

Andreas Bergmann  
Agrippinaweg 7  
41464 Neuss

## **Validierung der perfusionsgewichteten Magnetresonanztomographie in der Akutphase der zerebralen Ischämie durch Autoradiographie**

Geboren am 01.10.1996 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 15.06.1988 in Meckenheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis WS 1995/96  
an den Universitäten Bonn und Heidelberg  
Physikum am 23.03.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Worcester, Massachusetts, USA  
3. Staatsexamen am 08.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: PD Dr. med. Wolfgang Reith

Bisher existiert keine zuverlässige kurative Therapie zur Behandlung der zerebralen Ischämie. Es fehlen nicht nur entsprechende Medikamente, sondern auch ein sensibles Verfahren zur frühen, d.h. rechtzeitigen und zuverlässigen Diagnostik, die nicht erst irreversibel geschädigtes Hirngewebe darstellt, sondern insbesondere auch bedrohte Areale zeigt, die einer Therapie noch zugänglich sind. Mit dieser Arbeit sollte ein neues Verfahren überprüft werden, das nicht nur morphologische Veränderungen der Gehirnstruktur zeigt, sondern auch Aussagen über die physiologischen Abläufe bei der Entstehung einer ischämischen Schädigung und bei der Rückbildung dieser Veränderungen nach Simulation einer Therapie ermöglicht.

Die Aussagefähigkeit der perfusionsgewichteten Magnetresonanztomographie wurde evaluiert und durch Autoradiographie, dem *Gold-Standard* der zerebralen Perfusionsmessung, verifiziert. Dazu wurde ein etabliertes Tiermodell zur endovaskulären Okklusion der Arteria cerebri media verwendet. Die physiologischen und pathophysiologischen Abläufe und der anatomische Gehirnaufbau der Ratte erlauben Rückschlüsse auf den Menschen. Für die Messungen wurde ein Ganzkörperkernspintomograph mit einer Feldstärke von 1,0 T verwendet, der sich im klinischen Einsatz für Patienten befand.

Diese Arbeit zeigte, daß

1. die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ein zuverlässiges Verfahren zur Frühdiagnostik der zerebralen Ischämie darstellt,
2. der zerebrale Blutfluß mit zunehmender Ischämiedauer kontinuierlich abnimmt, jedoch auch nach vier Stunden durch Reperfusion die Ausdehnung des ischämischen Areals noch reduziert werden kann und
3. die Folgen einer Reperfusion als Simulation einer Therapie verfolgt werden können und das dieses Verfahren daher die zuverlässige Möglichkeit einer Therapieüberwachung bei der Erprobung neuer Medikamente zur Behandlung der akuten zerebralen Ischämie bietet.

Die Durchführung und Auswertung dieser Versuche zeigte, daß die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie eine gute Möglichkeit zur Frühdiagnostik und auch Quantifizierung der akuten zerebralen Ischämie bietet. Es konnte nicht nur gesundes von ischämischen Gewebe unterschieden werden, sondern auch bedrohtes Hirngewebe, welches einer potentiellen Therapie noch zugänglich wäre, abgegrenzt werden. Eine spezielle Aufrüstung von Hardware oder Software war hierbei nicht notwendig. Die Frühdiagnostik der akuten zerebralen Ischämie wäre an jedem modernen MRT möglich, teure Auf- bzw. Umrüstungen wären nicht erforderlich. Die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie stellt somit ein Verfahren dar, das für den flächendeckenden Einsatz im klinischen Alltag geeignet wäre.

Die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit, den Effekt einer eingeleiteten Therapie mit einem nicht invasiven Verfahren zu überprüfen, noch bevor es zu morphologischen, irreversiblen Veränderungen des Hirngewebes kommt. Bei ausbleibendem Erfolg könnte frühzeitig eine ergänzende Therapie eingeleitet werden. Hierdurch könnte ein besseres klinisches Ergebnis erwartet werden. Voraussetzung für die frühe Einleitung einer Therapie ist die frühzeitige Vorstellung des Patienten in einer Klinik mit entsprechender Ausstattung.

Die Versuchsreihen zeigten eine kontinuierliche Abnahme des zerebralen Blutflusses mit einer Vergrößerung des Infarktareals bei zunehmender Ischämiedauer. Auch nach vier Stunden konnte noch eine Verkleinerung des ischämischen Areals durch Reperfusion erreicht werden. Hierbei kam es insbesondere bei Tieren mit langen Infarktzeiten zu einer Schwellung der betroffenen Hemisphäre, wahrscheinlich in Folge eines Reperfusionsschadens.

Die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der akuten zerebralen Ischämie ist weltweit Gegenstand intensiver Studien. Hierbei gibt es mehrere Therapieansätze, z.B. neue Thrombolytika oder Neuroprotektiva, die überwiegend an Tiermodellen erprobt werden. Ein etabliertes Verfahren ist die Entnahme des Gehirns nach erfolgter Therapie mit anschließender Anfärbung des verbliebenen vitalen Gewebes. Die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit, die Auswirkungen einer Therapie frühzeitig und in vivo zu beobachten. Bei den durchgeführten Untersuchungen wurde der Reperfusionseffekt bereits nach wenigen Minuten sichtbar und ließ sich entsprechend quantifizieren. Die Veränderungen im Hirngewebe wurden bereits unter Einfluß der Therapie sichtbar.

Die Evaluierung neuer Medikamente zur Behandlung der akuten zerebralen Ischämie kann mit diesem Verfahren erleichtert werden. Die perfusionsgewichtete Magnetresonanztomographie wird in unserem Institut bereits erfolgreich zur klinischen Untersuchung von Thrombolytika und Neuroprotektiva eingesetzt.