

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Auswirkungen der akuten fokalen Hirnischämie auf die
interhemisphärische Synchronisation des EEGs beim Menschen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Verica Jovanovic

2004

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Siebler

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Messing-Jünger

<u>EINLEITUNG</u>	5
<u>STUDIENPOPULATION</u>	9
KONTROLLGRUPPE / PROBANDEN	9
PATIENTEN.....	9
<u>DIAGNOSTISCHE METHODEN</u>	11
ENTWICKLUNG EINES EEG-MESS- UND ANALYSEVERFAHRENS.....	11
SCHLAGANFALLSKALEN.....	20
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	20
STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	24
<u>ERGEBNISSE</u>	25
KONTROLLGRUPPE/ PROBANDEN	25
EEG-INDIZES BEI SCHLAGANFALLPATIENTEN	27
EEG-INDIZES DER PATIENTENGRUPPEN	29
IDENTIFIKATION DER BETROFFENEN HEMISPHERE AN HAND DES EEGs.....	38
EEG-INDIZES UND BILDMORPHOMETRISCHE GRUPPENEINTEILUNG	42
KORRELATIONEN ZWISCHEN ISI, HI _{R,L} UND KLINISCHEM SCORE.....	46
KORRELATIONEN ZWISCHEN ESS UND DWI-PWI-GRUPPIERUNG BZW. PWI- LÄSIONSVOLUMEN	47
KORRELATIONEN ZWISCHEN ISI, HI _{R,L} UND PWI-LÄSIONSVOLUMEN.....	48
KORRELATION ZWISCHEN ISI UND REKANALISATIONS RATEN DER A. CEREBRI MEDIA	49
BEISPIELE VON EEG-VERLÄUFEN IN ABHÄNGIGKEIT VON THERAPIEMAßNAHMEN	50
<u>DISKUSSION</u>	55
EEG-VERÄNDERUNGEN BEIM AKUTEN SCHLAGANFALL	55
METHODISCHE ASPEKTE.....	57
RELIABILITÄT UND VALIDITÄT DER METHODE UND HEMISPHERENIDENTIFIKATION.....	59
KORRELATION DER EEG-PARAMETER MIT DEM KLINISCHEM SCHWEREGRAD BEI PATIENTEN MIT AKUTER ZEREBRALER ISCHÄMIE	60
KORRELATION MIT DER GRUPPENEINTEILUNG.....	61
KORRELATION MIT DEM VOLUMEN DER AKUTEN PERFUSIONSSTÖRUNG.....	63
4. INDIKATION EINES VERSCHLUSSES DER A.CEREBRI MEDIA.....	64
5. MONITORING DER FUNKTIONSTÖRUNG NACH INSULT (DIASCHISIS, LYSE- BZW. THERAPIEKONTROLLE, REPERFUSIONSSCHADEN).....	65

ZUSAMMENFASSUNG	67
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68
LITERATURVERZEICHNIS	69
DANKSAGUNG	76
CURRICULUM VITAE	77

Einleitung

Der Schlaganfall hat in der weltweiten Todesursachenstatistik inzwischen den zweiten Rang eingenommen [1] und stellt mit einer Mortalitätsrate von ca. 37 % im ersten Jahr nach Schlaganfall [2] in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach den kardiovaskulären und malignen neoplastischen Erkrankungen. Da über 80 % der Patienten nach Entlassung ein persistierendes neurologisches Defizit beibehalten [3] ist der Schlaganfall die führende Ursache für Invalidität und Hilfsbedürftigkeit im höheren Lebensalter [4] . Damit kommt dem Schlaganfall eine große epidemiologische und volkswirtschaftliche Bedeutung zu.

Der Schlaganfall ist ein klinisches Symptom, welches mit plötzlich auftretenden, meist fokalen neurologischen Defiziten einhergeht. In mehr als 80% der Fälle liegt eine lokale Ischämie zugrunde, welche durch eine arterio-arterielle Embolie verursacht wird. In etwa 10 % ist eine intrazerebrale Blutung die Ursache der neurologischen Symptome. Seltener Ursachen des Schlaganfalls sind Sinusvenenthrombosen und Blutungen in den Subarachnoidalraum. An Hand der klinischen Symptome ist eine Unterscheidung der Ätiologie nicht möglich. Erst die zerebrale Bildgebung, z.B. die Computertomographie, ermöglicht *in vivo* die Unterscheidung zwischen zerebralen Blutungen und ischämischen Prozessen. Ein enormer Fortschritt in der Aufklärung des ischämischen Insultes konnte durch die Kernspintomographie erzielt werden. Durch die Anwendung spezieller Wichtungen konnte erstmals ischämisches Hirngewebe innerhalb von wenigen Stunden nach Symptombeginn (an Hand der zellulären Diffusionsstörung) erkennbar gemacht werden.

Weiterer wichtiger klinischer Fortschritt ist in der Therapie des ischämischen Infarktes erzielt worden. Nachdem lange Zeit der Verlauf nach einmal eingetretener Ischämie als schicksalhaft angesehen wurde, konnte ein erster therapeutischer Durchbruch durch Einsatz der systemischen Thrombolyse in mehreren Studien gezeigt werden [5-7](ECASS I, NINDS und ECASS II). Die Ergebnisse haben zu einer

behördlichen Zulassung der Lyse in den USA, Kanada und Europa geführt. Ihr Einsatz ist jedoch auf ein Zeitfenster von wenigen Stunden begrenzt. Bei Anwendung innerhalb eines Zeitfensters von 3 (bis 6) Stunden wird eine geringere Invaliditätsrate und ein erniedrigtes Mortalitätsrisiko erzielt. Jedoch wird hierfür eine erhöhte zerebrale Blutungsrate in Kauf genommen [8]. Die Mehrzahl der Studien zu neuroprotektiv wirkenden Medikamenten, Ödemtherapien oder gar Hämodilutionen mussten aufgrund von Sicherheitsbedenken oder eines zu geringen Risiko-Nutzen-Effektes vorzeitig abgebrochen werden [9], [10], [11]. Weitere, zunächst noch experimentelle Behandlungsansätze, die nur bei ausgewählten Infarktpatienten zur Anwendung kommen, sind die Hypothermie [12], die hirndruckentlastende Kraniotomie [13] und die Perfusionsverbesserung durch notfallmäßige Thrombendarterektomie (TEA) bei Verschlüssen der A.carotis interna [14].

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Ischämie beim Menschen sind noch weitgehend ungeklärt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben in den letzten 50 Jahren viel zu Modellentwicklungen beigetragen. Eines der noch heute weitgehend akzeptierten Modelle ist das Konzept der „Penumbra“, das erstmals 1981 von Astrup und Siesjö beschrieben wurde [15]. Hier handelt es sich um eine räumlich-zeitliche Kaskade der Ischämieentwicklung, in welcher es zunächst zur Ausbildung eines irreversibel geschädigten Kerns kommt. Die Umgebung des Kerns wird von einer räumlich dynamischen Randzone gebildet, in der noch reversibel geschädigtes, neuronales Gewebe liegt (Abbildung 1). Diese *Penumbra* ist charakterisiert als Zone verminderter Durchblutung, in der sich elektrophysiologisch inaktive Neurone in einem Risikozustand befinden, aus dem heraus sie in das Infarktareal mit einbezogen werden können [16], wenn nicht innerhalb von 6–8 Stunden nach Ischämiebeginn eine Reperfusion hergestellt wird [17], [18], [19], [20].

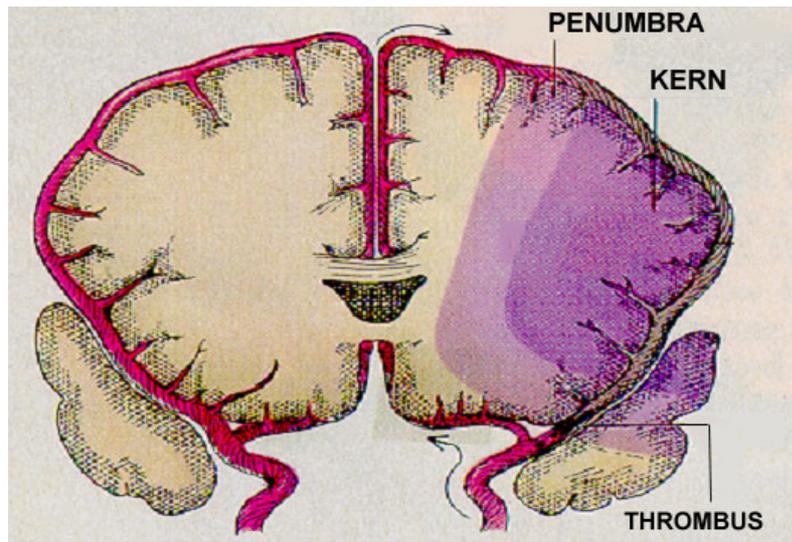


Abbildung 1: Dargestellt ist ein durch einen Thrombus verschlossenes Gefäß und der daraus resultierende ischämische Infarkt mit dem Infarktkern und der umgebenden Penumbra. Aus Scientific American, Juli 1991, Seite 38 ([Zivin, 1991 #3147])

In der Mitte der 80er Jahre wurden erstmals von Nedergaard und Astrup kortikale Depolarisationen bzw. DC-Potentiale in der Penumbra fokaler Ischämien bei Ratten beschrieben [21], die auf erhöhte extrazelluläre Kalium- und Glutamatkonzentrationen zurückgeführt wurden [22]. Diese DC-Potentiale sollen nicht nur Begleiterscheinungen des Infarkte sein, sondern auch zu seiner Ausbreitung beitragen [23], [24], [25], [26]. Bis heute ist jedoch nicht klar, welche Rolle diese Periinfarktdepolarisationen in der Pathophysiologie der cerebralen Ischämie beim Menschen spielen, da sie dort bislang nicht nachgewiesen werden konnten [27]. Kürzlich konnte jedoch bei Patienten mit Hirntrauma ein erster Nachweis von DC-Potentialen mit Ausbreitung (Spreading) geführt werden [28].

Im Gegensatz zu den Periinfarktdepolarisationen wurde das „Penumbra-Konzept“ prinzipiell auf den Schlaganfall beim Menschen übertragen [29], [30], wobei eine quantitative Bestimmung der Penumbra-Ausdehnung und ihrer Dynamik bis heute nicht möglich ist [31].

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren wie der Kernspintomographie wurde versucht, an Hand des strukturellen Schadens in der Diffusionsbildgebung und der Perfusionsstörung das vermutlich noch rettbarere „Tissue at risk“ mit hoher Ortsauflösung zu definieren [32]. Eine Messung elektrophysiologischer Phänomene

oder gar ein kontinuierliches Monitoring der funktionellen Störung können hierdurch jedoch nicht geleistet werden. Die frühzeitige Kenntnis des Infarktzustandes und -verlaufes hat jedoch eine hohe klinische Relevanz, da hierdurch Therapiefenster definierbar und schließlich auch die weiterhin gefährlichen Therapien besser steuerbar wären.

Ein naheliegende Methode der Messung hirnelektrischer Vorgänge ist das um die Jahrhundertwende von Berger entdeckte Elektroenzephalogramm (EEG). Obwohl die genauen Ursprünge der elektrischen Signale, die nicht-invasiv an der Kopfhaut im μ Volt Bereich gemessen werden können, nicht endgültig geklärt sind, geht man davon aus, dass sie vorwiegend in den Neuronen-Gliaverbänden des Cortex entstehen. Die spontanen EEG-Signale sind sehr komplex und dem Einfluss von Vigilanzschwankungen, sedierenden Medikamenten und metabolischen Störungen unterworfen. Auch wenn in klinischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass z.B. lakunäre und cortikale Infarkte mittels EEG prinzipiell zu differenzieren sind [33], [34], wird das EEG derzeit kaum in der Schlaganfall-Diagnostik angewandt. Die Hauptgründe dafür liegen neben dem hohen personellen Aufwand für ein Standard-21-Kanal EEG vorwiegend in der hohen Komplexität des Signals, dessen Interpretation zumindest einen erfahrenen Neurologen erfordert. Darüber hinaus sind bislang keine spezifisch ischämierlevanten Parameter definiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob elektrophysiologische Parameter eine Beschreibung der funktionellen Störung durch einen Infarkt und deren Monitoring erlauben. Dazu sollte ein EEG-Verfahren entwickelt werden, welches sensitiv für ischämische Veränderungen ist, so dass eine Identifizierung quantitativer Parameter und ein individuelles Monitoring möglich wird. Die EEG-Parameter sollten mit gleichzeitig erhobenen klinischen Daten wie auch modernen bildgebenden Verfahren an Insultpatienten verglichen werden.

Studienpopulation

Kontrollgruppe / Probanden

Um die Stabilität und Reproduzierbarkeit der EEG-Messungen überprüfen zu können, wurden freiwillige Probanden und Patienten für die Untersuchung herangezogen, die in ihrer aktuellen Anamnese wie auch in der Vorgeschichte keine cerebralen Insulte oder andere Hirnerkrankungen aufwiesen. Dabei wird der Großteil von Patienten mit peripher neurologischer Symptomatik gebildet. Zur Untersuchung gehörten Einzelableitungen sowie, für die Messung der inter- und intraindividuellen Variabilität, die Durchführung von Mehrfachmessungen. Alle zu untersuchenden Personen mussten ihr Einverständnis für die EEG-Ableitung(en) geben. In den Tabellen und Diagrammen wird die Kontrollgruppe mit „Control“ bezeichnet.

Patienten

In die prospektive Studie wurden konsekutive Patienten aus der Schlaganfalleinheit (Stroke Unit) des Universitätsklinikums Düsseldorf/Neurologie im Zeitraum von 1999 bis 2002 einbezogen. Einschlusskriterien waren (1) Symptome eines akuten ischämischen cerebralen Insultes oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA), sowie (2) die Durchführung der ersten EEG Messung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn. Optional erfolgten im Verlauf weitere EEG-Messungen im Abstand von nicht mehr als 2–3 Tagen. Als Ausschlusskriterien galten (1) Ischämien im hinteren Stromkreislauf (Versorgungsgebiet der A. basilaris einschließlich A. cerebri posterior), (2) primär cerebrale Hämorrhagien (Subarachnoidalblutung, Intracerebrale Blutung), sowie (3) vorbestehende cerebrale Insulte mit persistierender schwerer Behinderung in der Vorgeschichte (mRS¹ ≥ 2).

¹ Modified Rankin Scale

Gruppenzuordnung der Patienten

Die retrospektive Einteilung der Patienten in Gruppen erfolgte anhand des zur Verfügung stehenden Bildmaterials (diffusions- und perfusionsgewichtete Kernspintomographie) und wurde von einem unabhängigen Facharzt für Neurologie durchgeführt, der auf diesem Gebiet jahrelange Erfahrung vorweisen kann. Dabei wurden in Abhängigkeit von der Läsionsgröße drei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 („Lacunar Stroke“) enthielt Patienten mit lakunären Insulten wie auch solche, die nur eine kurzfristige klinische Symptomatik (TIA) ohne bildmorphologisches Korrelat aufwiesen.
- In die Gruppe 2 („Minor Stroke“) der leichteren Schlaganfälle wurden Patienten eingeordnet, deren DWI- oder PWI-Läsionen weniger als 1/3 des Medialstromgebietes, aber deutlich mehr als eine Lakune umfaßten. Den größten Bestandteil bildeten hierbei Patienten mit Mediateilinfarkten.
- Die Gruppe 3 („Major Stroke“) der ausgedehnten Schlaganfälle umfaßte Patienten, deren DWI- oder PWI-Läsion 1/3 des Medialstromgebietes überschreitet.

Die Gruppeneinteilung wurde separat basierend auf den Läsionen in der DWI- und PWI-Bildgebung durchgeführt, wobei in 9 / 47 Fällen unterschiedliche Zuordnungen getroffen wurden, die in den einzelnen Kapiteln detailliert beschrieben werden.

Diagnostische Methoden

Entwicklung eines EEG-Mess- und Analyseverfahrens

Primäres Ziel bei der Entwicklung des Verfahrens war, charakteristische Veränderungen am EEG von Schlaganfall-Patienten zu identifizieren, die eine automatische Registrierung – und damit einfaches, kontinuierliches Monitoring zulassen. Akute Schlaganfall-Patienten machen eine schnelle Untersuchung bei Unruhe und oft eingeschränkter Kooperation erforderlich, so daß in der Regel wenig Zeit für Signalableitungen zur Verfügung steht. Folglich musste ein Verfahren entwickelt werden, das den Bedingungen einer akuten Notfallsituation gerecht wird:

- es sollte sensitiv für ischämisch induzierte Prozesse sein,
- robust gegen Artefakte sein und
- eine Ableitedauer von 10–15 Minuten möglichst nicht überschreiten.

Anzahl der Ableitelektroden und Auswahl der Ableiteorte am Schädel

Um eine zügige Ableitung zu gewährleisten, mußte die Anzahl der Elektroden möglichst gering gehalten werden. Da die strukturellen Läsionen der meisten Schlaganfälle auf eine Hemisphäre bzw. einen Teil davon begrenzt sind, ist versuchsweise jeweils nur ein Kanal pro Hemisphäre (L,R) abgeleitet worden, wobei die nicht betroffene Seite als Referenzregion herangezogen wurde. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß keine umfangreiche gesunde Normalpopulation untersucht werden muss, die aufgrund der hohen Variabilität des EEGs ohnehin eine beträchtliche Streubreite aufweisen würde. Ähnliche Vergleiche des ischämisch betroffenen Areals mit einer kontralateralen Referenzregion sind im Bereich bildgebender Verfahren ebenfalls sehr gebräuchlich. Die Elektrodenposition ergab sich aus der Tatsache, dass sich Schlaganfälle am häufigsten im Mediaterritorium einer Hemisphäre manifestieren [35]. Daher wurden zwei Elektroden im Bereich des Stromgebietes der Arteria cerebri media (ACM) zwischen den Positionen C3 und T3 bzw. C4 und T4 des 10-20-Systems angebracht und die Spannungen gegen das

jeweilige Mastoid (A1 bzw. A2) gemessen. Eine gemeinsame Erdelektrode auf der Stirn diente zum Abgleich von Gleichspannungsanteilen (DC-Offset).

Grundlage der Untersuchungen war also ein Zwei-Kanal-EEG, dessen elektrische Signale hauptsächlich aus dem durch die ACM versorgten Areal der linken bzw. rechten Hemisphäre stammen.

Diese Ableitekonstellation gestattet natürlich nur eine minimale Ortsauflösung, so dass allenfalls die von einer Ischämie betroffene Seite identifiziert werden kann. Allerdings ist mit diesem Messprinzip ein kontinuierlicher Vergleich der beiden Hemisphären und damit ein EEG-Monitoring realisierbar. Der Nachweis einer ausgeprägten Synchronisierung beider Hemisphären bei gesunden Probanden zog die Frage der Beeinflussbarkeit der synchronen Aktivität, z.B. ausgelöst durch ein ischämisches Ereignis, nach sich. Allerdings lassen standardisierte quantitative EEG-Auswertemethoden bislang keine zeitaufgelöste Berechnung der Synchronisierung zu. Aus diesem Grunde wurden neue Parameter zu ihrer Quantifizierung definiert, berechnet und an einem Patientenkollektiv getestet.

Frequenzanalyse des EEGs

Das EEG gesunder und kooperativer Probanden wird bei geschlossenen Augen dominiert von sogenannter *Alpha-Aktivität* (α), die hauptsächlich im Frequenzbereich von etwa 8–12 Hz auftritt. Die Gesamtaktivität ist aus vielen Frequenzanteilen zusammengesetzt, von denen einige *synchron*, d.h. in beiden Hemisphären gleichzeitig auftreten, während andere nur von einer Hemisphäre generiert werden. Um Frequenzkomponenten in einem fortlaufenden EEG-Signal identifizieren zu können, muss dieses über ein Zeitintervall (*Epoche*) T abgetastet werden. Die Länge dieses Intervalls legt die Frequenzauflösung $df=1/T$ fest.

Aufgrund des sehr dynamischen Verhaltens des spontanen EEG-Signals, das sich auf einer Zeitskala von einer Sekunde ändert, ist eine Auflösung von unter einem Hertz erstrebenswert. Dazu müsste die Intervalllänge entsprechend auf >1 Sekunde

verlängert werden, was wiederum eine seltenere Ermittlung der Frequenzzusammensetzung zum Nachteil hätte.

Dem kann man dadurch entgegenwirken, dass sich aufeinanderfolgende Epochen überlappen. Nach einigen Experimenten mit verschiedenen Parameterwerten haben wir als Optimum eine Epochenlänge von $T=4$ Sekunden mit 50% Überlapp gefunden, so dass die EEG-Eigenschaften alle 2 Sekunden komplett berechnet werden und die Frequenzauflösung 0,25 Hz beträgt (Abb. 2).

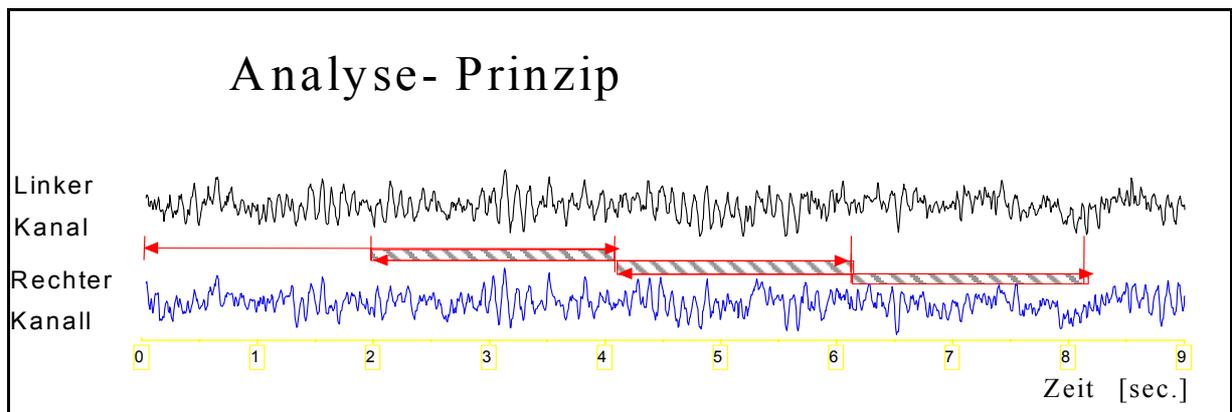


Abbildung 2: Dargestellt ist das Analyse-Prinzip zweier Hemisphärensignale mit eingezeichneter Blocklänge (roter Doppelpfeil) und Überlapp (Schraffur).

Bei einer Abtastrate von 256 Hz (Abtastwerte/Sekunde) beträgt demnach die Blocklänge einer Epoche 1024 Punkte, die zur Ermittlung der Spektren einer *Fast Fourier Transformation* (FFT) unterzogen werden [36-39].

Bestimmung der Hemisphärenindices

Die Bestimmung einzelner Frequenzkomponenten („Peakdetektion“; Abb. 3) erfolgte für jede Hemisphäre getrennt anhand der für jede Epoche berechneten Spektren, wobei der höchste Peak im Spektrum auf den Wert Eins (globales Maximum) normiert wurde. Alle Peaks, die unter einer Schwelle von 0,4 lagen, wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen. Einzelne Maxima, die über der Schwelle von 0,4 lagen und nicht breiter als 1 Hz waren, wurden als Peaks detektiert, und mit ihrer Peakposition (Frequenz), -höhe und -breite abgespeichert.

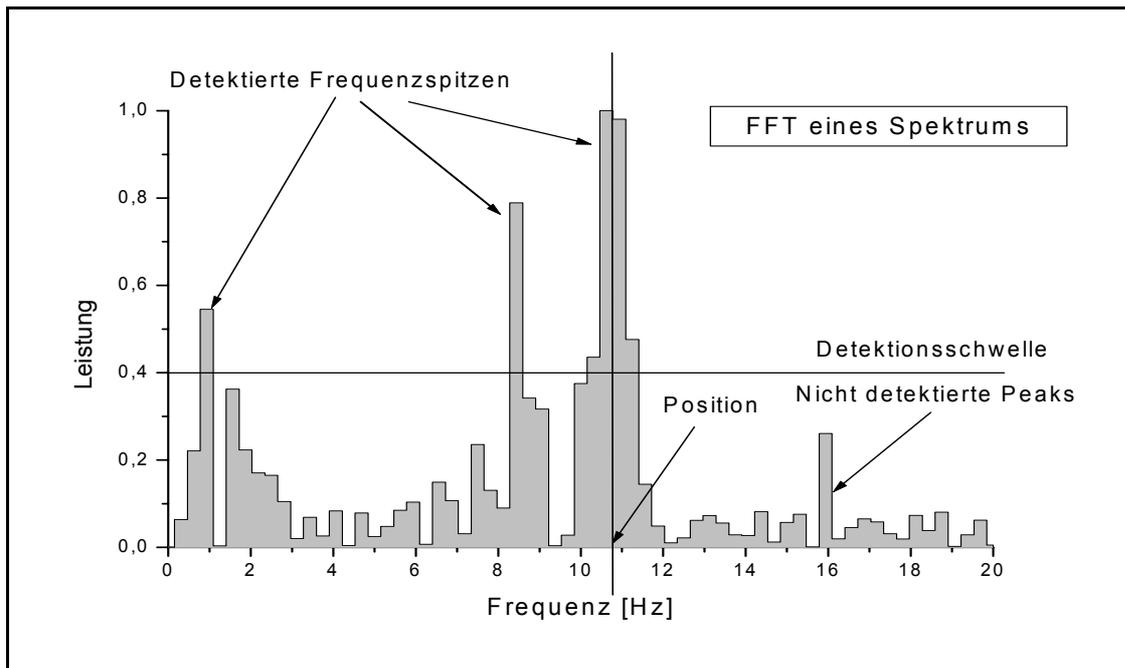


Abbildung 3: zeigt das Prinzip der „Peakdetektion“; für beide Hemisphären werden unabhängig voneinander in jeder gemessenen Epoche alle Maxima, die die Schwelle von 0,4 überschreiten und nicht breiter als 1 Hertz sind detektiert und abgespeichert. Vorgehend ist die Normierung des höchsten Peaks auf den Wert 1.

Dieses Verfahren war die Voraussetzung für die Identifikation synchroner Epochen beider Hemisphären und charakterisiert zunächst die von beiden EEG-Kanälen (Hemisphären) zur potentiellen Synchronisierung bereitgestellte peakförmige Aktivität. Aus dieser Information wird ein quantitativer Index (*„Hemispheric Index“*; $HI_{L,R}$) im Wertebereich 0–100 gebildet, indem für jede Hemisphäre und jeden Zeitpunkt der Prozentanteil der bis zu diesem Zeitpunkt abgeleiteten Epochen mit Peaks im Frequenzbereich 7–15 Hz berechnet wird:

$$HI_{L,R} = 100 \frac{\text{Anzahl Epochen m. Peaks bei } 7\text{Hz} < f < 15\text{Hz}}{\text{Gesamtzahl analysierter Epochen}}$$

Bei den hemisphärischen Indizes handelt es sich also um kumulative Mittelwerte, die im Laufe der Ableitung immer genauer werden, weil das zur Mittelung herangezogene Zeitintervall im Verlauf der Ableitung monoton wächst.

Die Einschränkung der Signal-Analyse auf den Frequenzbereich 7–15 Hz hat ihren Grund zum einen in der Beobachtung, daß bei Gesunden synchrone Aktivität vor allem im α -Bereich auftritt, zum anderen in der hohen Anfälligkeit niedriger

Frequenzen für Artefakte. Frequenzanteile, die oberhalb dieses Bereichs liegen, haben ihren Ursprung oft in Muskelpotentialen, die die Signale an der Mastoid-Elektrode beeinflussen. Grundsätzlich läßt sich das Verfahren aber auch auf andere interessante Frequenzbereiche, wie z.B. den θ -Bereich von 4–8 Hz, ausweiten.

Bestimmung der Interhemisphärensynchronisation

Der nächste Schritt galt der Bestimmung derjenigen Frequenzkomponenten, die während einer untersuchten Epoche („gleichzeitig“) in beiden Hemisphären bei derselben Frequenz auftraten. Dazu wurde die Kreuzkorrelationsfunktion (CCF) der beiden Kanäle für jede Epoche berechnet, die *per definitionem* ausschließlich die synchron auftretenden Frequenzpeaks enthält. Das Spektrum der CCF wird genau derselben Peak-Detektion unterzogen wie die Spektren der einzelnen Kanäle. Als Ergebnis dieser Analyse erhält man ebenfalls einen Index im Bereich 0–100, den "Interhemispheric Synchronization Index" (ISI):

$$ISI = 100 \frac{\text{Anzahl synchroner Epochen m. Peaks bei } 7\text{Hz} < f < 15\text{Hz}}{\text{Gesamtzahl analysierter Epochen}}$$

Die CCF und damit auch der ISI ist sehr sensitiv für kleine Frequenzverschiebungen in den Komponenten der einzelnen Kanäle. Zur Erläuterung sind in untenstehender Abbildung die Frequenzspektren zweier mit dem Computer simulierter Signale dargestellt, die jeweils der Übersichtlichkeit halber nur drei verschiedene Frequenzkomponenten (links 4, 10, 15,5 Hz und rechts 5, 10,5, 15,5 Hz) und einen geringen Rauschanteil (weiß, 40 Hz tiefpaß-gefiltert) enthalten (Abb. 4).

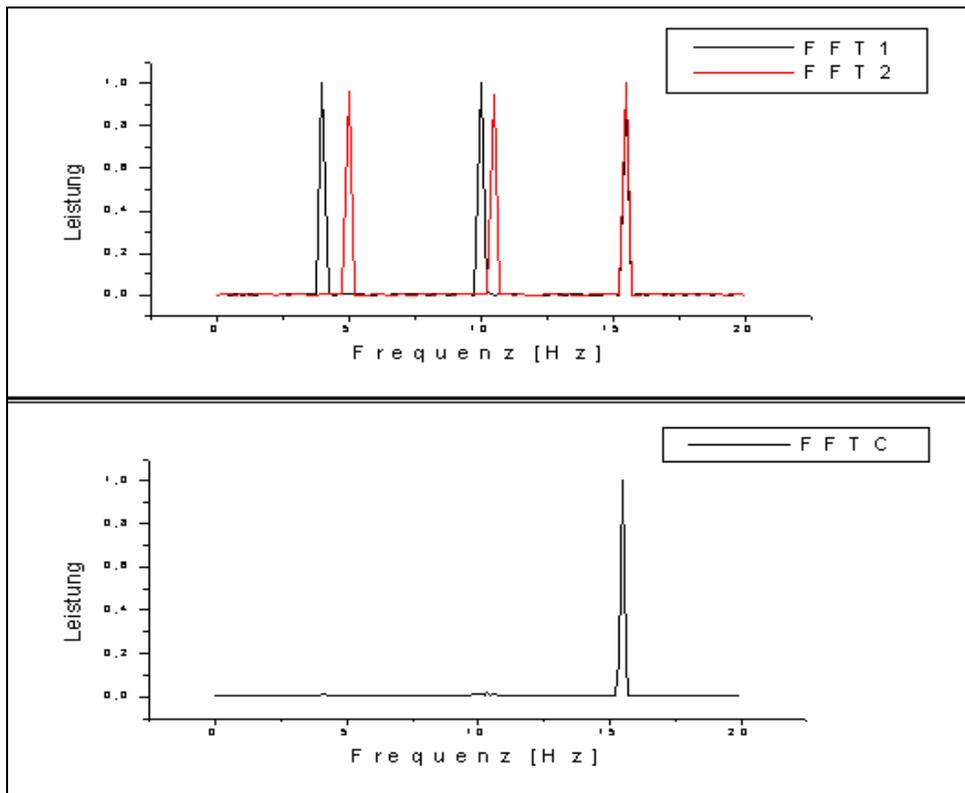


Abbildung 4 zeigt zwei simulierte Signale (rot und schwarz) und das zugehörige CCF-Spektrum. Die bei 15,5 Hz übereinanderliegenden, also zeitgleich generierten Signale tauchen im CCF-Spektrum auf, würden aber im Falle einer Patienten-EEG-Messung nicht zum ISI beitragen, da sie außerhalb des vorgegebenen Intervalls von 7-15 Hz liegen.

Man sieht deutlich, dass im Spektrum der CCF die Peaks bei 10 Hz und 10,5 Hz nicht auftauchen, da die Frequenzen gegeneinander verschoben sind. Diese Epochen würden zu den Indizes HI_L und HI_R beitragen, nicht aber zum ISI (15,5 Hz liegt außerhalb des Detektionsintervalls).

Zeitliche Mittelung der EEG-Signale

Kumulative Mittelwerte wie die Indizes ISI und HI repräsentieren einen stabilen Wert, wenn sie – als Funktion der Ableitdauer – nach anfänglichen Schwankungen gegen eine horizontale Asymptote streben. Steigt oder fällt die Asymptote deutlich, so ist das ein Anzeichen eines systematischen Trends. Ein solcher kann in unserem Fall Anzeichen klinischer Veränderung sein, aber auch durch einfaches Einschlafen hervorgerufen werden. In jedem Fall verhindert ein solcher Trend eine sinnvolle Interpretation des Index, da der Wert systematisch vom "Ablesezeitpunkt" abhängt.

Um zu untersuchen, während welcher Ableitdauer die Indizes ggf. gegen stabile Werte konvergieren, wurden zusätzlich zu den kumulativen Mittelwerten auch gleitende Mittel über feste Zeitintervalle $T_{av} = N_{av} \cdot T = N_{av} \cdot 4 \text{ Sek.}$ gebildet, d.h. es wurde immer das Mittel der letzten N_{av} Epochen berechnet. In Untersuchungsreihen wurde das Mittelungsintervall T_{av} variiert, und die Variation der resultierenden ISI- und HI-Werte bestimmt.

In Abbildung 5 ist exemplarisch dargestellt, dass bei einem Mittelungsintervall von 60 Sekunden der gleitende Mittelwert noch stark um das kumulative Mittel schwankt, bei $T_{av} = 180$ Sekunden aber bereits in einem $\pm 5\%$ -Bereich um dieses verläuft. Zur Auswertung wurden grundsätzlich nur solche Ableitungen herangezogen, die nach den hier angegebenen Kriterien stabile Indexwerte repräsentieren.

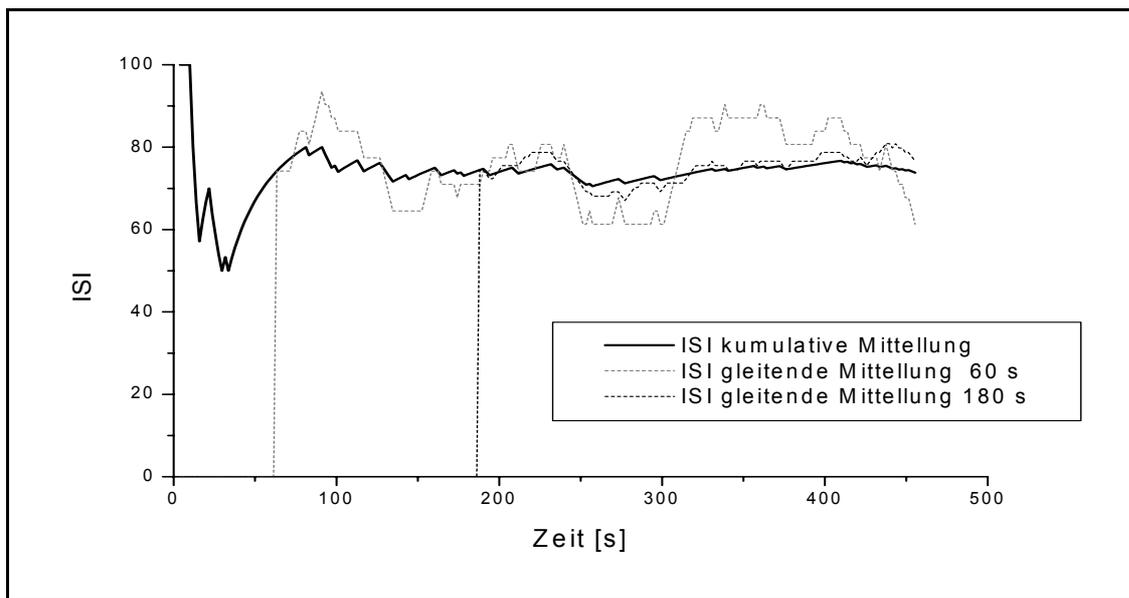


Abbildung 5: Dargestellt ist der ISI-Verlauf eines gesunden Probanden mit einer Messdauer von etwa 8 min.; erkennbar ist, daß der kumulative Mittelwert nach anfänglichen Fluktuationen einen stabilen Wert erreicht, und daß der gleitende Mittelwert von 180 sek. die geringsten Fluktuationen aufweist und nahe am gleitenden Mittelwert liegt.

Vergleicht man die Art des hier zur Datenreduktion durchgeführten Mittelungsprozesses mit klassischer quantitativer EEG-Analyse ("qEEG"), so fallen zwei Unterschiede ins Auge: Zum einen wird in qEEG-Verfahren sehr oft die spektrale Leistung ("Power") über mehrere Hertz breite Frequenzbänder (z.B.

klassisch δ , θ , α , β) gemittelt, so daß die Information über die genaue Frequenz eines Peaks verloren geht. Eine solche Mittelung würde den Unterschied zwischen den 10 Hz- und 10,5 Hz-Peaks – und damit die Desynchronisierung zwischen den Hemisphären – im obigen Beispiel (Abb. 4) nicht detektieren. Zum anderen werden selbst bei qEEG-Verfahren mit hoher Frequenzauflösung in der Regel >60 Sekunden des EEG-Signals zur Berechnung eines mittleren Spektrums herangezogen, so daß das "An- und Abschalten" von Peaks auf der Zeitskala $\Delta T = 2$ Sekunden ebenfalls undetektiert bleibt. Aus diesen Gründen ist zu erwarten, daß die hier ermittelten Index-Werte über die Analyse standardisierter qEEG-Verfahren hinausgehende Informationen liefern werden.

Artefaktunterdrückung

EEG-Signale können mit Störsignalen durchsetzt sein, so daß sie für eine Analyse unbrauchbar werden. Ursächlich in Frage kommend sind Augen- und oder Kopfbewegungen, Sprechen, Kauen oder Husten ebenso wie EKG- oder 50 Hz-Einstreuungen. In dem hier entwickelten Verfahren werden als Artefakte die Signalanteile erkannt, die eine bestimmte Amplitudengrenze überschreiten, einen zu steilen Gradienten oder konstante Signale aufweisen, die z.B. durch Störungen im Verstärkerbereich (Wackelkontakte) oder mangelnden Elektroden-Haut-Kontakt hervorgerufen werden. Alle Epochen, die Artefakte auf einer Hemisphäre aufweisen, werden von der Analyse ausgeschlossen.

Qualitätskontrolle der EEG-Ableitungen

Die Berechnung der Mittelwerte für die Indizes erforderte eine mindestens dreiminütige Ableitedauer zur Kontrolle der Stabilitätskriterien. Bei allen untersuchten Personen konnten stabile Ableitungen von mindestens fünf Minuten Dauer durchgeführt werden. Sämtliche EEGs, die Eingang in die statistische Auswertung fanden, wiesen horizontale Asymptoten der kumulativen Indexwerte und maximal 10%ige Schwankungen der gleitenden Mittelwerte mit $T_{av} = 180$ Sekunden um diese Asymptoten auf. Die hauptsächlich durch Augen- und

Kopfbewegungen, Sprechen, Kauen und Husten hervorgerufenen Artefakte während der Messung konnten durch den Algorithmus zur Artefakterkennung erfolgreich identifiziert werden. Die bei einigen Patienten durch EKG-Artefakte oder starke Einstreuungen im Beta-Bereich beeinflussten Messungen führten zu teilweise fraglichen Resultaten, die nicht in die Statistik mitaufgenommen wurden. Gesichert wurde die Signalqualität zusätzlich, indem für jedes in die Statistik eingehende EEG der artefaktfreie Anteil mindestens 60 % betragen mußte.

EEG-Meß-Apparatur

Fünf Silberchloridelektroden, die mit Hilfe von Grass Elektrodenpaste an der Kopfhaut fixiert werden und am anderen Ende mit dem Verstärker (Firma: Taugagreining h.f., Reykjavik) verbunden sind, dienten der Ableitung der Signale. Vor jeder Messung erfolgte eine Bestimmung der Impedanzen, die Werte über 10 kOhm nicht überschreiten sollten. Die analogen Signale wurden in einem Frequenzbereich von 1–40 Hz gefiltert, 20.000-fach ($50 \mu\text{V/V}$) verstärkt und bei einer Abtastrate von 256 Hz für jeden Kanal separat digitalisiert. Um elektrische Einstreuungen über die Zuleitungen zu reduzieren, geschah dies komplett in der „Headbox“, die auf dem Patientenbett zu liegen kam. Die graphische Darstellung und Online-Analyse der Signale ebenso wie die automatische Speicherung parallel zur Messung erfolgte an einem batteriebetriebenen Laptop-PC, so daß eine nachträgliche Offline-Analyse unter anderen Einstellungen möglich wurde.

Schlaganfallskalen

Grundlage einer standardisierten Erhebung des neurologischen Defizits beim Schlaganfall bilden die auf Validität und Reliabilität gut untersuchten Schlaganfallskalen. Dabei sind von D'Olhaberriague et al. die National Institutes of Health Stroke Scale (*NIHSS*) [40], die European Stroke Scale (*ESS*) [41] und die Canadian Neurological Scale (*CNS*) [42] als reliabelste Skalen empfohlen worden [43]. In der vorliegenden Arbeit wurden die deutschen Versionen des ESS und der modified Rankin Scale (*mRS*) angewandt, die auf ihre Reliabilität hin untersucht und deren statistische Kenngrößen publiziert sind [44].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Diagnosestellung des ischämischen Infarktes wurden neben der Computertomographie (CCT; Siemens Somatom Plus 4), hauptsächlich die Kernspintomographie (1.5 Tesla Siemens Magnetom Vision) im Institut für Diagnostische Radiologie genutzt. Hier wurden Standardsequenzen der diffusions- und perfusionsgewichteten MRT (DWI / PWI) und der MR-Angiographie („Time of flight“-Technik) und der primären Darstellung in T2-Wichtung gewählt. Damit lassen sich bereits in der frühen Infarktphase, 1,5–3 Stunden nach Symptombeginn, Informationen zu Pathophysiologie (MR-Angiographie), struktureller Schädigung (DWI), und Perfusion (PWI) gewinnen [45]. Die Untersuchungszeit eines kompletten „MR-Stroke-Imaging“ (T2, MRA, DWI, PWI) betrug ca. 20 Minuten. Herzschrittmacherpatienten wurden selbstverständlich von der MRT-Untersuchung ausgeschlossen.

Im folgenden wird auf die drei wichtigsten Untersuchungstechniken kurz eingegangen:

Die *diffusionsgewichtete MR-Tomographie* (DWI) beruht auf der Diffusion von Wassermolekülen im Extrazellulärraum. Eine Ischämie führt schon innerhalb weniger Minuten lokal zum Versagen der Membranpumpen und zum Erliegen der Energiereserven der Neuronen. Aufgrund der daraus resultierenden

Zelldepolarisation kommt es zu nachfolgendem Natrium- und Calcium-Einstrom und durch Osmose zu einer Wasserverschiebung aus dem extra- in den intrazellulären Raum. Infolge dieser Zellschwellung (zytotoxisches Ödem) wird die Diffusion extrazellulären Wassers eingeschränkt. Bei der DWI werden Gradientenfelder verwendet, die zu einer Signalabschwächung aufgrund von Dephasierung führen, wenn Wassermoleküle eine große freie Weglänge haben. Ischämische Areale mit zytotoxischem Ödem werden also in der DWI hyperintens dargestellt. Dieser Signalanstieg ist mit konventionellen T2-gewichteten MR-Sequenzen oder der cCT nicht meßbar, da beide Verfahren erst bei einer Nettozunahme des Wassergehaltes im Parenchym Signalveränderungen erkennen lassen [46], [47]. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass bereits nach einer ca. dreiminütigen Okklusion der ACM Signaländerungen als Ausdruck der anoxischen Zelldepolarisation sichtbar werden [48].

Die *perfusionsgewichtete MR-Tomographie* (PWI) beruht auf den Veränderungen der lokalen Magnetfeldinhomogenität nach Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittelbolus² [49]. Während der Passage des Kontrastmittels durch das Kapillarbett kommt es aufgrund des magnetischen Suszeptibilitätseffektes zu einer verstärkten Dephasierung der Protonenspins in und um die zerebralen Gefäße. Die Signaländerungen während der Kontrastmittelpassage werden mittels schneller, serieller Gradienten-Echo-Sequenzen gemessen [49], [50]. Der Ein- und Ausstrom des Kontrastmittels im zerebralen Gefäßbett kann für jedes Voxel in Form einer Signalintensitätskurve als Funktion der Zeit dargestellt werden. Aus dieser Kontrastmittelkurve lassen sich die Parameter Boluspeakzeit (TTP, time to peak), mittlere Transitzeit (rMTT), regionales Blutvolumen (rCBV) und regionaler cerebraler Blutfluß (rCBF) ermitteln, die üblicherweise als Schichtbilder (farbcodiert für jedes Voxel) dargestellt werden. Die Berechnung dieser Parameter erfordert allerdings zum Teil die vorherige Bestimmung einer sog. arteriellen Inputfunktion und lässt sich daher (noch) nicht automatisch durchführen. Derzeitig sind die ohne

solche Inputfunktion berechenbare TTP und rrCBV (*relatives regionales Blutvolumen*) die gebräuchlichsten Parameter. Moderne MR-Tomographen mit starken Gradienten und der Möglichkeit der Echoplanartechnik gestatten die Multischichtakquisition, so dass die Perfusion des gesamten Gehirns dargestellt werden kann. In unserer Klinik werden 12 Schichten parallel an 40 verschiedenen Zeitpunkten interlaced im Abstand von ca. 2 Sekunden gemessen, so dass sich eine Gesamtdauer der PWI-Sequenz von etwa 80 sec ergibt. Grundlage für die Darstellung des Perfusionsdefizits bildet die TTP, zu deren Berechnung die Signalintensitätskurve des Kontrastmittels in jedem Voxel in Abhängigkeit von der (Durchfluß-) Zeit herangezogen wird.

Die Ermittlung der Areale mit einer TTP-Verzögerung von ≥ 4 bzw. 6 Sekunden erfolgt unter Heranziehung des korrespondierenden kontralateralen Territoriums. Hierzu wird in mehreren Schichten eine Referenzregion (*ROI, region of interest*) definiert und der Mittelwert der TTP-Werte dieser Regionen bestimmt. Anschließend wird dieser Mittelwert zuzüglich der entsprechenden Laufzeitdifferenz von 4 bzw. 6 Sekunden von den TTP-Karten aller Schichten subtrahiert. Übrig bleibt das Volumen, in dem das Kontrastmittel mit einer TTP-Verzögerung von ≥ 4 bzw. 6 Sekunden später als auf der kontralateralen Seite ankommt (Abbildung 6).

² Nach einer Vorlaufzeit von einigen Sekunden werden 0,2 ml/kg Körpergewicht eines Kontrastmittels intravenös als Bolus injiziert.

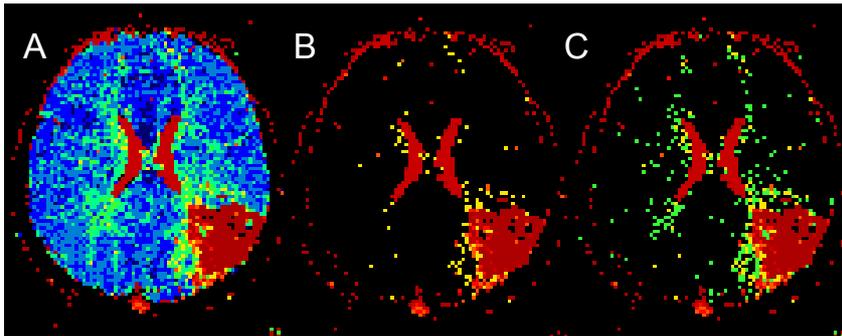


Abbildung 6: In (A) ist eine von 12 Schichten aus der TTP-Mappe, die sich aus dem Rohdatensatz der PWI berechnen läßt, dargestellt. In (B) ist die dazu korrespondierende Schicht mit einer 6-Sekunden-Verzögerung gezeigt. Zur Berechnung dieser Mappe ist die Subtraktion der, über mehrere Schichten auf der kontralateralen Seite in einer Referenzregion ausgemessenen mittleren Intensität und einer Laufzeit von 6 Sekunden notwendig. (C) gibt entsprechend dieselbe Schicht mit einer 4-Sekunden-Verzögerung wieder, deren Berechnungsmodus dem in (B) beschriebenen entspricht, bis auf den Unterschied, daß hierbei eine Laufzeit von 4 Sekunden subtrahiert werden mußte.

Da vorangegangene Studien die besten Korrelationsergebnisse im Vergleich mit klinischen Parametern bei einer TTP-Verzögerung von 4 und 6 Sekunden gezeigt haben, beziehen unsere Untersuchungen nur diese TTP-Verzögerungen ein [32, 51, 52].

Eine nichtinvasive Darstellung der intrakraniellen Gefäße wird durch die *MR-Angiographie* (MRA; Abb. 7) ermöglicht. Durch die Anwendung der „time-of-flight“-Technik wird das statische Gewebe durch die schnelle Folge der MR--Pulse abgesättigt, so daß nur die zuvor angeregten Spins des fließenden Blutes detektiert werden [53]. Die Darstellung des intrakraniellen Gefäßbaums aus verschiedenen Blickwinkeln wird durch die Nachbearbeitung der 3D-Daten mit einem MIP (maximum intensity projection)-Algorithmus ermöglicht.



Abbildung 7 zeigt die nichtinvasive Darstellung der intrakraniellen Gefäße mittels *MR-Angiographie*, die in der Regel fester Bestandteil der kernspintomographischen Bilgebung bei Schlaganfallpatienten ist.

Statistische Auswertung

Für die statistische Prüfung der Hypothesen wurden die Pearson- oder Spearman-Korrelation, der nicht-parametrische Mann-Whitney Test, der t-Test und der Chi-Quadrat-Test angewandt (SPSS Version 10.0, SPSS Inc.). Die Festlegung der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Patienten erfolgte durch unabhängige und für die klinische Diagnose und EEG Resultate geblindete Untersucher.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 75 Personen untersucht; davon sind 28 der Kontrollgruppe und 47 der Patientengruppe zugehörig gewesen.

Kontrollgruppe/ Probanden

Insgesamt 28 Probanden im Alter zwischen 32 und 79 Jahren wurden mit dem neuen Verfahren untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Probanden- und Patienteneinteilung

	N	w	m	Alters-Median	Alter-Min (Jahre)	Alter-Max (Jahre)	Alter-Standard abw.	Gruppen-Codierung
Control	28	11	17	62	32	79	11,2	0
Major DWI/ PWI	13/21	5/9	8/12	58/61	28/28	79/80	15,9/15,3	3
Minor DWI/ PWI	19/13	7/1	12/12	66/60	31/30	80/82	14,6/14,7	2
Lacunar DWI/ PWI	15/13	3/1	12/12	61/60	30/30	82/82	14,5/15,2	1
Gesamt	75	26	49					

Wie in Abb. 5 gezeigt, konnten bei allen Probanden innerhalb 60–80 Sekunden stabile kumulative Mittelwerte für die Hemisphärenindices und die Interhemisphärensynchronisation (ISI) gemessen werden. Tabelle 2 gibt die statistischen Resultate der 28 Messungen wieder.

Tabelle 2: EEG-Index-Werte der Probandengruppe (N=28)

	MIN	MAX	MITTELWERT	STABW
HI _{IPSI}	75	99	89	6,6
Δ HI	1	23	6	5,6
ISI	63	98	81	9,6

Die HI erreichen im Mittel den Wert 89. Obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphärenwerten der rechten und linken Seite (Δ HI) gefunden wurde, können auch bei Gesunden Differenzen bis zu 23 Punkten auftreten. Dies ist für die Interpretation von lateralisierten Störungen, wie wir sie beim ischämischen

Insult erwarten, zu berücksichtigen. Die ISI-Werte sind immer kleiner als die HI Werte und ergeben einen Mittelwert von 81 mit einer Standardabweichung von 9.6. Dadurch kann ein Normbereich für den ISI definiert werden, indem man Mittelwert und 2-fache SD angibt: 81 ± 19.2 , so dass Werte >61 Punkte als Normwerte angesehen werden können. Für die Hemisphärischen Werte gilt entsprechend: HI ist 89 ± 13.2 . Die ISI Werte beruhen auf dem häufigen Auftreten von synchronen Epochen im Frequenzbereich von 7–15 Hz und zeigen eine hohe Dynamik im Frequenzwechsel. Diese schnellen Änderungen der Peakfrequenz- und/ oder amplitude ereignen sich auf einer Zeitskala von einer Sekunde [54], so dass sich die gewählte zeitaufgelöste Analyse als notwendig herausstellte.

Es ist bekannt, dass kognitive Prozesse, ebenso wie Müdigkeit oder bestimmte Medikamente das EEG bei wiederholten Messungen beeinflussen, so dass unterschiedliche Ergebnisse resultieren. Bei sechs Kontrollpersonen wurden zur Bestimmung der intra-individuellen Varianz wiederholte Messungen an aufeinanderfolgenden Tagen (Abstand zwischen den Messungen: durchschnittlich 1,56 Tage) vorgenommen. Für jeden separaten Index wurden die Messungen an einem Patienten paarweise zusammengefasst, und diese Paare von Meßwerten mit einem „matched-pairs t-test“ verglichen. Für jeden Index resultierten dabei 18 Paare von Messungen.

HI_L: $p= 13,9 \%$; HI_R: $p= 21,2 \%$ ISI: $p= 41,8 \%$ (t-Test,gepaart, zweiseitig)

In Abb. 8 sind die ISI Verläufe von drei der sechs mehrfach abgeleiteten Normalpersonen abgebildet. Es ist zu erkennen, dass alle ISI Werte im Bereich von 60 bis 100 liegen und einen Mittelwert von 80 aufweisen und damit der Normbereich auch für sukzessive Messungen gilt.

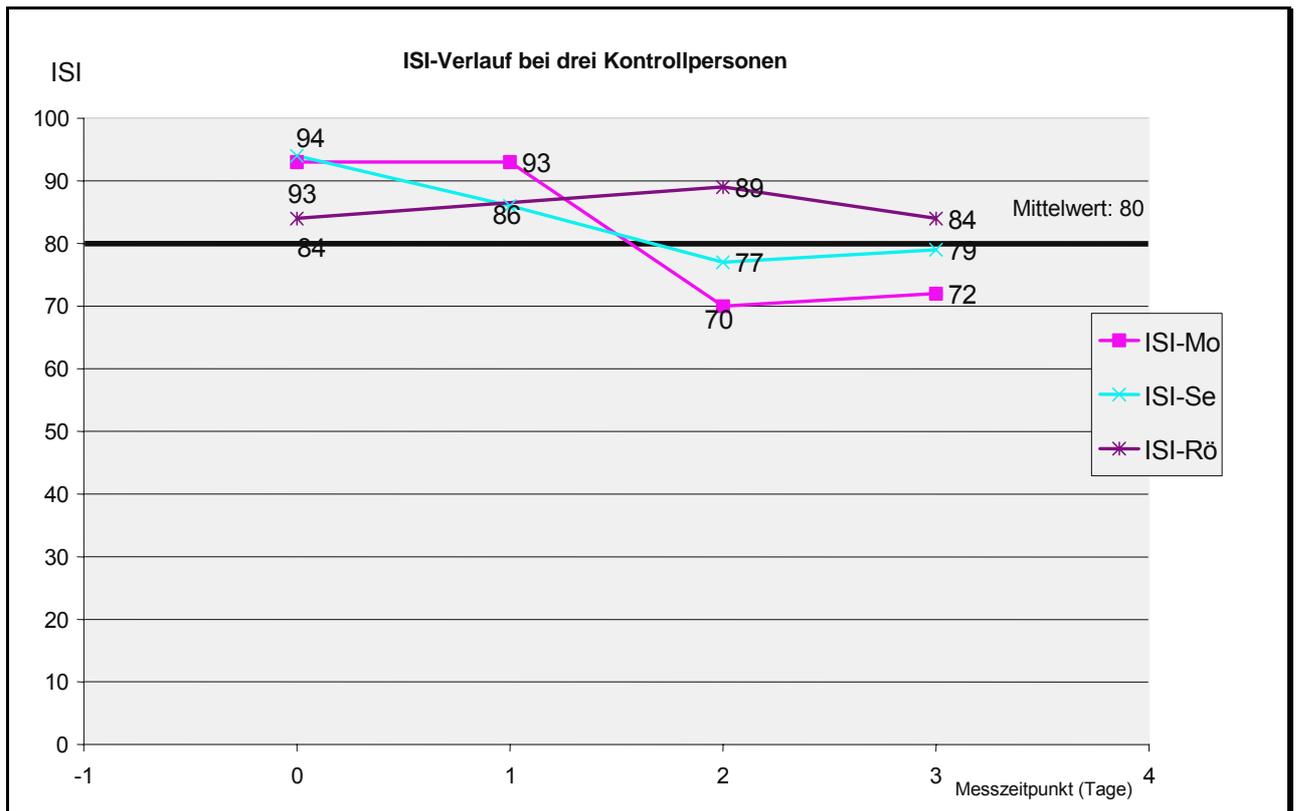


Abbildung 8: zeigt drei typische ISI-Verläufe bei Gesunden

Bei Betrachtung der ISI und HI Werte zeigt sich, dass alle drei Indizes, bis auf ein einmaliges kurzfristiges Absinken des ISI Wertes, stabil im oberen Bereich rangieren. Das heißt, dass von reproduzierbaren Werten bei Gesunden ausgegangen werden darf.

EEG-Indizes bei Schlaganfallpatienten

Insgesamt 47 Patienten mit den Symptomen eines akuten ischämischen cerebralen Insultes oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) erhielten innerhalb von durchschnittlich 14,8 Stunden (Min: 1,4 Stunden, Max: 2 Tage) nach Einsetzen der Symptomatik eine EEG-Messung. Verlaufsmessungen sind bei insgesamt 23 dieser Patienten mit einem durchschnittlichen Abstand von 1,88 Tagen zwischen den einzelnen Mess-Zeitpunkten durchgeführt worden.

Korrelation EEG und Schlaganfallpatientengruppen

47 Patienten wurden anhand bildmorphometrischen Daten den Gruppen lacunar, minor und major Stroke zugeordnet. Je nachdem, ob die Grenze der

Läsionsvolumina auf der Einteilung nach dem Perfusionsdefizit oder der Diffusionsläsion beruhte, ergab sich eine leicht unterschiedliche Zuordnung (Abb. 9, Tabelle 1). Aus den Daten läßt sich auch das Missverhältnis von Diffusionsvolumen zu Perfusionsstörung („DWI-PWI-Mismatch“) [32, 51, 52] bei Akutpatienten bestimmen. Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn die erste EEG-Messung erhalten haben, wurden selektiv anhand des initial gemessenen PWI-Defizits ($TTP \geq 4, 6$ sec) nochmals neu in die Gruppen Major, Minor und Lacunar verteilt. Abbildung 9 veranschaulicht, wie sich das unterschiedliche Zuordnen der Patienten auf die Zahlen in den drei Gruppen auswirkt.

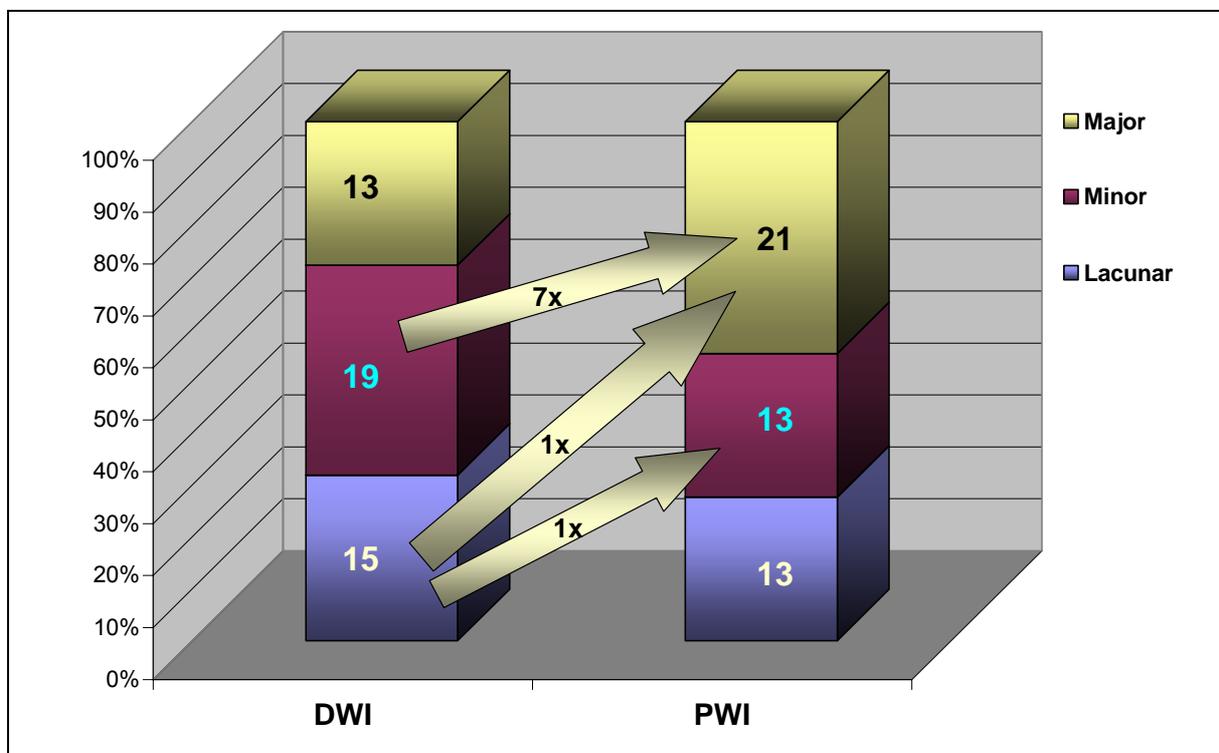


Abbildung 9: zeigt die unterschiedliche Patientenverteilung bei DWI bzw. PWI-Läsion als Grundlage. Es ist zu erkennen, daß 7 Pat. aus der „Minor-DWI“-Gruppe bei Einteilung nach Perfusionsdefizit in die „Major-PWI“-Gruppe fallen.

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Patientenverteilung entsprechend der Graphik in Abbildung 9:

		DWI			
		Lac	Min	Maj	
P W I	Lac	13	0	0	13
	Min	1	12	0	13
	Maj	1	7	13	21
		15	19	13	

Nach dieser Einteilung mussten 7 Patienten aus der Minor Stroke Gruppe der Major Stroke Gruppe zugeordnet werden. Bei allen sieben Patienten liegt nachweislich ein deutliches DWI-PWI-Mismatch vor.

EEG-Indizes der Patientengruppen

1. a Lacunar Stroke

Bei Patienten mit kleinen lakunären Insulten bzw. transitorischen ischämischen Attacken (Tabelle 4, Abb. 10) ergibt sich gegenüber den errechneten Normwerten eine leichte Reduktion der ISI-Werte, jedoch nicht der ipsilateralen Hemisphärenwerte. Das bedeutet, dass eine Störung in der bihemisphärischen Synchronisation vorliegt, und der ISI-Wert möglicherweise sensitiver als die Hemisphärenindizes für ischämische Läsionen ist. Die Hemisphärendifferenz erlaubt nicht die Identifizierung der betroffenen Seite bei Patienten mit lakunären Insulten. Die auf Basis der PWI-Läsion oder DWI-Läsion als lakunär eingestuften Infarkte ließen sich mittels des ISI und des HI_{ipsi} mit einer Signifikanzwahrscheinlichkeit von $p < 0,002$ von den Kontrollpatienten trennen (Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 4: EEG-Index-Werte der Lacunar Stroke-Gruppe

	N=15/13	MIN	MAX	Mittelwert	STABW
HI _{ipsi}	DWI/ PWI	43/46	99/99	75/76	18/16
Δ HI	DWI/ PWI	0/0	36/28	12/12	11/10
ISI	DWI/ PWI	20/20	89/89	52/52	21/20

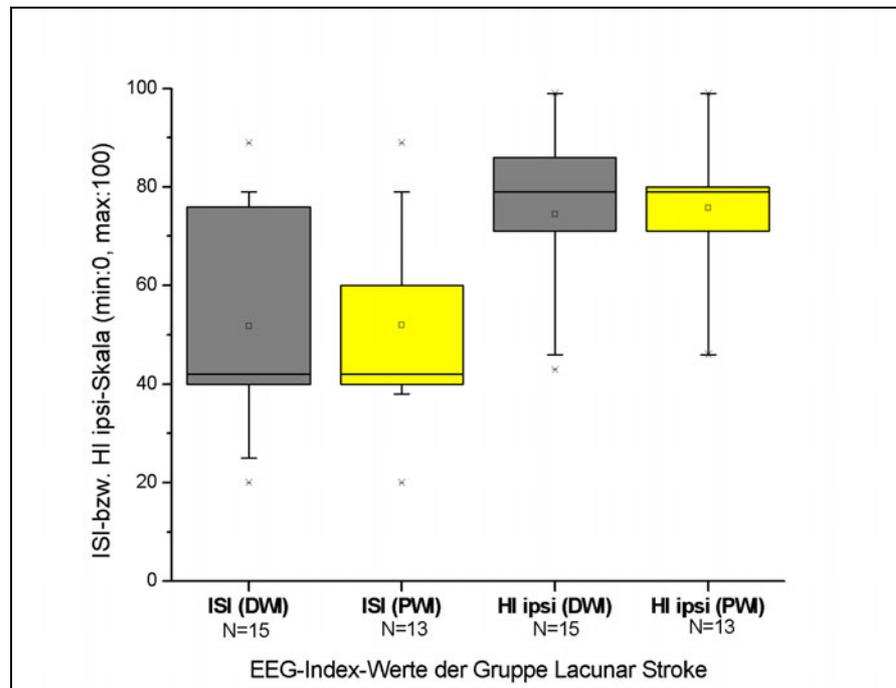


Abbildung 10 zeigt die ISI- und HI_{ipsi}-Werte der Lacunar Stroke Gruppe bei Zuordnung nach DWI-Läsion bzw. PWI-Defizit

1.b Lacunar Stroke-Verlauf

Ein 68-jähriger Patient wurde auf die Stroke Unit aufgenommen, der im Rahmen einer spontanen Dissektion der Arteria carotis interna drei transitorisch ischämische Attacken vor Aufnahme erlitten hatte.

Die Symptome, die einen Tag vor der ersten EEG Messung auftraten, äußerten sich in Form eines linksseitigen, pulssynchronen Ohrgeräusches, einer Visusminderung auf dem linken Auge, sowie einer für kurze Zeit anhaltenden Bein- und Armschwäche der rechten Körperseite. Alle Symptome persistierten für wenige Minuten, und waren bei Aufnahme des Patienten nicht mehr nachweisbar. Die klinischen Scores betragen dementsprechend bei Aufnahme: ESS: 100, Barthel: 100, Rankin: 0 Punkte.

Das am Folgetag abgeleitete EEG (Abb. 11) zeigt für beide Hemisphären wie auch für den ISI normale Werte an, die auch im weiteren Verlauf über Tage unverändert blieben.

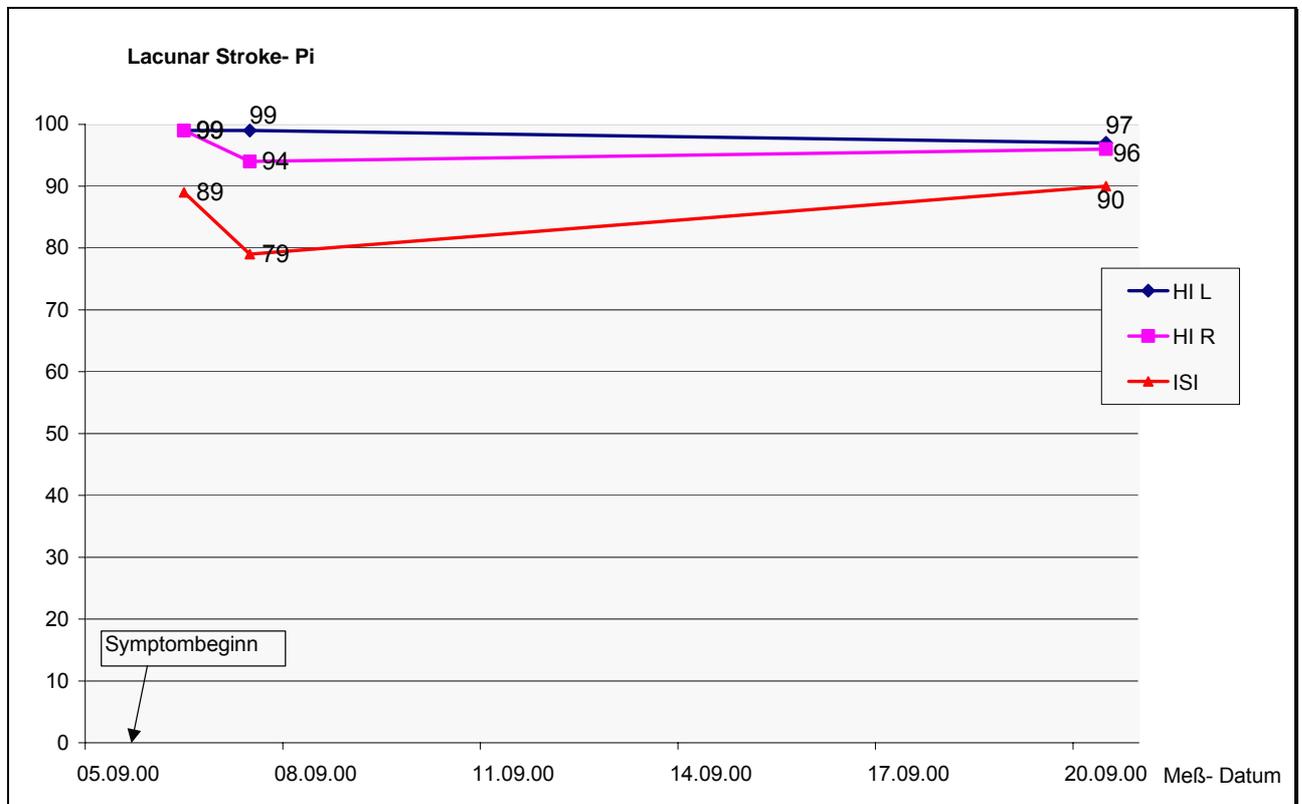


Abbildung 11: zeigt den Zeitverlauf der EEG-Indizes eines Lacunar Stroke Patienten

Im Gegensatz dazu steht der bildmorphologische Befund (Abb. 12), der auf eine ausgeprägte linkshemisphärische Perfusionsverzögerung im Stromgebiet der Arteria cerebri anterior, media und teils auch A. cerebri posterior aufmerksam macht, während die diffusionsgewichteten Sequenzen an beiden Aufnahmezeitpunkten keine Auffälligkeiten zeigen. Aus diesem Befund lässt sich ableiten, dass die „PWI-Läsion“ weder eine klinische noch eine elektrophysiologische Störung verursacht hat und die Durchblutung somit möglicherweise noch oberhalb der Schwelle für den Funktionsausfall liegt und daher nicht die „Penumbra“ darstellt.

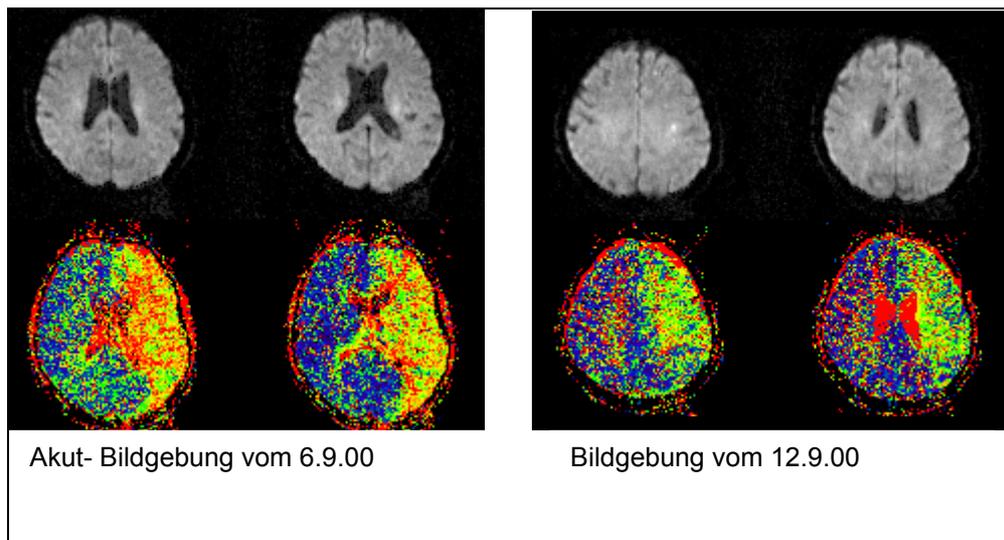


Abbildung 12: Kernspintomographische Bildgebung (oben: DWI, unten TTP) 1 eines Patienten mit Lacunar Stroke mit auffälligem PWI-Defizit.

2.a Minor Stroke

In dieser Patientengruppe ergibt sich statistisch ein ISI-Mittelwert von 47 in der durch die DWI definierten Gruppe, während der ISI in der PWI-definierten Gruppe im Mittel bei 65 liegt (Tabelle 5, Abb. 13). Ähnlich verhält es sich mit dem ipsilateralen hemisphärischen Index, der mit 77 bei PWI-Einteilung gegenüber 63 Punkten bei DWI-Einteilung deutlich höher liegt.

Tabelle 5: EEG-Index-Werte der Minor Stroke-Gruppe

	N=19/13	MIN	MAX	Mittelwert	STABW
HI _{ipsi}	DWI/ PWI	4/16	99/99	63/77	31/24
Δ HI	DWI/ PWI	0/1	55/48	21/14	17/15
ISI	DWI/ PWI	0/8	97/97	47/65	32/25

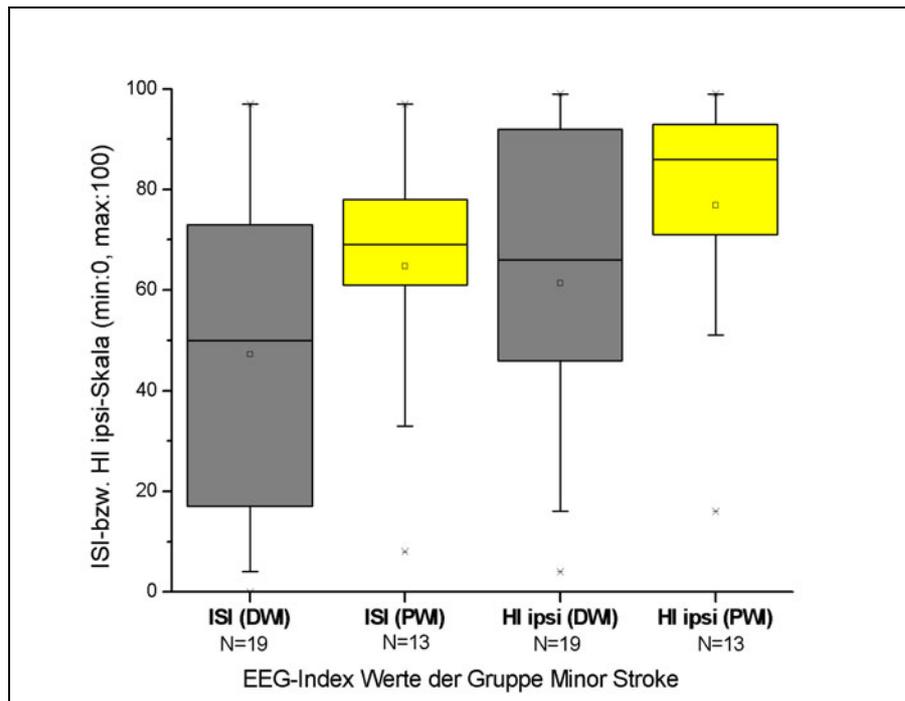


Abbildung 13 zeigt die ISI- und HI_{ipsi}-Werte der Minor Stroke Gruppe bei Zuordnung nach DWI-Läsion bzw. PWI-Defizit

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass 7 Patienten mit Minor-DWI-Läsion und initial großem DWI-PWI-Mismatch ein Major-Perfusionsdefizit aufwiesen, und somit in der Minor-PWI-Gruppe nicht enthalten sind. Da die PWI-Läsion immer größer als die DWI-Läsion ist, wird das für die EEG-Änderung verantwortliche mittlere PWI-Läsionsvolumen in der Gruppe mit Minor-PWI-Läsion kleiner sein als in der Gruppe mit Minor-DWI-Läsion.

Die auf Basis der PWI-Läsion oder DWI-Läsion als „Minor“ eingestuften Infarkte ließen sich weder mittels ISI, noch mittels HI_{ipsi} von den lakunären Infarkten trennen ($p > 0,14$, Mann-Whitney-U-Test). Die Separationen der Minor-DWI-Läsionen sowohl von der Kontrollgruppe ($p < 0,003$), als auch von der Gruppe der „Major“ Infarkte ($p < 0,02$) waren allerdings signifikant.

2.b Minor Stroke-Verlauf

Ein 80-jähriger Patient musste aufgrund einer akuten neurologischen Symptomatik stationär aufgenommen werden. Die apoplektiform aufgetretene Rechtsseitensymptomatik mit inkompletter Aphasie basierte auf einem ischämischen

Insult im linken Mediastromgebiet, hervorgerufen durch eine subtotale, mikroemboliepositive ACI-Stenose links. Nachdem der Patient zunächst die dringend empfohlene Carotisthrombendarterektomie (TEA) ablehnte, und drei Tage nach Symptombeginn eine Verschlechterung der Symptomatik zeigte (ESS: 72, Barthel Index: 20, Rankin Score: 4 Punkte), war er bereit sich der TEA zu unterziehen. Aufgrund einer zu diesem Zeitpunkt bestehenden supraventrikulären Tachyarrhythmie und einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte wurde zur Prüfung der OP-Fähigkeit eine Coronarangiographie durchgeführt, die einen totalen Verschuß der linken ACI mit Ausbildung einer kompletten motorischen Aphasie und einer brachiofacial betonten Hemiplegie rechts zur Folge hatte. Das erste Bild (Abb. 14) zeigt eine streifenförmige DWI Läsion präcentral links mit pathologischem PWI-Defizit, während sich auf der zwei Tage später durchgeführten Aufnahme eine Konsolidierung der Läsion mit multiplen Herden im linken Mediastromgebiet zeigt. Die am siebten Tag nach Coronarangiographie angefertigte Aufnahme läßt eine erneute Zunahme des perfusionsgestörten Arealis erkennen.

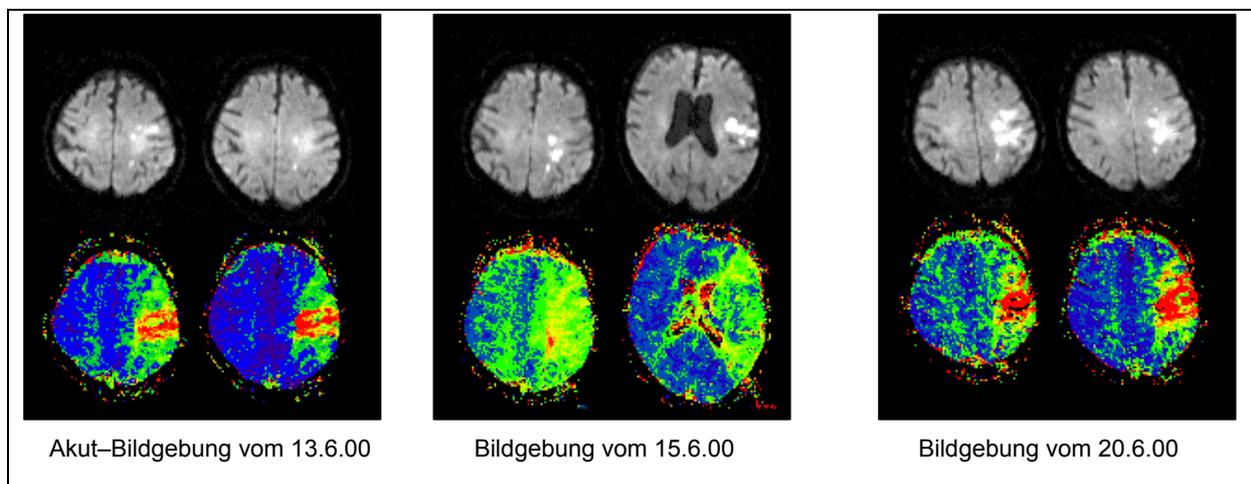


Abbildung 14: Kernspintomographische Bildgebung (oben: DWI, unten TTP) 2 eines Patienten mit Minor Stroke über drei Messzeitpunkte mit deutlichem DWI-PWI-Mismatch in allen drei Abbildungen.

Das EEG Monitoring zeigt hier passend zum klinischen und bildmorphologischen Verlauf einen Tag nach Symptombeginn (Abb. 15) eine Absenkung des HI links und des ISI. Nach Erholung ergeben sich wieder pathologische Werte acht Tage nach Symptombeginn bzw. einen Tag nach durchgeführter Coronarangiographie.

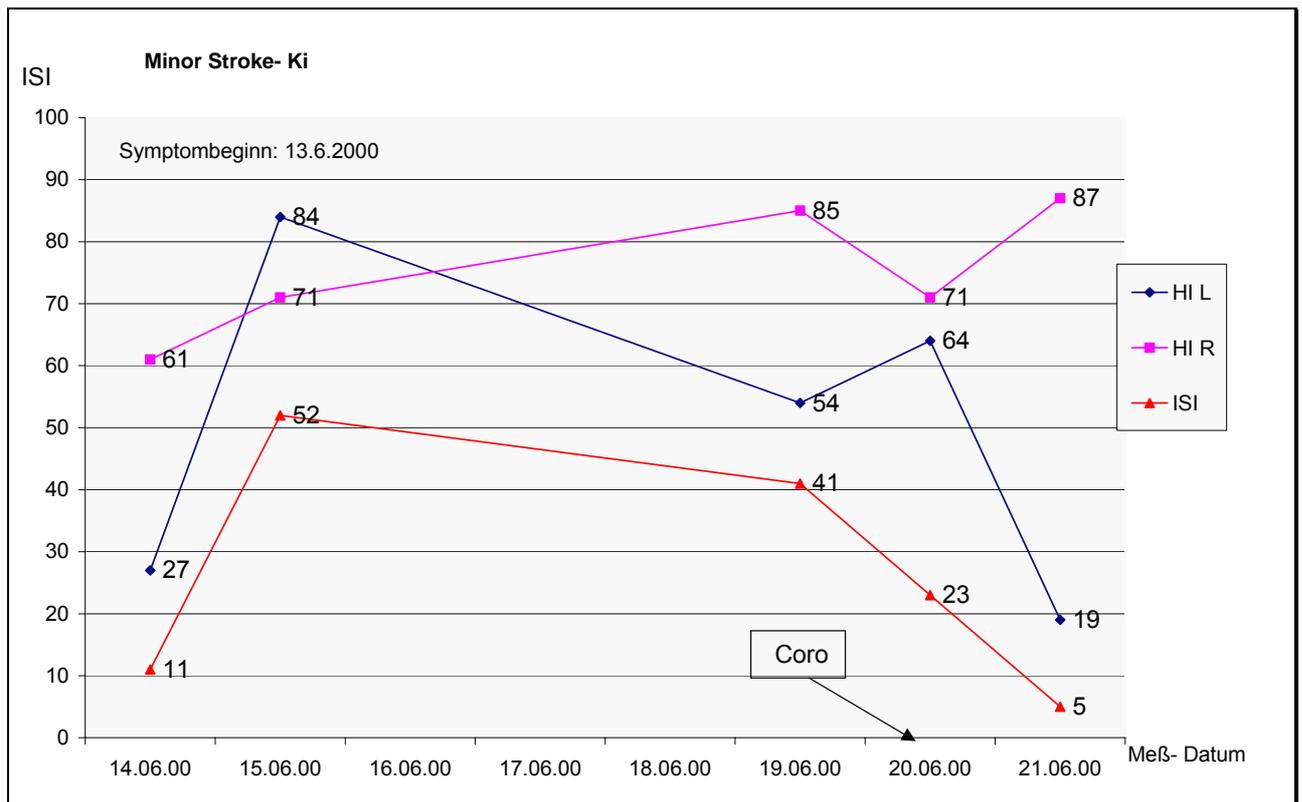


Abbildung 15: zeigt den Zeitverlauf der EEG-Indizes eines Minor Stroke Patienten

3.a Major Stroke

In dieser Patientengruppe weicht der ISI mit einem Mittelwert von 22 und der ipsilaterale HI mit Mittelwert 37 signifikant von dem Normbereich ab (Tabelle 6, Abbildung 16). Der stark erniedrigte HI_{IPSI}-Wert zeigt, dass die in dieser Gruppe durch Ischämie stark beeinträchtigte ipsilaterale Hemisphäre nur noch sehr wenig α -Aktivität zu generieren in der Lage ist, so dass sich, durch die in den meisten Fällen unbeeinflusst gebliebene contralaterale Seite, ein hoher Hemisphärendifferenzwert erklärt. Es zeigen sich aber auch Patienten, in denen der HI auf beiden Hemisphären stark reduziert ist. Weiterhin bemerkenswert ist, dass in dieser Gruppe die Zuordnung der Patienten nach DWI-Läsion oder Perfusionsdefizit keinen bemerkbaren Einfluss auf die EEG-Indizes genommen hat. Der Grund hierfür könnte möglicherweise darin liegen, dass die Patienten mit einer Minor-DWI-Läsion (7 Patienten) bzw. Lacunar-DWI-Läsion (1 Patient), aber Major-PWI-Läsion ein derart ausgeprägtes Perfusionsdefizit aufweisen, dass eine weitere Verschlechterung der EEG-Indizes nur noch in geringem Maße möglich ist.

Tabelle 6: EEG-Index-Werte der Major Stroke-Gruppe

	N=13/21	MIN	MAX	Mittelwert	STABW
HI _{ipsi}	DWI/ PWI	1/1	67/67	37/37	23/22
ΔHI	DWI/ PWI	1/0	75/75	34/33	21/19
ISI	DWI/ PWI	0/0	50/50	22/21	18/17

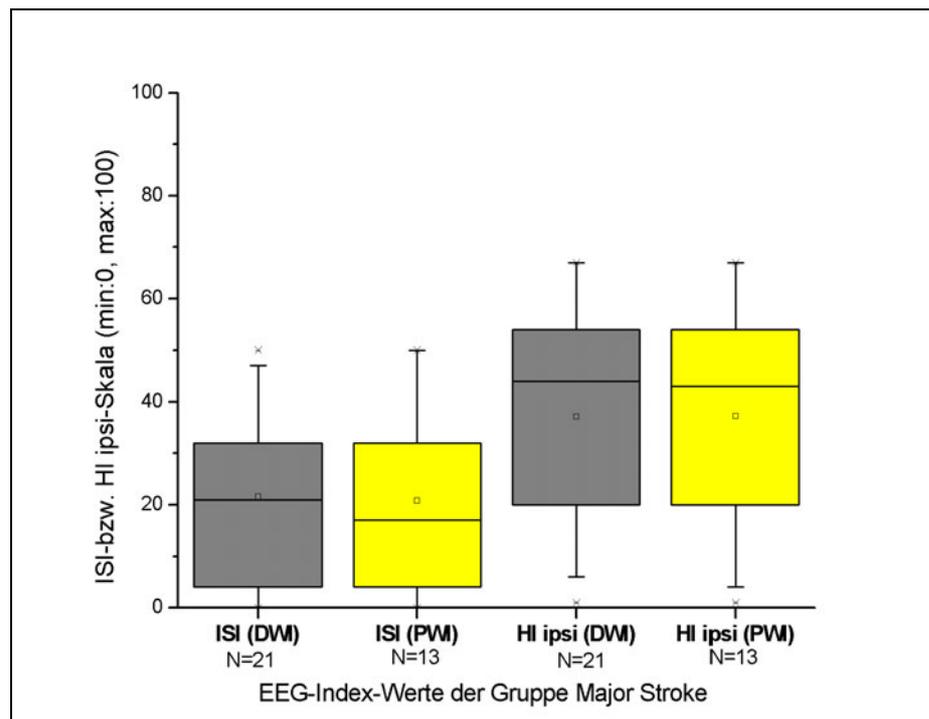


Abbildung 16 zeigt die ISI- und HI_{ipsi}-Werte der Major Stroke Gruppe bei Zuordnung nach DWI-Läsion bzw. PWI-Defizit

Die auf Basis der DWI-Läsion als „major“ eingestufteten Infarkte ließen sich mittels ISI und HI_{ipsi} von den „minor“ Infarkten trennen ($p < 0,02$, Mann-Whitney-U-Test). Die Separation der entsprechend auf Basis der PWI-Läsion eingeteilten „major“ und „minor“ Gruppen waren noch deutlicher signifikant ($p < 0,001$).

3.b Major Stroke-Verlauf

Ein 68-jähriger Patient erlitt durch einen embolischen Hauptstammverschluss der distalen Arteria cerebri media (ACM) einen raumfordernden ACM-Infarkt rechts. Aufgrund einer ca. 18 Stunden nach Symptombeginn sich cCT-morphologisch

abzeichnenden Mittellinienverlagerung wurde eine druckentlastende Hemikraniotomie durchgeführt.

Die akute neurologische Symptomatik des Patienten mit Hemiplegie links, Blickdeviation nach rechts und multimodalem Hemineglect führte innerhalb von 2,5 Stunden nach Symptombeginn zur stationären Aufnahme. Das klinisch-neurologische Scoring ergab für den ESS 27 Punkte, die Messung des Barthel- Index ergab 10 Punkte und der Rankin Score betrug 4 Punkte. Die minimierte Version der Bildgebung (Abb. 17) zeigt auf dem linken Bild, das ca. 3 Stunden nach Symptombeginn aufgenommen wurde, eine ausgedehnte Läsion im MCA-Stromgebiet unter Aussparung der Stammganglien mit etwa deckungsgleichem Perfusionsdefizit.

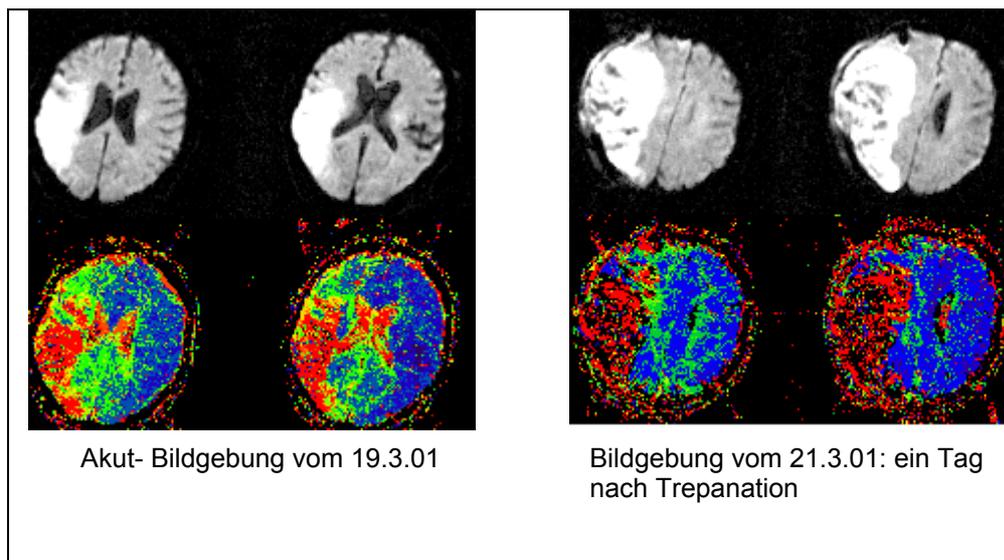


Abbildung 17: Kernspintomographische Bildgebung (oben: DWI, unten TTP) 3: eines Patienten mit Major Stroke, dessen DWI-Läsion nahezu deckungsgleich ist mit dem PWI-Defizit

Der Versuch, mittels rt-PA eine Rekanalisation der rechten MCA zu bewirken, gelang nicht, so dass der Patient, nach dopplersonographisch feststellbarer Befundverschlechterung in der ACM rechts und sich entwickelnder Hirndruckerhöhung am Folgetag, zur osteoklastischen Trepanation verlegt wurde.

Das rechte Bild der Abbildung 17 zeigt den Zustand einen Tag nach Trepanation, an dem dopplersonographisch wie auch MR-angiographisch eine Rekanalisation der rechten MCA dokumentiert werden konnte.

Der EEG-Verlauf (Abb. 18) zeigt einen am ersten Tag nach Symptombeginn und noch vor der durchzuführenden Kraniotomie hohen HI für die nicht betroffene linke Seite, wohingegen der HI für die rechte Seite und der ISI im Vergleich zum Normalkollektiv deutlich im pathologischen Bereich liegen.

Drei Tage nach Symptombeginn, also zwei Tage nach Trepanation ist auch der HI für die kontralaterale Seite in den pathologischen Bereich gesunken. Eine Tendenz zur Erholung lässt sich erst 13 Tage nach Symptombeginn für die linke Hemisphäre vermerken, während der HI für die rechte Seite und der ISI während dieser Zeit nicht wieder ansteigen.

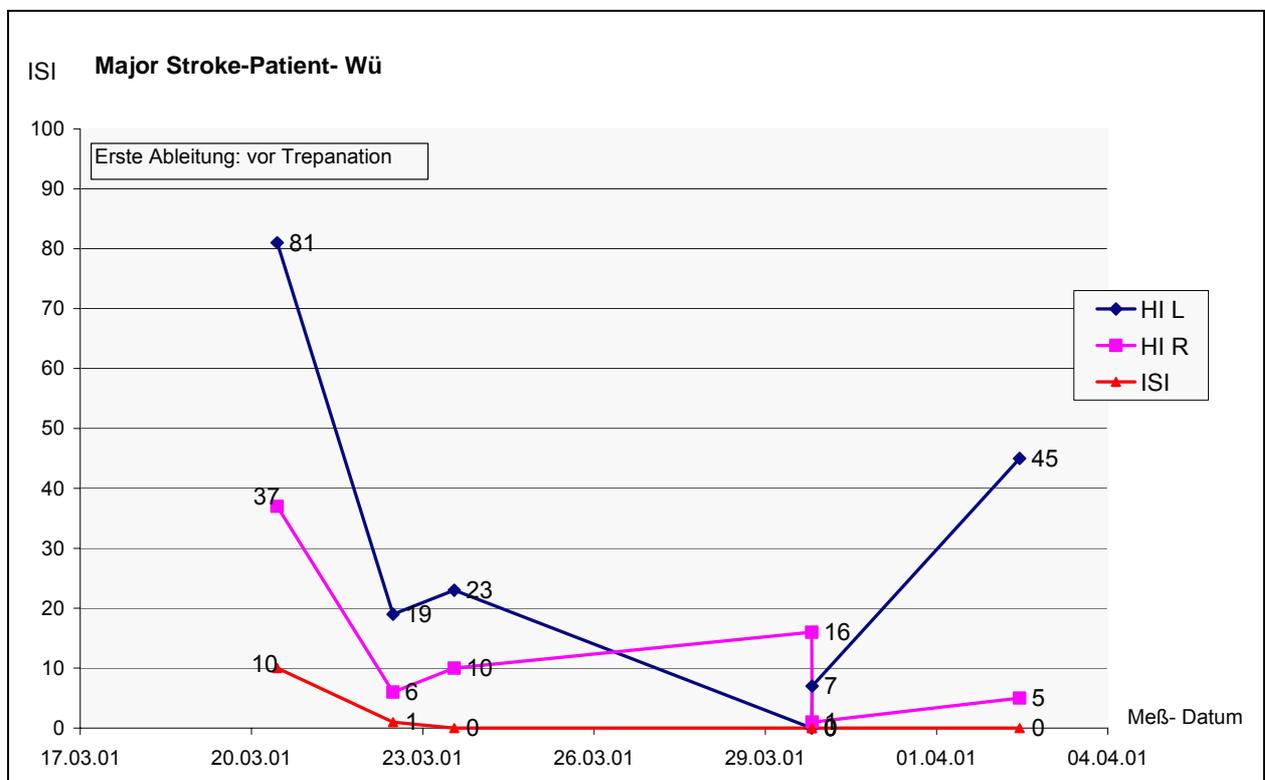


Abbildung 18: zeigt den Zeitverlauf der EEG-Indizes eines Major Stroke Patienten

Identifikation der betroffenen Hemisphäre an Hand des EEGs

In der Regel lässt sich bei Schlaganfall-Patienten die betroffene Hemisphäre bei großen Infarkten schon aus der klinischen Untersuchung zuordnen. Es stellte sich die Frage, ob die EEG-Indizes ebenfalls eine korrekte Identifikation der betroffenen Hemisphäre erlauben. Will man ein Kriterium zur Identifikation einer "funktionell betroffenen Hemisphäre" aus der Differenz $\Delta HI = HI_L - HI_R$ der hemisphärischen

Indizes allein gewinnen, muss berücksichtigt werden, dass bereits bei Normalpersonen die ΔHI -Werte betragsmäßig erheblich ($6,3 \pm 5,55$) streuen. Unter den insgesamt 75 Patienten und Kontrollpersonen befanden sich 29 linkshemisphärische ("L"), 18 rechtshemisphärische ("R") Infarkte, und 29 Kontrollpersonen ("N") (Tabelle 7).

Tabelle 7: gibt die Anzahl der vom EEG vorhergesagten betroffenen Hemisphären bei einem Mindest- ΔHI -Wert von 15 an:

		Vom EEG vorhergesagte Seite $\Delta HI \geq 15$			Gesamt
		Links	Keine	Rechts	
Betroffene Seite	Links	11	17	1	29
	Keine	1	25	2	28
	Rechts	1	3	14	18
	Gesamt	13	45	17	75

Untersucht man die Abhängigkeit des Betrags $|\Delta HI|$ von der Läsionsgröße, so zeigt sich (Abb. 19) eine generelle Tendenz zu größerem Betrag $|\Delta HI|$ bei größerer Läsion. Die am schwierigsten mittels der Hemisphärendifferenz ΔHI von der Kontrollgruppe zu trennende Gruppe ist also die der lakunären Infarkte (N=15) mit einem ΔHI von 12 ± 11 . Will man für die Identifikation der betroffenen Hemisphäre aus ΔHI den Fehler erster Art auf 5% beschränken³, so muß man als Mindestwert für ΔHI zur Identifikation einer Hemisphäre $\Delta HI_{\min} = 6,3 + 1,64 \times 5,55 = 15,3$ wählen⁴. Nahezu dieselbe Schwelle ergibt sich übrigens, wenn man der Berechnung der Schwelle nicht den Betrag $|\Delta HI|$, sondern den vorzeichenbehafteten $\Delta HI = 1,5 \pm 8,4$ zugrundelegt.

³ Bildung eines 95%-Normbereiches (Konfidenzintervalls) für ΔHI , wie oben für ISI und HI_{ipsi} .

⁴ Der Faktor 1,64 ergibt sich für einen einseitigen Test auf dem 5%-Niveau, während die Standardabweichung für einen zweiseitigen Test mit 1,96 zu multiplizieren ist.

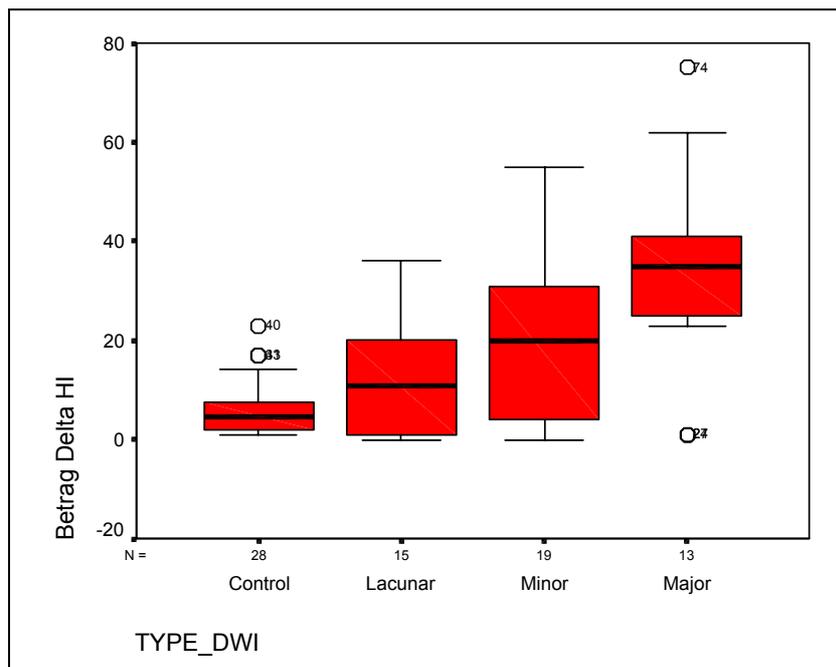


Abbildung 19: veranschaulicht die Zunahme des $|\Delta HI|$ in Abhängigkeit der Gruppenzuordnung des Patienten nach DWI-Läsion, d.h., dass bei Patienten mit großer Läsion ein höherer Delta HI-Wert erwartet werden kann

Setzt man diesen Mindestwert $\Delta HI_{\min} = 15$ zur Identifikation einer funktionell betroffenen Hemisphäre symmetrisch für rechts und links an, so ergibt sich für die **Sensitivität** ein Wert von $(14 \text{ richtig vorhergesagte rechte} + 11 \text{ richtig vorhergesagte linke Hemisphären}) / (18 \text{ betroffene rechte} + 29 \text{ betroffene linke Hemisphären}) = 53\%$ und für die **Spezifität** $25/45 = 56\%$ (Tabelle 7). Die unerwartet schlechte Sensitivität ist im wesentlichen auf Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten zurückzuführen.

Plottet man zur Untersuchung dieses Sachverhaltes die Hemisphärendifferenz ΔHI für die drei Gruppen L,R,N getrennt (Abb. 20), so fällt auf, dass die Werte der ΔHI bei Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten deutlich näher bei denen der Kontrollpersonen liegen als bei Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten.

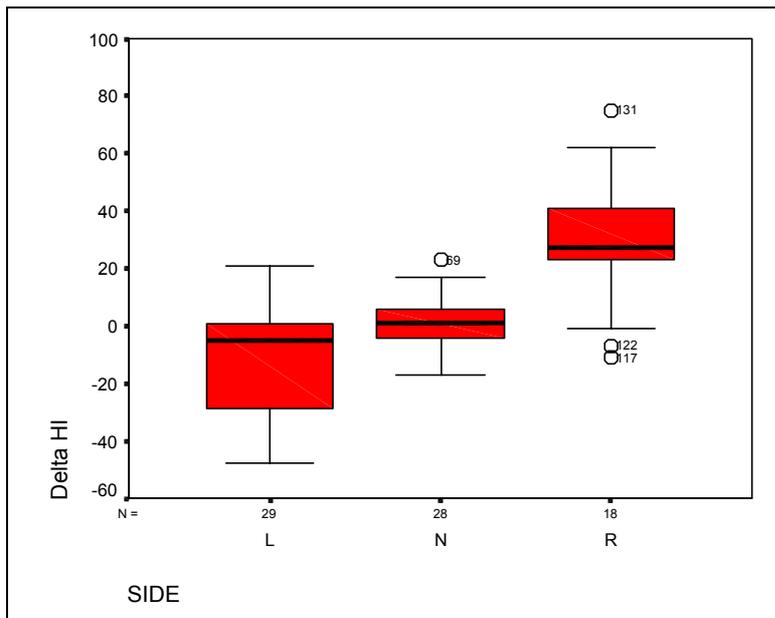


Abbildung 20: Die Box-Plots veranschaulichen die Hemisphärendifferenz bei links- und rechtshemisphärisch betroffenen Patienten und Normalprobanden.

Es ist also offenbar nach Lage der Daten nicht angebracht, die Trennung zwischen der Gruppe der Kontrollpersonen und den hemisphärischen Infarkten auf beiden Seiten symmetrisch anzusetzen. Eine Optimierung der Gruppentrennung durch automatische „beste Anpassung“ der ΔHI -Schwellen lässt sich mittels nominaler Regression⁵ durchführen. Hierdurch ergibt sich eine durchschnittliche Sensitivität von 66,7% mit 51,7% richtig klassifizierten linkshemisphärischen und 83,3% richtig klassifizierten rechtshemisphärischen Infarkten (Tabelle 8).

Tabelle 8 :gibt die durchschnittliche Sensitivität bei vorangehend durchgeführter nominaler Regression an

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozent richtig
	Links	Keine	Rechts	
Links	15	13	1	51,7
Keine	6	20	2	71,4
Rechts	2	1	15	83,3
Prozent insgesamt	30,7	45,3	24,0	66,7

⁵ Die Variable "betroffene Seite" (rechts/links/keine) ist nicht intervallskaliert.

Die Abhängigkeit der Parameter Sensitivität und Spezifität⁶ von dem Wert der Δ HI-Schwelle kann mittels einer Operations-Charakteristik⁷ berechnet werden, in der – für jede Wahl der Schwelle – die Sensitivität als Funktion über 1-Spezifität aufgetragen wird. Aus diesen Graphen ergeben sich folgende optimale Wahlen der Schwellen:

Trennung der linkshemisphärischen Infarkte vom Rest (normal und rechtshemisphärisch)

Δ HI-Schwelle	Sensitivität	Spezifität
-3.5	51.7%	78.3%

Trennung der rechtshemisphärischen Infarkte vom Rest (normal und linkshemisphärisch)

Δ HI-Schwelle	Sensitivität	Spezifität
22	83.3%	98.2%

Die optimalen Δ HI-Schwellen zur Differenzierung rechts- und linkshemisphärischer Infarkte von Normalpersonen sind offenbar deutlich unterschiedlich (-3,5 und +22), und rechtshemisphärische Infarkte lassen sich von den verbleibenden (linkshemisphärischen Infarkten und Normalpersonen) besser trennen als die linkshemisphärischen Infarkte von den verbleibenden, für die man selbst bei optimaler Wahl der Trennschwelle bestenfalls eine deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität erreichen kann als rechts.

EEG-Indizes und bildmorphometrische Gruppeneinteilung

Die von den Ergebnissen des vorangegangenen Abschnittes und Abbildung 20 suggerierte Rechts-Links-Asymmetrie bestätigt sich, wenn man die durch DWI- oder PWI-Bildgebung ermittelte Größe der Läsion in die Klassifikation einbezieht. Die neue Variable "Klassifikation Seite / Größe" wurde als Produkt der numerisch kodierten betroffenen Hemisphäre (-1=links, 1=rechts, 0=keine) und der ebenfalls

⁶ für die Identifikation einer funktionell betroffenen Hemisphäre

numerisch kodierten Läsionsgröße berechnet. Damit rangiert diese Variable von -3 ("major" Läsion links) über 0 (Kontrollperson) bis 3 ("major" Läsion rechts). Trägt man analog zur Vorgehensweise im letzten Abschnitt die ΔHI -Werte für die verschiedenen Gruppen auf (Abb. 21), so wird deutlich, dass jeweils *keine* deutlichen Abstufungen der Mittelwerte von ΔHI zwischen den Gruppen "lakunäre linkshemisphärische Infarkte" und "Kontrollpersonen" (-1 und 0), und "lakunäre" und "minor" Infarkte rechts⁸ bestehen.

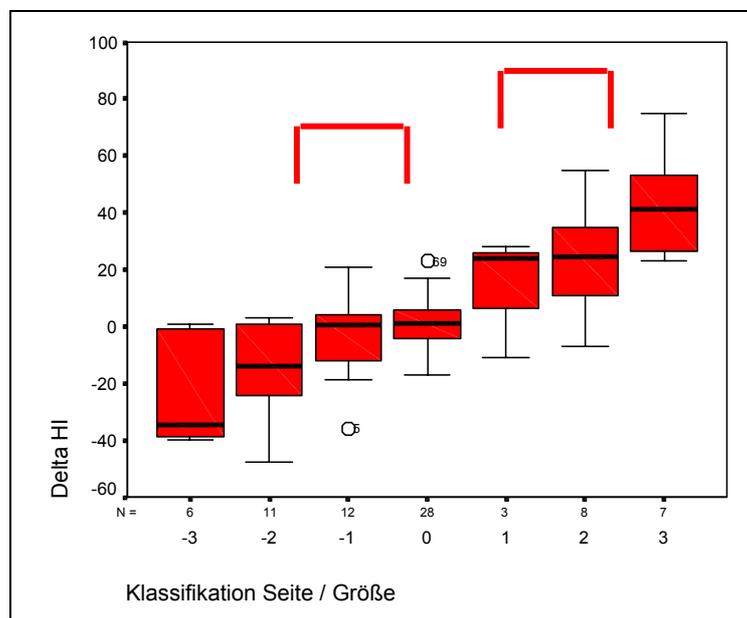


Abbildung 21: Getrennt nach Seite (L, R) wird die aus der Bildgebung (DWI; PWI) ermittelte Größe der Läsion in die Klassifikation mit einbezogen

Eine erfolgreiche Trennung der bildmorphometrisch vorgegebenen Gruppen alleine durch die Hemisphärendifferenz ΔHI ist also nicht möglich. Fügt man der Regression⁹ den ISI als zweite erklärende Variable hinzu, um die Größe der Läsion besser charakterisieren zu können, so verbessert sich die durchschnittliche Vorhersage (Sensitivität) erheblich: auf **64%** für DWI- (Tabelle 9) und **72%** bei PWI-

⁷ Receiver operating characteristic (ROC); berechnet aus binärer logistischer Regression.

⁸ Von diesen beiden "Bindungen" spielt die letztere bei der Identifikation einer betroffenen Hemisphäre (s. letzter Abschnitt) keine Rolle.

Läsionsklassifikation¹⁰ (Tabelle 10). Bei der Interpretation dieser Sensitivität ist schließlich zu beachten, dass bereits eine Klassifikation eines lakunären Infarktes z.B. als „minor“ als Fehlklassifikation zählt, obwohl sie klinisch wenig bedeutsam sein kann, so dass die „effektiv nützliche“ Sensitivität höher liegt.

Aus Tabelle 9 geht die, durch Hinzufügen der Variable ISI, verbesserte Sensitivität bei Bestimmung der Läsionsgröße durch die DWI-Läsion hervor (DWI-Klassifikation (DeltaHI, ISI)).

Klassifikation								
Beobachtet	Vorhergesagt							Prozent richtig
	-3	-2	-1	0	1	2	3	
-3	3	3	0	0	0	0	0	50,0%
-2	3	4	0	4	0	0	0	36,4%
-1	1	1	5	4	0	1	0	41,7%
0	0	0	0	28	0	0	0	100,0%
1	0	1	0	0	0	2	0	,0%
2	0	0	0	2	0	3	3	37,5%
3	0	0	0	0	0	2	5	71,4%
Prozent insgesamt	9,3%	12,0%	6,7%	50,7%	,0%	10,7%	10,7%	64,0%

Aus Tabelle 10 geht die, durch Hinzufügen der Variable ISI, verbesserte Sensitivität bei Bestimmung der Läsionsgröße durch das PWI-Defizit hervor ((PWI-Klassifikation (DeltaHI, ISI)).

Klassifikation								
Beobachtet	Vorhergesagt							Prozent richtig
	-3	-2	-1	0	1	2	3	
-3	9	0	1	0	0	0	0	90,0%
-2	2	2	0	5	0	0	0	22,2%
-1	0	1	5	4	0	0	0	50,0%
0	0	1	0	27	0	0	0	96,4%
1	0	0	1	0	0	0	2	,0%
2	0	0	0	2	0	2	1	40,0%
3	0	0	1	0	0	0	9	90,0%
Prozent insgesamt	14,7%	5,3%	10,7%	50,7%	,0%	2,7%	16,0%	72,0%

Beschränkt man sich darauf, hemisphärische Infarkte (links oder rechts) von Normalpersonen trennen zu wollen, ohne die Läsionsgröße aus den EEG-Indizes vorherzusagen, so ergibt die zugehörige Operationscharakteristik mit dem unabhängigen Parameter ISI für drei typische ISI-Schwellenwerte folgende Sensitivität und Spezifität:

⁹ multinominalen nominalen

¹⁰ Ein einzelner Patient mit lakunärem rechtshemisphärischen Infarkt wird sogar auf der falschen Hemisphäre klassifiziert.

ISI-Schwelle	Sensitivität	Spezifität
62	100%	74.5%
69.5	89.3%	80.9%
78.5	50.0%	89.4%

Diese Tabelle legt eine Trennung zwischen "Gesunden" und "Betroffenen" bei einem ISI von etwa 62 nahe, ähnlich wie es die Überlegungen zum ISI-Normbereich ergeben haben.

Alternativ zu der nominalen Regression kann – die fehlende Intervallskalierung der Gruppeneinteilung ignorierend – die Korrelation der EEG-Parameter ISI und Δ HI mit den durch die bildgebenden Verfahren bestimmten Läsionsgrößen mittels multipler linearer Regression untersucht werden. Bestimmt man die Pearson- und Spearman-Korrelation der DWI- bzw. PWI-Seiten-Klassifikation (Bereich -3 bis 3; Seite / Größe) mit dem Δ HI (Tabelle 11), so ergibt sich bei DWI und PWI eine signifikante Korrelation $r = 0,76$ bzw. $r = 0,78$ mit Δ HI. Ebenso findet man eine signifikante Korrelation $r = -0,71$ bzw. $r = -0,76$ zwischen ISI und der DWI- bzw. PWI-Klassifikation (unter Ausschluss der Seite). In Tabelle 11 sind jeweils die partiellen Pearson- und Spearman-Korrelationskoeffizienten angegeben.

Tabelle 11: die Korrelation der EEG-Parameter ISI und Δ HI mit den durch die bildgebenden Verfahren bestimmten Läsionsgrößen an (N=75)

Pearson r / Spearman ρ	ISI (nicht signifikant)	Δ HI (jeweils $p < 0.001$)
Type DWI	-0,706/-0,691	-
Type PWI	-0,758/ -0,743	
DWI-Seite/ Größe	-	0,763 / 0,66
PWI-Seite/ Größe	-	0,780 / 0,68

Für insgesamt 16 Patienten konnte eine komplette Volumetrie der DWI- und PWI-Daten durchgeführt werden. Anhand dieser volumetrischen Daten kann die qualitative Einteilung in Gruppen überprüft werden. Vergleicht man die Gruppeneinteilung (DWI-/PWI-Major, -Minor, -Lacunar) der Patienten mit den für diese Patienten ausgemessenen Volumina (Tabelle 12), so findet sich erwartungsgemäß für die DWI-Einteilung die beste Korrelation (Spearman $\rho=0,83$) mit dem DWI-Volumen und für die PWI-Zuordnung die beste Korrelation (Spearman $\rho=0,75$) mit dem 4-Sekunden-PWI-Volumen. Die Pearson- und Spearman-Korrelationen zwischen den beiden Einteilungen (DWI und PWI) liegen bei $r=0,98$ und $\rho=0,988$, zwischen ISI und ΔHI bei $r= -0,61$ und $\rho= -0,56$ ($p<0,01$). Diese vergleichsweise schlechtere Korrelation zwischen ISI und ΔHI legt eine zweite funktionelle Dimension¹¹ nahe, die z.B. Patienten mit Hirnödemen oder transhemisphärischer Diaschisis erfaßt.

Tabelle 12 zeigt die Korrelationsergebnisse beim Vergleich der Patientenzuordnung nach PWI- bzw. DWI-Läsion mit den, auf dem entsprechenden Bildmaterial ausgemessenen Volumina. DWI-Vol: N=17, TTP \geq 4 bzw. 6 sek.: N=16

Gruppe	DWI-Vol	TTP \geq 6 sek.-Vol	TTP \geq 4 sek.-Vol
DWI	0,830**	0,543**	0,538*
PWI	0,738**	0,725**	0,748**

**Korrelation nach Spearman-Rho ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

*Korrelation nach Spearman-Rho ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig)

Korrelationen zwischen ISI, HI_{R,L} und klinischem Score

Da im Rahmen der Akutdiagnostik unserer Stroke Unit bei nahezu jedem Patienten mit Schlaganfallsymptomatik ein klinischer Score erhoben wird, konnte das zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Stroke Unit bestehende neurologische Defizit mit den EEG-Indizes verglichen werden (Tabelle 13). Erwartungsgemäß lässt sich erkennen, dass schwer betroffene Patienten (Major Stroke) wesentlich niedrigere ESS-Mittelwerte aufweisen als z.B. Patienten mit lakunären Infarkten oder TIAs. Einen Ausnahmefall bilden die lakunären Insulte z.B. in der Capsula interna, die sich

¹¹ Im Sinne zweier unabhängiger Parameter.

stark auf die motorische Leistungsfähigkeit eines Patienten auswirken können. Dies hat einen erniedrigten klinischen Score ohne ausgeprägtes bildmorphologisches Korrelat zur Folge.

Tabelle 13: **ESS–Werte** in den einzelnen Gruppen

Gruppe	N	N (Fehlend)	Mittelwert ESS	MIn	Max	Standard- abweichung
Lacunar	14	1	83	30	100	20
Minor	13	6	63	19	100	25
Major	12	1	36	16	67	15

Die Untersuchung der Beziehung zwischen ESS-Scores und ISI-Werten (Tabelle 14) ergab einen moderaten, signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,50$ ($p < 0,01$) rein für das Patientenkollektiv. In der gemischten Gruppe (Kontrolle + Patienten) fanden wir erwartungsgemäß eine bessere Korrelation von $r = 0,71$ ($p < 0,01$).

Ähnliche Werte zeigten sich auch für die Betrachtung der HI_{ipsi} Werte, wohingegen die Korrelation mit der Hemisphärendifferenz schwächer war und nur für die gemischte Gruppe Signifikanz ($p < 0,01$) erreichte.

Sowohl der ISI, als auch der HI_{ipsi} sind also signifikant mit den untersuchten klinischen Scores assoziiert.

Tabelle 14: Vergleich der European Stroke Scale mit den EEG-Indizes: erstens: Patienten und Kontrollpersonen: (P+C) N=67, zweitens Patienten alleine: (P) N=39.

	ISI	HI_{ipsi}	ΔHI
ESS (P+C)	0,711**	0,706**	-0,518**
ESS (P)	0,504**	0,536**	-0,288

Korrelationen zwischen ESS und DWI-PWI-Gruppierung bzw. PWI-Läsionsvolumen

Beim Vergleich des initial erhobenen ESS mit der Patientenzuordnung nach PWI- bzw. DWI-Läsion fand sich eine ausgeprägtere Korrelation mit der PWI-Einteilung, weil die aufgrund eines auffälligen Perfusionsdefizits zusammengefaßten Patienten

ein höhergradiges klinisches Defizit aufwiesen (Tabelle 15). Dieser Umstand bestätigt nicht nur die gewählte Einteilungsweise der Patienten, sondern auch die Tatsache, daß mit den heutigen modernen bildgebenden Methoden eine gute Einschätzung des funktionellen Defizits möglich ist. Geht man etwas weiter ins Detail und vergleicht die ESS-Werte mit den ausgemessenen Volumina der Perfusionsbildgebung, zeigt sich eine geringradig bessere Korrelation $r=0,76$ mit dem 6-Sekunden-PWI, die etwa der Korrelation der PWI-Gruppeneinteilung mit dem Volumen der Läsion entspricht. Die Ergebnisse entsprechen weitgehend den von Neumann-Haefelin et al. ermittelten Werten [32].

Tabelle 15: **(A)** Vergleich der European Stroke Scale mit der Einteilung nach DWI bzw. PWI-Defizit: **(A)** Patienten und Kontrollpersonen: (P+C) N=67; Patienten alleine: (P) N=39; **(B)** Vergleich der ESS-Werte mit den $TTP \geq 4$ bzw. 6 sek.-Volumina: nur Patienten (P mit Vol) N=16.

	DWI-Gruppe	PWI-Gruppe	$TTP \geq 6$ sek.	$TTP \geq 4$ sek.
ESS (P+C)	0,886**	0,903**	-	-
ESS (P)	0,687**	0,739**	-	-
ESS (P mit Vol)	-	-	0,757**	0,743**

Korrelation nach Spearman **(A)** und nach *Pearson* **(B)** ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Korrelationen zwischen ISI, HI_{RL} und PWI-Läsionsvolumen

Da uns bei 16 der in die Statistik eingehenden Patienten die kompletten MRT-Daten zur Verfügung standen, konnten die 4-Sekunden-PWI-Volumina mit den EEG-Indizes verglichen werden. Ebenso wie bei der Untersuchung der klinischen Scores wurden wieder zwei Gruppen: „Patienten + Kontrollpersonen“ (P+C) und „Nur Patienten“ (P) gebildet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst:

Tabelle 16: Vergleich der TTP-4-sek-Volumina mit den EEG-Indizes ISI und HI_{ipsi} : Patienten und Kontrolle (P+C) N= 44 und nur Patienten (P) N= 16

	ISI	HI _{ipsi}
TTP>= 4 sek. (P+C)	-0,824**	-0,830**
TTP>= 4 sek. (P)	-0,588*	-0,609*

**Die Korrelation nach Pearson ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

*Die Korrelation nach Pearson ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Korrelationen der 4-Sekunden-PWI-Läsionsvolumina mit ISI und HI_{ipsi} liegen in der kombinierten Gruppe P+C mit $r=0,83$ ($p<0,01$) oberhalb der Korrelationen der Volumina mit dem ESS, in der reinen Patientengruppe mit $r=0,6$ ($p<0,05$) darunter. In beiden Fällen zeigen die EEG-Indizes ISI und HI_{ipsi} also eine signifikante Korrelation mit dem volumetrisch bestimmten PWI-Defizit der Schlaganfallpatienten.

Korrelation zwischen ISI und Rekanalisationsraten der A. cerebri media

Aus der Kardiologie ist die im Rahmen von Coronarangiographien durchgeführte Bestimmung der Rekanalisationsraten der Herzkranzarterien nach erfolgter Thrombolyse-Therapie bekannt (TIMI= **T**hrombolysis **I**n **M** yokardial **I**nfarction flow grade; TIMI 0 = kein Fluß; TIMI 1 = minimaler Fluß; TIMI 2 = Rekanalisation mit verbleibendem Perfusionsdefizit; TIMI 3 = komplette Rekanalisation) [55]. Inzwischen wird diese Form der Einteilung der Rekanalisation auch in der Neurologie bei der Beurteilung der intrakraniellen Gefäße mittels MR-Angiographie angewandt [56].

Bei 23 Patienten (Tabellen 17, 18) mit Ischämie im ACM-Stromgebiet konnten bei Vorhandensein der kompletten MRT-Daten die TIMI-Verschlusßraten durch einen hierfür geblindeten und in der Auswertung der MR-Angiographiebilder erfahrenen Untersucher bestimmt werden. Dabei findet sich interessanterweise eine Korrelation von 0,783 ($p<0,01$) zwischen den initial erhobenen ISI-Werten und dem TIMI-Grad auf dem Akutbild.

Tabelle 17: gibt die Korrelationsergebnisse der initial erhobenen EEG-Parameter und den TIMI-Raten der Akut-Bildgebung (MR-Angio) wieder (N=23).

	<i>ISI Akut</i>	<i>Hi_{ipsi} Akut</i>
<i>TIMI Akut</i>	0,783**	0,599**

**Die Korrelation nach Spearman-Rho ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Erstaunlicherweise zeigt sich auch für die EEG-Verlaufsuntersuchung mit der dazu zeitnah durchgeführten MR-Bildgebung immer noch eine Korrelation von 0,664 ($p < 0,01$).

Tabelle 18: gibt die Korrelationsergebnisse der im Verlauf erhobenen EEG-Parameter und den zeitnah dazu erfaßten TIMI-Verlaufsdaten wieder (N=23).

	<i>ISI Verlauf</i>	<i>Hi_{ipsi} Verlauf</i>
<i>TIMI Verlauf</i>	0,664**	0,675**

**Die Korrelation nach ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Beispiele von EEG-Verläufen in Abhängigkeit von Therapiemaßnahmen

Das *erste* Patientenbeispiel (G1) beschreibt eine zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Stroke Unit 61-jährige Patientin, die einen linksseitigen MCA Verschluss kardiogen embolischer Genese erlitten hatte.

Die apoplektiform aufgetretene Hemiplegie der rechten Körperhälfte gepaart mit einer hochgradigen Aphasie (ESS 30, Barthel Index 0, Rankin Score 5) führte innerhalb von drei Stunden zur Aufnahme auf die Stroke Unit, so dass rechtzeitig eine systemische Lysetherapie mit 20 mg rt-PA behandelt werden konnte, nachdem sich in der MRA ein ACM-Hauptstammverschluss der linken Seite, sowie eine ausgeprägte Hypoperfusion (Abb. 22) nahezu des gesamten Mediagebietes in der PWI erkennen ließen.

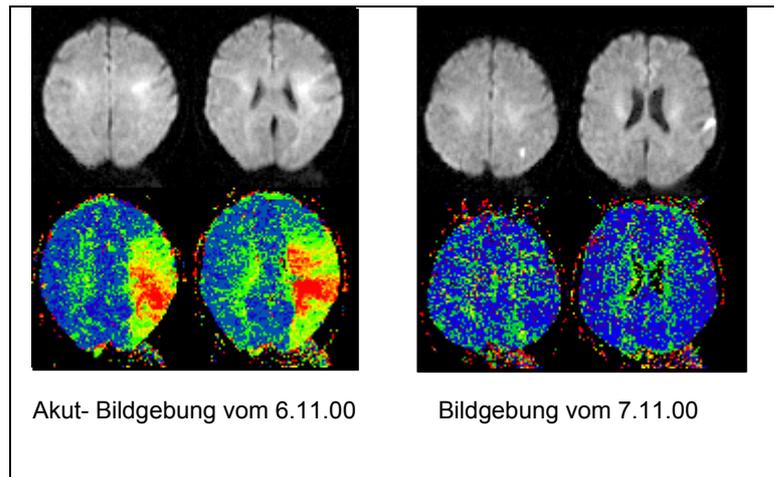


Abbildung 22: Kernspintomographische Bildgebung 4 einer lysierten Patientin (GI) mit einem ausgeprägten Perfusionsdefizit der linken Seite und zwei kleinen Lakunen in der diffusionsgewichteten Aufnahme einen Tag nach Symptombeginn

Anschließend an die Lysetherapie wurde mit Tirofiban weiterbehandelt. Bereits ca. 4,5 Stunden nach Symptombeginn war die Patientin klinisch asymptomatisch. Die am Folgetag durchgeführte MRA-Kontrolle zeigte eine vollständige Rekanalisation des ursprünglich verschlossenen Gefäßes, was sich durch den normalisierten TCD-Befund bestätigen ließ.

Das wenige Stunden nach Symptombeginn aufgezeichnete EEG (Abb. 23) zeigt für die linke Hemisphäre einen deutlich erniedrigten Index, für die rechte Seite einen im Normbereich liegenden HI und einen pathologischen ISI. Im weiteren Verlauf lässt sich, bis auf ein einmaliges Absinken des rechtshemisphärischen Indexes, eine klare Besserung der HI und des ISI erkennen.

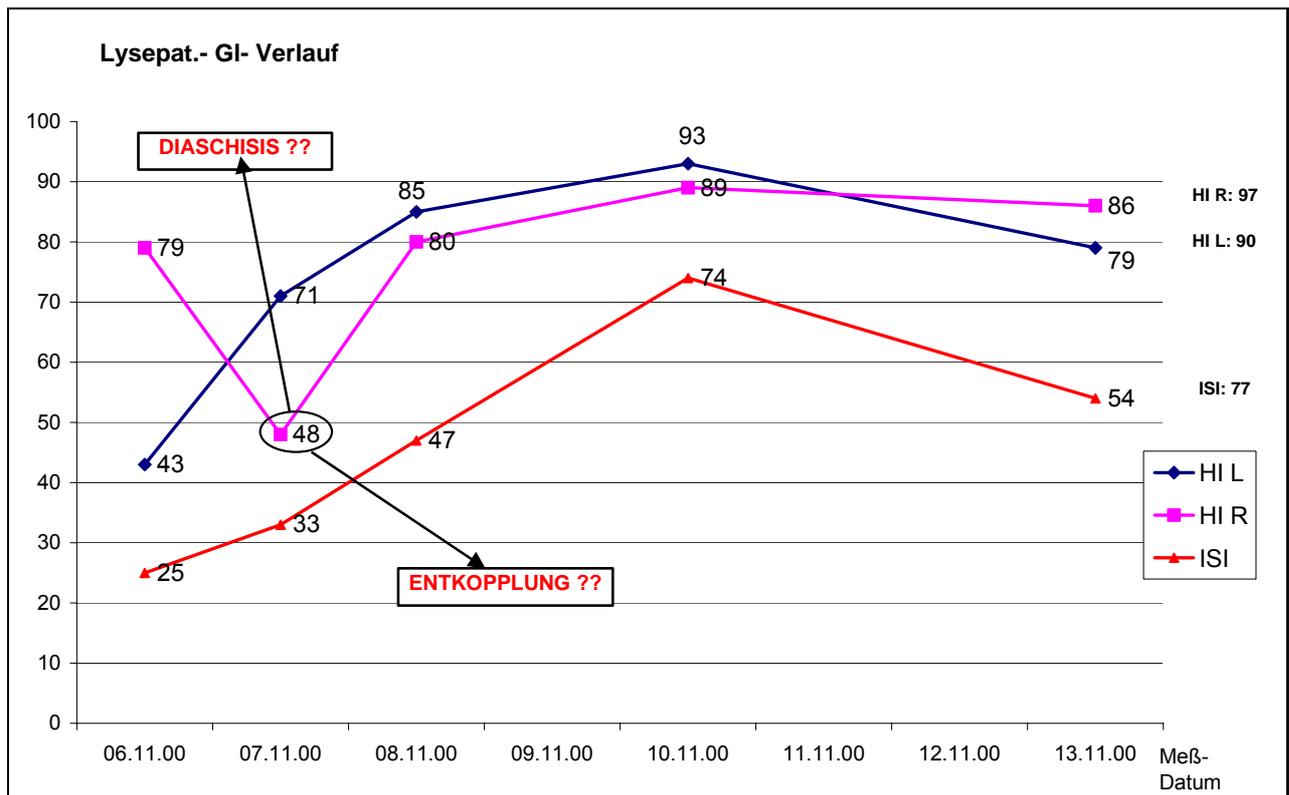


Abbildung 23: zeigt den Zeitverlauf der EEG-Indizes bei einer Lysepatientin (GI)

In der Follow-up-Untersuchung etwa drei Monate nach Schlaganfall befand sich die Patientin in einem sehr guten klinischen Zustand (ESS 100, Barthel Index 100, Rankin Score 0) und wies ein komplett unauffälliges EEG auf.

Die MRT-Bilder zeigen initial die beschriebene Hypoperfusion des linken Medialstromgebietes und die am Folgetag sichtbaren zwei kleinen Lakunen links parietooccipital und temporal bei jetzt komplett unauffälliger Perfusion.

Die EEG-Indizes spiegeln also die erfolgreiche Lyse bei dieser Patientin wieder und legen nahe, dass die Erholung der Interhemisphärensynchronisation auf einer längeren Zeitskala erfolgt als die hemisphärische Erholung. In diesem Fall könnte eine transhemisphärische Diaschisis dafür verantwortlich sein.

Das *zweite* Patientenbeispiel (Ke) beschreibt einen 71-jährigen Patienten, der im Rahmen einer A.-subclavia-Operation (in der Abteilung für Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums) nach kurzfristigem Abklemmen der linken ACI einen ausgedehnten linkshemisphärischen ACM-Infarkt entwickelte.

Die Symptomatik bestehend aus einer rechtsseitigen Hemiplegie, Aphasie und einer *Déviation conjuguée* zur linken Seite kombiniert mit einem deutlich reduzierten Fluß in der linken MCA (<80 cm/sec) und dem im pathologischen Bereich liegenden HI für die linke Seite führte zu der Entscheidung, trotz vorangegangener Operation eine vorsichtig dosierte Lysetherapie durchzuführen. Insgesamt wurden 20 mg rt-PA verabreicht.

Eine Besserung der klinischen Symptomatik stellte sich erst ca. sieben Stunden nach Symptombeginn ein – der Patient war wieder wach, ansprechbar und in der Lage, einige spontane Bewegungen des rechten Armes und Beines durchzuführen.

Am darauffolgenden Tag verschlechterte sich die Symptomatik erneut – der Patient war wieder aphasisch, sehr unruhig und führte Spontanbewegungen nur mit dem rechten Bein durch.

Ein fünf Tage nach Symptombeginn entstandenes Kammerflimmern machte eine kardiopulmonale Reanimation und Intubation notwendig.

Das ca. 1,5 Stunden nach Symptombeginn, aber noch vor therapeutischer Intervention aufgezeichnete EEG (Abb. 24) zeigt einen deutlich reduzierten HI für die linke, betroffene Seite sowie einen pathologischen ISI-Wert. Der HI für die rechte Seite bleibt zunächst konstant im normalen Bereich, um schließlich ca. 12 Stunden nach Auftreten des Kammerflimmerns auch in den pathologischen Bereich abzusinken, was möglicherweise auf einen hypoxischen Hirnschaden zurückzuführen ist. Interessant ist der Verlauf des HI für die linke Hemisphäre, der nach einem initialen Tief sehr früh nach Lyse wieder ansteigt und damit unter Umständen eine gelungene Reperfusion anzeigt. Die sich anschließende erneute Senkung des HI_L könnte vielleicht als Indiz für einen Reperfusionsschaden gewertet werden.

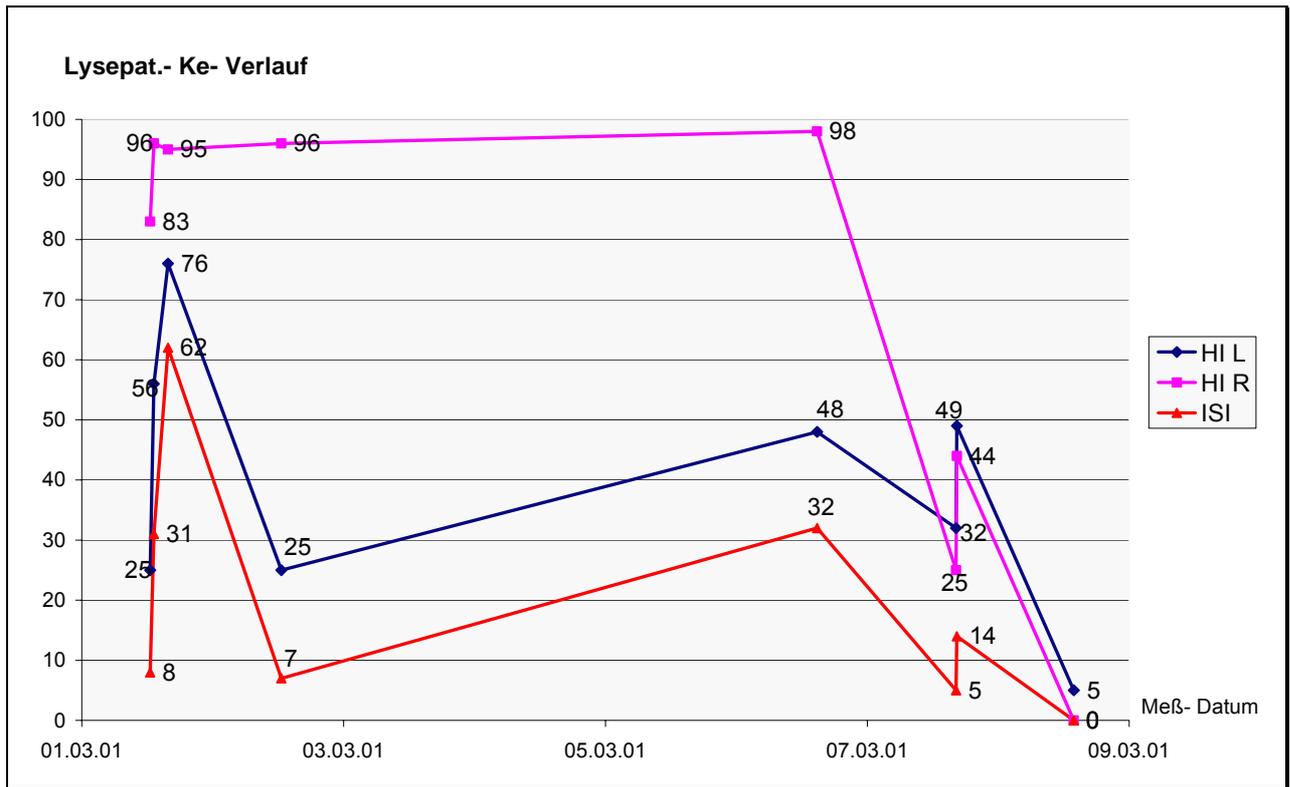


Abbildung 24: zeigt den Zeitverlauf der EEG-Indizes eines Lysepatienten (Ke)

Da der Patient nicht transportfähig war, liegen keine kernspintomographischen Aufnahmen vor.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten folgende Ergebnisse für die neuentwickelten Hemisphärenindizes $HI_{L,R}$ und den interhemisphärischen Synchronisationsindex ISI erzielt werden:

1. 2-Kanal-EEG erlaubt die Quantifizierung spezifischer Synchronisationsänderung beim akuten Schlaganfall.
2. Reproduzierbare Messwerte erlauben die Definition eines Normbereichs; Abweichungen davon sind sensitiv für ischämisch induzierte Funktionsstörungen.
3. EEG-Parameter korrelieren mit dem klinischem Schweregrad bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie.
4. EEG-Parameter korrelieren mit der Läsionsgröße und dem Volumen der akuten Perfusionsstörung.
5. EEG-Parameter korrelieren mit dem Vorhandensein oder Fehlen eines A. cerebri media Verschlusses.
6. 2-Kanal-EEG erlaubt ein Monitoring der Funktionsstörung nach Insult.

EEG-Veränderungen beim akuten Schlaganfall

Die makroskopischen Spannungen des EEG, die über die Kopfhaut gemessen werden können, werden durch eine Vielzahl mehrschichtiger und gekoppelter elektrochemischer Prozesse produziert. Die örtliche und zeitliche Summation der postsynaptischen exzitatorischen und inhibitorischen Potentiale, hauptsächlich der Pyramidalneuronen in den oberflächlichen Cortexschichten¹², ergibt dabei die primäre EEG-Aktivität. Diese wird durch „aufsteigende“, afferente Signale aus dem Diencephalon moduliert. Das EEG kann folglich als eine Art Mosaik des cerebralen Metabolismus aufgefasst werden, dessen „Normalität“ in dem Augenblick aufgehoben wird, wenn das regelrechte Funktionieren nur einer der voneinander abhängigen und miteinander verbundenen Komponenten nicht mehr gewährleistet

werden kann [57]. Dies begründet auch die hohe Sensitivität des EEGs für Funktionsstörungen.

Die durch einen thrombotischen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes hervorgerufene Blutflussabnahme resultiert in EEG-Veränderungen, die auf zellulärer Ebene mit einer geänderten Membrandurchlässigkeit für Ionen verknüpft sind [58]. Beim Gesunden beträgt die physiologische Durchblutung des Gehirns etwa 100 ml/ 100g Gewebe/ min. Bei einem Blutfluss von 25-30 ml/100g/Min. können die ersten Veränderungen im Sinne einer Verlangsamung des EEG-Signals [15] verzeichnet werden. Die Veränderungen der EEG-Morphologie, Amplitude und Frequenz korrelieren dabei mit der Schwere der cerebralen Ischämie [59], [60]. Synaptische Aktivität lässt sich bis zu einem Fluß von 17 ml/100g/Min. nachweisen. Fällt der Fluß unter 10-12 ml/100g/Min., kommt es aufgrund zunehmender Zellnekrose zu einem Abflachen des EEGs [15], [61], [62], [63].

In diesem Zusammenhang zeigten tierexperimentelle Untersuchungen an Primaten, daß die nach transientem ACM-Verschuß hervorgerufenen EEG-Frequenzänderungen sich bei großen und kleinen hemisphärischen Infarkten unterscheiden. Dies betrifft sowohl die Akut-, als auch die Regenerationsphase [64].

Das seit langem beschriebene Spektrum der EEG-Veränderungen nach cerebralen ischämischen Ereignissen besteht im wesentlichen aus einer verminderten β -Aktivität, einer allgemeinen Verlangsamung hin zum θ -und δ -Frequenzbereich, einem Verlust des α -Hintergrundrhythmus, wie auch einer generalisierten Amplitudenminderung [61]. Verständlicherweise hängt dabei das Ausmaß der bei lokaler Ischämie auftretenden EEG-Veränderungen auch beim Menschen von Lokalisation, Volumen, Dauer und Geschwindigkeit des Perfusionsabfalls ab [65].

Die Sensitivität für die Detektion kortikaler im ACM-Stromgebiet liegender Infarkte liegt bei 80 % [65], während sie für subkortikale Infarkte deutlich kleiner ist [33]. Mit konventionellem Routine-EEG konnten innerhalb der ersten sechs Tage nach

¹² Schichten 3 und 5: äußere und innere Pyramidenschicht

Schlaganfall 57%, mit Hilfe des EEG-Mappings 83% der untersuchten Ischämiepatienten durch fokale EEG-Veränderungen erkannt werden [66].

Die bei thalamo-kapsulären, Hirnstamm-, oder Kleinhirninfrakten teilweise sehr ausgeprägte klinische Betroffenheit der Patienten steht ganz besonders in krassem Gegensatz zu den meist nur geringen EEG-Veränderungen. Bei nur 1/3 der Patienten mit Hirnstammläsionen finden sich EEG Veränderungen im Sinne einer intermittierenden Verlangsamung [67].

Der Einfluss der Ischämiedauer auf die Frequenzänderungen des EEGs beim Menschen ist am besten an den im Rahmen des intraoperativen Monitorings – während ACI Thrombendarterektomie – durchgeführten Messungen untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das EEG mit nur geringer Zeitverzögerung auf den Perfusionsabfall reagiert. Es gelingt die Patienten zu differenzieren, die unter der Arterienabklemmung eine substantielle Ischämie entwickeln, die eine Shunt-Anlage für die Wiederherstellung einer adäquaten Perfusion erforderlich macht [68]. Nach erfolgreicher Shunt-Anlage zeigt es die neuronale Erholung an.

Der Einfluss von Blutungen, die etwa 20% aller Schlaganfälle ausmachen, auf das EEG-Frequenzspektrum zeigt bei entsprechender Ausdehnung parallel zum Schweregrad der klinischen Symptomatik ausgeprägte Verlangsamungen mit globaler, polymorpher delta-Aktivität. Ausgedehntere, stärker raumfordernde Blutungen verlangsamen das EEG im Bereich der gesamten Hemisphäre. Bei Subarachnoidalblutungen ist das EEG in Korrelation mit dem klinischen Schweregrad und dem Ausmaß der Bewußtseinsstörung durch zunehmende Allgemeinveränderungen gekennzeichnet [67]. Das EEG erlaubt somit keine Unterscheidung zwischen einem durch eine Ischämie bzw. eine Blutung hervorgerufenen Schlaganfall.

Methodische Aspekte

Die enge Beziehung des EEG zum cerebralen Metabolismus und die Eigenschaft, vorübergehende Veränderungen der corticalen Funktion mit einer Verzögerung von nur wenigen Sekunden reflektieren zu können, machen das EEG zu einem

wertvollen Monitoring-Verfahren [69], [70], [71]. Grundsätzlich ist jedes EEG-Verfahren darauf angewiesen, „pathologische“ Eigenschaften des Signals durch Abgrenzung von Werten eines „Normalkollektivs“ zu identifizieren. Viele spektrale EEG-Parameter zeigen allerdings eine sehr breite Streuung bereits unter „Normalpersonen“. Ein partieller Ausweg besteht in der Anwendung ipsativer Parameter, im Vergleich des Patienten-EEGs „mit sich selbst“. Solche ipsativen Parameter können aus dem zeitlichen Verlauf des EEGs abgeleitet werden („vorher-nachher“), oder aus dem Vergleich gesunder und betroffener Hirnregionen, im einfachsten Fall also der beiden Hemisphären.

Erste Versuche Asymmetrien zu bestimmen, sind bereits in der 80er Jahren unternommen worden [Kopruner, 1984 #3148]. Allerdings ist die zeitaufgelöste Bestimmung der Hemisphärensynchronisation mit Hilfe der traditionellen digitalen EEG-Verfahren insbesondere unter Akutbedingungen bislang nicht möglich. Der Nachteil in der Anwendung quantitativer EEG-Methoden liegt in der Mittelung der Spektren über die bekannten Frequenzbänder α , β , δ und θ , so daß letztlich nur eine geringe Frequenzauflösung resultiert, die eine Bestimmung der Synchronisation unmöglich macht. Das mit Hilfe der Mehr-Kanal-EEG-Ableitungen durchführbare „brain mapping“ stellt eine gegenüber visueller Inspektion der EEG-Rohdaten sensitiveres Verfahren dar [72], [73], ist aber für die Anwendung in einer Akutsituation aufgrund der Messeinrichtung unpraktisch und in seiner Spezifität bezüglich ischämischer Schlaganfälle beim Menschen [74] noch nicht belegt. Bislang hat sich allerdings keines der quantitativen EEG-Verfahren in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung des ischämischen Schlaganfalls vergleichbar dem EKG beim Herzinfarkt weltweit durchgesetzt.

Mit Hilfe des in dieser Arbeit beschriebenen EEG-Verfahrens gelingt es, neurophysiologische Informationen über den Hirnfunktionszustand mit nur geringem Aufwand (fünf Elektroden) innerhalb kurzer Zeit (drei Minuten) direkt am Patientenbett zu gewinnen. Damit lassen sich bereits in der akuten Phase des ischämischen Schlaganfalls Veränderungen der Hirnaktivität detektieren, die

häufiger und ausgeprägter zu beobachten sind, je eher die EEG-Detektion erfolgt [75], [76], [77]. Aufgrund des unkomplizierten Aufbaus sind entsprechend auch die Verlaufsuntersuchungen einfacher durchzuführen, was die Wahrscheinlichkeit, spezifische EEG-Veränderungen zu entdecken, wesentlich erhöht [78].

Bei Anwendung des Verfahrens an gesunden Probanden zeigte sich ein überwiegendes Auftreten synchroner Anteile in den Frequenzspektren im 7–15 Hz-Bereich mit einer durchschnittlichen interhemisphärischen Kopplung von ca. 80%, was die Vermutung nahe legt, dass die Frequenzspektren beider Hemisphären nicht unabhängig voneinander sind. Dies könnte möglicherweise durch eine cortico-cortikale Verbindung oder einen EEG-Generator, der im Thalamus oder Hirnstamm lokalisiert sein könnte, erklärt werden [79], [80]. Der ISI-Wert ist ein Parameter für den Grad der EEG-Synchronisierung beider Hemisphären. Dessen Reduktion kann durch eine Verringerung der Interhemisphärenkopplung oder eine Funktionsstörung des Frequenzgenerators einer oder beider Hemisphären hervorgerufen werden.

Der Vorteil der in dieser Arbeit beschriebenen Methode ist daher nicht nur in der schnell und direkt am Patientenbett durchführbaren Ableitung zu sehen. Das Zwei-Kanal-EEG liefert Informationen zum Funktionszustand der einzelnen Hemisphäre und darüber hinaus beantwortet es mit geringer zeitlicher Latenz die Frage der (*De*-) Synchronisierung.

Dennoch sind auch diesem Verfahren Grenzen durch die Beeinflussbarkeit des EEGs durch Bewusstseinszustand, Alter, Medikamente oder nicht-ischämische Erkrankungen (Entzündungen, Epilepsie, Tumore, Blutung) gesetzt. Daher erreicht auch die interhemisphärische Kopplung (ISI) ohne zusätzliche Informationen (Anamnese, radiologische Diagnostik) nur eine geringe Spezifität für ischämische Ereignisse.

Reliabilität und Validität der Methode und Hemisphärenidentifikation

Die Zuverlässigkeit der Methode konnte im Rahmen von Einzel- und Verlaufsmessungen untersucht und bestätigt werden. Die an Gesunden durchgeführten Mehrfachmessungen – statistisch anhand des gepaarten t-Tests

geprüft – waren nicht signifikant voneinander verschieden, so dass von einer guten Reproduzierbarkeit der Werte und daher von einer stabilen und reliablen Methode ausgegangen werden kann. Die Test-Retest Reliabilität von wiederholten EEG-Messungen ist bereits von Gasser et al. und Salinsky et al. untersucht worden [81], [82]. Wie aus dem Ergebnisteil ersichtlich (s. S. 37 ff.), ist der Normbereich bei einem ISI-Wert von etwa $ISI=60$ einzuordnen.

Insgesamt entspricht die berechnete mittlere Sensitivität von 66,7% für die Identifikation der betroffenen Hemisphäre¹³ allein aus dem ΔHI nicht der "klinischen Erfahrung" in der Arbeit mit dem 2-Kanal-EEG. Allerdings könnte ein Selektionseffekt der Patientengruppe für die unerwartet schlechte Rate der korrekten Klassifizierungen verantwortlich sein. Wegen der Bedeutung der linken Hemisphäre für die Sprachproduktion ist es möglich, dass Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten bereits viel früher, d.h. bei geringeren Ausfällen, kleinste Anzeichen einer Ischämie als bedrohlich und schwerwiegend empfinden und einen Arzt aufsuchen. Damit wären linkshemisphärische Infarkte in der Klientel einer Klinik kleiner als rechtshemisphärische. Das würde sich in einem Asymmetrie-Effekt niederschlagen, wie er hier beobachtet wurde.

Korrelation der EEG-Parameter mit dem klinischem Schweregrad bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

Die durch Schlaganfall hervorgerufenen motorischen und kognitiven Ausfälle können mittels validierter Skalen reliabel untersucht werden. Der in unseren Untersuchungen vorrangig angewandte European Stroke Scale ist bereits vielfach Gegenstand von Vergleichsuntersuchungen (mit nicht elektrophysiologischen Parametern) gewesen [32]. Der Vergleich unserer EEG-Parameter mit dem klinischen Score sollte Aufschluss darüber geben, ob eine elektrophysiologische Untersuchungsmethode die funktionelle Beeinträchtigung eines Patienten widerspiegeln kann. Die hierzu durchgeführten Korrelationsuntersuchungen haben

eine moderate, für ISI und HI_{ipsi} signifikante Korrelation ergeben, so dass davon auszugehen ist, dass die hier beschriebene Methode einerseits den strukturellen Aspekt einer ischämischen Läsion erfasst, andererseits auch die funktionelle Beeinträchtigung. Über die für 39 Patienten vorliegenden ESS-Daten hinaus sollte eine Bestätigung der Ergebnisse anhand größerer Patientenzahlen in zukünftigen Untersuchungen erfolgen. Weiterhin sollte ein Vergleich mit anderen klinischen Skalen erwogen werden, die zusätzlich zur motorischen auch eine kognitive Komponente enthalten.

Korrelation mit der Gruppeneinteilung

Die bei größeren Infarkten nachgewiesene Reduktion der alpha-Aktivität auf der betroffenen Hemisphäre [83], [84] konnte mit den in dieser Arbeit vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Die mittleren HI_{ipsi} -Werte der Stroke-Gruppen stiegen mit Abnahme der Läsionsgröße an. Die Vermutung, dass eine Änderung der Frequenzzusammensetzung auf der betroffenen Hemisphäre auch eine Störung der interhemisphärischen Synchronisation zur Folge haben könnte, haben wir untersucht und nachweisen können. So zeigt sich erwartungsgemäß in der Gruppe der Major Strokes die geringste interhemisphärische Kopplung (ISI-Mittelwert: 22).

Die Annahme, dass das EEG als funktioneller Parameter in gewissem Grade die Hirnperfusion widerspiegelt [80], [61], könnte eine im Vergleich zur diffusionsgewichteten Bildgebung höhere Korrelation der EEG Daten mit der perfusionsgewichteten MRT erwarten lassen. Die hierzu durchgeführten Untersuchungen in unserem Patientenkollektiv zeigten in etwa gleich hohe EEG-Indizes in den Gruppen Major-DWI und Major-PWI. Der Grund hierfür wird sein, dass das Volumen des PWI-Defizits immer größer als das der DWI-Läsion ist, und die Major-DWI-Patienten bereits ein derart ausgeprägtes Perfusionsdefizit aufweisen, dass eine weitere Verschlechterung der EEG-Indizes nur noch in geringem Maße möglich ist.

¹³ Die linkshemisphärische Sensitivität ist 51,7%, die rechtshemisphärische 83,3%.

Bei einigen Patienten sind die niedrig ausfallenden Hemisphärendifferenzwerte (Delta-HI) auf beidseitig niedrige Hemisphärenindizes zurückzuführen. Eine Erklärung für die bilaterale Reduktion der Indizes könnte eine noch nicht nachgewiesene Beeinflussung der nicht affizierten Hemisphäre durch das bei ausgedehnten Läsionen hervorgerufene Hirnödem sein, welches seinerseits „Druck“ auf die kontralaterale Seite ausübt. Aber auch sog. Diaschisis-Vorgänge, deren Wirkungsweise nicht eindeutig geklärt ist, könnten eine Rolle spielen.

Die zunächst unerwartete Tatsache, dass die ISI und HI_{ipsi} -Werte in der Minor-PWI-Gruppe deutlich höher ausfallen als in der Minor-DWI-Einteilung, wurde bereits im Ergebnisteil dadurch erklärt, dass alle Patienten mit initial großem DWI-PWI-Mismatch bei Einteilung nach Perfusionsdefizit aus der Minor in die Major Gruppe „abwandern“, ohne dass es einen ähnlichen „Auffüll-Effekt“ aus der Lacunar Stroke Gruppe gegeben hätte. Folglich müssten Patienten mit großem Mismatch, d.h. einer ausgedehnten Penumbra-Zone zu potentiell niedrigeren EEG-Indizes und somit auch einem niedrigeren ISI-Mittelwert beigetragen haben. Nicht überraschend sind die EEG-Index-Werte der Gruppe mit den kleinsten strukturellen bzw. funktionellen Schäden. Wie erwartet findet sich in der Gruppe der Lacunar Strokes kein wesentlicher Unterschied in den beiden Gruppierungsformen.

Vergleicht man die Patienten mit lakunären Läsionen mit den Kontrollpersonen, so fallen die deutlich niedrigeren ISI- und HI_{ipsi} -Werte in der Patientengruppe auf. Das heißt, dass sich bereits kleinste Läsionen mit der Methode detektieren lassen. Etwas überraschend ist der nur geringe Unterschied der ISI-Mittelwerte bei der Gegenüberstellung der Lacunar mit den Minor Strokes.

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es sich bei den lakunären Insulten meist um Läsionen im Bereich strategisch wichtiger Hirnareale handelt, die zwar die einzelne Hemisphäre in ihrer elektrischen Aktivität nicht besonders stark in Mitleidenschaft ziehen, aber die Frequenzzusammensetzung derart verändern, dass eine vernünftige Synchronisierung nicht mehr möglich ist. Juhasz konnte zeigen, dass Patienten mit Läsionen im Basalganglienbereich eine zur gesunden Hemisphäre

deutlich herabgesetzte Alpha-Peak-Frequenz aufwiesen, was zu unseren Ergebnissen passt [83]. Allerdings wird die Vergleichsmöglichkeit mit unserem Patientenkollektiv dadurch eingeschränkt, dass der Hauptanteil der Patienten mit Basalganglieninfarkten in der Untersuchung von Juhasz aus Blutungen bestand (5 Blutungen, 2 Ischämien), während Blutungspatienten in unseren Untersuchungen ausgeschlossen waren.

Korrelation mit dem Volumen der akuten Perfusionsstörung

Moseley et al. konnten durch Untersuchungen an der Katze zeigen, daß sich die diffusionsgewichtete Bildgebung zum Nachweis der akuten fokalen Ischämie eignet und lange vor einem Signalanstieg im T2-gewichteten MR-Bild das ischämische Hirngewebe demarkiert [85]. Aufgrund von histologischen Untersuchungen an Rattenhirnen ist allerdings davon auszugehen, dass das in der DWI demarkierte Areal während der ersten Stunden nach eingetretener Ischämie über den tatsächlich nekrotischen Bereich hinausgeht [86], [87], also die sog. Penumbra initial in das Areal des DWI-Signalanstiegs integriert ist. Andererseits gibt es Erfahrungen, in denen die DWI nach einer Ischämie im Versorgungsgebiet der MCA 1,5 Stunden negativ geblieben ist [45]. Nach drei und mehr Stunden ist – zumindest bei der Ratte – davon auszugehen, dass sich in der DWI kein erholungsfähiges Periinfarktgewebe mehr demarkiert. Somit zeigt die DWI zu diesem Zeitpunkt das zum Untergang verurteilte Gewebe. Hingegen erlaubt die PWI auch noch 3-4 Stunden nach eingetretener Ischämie eine gute Beurteilung der cerebralen Perfusion. Tierexperimentelle [88] wie auch klinische Studien haben eine enge Korrelation der PWI mit autoradiographischen Blutflussmessungen bzw. PET-Ergebnissen gezeigt. Auch wenn die TTP-Werte als indirekte Messparameter für die Gewebepfusion schwierig zu interpretieren sind, und ein exakter Vergleich zwischen den Patientendaten aufgrund der Variabilität des Bolusverlaufs- und Volumens wie auch der kardialen Auswurfleistung nur sehr begrenzt möglich ist [89], haben wir die in unseren Untersuchungen für 16 Patienten vorliegenden Volumina der PWI- und DWI-Bildgebung mit den EEG-Daten verglichen. Die Ergebnisse der Volumetriemessungen haben eine signifikante Korrelation mit dem EEG-Parameter

ISI gezeigt. Die Zeitverzögerung zwischen MRT und EEG, in der es zu einer spontanen Reperfusion, wie auch einer Verschlechterung gekommen sein kann, könnte für die eher moderate Korrelation verantwortlich sein. In einer größeren Studie müsste diese Zeitverzögerung systematisch als Kovariate in die statistische Auswertung einbezogen werden, was hier aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll durchzuführen war.

4. Indikation eines Verschlusses der A.cerebri media

Bei akutem ischämischen Schlaganfall werden im Rahmen der Ätiologieabklärung bevorzugt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Magnetresonanzangiographie (MRA) oder die computertomographische Angiographie eingesetzt. Alternativ kommt insbesondere in kleineren Krankenhäusern die transcranielle Dopplersonographie (TCD) zum Einsatz. Der Vorteil der TCD gegenüber modernen bildgebenden und / oder invasiven Verfahren liegt, ähnlich der hier beschriebenen EEG-Methode, in der Möglichkeit, zeitsparend und nichtinvasiv (am Patientenbett) Informationen zum Gefäßzustand zu erhalten [90], [91]. Dabei sind die Kriterien zur Identifizierung intracranieller Verschlüsse bzw. deren Rekanalisation bereits beschrieben [92]. Weitergehende Untersuchungen haben gezeigt, dass mit der TCD ein therapierrelevantes Monitoring von asymptomatischen und symptomatischen mikroemboliepositiven Patienten möglich ist [93], [94] [95]. Ein Nachteil der TCD ist allerdings die Notwendigkeit erfahrenen Personals (MTA, Arzt). Im Gegensatz hierzu ist für die Anwendung der in dieser Arbeit beschriebenen EEG-Methode nur ein gut geschultes Personal erforderlich. Kenntnisse über medizinische Zusammenhänge oder gar des extra-intracraniellen Gefäßsystems sind nicht Voraussetzung für eine sichere und fehlerfreie Anwendung. Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen zwischen den neurophysiologischen EEG-Parametern ISI und HI_{ipsi} und einer bildmorphologisch erfassbaren Gefäßveränderung (TIMI-Grade) legen den Schluss nahe, dass die nichtinvasive und schnell durchführbare 2-Kanal-EEG-Methode relativ sicher die Diagnose einer relevanten Strömungsbehinderung eines intrakraniellen Gefäßes erlaubt. Bei Fehlen

der oben genannten bildmorphologischen oder dopplersonographischen Möglichkeiten bietet sie sich daher alternativ zur Einschätzung der intracraniellen Gefäßsituation an.

Dies könnte im Rettungswagen und in allen Häusern, in denen modernere diagnostische Verfahren nicht durchführbar sind, Bedeutung gewinnen für die Frage der Therapieentscheidung, pro oder contra Lyse.

5. Monitoring der Funktionsstörung nach Insult (Diaschisis, Lyse- bzw. Therapiekontrolle, Reperfusionsschaden)

1914 hat von Monakow Diaschisis als Wiederherstellung einer durch Schlaganfall primär verlorengegangenen kortikalen Funktion abseits vom Schlaganfallfokus beschrieben [96]. Ipsi- oder kontralateral liegende Bereiche außerhalb der Läsion übernehmen dabei die Funktion des geschädigten Areals ganz oder teilweise. Typischerweise haben diese „Funktionsersatzareale“ durch neuronale Strukturen Verbindung zum ischämischen Fokus. Robinson et al. konnten mit experimentell induzierten ACM-Infarkten biochemische und neurophysiologische Veränderungen ipsi- und kontralateral zur betroffenen Seite nachweisen. Kempinsky et al. konnte an Katzenhirnen eine Amplitudenminderung des EEGs auf der nicht betroffenen Hemisphäre zeigen [97]. Auch die von Hossmann et al. hierzu durchgeführten elektroenzephalographischen Untersuchungen stützen die These einer Einbeziehung der gesunden, nicht betroffenen Hemisphäre nach abgelaufenem Infarkt [98]. Giaquinto et al. beobachteten im Zeitverlauf der Erholung fluktuierende EEG-Veränderungen auf der Gegenseite [99]. Die im Rahmen dieser Arbeit zum Diaschisis-Konzept durchgeführten Untersuchungen zeigten¹⁴, dass bereits mit einem Zwei-Kanal-EEG schon in einem frühen Stadium nach Infarkt Veränderungen der Frequenzzusammensetzung auf der nicht betroffenen Seite nachgewiesen werden können. Ob diese Entkopplungsvorgänge Aussagen zur Prognose oder Verlauf ermöglichen, müsste an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

Anhand der im Ergebnisteil beschriebenen Patientenbeispiele (Gl; Ke) konnte exemplarisch gezeigt werden, dass der Erfolg einer Lysetherapie mit Hilfe der hier untersuchten elektrophysiologischen Parameter messbar ist. Desweiteren wird ein Verlaufsmonitoring nach erfolgter (Reperfusion-) Therapie und insofern auch die Beobachtung der klinischen Entwicklung jedes Patienten ermöglicht. Dabei ist interessant, dass die Patienten, deren Indizes wieder rasch in den (Sub-) Normbereich steigen, meist auch eine gute Langzeitprognose mit geringerem Behinderungsgrad (mRS) aufweisen. Im Gegensatz hierzu stehen die Patienten, deren Indizes tage-wochenlang im pathologischen Bereich fluktuieren. Diese Patienten haben in den meisten Fällen eine erfolglose Lysetherapie mit resultierender großer DWI- bzw. T2-Läsion hinter sich. Verständlicherweise findet in diesen Fällen die klinische Erholung nur verzögert statt und ist häufig unvollständig. Bisher ungeklärt sind die Verläufe, bei denen auf eine initiale Besserung wenige Stunden nach Therapie eine Absenkung des HIpsi in den pathologischen Bereich folgt. Es wäre interessant, in solchen Fällen eine engmaschige cerebrale Bildgebung durchführen zu können, um möglicherweise einen mit dem EEG detektierbaren Reperfusionsschaden morphologisch nachweisen zu können.

¹⁴ Siehe auch Abbildung 23.

Zusammenfassung

Neue Therapieverfahren beim akuten ischämischen Schlaganfall erfordern zunehmend eine bessere Information über das Ausmaß der instantanen Struktur- und Funktionsstörung, um Therapieziele definieren und die Einschätzung der Prognose verbessern zu können. Die neueren multimodalen Bildgebungsverfahren der Kernspintomographie erlauben eine präzise Beurteilung der aktuellen Schädigung und der Perfusionsläsion des Gehirns mit hoher Ortsauflösung während die zeitliche und funktionelle Störung praktisch nicht kontinuierlich messbar ist. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob durch die Messung der interhemisphärischen Kopplung im EEG ein Meßverfahren zur Erfassung der funktionellen ischämischen Läsion möglich ist.

An freiwilligen Probanden und Patienten mit akutem Schlaganfall wurde ein Schlaganfallscore (ESS) erhoben. Mittels Kernspintomographie wurde das Ausmaß der strukturellen ischämischen Läsion und das Volumen der Perfusionsstörung gemessen. Mehrfachableitungen des 2 Kanal-EEGs wurden einer speziellen Analyse der Frequenzkopplung (ISI) und zeitlichen Frequenzpräsentation in Form eines Verlaufsindex (HI) analysiert.

Normalpersonen zeigten eine stabile, reproduzierbare Interhemisphärenkopplung im Frequenzbereich von 7-15 (ISI 81 SD 9,2). Mit zunehmendem Schweregrad des ischämischen Insultes nimmt der ISI signifikant ab. Es besteht eine enge Korrelation zwischen Ischämievolumen und ISI.

Verlaufsuntersuchungen zeigten, dass die Erholungsphase nach Insult im EEG abgebildet wird. Auch die kontralaterale Hemisphäre zeigt oft mit einer Latenz von Stunden und Tagen eine Funktionsstörung.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit dem ISI ein einfaches „bedside“-EEG Monitoring möglich ist und aktuelle ischämische Perfusionsdefizite detektiert werden können. Zusätzlich lassen sich kontralaterale Funktionsstörungen („Diaschisis“) nachweisen, welche in der Bildgebung nicht präsent sind. Zusammen mit der Bildgebung bietet das Verfahren die Möglichkeit, das Stadium des Insultes besser und zeitnah abzubilden und damit Therapieeffekte zu erfassen. Die Störungen gehen vermutlich über die Läsionsseite hinaus, welches für die Einschätzung der Rehabilitation der „gesunden“ Hemisphäre Bedeutung gewinnen könnte.

Abkürzungsverzeichnis

ACA	A. cerebri anterior
ACM	A. cerebri media
ACP	A. cerebri posterior
DC	Direct Current
DWI	Diffusion Weighted Imaging = Diffusionsgewichtete Kernspintomographie
EEG	Elektroenzephalographie
ESS	European Stroke Scale
HI	Hemisphärenindex
ISI	Interhemisphärensynchronisationsindex
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
PWI	Perfusion Weighted Imaging = Perfusionsgewichtete Kernspintomographie
TTP	Time to Peak

Literaturverzeichnis

1. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet, 1997. **349**(9061): p. 1269-76.
2. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
3. Wolfe, C.D., et al., *Variations in case fatality and dependency from stroke in western and central Europe. The European BIOMED Study of Stroke Care Group*. Stroke, 1999. **30**(2): p. 350-6.
4. Cramer, S.C. and E.P. Bastings, *Mapping clinically relevant plasticity after stroke*. Neuropharmacology, 2000. **39**(5): p. 842-51.
5. Hacke, W., et al., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
6. Hacke, W., et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. Jama, 1995. **274**(13): p. 1017-25.
7. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*. N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
8. Wardlaw, J.M., G. del Zoppo, and T. Yamaguchi, *Thrombolysis for acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **2**.
9. Albers, G.W., et al., *Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. Dextrorphan Study Group*. Stroke, 1995. **26**(2): p. 254-8.
10. Davis, S.M., et al., *Termination of Acute Stroke Studies Involving Selfotel Treatment. ASSIST Steering Committed*. Lancet, 1997. **349**(9044): p. 32.
11. Lees, K.R., *Does neuroprotection improve stroke outcome?* Lancet, 1998. **351**(9114): p. 1447-8.
12. Schwab, S., et al., *Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2461-6.
13. Schwab, S., et al., *Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction*. Stroke, 1998. **29**(9): p. 1888-93.
14. Huber, R., et al., *Carotid surgery in acute symptomatic patients*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. **25**(1): p. 60-7.

15. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-5.
16. Siesjo, B.K., *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology*. J Neurosurg, 1992. **77**(2): p. 169-84.
17. Wise, R.J., et al., *Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction*. Brain, 1983. **106**(Pt 1): p. 197-222.
18. Heiss, W.D., et al., *Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(2): p. 193-203.
19. Minematsu, K., T. Yamaguchi, and T. Omae, *'Spectacular shrinking deficit': rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus*. Neurology, 1992. **42**(1): p. 157-62.
20. Baron, J.C., R. von Kummer, and G.J. del Zoppo, *Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window*. Stroke, 1995. **26**(12): p. 2219-21.
21. Nedergaard, M. and J. Astrup, *Infarct rim: effect of hyperglycemia on direct current potential and [14C]2-deoxyglucose phosphorylation*. J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**(5): p. 607-15.
22. Hansen, A.J. and M. Nedergaard, *Brain ion homeostasis in cerebral ischemia*. Neurochem Pathol, 1988. **9**: p. 195-209.
23. Busch, E., et al., *Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1090-9.
24. Hossmann, K.A., *Periinfarct depolarizations*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1996. **8**(3): p. 195-208.
25. Kohno, K., et al., *A modified rat model of middle cerebral artery thread occlusion under electrophysiological control for magnetic resonance investigations*. Magn Reson Imaging, 1995. **13**(1): p. 65-71.
26. Iijima, T., G. Mies, and K.A. Hossmann, *Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury*. J Cereb Blood Flow Metab, 1992. **12**(5): p. 727-33.
27. Dirnagl, U., C. Iadecola, and M.A. Moskowitz, *Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view*. Trends Neurosci, 1999. **22**(9): p. 391-7.
28. Strong, A.J., et al., *Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2738-43.
29. Furlan, M., et al., *Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra*. Ann Neurol, 1996. **40**(2): p. 216-26.

30. Read, S.J., et al., *Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole*. *Neurology*, 1998. **51**(6): p. 1617-21.
31. Kaufmann, A.M., et al., *Ischemic core and penumbra in human stroke*. *Stroke*, 1999. **30**(1): p. 93-9.
32. Neumann-Haefelin, T., et al., *Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke*. *Stroke*, 1999. **30**(8): p. 1591-7.
33. Congia, S., et al., *Sensitivity and specificity of the EEG versus CT in acute cortical and subcortical stroke*. *Funct-Neurol*, 1994. **9**(6): p. 297-301.
34. Petty, G.W., et al., *Electroencephalography in lacunar infarction*. *J-Neurol-Sci*, 1995. **134**(1-2): p. 47-50.
35. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. Vol. 10. Auflage. 1998, Heidelberg: Springer Verlag.
36. Brigham, O.E., *FFT- Fast Fourier Transformation*. Vol. 5. 1992: Oldenbourg Verlag.
37. Oppenheim, A.V. and R.W. Schäfer, *Digital Signal Processing*: Oldenbourg Verlag.
38. Stearns, S.D. and D.R. Hush, *Digital Signal Analysis*. 1994: Oldenbourg Verlag.
39. Strum, R.D. and D.E. Kirk, *First Principles of Discrete Systems and Digital Signal Processing*. 1988: Addison Wesley.
40. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. *Stroke*, 1989. **20**(7): p. 864-70.
41. Hantson, L., et al., *The European Stroke Scale*. *Stroke*, 1994. **25**(11): p. 2215-9.
42. Cote, R., et al., *The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment*. *Neurology*, 1989. **39**(5): p. 638-43.
43. D' Olhaberriague, L., et al., *A reappraisal of reliability and validity studies in stroke*. *Stroke*, 1996. **27**(12): p. 2331-6.
44. Berger, K., et al., *[The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1999. **67**(2): p. 81-93.
45. Gass, A., et al., *[Echo-planar diffusion-weighted MRI in the diagnosis of acute ischemic stroke: characterisation of tissue abnormalities and limitations in the interpretation of imaging findings]*. *Radiologe*, 1999. **39**(8): p. 695-702.
46. Röther, J., E. Busch, and J. Gass, *Diffusions- und perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei der zerebralen Ischämie. Teil 1 Tierexperimentelle Ergebnisse*. *Aktuelle Neurologie* 1999, 1999. **26**: p. 300-308.
47. Minematsu, K., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia*. *Neurology*, 1992. **42**(1): p. 235-40.

48. Röther, J., et al., *MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(2): p. 214-20.
49. Rosen, B.R., et al., *Perfusion imaging with NMR contrast agents*. Magn Reson Med, 1990. **14**(2): p. 249-65.
50. Villringer, A., et al., *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects*. Magn Reson Med, 1988. **6**(2): p. 164-74.
51. Neumann-Haefelin, T., et al., *Diffusion- and perfusion-weighted MRI in a patient with a prolonged reversible ischaemic neurological deficit*. Neuroradiology, 2000. **42**(6): p. 444-7.
52. Neumann-Haefelin, T., et al., *Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke*. Stroke, 2000. **31**(6): p. 1311-7.
53. Wentz, K.U., et al., *Intracranial vertebrobasilar system: MR angiography*, in *Radiology*. 1994. p. 105-10.
54. Oken, B.S. and K.H. Chiappa, *Short-term variability in EEG frequency analysis*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1988. **69**(3): p. 191-8.
55. Hinohara, T., et al., *Transluminal intracoronary reperfusion catheter: a device to maintain coronary perfusion between failed coronary angioplasty and emergency coronary bypass surgery*. J Am Coll Cardiol, 1988. **11**(5): p. 977-82.
56. Rother, J., et al., *Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours*. Stroke, 2002. **33**(10): p. 2438-45.
57. Pedley, T.A. and R.D. Traub, *Physiologic Basis of the EEG*. In Daly DD, Pedley TA, eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 1990(2nd. New York: Raven Press,); p. 107-37.
58. Heiss, W.D. and R. Graf, *The ischemic penumbra*. Curr Opin Neurol, 1994. **7**(1): p. 11-9.
59. Sundt, T.M., Jr., et al., *Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(9): p. 533-43.
60. Sharbrough, F.W., J.M. Messick, Jr., and T.M. Sundt, Jr., *Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy*. Stroke, 1973. **4**(4): p. 674-83.
61. Faught, E., *Current role of electroencephalography in cerebral ischemia*. Stroke, 1993. **24**(4): p. 609-13.
62. Heiss, W.D., *Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery*. Stroke, 1992. **23**(11): p. 1668-72.

63. Hossmann, K.A., *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann Neurol, 1994. **36**(4): p. 557-65.
64. Faught, E., et al., *Patterns of EEG frequency content during experimental transient ischaemia in subhuman primates*. Neurol-Res, 1988. **10**(3): p. 184-92.
65. Macdonell, R.A., et al., *The electroencephalogram and acute ischemic stroke. Distinguishing cortical from lacunar infarction*. Arch-Neurol, 1988. **45**(5): p. 520-4.
66. Logar, C., *[The place of EEG mapping in cerebral ischemia]*. EEG-EMG-Z-Elektroenzephalogr-Elektromyogr-Verwandte-Geb, 1990. **21**(3): p. 161-2.
67. Zschocke, S., *Klinische Elektroenzephalographie*. Vol. 1st. 1995, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
68. Nuwer, M.R., *Intraoperative electroencephalography*. J-Clin-Neurophysiol, 1993. **10**(4): p. 437-44.
69. Tolonen, U., et al., *Serial measurements of quantitative EEG and cerebral blood flow and circulation time after brain infarction*. Acta-Neurol-Scand, 1981. **63**(3): p. 145-55.
70. Nagata, K., *Topographic EEG in brain ischemia--correlation with blood flow and metabolism*. Brain-Topogr, 1988. **1**(2): p. 97-106.
71. Nagata, K., et al., *Electroencephalographic correlates of blood flow and oxygen metabolism provided by positron emission tomography in patients with cerebral infarction*. Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol, 1989. **72**(1): p. 16-30.
72. Murri, L., et al., *Evaluation of acute ischemic stroke using quantitative EEG: a comparison with conventional EEG and CT scan*. Neurophysiol-Clin, 1998. **28**(3): p. 249-57.
73. Nagata, K., et al., *Topographic electroencephalographic study of cerebral infarction using computed mapping of the EEG*. J Cereb Blood Flow Metab, 1982. **2**(1): p. 79-88.
74. Logar, C. and M. Boswell, *The value of EEG-mapping in focal cerebral lesions*. Brain-Topogr, 1991. **3**(4): p. 441-6.
75. Kayser-Gatchalian, M.C. and B. Neundorfer, *The prognostic value of EEG in ischaemic cerebral insults*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1980. **49**(5-6): p. 608-17.
76. Ryglewicz, D., et al., *EEG and CT findings in poststroke epilepsy*. Acta Neurol Scand, 1990. **81**(6): p. 488-90.
77. Sainio, K., et al., *Visual and spectral EEG analysis in the evaluation of the outcome in patients with ischemic brain infarction*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1983. **56**(2): p. 117-24.
78. Neundörfer, B., *EEG-Fibel: Das EEG in der ärztlichen Praxis*. 1990, Stuttgart; New York.

79. Steriade, M., et al., *Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990. **76**(6): p. 481-508.
80. Binnie, C.D. and P.F. Prior, *Electroencephalography*. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry*, 1994. **57**(11): p. 1308-19.
81. Gasser, T., P. Bacher, and H. Steinberg, *Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985. **60**(4): p. 312-9.
82. Salinsky, M.C., B.S. Oken, and L. Morehead, *Test-retest reliability in EEG frequency analysis*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991. **79**(5): p. 382-92.
83. Juhasz, C., A. Kamondi, and I. Szirmai, *Spectral EEG analysis following hemispheric stroke: evidences of transhemispheric diaschisis*. *Acta-Neurol-Scand*, 1997. **96**(6): p. 397-400.
84. Vespa, P.M., V. Nenov, and M.R. Nuwer, *Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy*. *J Clin Neurophysiol*, 1999. **16**(1): p. 1-13.
85. Moseley, M.E., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system*. *Radiology*, 1990. **176**(2): p. 439-45.
86. Hoehn-Berlage, M., et al., *Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995. **15**(6): p. 1002-11.
87. Kohno, K., et al., *Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction*. *Magn Reson Imaging*, 1995. **13**(1): p. 73-80.
88. Wittlich, F., et al., *Quantitative measurement of regional blood flow with gadolinium diethylenetriaminepentaacetate bolus track NMR imaging in cerebral infarcts in rats: validation with the iodo[14C]antipyrine technique*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(6): p. 1846-50.
89. Thijs, V.N., et al., *Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution*. *Neurology*, 2001. **57**(7): p. 1205-11.
90. Siebler, M., et al., *Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection*. *Lancet*, 1994. **344**(8921): p. 555.
91. Siebler, M., et al., *Real-time identification of cerebral microemboli with US feature detection by a neural network*. *Radiology*, 1994. **192**(3): p. 739-42.
92. Burgin, W.S., et al., *Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke*. *Stroke*, 2000. **31**(5): p. 1128-32.

93. Siebler, M., et al., *Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis*. *Neurology*, 1994. **44**(4): p. 615-8.
94. Siebler, M., et al., *Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis*. *Stroke*, 1995. **26**(11): p. 2184-6.
95. Junghans, U., et al., *Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban*. *Neurology*, 2002. **58**(3): p. 474-6.
96. von Monakow, C., *Lokalisation im Gehirn und funktionelle Störungen induziert durch kortikale Läsionen*. 1914, Wiesbaden, Germany: Bergmann, JF.
97. Kempinsky, W.H., *Vascular and neuronal factors in diaschisis with focal cerebral ischemia*. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1966. **41**: p. 92-115.
98. Hossmann, K.A. and F.J. Schuier, *Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations*. *Stroke*, 1980. **11**(6): p. 583-92.
99. Giaquinto, S., et al., *EEG recordings in the course of recovery from stroke*. *Stroke*, 1994. **25**(11): p. 2204-9.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt **Herrn Professor Dr. med. Mario Siebler** für die Überlassung eines spannenden und anspruchsvollen Dissertationsthemas, für die allzeit hervorragende und tatkräftige Betreuung und nicht zuletzt für die vielen anregenden Gespräche und Diskussionen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. phys. Stephan Theiss für seine Bereitschaft ungezählte, für die Realisation dieser Arbeit unabdingbare, konstruktive Diskussionen zu führen, seine stets geduldige Hilfsbereitschaft technische Hindernisse zu überwinden und seine unerschöpfliche Geduld statistische Zusammenhänge zu erklären.

Frau C. Köring und Frau B. Cullmann danke ich für die hilfreiche Unterstützung beim Erlernen der methodischen Grundlagen.

Curriculum vitae

VERICA JOVANOVIC

Adresse: Düsselstr. 64
40219 Düsseldorf
e-mail: jovanovv@uni-duesseldorf.de
Geburtsdatum: 30.10.1972
Geburtsort: Hamburg
Familienstand ledig

Schulbildung:

1979- 83 Grundschule Forsmannstrasse, Hamburg
1983- 90 Heinrich Hertz Schule, Hamburg
1990- 92 Gymnasiale Oberstufe der Jahnschule, Hamburg
Juni 1992 Abitur

Hochschulbildung:

10/93 Beginn des Studiums der Humanmedizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg Eppendorf
03/96 Physikum
03/97 Erstes Staatsexamen
10/97 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
03/99 Zweites Staatsexamen
10/99-09/00 Praktisches Jahr mit Wahlfach Neurologie an der HHU
Düsseldorf
10/00 Drittes Staatsexamen,
Erteilung der Berufserlaubnis als Ärztin im Praktikum

Berufliche Laufbahn:

02/01-08/02 Ärztin im Praktikum, Neurologische Klinik der HHU
Düsseldorf
07/02 Erteilung der Approbation
seit 08/02 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Neurologischen Klinik
der HHU Düsseldorf

Düsseldorf, den