war anhand des gewählten Vorgehens nicht möglich und nicht Ziel dieser Arbeit. Es ist zu vermuten, dass im Falle der RSSI die Form der Infarkte eher im Zusammenhang mit dem verschlossenen Gefäß als mit der Ursache der Okklusion steht. Dies gilt insbesondere für keilförmige Infarkte im Bereich vertikal aszendierender perforierender Arterien. Ein langfristiges Ziel ist es, die Empfehlungen zur bildgebenden Charakterisierung von RSSI zu verfeinern und anhand der Morphologie in der MRT Hinweise auf die Ätiologie der jeweiligen ischämischen Läsion zu erlangen. Diese Arbeit stellt in diesem Kontext einen ersten Schritt dar. Inwiefern begleitende, einer globalen zerebralen Kleingefäßerkrankung entsprechende Veränderungen in der Bildgebung in Bezug auf eine Differenzierung der Ursachen für RSSI hilfreich sein können, gilt es zukünftig durch nähere Analyse der Bilder hinsichtlich WML, Mikroblutungen und erweiterten perivaskulären Räumen zu untersuchen.

Unabdingbar ist die Verbindung der bildgebenden Daten mit dem klinischen Erscheinungsbild, sowohl in der Akutphase und während des Verlaufes, als auch mit weiterführenden diagnostischen Befunden. Hierbei sind vor allem die Neurosonographie, die MR-Angiographie und die Echokardiographie von großem Interesse. Auf diese Weise sollte die in dieser Arbeit retrospektiv identifizierte Kohorte exakt analysiert werden können.

Weiterführend wäre eine prospektiv und longitudinal ausgelegte Studie sinnvoll. Einerseits um die Läsionen in ihrem zeitlichen Verlauf und im Kontext globaler zerebraler Veränderungen im Sinne weiterer Zeichen einer SVD beurteilen zu können, andererseits wäre im Rahmen einer geplanten Studie ein konstantes MRT Studienprotokoll zu etablieren. Hierbei wären, um eine bestmögliche Beurteilung der Läsionen zu

gewährleisten, eine isometrische Voxelgröße von 1x1x1mm und die Aquirierung coronaler bzw. sagittaler Schnittbilder empfehlenswert. Isometrische MRT- Bilder würden sich in Folge hervorragend eignen, die Läsionen auf ein Standardgehirn, z.B. MNI 152, zu übertragen. Anhand detaillierter Schablonen der Gefäßversorgung und anatomischer Strukturen könnten die RSSI sehr exakt zugeordnet werden.

Langfristig könnte mit diesen Bildern eine Datenbank mit präzise charakterisierten kleinen subkortikalen Infarkten aufgebaut werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. 13th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2013
2. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 2001 Nov 1;32(11):2559–66.
3. Masuhr KF, Neumann M. Neurologie. Duale Reihe. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2007
4. Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach. 4th rev. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2009.
5. STATISTIK AUSTRIA - Todesursachen [Internet]. [cited 2014 Feb 23]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/index.html
6. Brainin M, Dachenhausen A, Steiner M. [Epidemiology of stroke]. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2003;153(1-2):3–5.
7. Österreichische Gesellschaft für Schlaganfallforschung - Zahlen und Fakten [Internet]. [cited 2013 Nov 28]. Available from: <http://www.oegsf.at/aerzte/index.php?page=zahlen-und-fakten-2>
8. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*. 2009 Mar 26;40(5):1557–63.
9. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):182–7.
10. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2006 Jun;13(6):581–98.
11. Murray CJL, Lopez AD, Harvard School of Public Health, World Health Organization, World Bank. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary. [Cambridge, Mass.]: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank ; Distributed by Harvard University Press; 1996.
12. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the Global Burden of Stroke. *World Neurosurg*. 2011 Dec;76(6):S85–S90.
13. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992 Nov 1;23(11):1551–5.

14. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke J Cereb Circ.* 1996 Mar;27(3):373–80.
15. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk Factors. *Stroke.* 1997 Jul 1;28(7):1507–17.
16. Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology.* 1997 Nov;49(5 Suppl 4):S39–44.
17. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke.* 1993;24(9):1366–71.
18. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke.* 1994 Nov 1;25(11):2120–5.
19. Organization WH. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization; 2002
20. Bowman TS, Gaziano JM, Kase CS, Sesso HD, Kurth T. Blood pressure measures and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in men. *Neurology.* 2006 Sep 12;67(5):820–3.
21. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35(3):776–85.
22. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887–98.
23. Barnett HJ, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Jan 26;332(4):238–48.
24. Kuller LH. Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. *Epidemiol Rev.* 2000;22(1):14–7.
25. Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factors for stroke. *Neurol Clin.* 1983 Feb;1(1):317–43.
26. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298(6676):789.
27. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267–78.
28. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke.* 2004 Nov 11;35(12):2902–9.

29. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJ, Biller J, Caplan LR, Carter LP, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(6):2950–65.
30. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke J Cereb Circ*. 1993 Dec;24(12):1828–32.
31. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral Blood Flow Threshold of Ischemic Penumbra and Infarct Core in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke*. 2006 Mar 30;37(5):1334–9.
32. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov 1;12(6):723–5.
33. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflug Arch Eur J Physiol*. 2010 Jul;460(2):525–42.
34. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*. 5th rev. ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
35. Krassen Nedeltchev, Stefan Wolff. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatr Neurol*. 2010;(3-6):3.
36. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
37. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1521–6.
38. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VM, Mathew NT. Cerebral Embolization: Prospective Clinical Analysis of 42 Cases. *Stroke*. 1971 Nov 1;2(6):541–54.
39. Park DC, Nam HS, Lim SR, Lee PH, Heo JH, Lee BI, et al. MRI features of infarcts with potential cardiac source of embolism in the Yonsei Stroke Registry (YSR), Korea. *Yonsei Med J*. 2000 Aug;41(4):431–5.
40. Helgason CM. Cardioembolic stroke: topography and pathogenesis. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992;4(1):28–58.
41. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):493–501.
42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502–8.

43. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689–701.
44. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1987 May 1;18(3):545–51.
45. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology.* 2011 Dec 12;77(24):2104–2104.
46. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):617–9.
47. Caplan LR, Mohr JP, Ackerman RH. In Memoriam: Charles Miller Fisher, MD (1913-2012). *Arch Neurol.* 2012;69(9):1208–9.
48. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl).* 1968 Dec 18;12(1):1–15.
49. Lammie GA. Pathology of small vessel stroke. *Br Med Bull.* 2000;56(2):296–306.
50. Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke.* 1988 Sep 1;19(9):1074–82.
51. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982 Aug;32(8):871–6.
52. Hassan A. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain.* 2003 Feb 1;126(2):424–32.
53. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ.* 1998 May 2;316(7141):1328–9.
54. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007 Mar 13;115(10):1285–95.
55. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Muhlhauser F, Hennerici M. Adhesion Molecules in Cerebrovascular Diseases : Evidence for an Inflammatory Endothelial Activation in Cerebral Large- and Small-Vessel Disease. *Stroke.* 1999 Aug 1;30(8):1647–50.
56. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol.* 2009 Feb;65(2):194–202.
57. Wardlaw JM, Farrall A, Armitage PA, Carpenter T, Chappell F, Doubal F, et al. Changes in Background Blood-Brain Barrier Integrity Between Lacunar and Cortical Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke.* 2008 Feb 28;39(4):1327–32.
58. Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Aug 25;81(2):192–7.

59. Chowdhury D. Are multiple acute small subcortical infarctions caused by embolic mechanisms? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct 1;75(10):1416–20.
60. Futrell N. Lacunar infarction: embolism is the key. *Stroke J Cereb Circ*. 2004 Jul;35(7):1778–9.
61. Macdonald RL, Kowalczyk A, Johns L. Emboli Enter Penetrating Arteries of Monkey Brain in Relation to Their Size. *Stroke*. 1995 Jul 1;26(7):1247–51.
62. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-Weighted Imaging Identifies a Subset of Lacunar Infarction Associated With Embolic Source. *Stroke*. 1999 Dec 1;30(12):2644–50.
63. Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a Relationship Exist Between Carotid Stenosis and Lacunar Infarction? *Stroke*. 2003 May 8;34(6):1404–9.
64. Seifert T, Enzinger C, Storch MK, Pichler G, Niederkorn K, Fazekas F. Acute small subcortical infarctions on diffusion weighted MRI: clinical presentation and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov 1;76(11):1520–4.
65. Engelter ST, Wetzel SG, Bonati LH, Fluri F, Lyrer PA. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in stroke and TIA patients. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(49-50):729–40.
66. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol*. 2008 Aug 1;8(4):222–8.
67. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, et al. Differing Risk Factor Profiles of Ischemic Stroke Subtypes: Evidence for a Distinct Lacunar Arteriopathy? *Stroke*. 2010 Feb 11;41(4):624–9.
68. Jackson C, Sudlow C. Are Lacunar Strokes Really Different?: A Systematic Review of Differences in Risk Factor Profiles Between Lacunar and Nonlacunar Infarcts. *Stroke*. 2005 Mar 10;36(4):891–901.
69. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CLM. Differences Between Ischemic Stroke Subtypes in Vascular Outcomes Support a Distinct Lacunar Ischemic Stroke Arteriopathy: A Prospective, Hospital-Based Study. *Stroke*. 2009 Nov 5;40(12):3679–84.
70. Del Bene A, Makin SDJ, Doubal FN, Inzitari D, Wardlaw JM. Variation in Risk Factors for Recent Small Subcortical Infarcts With Infarct Size, Shape, and Location. *Stroke*. 2013 Nov 1;44(11):3000–6.
71. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke*. 1990 Mar 1;21(3):375–81.
72. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke*. 1991;22(11):1374–8.

73. Ahlhelm FJ, Ludwieg A, Ahlhelm D, Roth C, Papanagiotou P, Reith W. Magnetresonanz- und computertomographische Befunde bei lakunären Hirninfarkten. *Radiol.* 2009 Mar 20;49(4):305–11.
74. Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of Clinical Stroke Misclassification (“Clinical-Imaging Dissociation”) in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(4):395–402.
75. Gass A, Ay H, Szabo K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI for the “small stuff”: the details of acute cerebral ischaemia. *Lancet Neurol.* 2004 Jan;3(1):39–45.
76. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991 Aug;12(4):611–20.
77. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *The Lancet.* 2007;369(9558):293–8.
78. Lövblad K-O, Laubach H-J, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(6):1061–6.
79. Urbach H, Flacke S, Keller E, Textor J, Berlis A, Hartmann A, et al. Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2000;42(10):722–7.
80. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology.* 1992 Sep;42(9):1717–23.
81. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) for Assessment of Cerebral Infarction: Initial Clinical Experience in 50 Patients. *Stroke.* 1996 Jul 1;27(7):1187–91.
82. Oliveira-Filho J, Ay H, Schaefer PW, Buonanno FS, Chang Y, Gonzalez RG, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging identifies the “clinically relevant” small-penetrator infarcts. *Arch Neurol.* 2000 Jul;57(7):1009–14.
83. Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW. Diffusion-Weighted MRI in Acute Subcortical Infarction. *Stroke.* 1998 Jan 1;29(1):133–6.
84. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology.* 2006;66(9):1335–8.
85. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol.* 2003 Apr;2(4):238–45.
86. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes : A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke.* 2000 May 1;31(5):1062–8.

87. De Laat KF, van Norden AGW, Gons RAR, van Oudheusden LJB, van Uden IWM, Bloem BR, et al. Gait in Elderly With Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2010 Jun 24;41(8):1652–8.
88. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM, et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011 May 31;76(22):1872–8.
89. Santos M, Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, et al. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 Nov;40(11):3557–62.
90. Inzitari D. Leukoaraiosis: An Independent Risk Factor for Stroke? *Stroke*. 2003 Jun 26;34(8):2067–71.
91. De Jong G. Two Types of Lacunar Infarcts: Further Arguments From a Study on Prognosis. *Stroke*. 2002 Aug 1;33(8):2072–6.
92. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke*. 1993;24(5):652–6.
93. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–38.
94. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide Variation in Definition, Detection, and Description of Lacunar Lesions on Imaging. *Stroke*. 2010 Dec 30;42(2):359–66.
95. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Counting Cavitating Lacunes Underestimates the Burden of Lacunar Infarction. *Stroke*. 2009 Dec 31;41(2):267–72.
96. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 4th rev. ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
97. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J. *Prometheus LernAtlas der Anatomie*. Stuttgart: G. Thieme; 2005.
98. Umansky F, Gomes FB, Dujovny M, Diaz FG, Ausman JI, Mirchandani HG, et al. The perforating branches of the middle cerebral artery: a microanatomical study. *J Neurosurg*. 1985;62(2):261–8.
99. Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Kovacevic MS, Stevic ZD. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke*. 1985 Nov 1;16(6):1022–9.
100. Marinković S, Gibo H, Milisavljević M, Četković M. Anatomic and clinical correlations of the lenticulostriate arteries. *Clin Anat*. 2001;14(3):190–5.
101. Pai B, Varma R, Kulkarni R, Nirmala S, Manjunath L, Rakshith S. Microsurgical anatomy of the posterior circulation. *Neurol India*. 2007;55(1):31.

102. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1125–35.
103. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. 6th rev. ed. Heidelberg: Springer; 2009.
104. Uhlenbrock D, Forsting M, Engelbrecht V. *MRT und MRA des Kopfes*. 2nd rev. ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2007
105. Moritani T. *Diffusion-weighted mr imaging of the brain*. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
106. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):333–9.
107. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208–219.
108. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012 Aug 15;62(2):782–90.
109. Gerraty RP. Examining the Lacunar Hypothesis With Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2002 Aug 1;33(8):2019–24.
110. Schonewille WJ, Tuhim S, Singer MB, Atlas SW. Diffusion-Weighted MRI in Acute Lacunar Syndromes : A Clinical-Radiological Correlation Study. *Stroke*. 1999 Oct 1;30(10):2066–9.
111. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1246–50.
112. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb 1;82(2):126–35.
113. Kim BJ, Lee DH, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Branching Patterns Determine the Size of Single Subcortical Infarctions. *Stroke*. 2014 May 1;45(5):1485–7.
114. Bang OY, Yeo SH, Yoon JH, Seok JI, Sheen SS, Yoon SR, et al. Clinical MRI Cutoff Points for Predicting Lacunar Stroke May Not Exist: Need for a Grading rather than a Dichotomizing System. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(6):520–9.
115. Cho A-H, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm Size Criterion for Lacunar Infarction Still Valid? A Study on Strictly Subcortical Middle Cerebral Artery Territory Infarction Using Diffusion-Weighted MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):14–9.

116. Kim J-T, Yoon G-J, Park M-S, Nam T-S, Choi S-M, Lee S-H, et al. Lesion Patterns of Small Deep Infarcts Have Different Clinical and Imaging Characteristics. *Eur Neurol.* 2010;63(6):343–9.
117. Wen L, Feng J, Zheng D. Heterogeneity of single small subcortical infarction can be reflected in lesion location. *Neurol Sci.* 2013 Jul;34(7):1109–16.
118. Phan TG, van der Voort S, Beare R, Ma H, Clissold B, Holt M, et al. Dimensions of Subcortical Infarcts Associated with First- to Third-Order Branches of the Basal Ganglia Arteries. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(3):262–7.
119. Kwan MW-M, Mak W, Cheung RT-F, Ho S-L. Ischemic stroke related to intracranial branch atheromatous disease and comparison with large and small artery diseases. *J Neurol Sci.* 2011 Apr;303(1-2):80–4.
120. Chung J-W, Kim BJ, Sohn CH, Yoon B-W, Lee S-H. Branch Atheromatous Plaque: A Major Cause of Lacunar Infarction (High-Resolution MRI Study). *Cerebrovasc Dis Extra.* 2012;2(1):36–44.
121. Toyoda K, Saku Y, Ibayashi S, Sadoshima S, Ogasawara T, Fujishima M. Pontine infarction extending to the basal surface. *Stroke.* 1994 Nov 1;25(11):2171–8.
122. Feng C, Xu Y, Bai X, Hua T, Li Q, Tang G-Y, et al. Basilar Artery Atherosclerosis and Hypertensive Small Vessel Disease in Isolated Pontine Infarctions: A Study Based on High-Resolution MRI. *Eur Neurol.* 2013;70(1):16–21.
123. Klein IF, Lavalley PC, Mazighi M, Schouman-Claeys E, Labreuche J, Amarenco P. Basilar Artery Atherosclerotic Plaques in Paramedian and Lacunar Pontine Infarctions: A High-Resolution MRI Study. *Stroke.* 2010 Jul 1;41(7):1405–9.
124. Kim JS, Cho K-H, Kang D-W, Kwon SU, Suh DC. Basilar artery atherosclerotic disease is related to subacute lesion volume increase in pontine base infarction. *Acta Neurol Scand.* 2009 Aug;120(2):88–93.
125. Ritzl A, Meisel S, Wittsack H-J, Fink GR, Siebler M, Mödder U, et al. Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI): Follow-up of diffusion-weighted MRI lesions. *J Magn Reson Imaging.* 2004 Aug;20(2):201–7.
126. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, de Crespigny AJ, Tong DC, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Apr;22(4):637–44.
127. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology.* 1997;39(6):406–10.
128. Ricci PE, Burdette JH, Elster AD, Reboussin DM. A comparison of fast spin-echo, fluid-attenuated inversion-recovery, and diffusion-weighted MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(8):1535–42.

129. Fiebach JB, Hopt A, Vucic T, Brunecker P, Nolte CH, Doege C, et al. Inverse mismatch and lesion growth in small subcortical ischaemic stroke. *Eur Radiol.* 2010 Dec;20(12):2983–9.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sebastian Eppinger
Geburtstag: 16.05.1987 in Filderstadt, Deutschland

Hochschulausbildung:

seit 10/2008 Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz
Österreich
07/2009: Abschluss des 1. Studienabschnitts
06/2013: Abschluss des 2. Studienabschnitts
Seit 10/2013: 3. Studienabschnitt

Schulbildung:

12/2007 Abschluss des theoretischen Abschnitts der Ausbildung zum
Rettungsassistenten an der DAA Köln
1997-2006 Evangelisches Heidehof-Gymnasium, 28.06.2006 Abitur
1994-1997 Grundschule Birkach

Famulaturen und Praktika:

07/2012 Pflichtfamulatur Pathologie, LKH-Graz (2 Wochen)
07/2012 Pflichtfamulatur Neurologie, LKH-Graz (2 Wochen)
08/2011 Pflichtfamulatur Psychiatrie, LSF (2 Wochen)
07/2011 Pflichtfamulatur Neurologie, LSF (2 Wochen)
06/2011 Pflichtfamulatur Radiologie, LKH-Graz (2 Wochen)
09/2010 Pflichtfamulatur Anästhesie, LKH-Graz (4 Wochen)
08/2010 Pflichtfamulatur Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen
Graz (4 Wochen)
03-04/2007; 07/08 Pflegepraktikum im Rahmen der Ausbildung zum
2007 Rettungsassistenten, St.Remigius Krankenhaus (Opladen,
Deutschland)
12/2006 Pflegepraktikum, Bethesda Krankenhaus (Stuttgart, Deutschland)

Vertiefte Ausbildung (Auswahl):

11/2012 Molekulare Analyse stress-induzierter Gene
02/2012 Medizinische Parasitologie
02/2012 Neuro- und Psychopharmakologie
06/2011 Neurophysiologie und Signaltransduktion
01/2010 Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten
06/2011, 01/2012 English in Clinical Practice I/II
01/2012 Basic Medical English I

11/2011	Praxisnahe Schmerztherapie
05/2011, 07/2011	Expeditions- und Wildernessmedizin I/II
10/2010	Phantomübungen für Anästhesiologie und Notfallmedizin
11/2009	EKG-Seminar
11/2009	Einführung in die Akupunktur

Besondere Fähigkeiten und Kenntnisse:

Deutsch:	Muttersprache
Englisch:	Gut in Wort und Schrift
Französisch:	Grundlagen
EDV:	Microsoft Office (Excel, Word); SPSS 21 (Grundlagen), Windows, Medocs, Internet
Führerschein:	Klasse B (seit 2005)

Hobbies und Interessen:

Musik (Trompete und Klavier):	02/2002 Teilnahme am Wettbewerb „Jugend musiziert“ im Fach Klavier (3.Preis) 11/2001 Teilnahme am Tonkünstler Wettbewerb im Fach Klavier (2.Preis) Flügelhornist des Eisenbahner Musikvereins der Europastadt Graz Trompeter des Eggenberger Musikvereins
-------------------------------	--

Literatur
Brettspiele
Film und Theater