

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof Dr. H.-P. Hartung

**Bildgebende Diagnostik in der modernen Hirninfarktbehandlung:
Eine Analyse der in der Stroke Unit
der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf
von 1999-2004 behandelten Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von
(Dimitri Veronel)
(2008)

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

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Rüdiger J Seitz

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Fürst

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung und Fragestellung	8
2 Grundlagen der Hirninfarktdiagnostik und Behandlung	10
2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	10
2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	11
2.3 Systematik und Symptome.....	13
2.4 Diagnostik.....	16
2.5 Therapie.....	17
2.5.1 Allgemeine Therapie und intensivmedizinische Maßnahmen	17
2.5.2 Thrombolyse.....	18
2.6 Stroke Unit.....	20
2.7 Rehabilitation	21
2.8 Prävention.....	21
3 Bildgebende Diagnostik eines Hirninfarkts	23
3.1 Computertomographie.....	23
3.2 Magnetresonanztomographie	25
3.3 Digitale Substraktionsangiographie.....	28
3.4 Computertomographische Angiographie.....	30
3.5 Magnetresonanz - Angiographie	31
4 Material und Methoden	33
4.1 Datenerhebung.....	33
4.1.1 Klinische Daten	33
4.1.2 Computertomographie.....	34
4.1.3 Magnetresonanztomographie	35
4.2 Statistik.....	36
4.2.1 Unterteilung der Patienten für die Hauptfragen	36
4.2.1.1 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2001	37
4.2.1.2 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 2002-2004.....	37

4.2.1.3 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2004	37
4.2.1.4 Matching der CTA und CT Patienten	37
4.2.2 Unterteilung der Patienten für die Nebenfragen	38
4.2.2.1 Vergleich von Kombilyse mit konventioneller Thrombolyse	38
4.2.2.2 Vergleich von Rechts- und Linksseitigen Infarkten	38
4.3 Multivariate Analyse	39
5 Ergebnisse	40
5.1 Hauptfragen	40
5.1.1 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2001	40
5.1.2 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 2002-2004	41
5.1.3 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2004	42
5.1.4 Multivariate Analyse der CT- und MRT-Daten in den Jahren 1999-2004	45
5.1.5 Matching der CTA und CT Patienten	46
5.2 Nebenfragen	50
5.2.1 Vergleich von Kombilyse mit konventioneller Thrombolyse	50
5.2.2 Vergleich von Rechts- und Linksseitigen Infarkten	51
6 Diskussion	53
7 Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Native CT eines PCA Infarktes links	24
Abbildung 2: Diffusionsstörung im Flussgebiet der linken MCA in der DWI bei einem akuten Media-Infarkt.....	26
Abbildung 3: Perfusionsstörung im Flussgebiet der rechten MCA in der PWI bei einem Media-Infarkt (zwei benachbarte Schnittebenen)	27
Abbildung 4: DSA einer ACI Stenose nach dem Abgang der Ateria ophtalmica.....	29
Abbildung 5: Darstellung der selben ACI, wie in Abbildung 4, nach der Stenteinlage.....	29
Abbildung 6: CTA eines Mediainfarkts mit einem Abbruch des MCA-Hauptstamms und der linksseitigen umgebenden Hypodensität des sich demarkierenden Infarkts	30
Abbildung 7: MRA des Circulus Wilisii mit Abbruch (Verschluss) der rechten MCA.....	32
Abbildung 8: Die 3D-Rekonstruktion einer MRA zeigt einen Abbruch der linken MCA und einen Verschluss des A1 Segments der rechten ACA	32
Abbildung 9: Besserung der Patienten in der CT- und MRT-Gruppe in den Jahren 1999-2001	41
Abbildung 10: Entlassungswerte der Patienten in der CTn- und MRT-Gruppe in den Jahren 1999-2004	44
Abbildung 11: Entlassungswerte der Patienten in der CTA- und CTn-Gruppe, gepaart, gemessen mit der NIHSS	47
Abbildung 12: Verlaufswerte der Patienten in der CTA- und CTn-Gruppe, gepaart, gemessen mit der Rankin-Skala.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten der Jahre 1999 - 2001.....	40
Tabelle 2: Patienten der Jahre 2002 - 2004.....	42
Tabelle 3: Patienten der Jahre 1999 - 2004.....	43
Tabelle 4: TOAST Kriterien der Patienten der Jahre 1999 - 2004	45
Tabelle 5: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich des neurologischen Zustands bei der Entlassung, ermittelt mittels der modified Rankin Scale.	45
Tabelle 6: CTn- und CTA-Patienten, gepaart.....	46
Tabelle 7: CTn- und CTA-Patienten, gepaart (RR als zusätzliches Kriterium berücksichtigt).....	48
Tabelle 8: CTn- und CTA-Patienten, gepaart (Verweildauer als zusätzliches Kriterium berücksichtigt).....	49
Tabelle 9: Vergleich der konventionellen und Kombilyse	50

Tabelle 10: Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem Infarkt in der CT-Gruppe.....	52
Tabelle 11: Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem Infarkt in der MRT-Gruppe.....	52

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CTn	Native Computertomographie
DWI	Diffusion weighted Imaging
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PCA	Arteria cerebri posterior
PWI	Perfusion weighted imaging
TTP	Time-to-Peak

1 Einleitung und Fragestellung

Die Diagnostik, die Therapie und folglich auch die Heilungsverläufe bei einem ischämischen Hirninfarkt haben sich in den letzten Jahren deutlich geändert. Nach der Einlieferung in das Krankenhaus werden Patienten mit neurologischen Symptomen, die auf einen Infarkt hinweisen können, zunächst einer Computertomographie (CT) unterzogen. Dieses dient in erster Linie dem Ausschluss einer interazerebralen Blutung, welche eine Kontraindikation für eine Thrombolysetherapie darstellt. In den letzten Jahren hat man zu diesem Zweck als Alternative auch die Magnetresonanztomographie (MRT) hinzugezogen, weil die räumliche Auflösung viel besser als bei der CT ist und es damit außerdem möglich ist, die Hirndurchblutung und die Hirnarterien darzustellen. Man erwartete damit die Hirninfarktdiagnostik zu verbessern.

Allerdings ist die MRT weniger weit verbreitet als die CT. Außerdem ist sie teurer und nimmt normalerweise mehr Zeit in Anspruch um die Daten zu erheben und als Bildgebung zu rekonstruieren. Dagegen ist eine native CT (CTn) in jedem Krankenhaus schnell erreichbar und braucht nur wenige Minuten um die Information zu erhalten¹. In der Tat ist eine frühe Suche nach einem Schlaganfall mittels CT eine effiziente Methode um den Krankheitsverlauf der Patienten zu verbessern und den medizinischen Aufwand zu verringern². Deswegen stellt sich die Frage, ob eine multimodale MRT eine übertriebene diagnostische Prozedur darstellt, die für Patienten mit einem akuten Schlaganfall sogar potentiell schädlich sein könnte, da sie räumliche Einschränkungen während der Untersuchung mit sich bringt, die eine Überwachung des Patienten oft unmöglich machen. Außerdem dürfte sie wegen der längeren Untersuchungszeit den Beginn der Therapie mit Thrombolyse verzögern.

¹ Vgl.: Lev MH, 2003.

² Vgl.: Wardlaw et al., 2004.

Bei der Akuttherapie kann seit der Mitte der neunziger Jahre der das Hirngefäß verstopfende Thrombus mit rt-PA (recombinant Tissue Plasminogen Activator) lysiert werden, so dass das Gefäß wieder durchgängig wird ³.

Aus hämodynamischen Gründen wandern die in den Hirnarterien und im Herzen entstandenen Thromben vor allem in die mittlere Gehirnarterie (MCA). Die von diesen Arterien versorgten Gebiete enthalten Strukturen, die sowohl seitensymmetrisch gleiche als auch, im Vergleich zum gegenseitigen Areal, unterschiedliche Funktionen ausüben. Die Folgen eines Verschlusses der MCA können ein spezifisches sensomotorisches Defizit, Aphasie oder Neglekt sein.

Um eine effiziente Behandlung von Schlaganfallpatienten gewährleisten zu können, wurde 1998 in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf eine Stroke Unit in Betrieb genommen. Stroke Units sind Spezialstationen für die Hirninfarktbehandlung, deren Einsatz das Outcome der Hirninfarkt Patienten deutlich verbessert hat ⁴. Die Krankengeschichten der dort konsekutiv behandelten Patienten konnten gesammelt und retrospektiv auf die folgenden Fragestellungen hin analysiert werden:

1. Welchen Einfluss hat die Wahl zwischen den zur Diagnostik durchgeführten bildgebenden Verfahren (CT, MRT) auf den Verlauf der Erkrankung? Dieser Frage ist nachgegangen worden, da das MRT mehr Zeit beansprucht.
2. Gibt es bei Infarkten im Stromgebiet der MCA einen seitenabhängigen Unterschied im Schweregrad der Behinderung und einen Unterschied hinsichtlich der Erholung?
3. Welcher Unterschied besteht zwischen der alleinigen Lysetherapie mit rTPA im Vergleich zu einer kombinierten Lysetherapie mit rTPA und Tirofiban? Das Tirofiban ist ein GP-IIb/IIIa-Antagonist (s. Kap. 2.5.2).

Bei dieser Arbeit handelt es sich somit um eine Untersuchung betreffend die Diagnose, Therapie und den Krankheitsverlauf der Patienten, die prospektiv in der Schlaganfalleinheit des Universitätsklinikums Düsseldorf von 1999-2004 einer Lysetherapie nach einem Hirninfarkt unterzogen wurden.

³ Vgl.: ECASS II, ECASS II, NINDS, 1995

⁴ Vgl.: Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1997; Nikolaus und Jamour, 2000

2 Grundlagen der Hirninfarktdiagnostik und Behandlung

2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Mit etwa 250 000 Schlaganfällen pro Jahr und einer Sterblichkeit von ca. 40% innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis ist der Hirninfarkt nach dem Herzinfarkt und den Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen beträgt 150/100000 Einwohner. Der Altersgipfel der Hirninfarkte liegt in der achten Lebensdekade, aber auch deutlich jüngere Menschen können betroffen sein. Männer sind häufiger betroffen, als Frauen. Der Geschlechterunterschied verringert sich aber mit höherem Alter ⁵.

Neben den oben erwähnten, nicht modifizierbaren Risikofaktoren (Alter, Geschlecht aber auch genetische Prädisposition) gibt es eine Reihe modifizierbarer Risikofaktoren ⁶:

Bluthochdruck. Ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg erhöht das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um 10%.

Vorhofflimmern. Das Hirninfarktrisiko erhöht sich bei unbehandeltem Vorhofflimmern auf das 6- bis 16fache.

Offenes Foramen ovale (OFO). Im Laufe einer paradoxen Thrombembolie aus dem venösen System kann ein offenes Foramen ovale symptomatisch werden, es ist jedoch nicht sicher klar, wie oft dies geschieht.

Andere kardiale Krankheiten. Viele kardiale Erkrankungen, wie z.B. der Myokardinfarkt, linksventrikuläre Hypertrophie oder künstliche Herzklappen sind mit einem erhöhten Infarktrisiko verbunden, da die Erkrankungen das Entstehen von kardialen Thromben begünstigen.

Karotisstenose. Eine Stenose der Arteria carotis interna (ACI), die schon früher zu einer zerebralen Durchblutungsstörung geführt hat, ist ein wesentlicher

⁵ Vgl.: Kunze, 1999, S515ff

Risikofaktor für einen thrombembolischen Hirninfarkt. Ein Verschluss der Arterie kann zu einem Hirninfarkt führen.

Fettstoffwechselsörungen. Ein Cholesterinwert über 240mg/dl ist ein Risikofaktor für den ischämischen Insult, weil dies die Entstehung von arteriellen Stenosen begünstigt.

Gerinnungsstörungen. Erhöhte Anti-Kardiolipin-Antikörper oder Störungen im Gerinnungssystem können einen Risikofaktor für den Schlaganfall darstellen, weil sie zu intravasalen Thromben führen können.

Alkohol. Während geringe Mengen Alkohol eher präventiv wirken, führt übermäßiger Alkoholkonsum zur Entwicklung von arterieller Hypertonie und Exsikkose und erhöht damit das Schlaganfallrisiko.

Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, vor allem kombiniert mit oralen Kontrazeptiva, Infektionen, CRP, Hyperhomozysteinämie und Migräne mit Aura.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die durch einen partiellen oder totalen Verschluss einer zuführenden Arterie bedingte Minderdurchblutung kann verschiedene Ursachen haben:

Dissektionen der extrakraniellen Hirnarterien bedingen durch die Einblutung unter die Intima eine Thrombosierung der falschen Lumina mit resultierenden Thrombemboliegefahren. Betroffen sind v.a. die Arteria carotis interna und Arteria vertebralis. Dabei lässt sich bei etwa der Hälfte der Patienten anamnestisch eine traumatische Ursache erheben.

Gefäßnahe Entzündungen, die mit konsekutiven Arteriitiden einhergehen, können ebenfalls zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und Thrombusbildung führen.

Arteriosklerose, mitverursacht durch Hypertonie, Hyperglykämie und andere Faktoren kann ebenfalls einem Infarkt zugrunde liegen. Dabei kann die Sklerose im Gefäß sowohl direkt durch die Lumeneinengung zu einer Minderdurchblutung führen, als auch durch die an den aufgebrochenen Plaques entstehenden Thromben einen Verschluss der nachgeschalteten

⁶ Vgl.: Poeck, 2006, S172ff

Gefäße bedingen. Der größte Teil der Infarkte ereignet sich im Stromgebiet der MCA. Dies hat verschiedene Ursachen: diese Arterie ist das größte das Gehirn versorgende Gefäß; die Arterie ist eine funktionelle Endarterie und wird bei einem Verschluss über die nur spärlich vorhandenen Kollateralen (leptomeningeale Anastomosen) nicht ausreichend mit Blut versorgt; die MCA setzt nach der Aufteilung der Arteria carotis interna (ACI) im Gegensatz zur Arteria cerebri anterior die Verlaufsrichtung der Ursprungsarterie fort, so dass in die ACI verschleppte Thromben in die MCA weiter transportiert werden; aus denselben Gründen werden im linken Herzen z.B. bei Arrhythmien oder Herzinfarkten entstandene Thromben bevorzugt in die ACI als in die Arteria vertebralis gelangen⁷.

Die Mikroangiopathie ist die arteriosklerotische Veränderung der kleinen Gefäße, bei der es durch die Verdickung der Gefäßwand zur Lumeneinengung, Minderperfusion und Thrombose kommt. Arterielle Gefäßverschlüsse rufen eine plötzliche Störung der Hirndurchblutung hervor⁸.

Kardiogene Thrombembolien sind die Ursache von etwa 1/3 aller Hirnarterienverschlüsse. Dabei führen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörung, dekompensierte Herzinsuffizienz oder Aortensklerose zur Entstehung von Thrombembolien⁹.

Das Gehirn erhält 15% des Herzminutenvolumens, obwohl es nur 2% des Körpergewichts ausmacht. Dadurch verbraucht es 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Körpers. Glucose ist der einzige Energielieferant, der ebenfalls mit dem Blut ins Gehirn gelangt. Wenn die Durchblutung und damit die Versorgung mit Sauerstoff und Glucose auf Grund eines Blutdruckabfalls in den zuführenden Arterien vermindert ist, kann die Perfusion durch eine kompensatorische Dilatation der Arteriolen auf dem benötigten Niveau gehalten werden. Erst nach Überschreiten der kompensatorischen Fähigkeiten der Arteriolen zeigt das Gehirn nach Verbrauch der geringfügig vorhandenen Energiereserven (ATP, Creatininphosphat, Glucose) Ausfallerscheinungen, die

⁷ Vgl.: Mummenthaler, 2002, S161ff

⁸ Vgl.: Poeck, 2006, S175ff

⁹ Vgl.: Mummenthaler, 2002, S161ff

sich als neurologische Störungen äußern. Dies passiert innerhalb von Sekunden, da das Gehirn selbst keine Glukose- oder Sauerstoffvorräte hat ¹⁰.

Dabei kommt es zunächst zur Störung des Hirnfunktionsstoffwechsels. Dieser Zustand ist reversibel. Erst bei weiterem Verlust von Energieträgern kommt es durch das Versagen der Na⁺/K⁺-Pumpe zu einem zytotoxischem Hirnödem durch Einstrom vom Natrium und Wasser in die Zellen. Dieser Vorgang lässt sich nicht mehr rückgängig machen und führt letztlich zur strukturellen Hirnschädigung, dem Hirninfarkt ¹¹.

Während sich die Störung des Funktionsstoffwechsels in Folge der akuten Ischämie schlagartig entwickelt, benötigt die Entstehung der strukturellen Hirnschädigung längere Zeit. Dadurch besteht bei einem akuten Hirninfarkt ein sogenanntes Mismatch zwischen funktionell und strukturell geschädigtem Hirngewebe. In diesem Mismatch-Areal ist die Durchblutung kritisch reduziert und der Sauerstoffverbrauch gemindert. Wegen der reduzierten Durchblutung ist aber die Sauerstoffextraktion aus dem Blut in das Hirngewebe deutlich gesteigert. Dieses Phänomen hat man als Penumbra bezeichnet ¹².

Bei der Hirninfarktbehandlung soll vor allem diese Penumbra vor dem Gewebsuntergang gerettet werden.

2.3 Systematik und Symptome

Bereits nach wenigen Sekunden manifestieren sich die Symptome eines Infarkts, nach 3-4 Minuten einer absoluten Ischämie kommt es zu irreversiblen Nekrosen des Gehirnparenchyms.

Solche Nekrosen hinterlassen im Allgemeinen stabile neurologische Defizite, die nur wenig rückbildungsfähig sind. Die Ausfälle können jedoch auch zeitlich begrenzt sein und sich bei einem prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND) nach einer bis drei Wochen oder sogar innerhalb von einem Tag bei einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)

¹⁰ Vgl.: Kunze, 1999, S515ff

¹¹ Vgl.: Poeck, 2006, S166ff

¹² Vgl.: Kunze, 1999, S520ff

zurückbilden. Eine andere Verlaufsrichtung, bei welcher die neurologischen Defizite progredient zunehmen, ist auch möglich.

Hinsichtlich der Ausprägung der Hirninfarktsymptome ist des Weiteren eine Unterscheidung des Entstehungsmechanismus des Infarkts von Bedeutung. Dabei wird zwischen dem Verschluss kleinerer intrazerebralen Arterien (Mikroangiopathie) oder großer intra- oder extrakraniellen Arterien (Makroangiopathie) differenziert.

Bei makroangiopathischen Verschlüssen entstehen Territorialinfarkte, die sich auf das Versorgungsgebiet der Arterie beschränken. Sie haben häufig eine gute Rückbildungstendenz.

Bei der Mikroangiopathie entstehen kleine, tief im Gehirngewebe gelegenen lakunäre Infarkte, die die intrazerebralen Bahnsysteme schädigen und daher mit hartnäckigen neurologischen Symptomen einhergehen.

Als Drittes gibt es hämodynamische Infarkte, die durch eine stenotische oder Verschlussbedingte Mangel durchblutung verursacht sind. Bildmorphologisch sieht man dabei entweder Endstrominfarkte (im distalen Ausbreitungsgebiet der Arterien) oder Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten von zwei großen Gefäßen. Diese Infarkte rufen ein komplexes Störungsbild hervor¹³.

Bereits ohne technische Geräte lässt sich meist schon allein anhand der Symptomatik des Patienten das betroffene Areal und damit auch die zugehörige Arterie vermuten. Das meistbetroffene Gefäß, die MCA, versorgt große Teile der Stammganglien, die Capsula interna und die seitlichen Teile der Frontal-, Parietal- und Temporallappen.

Die Folgen eines Infarkts der MCA sind wegen des großen Versorgungsgebiets und der verschiedenen Orte, an denen die Arterie in ihrem Verlauf embolisiert werden kann, vielseitig, so daß die folgenden Symptome in unterschiedlichen Kombinationen auftreten können:

-kontralaterale faziobrachiokrurale Hemiparese oder Hemiplegie, durch die Schädigung der dazugehörigen Gebiete entlang des Sulcus postcentralis, Capsula interna und der Stammganglien,

¹³ Vgl.: Poeck, 2006, S179ff

- hemisensible Defizite, durch die Schädigung des Gyrus postcentralis und der Capsula interna,
- homonyme Gesichtsfelddefekte, bedingt durch die Ischämie der Sehstrahlung
- Blickparese zur Gegenseite, bei Schädigung der mit den Augenmuskelkernen verschalteten motorischen Hirnrinde
- Dysfunktion des autonomen Systems bei Schädigung der Insula.

Desweiteren versorgt die MCA Gebiete, die, verglichen mit dem gegenseitig gelegenen Areal, vollkommen verschiedene Aufgaben erfüllen ¹⁴.

So kommt es bei einer Schädigung der in der dominanten (meist linken) Hemisphäre gelegenen Broca und Wernicke Regionen zu verschiedenen Formen der Aphasie.

Das Areal, das für die Steuerung beider Körperhälften und die Planung willkürlichen Bewegungen zuständig ist, liegt ebenfalls in der linken Hemisphäre, so daß bei einem linksseitigen Infarkt eine Apraxie auftreten kann.

Die rechte Hemisphäre ist für die nichtsprachliche Raumverarbeitung dominant. Rechtshemisphärische Läsionen, vor allem in der parietookzipitotemporalen Übergangsregion, sind mit einer Vernachlässigung der linken Körperseite und des Raums nach links verbunden (hemispatialer Neglekt). Desweiteren äußern sich die räumlichen Störungen sehr deutlich bei Aufgaben, bei welchen komplexe zwei- oder dreidimensionale Figuren gezeichnet werden müssen ¹⁵.

Die Arteria cerebri anterior (ACA) entspringt ebenfalls aus der Arteria carotis interna, ist aber deutlich seltener als die MCA von Infarkten betroffen. Bei einem Infarkt in diesem Stromgebiet lässt sich klinisch meist eine distal betonte Parese des kontralateralen Beins feststellen, die aber auch die Hüfte oder die Schulter betreffen kann. Bei Schädigung der supplementär-motorischen Area können auch Hand und Gesicht betroffen sein.

Die Arteria basilaris wird von den beiden Arteriae vertebrales gespeist und versorgt den Hirnstamm, Kleinhirn und die beiden Arteriae cerebri posteriores mit Blut. Der Verschluss der Arteria basilaris führt zu bilateralen und

¹⁴ Vgl.: Mumenthaler, 2002, S168ff

¹⁵ Vgl.: Kunze, 1999, S523ff

gekreuzten klinischen Hirnstammsymptomen. Dabei ist nicht nur die Motorik der Extremitäten sondern auch die der Augen und des Gangs gestört. Typischerweise tritt bei Basilarisinfarkten eine Bewusstseinsstörung hinzu. Bei Kleinhirnininfarkten kommt es zur ipsilateralen Ataxie.

Bei einem Verschluss der Arteria cerebri posterior (PCA) tritt durch die Schädigung des Thalamus, Corpus geniculatum laterale und der Sehrinde eine Apathie und homonyme Hemianopsie zur Gegenseite auf ¹⁶.

2.4 Diagnostik

Der erste Schritt in der Hirninfarktdiagnostik besteht in der Sicherung der Ischämie bzw. Ausschluss einer Blutung in der Bildgebung. Die dazu eingesetzten CT und MRT Methoden werden im Kapitel 3 näher erläutert.

Ein wichtiger Parameter in der Untersuchung von Schlaganfallpatienten ist der Gefäßstatus. Dieser kann mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), Computertomographischen Angiographie (CTA) oder Magnetresonanz - Angiographie (MRA) (s. Kapitel 3.3 - 3.5) aber auch mittels Ultraschall erhoben werden. Mittels des extrakraniellen Doppler kann ein ACI-Verschluss oder eine Vertebralisstenose festgestellt werden. Auch kann mittels transkranielem Doppler (TCD) und transkranielem Farbduplexsonographie (TCCD) Gefäßprozesse im Hauptstamm der MCA nachgewiesen werden. Die Ultraschallverfahren sind in ihrer Aussagekraft aber sehr von dem Können und der Erfahrung der Untersucher abhängig und benötigen längere Untersuchungszeiten. Sie werden daher nicht zur Indikationsstellung einer Thrombolyse verwandt.

Da ein großer Teil der Hirninfarkte kardiogen-embolischer Natur ist, gehört eine kardiologische Untersuchung ebenfalls zur Diagnostik. Diese sollte eine Auskultation, RR-Langzeitmessung und ein 24h-EKG beinhalten. Mittels transthorakaler (TTE) und transösophagealer (TEE) Echokardiographie lassen sich intrakavitäre Thromben oder ein offenes Foramen ovale nachweisen ¹⁷.

¹⁶ Vgl.: Poeck, 2006, S181ff

¹⁷ Vgl.: Poeck, 2006, S188ff

2.5 Therapie

Nach einem akut aufgetretenen Schlaganfall kann eine schnelle Behandlung den Schweregrad und die Folgen deutlich vermindern.

2.5.1 Allgemeine Therapie und intensivmedizinische Maßnahmen

Vor und während der spezifischen perfusionsfördernden Therapie muss der allgemeine Zustand des Patienten stabilisiert werden.

Der in der Akutphase des Schlaganfalls oft erhöhte Blutdruck sollte bei Werten über 200/110 mmHg medikamentös auf ca. 160/90 mmHg gesenkt werden. Ein zu starker Blutdruckabfall verursacht auch eine Abnahme des zerebralen Blutflusses und somit eine noch stärkere Schädigung der minderperfundierten Areale.

Sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien können die Überlebensfähigkeit der Neurone beeinträchtigen und sollten deswegen ausgeglichen werden.

Ateminsuffiziente Schlaganfallpatienten sollten Sauerstoff über eine Nasensonde erhalten.

Da eine erhöhte Körpertemperatur den neuronalen Untergang beschleunigt, sollten bestehende aber auch während der Behandlung eingetretene bakterielle Infekte (z.B. Aspirationspneumonie) behandelt werden.

Die wegen der Lähmung immobilen Patienten sollten mit Heparin antithrombotisch behandelt werden.

Bei der Einstellung eines erhöhten intrazerebralen Drucks durch eine progrediente Hirnschwellung im Rahmen eines malignen Mediainfarkts sollten medikamentöse (Sedierung, Schmerzfreiheit, hypertensive Volumentherapie) oder auch neurochirurgische (Dekompressionsoperation) Maßnahmen ergriffen werden. Eine Entlastungstrepanation zusammen mit einer Liquordrainage ist besonders bei raumfordernden Kleinhirnininfarkten wegen der Hirnstammeinklemmung und Liquorabflussstörungen indiziert¹⁸.

¹⁸ Vgl.: Poeck, 2006, S201ff.

2.5.2 Thrombolyse

Nach initialem Ausschluss einer Blutung und bei Hinweisen auf einen thrombotischen Verschluss einer Gehirnarterie besteht im Zeitfenster von drei Stunden nach Auftreten der Symptome, sofern nicht eine Kontraindikation besteht, die Indikation zur Lyse des Thrombus¹⁹. Diese wird üblicherweise mit intravenös injiziertem rekombinanten Plasminogenaktivator (z.B. rt-PA) durchgeführt. Dieser führt über die Aktivierung von körpereigenem Plasminogen zur Auflösung der Fibrinpolymere. Wird eine solch intensive Therapie nicht durchgeführt, so breitet sich die irreversible Schädigung des Infarkts auf das Gebiet der Penumbra aus, in welchem das Hirngewebe nach und nach an der Mangel durchblutung zugrunde geht²⁰. Vor allem bei hyperglykämischen Patienten wird dieser destruktive Vorgang begünstigt²¹.

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA ist die einzig zugelassene Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Rt-PA ist ein gentechnisch hergestellter Plasminogenaktivator, der in Gegenwart von Fibrin eine hohe Affinität zu Plasminogen besitzt, dieses zum aktiven Plasmin umwandelt und somit frische Thromben lösen kann. Die schnell einsetzende Wirkung dieses Medikaments ist für die Akuthérapie des Schlaganfalls wichtig, weil damit eine rasche Rekanalisation der thrombembolisch verschlossenen Hirnarterie erzielt werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die intravenöse rt-PA Applikation im Rahmen der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls eine hohe Rekanalisationsrate verbunden mit einer Reduktion des Infarktvolumens erreicht werden konnte²².

Die sich aus der Hauptwirkung ergebende Gefahr von intra- und extrakraniellen Blutungen muss allerdings bedacht werden. Es sind daher folgende Kontraindikationen zu beachten: zerebrale Blutung, persistierender oder fixierter Bluthochdruck, Verdacht auf eine septisch bedingte Embolie oder ein epileptischer Anfall. Relative Kontraindikationen sind außerdem bekannte

¹⁹ Vgl.: Ringleb et al., 2002.

²⁰ Vgl.: Grottemeyer, 2000, S. 117.

²¹ Vgl.: Parsons et al. 2002.

²² Vgl.: Parsons et al. 2002; Kidwell et al., 2000.

Blutungsquellen, wie ein Ulcus, Trauma und Zustand nach frischer Operation. Das Lysemedikament rt-PA wird in eine periphere Vene üblicherweise in einer Dosis von 0,9mg/kg Körpergewicht injiziert. Die Therapie muß innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn erfolgen ²³.

Eine Folge einer solchen Therapie stellt die dabei induzierte Hyperkoaguabilität dar, die durch eine vermehrte Aktivierung der Thrombozyten entsteht ²⁴. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems besteht in einer kombinierten Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und GP-IIb/IIIa-Antagonisten, wie Abciximab und Tirofiban. Bei der Kombination von rt-PA mit Tirofiban wird die rt-PA-Menge reduziert und somit die Blutungsgefahr gesenkt ²⁵.

Dieses nichtpeptische Tyrosinderivat bindet spezifisch und kompetitiv am Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozyten und verdrängt damit Fibrin von dem Rezeptor auf den aktivierten Thrombozyten. Tirofiban kann daher die Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung hemmen, die nach einer Plaqueruptur in einem atherosklerotisch veränderten Gefäß eingeleitet wird ²⁶. Tirofiban ist zu 65% am Plasmaproteine gebunden und lässt sich mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden gut in seiner Wirkung steuern ²⁷. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal und zu einem kleineren Teil biliär. Da die Hemmung der Thrombozytenaggregation das Blutungsrisiko erhöht, stellen bekannte aktive innere Blutung, intrakranielle Blutung, arteriovenöse Fehlbildung, Aortendissektion, akute Perikarditis, hämorrhagische Retinopathie oder ein Aneurysma Kontraindikationen dar. Vor Beginn einer Behandlung mit rt-PA oder Tirofiban sollten die Laborwerte wie Thrombozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin und Gerinnungswerte bestimmt werden, da diese unter der Therapie beeinflusst werden ²⁸.

²³ Vgl.: Hacke et al., 1995, 1998.

²⁴ Vgl.: Junghans et al., 2001.

²⁵ Vgl.: Seitz, Siebler, 2007

²⁶ Vgl.: Bogousslavsky und Leclerc, 2001; Madan et al., 1998.

²⁷ Vgl.: McClellan und Gea, 1998.

²⁸ Vgl.: MSD Sharp & Dohme GmbH, 1999.

2.6 Stroke Unit

Die bei einem akuten Schlaganfall schnell ablaufenden diagnostischen und therapeutischen Prozesse erfordern für eine erfolgreiche Behandlung speziell eingerichtete Stationen, Stroke Units. Eine solche Schlaganfalleinheit besteht aus etwa fünf bis acht Betten. In Deutschland wurde die erste Schlaganfallstation 1994 in der Neurologischen Klinik der Universität Essen eröffnet²⁹.

Bei der komplexen Diagnose und Therapie eines Hirninfarkts wird die reibungslose, fachübergreifende Zusammenarbeit von Neurologen, Internisten und Neuroradiologen auf der Schlaganfallstation benötigt. Für die richtige Diagnose durch das fachkundige Personal müssen verschiedene Verfahren durchführbar sein: CT, MRT, MR-Angiographie, extra- und transkranielle Dopplersonographie, Angiographie, Elektroenzephalographie, kardiologische Diagnostik, wie Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Labordiagnostik.

Auf die schnelle Diagnose und die Akuttherapie folgt eine Überwachung des Patienten. Besonders in der initial instabilen Krankheitsphase werden neben neurologischen Befunden auch internistische Werte wie Blutdruck, Herzrhythmus, Sauerstoffsättigung, Blutzucker, Temperatur und Flüssigkeitshaushalt kontrolliert. Zur weiteren Therapie besteht auch eine enge Zusammenarbeit mit der gefäßchirurgischen und neurochirurgischen Abteilung, die z.B. für eine Trepanation zur Druckentlastung bei einem raumfordernden Infarkt benötigt wird.

Schließlich werden rehabilitierende Maßnahmen, wie Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie zum Einsatz gebracht. Nach der in der Regel nur kurzen Verweildauer auf der Stroke Unit während der Akutphase werden die Patienten abhängig vom neurologisch-klinischen Zustand entweder entlassen oder auf eine geeignete Weiterbehandlungsstation verlegt. Auf der Allgemeinstation kann dann durch eine weiterführende Diagnostik über eventuelle Sekundärprophylaxe entschieden werden.

²⁹ Vgl.: Von Osterwinter, 1999

Das abgestimmte Ineinandergreifen von Expertenwissen und hochwertigen Geräten erhöht somit die Erholungschancen eines Patienten nach einem schwerwiegenden Schlag eines Gehirnfarkts.

Die Stroke Unit eignet sich aber nicht nur zu einer effizienten Behandlung von Schlaganfallpatienten, sondern auch zur klinischen Forschung auf dem neurologischen Fachgebiet. Auch neue Therapieverfahren können auf solchen Stationen eingeführt werden und auf ihre Effizienz hin getestet werden ³⁰.

2.7 Rehabilitation

In der postakuten Phase der Behandlung des Schlaganfalls beginnt der Rehabilitationsprozess der Patienten. Die Rehabilitation beginnt im Krankenhaus bereits am ersten Tag der Erkrankung und wird dann in speziellen Zentren fortgesetzt.

So kann auf krankengymnastischer Seite durch die Bewegung nicht nur eine Thrombose- und Pneumonieprophylaxe betrieben werden, sondern auch sekundäre Schäden wie Gelenkkontrakturen und Spastik vermindert werden.

Die Logopäden können nicht nur die Sprachstörungen behandeln, sondern auch Schluckstörungen diagnostizieren und behandeln. Dies hat sich als sehr wichtig herausgestellt, da es sonst zu Aspirationspneumonien kommen kann, die die Patienten vital bedrohen können ³¹.

2.8 Prävention

Die Prophylaxe des Schlaganfalls wird in zwei Gebiete unterteilt.

Das Ziel der Primärprävention ist es die Wahrscheinlichkeit des Schlaganfalls durch die Behandlung bekannter Risikofaktoren zu senken. Die Hypertonie, Hyperglykämie, Dyslipidämie und Vorhofflimmern müssen medikamentös behandelt werden. Durch eine Operation oder einen Stent kann eine hochgradige oder rasch progrediente Karotisstenose beseitigt werden, die ein

³⁰ Vgl.: Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1997; Nikolaus und Jamour, 2000

³¹ Vgl.: Poeck, 2006, S205ff.

hohes Gefährdungspotential für Hirninfarkte aufweist³². Des Weiteren sollten die Patienten motiviert werden, das Rauchen aufzugeben.

Hat bereits ein Schlaganfall stattgefunden, so befasst man sich in der Sekundärprävention damit, einen weiteren zu verhindern. Dabei werden einerseits die Methoden der Primärprophylaxe berücksichtigt.

Des Weiteren kann mit Thrombozytenfunktionshemmern, wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel die Gefahr von arteriellen Thrombembolien gesenkt werden. Clopidogrel ist dabei etwas wirksamer als Acetylsalicylsäure und schädigt weniger die Magenschleimhaut.

Vitamin-K-Antagonisten können zur Prophylaxe von kardiogenen Embolien eingesetzt werden³³.

³² Vgl.: NASCET, 1991; ECST, 1991, 1998

³³ Vgl.: Poeck, 2006, S207ff.

3 Bildgebende Diagnostik eines Hirninfarkts

Eine systemische Thrombolyse mit rt-PA innerhalb von 3 Stunden zwischen Symptombeginn und dem Anfang der Behandlung ist die einzige zugelassene Therapie bei einem akuten ischämischen Schlaganfall. Als Voraussetzung für diese Therapie gilt der Ausschluss einer cerebralen Blutung durch eine CT oder MRT. Des Weiteren kann die Beurteilung des Gefäßstatus mittels DSA, CTA oder MRA für die Therapieentscheidung hinzugezogen werden. Im folgenden werden diese diagnostischen Verfahren näher erläutert.

3.1 Computertomographie

Bei der Computertomographie wird die Abschwächung der Röntgenstrahlen gemessen, die bei der Durchdringung der Gewebe verschiedener Dichten verschieden stark absorbiert werden. Die Schwächungswerte werden in Graustufen bildlich dargestellt (Hounsfield-Einheiten). Der Schädel wird in Schichten untersucht, wobei die Schichtdicke in Abhängigkeit von der Fragestellung und Gebiet zwischen 1mm und 10mm variiert werden kann. Die Untersuchung kann sowohl nativ (Abbildung 1) als auch nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel durchgeführt werden. Das Kontrastmittel reichert sich dabei z.B. in hyperämischen Bereichen wie den Randzonen von Hirninfarkten an.



Abbildung 1: Native CT eines PCA Infarktes links

Bei der neueren Entwicklung der CT, der Spiral-CT, wird der Patient auf dem Untersuchungstisch kontinuierlich in eine Richtung bewegt, während gleichzeitig die Röntgenröhre rotiert. Es handelt sich also nicht um Schichtaufnahmen, sondern um Volumenaufnahmen. Mit diesem Verfahren ist auch eine dreidimensionale Rekonstruktion verschiedener Strukturen möglich

³⁴.

Im Verlauf der strukturellen Veränderungen des Gehirnparenchyms nach einem Infarkt kommt es zuerst zu einem zytotoxischem Hirnödem, das durch Einstrom vom Natrium und Wasser in die Zellen nach Versagen der Na⁺/K⁺-Pumpe

³⁴ Vgl.: Poeck, 2006, S141

bedingt ist. Es ist gefolgt von einem vasogenem Hirnödem bei dem Flüssigkeit aus den Gefäßen durch die geschädigte Bluthirnschranke austritt³⁵.

Dieses Ödem führt zur Dichteabsenkung des Gewebes, was in der CT Bildgebung allerdings erst nach etwa 2 Stunden als verstrichene Rinden-Mark-Grenze und nicht abgrenzbare Stammganglien sichtbar wird. Häufig ist es außerdem möglich, den Thrombus in der betroffenen Hirnarterie zu erkennen. Dieses sogenannte „dense artery sign“ als Anzeichen der Thrombose einer Arterie ist bereits nach einer Stunde erkennbar³⁶.

3.2 Magnetresonanztomographie

Seit ca. 10 Jahren hat die MRT die Möglichkeit eröffnet, einen ischämischen Schlaganfall bereits innerhalb der ersten Stunden mit einer hohen Spezifität und Sensitivität zu sichern. Hierbei kommen besonders das sogenannte Diffusion weighted imaging (DWI) und das Perfusion weighted imaging (PWI) zum Einsatz³⁷.

Technisch wird der Patient im MRT-Gerät einem statischen Magnetfeld ausgesetzt, das die Wasserstoffatome aufgrund ihres magnetischen Moments parallel zum Magnetfeld in Nord-Süd-Richtung ausrichtet. Die Untersuchung erfolgt durch Einstrahlung von Hochfrequenzimpulsen (sog. Gradienten), die unterschiedliche Energiezustände der Wasserstoffatomkerne bewirken. Nach Abschalten des Magnetfelds wird die eingestrahlte Energie wieder abgegeben und trägt zur Bildgebung bei³⁸.

Es gibt verschiedene MRT-Sequenzen. Die sogenannte T1-Wichtung erlaubt die beste anatomische Darstellung. In der sogenannten T2-Wichtung werden Wasser und Liquor hyperintens dargestellt. Wenn die Signalintensität des Liquors in der FLAIR-Sequenz unterdrückt wird, kann man den Gliosebereich alter Infarkte sehr gut erkennen.

³⁵ Vgl.: Mummenthaler, 2002, S152

³⁶ Vgl.: Poeck, 2006, S142

³⁷ Vgl.: Butcher K, et al., 2003; Shih LC, et al., 2003; Fiebach JB, et al., 2004.

³⁸ Vgl.: Poeck, 2006, S143ff

In der DWI kann das Verhältnis zwischen extrazellulärem und intrazellulärem Diffusionsraum dargestellt werden. Beim zytotoxischen Ödem kommt es zu einer Verlagerung der Wassermoleküle nach intrazellulär, und der verbleibende Extrazellulärraum wird durch die Schwellung enger. Dies führt zu einer Verminderung der Diffusion, da die Zellen von einer Membran umgeben sind, die als Barriere wirkt. Die Messung der Diffusion mit unterschiedlichen Gradientenstärken ermöglicht die Quantifizierung der Diffusion als sog. apparenter Diffusionskoeffizient (ADC, apparent diffusion coefficient). Unmittelbar nach Entstehung des zytotoxischen Ödems (also wenige Minuten nach Schlaganfallbeginn) beginnt der ADC zu sinken.

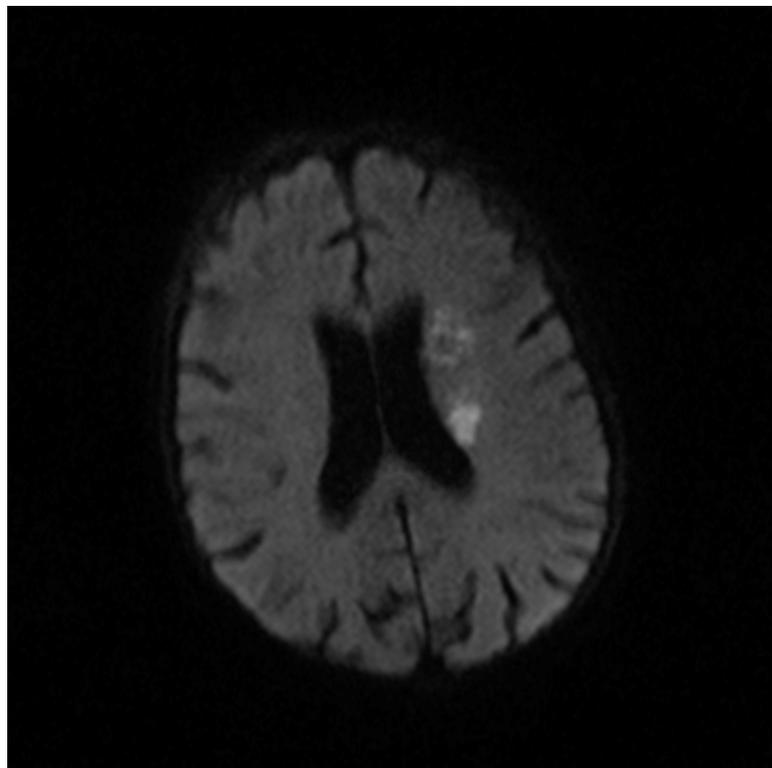


Abbildung 2: Diffusionsstörung im Flussgebiet der linken MCA in der DWI bei einem akuten Media-Infarkt

Um den Perfusionsstatus des Gehirns zu untersuchen, wird ein Bolus eines paramagnetischen Kontrastmittels (Gadolinium-Chelate) in möglichst kurzer Zeit, z.B. 2 Sekunden, in die Blutbahn injiziert. Das Gewebesignal wird in Sekundenabständen vor, während und nach Kontrastmittelpassage gemessen. Das Integral der Boluskurve entspricht in Annäherung dem zerebralen Blutvolumen. Ein weiterer einfacher Parameter ist die Zeitdauer von der

Injektion zum Maximum der Signaländerung in Folge der Gadoliniumanreicherung im Gehirn; dies ist die in Sekunden gemessene Time-to-Peak (TTP). Sie erlaubt ein modellunabhängiges quantitatives Erfassen der Hirndurchblutung (Abbildung 3). Demgegenüber sind Berechnungen des regionalen zerebralen Blutflusses technisch aufwendiger und haben sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt³⁹.

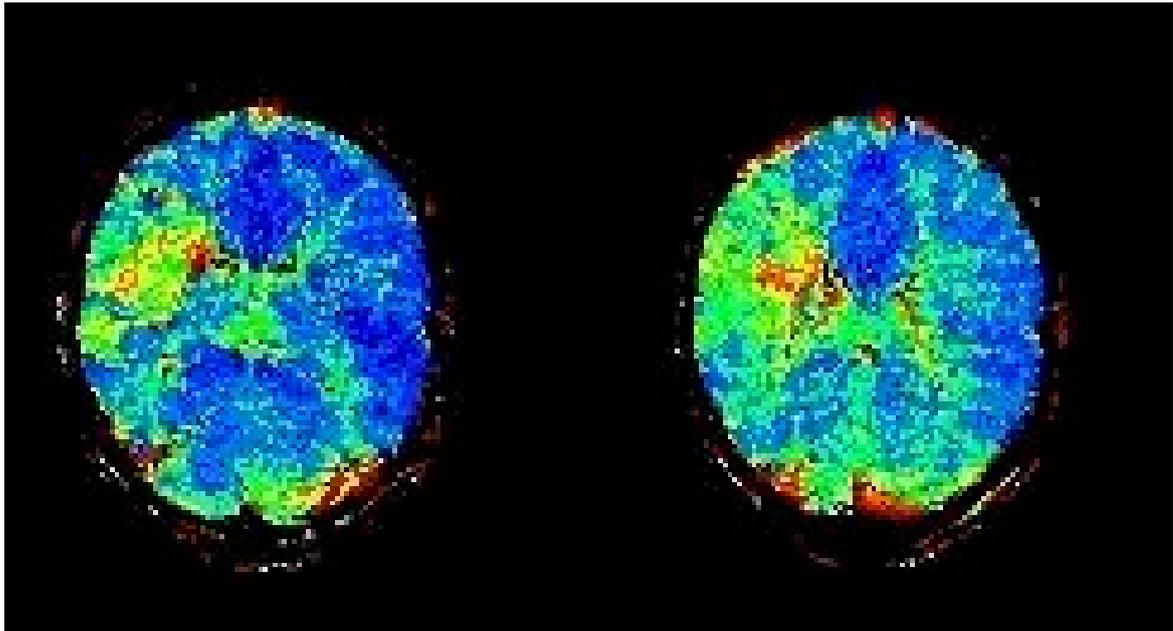


Abbildung 3: Perfusionsstörung im Flussgebiet der rechten MCA in der PWI bei einem Media-Infarkt (zwei benachbarte Schnittebenen)

Magnetresonanztomographisch lässt sich mit der PWI das Gebiet mit gestörter Perfusion abgrenzen, welches der Ausdehnung des gesamten von der Ischämie betroffenen Areal entspricht. Mit der DWI lassen sich Areale mit bereits vorhandener struktureller Schädigung abgrenzen. Typischerweise ist bei einem akuten Schlaganfall das Gebiet mit einer reduzierten Gewebsperfusion deutlich grösser, als die DWI Läsion⁴⁰. Bei diesem so genannten PWI-DWI mismatch entspricht die Differenz der beiden Volumina dem Gebiet der Penumbra, von der angenommen wird, dass sie das gefährdete Gewebe repräsentiert, das durch eine Thrombolyse gerettet werden kann⁴¹.

³⁹ Vgl.: Poeck, 2006, S143ff

⁴⁰ Vgl.: Schwamm et al., 1998; Coutts et al., 2003; Kidwell et al., 2000.

⁴¹ Vgl.: Kidwell et al., 2000; Rother et al., 2002; Schellinger et al., 2003.

Ohne Behandlung wird die Infarktläsion immer größer und erreicht annähernd das Gebiet, das anfänglich nur eine Perfusionsschädigung aufwies⁴². Die verbleibende Infarktläsion kann man in der postakuten Phase in den T2 gewichteten MR Bildgebungen sehen, die normalerweise ca. 8 Tage nach dem Schlaganfall angefertigt werden⁴³.

3.3 Digitale Subtraktionsangiographie

Es gibt Hinweise darauf, dass ein akuter makrovaskulärer Verschluss einer Gehirnarterie einen besonders vernichtenden Perfusionsdefizit verursacht, wenn die kompensatorische Umverteilung des Blutes entlang von Kollateralen nicht in Anspruch genommen werden kann⁴⁴.

Mittels der DSA kann der Gefäßstatus nach der selektiven, intraarteriellen Injektion jodhaltigen Kontrastmittels beurteilt werden. Mit den im sagittalen und lateralen Strahlengang angefertigten Röntgenbildern können die arterielle, kapilläre und venöse Phasen dargestellt werden.

Bei der intraarteriellen DSA wird mit Hilfe eines Computers ein Leerbild von dem Füllungsbild einer angiographischen Aufnahme subtrahiert. Dadurch wird der Gefäßkontrast so angehoben, dass man mit sehr viel geringerer Kontrastmittelkonzentration ausgezeichnete Darstellungen auch kleiner Gefäße gewinnt.

Stenosierende Gefäßprozesse und Gefäßverschlüsse zeigen sich als Lumeneinengung, Abbrüche oder fehlende Darstellung von Arterien⁴⁵.

Die Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen eine Gefäßstenose vor und nach einer transluminalen perkutanen Angioplastie.

⁴² Vgl.: Wittsack et al., 2002; Neumann-Haefelin et al., 1999.

⁴³ Vgl.: Ritzl et al., 2004; Baird et al., 1997.

⁴⁴ Vgl.: Seitz et al., 2005; Fiehler et al., 2005.

⁴⁵ Vgl.: Poeck, 2006, S140ff.



Abbildung 4: DSA einer ACI Stenose nach dem Abgang der Atreria ophthalmica



Abbildung 5: Darstellung der selben ACI, wie in Abbildung 4, nach der Stenteinlage

3.4 Computertomographische Angiographie

Bei der CTA wird unmittelbar vor dem Untersuchungsbeginn eine definierte Kontrastmittelmenge intravenös maschinell injiziert. Nach der ersten Lungenpassage des Mittels werden die Arterien kontrastiert. Damit ist es möglich die Hirnarterien, aber auch die Hirnvenen, selektiv zu kontrastieren (Abbildung 6). Spezielle Nachbearbeitungstechniken erlauben eine dreidimensionale Rekonstruktion der Gefäße.



Abbildung 6: CTA eines Mediainfarkts mit einem Abbruch des MCA-Hauptstamms und der linksseitigen umgebenden Hypodensität des sich demarkierenden Infarkts

Von Vorteil gegenüber der DSA ist die fehlende Invasivität und bessere dreidimensionale Darstellung. Die CTA erlaubt auch indirekte Aussagen über Kollateralisierung und Perfusionsausfall. Auf Grund der relativ großen

eingesetzten Kontrastmittelmenge müssen Schilddrüsen- und Nierenparameter vorher bekannt sein. Auch allergische Reaktionen können vorkommen ⁴⁶.

3.5 Magnetresonanz - Angiographie

Des Weiteren hat sich die MRA als ein valides und sensitives Mittel etabliert, um Pathologien in extra- und intracraniellen Gefäßen aufzuzeigen ⁴⁷.

Das Prinzip der time-of-flight Angiographie⁴⁸ beruht darauf, dass in ein bestimmtes Gewebsvolumen, das von einem Gefäß durchkreuzt wird, ständig frische, ungesättigte Protonen einströmen, deren Signal zur Bildgebung verwendet wird (Abbildung 7 und Abbildung 8). Diese Technik der Gefäßdarstellung ist also eine flussabhängige funktionelle Untersuchung. Daraus ergeben sich aber auch Schwierigkeiten, da bei sehr langsamen Flussgeschwindigkeiten und bei turbulenten Stenosen zahlreiche Artefaktmöglichkeiten bestehen. Daher wird das Ausmaß einer Stenose in der MRA häufig überschätzt. Andererseits kann auch Gadolinium-Kontrastmittel intravenös injiziert werden und eine strukturelle Gefäßdarstellung erzielt werden, entsprechend dem Verfahren der CTA. Mit der MRA steht also eine weitere nichtinvasive und schonende, gefäßdarstellende Methode zur Verfügung, die problemlos auch bei Patienten angewandt werden kann, denen man eine konventionelle Angiographie nicht zumuten will ⁴⁹.

⁴⁶ Vgl.: Poeck, 2006, S143ff.

⁴⁷ Vgl.: van Everdingen et al., 1998.

⁴⁸ Vgl.: Al-Kwif et al., 2002; Yang et al., 2002.

⁴⁹ Vgl.: Poeck, 2006, S146ff.



Abbildung 7: MRA des Circulus Willisii mit Abbruch (Verschluss) der rechten MCA



Abbildung 8: Die 3D-Rekonstruktion einer MRA zeigt einen Abbruch der linken MCA und einen Verschluss des A1 Segments der rechten ACA

4 Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

4.1.1 Klinische Daten

Für die Untersuchung wurden retrospektiv alle Patienten erfaßt, die zwischen 1999 und 2004 auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf systemisch thrombolysiert wurden. Von diesen 301 Patienten wurden die Akten von 294 untersucht. 7 Patienten, die eine Lysetherapie mit weniger als 40mg rTPA erfahren haben, ohne darauf hin mit Aggrastat behandelt worden zu sein, wurden aus der Statistik herausgenommen, da solch eine Therapie sich als nicht intensiv genug erwiesen hat und nicht den Richtlinien entspricht.

Zur Erfassung der verschiedenen Behinderungszustände der Patienten direkt nach dem Auftreten der Symptomatik sowie bei Entlassung (5±6 Tage danach), wurden zwei neurologische Skalen benutzt: NIH Stroke Scale⁵⁰ und die modified Rankin Scale⁵¹. Die Werte wurden entweder, soweit vorhanden, direkt aus den Arztbriefen entnommen oder anhand der in den Akten vorhandenen Informationen rekonstruiert. Es wurde festgehalten, ob die Patienten in der Eingangsuntersuchung einer CT oder einer MRT unterzogen wurden. Ebenso wurde erfasst, ob die Behandlung aus einer konventionellen Thrombolyse (0.9mg rt-PA/Kilogramm Körpergewicht) oder kombinierten Lyse (mit einer reduzierten Dosis rt-PA gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion des GPIIb/IIIa Antagonisten Tirofiban). Dabei wurde in beiden Fällen die Menge des applizierten Plasminogenaktivators (rt-PA) notiert.

Des Weiteren wurden die für ein Infarktgeschehen wichtigen folgenden Parameter festgehalten: Alter, Blutglucosespiegel, Thrombozyten, C Reaktives Protein und Fibrinogenmenge im Plasma jeweils bei Aufnahme, Blutdruck bei Aufnahme und als Mittelwert im Verlauf der nächsten 24 Stunden, das zeitliche

⁵⁰ Vgl.: Brott T et al 1989.

Intervall zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Beginn der Therapie, Zeitpunkt des Auftretens der Symptome und des durchgeführten CT bzw. MRT sowie die Verweildauer auf der Stroke Unit.

Die Lokalisation des Infarkts hinsichtlich der betroffenen Hemisphäre, das Gebiet der betroffenen Gehirnarterie oder ein atherothrombotischer, mikrovaskulärer bzw. kardiogenembolischer Infarkttyp wurden den CT oder MRT Befunden entnommen. Wenn eine klinisch relevante Blutung aufgetreten ist, wurde dies notiert.

Sämtliche Daten wurden in eine Exceltabelle (Excel 2000, Microsoft®) eingegeben.

4.1.2 Computertomographie

In den Jahren 1999 bis 2001 wurden alle und 2002 bis 2004 die Mehrzahl der CT-Untersuchungen lediglich nativ durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten mit einem 4-zeiligen Spiral-CT (Siemens, Volume Zoom 4) in sequentieller Technik. Die Aquisition der Daten erfolgte mit einer Schichtdicke von 2,5mm im Bereich der Schädelbasis und einer Schichtdicke von 6mm oberhalb der Felsenbeine. Es wurden eine Röhrenspannung von 120 kV und ein Stromzeitpunkt von 350 mAs verwendet. Solch eine Untersuchung dauerte 2 Minuten.

Ab 2003 wurden bei der Akutdiagnostik mittels einer CT teilweise zusätzlich Angiographien (CT basiert oder konventionell) durchgeführt. Dazu erfolgte eine Kontrastmittelgabe von 40ml Accupaque (300mg Jod/ml, Accupaque, Amersham Buchler, Germany) mit einem Injektionsflow von 3-5 ml/sec. Der 3D-Datensatz zur Angiographie wurde mit einer kontinuierlichen Spirale bei einer Kollimation von 0,6mm acquiriert. Der Röhrenstrom und die Röhrenspannung blieben unverändert. Anschließend wurden 2- und 3-dimensionale Rekonstruktionen in beliebiger Schichtdicke errechnet. Für die CT und die CTA werden insgesamt 5 Minuten benötigt.

⁵¹ Vgl.: Van Swieten JC et al 1988.

4.1.3 Magnetresonanztomographie

Das multimodale MRT Protokoll bestand aus T2- gewichteten und diffusionsgewichteten Sequenzen, einer MR angiographischen Untersuchung, seriellen T2*-gewichteten Bildmessungen, sowie 40 sequentiellen Bildern, die für die Messung der Gewebesperfusion berechnet wurden wie oben beschrieben

⁵².

Die MRT-Bildgebung wurde mittels eines 1.5-T Ganzkörper MR Tomographen (Magnetom Vision; Siemens, Erlangen, Germany) durchgeführt, mit einer Bildgebungszeit von insgesamt ungefähr 20 Minuten. Alle Perfusions-, Diffusions-, und T2-gewichteten MRT Daten wurden zu einer Arbeitsstation (Sparc II; Sun Microsystems, Santa Clara, Calif) mittels Windows NT (Microsoft, Redmond, Wash) übertragen und mit Computer Programmen, die im Hause entwickelt wurden, (Stroketool; DIS-Digital Image Solutions, Cologne, Germany; erhältlich unter www.digitalimagesolutions.de) offline analysiert.

Perfusionsgewichtete Bildgebungsmessungen wurden erhoben, indem serielle T2*-gewichtete Einzelschuss echo-planare MRT Sequenzen durchgeführt wurden, mit der Darstellung von 12 Sectionen 40 mal alle 1,6 Sekunden. Die Parameter waren wie folgt: Echozeit, 54 msek; 12 Sectionen mit einer Sektionsdicke von 5mm; Intersektionslücke, 1.5 mm; Matrix, 128 x 128; Sichtfeld, 240 mm. Zum Zeitpunkt der vierten Bildgebung wurde ein 15-mL Bolus von Gadoliniumpentetat Dimeglumit (Magnevist; Schering, Berlin, Germany) mit einer Geschwindigkeit von 5 mL/sek injiziert und unverzüglich von einem 15 mL Bolus NaCl gefolgt, der mit der selben Geschwindigkeit appliziert wurde. Aus den perfusionsgewichteten Daten wurden die TTP-Parameter Bilder errechnet. Mit TTP wird hier die Zeit zwischen dem Beginn der Bolusinjektion und dem Zeitpunkt, an dem die Signalintensität ihr Minimum erreicht, das durch einen Bolus von Kontrastmittel erzeugt wird, welcher bei T2*-gewichteten Serien appliziert wird.

⁵² Vgl.: Butcher et al., 2003 ; Shih et al., 2003.

Die diffusionsgewichtete MRT wurde mittels Einzelschuss echo-planaren Sequenzen durchgeführt mit zwei b Werten, 0 und 1000 msek/mm², in dreidimensionaler räumlicher Ausgabe, Phasencodierung und in Richtung der Sektionsauswahl, so dass vier Bilder pro Sektion entstanden. Die Bildgebungsparameter waren Echozeit, 100 msek; 20 transverse Sektionen mit einer Sektionsdicke von 5mm; Intersektionslücke von 1.5 mm; Matrix 96x128; Sichtfeld, 240 mm; und Bildgebungszeit, 26 Sekunden.

Für die MRA wurde eine dreidimensionale time-of-flight Untersuchung benutzt mit folgenden Sequenzparametern: 35/7.2; flip angle, 20°; 1.5mm Sektionsdicke; Matrix, 200 x 512; 108 erhaltene Sektionen; Sichtfeld, 200 mm; Gesamtbildgebungszeit, 6 Minuten 44 Sekunden. Die Daten des gesamten dreidimensionalen Datensatzes wurden verarbeitet um sechs Projektionen mit einem Rotationswinkel von 180° zu erhalten, jede in einer lateralen und einer sagittalen Ebene. Das Sichtfeld schloss die distalen und die Siphonpartien der Arteriae carotides internae, die distalen Partien der Arteriae vertebrales, die Arteria basilaris, den Circulus arteriosus Willisii und die intracraniellen Arterien bis zur ihren dritten Aufzweigung ein.

4.2 Statistik

Das neurologische Defizit, erfasst durch den NIHSS oder Rankin wurde mit dem Median und der Spannweite beschrieben und zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. Wegen der nicht-parametrischen Intervallskalierung dieser semiquantitativen neurologischen Skalen wurde zum Vergleich der beiden Gruppen dieses nicht-parametrische Testverfahren gewählt. Bei den anderen Parametern (Alter, Verweildauer, Intervall bis zur Lyse, Lysemenge, CRP, Blutzucker, Thrombozytenzahl, Fibrinogenmenge, Blutdruck) wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt und ein T-Test zwischen den Gruppen durchgeführt. Unterschiede auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von $p < 0,05$ wurden als signifikant akzeptiert.

4.2.1 Unterteilung der Patienten für die Hauptfragen

Zur Klärung der der Arbeit zugrundeliegenden Fragestellungen wurden die Patienten in Gruppen eingeordnet. Im folgenden werden die verschiedenen

Gruppenaufteilungen beschrieben, die zur Klärung der Haupt- und Nebenfragen vorgenommen wurden.

4.2.1.1 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2001

Bei der Auswertung der Daten hinsichtlich der Krankheitsverläufe nach einer mittels einer CT bzw. MRT gestellten Diagnose wurden die 89 Patienten, die in den Jahren 1999-2001 untersucht wurden, analysiert. Dabei waren 44 mit dem CT und 45 mit dem MRT untersucht worden.

4.2.1.2 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 2002-2004

Nach der Analyse der Patientengruppe aus den Jahren 1999-2001 wurde eine Replikationsanalyse mit 185 Patienten für die Jahre 2002-2004 durchgeführt. 101 Patienten waren mit dem CT und 84 mit dem MRT untersucht worden.

4.2.1.3 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2004

Bei diesem Vergleich wurden nur die Patienten untersucht, die entweder eine native CT oder eine MRT erhalten haben. 117 Patienten waren mit dem CT und 129 mit dem MRT untersucht worden.

4.2.1.4 Matching der CTA und CT Patienten

Da ab 2003 28 Patienten zuzüglich zu einer nativ CT eine CTA bekommen haben, wurden diese mit denen verglichen, die im selben Zeitraum lediglich durch eine native CT diagnostiziert wurden. Insgesamt wurden 21 Patienten, die in ihrer initialen CT Untersuchung auch einer Angiographie unterzogen wurden mit 21 Patienten verglichen, die nur eine native CT erhalten haben. Sieben Patienten mit einem Infarkt im Gebiet der Arteria basilaris wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen, da sie nicht, den nachfolgend aufgelisteten Kriterien entsprechend, gepaart werden konnten.

Die Patienten wurden den folgenden Variablen entsprechend in absteigender Priorität gepaart:

- Lokalisation des Infarkts (Mediahauptstamm-, Mediateil-, PCA-, ACA-Verschluss),
- dense artery sign im CT,
- neurologisches Defizit mittels NIHSS bzw. RANKIN Skala ermittelt,

- Behandlung mit einer konventionellen Lyse (rt-PA Körpergewichtsadaptiert) oder Kombilyse (20mg rt-PA + Tirofiban Körpergewichtsadaptiert).

Die Lokalisation des Mediainfarkts in der rechten oder linken Hemisphäre wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, da sich kein Unterschied ergab (s. u.).

Bei den folgenden Matchings wurden zudem der Blutdruck und daraufhin die Verweildauer auf der Stroke Unit berücksichtigt.

4.2.2 Unterteilung der Patienten für die Nebenfragen

4.2.2.1 Vergleich von Kombilyse mit konventioneller Thrombolyse

Zur Unterscheidung der Wirksamkeit der Therapie nur mit rt-PA bzw. rt-PA kombiniert mit Tirofiban wurden die gesamten Daten der Patienten aus den Jahren 1999-2004 in diese zwei Gruppen geteilt und gegenübergestellt.

Des Weiteren wurden die oben genannten Patienten (1999-2004) entsprechend dem Typ der Thrombolyse und des angewandten diagnostischen Werkzeugs (CT, MRT) gruppiert.

Die Gruppen sahen also wie folgt aus:

- Patienten mit CT und rt-PA und Tirofiban
- Patienten mit CT und rt-PA
- Patienten mit MRT und rt-PA und Tirofiban
- Patienten mit MRT und rt-PA.

Diese Gruppen wurden miteinander verglichen.

4.2.2.2 Vergleich von Rechts- und Linksseitigen Infarkten

Zur Abklärung des Unterschieds zwischen Patienten mit einem Infarkt im Stromgebiet der Arteria Cerebri Media links bzw. rechts wurden beide Gruppen zusätzlich zunächst in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, die eine MRT erhalten haben und solche, die ein CT erhalten haben. Dies wurde aus dem Grund gemacht, dass die Verteilung der CT bzw. MRT Diagnostik auf die beiden Gruppen der Arteria cerebri media Infarkte unterschiedlich war. Danach wurden die Gruppen der Patienten mit einem rechtsseitigen Infarkt mit den

Patienten mit einem linksseitigen Infarkt innerhalb der CT bzw. MRT Gruppe miteinander verglichen. Patienten, die entweder keinen MCA-Infarkt oder einen beidseitigen MCA-Infarkt hatten, wurden aus dieser Statistik ausgeschlossen.

4.3 Multivariate Analyse

In einem multifaktoriellen Regressionsmodell wurde untersucht, welcher epidemiologische Faktor das neurologische Ergebnis bei der Entlassung bestimmte, welches mit der modified Rankin Scale gemessen wurde.

Dabei wurden als Parameter Alter, Verweildauer, Intervall bis zur Lyse, Lysemenge, CRP, Blutzucker, Thrombozytenzahl, Fibrinogenmenge und Blutdruck untersucht.

5 Ergebnisse

5.1 Hauptfragen

5.1.1 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2001

Der Vergleich der Patienten, die zwischen 1999 und 2001 einer nativen CT oder einer MRT unterzogen wurden, zeigte, dass beide Gruppen bei der Aufnahme gleich stark betroffen waren (Tabelle 1). Sie hatten vergleichbare Werte hinsichtlich Alter, Verweildauer, Intervall bis zur Lyse, Lysemenge, CRP, Blutzucker, Thrombozytenzahl, Fibrinogenmenge und Blutdruck (Tabelle 1).

Die Patienten, die einer MRT unterzogen wurden, besserten sich jedoch stärker und waren in einem besseren Zustand bei der Entlassung, wie aus der Rankin Skala ersichtlich wird (Tabelle 1).

Tabelle 1: Patienten der Jahre 1999 - 2001

	CT (n=44)	MRT (n=45)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	16(4 - 29)	15(3 - 37)	
EntlassungsNIHSS	10(0 - 42)	6(0 - 42)	p=0,089
VerlaufsNIHSS	2,5(-23 - 26)	4(-25 - 37)	
Aufnahme Rankin	5(1 - 5)	5(1 - 5)	
EntlassungsRankin	4,5(0 - 6)	3(0 - 5)	p=0,043
VerlaufsRankin	0(-1 - 4)	1(-1 - 5)	p=0,039
Alter (Jahre)	65±15	68±13	
Intervall zur Lyse (min)	160±93	140±24	
Lysemenge (mg)	44±13	39±19	
Verweildauer (Tage)	6,5±5	6±5	
RR initial sys (mmHg)	160±28	153±27	
RR initial dia(mmHg)	92±11	88±14	
RR 24h sys(mmHg)	153±24	146±24	
RR 24h dia(mmHg)	88±11	85±10	
Glucose(mg/dl)	149±61	149±80	
Thrombozyten(1000/µl)	230±84	235±65	
CRP(mg/dl)	1,5±2	1,5±3	
Fibrinogen(mg/dl)	335±121	338±96	

Abbildung 9 verdeutlicht diesen Sachverhalt. Dargestellt ist der VerlaufsRankin, der die Besserung der Patienten, also die Differenz zwischen dem Aufnahmewert und dem Entlassungswert zeigt. Es werden angezeigt der Median, der interquartile Bereich und die Spannweite.

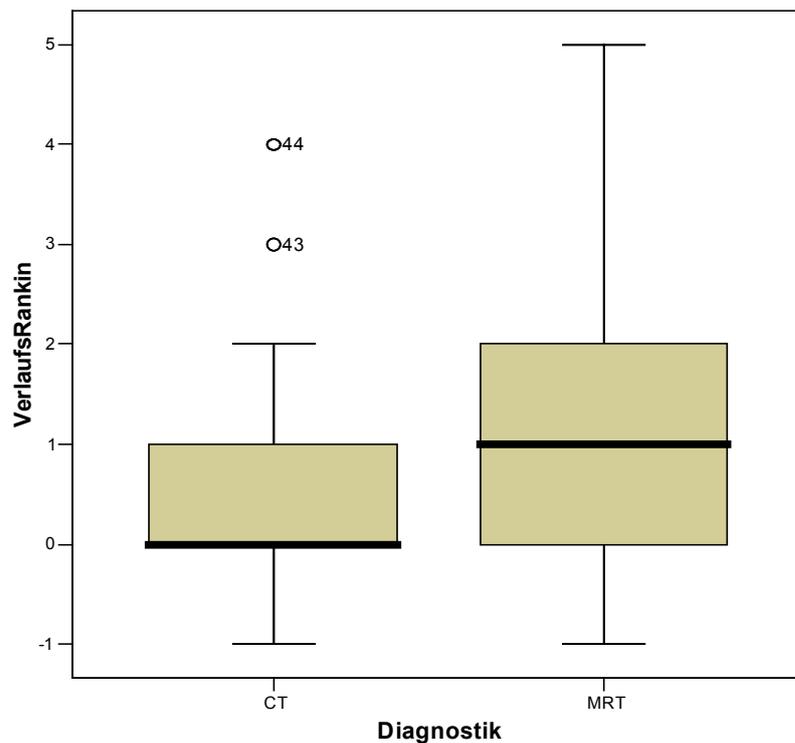


Abbildung 9: Besserung der Patienten in der CT- und MRT-Gruppe in den Jahren 1999-2001

5.1.2 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 2002-2004

Die Replikationsstudie der Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2004 behandelt wurden, zeigte im Gegensatz zum Befund bei den Patienten aus den Jahren 1999-2001 keinen derartigen Unterschied in den neurologischen Behinderungen, die bei der Entlassung gemessen wurden (Tabelle 2). Die neurologischen Ausgangswerte waren zwischen den Gruppen ebenfalls nicht unterschiedlich. Interessanterweise zeigten die Patienten, die eine CT hatten, eine Tendenz zu einem höheren systolischen Blutdruck in den ersten 24 Stunden als auch höhere Blutzucker und CRP Werte. Interessanterweise war die Menge des applizierten rt-PA in der CT Gruppe höher, was dem höheren Anteil der reinen Thrombolyse mit rt-PA in der CT Gruppe (28 nur rt-PA = 28%)

im Vergleich zu der MRT Gruppe (13 nur rt-PA = 15%) zugeschrieben werden kann.

Tabelle 2: Patienten der Jahre 2002 - 2004

	CT (n=101)	MRT (n=84)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	12(0 - 36)	10(1 - 22)	
EntlassungsNIHSS	5(0 - 40)	3,5(0 - 40)	
VerlaufsNIHSS	3(-36 - 19)	4(-24 - 19)	
Aufnahme Rankin	4(1 - 5)	4(0 - 5)	
EntlassungsRankin	3(0 - 6)	3(0 - 6)	
VerlaufsRankin	1(-2 - 5)	1(-2 - 5)	
Alter (Jahre)	66±13	65±14	
Intervall zur Lyse (min)	143±56	143±46	
Lysemenge (mg)	37±22	30±18	p=0,025
Verweildauer (Tage)	5±3,5	5,5±4	
RR initial sys (mmHg)	159±25	154±28	
RR initial dia(mmHg)	89±12	89±12	
RR 24h sys(mmHg)	146±22	140±18	p=0,058
RR 24h dia(mmHg)	85±9	83±9	
Glucose(mg/dl)	136±51	119±39	p=0,014
Thrombozyten(1000/µl)	246±97	235±76	
CRP(mg/dl)	1,5±3	1±1	p=0,037
Fibrinogen(mg/dl)	352±124	356±126	

5.1.3 Vergleich von CT und MRT in den Jahren 1999-2004

Es stellte sich also die Frage, ob der fehlende Unterschied in der Replikationsgruppe mit der veränderten CT-Untersuchungstechnik zusammenhing, da ab 2003 die CT Angiographie in die klinische Praxis eingeführt worden war.

Daher wurden alle Patienten, die eine Angiographie bekommen hatten, ausgeschlossen, und es wurde eine Analyse durchgeführt mit sämtlichen Patienten, die in den Jahren 1999 bis 2004 mit einer MRT oder einer nativen CT diagnostiziert wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten beider

Gruppen bei der Aufnahme ähnlich stark betroffen waren. Diejenigen, die eine MRT bekommen haben, waren bei der Entlassung jedoch in einem besseren Zustand, sowohl hinsichtlich der Rankin Skala als auch der NIHSS (Tabelle 3). Auch ihre neurologische Erholung bestimmt mit dem Verlauf der Rankin Skala war stärker. Der Unterschied in den entsprechenden mittels NIHSS ermittelten Werten lag knapp über dem Signifikanzniveau (Tabelle 3).

Wiederum hatten die Patienten, die eine CT bekommen haben einen höheren Blutdruck in den ersten 24 Stunden. Interessanterweise hatten die Patienten mit CT eine höhere Dosis von rt-PA erhalten.

Der NIHSS bei der Entlassung korrelierte in beiden Gruppen sogar mit dem systolischen Blutdruck (0,273, $p < 0,0001$) und dem diastolischen Blutdruck (0,186, $p < 0,004$) innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Schlaganfall.

Tabelle 3: Patienten der Jahre 1999 - 2004

	CTn(n=117)	MRT(n=129)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	15(0 - 32)	13(1 - 37)	
EntlassungsNIHSS	10(0 - 42)	5(0 - 42)	p=0,045
VerlaufsNIHSS	3(-36 - 26)	4(-25 - 37)	p=0,057
Aufnahme Rankin	5(1 - 5)	4(0 - 5)	
EntlassungsRankin	4(0 - 6)	3(0 - 6)	p=0,021
VerlaufsRankin	0(-2 - 5)	1(-2 - 5)	p=0,023
Alter (Jahre)	67±13	65±15	
Intervall zur Lyse (min)	145±64	142±40	
Lysemenge (mg)	38±19	33±19	p=0,026
Verweildauer (Tage)	6,5±5	6±6	
RR initial sys (mmHg)	160±27	155±27	p=0,056
RR initial dia(mmHg)	90±11	89±12	
RR 24h sys(mmHg)	150±20	142±20	p=0,0008
RR 24h dia(mmHg)	87±10	83±9	p=0,007
Glucose(mg/dl)	137±53	130±57	
Thrombozyten(1000/µl)	240±97	235±72	
CRP(mg/dl)	1,5±2,5	1±2	
Fibrinogen(mg/dl)	345±114	350±117	

Die Abbildung 10 zeigt die Mediane, interquartile Bereiche und Spannweiten der Entlassungswerte der NIHSS bei den beiden Patientengruppen. Der Unterschied, der in der Tabelle 3 schon beschrieben wurde, wird hier deutlich.

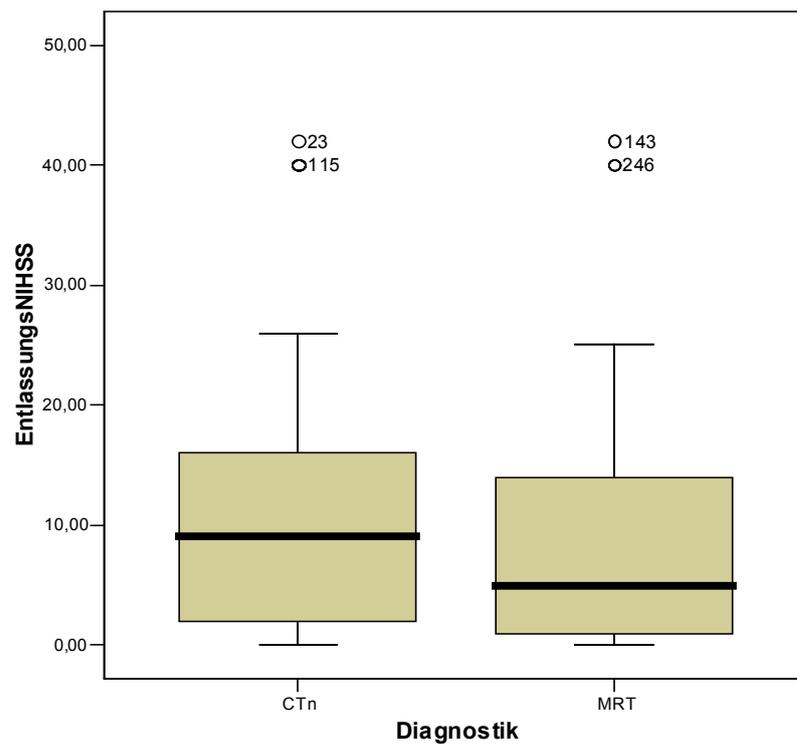


Abbildung 10: Entlassungswerte der Patienten in der CTn- und MRT-Gruppe in den Jahren 1999-2004

Eine Verteilung der Patienten in dieser Stichprobe gemäß den TOAST Kriterien (atherothrombotische, cardioembolische, mikrovaskuläre, andere oder ungeklärte Ursache des Schlaganfalls), die Anteile der Toten bedingt durch maligne Infarkte oder Blutungen sowie die Anteile der symptomatischen Blutungen gibt die Tabelle 4 wieder. Danach starben mehr Patienten in der CT-Gruppe als in der MRT-Gruppe.

Tabelle 4: TOAST Kriterien der Patienten der Jahre 1999 - 2004

	CT (n=117)	MRI (n=129)	Unterschied
Ursache de Schlaganfalls			
Atherothrombotisch	15(13%)	30(23%)	p=0,075
Kardioembolisch	84(72%)	81(63%)	
Mikrovaskulär	3(3%)	2(2%)	
Andere	5(4%)	7(5%)	
	10(9%)	9(7%)	
Tote insgesamt	12(10%)	6(5%)	p=0,004
Durch malignen Infarkt	9(8%)	4(3%)	p=0,01
durch Blutung	3(3%)	2(2%)	
Symptomatische Blutungen	3(3%)	4(3%)	

5.1.4 Multivariate Analyse der CT- und MRT-Daten in den Jahren 1999-2004

In einem multifaktoriellen Regressionsmodell wurde untersucht, welcher epidemiologische Faktor das neurologische Ergebnis bei der Entlassung bestimmte, welches mit der modified Rankin Scale gemessen wurde (Tabelle 5). Das Ergebnis der Untersuchung zeigte, dass der Rankin Scale Wert von dem systolischen Blutdruck während der ersten 24 Stunden nach dem Schlaganfall ($p = 0,0004$), dem Blutzuckerspiegel ($p = 0,04$) und dem NIHSS bei der Aufnahme ($p < 0,0001$) bestimmt war. In diesem multiplen Regressionsmodell bestimmte die Untersuchung mittels MRT nicht das neurologische Endergebnis bei der Entlassung ($p = 0,28$).

Tabelle 5: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich des neurologischen Zustands bei der Entlassung, ermittelt mittels der modified Rankin Scale.

	OR	95% CI	P
CT vs. MRT	0,77	0,48 – 1,23	n.s.
Mittlerer systolischer Blutdruck in den ersten 24h nach Aufnahme (pro 10 mmHg)	0,80	0,71 – 0,91	0,0004
Blutzucker (pro 10 mg/dl)	0,96	0,92 – 0,99	0,04
NIHSS bei der Aufnahme	0,84	0,80 – 0,87	< 0,0001

5.1.5 Matching der CTA und CT Patienten

Als nächstes wurde eine gepaarte Analyse der 21 Patienten durchgeführt, die einer CT und CTA unterzogen wurden, indem sie mit Patienten verglichen wurden, die nur eine native CT bekommen haben. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten ebenfalls, dass die Patienten bei der Aufnahme ähnlich stark betroffen waren. Dennoch war bei den Patienten, die eine CTA bekommen haben, ein besseres neurologisches Ergebnis bei der Entlassung festzustellen, als bei denjenigen mit einer nativen CT (Tabelle 6). Dies traf sowohl für die NIHSS als auch die Rankin Skala zu. Wiederum hatten die Patienten, die eine native CT bekommen haben, einen höheren systolischen Blutdruck in den ersten 24 Stunden nach dem Schlaganfall (Tabelle 6).

Tabelle 6: CTn- und CTA-Patienten, gepaart

	CTn (n=21)	CTA (n=21)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	15(5 - 24)	9(4 - 13)	
EntlassungsNIHSS	13(0 - 40)	2,5(1 - 6)	p=0,003
VerlaufsNIHSS	2(-36 - 19)	6(-20 - 18)	p=0,026
Aufnahme Rankin	5(1 - 5)	4(3 - 5)	
EntlassungsRankin	4(0 - 6)	3(0 - 6)	p=0,016
VerlaufsRankin	0(-2 - 4)	2(-1 - 5)	p=0,013
Alter (Jahre)	63±15	61±17	
Intervall zur Lyse (min)	146±96	132±34	
Lysemenge (mg)	34±15	47±26	p=0,057
Verweildauer (Tage)	6,5±4	9±4	p=0,04
RR initial sys (mmHg)	168±30	156±25	
RR initial dia(mmHg)	92±13	86±9	
RR 24h sys(mmHg)	160±23	141±16	p=0,003
RR 24h dia(mmHg)	89±12	81±6	p=0,01
Glucose(mg/dl)	142±61	150±61	
Thrombozyten(1000/µl)	232±70	252±78	
CRP(mg/dl)	1,1±1,2	2±3,4	
Fibrinogen(mg/dl)	352±90	356±171	

Die Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Mediane, interquartile Bereiche und Spannweiten der Werte des EntlassungsNIHSS und VerkaufsRankin der CTA und CTn Gruppen.

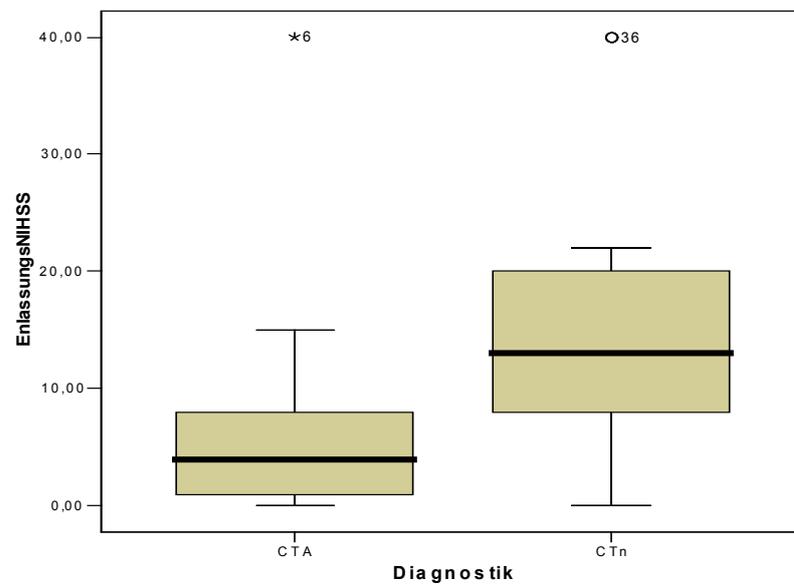


Abbildung 11: Entlassungswerte der Patienten in der CTA- und CTn-Gruppe, gepaart, gemessen mit der NIHSS

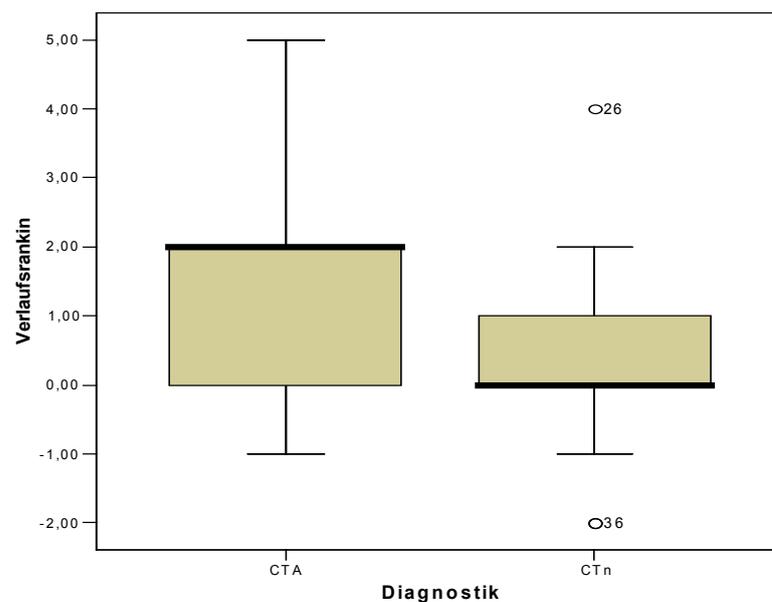


Abbildung 12: Verlaufswerte der Patienten in der CTA- und CTn-Gruppe, gepaart, gemessen mit der Rankin-Skala

Dieses Ergebnis der unterschiedlichen neurologischen Verläufe blieb bestehen sogar wenn die Paarung so durchgeführt wurde, dass kein Unterschied im Blutdruck bestand (Tabelle 7).

Tabelle 7: CTn- und CTA-Patienten, gepaart (RR als zusätzliches Kriterium berücksichtigt)

	CTn (n=21)	CTA (n=21)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	15(3 - 22)	9(4 - 13)	
EntlassungsNIHSS	11(0 - 40)	2,5(1 - 6)	p=0,01
VerlaufsNIHSS	2(-36 - 19)	6(-20 - 18)	p=0,022
Aufnahme Rankin	4(1 - 5)	4(3 - 5)	
EntlassungsRankin	4(0 - 6)	3(0 - 6)	p=0,057
VerlaufsRankin	0(-2 - 4)	2(-1 - 5)	p=0,025
Alter (Jahre)	61±18	61±17	
Intervall zur Lyse (min)	152±94	132±34	
Lysemenge (mg)	39±15	47±26	
Verweildauer (Tage)	6,5±4	9±4	p=0,04
RR initial sys (mmHg)	154±23	156±25	
RR initial dia(mmHg)	87±10	86±9	
RR 24h sys(mmHg)	146±15	141±16	
RR 24h dia(mmHg)	84±7	81±6	
Glucose(mg/dl)	137±55	150±61	
Thrombozyten(1000/µl)	245±90	252±78	
CRP(mg/dl)	1±1,2	2±3,4	
Fibrinogen(mg/dl)	350±77	356±171	

Bei beiden Paarungen bestand jedoch eine signifikant längere Aufenthaltsdauer der Patienten mit CTA auf der Stroke Unit (Tabelle 6 und Tabelle 7). Da die neurologischen Entlassungswerte am Ende des Verweilens der Patienten auf der Station erhoben wurden, bestand der Verdacht, dass die bessere Erholung der CTA Patienten an der längeren Zeit lag, die ihnen zur Verfügung stand.

Dieser Verdacht wurde allerdings nicht bestätigt, da eine erneute Paarung, die zwar auch nach den o. a. Kriterien, aber mit dem Ziel durchgeführt wurde, die

Verweildauer der Patienten auf der Stroke Unit in beiden Gruppen anzugleichen, trotzdem einen signifikanten Unterschied bei den neurologischen Entlassungs- und Erholungswerten zugunsten der CTA Gruppe zutage brachte (Tabelle 8). Ein Unterschied mit höheren diastolischen Werten bei der 24 Stunden Blutdruckmessung in der CT Gruppe konnte dabei allerdings nicht vermieden werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: CTn- und CTA-Patienten, gepaart (Verweildauer als zusätzliches Kriterium berücksichtigt)

	CTn (n=21)	CTA (n=21)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	15(2 - 22)	9(4 - 13)	
EntlassungsNIHSS	12(0 - 40)	2,5(1 - 6)	p=0,014
VerlaufsNIHSS	2(-33 - 19)	6(-20 - 18)	p=0,011
Aufnahme Rankin	4(2 - 5)	4(3 - 5)	
EntlassungsRankin	4(0 - 6)	3(0 - 6)	p=0,052
VerlaufsRankin	0(-2 - 4)	2(-1 - 5)	p=0,017
Alter (Jahre)	61±16	61±17	
Intervall zur Lyse (min)	163±92	132±34	
Lysemenge (mg)	36±16	47±26	
Verweildauer (Tage)	6±3.5	9±4	
RR initial sys (mmHg)	156±25	156±25	
RR initial dia(mmHg)	89±11	86±9	
RR 24h sys(mmHg)	149±15	141±16	
RR 24h dia(mmHg)	86±8	81±6	p=0,03
Glucose(mg/dl)	119±36	150±61	
Thrombozyten(1000/µl)	231±73	252±78	
CRP(mg/dl)	1±2	2±3,4	
Fibrinogen(mg/dl)	334±69	356±171	

5.2 Nebenfragen

5.2.1 Vergleich von Kombilyse mit konventioneller Thrombolyse

Beim Vergleich der Patienten, die mit rt-PA (konventionelle Thrombolyse) behandelt wurden mit denen die zu einer reduzierten Dosis rt-PA zusätzlich Tirofiban (Kombilyse) erhalten haben, zeigte sich, dass beide Gruppen hinsichtlich der neurologischen Bewertung in der Akutphase ähnlich stark betroffen waren (Tabelle 9). Sowohl die Entlassungs- als auch die Verlaufswerte waren jedoch unterschiedlich, wobei die Patienten der Kombilyse Gruppe sich stärker verbessert haben (Tabelle 9). Beide Gruppen hatten ähnliche Werte hinsichtlich Alter, Verweildauer, Intervall bis zur Lyse, Lysemenge, CRP, Thrombozytenzahl, Fibrinogenmenge und Blutdruck (Tabelle 9). Lediglich der systolische Blutdruck in der ersten 24 Stunden war bei den Patienten, die eine Kombilyse erhalten hatten, höher und der Blutzucker niedriger (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der konventionellen und Kombilyse

	Kombilyse (n=182)	Konventionelle Lyse (n=92)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	13,5(1 - 37)	15(0 - 29)	
EntlassungsNIHSS	4(0 - 42)	8(0 - 42)	p=0,011
VerlaufsNIHSS	4(-36 - 37)	3(-23 - 26)	p=0,026
Aufnahme Rankin	4(0 - 5)	4,5(1 - 5)	
EntlassungsRankin	3(0 - 6)	4(0 - 6)	p=0,026
VerlaufsRankin	1(-2 - 5)	0(-1 - 5)	p=0,001
Alter (Jahre)	65±15	66±12	
Intervall zur Lyse (min)	150±67	137±27	
Lysemenge (mg)	26±14	56±12	
Verweildauer (Tage)	5±5,5	5,5±4	
RR initial sys (mmHg)	156±27	158±26	
RR initial dia(mmHg)	89±12	90±13	
RR 24h sys(mmHg)	156±27	149±21	p=0,04
RR 24h dia(mmHg)	89±12	85±10	
Glucose(mg/dl)	128±43	147±74	p=0,008
Thrombozyten(1000/µl)	244±92	228±65	
CRP(mg/dl)	1,4±2,5	1,4±2,3	
Fibrinogen(mg/dl)	357±127	331±103	

Als nächstes ist der Frage nachgegangen worden, ob dem Unterschied zwischen der MRT und CT Gruppe (s. Kap. 5.1.3) einzig der Effekt von Tirofiban zugrunde liegt. Sodann wurde der mögliche Einfluss von Tirofiban untersucht hinsichtlich der jeweiligen Untersuchungsmodalität. Die Ergebnisse zeigten, dass diejenigen Patienten, die eine native CT und nur rt-PA bekommen haben, keine Unterschiede in neurologischen und biologischen Daten zeigten verglichen mit solchen, die eine MRT und rt-PA bekommen haben sowie solchen, die eine native CT und rt-PA gefolgt von Tirofiban bekommen hatten ($p > 0,5$). Die Patienten, die eine MRT und rt-PA gefolgt von Tirofiban bekommen haben, profitierten stärker von der Therapie, als diejenigen, die eine native CT und rt-PA gefolgt von Tirofiban bekommen haben, und diejenigen, die eine MRT und nur rt-PA bekommen haben ($p < 0,05$). Es scheint also, dass nicht Tirofiban, sondern die Art und Weise der Bildgebung der ausschlaggebende Faktor war.

5.2.2 Vergleich von Rechts- und Linksseitigen Infarkten

Hinsichtlich des Unterschieds der links- bzw. rechtsseitigen Mediainfarkte ergab die Untersuchung, dass die Gruppen neurologisch sowohl bei der Aufnahme, als auch bei der Entlassung sowie hinsichtlich der biologischen Daten ähnlich waren. Es bestanden lediglich ein Unterschied in der kürzeren Intervallzeit zur Lyse bei den linksseitigen Infarkten in der CT Gruppe und ein marginaler Unterschied mit etwas niedrigeren NIHSS Aufnahmewerten in der MRT Gruppe bei den Patienten mit einem rechtsseitigen Infarkt (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Tabelle 10: Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem Infarkt in der CT-Gruppe

	Links(n=56)	Rechts(n=49)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	15(2 - 29)	15(0 - 32)	
EntlassungsNIHSS	5(0 - 40)	11(0 - 40)	
VerlaufsNIHSS	4,5(-36 - 26)	2(-23 - 18)	
Aufnahme Rankin	4(1 - 5)	5(1 - 5)	
EntlassungsRankin	3(0 - 6)	4(0 - 6)	
VerlaufsRankin	1(-2 - 5)	0(-2 - 4)	p=0,074
Alter (Jahre)	67±14	66±12	
Intervall zur Lyse (min)	151±64	128±31	p=0,02
Lysemenge (mg)	36±19	42±19	
Verweildauer (Tage)	6,5±5,5	6±4,5	
RR initial sys (mmHg)	159±24	163±28	
RR initial dia(mmHg)	91±11	92±12	
RR 24h sys(mmHg)	149±19	152±21	
RR 24h dia(mmHg)	86±9	88±10	
Glucose(mg/dl)	131±46	141±61	
Thrombozyten(1000/µl)	246±91	228±84	
CRP(mg/dl)	1,5±3	1,5±2,3	
Fibrinogen(mg/dl)	348±117	347±118	

Tabelle 11: Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem Infarkt in der MRT-Gruppe

	Links(n=59)	Rechts(n=41)	Unterschied
Aufnahme NIHSS	14(2 - 27)	14(1 - 24)	p=0,053
EntlassungsNIHSS	5(0 - 40)	6(0 - 40)	
VerlaufsNIHSS	4(-23 - 19)	3,5(-25 - 19)	
Aufnahme Rankin	5(1 - 5)	4(0 - 5)	
EntlassungsRankin	3(0 - 6)	3(0 - 6)	
VerlaufsRankin	1(-1 - 5)	1(-1 - 4)	
Alter (Jahre)	66±16	65±15	
Intervall zur Lyse (min)	138±27	140±35	
Lysemenge (mg)	32±18	33±19	
Verweildauer (Tage)	5,5±5	6,5±4	
RR initial sys (mmHg)	156±26	150±26	
RR initial dia(mmHg)	89±12	88±12	
RR 24h sys(mmHg)	145±20	138±20	
RR 24h dia(mmHg)	84±8	82±10	
Glucose(mg/dl)	128±67	133±52	
Thrombozyten(1000/µl)	236±74	241±83	
CRP(mg/dl)	1±1	1±1,5	
Fibrinogen(mg/dl)	354±110	358±139	

6 Diskussion

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Patienten mit akutem Schlaganfall, die einer systemischen Thrombolyse unterzogen wurden, nachdem sie eine multimodale MRT als initiale diagnostische Prozedur hatten, sich stärker besserten, als solche, die lediglich eine native CT hatten. Dies ist insofern nicht erwartet worden, da die Zeit, die für eine MRT gebraucht wird, und somit vermutlich auch die Zeit bis zum Beginn der Thrombolyse länger ist. Die Testung zeigte allerdings, dass der Intervall vom Symptombeginn bis zur Lyse (Time-to-needle Intervall) in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war. Andererseits war das Ergebnis nicht unerwartet, wenn man die Vielfalt an Informationen betrachtet, die durch eine MRT über die Ursache und Ausmaß des akuten Schlaganfalls zur Verfügung gestellt wird. Normalerweise kann die Information über die Gehirndurchblutung, Veränderungen der Wasserdiffusion und den Status der cerebralen Arterien mittels einer multimodalen MRT innerhalb von 20 Minuten erhalten werden. Offensichtlich war diese Kombination der Informationen hilfreich bei der Behandlung der Patienten auf der Stroke Unit, da die Patienten bei der Entlassung in einem besseren Zustand waren, als solche, die einer nativen CT unterzogen wurden. Das bedeutet, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, dass die multimodale MRT keine unannehmbare Therapieverzögerung mit sich bringt um eine systemische Thrombolyse innerhalb des 3 Stunden Fensters einzuleiten⁵³. Desweiteren hatte das Auftreten von symptomatischen Blutungen nach einer Thrombolyse eine geringe Häufigkeit in beiden Gruppen und war nicht verschieden zwischen der MRT und CT. Die hier dargestellten Daten stehen in Übereinstimmung mit ähnlichen Beobachtungen der Stroke Unit an der Universität von Heidelberg⁵⁴ und scheinen günstiger zu sein, wenn sie mit verschiedenen open-label Studien verglichen werden, die eine Inzidenz der Blutung oder Sterblichkeit in den

⁵³ Vgl.: Rother et al., 2002; Kang et al., 2005.

⁵⁴ Vgl.: Köhrmann et al., 2006.

Grenzen von jeweils 3 bis 16 Prozent und 5 bis 25 Prozent hatten ⁵⁵. Zusätzlich wurden Patienten analysiert, die zusätzlich zu einer nativen CT auch eine CTA bekommen haben. Auch diese kleine Gruppe schnitt wiederum besser ab, als diejenigen Patienten, die nur eine native CT hatten. Kürzlich wurde gezeigt, dass die CTA eine genaue und schnelle Technik ist, um Anomalien in den das Gehirn versorgenden großen Arterien zu zeigen, so dass pathophysiologische Information über die gefäßbezogene Ursache der cerebralen Ischämie zur Verfügung gestellt wird ⁵⁶. Daraus kann also geschlossen werden, dass die Kenntnis des Prozesses in den cerebralen Arterien und der Perfusionsstörung den Verlauf der Patienten verbessert, die einer systemischen Thrombolyse unterzogen werden.

Die Ursache dieses Unterschieds ist dennoch nicht klar der vergleichenden Analyse zu entnehmen. In dieser Arbeit wurden Patienten analysiert, die entweder mit systemischer Thrombolyse mit 0,9 mg/kg Körpergewicht oder mit einer reduzierten Dosis rt-PA ergänzt durch den GPIIb/IIIa Plättchen Rezeptor Antagonist Tirofiban behandelt wurden. Bereits zuvor konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen klinisch effektiv ist, sowohl hinsichtlich der arteriellen Rekanalisation als auch der Gehirndurchblutung, ohne einen Anstieg der Häufigkeit cerebraler Blutungen zu verursachen ⁵⁷. Wiederum gab es Gruppenunterschiede zwischen den Patienten, die eine CT oder MRT hatten, wobei die Patienten, die eine Kombilyse erhalten hatten, jeweils besser abschnitten. Dennoch kann Tirofiban den Unterschied im klinischen Verlauf nach CT bzw. MRT nicht erklären. Ebenso waren die biologischen Daten vergleichbar bei denen, die eine CT oder eine MRT hatten. Die einzige Ausnahme bildete der erhöhte Blutdruck bei den Patienten mit CT innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Beginn des Schlaganfalls ($p < 0,007$). Bemerkenswerterweise trat der selbe Unterschied bei den Patienten mit einer nativen CT, wenn sie mit denen verglichen wurden, die eine CTA hatten ($p < 0,03$). Eine schädliche Wirkung des höheren Blutdrucks bei einem Schlaganfall

⁵⁵ Vgl.: Graham GD, 2003.

⁵⁶ Vgl.: Verro et al., 2002.

⁵⁷ Vgl.: Seitz et al., 2003; Seitz et al., 2004; Straub et al., 2004.

ist gut dokumentiert ⁵⁸. Dennoch ist wegen der geringen Patientenzahl die Ursache nur durch weitere Studien mit größerer Patientenzahl zu klären.

Um die Ursache des besseren Erholungswertes, bei den Patienten, die einer MRT unterzogen wurden zu verstehen, wurde eine multivariate Analyse mit den Parametern durchgeführt, die den Schlaganfall verursachen oder verschlimmern können. Diese Analyse zeigte keinen Unterschied im Ergebnis zwischen den Patienten, die mittels MRT und CT untersucht wurden, was möglicherweise auf die relativ kleine Stichprobe und folglich begrenzte Aussagekraft dieser Art der Untersuchung zurückzuführen sein dürfte. Dennoch stellte es sich heraus, dass der Blutdruck in den ersten 24 Stunden nach dem Schlaganfall in der CT-Gruppe höher war, als in der MRT-Gruppe ($p < 0,007$), während der Blutdruck bei der Aufnahme in beiden Gruppen gleich stark erhöht war (Tabelle 3). Die multivariate Analyse zeigte in der Tat, dass der erhöhte systolische Blutdruck, der erhöhte Blutzuckerspiegel und das initiale neurologische Defizit, das mit der NIHSS gemessen wurde, das neurologische Ergebnis nach 6 Tagen bestimmten.

Es wurde zuvor gezeigt, dass das DWI innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls eine höhere Sensitivität bei der Diagnose eines akuten Schlaganfalls hat, als die native CT ⁵⁹. Dennoch sind innerhalb von 3 Stunden das PWI und die Perfusionsbildgebung mit CT die stärksten Prädiktoren für die Entwicklung der Läsion ⁶⁰. In den Studien über die MRT, CT und die Nuklearmedizin gibt es sogar Hinweise dafür, dass es nicht einfach nur das Volumen, sondern auch der Grad der ischämischen Veränderung ist, der über den Verlauf des Patienten entscheidet, sowohl bezogen auf das klinische Defizit als auch die verbleibende Gehirnläsion ⁶¹. Die Ergebnisse dieser Studie legen zusätzlich nahe, dass die Beurteilung der Anomalien der cerebralen Arterien von großer Wichtigkeit für die optimale Behandlung eines akuten Schlaganfalls ist. Dies unterstützt die aktuellen Ergebnisse, die zeigen, dass die CTA

⁵⁸ Vgl.: Castillo et al., 2004.

⁵⁹ Vgl.: Barber et al., 1999; Fiebach et al., 2002; Sauer et al., 2003.

⁶⁰ Vgl.: Seitz et al., 2005; Parsons et al., 2005.

zusätzlich zu der CT die prognostische Beurteilung der Patienten mit akutem Schlaganfall verbessert ⁶². Diese Information über die Veränderungen der cerebralen Arterien ist klinisch wichtig, denn sowohl die MRA als auch die CTA erlauben den Status der basalen Arterien zu beurteilen und liefern somit Informationen über das mögliche kollaterale Blutangebot ⁶³. Es ist noch unklar, auf welchem Wege diese Information die Behandlung der Patienten auf der Stroke Unit beeinflusst hat, so dass sie ein besseren Verlauf hatten, als solche, die nur eine native CT erhalten haben. Es ist aber beachtenswert, dass alle Patienten einen intra- und transcraniellen Doppler hatten, um den Gefäßstatus zu beurteilen. Dieser wurde jedoch erst nach der CT oder MRT Bildgebung und der notfallmäßigen Entscheidung zur systemischen Thrombolyse gemacht.

Eine Einschränkung dieser Studie, die fortlaufend alle behandelten Patienten einschließt, stellt die nicht randomisierte Zuordnung der Patienten zu den Untersuchungsverfahren MRT oder CT dar. Nichtsdestoweniger wurden die Patienten einer der beiden Bildgebungsverfahren anhand der Verfügbarkeit und nicht des klinischen Zustands zugewiesen. Dies stellte sicher, dass der Zugang zur Bildgebung eine Frage des Zeitpunkts war, und nicht die unterschiedliche Schwere des klinischen Zustands des Patienten widerspiegelte. In diesem Zentrum neigt man dazu die Patienten mit einer Thrombolyse zu behandeln, wenn der Verdacht einer Ischämie besteht, und würde eine solche Behandlung nur im Falle einer cerebralen Blutung vorenthalten. Es gibt daher keine unbehandelte Kontrollgruppe. Andererseits werden die Patienten jenseits des 3 Stunden Fensters in diesem Zentrum nicht einer Thrombolyse unterzogen. Vielmehr kommen dann alternative Möglichkeiten, wie die notfallmäßige Carotis Endarteriektomie oder das akute Stenting in Betracht, wenn eine akute Okklusion der Arteria carotis bewiesen ist ⁶⁴. Dementsprechend können hier keine Daten bereitgestellt werden, die außerhalb des 3 Stunden Fensters zeigen, wie wichtig die Beurteilung der beeinträchtigten Durchblutung für die

⁶¹ Vgl.: Lev MH, 2003.

⁶² Vgl.: Schramm et al., 2002.

⁶³ Vgl.: Seitz et al., 2005; Schramm et al., 2002; Surikova et al., 2006.

⁶⁴ Vgl.: Huber et al., 2003.

Entwicklung des ischämischen Gehirnschadens und für die Versorgung des Patienten ist ⁶⁵.

Hinsichtlich des Vergleichs des rechtsseitigen und linksseitigen MCA-Infarkts bestehen bereits Hinweise, dass zwischen diesen Patientengruppen Unterschiede bestehen bezüglich verschiedener untersuchter Parameter. So ist der Einfluss eines Hirninfarkts auf das Immunsystem abhängig von der betroffenen Hemisphäre, denn ein linksseitiger Infarkt kann als ein direkter Risikofaktor für Infektionen oder Immundefizite betrachtet werden ⁶⁶. Für rechtseitige Infarkte, die die Insula betreffen, konnte gezeigt werden, dass diese, im Vergleich mit entsprechenden linksseitigen Infarkten, mit erhöhten sympathischer Aktivität und kardiovaskulären Schädigungsparametern einhergehen und entsprechend betroffene Patienten somit in höherem Grad von einer cardio-autonomen Dysfunktion bedroht sind ⁶⁷. Eine Studie, die sich mit Prädiktoren des kognitiven Niveaus nach einem Schlaganfall befasste, konnte zeigen, dass Patienten mit einem linkshemisphärischen Schlaganfall und Major Depression kognitiv am stärksten beeinträchtigt waren. Auch die Prädiktoren des kognitiven Niveaus und des Schweregrads der Depression waren bei Patienten mit rechter bzw. linker betroffener Hemisphäre verschieden ⁶⁸.

In dieser Arbeit ist der neurologische Verlauf der Patienten in der Akutphase eines links- bzw. rechtsseitigen MCA-Infarkts anhand von klinisch-neurologischen Skalen untersucht worden. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen. Dieses Ergebnis entspricht einer ähnlichen Studie, die bei der Untersuchung der Sterblichkeit der Patienten mit einem MCA-Infarkt keine Abhängigkeit von der Lateralität feststellte ⁶⁹.

⁶⁵ Vgl.: Köhrmann et al., 2006; Surikova et al., 2006.

⁶⁶ Vgl.: Koch et al., 2006.

⁶⁷ Vgl.: Meyer et al., 2004.

⁶⁸ Vgl.: Spalletta et al., 2002.

⁶⁹ Vgl.: Mateo et al., 2006.

7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die in der Schlaganfalleinheit des Universitätsklinikums Düsseldorf systemisch thrombolysierten Patienten von 1999-2004 untersucht.

In Hinblick auf den Einfluss des initialen bildgebenden Verfahrens wurde gezeigt, dass Patienten mit akutem Schlaganfall, die einer systemischen Thrombolyse unterzogen wurden, nachdem sie eine multimodale MRT als initiale diagnostische Prozedur hatten, sich stärker besserten, als solche, die lediglich eine native CT hatten.

Bei einer gepaarten Analyse von Patienten, die zusätzlich zu einer nativen CT auch eine CTA bekommen haben und solchen, die lediglich eine native CT bekommen haben besserte sich die Gruppe mit CTA wiederum stärker, als die Gruppe mit denjenigen Patienten, die nur eine native CT hatten.

Es ist auch gezeigt worden, dass Patienten von einer Thrombolyse mit rt-PA und Tirofiban stärker profitieren als nur von rt-PA, was beim Vergleich von MRT und CT auch eine Rolle spielt.

Die multivariate Analyse zeigte allerdings, dass der Unterschied der neurologischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten von der Stroke-Unit nicht auf dem Bildgebungsverfahren beruhte, sondern der erhöhte systolische Blutdruck, der erhöhte Blutzuckerspiegel und das initiale neurologische Defizit, das neurologische Ergebnis bestimmten. Ebenso zeigte der Vergleich von rechts- und linksseitigen MCA-Infarkten keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Die Untersuchung zeigt, dass die multimodale MRT keine unannehmbare Therapieverzögerung mit sich bringt, um innerhalb des 3 Stunden Fensters eine systemische Thrombolyse einzuleiten.

Literaturverzeichnis

Al-Kwif O, Emery DJ, Wilman AH. Vessel contrast at three Tesla in time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracranial and carotid arteries. *Magn Reson Imaging* 2002 Feb;20(2):181-7

Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of Human Cerebral Ischemic Lesion Volume Measured by Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 581-589.

Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM (1999) Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 30: 2059-2065

Bogousslavsky J, Leclerc JR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57(Suppl 2):53-57

Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870

Butcher K, Parsons M, Baird T, Barber A, Donnan G, Desmond P, Tress B, Davis S. Perfusion thresholds in acute stroke thrombolysis. *Stroke* 2003; 34: 2159-2164

Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A (2004) Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 35: 520-527

Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI, Barber PA, Chan J, Hudon ME, Mitchell JR, Frayne R, Eliasziw M, Buchan AM, Demchuk AM. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003; 34: 1681-1683

European Carotid Surgery Trialists Collaboratory Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243

European Carotid Surgery Trialists Collaboratory Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) *Lancet* 1998;351:1379-1386

Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rother J, Hacke W, Sartor K. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004; 35: 502-506

Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Juttler E, Oehler J, Hartmann M, Hahnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K (2002) CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 33: 2206-2210

Graham GD (2003) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 34: 2847-2850

Grotemeyer K.H. 2000. Diagnose, Differenzialdiagnose, Therapie und Rehabilitation des Hirninfarktes UNI-MED.S 117

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M, for the Ecass Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study. *JAMA* 1995;274:1017-25

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donner G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P, for the second European Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomized double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51

Huber R, Muller BT, Seitz RJ, Siebler M, Modder U, Sandmann W (2003) Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25: 60-67

Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, Freund H-J, Siebler M. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12

- Kang DW, Chalela Ja, Dunn W, Warach S (2005) MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke* 36: 1939-1943
- Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahn R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 462-469
- Koch HJ, Uyanik G, Bogdahn U, Ickenstein GW. Relation between laterality and immune response after acute cerebral ischemia. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(1):8-12. Epub 2006 Apr 3
- Köhrmann M, Juttler E, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W (2006) MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol*, July online.
- Kunze K., *Praxis der Neurologie*, 2. Aufl., Stuttgart, New York, Thieme 1999
- Lev MH (2003) CT versus MR for acute stroke imaging: is the "obvious" choice necessarily the correct one? *Am J Neuroradiol* 24: 1930-1931
- Madan M, Berkowitz SD, Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation*. 1998;98:2629-2635
- Mateo I, Pinedo A, Escalza I, Garcia-Monco JC. Laterality does not influence early mortality in MCA ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Oct;108(7):628-31. Epub 2005 Nov 16
- McClellan KJ, Gea KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs* 1998 Dec;56(6):1067-80
- Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*. 2004 Feb 9;15(2):357-61.
- MSD Sharp & Dohme GmbH 1999. Aggrastat Produktmonographie
- Mummenthaler M., Mattle H. *Neurologie*, Thieme, Stuttgart 2002
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587

Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Seitz RJ, Siebler M, Mödder U, Freund HJ. Diffusion- and perfusion- weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999;30:1591-1597

Nikolaus T, Jamour M. Effectiveness of spezial stroke units in treatment of acute stroke. *Gerontol Geriatr* 2000 Apr;33(2):96-101

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators Group. Beneficial effect of a carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453

Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, Levi CR (2005) Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 58: 672-679

Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond PM, Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002;51:28-37

Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28

Poeck K., Hacke W. *Neurologie*, 12., aktualisierte und erweiterte Auflage, Springer-Verlag, 2006

Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic Therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? *Stroke*. 2002 May;33(5):1427-41

Ritzl A, Meisel S, Wittsack H-J, Fink GR, Siebler M, Mödder U, Seitz RJ. Development of Brain Infarct Volume as assessed by Magnetic Resonance Imaging: Follow-up of DWI-lesions. *J Magnet Resonance Imaging* 2004; 20: 201-207

Rother J, Schellinger PD, Gass A, Siebler M, Villringer A, Fiebach JB, Fiehler J, Jansen O, Kucinski T, Schoder V, Szabo K, Junge-Hulsing GJ, Hennerici M, Zeumer H, Sartor K, Weiller C, Hacke W; Kompetenznetzwerk Schlaganfall Study Group. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002; 33: 2438-2445

Sauer D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J (2003) Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *Am J Neuroradiol* 24: 878-885

Schramm P, Schellinger PD, Fiebach Jb, Heiland S, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K (2002) Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 33: 2426-2432

Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003; 34: 575-583

Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, Wang B, Copen WA, Budzik R, Rordorf G, Buonanno FS, Schaefer PW, Gonzalez RG. Time Course of Lesion Development in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 1998; 29: 2268-2276

Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M (2003) Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Tirofiban in Stroke. Preliminary Observations. *Stroke* 34: 1932-1935

Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack H-J, Junghans U, Siebler M (2004) The Effect of Combined Thrombolysis with rtPA and Tirofiban on Ischemic Brain Lesions. *Neurology* 62: 210-212

Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack H-J, Siebler M (2005) The initial ischemic event: PWI and ADC for stroke evolution. *Radiology* 237: 1020-1028

Seitz RJ, Siebler M (2007) Platelet GPIIb/IIIa Receptor Antagonists in Human Ischemic Brain Disease

Shih LC, Saver JL, Alger JR, Starkman S, Leary MC, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Villablanca JP, Vespa PM, Kidwell CS. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging thresholds identifying core, irreversibly infarcted tissue. *Stroke* 2003; 34: 1425-1430

Spalletta G, Guida G, De Angelis D, Caltagirone C. Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness. *J Neurol.* 2002 Nov;249(11):1541-51

Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M (2004) Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 35: 705-709

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-9

Surikova I, Meisel S, Siebler M, Wittsack H-J, Seitz RJ (2006) Significance of the perfusion-diffusion mismatch area in chronic cerebral ischemia. *J Magnet Resonance Imaging*, in press

van Everdingen KJ, Visser GH, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J. Role of collateral flow on cerebral hemodynamics in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Ann Neurol* 1998; 44: 167-176

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19: 604-607

Von Osterwinter N. Schlaganfallstationen in Deutschland – eine Bilanz. *Schlaganfall Magazin*. 1999 2/99;25

Verro P, Tanenbaum LN, Borden NM, Sen S, Eshkar N (2002) CT angiography in acute ischemic stroke: preliminary results. *Stroke* 33: 276-278

Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, Cairns J (2004) What is the best imaging strategy for acute stroke? *Health Technol Assess* 8: IX-X,1-180

Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ. MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion-weighted imaging parameters for predicting infarct size. *Radiology*. 2002 Feb; 222(2):397-403

Yang JJ, Hill MD, Morrish WF, Hudon ME, Barber PA, Demchuk AM, Sevick RJ, Frayne R. Comparison of pre-and postcontrast 3D time-of-flight MR angiography for the evaluation of distal branch occlusions in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiology* Apr;23(4):557-67

Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Dimitri Veronel
Geburtsdatum und Ort : 09.02.1983; Kiew / Ukraine
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Adresse Binterimstr.7, 40223 Düsseldorf,
Tel: 0177/2370494
E-mail dimap83@web.de

7.1 Allgemeine und professionelle Ausbildung

10.2002 – 11.2008 Medizinstudium in Düsseldorf mit Bestehen des Staatsexamens in Medizin mit der Note „sehr gut“

03.2006 Erhalt des A-Diploms mit Spezialisierung in Akupunktur

- 03.2005 – 03.2007 Ausbildung in traditioneller chinesischer Medizin (Spezialisierung in Akupunktur) an der privaten Fakultät Witten-Herdecke bei Dr. Stefan Kirchhof
- 10.1995 – 06.2002 Gymnasiale Schulbildung in Düsseldorf mit Abitur
- 09.1989 – 10.1995 Schulbesuch in Kiew, Ukraine

7.2 Wissenschaftliche Arbeit

- 06.2008 Publikation des Artikels „Systemic Thrombolysis Based on CT or MRI Stroke Imaging“ im Journal of Neuroimaging
- 11.2008 Antrag auf Zulassung zu Promotion nach Abgabe der Dissertation mit dem Titel: „Bildgebende Diagnostik in der modernen Hirninfarktbehandlung: Eine Analyse der in der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf von 1999-2004 behandelten Patienten“

7.3 Berufliche Praktika

- 9.2007 – 7.2008 PJ:
1. Tertian in Paris im Hôpital Européen Georges Pompidou auf der Station der Chirurgie von Prof. H. Cugnenc
 2. Tertian in Paris im Hôtel Dieu auf der Station der inneren Medizin von Prof. Claire Le Jeune

3. Terial in der Universitätsklinik Düsseldorf in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik von Universitätsprof. Dr. med. Jörg Schipper
- 03.2007 Praktikum in Allgemeinmedizin bei Dr. Perkmann in Brixen (Bressanone) in Italien
- 08.2006 Famulatur in Clermont-Ferrand im hôpital Gabriel-Montpied auf der Station der Cardiologie von Prof. J. Cassagnes
- 03.2006 Famulatur in Paris im hôpital Lariboisière auf der neurologischen Station von Prof. M-Germaine Bousser
- 08.2005 – 09.2005 Zweimonatige Famulatur in Neuss im Lukaskrankenhaus auf der allgemeinchirurgischen Station von Prof. Peter E. Goretzki

8 Private Sprachkurse

10.2003 – 08.2004 Zwei Semester Sprachkurs Chinesisch auf der Volkshochschule

03.2003 Zweiwöchiger Französischkurs in Paris

07.2000 Einmonatiger Englischkurs in Torquay, England

Sprachkenntnisse :

Deutsch als Studiensprache.

Russisch als Muttersprache.

Französisch und Englisch fließend.

Ukrainisch, Italienisch, Türkisch mit Fähigkeiten zur allgemeinem Gesprächsführung.

Düsseldorf, den 01.04.2009