

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

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

**Veränderungen in der quantitativen
Elektroenzephalographie beim lateralisierten ischämischen
Schlaganfall des Menschen – Untersuchungen zum
Phänomen der interhemisphärischen Diaschisis**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von
Thomas Schwarz

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. Siebler

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Haas

Einführung:	5
Der Schlaganfall:	5
Epidemiologie/Definition:	5
Grundlagen der Blutversorgung des Zentralnervensystems:	6
Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls:	6
Risikofaktoren/Prädiktoren des Schlaganfalls:	7
<i>Klinische Diagnostik:</i>	8
<i>Computertomographie:</i>	8
<i>Magnetresonanztomographie:</i>	9
<i>Elektroenzephalographie:</i>	10
Therapie des Schlaganfalls:	12
<i>Thrombozytenfunktionshemmer:</i>	12
<i>Antikoagulantien:</i>	13
<i>Thrombolytika:</i>	13
Diaschisiskonzept:	14
Fragestellungen dieser Dissertation:	14
Hauptteil:	15
Teil I: Patienten und Methoden	15
Schematischer Aufbau der klinischen Untersuchung	15
Studiendurchführung:	16
EEG Methode:	16
<i>Technik:</i>	16
<i>Online-Analyse:</i>	17
Klinische Untersuchung:	19
Normalkollektive und Normalwertbestimmung:	19
<i>Hypothese:</i>	19
<i>Ansatz:</i>	20
<i>Ergebnisse Teil I:</i>	20
Vorschlag für eine Stadieneinteilung in Abhängigkeit vom Normalwert:	21
<i>Stadium 1:</i>	21
<i>Stadium 2:</i>	21
<i>Stadium 3a:</i>	21
<i>Stadium 3b:</i>	21
Teil II: Anwendung der neuen EEG- Stadien auf Schlaganfallpatienten	22
a. Einfachmessungen	22
Hypothese:	22
Methode:	22
Ergebnis:	23
Schlussfolgerungen:	29
b. Mehrfachmessungen im Verlauf:	29
Hypothesen:	29

Methode:	29
Ergebnis:	32
<i>Auftrennung nach der Dynamik der Messreihen:</i>	33
Schlussfolgerung:	35
c. Korrelation der Ergebnisse mit Risikofaktoren und Therapiemodi:.....	35
Hypothesen:	35
Methodischer Ansatz:	36
<i>Definition der Fälle:</i>	36
<i>Definition exponiert/nicht exponiert:</i>	36
Ergebnis:	38
<i>Korrelation mit Risikofaktoren des akuten Schlaganfalls:</i>	38
Geschlecht:	38
Alter:	39
Diaschisisstadien und andere Risikofaktoren/Prädiktoren:	40
<i>Korrelation mit Therapiemodi des akuten Schlaganfalls:</i>	40
<i>Korrelation der transienten Messreihen mit Risikofaktoren und Therapiemodi:</i>	41
Schlussfolgerungen:	41
Diskussion:	42
Diaschisis:	42
Alter:	44
Risikofaktoren/Prädiktoren:	44
Therapie:	45
Dynamik:	45
Methodenkritik:	46
Zusammenfassung:.....	47
Ausblick:.....	48
Anhang:	49
Abkürzungsverzeichnis:	49
Literaturverzeichnis:	50
Danksagung.....	57
Curriculum vitae	58

Einführung:

Der Schlaganfall:

Epidemiologie/Definition:

Die Entität des Schlaganfalls (engl. stroke) wird definiert als plötzlich auftretender, nicht konvulsiver Verlust neurologischer Funktionen aufgrund eines ischämischen oder hämorrhagischen intrakraniellen Ereignisses (*Adams et al.*). Nach der ischämisch bedingten Herzkrankheit sind Schlaganfälle weltweit die zweithäufigste Todesursache mit geschätzten 5,5 Millionen Todesfällen pro Jahr (*WHO 2004*). In Deutschland beträgt die Inzidenz 182/100000 (*Kolominsky-Rabas et al. 2002*). Absolut treten ca. 150000 Schlaganfälle (hinzugerechnet werden müssen rund 15000 Rezidivfälle) pro Jahr neu auf. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird mit einer Häufigkeitszunahme um 2% pro Jahr gerechnet, so dass sich für das Jahr 2050 eine Inzidenz von 290000 Schlaganfällen schätzen lässt (*Kolominsky-Rabas 2004*). 80% der Patienten überleben den primären Insult, aber 50-75% der Überlebenden verbleiben nach dem akuten Ereignis mit unterschiedlich schweren chronischen Behinderungen. Deswegen ist der Schlaganfall ein führender Grund für Invalidität im Erwachsenenalter. Neben den physischen Folgen verursachen die Infarkte psychische und soziale Kosten (*WHO Atlas 2004*).

Grundsätzlich wird der primär ischämische vom primär hämorrhagischen Infarkt unterschieden. Der ischämische Infarkttyp wird in ca. 80% aller Infarkte gefunden. Die verbleibenden 20% umfassen den primär hämorrhagischen Typ (intracerebrale und subarachnoidale Blutungen) sowie nicht eindeutig klassifizierbare Infarkte. Angegeben werden die Inzidenzen des ischämisch bedingten Schlaganfalls altersstandardisiert für die europäische Population (pro 100000) nach ätiologischer Aufschlüsselung folgendermaßen: 30,2 kardiale Embolie, 25,8 Verschluss kleiner Arterien, 15,3 Arteriosklerose großer Arterien, 2,1 andere Ursache, 39,3 unbestimmte Ursache. (*Kolominsky-Rabas et al. 2001*). Diese Einteilung folgt der ätiologischen Differenzierung nach TOAST (*Adams et al. 1993*). Zu beachten ist, dass primär ischämische Infarkte sekundär einbluten können.

Grundlagen der Blutversorgung des Zentralnervensystems:

Um die morphologische und physiologische Integrität des Zentralnervensystems zu gewährleisten, ist ein kontinuierliches Angebot von Sauerstoff und Glucose notwendig. Das menschliche Gehirn benötigt einen konstant hohen Zufluss von ausreichend oxygeniertem und adäquat mit Glucose gesättigtem Blut, da es nur über äußerst geringe Energiespeicher verfügt. Es verbraucht ca. 20% des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffes. Der cerebrale Blutfluss (CBF) beträgt ungefähr 800ml/min. Dies entspricht 45-65ml/100g Gehirngewebe/Minute. Werte unterhalb von 10-15ml/100g pro Minute führen zum Untergang des Gewebes. Wenn der CBF höher als 12ml/100g pro Minute liegt, kann das Gehirn im dysfunktionellen Zustand für unbestimmte Zeit überleben (*Turnher et al. 2005, Heiss et al. 1983*).

Die cerebrale Durchblutung ist abhängig vom cerebralen Perfusionsdruck, sowie vom cerebrovaskulären Widerstand und unterliegt einer Autoregulation durch komplex gesteuerte neurogene, myogene und metabolische Mechanismen (*Markus et al. 2004*).

Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls:

Der Schlaganfall ist ein heterogenes Syndrom, welches durch verschiedene Mechanismen verursacht werden kann. Diese führen entweder zu einem regionalen Sistieren des Blutflusses mit ischämischer Schädigung des abhängig versorgten Gewebes (ischämischer Infarkt) oder zu einer Blutung (hämorrhagischer Infarkt). Die Reaktion der einzelnen Zelltypen des Gehirns auf eine Ischämie ist gut bekannt: Am sensibelsten reagieren Neurone, gefolgt von den Astrozyten, der Oligodendroglia und der Mikroglia. Circa 20 Minuten nach einer kompletten Ischämie findet man in den Neuronen geschwollene, desorganisierte Mitochondrien. Durch den Ausfall der Na^+/K^+ ATPase kommt es zur vermehrten Ansammlung von intrazellulärer Flüssigkeit. Die Akkumulation von Glutamat verstärkt diesen Prozess durch Veränderung der Aktivität von Kalziumkanälen.

Resultat dieser Mechanismen ist ein zytotoxisches Ödem, welches durch die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (diffusion-weighted imaging; DWI) dargestellt werden kann.

Nach 4-6 Stunden beginnen die Neurone zu schrumpfen, ihre Nukleoli werden prominenter und ihr Zytoplasma eosinophiler. Dieser Prozess ist meist nach 24 Stunden abgeschlossen.

Makroskopisch sichtbar wird dies durch ein Verschwimmen der Grenzen zwischen der weißen und grauen Substanz und einer lokalen Schwellung mit Auslöschung der Gyri.

Diese Schwellung, infolge des intrazellulären zytotoxischen Ödems erreicht ihr Maximum zwischen 24 und 48 Stunden post Insult. Zu diesem Zeitpunkt starten auch die resorptiven und reparativen Mechanismen, die in der Peripherie des Infarktgebiets beginnen und in Richtung Zentrum fortschreiten. Typisch für die späteren Infarktstadien sind Gliosen, enzephalomalazische Zysten, Ulegyrie, vergrößerte Sulci sowie Dilatation von benachbarten Geweben. Diese Prozesse beginnen 2-4 Wochen nach dem akuten Ereignis. Die Resorption von ischämisch geschädigtem, nekrotischem Gewebe kann Monate dauern (*Turnher et al. 2005*).

Risikofaktoren/Prädiktoren des Schlaganfalls:

Unterschieden werden therapeutisch nicht beeinflussbare, potentiell beeinflussbare und therapeutisch veränderbare Risikofaktoren. Weiter existieren Faktoren, deren Korrelation zum Schlaganfall noch nicht in größeren Studien untersucht worden ist, auf deren Bedeutung für den Schlaganfall aber Hinweise existieren. Zu den nicht veränderbaren Risikofaktoren zählen das Alter, Geschlecht, genetische Prädisposition und ethnische Zugehörigkeit. Möglicherweise zu beeinflussen sind unter anderem der Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Übergewicht, ein offenes Foramen ovale und andere Herzfehler. Therapeutisch beeinflussbar sind neben dem Hypertonus, Stenosen im Bereich der Arteria carotis, das Vorhofflimmern, andere kardiale Emboliequellen, Rauchen und Hyperlipidämie. Hinweise für einen Zusammenhang zum Schlaganfall existieren für chronische Alkoholabhängigkeit, verschiedene Infektionskrankheiten, Kontrazeptiva, Drogenmissbrauch, Hyperphospholipidantikörpersyndrom, Hyperhomocysteinämie und Hyperkoagulabilität.

Der bedeutendste therapeutisch-beinflussbare Risikofaktor ist der Hypertonus (*Sacco et al. 1997*). Es besteht eine kontinuierliche Relation sowohl zwischen dem diastolischen als auch dem systolischen Blutdruckwert und der Schlaganfallshäufigkeit.

Ein um 5 mm Hg gesenkter diastolischer Blutdruck wurde assoziiert mit 34% (Standardabweichung (SD) 7%) weniger Schlaganfällen und ein um 10 mm Hg gesenkter systolischer Blutdruck mit einer 28-prozentigen Senkung der Infarkthäufigkeit (SD 8%) (*Rodgers et al. 1996*). Weiter konnte gezeigt werden, dass eine antihypertensive Therapie bei Hypertonikern Morbidität und Mortalität des Schlaganfalls signifikant senkt (*Dahlöf et al. 1991*).

Eine kardiale Arrhythmie ist eine mögliche Emboliequelle und prädisponiert somit für einen Schlaganfall.

Stenosen einer oder beider Arteriae carotes sind ein wichtiger Prädiktor für den cerebralen Insult. Einerseits korreliert der Grad der Einengung mit dem Schlaganfallsrisiko. Andererseits ist eine angiographisch nachweisbare Unregelmäßigkeit der Oberfläche einer Plaque in diesen Gefäßen assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ipsilaterale ischämische Schlaganfälle. Diese beiden Prädiktoren sind unabhängig voneinander (*Rothwell et al. 2000*).

Klinische Diagnostik:

Die Diagnose des akuten Schlaganfalls wird durch Anamnese und klinische Untersuchung gestellt. Bildgebende Verfahren dienen der Diagnosesicherung, der Differenzierung zwischen verschiedenen Formen und Lokalisationen des Schlaganfalls, ätiologischen Erwägungen, sowie prognostischen und therapeutischen Einschätzungen.

Computertomographie:

Wegen ihrer ständigen Verfügbarkeit, ihres Kosten- und Zeitvorteils behauptet die Computertomographie (CT) ihren Platz als wichtigstes Evaluationsinstrument für akute Schlaganfälle. Sie ist der „Goldstandard“ für die Detektion von hämorrhagischen Infarkten.

Der Nachweis von ischämischen oder hämorrhagischen Veränderungen gelingt dank der Tatsache, dass durch einen Territorialinfarkt der Wassergehalt des betroffenen Gewebes unmittelbar nach Verschluss linear ansteigt. Innerhalb der ersten 4 Stunden nimmt er um etwa 2-3% zu. Eine Zunahme des Gewebewassers um 1% führt im Computertomogramm zu einer Hypodensität von 2-3 Hounsfield-Einheiten (*Turnher et al. 2005*). Da eine Veränderung um 4 Hounsfield-Einheiten gegenüber physiologisch intaktem Gewebe bei normal üblicher CT-Einstellung erforderlich ist, damit das menschliche Auge eine Veränderung erkennen kann, so ergibt sich, dass ca. 2 Stunden vergehen müssen, bis das Infarktareal erkennbar ist.

Frühzeichen im Computertomogramm sind das dense-media-sign (Hyperdensität der Arteria cerebri media, bedingt durch die erhöhte Dichte des thrombotischen Materials), ein fokaler Dichteaussgleich zwischen grauer und weißer Substanz (z.B. zwischen Rindenband und subkortikalem Marklager), sowie ein Verstreichen der Rindenfurchen durch lokale Schwellung (*Hamann et al. 2002, S. 285*).

Im weiteren Verlauf verstärkt sich die relative Hypodensität des Infarktareals durch resorptive Prozesse, so dass das Infarktareal deutlicher imponiert.

Schramm et al. (2004) konnten zeigen, dass spezielle computertomographische Verfahren (PCT-TTP = perfusion computed tomography mit time-to-peak Berechnung (siehe Darstellung MRT) und PCT-CBV= perfusion computed tomography mit Berechnung des cerebralen Blutvolumen (cerebral blood volume) gleiche Ergebnisse liefern wie die

entsprechenden Wichtungen in der MRT (PWI-TTP, PWI-CBV siehe unten). Damit können diese Verfahren eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für eine MRT bestehen oder entsprechende Geräte nicht zur Verfügung stehen.

Magnetresonanztomographie:

Die multimodale Magnetresonanztomographie innerhalb der ersten 24 Stunden der Hospitalisation verbessert die Genauigkeit der Diagnose und damit die Therapieentscheidung (*Lee et al. 2000*). Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist der CT zum einen in der Frühdiagnostik, zum anderen auch im Nachweis von kleineren Läsionen überlegen. Allerdings ist sie nicht überall verfügbar und erfordert einen höheren zeitlichen und finanziellen Aufwand, sowie eine bessere Compliance des Patienten.

Der Nachweis beruht ebenfalls auf dem Infarktödem, dass zu einer Verlängerung der T1 und T2 Zeiten führt. Dadurch zeigt das Infarktareal auf T2 gewichteten Aufnahmen eine Signalsteigerung, auf T1-gewichteten Aufnahmen dagegen ein vermindertes Signal (*Hamann et al. 2002, S.287*).

Mit der diffusionsgewichteten Kernspintomographie (diffusion weighted imaging, DWI) können ischämische Infarkte bereits bei Krankenhausaufnahme sicher diagnostiziert werden (*Lövblad et al. 1998*). Bei dieser Nachweismethode wird die natürliche Brownsche Molekularbewegung der Wassermoleküle genutzt, welche vom Raum, in dem sich die Moleküle bewegen können, abhängt. Im Infarktareal kommt es nach kurzer Zeit zu einem zytotoxischen Ödem, d. h. es findet sich vermehrt intrazelluläre Flüssigkeit, deren Molekularbewegung - im Vergleich zu morphologisch intaktem Gewebe- eingeschränkt ist. Diese Diskrepanz wird nachgewiesen. Infarktareale heben sich hyperintens von ihrer Umgebung ab. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 94%, ihre Spezifität bei 97%, die positive Prädiktion bei 99%, die negative Prädiktion hat einen Wert von 73% (*Mullins et al. 2002*). Nützlich ist die DWI auch für die TIA-Diagnostik (TIA= transitorische ischämische Attacke). Fast 50% der Patienten, die eine TIA erleiden oder erlitten haben, zeigen Veränderungen in dieser Darstellung. Diese sind oftmals reversibel. Die DWI hilft bei der Lokalisations- und Ätiologiediagnose (*Kidwell et al. 1999*). Der so genannte ADC (apparent diffusion coefficient) lässt sich aus einer DWI berechnen. Er stellt die reine Diffusion dar, d. h. T1 oder T2 Effekte haben auf ihn keinen Einfluss. Er kann in Form eines Parameterbildes dargestellt werden (*Hamann et al. 2002, S. 289 f.*).

Die Perfusionsbildgebung (perfusion weighted imaging, PWI) ermöglicht die Bestimmung der Durchblutung im Infarktgebiet und seiner Umgebung. Sie wird in T2 Wichtung unter

Kontrastmittelgabe erstellt und kann Hinweise auf potentiell ischämiebedrohtes Gewebe geben. Mit dieser Methode können der regionale zerebrale Blutfluss, das regionale zerebrale Blutvolumen, die peak time (TTP = time to peak, Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung in einem beobachteten Gebiet; meist Gefäß) und die mean transit time (MTT, mittlere „Kontrastmitteltransportzeit“) berechnet werden.

Vergleicht man DWI und PWI Bilder miteinander, so lässt sich das Mismatch bestimmen. Als Mismatch bezeichnet man die Differenz zwischen diffusions- und perfusionsgestörtem Areal. Gewebe, welches minderperfundiert wird, aber noch keine Störungen in der DWI (also keine Anzeichen für ein zytotoxisches Ödem) zeigt wird als tissue-at-risk bezeichnet, als potentiell bedrohtes Gewebe. Anhand der Größe des mismatch will man die Erfolgsaussichten einer Lysetherapie vorhersagen. Allerdings fehlen noch gesicherte, großflächige Studien, die dieses Postulat stützen (*Hamann et al. 2002, S.294; Schellinger et al. 2003*).

Elektroenzephalographie:

Die Elektroenzephalographie (EEG) wird seit fast 100 Jahren eingesetzt, dennoch sind die neurophysiologischen Korrelate der gemessenen Aktivitäten nicht vollständig bekannt. Es wird vermutet, dass Potentialschwankungen dendritischer Synapsen zu spontaner und evozierter Summenaktivität des Neurogliaverbandes führen, deren synchronisierter Anteil im äußeren Kortex an der Kopfhaut abgeleitet werden kann. Die abgeleiteten Spannungsänderungen entsprechen neokortikalen Potentialänderungen, welche wiederum durch subcorticale Prozesse beeinflusst werden. Die Standardableitung der EEG wird am wachen, liegenden Patienten mit geschlossenen Augen durchgeführt. Dazu werden 2-32 Elektroden nach dem 10-20 System positioniert (siehe Abbildung 1), die Potentiale der einzelnen Elektroden werden gegeneinander und gegen eine Nullelektrode für 5-30 Minuten registriert und ggf. das Frequenzspektrum mittels Fouriertransformation berechnet und visualisiert (*Hamann et al. 2002, S.351*).

Die Abnahme des Blutflusses, der durch den thrombotischen Verschluss bedingt ist, führt zu EEG-Veränderungen. Auf zellulärer Ebene ist eine veränderte Membrandurchlässigkeit für Ionen zu beobachten (*Heiss et al. 1994*). Die physiologische Durchblutung des Gehirns liegt bei etwa 45-65 ml/100g Gewebe/min. Sinkt der Blutfluss auf Werte von 25-30 ml/100g/min ab, können erste Verlangsamungen des EEG-Signals (*Astrup et al. 1981*) beobachtet werden. Die Schwere der cerebralen Ischämie korreliert dabei mit Veränderungen in der EEG-Morphologie, Amplitude und Frequenz (*Sharbrough et al. 1973*). Synaptische Aktivität ist nachweisbar bei Blutflusswerten über 18 ml/100g/min (*Heiss et al. 1992*).

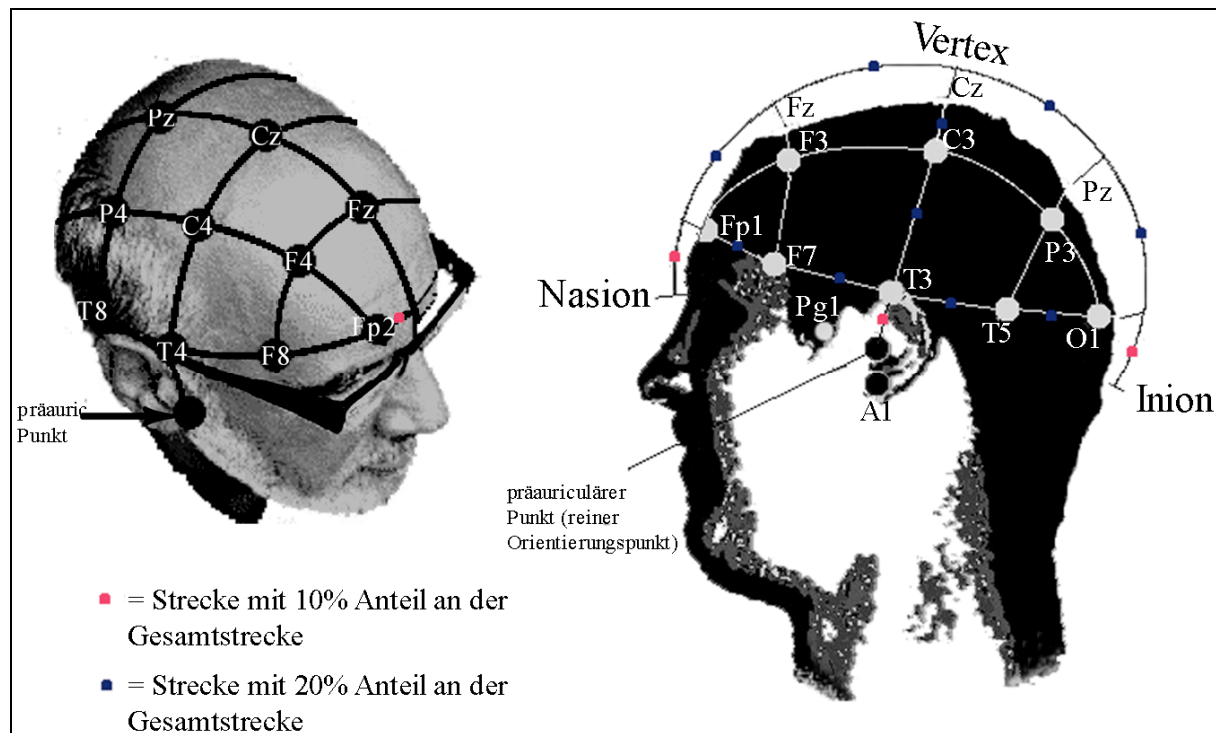


Abbildung 1 (eigene Grafik nach Jaspers et al. 1958):

Schema der Elektrodenposition nach der 10-20 Methode. Drei Strecken werden vermessen und in Abschnitte mit 10 bzw. 20% Streckenanteil geteilt. 1. Strecke zwischen Nasion und Inion über den Vertex (Orientierungspunkte am knöchernen Schädel) 2. Verbindungslinie zwischen den beiden präauriculären Punkten 3. horizontale Strecke (siehe Schema). Zusätzlich wird üblicherweise eine Referenzelektrode zur Verminderung von Artefakten auf der Stirn platziert. Die Punkte werden nach ihrer Lokalisation bezeichnet. F= frontal, C= cortical, P=parietal, T=temporal, O=occipital, A= Ohr läppchen. Elektroden der linken Seite erhalten ungerade Zahlen, die der rechten gerade, median gelegene Punkte werden mit z indiziert.

Ausgewertet wird das Elektroenzephalogramm nach dem zeitlich dominanten Auftreten verschiedener Frequenzbereiche (Beta 14-30Hz; Alpha 8-13Hz; Theta 3-7Hz; Delta 0,5-3Hz; Subdelta <0,5Hz)

Die Ergebnisse der normalen EEG sind mitbestimmt durch die Vigilanz des Patienten. So lassen sich verschiedene Wachheits- bzw. Schlafstadien bestimmten Frequenzbereichen zuordnen. Auch führen Pharmaka (Narkotika, Sedativa), Elektrolytstörungen oder das Absinken der Körpertemperatur zu ausgeprägten EEG-Veränderungen.

Beim gesunden, wachen Patienten leitet man bei geschlossenen Augen in der Regel eine okzipital betonte Alpha-Aktivität ab, seltener herrschen Beta-Wellen vor (Beta-EEG). Eine allgemeine Frequenzreduktion unter 8 Hz bis hin zum Überwiegen von Delta-Wellen findet man als pathologischen Befund bei globaler Hypoxie bzw. Ischämie oder Affektion des Hirnstammes.

Zu einem Sistieren der in der EEG messbaren hirnelektrischen Aktivität kommt es nach 30-40s im abhängig versorgten Gewebe bei vollständiger Ischämie (Hamann 2002, S.92).

An Patienten mit hemisphärischem Schlaganfall zeigte eine Studie Veränderungen des Schlaf-EEGs auf der gesunden Seite. In Phasen der Schlaflosigkeit war auf dieser Seite die Aktivität

der langsamen Wellen reduziert (slow wave activity), außerdem fand sich eine Reduktion des slow-wave sleep. Diese Ergebnisse korrelierten mit der Größe des Schlaganfalls und der funktionellen Erholung des Patienten und deuten auf das Diaschisisphänomen hin (*Müller et al. 2002*).

Bei quantitativer EEG (qEEG) werden aus verschiedenen Frequenzspektren quantitative Indices berechnet. Verschiedene Studien zeigen, dass die Ergebnisse der qEEG beim akuten Schlaganfall nützlich sind. So korrelieren die Werte des acute Delta Change Index (aDCI), einem Index, der die Rate an Veränderungen der durchschnittlichen Deltaaktivität berechnet mit den Ergebnissen der MTT des MRT(*Finnigan et al. 2004*). Die Ergebnisse bei Messung des brain symmetry index (BSI, anderer Index der qEEG) zeigen ebenfalls einen zufrieden stellenden Zusammenhang zum klinisch neurologischen Befund der gemessenen Patienten (*van Putten et al. 2004*).

Therapie des Schlaganfalls:

Zur Therapie des Schlaganfalls zählen die primäre, sekundäre und tertiäre Prävention. Das Ziel der primären Prävention ist die Vermeidung von Schlaganfällen bei Patienten ohne bisherige cerebrovaskuläre Erkrankungen. Dieses geschieht durch Identifikation und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Im Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen bezeichnet Sekundärprävention alle Maßnahmen, die nach dem Eintreten einer kardiovaskulären Erkrankung unternommen werden, um ihr weiteres Fortschreiten zu verhindern. Vier grundsätzliche Behandlungsebenen der Sekundärprophylaxe sind erkennbar:

- Behandlung vaskulärer Risikofaktoren
- Veränderungen der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktionen
- Revaskularisierung
- Verbesserung der Hirndurchblutung (*Leitlinien in der Neurologie 2003*).

Klinische Maßnahmen wirken oft auf mehreren Ebenen. Gelingt es, den Patienten innerhalb eines kritischen Zeitfensters in einer Therapieeinheit (stroke unit) aufzunehmen, so wird meist mit einer fibrinolytischen Therapie begonnen. So verhindert Acetylsalizylsäure unter anderem die weitere Thrombozytenaggregation, rt-PA und andere Fibrinolytika können bestehende Thromben auflösen.

Thrombozytenfunktionshemmer:

Verschiedene Studien belegen die Wirksamkeit einer thrombozytenfunktionshemmenden Therapie. Zwei Großstudien *CAST (1997)* und *IST (1997)*, sowie eine Metaanalyse (*Chen et*

al. 2000) derselben zeigen, dass früh gegebenes Aspirin für eine große Anzahl von Patienten einen Benefit darstellt und dass es routinemäßig gegeben werden sollte bei Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall, hauptsächlich um das Risiko eines frühen Rezidivs zu senken. Eine neuere Metaanalyse (*Sandercock et al. 2003*) bestätigt diese Ergebnisse für die Gabe von Aspirin 48 Stunden nach Auftreten der Initialsymptomatik, betont aber auch das erhöhte Risiko für hämorrhagische Komplikationen. Eine Risikoreduktion in der Primärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern (Vermeidung durch Aspiringabe von 10 Schlaganfällen/ 1000 Patienten mit Vorhofflimmern pro Jahr) bestätigen Aguilar et al. (2005).

Antikoagulantien:

Unverzögliche Gabe von Antikoagulantien nach akutem ischämischen Schlaganfall ist weder assoziiert mit kurzfristigem noch mit langfristigem Vorteil für den Patienten. Dies gilt für alle Arten der antikoagulatorischen Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall. Nur bei Patienten mit Vorhofflimmern und in der Prävention von tiefen Beinvenenthrombosen sowie pulmonalen Embolien die als Folgen des akuten ischämischen Insults (z.B. durch Immobilisierung) auftreten können, zeigen Antikoagulantien einen Nutzen. Allerdings sind diese Komplikationen selten und können auf andere Weise vorgebeugt werden (*Gubitz et al. 2005*). Allerdings haben Antikoagulantien eine präventive Wirkung: So senkt eine antikoagulatorische Therapie bei Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko deutlich. Sie reduziert außerdem das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden besser als thrombozytenfunktions-hemmende Therapie (*Saxena et al. 2004*).

Thrombolytika:

Eine Metaanalyse (*Hacke et al. 2004*) der ATLANTIS- (*Clark et al. 1999*), der ECASS- (*Hacke et al. 1995*) und der NINDS-Studie (2000) ergab, dass die früheste mögliche Gabe von rt-PA den größten Vorteil für Schlaganfall Patienten brachte, besonders wenn die Gabe innerhalb der ersten 90 Minuten nach Auftreten der Symptomatik erfolgte. Innerhalb von 3 Stunden ist ein möglicher Vorteil zu erwarten, der allerdings auch mit Risiken wie intracerebraler Hämorrhagie verbunden ist. Bestätigt werden diese Ergebnisse für t-PA allgemein durch die STARS Studie (*Albers et al. 2000*), durch Röther et al. (2002), die auf den möglichen Vorteil einer t-PA Gabe nach Detektion von Risikogewebe (tissue-at-risk) durch Magnetresonanztomographie hinweisen, durch Heuschmann et al. (2003), die betonen, dass Erfahrung im Umgang mit Thrombolytika eine Rolle für die Mortalität im Krankenhaus spielt und durch Mielke et al. (2005), die in ihrer Metaanalyse zeigen konnten, dass die Studienlage nicht ausreichend ist um gesicherte Aussagen über die Thrombolytikadosis zu

treffen. 2008 wurde die Überlegenheit in der Besserung von Ausfallserscheinungen durch Alteplase gegenüber Placebo bei Gabe innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn durch die ECASS 3 Studie (*Hacke et al. 2008*) behauptet. Weiter wurde gezeigt (*Seitz et al. 2005*), dass die additional Gabe von rt-PA und Tirofiban -ein GPIIb/IIIa Rezeptor Antagonist, der die Thrombozytenaggregation hemmt- die Größe des in der MTT/T2 Wichtung (MRT) zu bestimmenden Areals signifikant stärker reduziert als die alleinige Gabe von rt-PA.

Die Vermeidung weiterer cerebraler Insulte wird als tertiäre Prävention bezeichnet.

Diaschisiskonzept:

Der Begriff Diaschisis wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von Constantin von Monakow geprägt (*Finger et al. 2004*). Er bezeichnet physiologische Defizite in Gehirnregionen, die vom Ursprung der Läsion entfernt, aber mit ihm anatomisch verbunden sind (*Reinecke et al. 1999*). Deduziert auf den Schlaganfall bedeutet dies, dass Gehirnregionen physiologische Defizite aufweisen, die nicht von einer Ischämie betroffen sind, dass heißt die nicht durch das vom akuten Verschluss oder der Hämorrhagie betroffene Gefäß/Gefäßsystem versorgt werden, aber mit einer betroffenen Region inter- oder intrahemisphärisch verbunden sind.

Fragestellungen dieser Dissertation:

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Liefert die hemisphärische quantitative EEG Messwerte, die so different sind, das pathologische von physiologischen Werten unterschieden werden können? Kann innerhalb der Patienten mit pathologischen Messwerten weiter unterschieden werden? Lassen sich unabhängige geschlossene Gruppen bilden?
2. Welche Befunde liefert die hemisphärische qEEG bei Patienten mit lateralisiertem Schlaganfall der durch konventionelle Bildgebung gesichert ist?
3. Wie entwickeln sich die Messwerte im zeitlichen Verlauf?
4. Lassen sich statistische Zusammenhänge zwischen den ermittelten Messwerten und Risikofaktoren oder Therapiemodi des akuten Schlaganfalls finden?

Hauptteil:

Teil I: Patienten und Methoden

Zur Validierung der EEG Methode wurden im Teil I zunächst Probanden untersucht, welche keine Hinweise in der Anamnese auf eine neurologische Erkrankung hatten. Diese Untersuchung diente der Normalwertbestimmung. Die Daten wurden mit den bereits bekannten Daten verglichen und neue Normwerte für die Studie definiert.

Teil II: In einer prospektiven und retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie wurden dann konsekutive Patienten mit akutem Schlaganfall auf der Schlaganfallstation der Universität Düsseldorf systematisch gemessen, nachdem eine Einwilligung durch die Patienten oder Angehörige zur Durchführung einer Elektroenzephalographie eingeholt wurde. Die erhobenen Messungen und die klinischen Daten wurden in ein Protokoll aufgenommen.

Schematischer Aufbau der klinischen Untersuchung

Teil I Erstellung eines Normwertes, Definition neuer Studien

- a. Messung von Probanden (n=19)
- b. Vergleich mit Vormessungen (n=28)
- c. Festlegung eines Normwertes
- d. Definition von pathologischen Mustern nach dem Konzept der Diaschisis

Teil II Anwendung der neuen EEG- Studien auf Schlaganfallpatienten

- a. Einzelmessung an Patienten auf der Stroke Unit (prospektiver Anteil, n=64)
- b. Auswertung von bisherigen Einzelmessungen (retrospektiver Anteil n=73)
- c. Mehrfachmessungen des EEGs (prospektiv und retrospektiv im Verlauf (n=93))

Datenerfassung von Schlaganfallpatienten

1. Aufnahme des Patienten auf die Schlaganfallstation
2. MRT/CT- Bildgebung zur Sicherung der Diagnose
3. Erhebung der Grunddaten (Alter, Geschlecht, Aufnahmezeitpunkt, Schlaganfallzeitpunkt, Blutdruckwerte, Dopplersonographie...)
4. Einverständniserklärung für EEG-Messungen
5. Durchführung und Aufzeichnung eines EEGs
6. wiederholte EEG Messungen
7. Auswertung der Indizes

Studiendurchführung:

An der Studie waren folgende Personen beteiligt:

- Studienleiter und Verantwortlicher im Sinne der GCP (good clinical practice): Prof. Dr. M.Siebler;
- EEG- Messung: Messungen zur Erhebung der Normwerte und prospektive Datenerhebung: Doktorand und technische Mitarbeiter der Neurologie (Frau Köring /MTA, Frau Cullmann / MTA), welche unter Anleitung die EEG Messung durchführten.
- Retrospektive Analyse bisheriger Daten mit dem Messsystem mit neuen Grenzwerten = Aufnahme der klinischen Daten aus dem Patientenstammbblatt + Rückverfolgung der Daten für bereits gemessene Patienten (retrospektiver Anteil) + Auswertung des EEGs und Systemeinteilung: Doktorand in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Siebler und Herrn Dipl. phys. St. Theiss.

Die Grunddaten des Patienten (Alter, Geschlecht, Dopplerbefunde) wurden aus dem Krankenblatt entnommen, der Blutdruckwert aus der Überwachungseinheit ausgelesen und ein EKG-Befund aus dem Datenmonitor bzw. Eingangs-EKG ausgelesen.

- MRT- Daten und Auswertung: Auswertung der Bildgebung nach einem Standardverfahren durch den Doktoranden und Mitarbeiter des Radiologischen Institutes (Univ. Prof. Dr. Mödder/ Dr. Wittsack) sowie Univ. Prof. Dr. Seitz.
- Statistik: Anwendung des Softwareprogramms (SPSS Version 10.0) Doktorand unter Beratung von Dipl. phys. St. Theiss.

Die Arbeit wurde nicht durch die Industrie oder andere Drittmittel gefördert.

EEG Methode:

Technik:

Messdaten wurden gewonnen durch eine kürzlich an der neurologischen Abteilung der Heinrich-Heine-Universität entwickelte quantitative hemisphärische EEG (HI-EEG –HI = hemisphärischer Index). Fünf Silberchloridelektroden, die mit Hilfe von Grass® Elektrodenpaste nach einem festen Schema (Abbildung 2) auf der Kopfhaut fixiert werden, dienen der Ableitung der EEG Signale. Diese werden 20.000-fach verstärkt, im Frequenzbereich von 1-40Hz gefiltert und bei einer Abtastrate von 256Hz für jeden Kanal separat digitalisiert. Dies geschieht durch einen Verstärker der Firma Taugareining h.f,

Reykjavik. Die so gewonnenen Daten werden an einen Laptop-PC geleitet, mithilfe dessen eine Online-Analyse, eine graphische Darstellung, sowie eine Speicherung erfolgt.

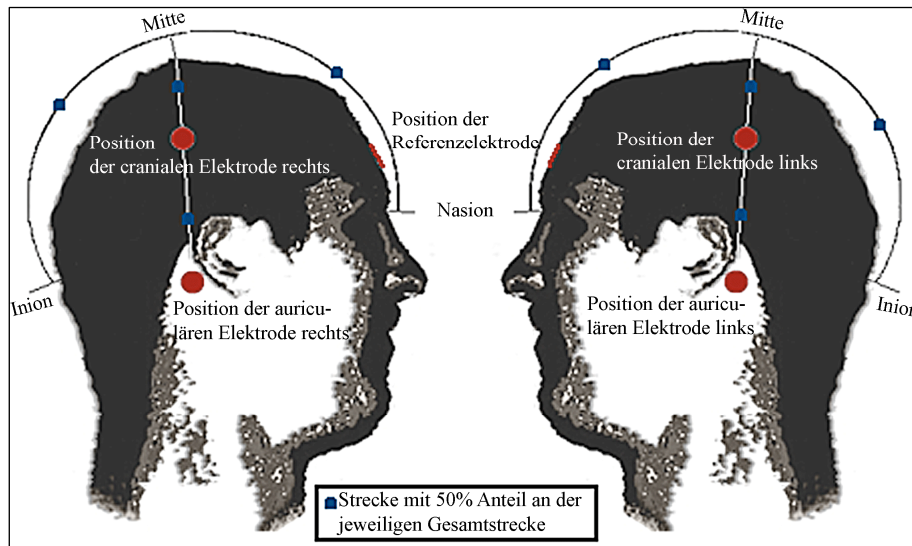


Abbildung 2: Schema für die Positionierung der Elektroden bei der HI-EEG. Auffinden der korrekten Positionen: Zunächst wird die Strecke zwischen Nasion und Inion vermessen und halbiert. Vom Mittelpunkt dieser Strecke wird eine Verbindung zu den Processus mastoidei beider Seiten bestimmt. Die Mittelpunkte dieser

zweiten Strecken markieren die Positionen für die cranialen Elektroden. Die auriculären Elektroden werden auf die Processus mastoidei gesetzt. Eine Referenzelektrode findet sich median etwas oberhalb der Augenwülste auf der Stirn.

Online-Analyse:

Die Online-Analyse beinhaltet folgende Schritte:

1. Aufzeichnung der Spannungsänderungen im zeitlichen Verlauf
2. Unterteilung des Potentialverlaufs in Intervalle von 4 Sekunden Länge und einer 50-prozentigen Überlappung zu benachbarten Intervallen

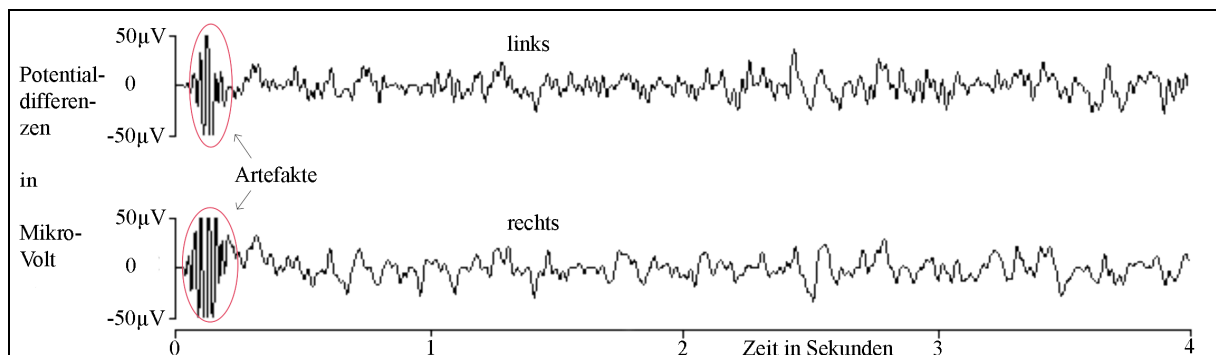


Abbildung 3: Beispiel für eine Hemisphären-EEG-Messung. Dargestellt sind die Spannungsverläufe (im Mikrovoltbereich) rechts und links zwischen den cranialen und auriculären Elektroden in einem vier Sekunden Intervall

3. Ermittlung der Frequenzspektren mittels Fast Fourier Transformation

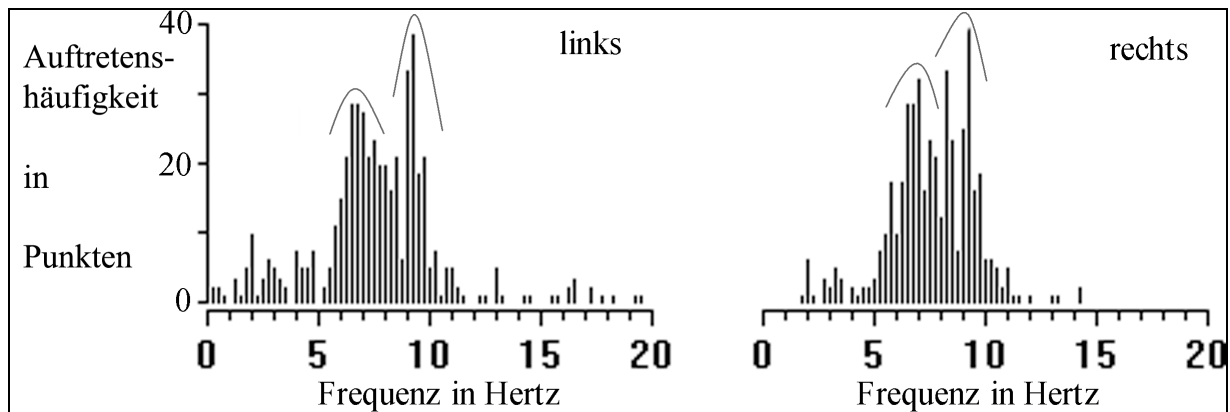


Abbildung 4: Frequenzspektren des Potentialverlaufes in einem 4 Sekunden Intervall nach Fast Fourier Transformation. Die Abbildung zeigt die Frequenzverteilung rechts und links. In beiden Hirnhälften sind zwei Schwerpunkte (bei 7 und 9,5 Hertz, grau umfahren) zu erkennen.

4. Auswahl des Frequenzbereiches zwischen 7 und 15 Hz.
5. Normierung des höchsten Peak (globales Maximum, d.h. bezogen auf die gesamte Messdauer und Frequenzbreite, nicht auf das vier Sekunden Intervall) innerhalb dieses Frequenzbereich auf den Wert 1 (Sinn: Fixer Bezugspunkt der individuelle Normierung ermöglicht)
6. Detektion derjenigen 4-Sekunden-Intervalle, die Peaks enthalten, welche in Relation zum größten Peak (Wert 1) einen Wert von 0,4 überschritten.
7. Berechnung des hemisphärischen Index (HI) durch Bildung des Quotienten aus Anzahl der in 6 gefundenen Intervalle durch die Gesamtzahl aller analysierten Intervalle.

Es ergibt sich damit ein hemisphärischer Index als:

$$HI_{L,R} = 100 \frac{\text{Anzahl Intervalle m. Peaks zw. 7 und 15Hz}}{\text{Gesamtzahl analysierter Intervalle}}$$

Die Höhe der Indices läßt sich über der Zeit auftragen. Durch kumulative Mittelung unter Aussparung der ersten 60 Messsekunden ergeben sich die Endwerte.

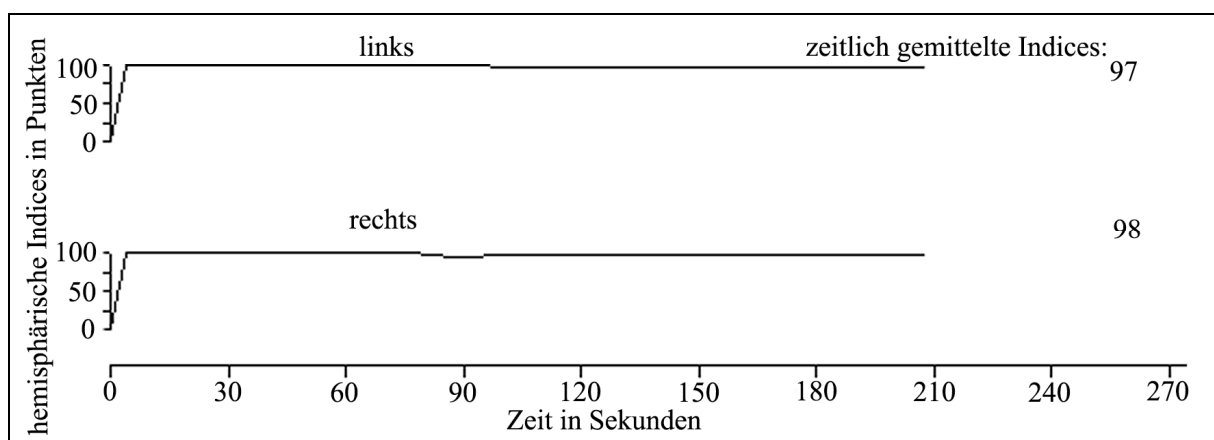


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Indices und zeitliche Mittelung der HIs. Diese Messung eines 66-jährigen Patienten ohne zentralnervöse Schäden zeigt, dass die ermittelten Indices im Verlauf der Messung sehr stabil sind.

Klinische Untersuchung:

Untersucht wurden zwei Gruppen von Patienten:

1. Zunächst wurden prospektiv von November 2004 bis Dezember 2005 64 Patienten untersucht die - mit Verdacht oder bereits bekanntem Schlaganfall - in die Stroke Unit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommen wurden. Die Patienten (deren biographische Daten bei Aufnahme festgestellt worden waren) wurden zunächst mittels konventioneller Techniken wie CCT (Siemens Somatom Sensation Cardiac 64 im Institut für diagnostische Radiologie) und MRT (in speziellen Wichtungen wie PWI und DWI mithilfe des 1.5 Tesla Siemens Magnetom Vision ebenfalls im Institut für diagnostische Radiologie der HHU) untersucht, so dass die Diagnose gesichert werden konnte. Weiter wurden die Patienten durch speziell ausgebildete medizinisch technische Assistenten mithilfe von Dopplerschallsonographie auf vorliegende intra- und extrakranielle Gefäßprozesse untersucht. Bedside-Monitoring und/oder 24-h EKG/Blutdruckmessung ermöglichten es weitere Aussagen zu bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Arrhythmie und Hypertonus zu treffen. Für jeden der Patienten waren damit sowohl Alter und Geschlecht, die Diagnose, der Status der hirnversorgenden Gefäße als auch das Vorhanden oder Nichtvorhandensein der Risikofaktoren Hypertonie und Arrhythmie bekannt. Die EEG Befunde wurden entweder durch eigene Messung oder durch eine speziell ausgebildete MTA erhoben. Die klinischen Daten stammen ebenfalls aus eigenen Untersuchungen oder aus den Datenblättern der behandelten Patienten. MRT oder CT Bilder wurden zunächst in der radiologischen Abteilung gedeutet und später erneut ausgewertet.
2. Zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft wurden dann retrospektiv Datenblätter von 73 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 2000-2004 aufgenommen worden waren. Voraussetzung für diese Auswertung war, dass alle oben genannten Untersuchungen durchgeführt worden war und dass die Patienten unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen.

Normalkollektive und Normalwertbestimmung:

Hypothese:

Das HI-EEG liefert stabile Werte, die eine Normwerterstellung zulassen.

Ansatz:

Um eine Validierung der Methode zu erbringen wurden folgende Schritte durchgeführt: a) Recherche in der Literatur und den bisherigen Protokollen; b) Durchführung von HI-EEG-Messungen an 19 gesunden Kontrollpersonen im Alter zwischen 28 und 80 Jahren (Median: 63 Jahre) ohne bildmorphologisch oder neurologisch bekannte Störungen.

Ergebnisse Teil I:

In einer Vorstudie, die parallel zu der Entwicklung des HI-EEG durchgeführt wurde, wurde eine Probandengruppe mit 28 Teilnehmern ohne cerebrale Schäden im Alter von 32 bis 79 Jahren (Median: 62 Jahre) untersucht. Für den HI wurde ein Mittelwert von 89 und eine Standardabweichung von 6,6 ermittelt (Minimum: 75; Maximum 99) (*Jovanovic 2004, S.25*). Dort wurde beschrieben, dass die Werte beim gesunden Menschen reproduzierbar und stabil ausfielen (*ebenda, S.26*). Durch eigene Messungen an 19 Probanden (ohne nachweisbare Schäden des Zentralnervensystems –gesichert durch klinische Untersuchung inklusive bildgebender Verfahren- wurde ein Mittelwert von 91,32 und eine Standardabweichung von 6,435 für 38 Einzelmesswerte (HI = bilateral) bestimmt (Minimum 78; Maximum: 100)

Aus den beiden Studien ergibt sich für den *Mittelwert: 90,34* und für die *Standardabweichung: 6,505*

Ein Normbereich lässt sich definieren aus Mittelwert und 3-facher Standardabweichung (in den Bereich Mittelwert $\pm$ 3-fache Standardabweichung fallen 99,73% (Fehler $p=0,0027$) der Ergebnisse bei angenommener Normalverteilung). Da der Bereich nach oben per definitionem bei 100 endet gilt: *[70,83, 100]* ist der Normbereich, da nur ganze Zahlen als HI-Werte bestimmt werden, gilt als unterste Grenze des Normbereichs 71. Da in keiner der beiden Arbeit ein HI unter 71 bei Patienten ohne nachweisbare bildmorphologische zentrale Schäden gefunden wurde, berechnet sich die Spezifität dieses Testes in diesen Studien für den Normalbefund zunächst mit 100%. Allerdings ist zu beachten: Diese Spezifität ist eingeschränkt. Sie gilt nur für die Differenzierung zwischen makroskopisch nachweisbaren Schäden und nicht makroskopisch nachweisbaren Schäden. Aus diesen Studien kann keine Aussage zur Pathologie der Schädigung (z.B. Blutung, Tumor) getroffen werden. Nicht bekannt sind die Veränderungen bei Patienten mit anderen als ischämischen zentral nervösen Prozessen.

Vorschlag für eine Stadieneinteilung in Abhängigkeit vom Normalwert

Mithilfe dieses Grenzwertes lassen sich nun die Verlaufsdiagramme in 4 Stadien einteilen:

	HI betroffene Seite	HI nicht betroffene Seite
Stadium 1	>70	>70
Stadium 2	≤ 70	>70
Stadium 3a	≤ 70	≤ 70
Stadium 3b	Jeder Wert	$\leq$ HI betroffen und ≤ 70

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach hemisphärischen Indices

Stadium 1:

keine Absenkung der hemisphärischen Indices (weder ipsi- noch kontralateral):

Normalstadium

Stadium 2:

Absenkung des hemisphärischen Index auf der vom Schlaganfall betroffenen Seite. Wenn sich der Schlaganfall in der im HI-EEG messbaren Aktivität widerspiegelt, so entspricht dieser Befund der Erwartung: **pathognomonisches Normalstadium**

Stadium 3a:

Beide hemisphärische Indices liegen unterhalb des Normalwertes, obwohl die kontralaterale Seite keine primäre Schädigung erfahren hat. Dies deutet daraufhin, dass physiologische Defizite in einer Region des Gehirns entstanden sind, die vom Ursprung der Läsion entfernt, aber mit ihm anatomisch verbunden sind, was per definitionem einer Diaschisis entspricht: **pathognomonisches Diaschisisstadium**

Stadium 3b:

Auch hier liegt nach Definition eine Diaschisis vor. Zudem liegt der HI der nicht betroffenen Seite unter dem HI der ipsilateralen Seite. Dies ist verwunderlich, da die kontralaterale Seite - im Gegensatz zu ipsilateralen- keine direkte Schädigung erfuhr, deswegen: **paradoxes Diaschisisstadium**

Teil II: Anwendung der neuen EEG- Stadien auf Schlaganfallpatienten

a. Einfachmessungen

Hypothese:

Bei HI-EEG-Messungen an Schlaganfallpatienten finden sich individuell verschiedene hemisphärische Indices, diese lassen sich den im ersten Teil gefundenen Stadien zuordnen.

Methode:

Zunächst wurden 64 Patienten mithilfe der HI-EEG mehrfach untersucht, so dass 175 Messungen vorlagen. Ausschlusskriterien waren:

1. Patienten, bei denen kein cerebraler Insult mithilfe der konventionellen, bildgebenden Methoden nachgewiesen werden konnte. Dieses Ausschlusskriterium ergab sich aus der Fragestellung nach Diaschisis bei akutem Schlaganfall.
2. Patienten, bei denen Koinzidenzen von nicht ischämischen (wie z.B. konvulsiven Ereignissen oder Migraine) und ischämischen Schäden auftraten. EEG-Veränderungen können nicht alleine auf den Schlaganfall zurückgeführt werden.
3. Patienten mit bilateralen Prozessen. Eventuelle Veränderungen der HI-Werte können sowohl durch ipsilaterale, als auch durch kontralaterale Prozesse bedingt sein, so dass in diesen Fällen keine Aussage zum Diaschisisphänomen getroffen werden kann. Dies gilt auch für:
4. Patienten mit globalen Mikroangiopathien
5. Patienten mit gesicherten ischämischen Insulten in der Anamnese. Schlaganfälle in der früheren Patientengeschichte können Veränderungen der elektrischen Aktivität des Gehirns zur Folge haben, die nicht sicher von akuten zu differenzieren sind.

Dann wurden retrospektiv weitere 73 Patienten eingeschlossen, die diesen Kriterien entsprachen und durch qEEG untersucht worden waren, so dass Daten von 137 Patienten ausgewertet werden konnten. Von diesen 137 Patienten wurden 93 Patienten mehrfach untersucht. Insgesamt wurden 386 Messungen durchgeführt. EEG Messungen wurden durchgeführt im Zeitraum von einer Stunde bis 7 Tage nach Symptombeginn des akuten lateralisierten Schlaganfalls.

Ergebnis:

Die Auswertung der 175 Messungen an 64 prospektiv untersuchten Patienten ergab, dass sich die Stadieneinteilung tatsächlich auf das untersuchte Schlaganfallkollektiv projizieren lässt: Von 175 Messungen konnten 41 (23,4%) dem Stadium 1, 53 (30,3%) dem Stadium 2, 54 (30,9%) dem Stadium 3a und 27 Messungen (15,4%) zugeordnet werden. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen wurden diese Daten mit den retrospektiv erhobenen Daten kombiniert, so dass 386 Messergebnisse ausgewertet werden konnten.

Es zeigte sich:

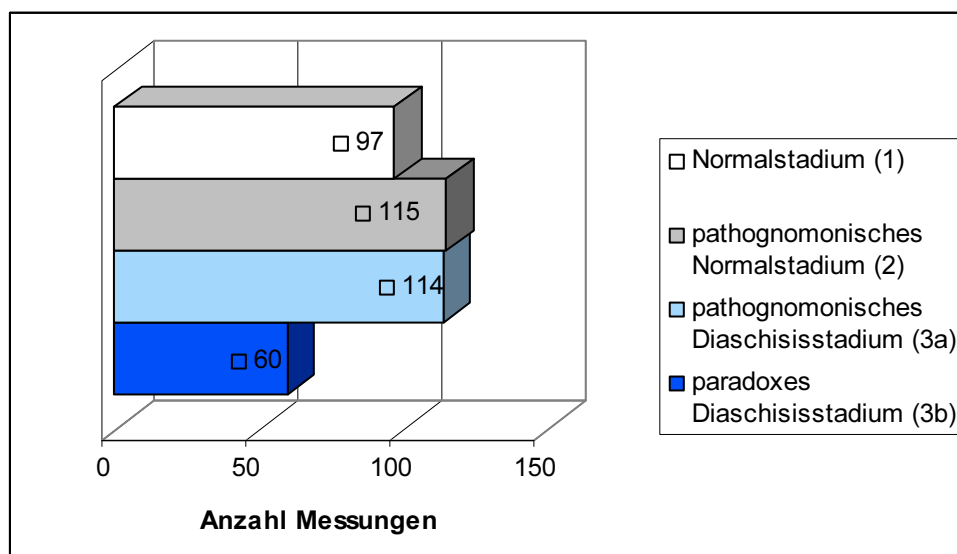


Abbildung 6:

Ergebnis der Zuordnung der Messwerte zu den Stadien in absoluten Zahlen. Prozentual ergibt sich (Gesamtzahl 386): Stadium 1 25,13%, Stadium 2 29,79%, Stadium 3a 29,53%, Stadium 3b 15,54%.

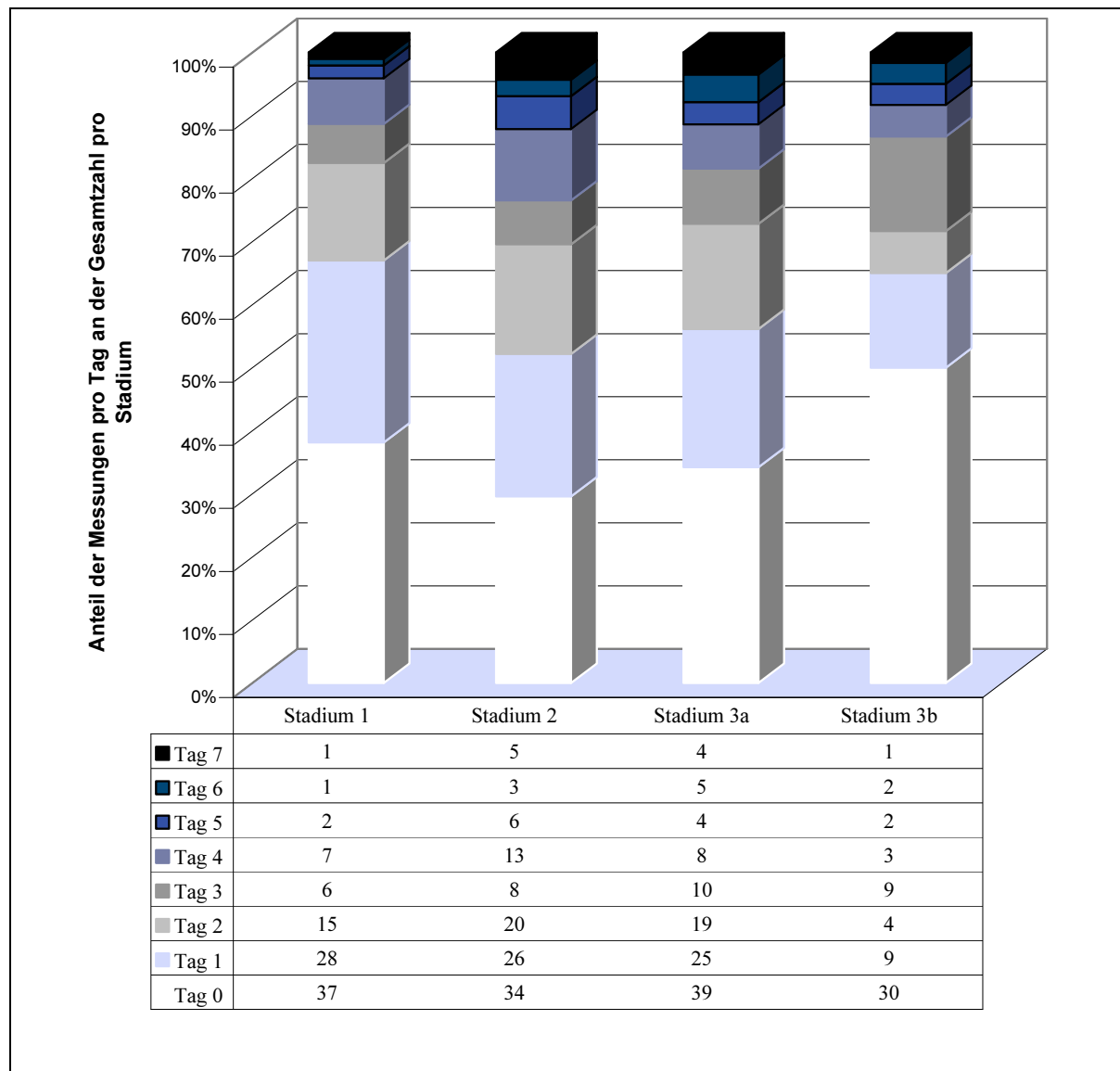


Abbildung 7: Vergleich der Latenz zwischen dem Auftreten der ersten Schlaganfallssymptome und dem Zeitpunkt der ersten HI-EEG-Messung für die einzelnen Stadien. Die Tabelle gibt für das entsprechende Stadium an, wann (Tag 0 entspricht 0-24 Stunden nach Auftreten der Symptome, Tag 1 25-48 Stunden und so weiter) wie viele der Messwerte, die diesem Stadium zugeordnet werden, gemessen wurden. Das Balkendiagramm ermöglicht einen Vergleich der einzelnen Stadien. Die Balkenlänge ist jeweils mit 100% normiert, so dass die Messzeitpunkte des HI-EEG unabhängig von der Gesamtzahl der Messungen pro Stadium verglichen werden können.

Aus Abbildung 6 geht hervor, dass die Sensitivität (100%-Anteil Stadium 1) für das HI-EEG zur Detektion von funktionellen Veränderungen beim akuten Schlaganfall bei 74,87% liegt, wenn innerhalb von einer Stunde bis sieben Tage nach Auftreten der ersten Schlaganfallssymptome gemessen wird. 45,07% dieser Messungen zeigen ein Diaschisisphänomen, welches nicht mithilfe der konventionellen Bildgebung (MRT, CT) dargestellt werden konnte. Eine ausführliche Analyse – Vergleich der Latenzzeiten wie in Abbildung 7 ausgeführt mit den Stadien im Sinne von Vierfeldertafeln mithilfe der Berechnung des Konfidenzintervalls der Odds-Ratio, dem Chi-Quadrat und Fischers exaktem Test – erlaubt keine eindeutig statistisch signifikanten Aussagen zum zeitlichen Auftreten der Stadien innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn.

Beispiele:

Stadium 1:

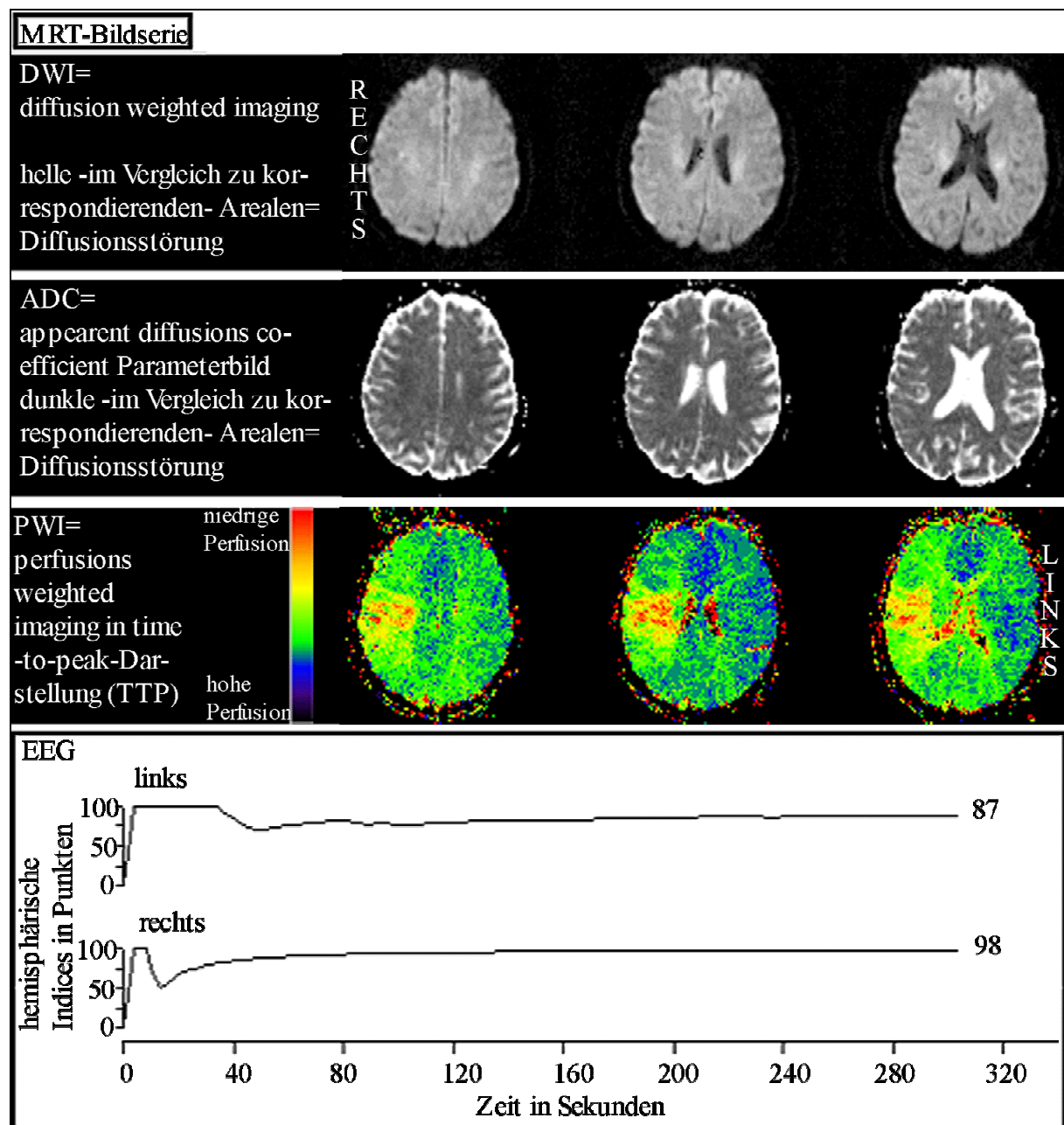


Abbildung 8: MRT-Bildserien und EEG-Messung einer 65-jährigen Patientin mit: 1. Dissektion der rechten Arteria carotis communis auf dem Boden einer fibromuskulären Dysplasie 2. Zerebraler Ischämie im Versorgungsgebiet der rechten Arteria cerebri media 3. Intermittierendem Vorhofflimmern.

Weitere Angaben: Bild wurde 2 Stunden nach Symptombeginn aufgenommen. Es besteht ein deutliches mismatch, da die Läsion in den oberen beiden Wichtungen (Darstellung der Diffusionsstörung) kleiner ist (nicht erkennbar), als in der unteren Darstellung (Perfusionswichtung). Bildquelle: Prof. Mödder, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Darunter: HI-EEG-Aufzeichnung (Messung: 36 Stunden nach Symptombeginn) derselben Patientin, die normale hemisphärische Indices zeigt. Rechts sind die zeitlich gemittelten Indices angegeben, die sehr stabil sind.

Stadium 2:

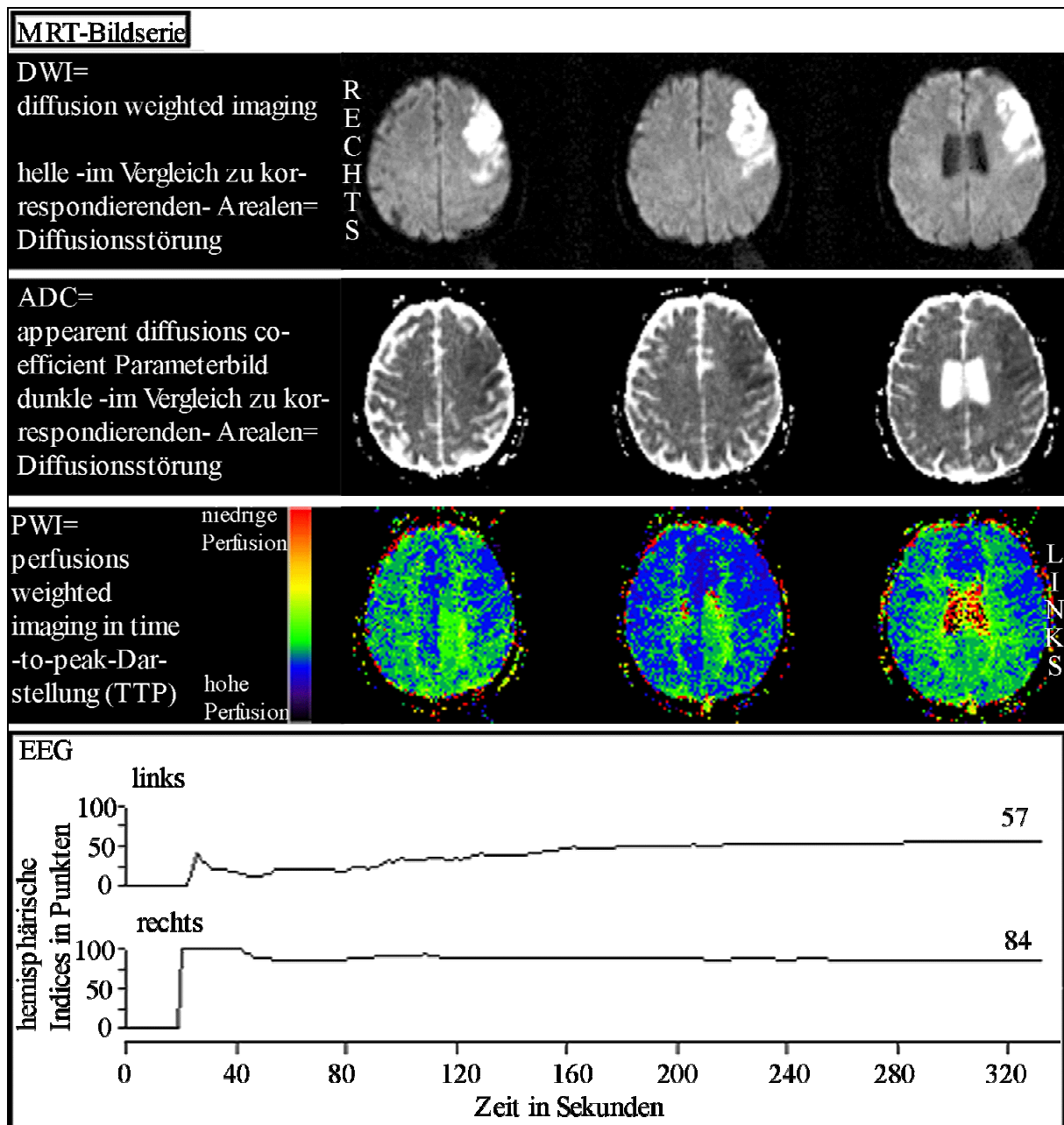


Abbildung 9: MRT-Bildserien und EEG-Messung eines 60-jährigen Patienten mit: 1. Teilinsult im Stromgebiet der linken Arteria cerebri media bei Dissektion der linken Arteria carotis interna 2. Zustand nach kombinierter systemischer Lysetherapie (Medikamente: rtPA und Tirofiban) 3. Zustand nach notfallmäßiger operativer Rekanalisation der linken Arteria carotis interna (am Tag des Infarkts) 4. Arteriellem Hypertonus 5. Nikotinabusus.

Weitere Angaben: Die Bildserie wurde vier Tage nach dem akuten Ereignis aufgenommen. Der Teilinsult ist deutlich erkennbar in der Diffusionswichtung, aber nicht mehr sichtbar in der perfusionsgewichteten Aufnahme. Die Perfusion ist also wieder hergestellt. Bildquelle: Prof. Mödder, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Darunter: HI-EEG - Aufzeichnung (Messung: 40 Stunden nach Symptombeginn) desselben Patienten. Die Aufzeichnung zeigt einen erniedrigten HI auf der betroffenen Seite, aber einen normalen Wert für die nicht vom Schlaganfall betroffene Seite

Stadium 3a:

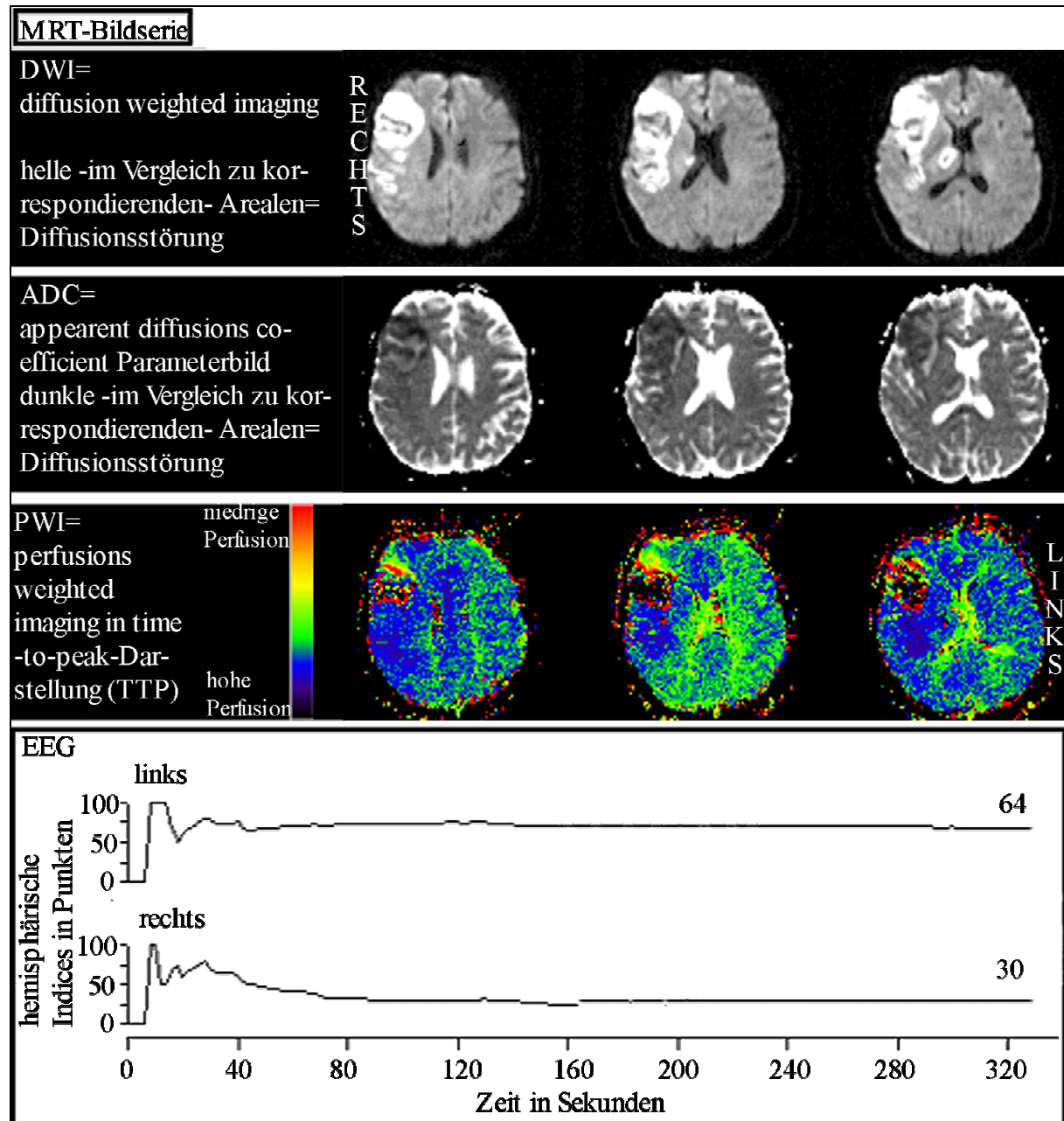


Abbildung 10: MRT-Bildserien und EEG-Messung einer 50-jährigen Patientin mit: 1. kardiogen embolisch bedingtem rechtshemisphärischen Insult im Stromgebiet der Arteria cerebri media -behandelt mit kombinierter Lysetherapie (rtPA und Tirofiban) 2. Verdacht auf dilatative Kardiomyopathie mit linksventrikulären Spitzenaneurysma-Thromben 3. globaler Herzinsuffizienz mit Aszites, Lebervenenstauung und Pleuraerguß rechts 4. medikamentös eingestelltem Diabetes mellitus.

Weitere Angaben: Die Bilder wurden 28,5 Stunden nach dem akuten Ereignis aufgenommen. Zu erkennen sind sowohl Diffusions- als auch Perfusionsstörung. Die Diffusionsstörung ist ausgeprägter und unregelmäßig, so dass einerseits von einem hämorrhagischen Umbau im Infarktgebiet und andererseits von einer teilweisen Normalisierung der Perfusion auszugehen ist. Bildquelle: Prof. Mödder, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Darunter: HI-EEG - Aufzeichnung (Messung: 53 Stunden nach Symptombeginn) derselben Patientin. Beide hemisphärischen Indices sind auf niedrigem, pathologischem Niveau ab 60 Sekunden nach Messbeginn stabil, so dass bei lateralisiertem Infarkt von einer Diaschisis auszugehen ist.

Stadium 3b:

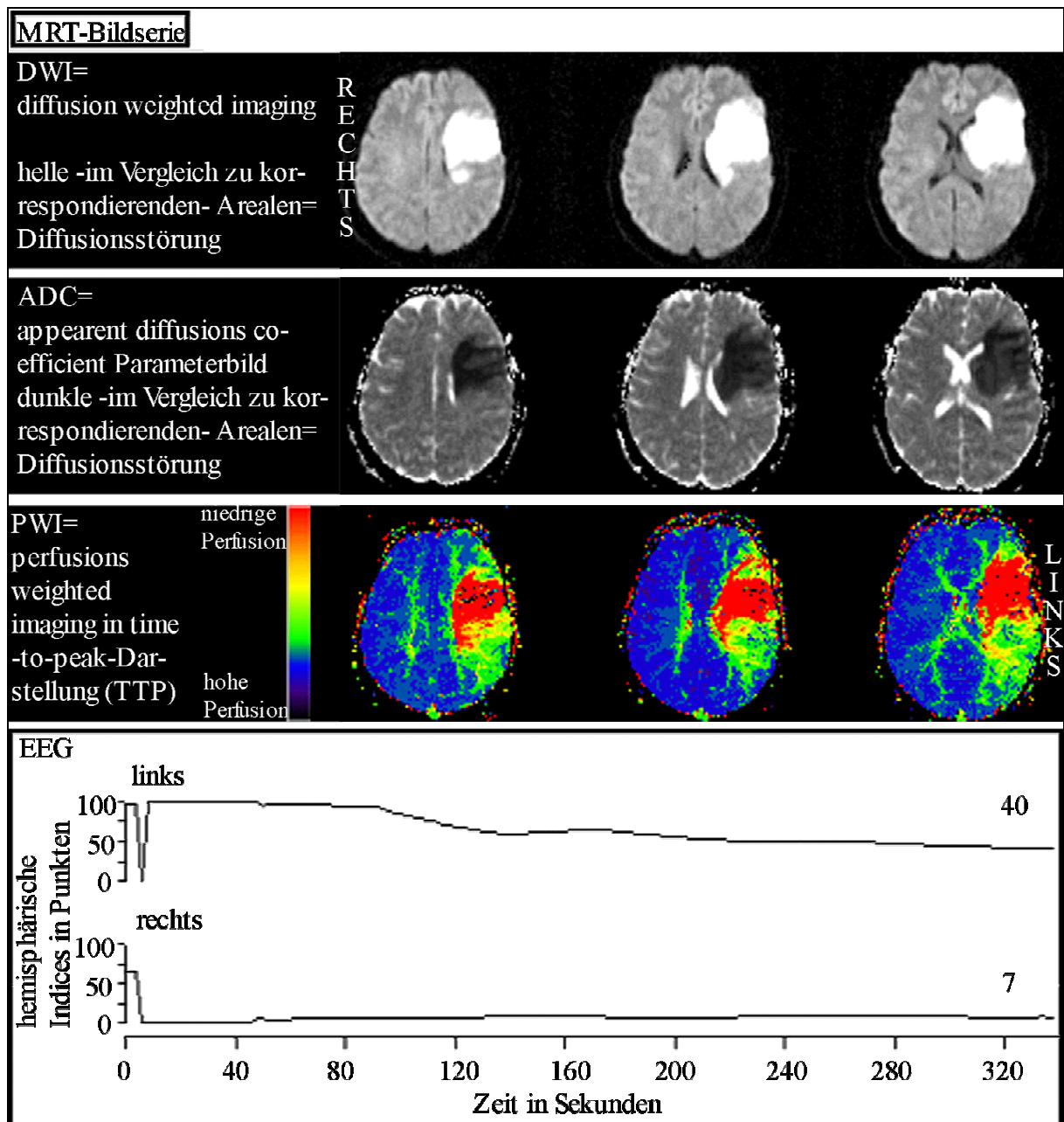


Abbildung 11: MRT-Bildserien und EEG-Messung einer 26-jährigen Patientin mit: 1. Infarkt eines vorderen Astes der Arteria cerebri media links mit Hemiplegie rechts und globaler Aphasie behandelt mit Actilyse 2. Adipositas 3. Nikotinabusus 4. Verdacht auf Morbus Basedow, Differenzialdiagnose: Autoimmunthyreopathie 5. Proteinurie bei Verdacht auf Glomerulopathie 6. Zustand nach zweimaliger Thrombophlebitis.

Weitere Angaben: Die Bilder wurden 20 Stunden nach dem akuten Ereignis aufgenommen. Sowohl die Diffusions- als auch die Perfusionsstörung sind deutlich zu erkennen. Es besteht ein mismatch, da die Perfusionsstörung etwas ausgeprägter ist als die Diffusionsstörung. Bildquelle: Prof. Mödder, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Darunter: HI-EEG-Aufzeichnung (Messung: 3 Stunden nach Symptombeginn) derselben Patientin. Die Messwerte beider Seiten sind nach 120 Sekunden Messdauer stabil. Der HI der nicht betroffenen Seite (rechts) liegt deutlich unter dem HI links, also liegt hier eine paradoxe Diaschisis vor.

Schlussfolgerungen:

Nach den vorliegenden Messwerten tritt das Diaschisisphänomen bei Patienten mit akut hemisphärischem Schlaganfall innerhalb der ersten 7 Tage nach Auftreten der Schlaganfallssymptome häufig auf. Diese Funktionsveränderung lässt sich durch das HI-EEG darstellen, nicht aber durch konventionelle Bildgebung.

b. Mehrfachmessungen im Verlauf:

Hypothesen:

1. Im zeitlichen Verlauf verändern sich die individuell gemessenen hemisphärischen Indices. Es kann ein kleinster hemisphärischer Index (bezogen auf die Messreihe) bestimmt werden. Dieser ermöglicht eine neue Zuteilung zu den Stadien.
2. Im zeitlichen Verlauf verändern sich die hemisphärischen Indices nach verschiedenen Mustern. Diese Muster können voneinander abgegrenzt werden und erlauben eine weitere Einteilung der Messreihen nach ihrer Dynamik.

Methode:

Bei 93 von 137 Patienten wurden im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes mehrere HI-EEG Messungen durchgeführt. Aus den gewonnenen Daten lassen sich Verlaufsdiagramme erstellen. Dies geschieht, indem der Betrag der hemisphärischen Indices graphisch gegen den zeitlichen Verlauf aufgetragen wird.

1. Die neu erstellten Verlaufsdiagramme werden eingeteilt nach der in Teil 2 definierten Einteilung. Ausschlaggebend für die Zuordnung zu einem Stadium ist der kleinste Wert der Messreihe.
2. Diese Einteilung in Stadien berücksichtigt nicht die Dynamik der Messreihen, denn die Diagramme werden so eingeteilt, dass die kleinsten gemessenen Werte ausschlaggebend für die Zuordnung zu einem Stadium sind. Wenn aber im Verlauf der Messreihe höhere Werte erreicht werden, die nicht die Kriterien des Stadiums erfüllen, werden diese nicht berücksichtigt. Aus diesem Grunde wird innerhalb der Stadien weiter unterschieden. Diese Subklassifizierung betrifft nicht Stadium 1, da dieses definitionsgemäß das Stadium ist, welches die höchsten Messwerte beinhaltet. Daraus folgt, dass bei Stadium 1 keine Abweichungen von der Definitionsgrenze möglich sind, da die Messreihe bei einer derartigen Abweichung einem anderen Stadium zugeordnet wird. Vier verschiedene Fälle sind denkbar:

1).Initial und konstant

Der erste gemessene Index erfüllt das Stadiumkriterium ebenso wie alle weiteren Werte.

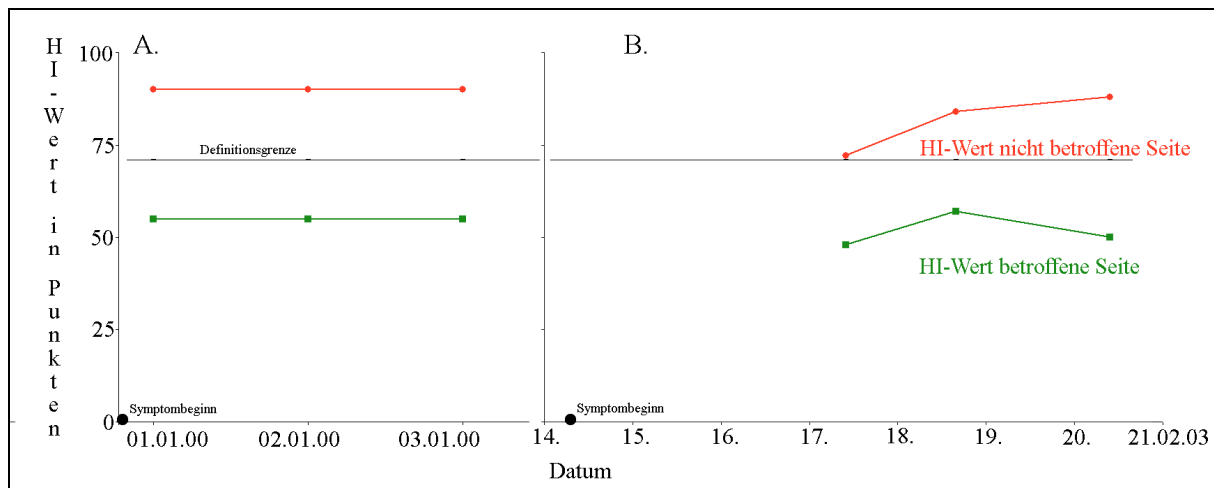


Abbildung 12: schematische Darstellung eines Verlaufdiagramms (links) und tatsächlich gemessene Werte (rechts): Die zwei Diagramme illustrieren mögliche zeitliche Veränderungen der hemisphärischen Indices in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt bezogen auf den Symptombeginn. Beide Diagramme zeigen nur Werte, die dem Stadium 2 zugerechnet werden. Die Werte des rechten Diagramms wurden bei demselben Patienten gemessen, dessen MRT-Bilder in Abbildung 9 gezeigt wurden.

2.) Initial und transient

Auch hier erfüllt der erste gemessene hemisphärische Index das Stadiumkriterium, allerdings werden im weiteren Verlauf der Messreihe Indices gemessen, die oberhalb der Definitionsgrenze liegen.

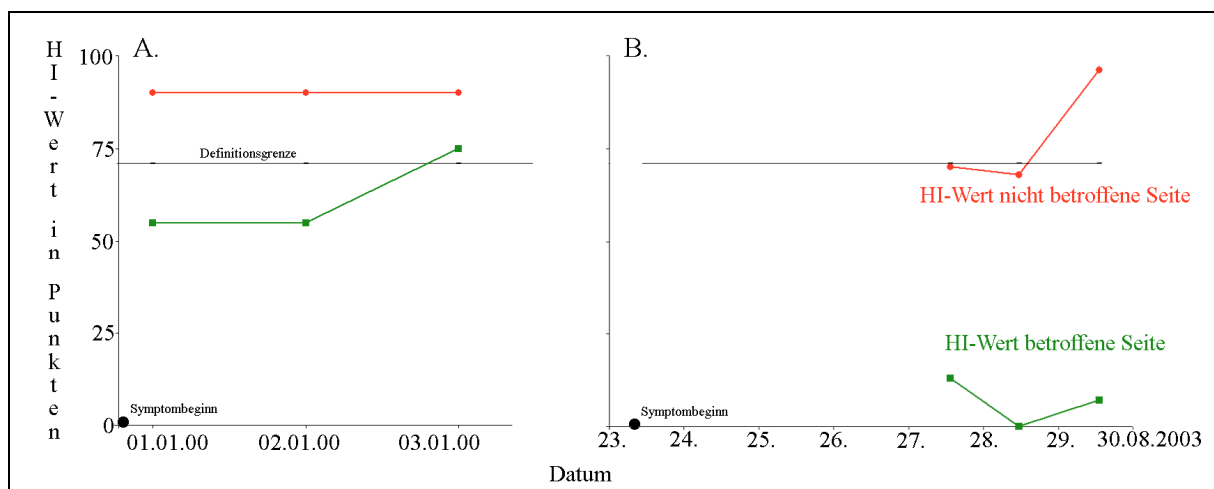


Abbildung 13: schematische Darstellung eines Verlaufdiagramms (links, A.) und tatsächlich gemessene Werte (rechts, B.): Die beiden Diagramme illustrieren jeweils Messreihen, deren initial gemessene Werte dem Stadiumkriterium entsprechen, die im weiteren Verlauf aber Messwerte oberhalb der Stadiendefinitionsgrenze aufweisen. Hier ist zu beachten, dass die Werte der schematischen Darstellung initial dem Stadium 2, zum letzten Messzeitpunkt aber dem Stadium 1 entsprechen, weswegen dieser Verlauf als Stadium 2 (initial und transient) bezeichnet wird. Das Verlaufdiagramm rechts weist hingegen initial und zum zweiten Messpunkt Werte auf, die Stadium 3a zugerechnet werden, hingegen bei der letzten Messung Werte, die Stadium 2 entsprechen, weswegen dieser Verlauf Stadium 3a (initial und transient) bezeichnet wird. Diese Messungen stammen von einer 71-jährigen Patientin mit rechtshemisphärischem ischämischen Infarkt bei hochgradiger Stenose der Arteria carotis interna rechts.

3.) transient

Zu Beginn der Messreihe ist das Stadiumkriterium nicht erfüllt. Im Verlauf der Messung

sinken die hemisphärische Indices so, dass zunächst die Stadienbedingung erfüllt wird, dann aber zu weiteren Messzeitpunkten werden - wie initial- Indices gemessen, die nicht mehr die Stadienbedingung erfüllen.

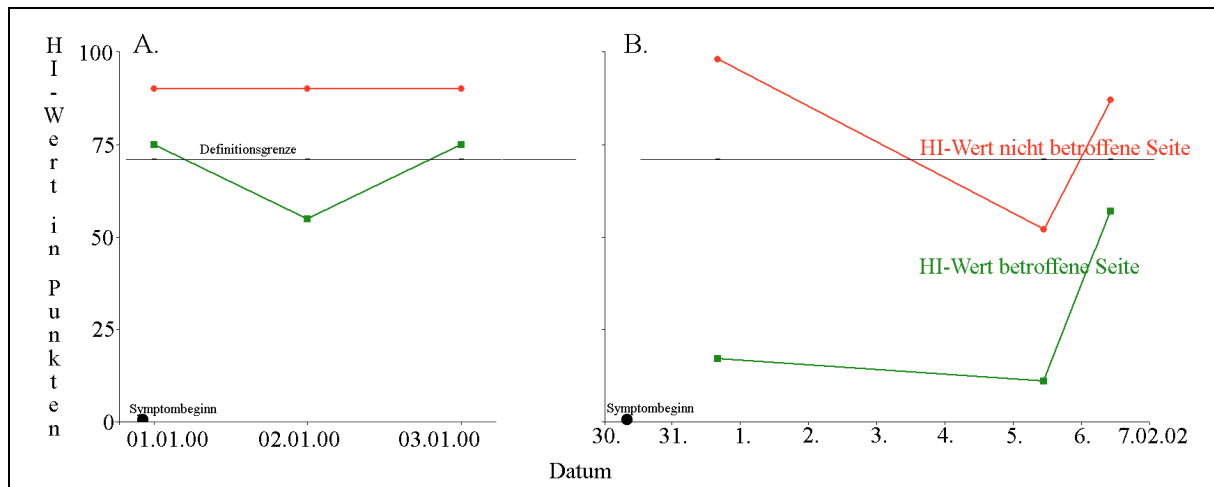


Abbildung 14: schematische Darstellung eines Verlaufdiagramms (links) und tatsächlich gemessene Werte (rechts): Die beiden Diagramme illustrieren jeweils das transiente Auftreten von pathologischen Befunden. Sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Messung werden hemisphärische Indices gefunden, die einem höheren Stadium entsprechen, als Indices, die in der Mitte der Messreihe gefunden werden. Zu beachten ist, dass im Schema (links) die ersten und letzten Messwerte die Bedingungen des Stadium 1 und die zweiten Indices die Bedingungen des Stadium 2 erfüllen. Daraus ergibt sich hier die Bezeichnung: Stadium 2 (transient). Hingegen finden sich im ersten Diagramm zu Beginn und zum Ende der Messreihe Werte, die mit Stadium 2 korrespondieren. Die mittleren HI passen zu Stadium 3, woraus die Bezeichnung Stadium 3 (transient) folgt. Die Messwerte stammen von einer 84-jährigen Patientin mit ischämischem Insult links bei hochgradiger Stenose der Arteria carotis interna und Zustand nach Eversionsendarterioektomie.

4.) weder initial noch transient

Die hemisphärischen Indices sinken erst im Messverlauf, so dass das Stadiumkriterium erfüllt ist und bleiben unterhalb des Wertes, der das Stadium definiert.

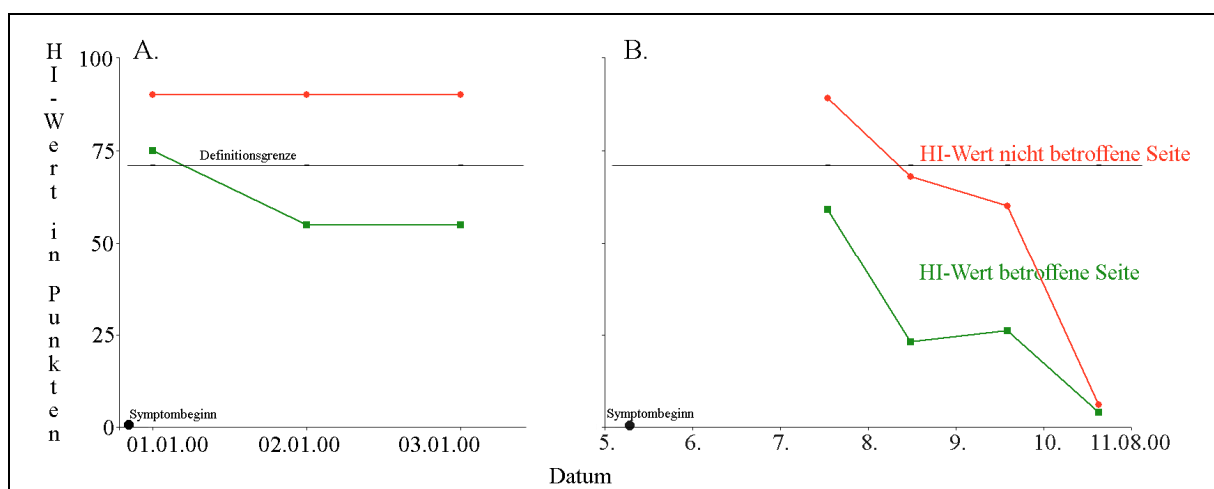


Abbildung 15: schematische Darstellung eines Verlaufdiagramms (links) und tatsächlich gemessene Werte (rechts): Diese beiden Diagramme zeigen ein Absinken der Messwerte bezogen auf den initial gemessenen Wert, die auch bis zum letzten Messzeitpunkt anhält. Zwei unterschiedliche Stadien sind dargestellt: Links findet sich initial Stadium 1 und im weiteren Verlauf Stadium 2, woraus die Bezeichnung Stadium 2 (weder initial noch transient) resultiert und rechts initial Stadium 2 und weiter Stadium 3. Dies kennzeichnet Stadium 3 (weder initial noch transient). Das EEG wurde bei einem 58-jährigen Patienten mit einem Infarkt eines Astes der rechten Arteria cerebri media aufgezeichnet.

3. Weiter interessant ist der Zusammenhang zwischen den initial gemessenen Werten und den im weiteren Verlauf gefundenen kleinsten Indices. In den oben getroffenen Differenzierungen sind diese Informationen nicht enthalten. Zwar müssen Patienten, die dem Stadium 2 (pathognomonisches Normalstadium) zugeteilt werden und zusätzlich zu den dynamischen Gruppen „transient“ und „weder initial noch transient“ zugerechnet werden, zu Beginn der Messung Messwerte über 70 gehabt haben, dies gilt aber nicht zwangsläufig für transiente Fälle der anderen beiden Stadien. Die Zuordnung zur Untergruppe „transient“ in Stadium 3a oder 3b sagt aus, dass zu einem früheren Messzeitpunkt ein anderes Stadium erreicht wurde, aber sie gibt nicht an welches. Die Datensätze wurden auf diese Fragestellung untersucht.

Ergebnis:

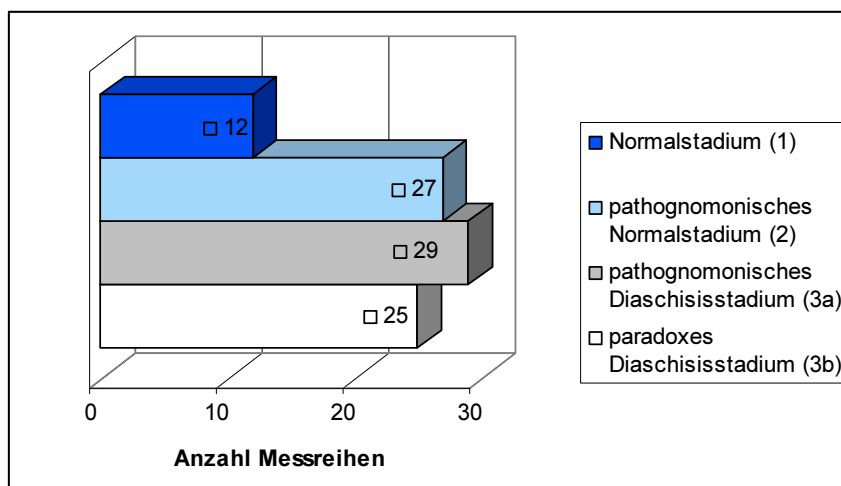


Abbildung 16: Zuordnung der Messreihen zu den Stadien. Eingeteilt wurde nach dem kleinsten Messwert der Messreihe. Untersucht wurden 93 Messreihen. Angegeben sind die absoluten Zahlen. In Prozent: Normalstadium: 12,90%, pathognomonisches Stadium: 29,03%, pathognomonisches Diaschisisstadium 31,18% und paradoxes Diaschisisstadium: 26,88%

Hieraus wird ersichtlich, dass mithilfe des HI-EEG bei 13% der Untersuchten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden konnten, obwohl sie bildmorphologisch und klinisch gesichert einen Schlaganfall erlitten hatten. Weiter zeigten die HI-EEG-Untersuchungen für 58% der Patienten pathologische Veränderungen auf der nicht durch eine Hypoxie geschädigten Seite. Dies entspricht 67% $((29+25)/(27+29+25))$ der Patienten, bei denen ein HI-Wert gemessen wurde, der unterhalb der Grenze liegt, die den Normalbereich definiert. 27% der Untersuchten konnten dem paradoxen Diaschisisstadium zugeordnet werden. Das sind 31% der Patienten mit erniedrigten HI-Werten.

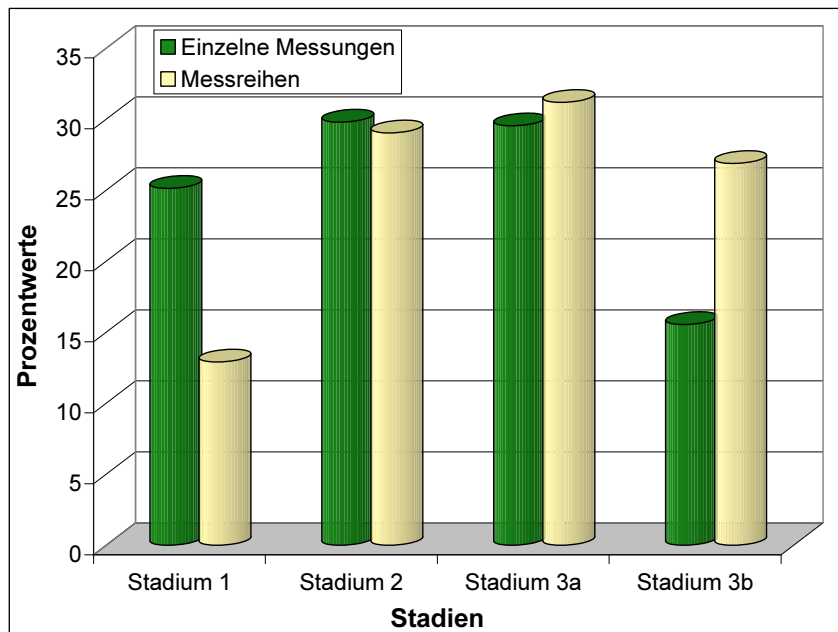


Abbildung 17: Vergleich der prozentualen Anteile der Stadieneinteilung zwischen den Einzelmessungen und den Messreihen. Es wird gezeigt, dass prozentual mehr Einzelmessungen dem Stadium 1 zugeordnet werden als Messreihen. Messreihen werden hingegen häufiger dem Stadium 3b zugeteilt. Da, wie aus den Latenzberechnungen hervorgeht, gehäuft an den ersten Tagen nach Auftreten der Schlaganfallssymptome gemessen wurde und nicht gleichmäßig verteilt, gibt dieser Vergleich einen Hinweis auf die Abhängigkeit der

Messwerte vom Messzeitpunkt.

Auftrennung nach der Dynamik der Messreihen:

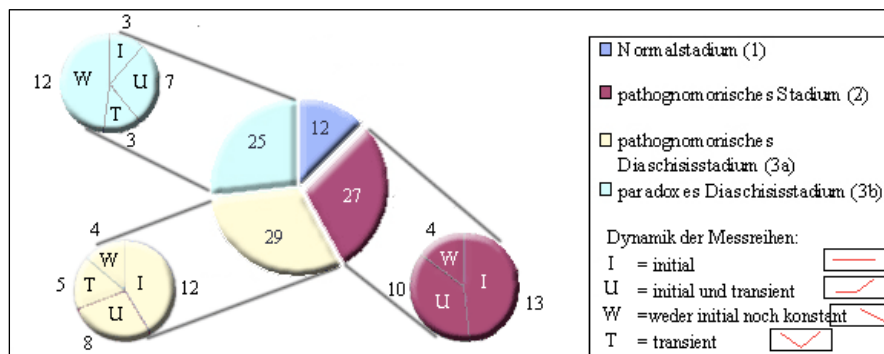


Abbildung 18: vgl. Abbildung 16 (zusätzliche Berücksichtigung der Dynamik der Messreihen): Gezeigt wird, wie die Messwerte einer Messreihe fluktuieren. In der Legende sind zur Erinnerung der Dynamik kleine Symbole eingefügt. Angegeben sind jeweils die absoluten

Werte. In Prozent: Stadium 2: initial 48,15%, initial und transient 37,04%, weder initial noch transient 14,81%. Stadium 3: initial 41,38%, initial und transient 27,59%, transient 17,24%, weder initial noch transient 13,79%. Stadium 4: initial 12%, initial und transient 28%, transient 12%, weder initial noch transient 48%.

Aus der Abbildung geht hervor, dass die oben angenommenen verschiedenen dynamischen Verläufe in den drei relevanten Stadien vorkommen. Einzig in Stadium 2 werden keine „transienten“ Messreihen gefunden. Sonst finden sich alle angenommenen Muster in jedem untersuchten Stadium wieder.

Dynamik:

Aus Abbildung 18 lassen sich Aussagen zum Auftreten von dynamischen Phänomenen entnehmen: Insgesamt weisen 33 von 93 (35,48%) Verlaufsdiagrammen transiente Verläufe

auf (gewertet werden „transiente“ und „initial und transiente“ Stadien) Nur bezogen auf die Stadien 2-4 (Stadium 1 kann per definitionem keine transienten Verläufe beinhalten) sind dies 40,74 %. Transiente Verläufe in den einzelnen Stadien: pathognomonisches Normalstadium: 10 von 27 (37,04%); pathognomonisches Diaschisisstadium: 13 von 29 (44,83%); paradoxes Diaschisisstadium: 10 von 25 (40%)

Anmerkung:

Zu beachten ist, dass die dynamische Einteilung der Messreihen sich prinzipiell nur an drei Messpunkten festmacht: Den initial gemessenen, den kleinsten und den letzten Messwerten einer Messreihe. Einige Patienten wurden mehr als dreimal gemessen und zeigten dabei Fluktuationen in ihren hemisphärischen Indices, die durch diese Einteilung nicht differenziert dargestellt werden.

Zum Zusammenhang zwischen initial gemessenem und kleinstem hemisphärischem Index:

Insgesamt wurden bei 23 (von 93) Patienten zu Beginn der Messungen Normalwerte gemessen. Dies entspricht 25% des gesamten Patientenkollektivs. Bei 12 der Untersuchten blieben die Messwerte über der Definitionsgrenze, bei 11 (48%) fielen sie im zeitlichen Verlauf ab, so dass 4 dem Stadium 2 (pathognomonisches Normalstadium), 3 dem Stadium 3a (pathognomonisches Diaschisisstadium) und 4 dem Stadium 3b (paradoxes Diaschisisstadium) zugeteilt wurden.

30 (32%) Patienten zeigten zum ersten Messzeitpunkt erniedrigte ipsilaterale und normale kontralaterale Werte, was dem Stadium 2 entspricht. Bei 7 (23%) von ihnen fielen die Messwerte im weiteren Verlauf. 6 wurden dem Stadium 3a und eine Person dem Stadium 3b zugeordnet.

Ebenfalls 30 Untersuchte (32%) wiesen initial „Stadium 3a-konforme“ Werte auf. Bei 10 Untersuchten (33%) fielen die Messwerte weiter, diese wurden Stadium 3b zugerechnet.

Diese Ergebnisse fasst Tabelle 2 zusammen.

Messwerte initial	absolut	In Prozent	→Stadium 2	→Stadium 3a	→Stadium 3b
Stadium 1	23	24,73	4	3	4
Stadium 2	30	32,26	-	6	1
Stadium 3a	30	32,26	-	-	10
Stadium 3b	10	10,75	-	-	-
Gesamt	93	100			

Tabelle 2: Zuordnung der Verlaufsdiagramme zu den Stadien unter Berücksichtigung des initialen Messwertes und der weiteren Entwicklung der Messreihe

Hier lässt sich weiter berechnen, dass 57% aller Untersuchten (absolut: 53 von 93) initial keine Diaschisis zeigten. Von diesen entwickelten 14 (26%) dieses Phänomen im weiteren Messverlauf. Auf die Gesamtheit bezogen bedeutet dies, dass 14 von 93 Untersuchten (15,%) ein Absinken beider HI-Werte unter die Normalwertgrenze erst nach der ersten Messung entwickelten.

Bei 40 von 93 (43%) bestand es schon initial. Daraus ergibt sich, dass das Auftreten der Diaschisis zu 74% (40 von 54 Diaschisisfällen) initial gemessen wird.

Anders verhält es sich, wenn das paradoxe Diaschisisstadium isoliert betrachtet wird: Insgesamt wurde es 25-mal gefunden. 10 Patienten zeigten es zum ersten Messzeitpunkt. Dies entspricht 40%.

Schlussfolgerung:

Den Diaschisisstadien (vor allem dem paradoxen Diaschisisstadium) werden prozentual mehr Messreihen als Einzel-Messwerte zugeordnet. Eventuell tritt es damit noch häufiger auf als die Ergebnisse des ersten Teils nahe legen. Die Messreihen sind untereinander und in sich sehr variabel. Es können verschiedene Veränderungsmuster unterschieden werden.

c. Korrelation der Ergebnisse mit Risikofaktoren und Therapiemodi:

Hypothesen:

1. Die Ergebnisse der Stadieneinteilung (Einteilungen in Stadien und dynamische Muster) korrelieren mit Risikofaktoren des akuten Schlaganfalls.
2. Die Ergebnisse der Stadieneinteilung (Einteilungen in Stadien und dynamische Muster) korrelieren mit Therapiemodi des akuten Schlaganfalls.

Methodischer Ansatz:

Es wird im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie untersucht. Mithilfe der Einteilung in die Stadien, sowohl der statischen, als auch der dynamischen, sowie den bekannten Risikofaktoren können mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von HI-EEG-Phänomenen und Risikofaktoren untersucht werden. Die Patientendaten werden mittels Vierfeldertafeln ausgewertet. Berechnet werden die Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall, der statistische Fehler mithilfe des Chi-Quadrattests und der statistische Fehler mithilfe von Fishers exaktem Test.

Definition der Fälle:

Zugrunde gelegt wird die Stadieneinteilung der konsekutiven Messreihen.

Die Einteilung in die Stadien wirft die Frage nach den Unterschieden zwischen den einzelnen Stadien auf:

Was unterscheidet Patienten deren HI-EEG-Messwerte dem pathognomonischen Normalstadium (Stadium 2) zuzuordnen sind, von denen, deren EEG Werte niedriger sind? Besonderes Interesse gilt den Diaschisisstadien. Deshalb werden die Patienten in zwei Gruppen geteilt (Fall/Nicht-Fall). Einerseits wird getrennt zwischen Diaschisisstadium- und Nicht-Diaschisisstadium-Patienten (1+2 vs. 3a+b) und andererseits zwischen paradoxem Diaschisisstadium (Stadium 3b) und den Stadien 1-3a. Die zwei entstandenen Gruppen werden untersucht auf ihren Zusammenhang zu Risikofaktoren bzw. Therapiemodi des akuten Schlaganfalls.

Aus der dynamischen Einteilung geht hervor, dass 33 der Patienten transiente Messverläufe zeigen. Diese Gruppe wird nun verglichen mit den Patienten, die keine derartigen dynamischen Phänomene während ihrer Messungen zeigen.

Definition exponiert/nicht exponiert:

Für die Patientengruppe waren bekannt:

Risikofaktoren des Schlaganfalls:

1. Alter: Es ist bekannt, dass das Alter ein wesentlicher Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalls ist. So verdoppelt sich die Schlaganfallrate nach dem 55. Lebensjahr pro Dekade (*Leitlinien in der Neurologie 2003*). Um den Zusammenhang zwischen dem Alter und der Zuordnung zu einem Diaschisisstadium zu überprüfen, werden die Untersuchten nach verschiedenen Modi in vier unterschiedliche dichotome Gruppen (1: Grenzwert 50 Jahre, 2: 60 Jahre, 3: 70 Jahre, 4: 80 Jahre) eingeteilt. Beispiel: Gruppe 1: Alter <50 Jahre vs. Alter $\geq$ 50 Jahre. So kann auf verschiedene Zusammenhänge überprüft werden.

2. Geschlecht

3. bekannte Arrhythmie (ohne Unterscheidung der einzelnen Arrhythmieformen)

4. strömungsrelevante Stenosen im Bereich der Arteria carotis interna

5. Hypertonie

Es können verschiedene Zusammenhänge untersucht werden. Die Risikofaktoren Arrhythmie, strömungsrelevante ACI-Stenosen und Hypertonie werden einzeln und in verschiedenen Kombinationen auf einen Zusammenhang zu den Diaschisisstadien überprüft. Außerdem wird noch speziell differenziert zwischen einem Zusammenhang zu beiden Diaschisisstadien oder nur zum paradoxen Diaschisisstadium. Insgesamt ergeben sich 18 Kombinationsmöglichkeiten

Therapiemodi des akuten Schlaganfalls:

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten um Zusammenhänge zwischen der Stadieneinteilung und dem Therapiemodus zu überprüfen. Im Patientenkollektiv kann differenziert werden zwischen Patienten mit unterschiedlichem Therapieprofil:

1. Lysetherapie gesamt (nicht unterschieden zwischen Einfachlyse und Lysetherapie in Kombination mit Tirofiban (Aggrastat®) – 60% der Untersuchten
2. Kombinationstherapie (rtPA oder andere Fibrinolytika und Tirofiban) – 45% der Untersuchten
3. Einfachlyse (keine Tirofibangabe) – 15,% der Untersuchten
4. keine Lysemedikation (kein rtPA oder andere Fibrinolytika, sondern reine Tirofiban Gabe – 10% der Untersuchten.

Diese Therapieprofile wurden auf ihren Zusammenhang zu den Diaschisisstadien überprüft

Je nach Vorhandensein oder Nichtvorhandensein wird unterschieden zwischen exponiert und nicht exponiert.

	Männlich	weiblich	gesamt
Stadium 3a od. 3b	27	27	54
nicht Stadium 3a oder 3b	20	19	39
Gesamt	47	46	93

Tabelle 3: exemplarische Vierfeldertafel

Ergebnis:

Korrelation mit Risikofaktoren des akuten Schlaganfalls:

Wert im Vergleich mit Stadium 3	Odds Ratio [Konfidenzintervall]	stat. Fehler nach Chi-Quadrat-Test (λ^2)	Fehler nach Fischers exaktem Test
Alter über 50 Jahre	0,52973 [0,06691; 3,34729]	0,45619 (0,55522)	0,69492
über 60 Jahre	1,08824 [0,41209; 2,86766]	0,85047 (0,03554)	1
über 70 Jahre	4,4 [1,44472; 13,99438]	0,00309 (8,75166)	0,00353
über 80 Jahre	1,22449 [0,23286; 6,99985]	0,79029 (0,07072)	1
männliches Geschlecht	0,95 [0,38375; 2,35026]	0,90288 (0,01489)	1
Arrhythmie	0,97744 [0,39489; 2,41937]	0,95673 (0,00294)	1
A. carotis int. Stenose	1,48571 [0,59264; 3,74428]	0,35318 (0,86198)	0,40158
Hypertonie	1,65217 [0,63748; 4,29791]	0,25365 (1,30307)	0,27627
Arrhythmie + ACI-Stenose	0,88068 [0,27886; 2,80012]	0,81017 (0,05777)	1
Arrhythmie + Hypertonie	0,96939 [0,37607; 2,50378]	0,94353 (0,00502)	1
ACI – Stenose + Hypertonie	1,80952 [0,65162; 5,10599]	0,20909 (1,57773)	0,25569
1	1,12 [0,23079; 5,28993]	0,87249 (0,02576)	1
2	2,2 [0,87533; 5,5725]	0,06395 (3,43183)	0,09098
3 (v.3) Risikofaktoren	0,68085 [0,19016; 2,43297]	0,50703 (0,4402)	0,56469

Tabelle 4: Vergleich Stadium 3 mit Risikofaktoren

Wert im Vergleich mit Stadium 3b	Odds Ratio [Konfidenzintervall]	stat. Fehler nach Chi-Quadrat-Test (λ^2)	Fehler nach Fischers exaktem Test
Alter über 50 Jahre	0,91277 [0,14086; 7,356]	0,91649 (0,011)	1
über 60 Jahre	1,01632 [0,34445; 3,04411]	0,97425 (0,00104)	1
über 70 Jahre	1,6 [0,55393; 4,60986]	0,33284 (0,93782)	0,45325
über 80 Jahre	0,3631 [0,01567; 3,24158]	0,33719 (0,92107)	0,67758
männliches Geschlecht	1,34986 [0,48855; 3,751]	0,52293 (0,40812)	0,64114
Arrhythmie	1,51906 [0,54951; 4,22816]	0,37305 (0,79346)	0,48353
A. carotis int. Stenose	1,54762 [0,55979; 4,29574]	0,35131 (0,86873)	0,48027
Hypertonie	3,675 [1,03229; 14,27490]	0,02346 (5,13383)	0,02756
Arrhythmie + ACI-Stenose	1,47386 [0,42111; 5,04273]	0,49177 (0,47266)	0,5571
Arrhythmie + Hypertonie	2,06593 [0,73181; 5,85878]	0,12612 (2,33976)	0,14723
ACI – Stenose + Hypertonie	2,35714 [0,81150; 6,87560]	0,07658 (3,13594)	0,12446
1	3,2 [0,36757; 73,04137]	0,26149 (1,26084)	0,4359
2	3,56250 [1,15205; 11,47469]	0,01290 (6,18222)	0,01821
3 (v.3) Risikofaktoren	1,63889 [0,41643; 6,26084]	0,41863 (0,65415)	0,51429

Tabelle 5: Vergleich Stadium 3b mit Risikofaktoren

Geschlecht:

Für die Prävalenz des Schlaganfalls gilt, dass 30% mehr Männer einen cerebralen Insult erleiden als Frauen (*Leitlinien in der Neurologie 2008*).

51% der untersuchten Patienten sind männlich. Zu den Stadien 3a und 3b (Diaschisisstadien) können 0,95 (*Odds Ratio*) mal *weniger Männer als Frauen* zugeordnet werden (in Relation zur jeweiligen Gesamtanzahl der Männer und Frauen). Mithilfe der Pearsons Chi-Quadrat-Statistik, auch Chi-Quadrattest genannt, lässt sich der Zusammenhang zwischen der Zuordnung zu einem Diaschisisstadium und dem Geschlecht prüfen. Damit besteht ein Zusammenhang (bei Annahme einer Normalverteilung) mit einem Fehler von 90,28 %. Hier kann demnach *nicht von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht*

und EEG-Stadium ausgegangen werden. Es findet sich ebenfalls kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Zuordnung zum Stadium 3b, wie aus Tabelle 6 hervorgeht.

Alter:

Die Einteilung zu den Altersklassen ergibt, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung 92% der Untersuchten größer oder gleich 50 Jahre alt waren, ≥ 60 Jahre waren 68%, ≥ 70 Jahre 32% und ≥ 80 Jahre 9%.

Zu den Stadien 3a und 3b („Diaschisisstadien“) können 0,53-mal weniger Patienten, die über 50 Jahre alt sind, zugeordnet werden, als dies bei Altersunabhängigkeit zu erwarten wäre. Die statistischen Fehler sowohl, sowohl durch Chi-Quadrat-Test, als auch durch Fischers exakten Test ermittelt, liegen über 5%, so dass nicht von einem statistischen Zusammenhang ausgegangen werden kann. Dies gilt auch für den Vergleich dieser Altersgruppen mit dem Stadium 3b.

≥ 70 Jahre:

Zu den Stadien 3a und 3b („Diaschisisstadien“) können relativ gesehen 4,4-mal [1,44472; 13,99438] mehr Patienten, die über 70 Jahre alt waren, zugeordnet werden als zu der Gruppe unter 70 Jahre. Es besteht nach dem Chi-Quadrat-Test ein *Zusammenhang* (mit einem Fehler von 0,30 %) zwischen der Zuordnung zu einem EEG-Stadium und der Einteilung in diese Altersgruppe. Der Fehler nach Fischers exaktem Test liegt bei 0,35%. Dies bedeutet, dass Patienten die –nach den oben definierten Kriterien- eine Diaschisis aufweisen häufiger über 70 Jahre alt waren, als Patienten ohne Diaschisis.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den beiden Kriterien lässt sich mit Hilfe des Assoziationsmaßes Phi-Quadrat abschätzen.

In diesem Fall ist $\Phi^2=0,094$ und $\Phi=0,31$ was auf einen *starken Zusammenhang* zwischen den Kriterien hinweist.

Um diesen Zusammenhang zwischen den Diaschisisstadien und dem Alter über 70 genauer zu untersuchen, besteht die Möglichkeit die Fälle in *Stadium 3b* und *Nicht Stadium 3b* einzuteilen. So lässt sich der Zusammenhang zwischen einem Alter über 70 Jahre und dem paradoxen Diaschisisstadium prüfen. Hier findet sich kein Zusammenhang. Es berechnet sich zwar eine Odds Ratio von 1,6 [0,55; 4,61], aber der statistische Fehler ist zu groß, so dass *nicht* von einem *statistischen Zusammenhang* ausgegangen werden kann.

Zusammenfassung:

Drei von vier Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Alter und Einteilung zu einem Diaschisisstadium werden abgelehnt. Die vierte ergibt einen starken Zusammenhang zwischen dem Alter über 70 Jahre und der Zuordnung zu Stadium 3a oder 3b. Es wird kein alleiniger Zusammenhang zwischen dem Stadium 3b und dem Alter über 70 Jahren nachgewiesen.

Diaschisisstadien und andere Risikofaktoren/Prädiktoren:

Die Häufigkeiten für die Risikofaktoren innerhalb des getesteten Kollektivs sind folgende:

Arrhythmie (48,39%); ACI Prozess (44,09%); Hypertonus (65,59%); Arrhythmie und ACI Prozess (19,35%); Arrhythmie und Hypertonus (35,48%); ACI Prozess und Hypertonus (30,11%); Ein Risikofaktor (90,32%); Zwei Risikofaktoren (54,84%); Alle Risikofaktoren (15,05%)

Aus Tabelle 4 und 5 wird ersichtlich, dass zwei der getesteten Kombinationen Rückschlüsse auf einen signifikanten starken Zusammenhang (Assoziationsmaß $\phi^2=0,26$) zwischen zwei Einteilungskriterien erlauben. *Zwischen dem Stadium 3b und dem Risikofaktor Hypertonie* zeigt sich sowohl nach dem Chi-Quadrat-Test als auch nach Fischers exaktem Test ein *Zusammenhang*. Weiter *korreliert* das *Stadium 3b* mit dem nicht weiter spezifizierten Kriterium „*zwei Risikofaktoren*“. Der statistische Fehler ist $\alpha=0,0129$ nach Chi-Quadrat-Test und $\alpha=0,01281$ nach Fischers exaktem Test. Das 95%-Konfidenzintervall der Odds Ratio ist 3,56250 [1,15205; 11,47469]. Die anderen 16 Kombinationen erlauben keine signifikante positive statistische Aussage zu einem Zusammenhang.

Korrelation mit Therapiemodi des akuten Schlaganfalls:

Wert im Vergleich mit Stadium 3	Odds Ratio [Konfidenzintervall]	stat. Fehler nach Chi-Quadrat-Test (λ^2)	Fehler nach Fischers exaktem Test
Lyse gesamt	1,31364 [0,52135; 3,31467]	0,52407 (0,40588)	0,66799
Kombilyse	0,93333 [0,37569; 2,31874]	0,87016 (0,02672)	1
Einfachlyse	1,98864 [0,51074; 8,31481]	0,27156 (1,20884)	0,38104
Nur Tirofiban	1,5 [0,30303; 8,20003]	0,58213 (0,30281)	0,72956

Tabelle 6: Vergleich Stadium 3 mit Therapiemodi

Wert im Vergleich mit Stadium 3b	Odds Ratio [Konfidenzintervall]	stat. Fehler nach Chi-Quadrat-Test (λ^2)	Fehler nach Fischers exaktem Test
Lyse gesamt	1,58013 [0,54576; 4,6614]	0,35235 (0,86479)	0,47438
Kombilyse	1,16923 [0,42326; 3,22888]	0,73872 (0,11125)	0,81598
Einfachlyse	1,63889 [0,41643; 6,26084]	0,41863 (0,65415)	0,51429
Nur Tirofiban	2,4 [0,48208; 11,70265]	0,21113 (1,56368)	0,24376

Tabelle 7: Vergleich Stadium 3b mit Therapiemodi

Es lässt sich *kein statistisch signifikanter Zusammenhang* zwischen einem *Therapiemodus* und der *Zuordnung zu einem Stadium* zeigen.

Korrelation der transienten Messreihen mit Risikofaktoren und Therapiemodi:

Wert im Vergleich mit transienten Messreihen	Odds Ratio [Konfidenzintervall]	stat. Fehler nach Chi-Quadrat-Test (χ^2)	Fehler nach Fischers exaktem Test
Alter über 50 Jahre	2,74576 [0,2993; 64,6306]	0,34264 (0,90051)	0,67043
über 60 Jahre	1,27907 [0,44168; 3,76979]	0,61766 (0,24917)	0,80931
über 70 Jahre	1,95833 [0,70393; 5,46185]	0,15126 (2,05953)	0,2261
über 80 Jahre	1,44 [0,24886; 7,706]	0,63352 (0,22731)	0,69342
männliches Geschlecht	0,64286 [0,23897; 1,71777]	0,33089 (0,9454)	0,37193
Lyse gesamt	1,27895 [0,46657; 3,54143]	0,59861 (0,2771)	0,65014
Kombilyse	0,70968 [0,26135; 1,91185]	0,45489 (0,55844)	0,50211
Einfachlyse	2,76199 [0,75355; 10,19479]	0,07833 (3,09925)	0,11251
Nur Tirofiban	0,63736 [0,08505; 3,72219]	0,58744 (0,29443)	0,71867
Arrhythmie	1,09677 [0,4125; 2,91744]	0,83813 (0,04173)	1
ACI - Stenose	0,75495 [0,27783; 2,03537]	0,54057 (0,37449)	0,65041
Hypertonie	1,15608 [0,4101; 3,30016]	0,76275 (0,09112)	0,81597
Arrhythmie + ACI - Stenose	1,20455 [0,34875; 4,0597]	0,73972 (0,11037)	0,7784
Arrhythmie +Hypertonie	1,01449 [0,36322; 2,81135]	0,97568 (0,00093)	1
ACI –Stenose + Hypertonie	1,14681 [0,3954; 3,29362]	0,77884 (0,07887)	0,80852
ein beliebiger Risikofaktor	0,5 [0,10374; 2,46473]	0,32386 (0,97331)	0,44507
zwei beliebige Risikofaktoren	1,40909 [0,52305; 3,82631]	0,45489 (0,55844)	0,50211
alle drei Risikofaktoren	0,91667 [0,21587; 3,64232]	0,89187 (0,01848)	1

Tabelle 8: Vergleich Transienz mit Risikofaktoren und Therapiemodi

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass *keine statistisch signifikanten Zusammenhänge* zwischen transienten Messverläufen und Variablen, die das Krankheitsgeschehen bestimmen, nachgewiesen werden konnten.

Schlussfolgerungen:

Mit hoher Wahrscheinlichkeit bestehen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Diaschisis und dem Alter eines Patienten. Weiter scheint die Hypertonie, sowie das Vorliegen von mehreren Risikofaktoren Einfluss auf das Auftreten einer paradoxen Diaschisis zu haben. Hypothesen zum Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Diaschisisphänomen und dem Therapiemodus müssen abgelehnt werden. Ebenso scheinen keine Zusammenhänge zwischen dem transienten Diaschisisphänomen und Risikofaktoren beziehungsweise Therapiemodi des akuten Schlaganfalls zu bestehen.

Diskussion:

Diaschisis:

Physiologische Defizite in Regionen des Gehirns, die vom Ursprung der Läsion entfernt aber mit ihm anatomisch verbunden sind, werden als Diaschisis bezeichnet. Um das Diaschisisphänomen nachzuweisen schädigten S. Mun-Bryce et al. (2004) bei Schweinen einseitig arterielle Gefäße, die den Teil des primär somatosensorischen Cortex versorgten in welchem die Repräsentation der Schnauze liegt. Daraus entstand eine intracerebrale Hämorrhagie, die die Nervenzellen in diesem Bereich schädigte. Erwartungsgemäß nahm die Amplitude der somatisch evozierte Potentiale, d. h. die Reaktion der Nervenzellen auf Stimuli an der Schnauze, in diesem Bereich ab. Aber auch im kontralateralen somatosensorischen Cortex wurde eine Amplitudenabnahme gemessen. Per definitionem lag also eine Diaschisis vor, denn es war bekannt, dass reziproke Verbindungen der somatosensorischen Cortices über das Corpus callosum bestehen. Wie auch E. Hirsch et al. (1992) feststellten, ist das Corpus callosum eine Schlüsselstelle für die interhemisphärische Ansprechbarkeit der Neurone unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Eine Durchtrennung von Fasern des Corpus callosum bewirkte einen Rückgang der Zellzahl um 20% (bei der Katze) von Zellen, die auf visuelle Stimuli ansprechbar sind, im Vergleich zu einer Normalgruppe (Yinon 1992).

Reinecke et al. (1999) untersuchten ebenfalls am Tiermodell (Ratte) die Diaschisis. Hierzu infarctierten sie die Arteria cerebri media einseitig und maßen mithilfe von extrazellulären Ableitungen die Erregbarkeit von Teilen der kontralateralen Hemisphäre nach dem Infarkt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es ergab sich, dass diese gesunken war.

Mithilfe von Positronenemissionstomographie konnte Hypometabolismus in Regionen des Barrelcortex der Ratte nachgewiesen werden. Diese Bereiche waren vorher nicht geschädigt worden, allerdings waren sie anatomisch verbunden mit Regionen, deren Blutgefäße infarctiert worden waren (Carmichael et al. 2004).

Ein anderes Rattenexperiment wies sowohl eine ipsi- als auch eine kontralaterale Hyperexzitibilität nach einseitiger Schädigung durch Fotothrombose nach (Buchkremer-Ratzmann et al. 1996).

Auch am Menschen konnten Diaschisisphänomene in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen oder vermutet werden. Mit Hilfe der Bestimmung des relativen regionalen Blutvolumens

konnte in der dynamischen Kontrastmagnetresonanztomographie bei supratentoriellem Infarkt eine interhemisphärische Blutvolumendifferenz im Kleinhirn beobachtet werden (*Yamada 1999*). C. Juhasz et al. (1997) wiesen eine Diaschisis durch EEG Spektralanalyse nach, C. Machado et al. (2004) über quantitative elektrische Tomographie, M. Rousseaux et al. (1999) und Komaba et al. (2000) mithilfe von SPECT. In Japan wurde ein Fall beschrieben, der ebenfalls auf eine Diaschisis hindeutet: Ein 74 Jahre alter Patient entwickelte nach - durch MRT gesichert- einem Infarkt der linken Arteria cerebri media eine linksseitige Apraxie, die sich zurückbildete, als die linke Arteria carotis interna endarteriektomiert wurde (*Tokisato 2005*). Eine Abnahme des kontralateralen Kleinhirnvolumens nach hemisphärischer cerebraler Schädigung im Kindesalter konnte in Indien beobachtet werden (*Chakravarty 2002*).

Wie lässt sich das Diaschisisphänomen erklären?

Eine wichtige Ursache dieser Defizite wurde schon von Monakow (*Finger et al. 2004*) in der neuronalen Verbindung gesehen.

Eine andere mögliche Ursache ist die Verletzung der Blut-Hirn-Schranke und die aus ihr resultierende metabolische Fluktuation (*Rosenberg et al. 1990, Wagner et al. 1998*).

Pietrzykowski et al. (1997) sehen einen Grund für die Diaschisis in der Perfusionsveränderung und betrachten die Diaschisis als Schutzmechanismus des Gehirns. Neuere Untersuchungen widerlegen diese These teilweise. So konnte gezeigt werden, dass nach einseitig evozierter Depression der Funktion der Nervenzellen (durch neuronale Gifte), sich diese Depression transcortical ausbreitet, aber der regionale cerebrale Blutfluss unbeeinträchtigt bleibt. Allerdings wird bestätigt, dass eine gestörte neurovaskuläre Kopplung zur Ausbreitung der Diaschisis beitragen könnte (*Enager et al. 2004*).

Witte et al. (2000) schlagen Gehirnödeme, wellenförmig ausbreitende elektrische Suppressionen (spreading depressions), Veränderungen in Projektionsarealen und Veränderungen aufgrund reaktiver Plastizität sowie systemischer Effekte als mögliche Ursachen für die Diaschisis vor.

Für die Deutung der interhemisphärischen Diaschisis spielt das Corpus callosum eine bedeutende Rolle, da es die wichtigste interhemisphärische Verbindung ist. Probleme bei der Interpretation der Funktion des Corpus callosum sprechen Reggia et al. an (2001):

Zum einen muss zur plausiblen Erklärung der Diaschisis eine exzitatorische Übertragung über das Corpus callosum stattfinden, zum anderen aber lassen sich funktionelle hemisphärische Asymmetrien besser durch inhibitorische Afferenzen erklären. Um dieses

Dilemma zu lösen schlagen sie in ihrem Modell eine über die Mittellinie hinausgehende Inhibition durch subcortical Mechanismen vor.

Diese Arbeit brachte nach den vorliegenden EEG-Definitionen verschiedene Ergebnisse: Einerseits wurde gezeigt, dass ein Diaschisisphänomen beim akuten lateralisiertem ischämischen Schlaganfall - nach den vorliegenden Daten- häufiger auftritt, als bisher bekannt. So zeigten über die Hälfte der untersuchten Patienten zumindest vorübergehend dieses EEG-Phänomen. Es konnten Zusammenhänge sowohl zum Alter, als auch zu bestimmten Risikofaktoren gezeigt werden. Korrelationen mit einem Therapiemodus wurden nicht nachgewiesen.

Die Interpretation der einzelnen Ergebnisse gestaltet sich schwierig:

Alter:

Statistisch signifikant ist nur der Zusammenhang zwischen einem Alter über 70 Jahre und der Zuordnung zu einem Diaschisisstadium. Alle anderen Vergleiche bleiben statistisch nicht signifikant. Ginge man von der These aus, dass das Risiko eine Diaschisis zu erleiden mit dem Altern zunähme, so stellt sich die Frage, warum nur die über 70-jährigen, nicht aber isoliert die über 80-jährigen nach diesen Daten vermehrt Diaschisisphänomene zeigen. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Diaschisis auf diese Altersklasse beschränkt bleibt, dass noch ältere Menschen - aus hier nicht zu bestimmenden Gründen- tatsächlich eine geringere Chance aufweisen, eine Diaschisis zu erleiden. Eine andere Erklärung lautet, dass in dieser Studie nur sehr wenige über 80-jährige Patienten (insgesamt acht) untersucht wurden und dass deshalb hier keine statistische Signifikanz zu erwarten war. Die Odds Ratio war für dieses Alter erhöht, was diese These zumindest teilweise stützen würde.

Warum gerade über 70-jährige verstärkt betroffen sind, lässt sich aus diesem Datenmaterial nicht klären. Sicher ist, dass das Alter eine Rolle als Risikofaktor für den Schlaganfall und die Restitutio nach Schlaganfall darstellt. Der Schlaganfall aber ist eine vaskulär bedingte Erkrankung, wohingegen die Ursache der Diaschisis vermutlich eher neuronaler Natur ist. Vielleicht gibt es altersdegenerative neuronale Prozesse, die eine Diaschisis begünstigen. Diese könnten vaskulär getriggert sein, so dass ein indirekter Zusammenhang bestünde.

Risikofaktoren/Prädiktoren:

Es besteht eine Korrelation zwischen dem gemeinsamen Auftreten von zwei Risikofaktoren und dem paradoxen Diaschisisstadium.

Wieso sind es nicht die anderen Kombinationen?

Betrachtet man die Chi-Quadrat-Werte der nicht signifikanten Korrelationen, so lässt sich feststellen, dass die Korrelationen von Arrhythmien und Diaschisisstadium sowohl einzeln, als auch in Kombination mit anderen Risikofaktoren niedriger sind, als die der anderen. Vorhofflimmern ist bekannt als wichtigste alleinige Ursache für einen Schlaganfall, das heißt, dass alleine durch Vorhofflimmern ein Schlaganfall ausgelöst werden kann, ohne andere degenerative, arteriosklerotische oder inflammatorische Prozesse. Wohingegen eine Stenose der Arteria carotis interna meist ein arteriosklerotisches bedingtes Krankheitsbild ist und der Hypertonus einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose ist. Die Arteriosklerose ist aber, wenn sie nicht familiär bedingt ist, ein langsam progredienter Prozess. Es kann spekuliert werden, dass subklinische neuronalen Schäden, die durch vaskuläre, ebenfalls asymptomatische Prozesse bedingt sind, ursächlich sind.

Beim Vergleich der einzelnen Risikofaktorkombinationen fällt auf, dass die Kombination ACI-Prozess und Hypertonus/Diaschisisstadien, die höchsten Odds Ratio und Chi-Quadrat-Werte zeigt. Dies stützt die These. Es ist anzunehmen, dass die statistische Signifikanz die zwischen den Variablen „zwei Risikofaktoren“ und „Auftreten von paradoxem Diaschisisstadium“ hauptsächlich auf dem gemeinsamen Auftreten von ACI-Stenose und Hypertonus beruht. Dies legt das Vorhandensein eines vaskulären Faktors nahe.

Therapie:

Zwischen dem Therapiemodus und den beiden Diaschisisstadien findet sich kein signifikant nachweisbarer Zusammenhang. Damit ist die Richtigkeit der Nullhypothese nach dieser Datenlage belegt. Eventuell lässt sich dieses Ergebnis ebenfalls in oben eingeschlagene Richtung interpretieren. Alle Therapiemaßnahmen greifen akut und direkt in das vaskuläre System ein. Sie verändern den cerebralen Blutfluss innerhalb eines kurzen Zeitraumes. Bezugnehmend auf die Ergebnisse aus Vergleichen mit den Risikofaktoren und dem Alter, lässt sich die These unterstützen, dass das Auftreten von Diaschisisphänomenen beim akuten Schlaganfall durch langfristige vaskuläre Prozesse gefördert wird und nicht - oder nur kaum - durch alleinige kurzfristige vaskuläre Veränderungen beeinflusst wird, weder im positiven noch im negativen Sinn.

Dynamik:

Bei einigen Patienten finden sich zu Beginn einer Messreihe pathologische Messwerte und im weiteren Verlauf physiologische Werte. Diese Dynamik, d.h. die spontane Erholung korreliert nicht mit Risikofaktoren des Schlaganfalls wie Alter oder Geschlecht und auch nicht mit anderen untersuchten Parametern wie dem Therapieschema. Postuliert man, dass neuronale

Plastizität zumindest teilweise ursächlich für diese Erholung ist, so lässt sich über diesen Umweg kein Zusammenhang zwischen neuronaler Plastizität und den Risikofaktoren des Schlaganfalls nachweisen.

Methodenkritik:

In der vorliegenden Arbeit wurden Zusammenhänge mit Hilfe von Vierfeldertafeln im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie überprüft. Das teilweise retrospektive Design schränkt die Aussagekraft ein. Um die Aussagekraft der hier beobachteten EEG-Veränderungen zu überprüfen wäre eine prospektive Längsschnittstudie wünschenswert. Es wurden epidemiologische Aussagen zum Auftreten des Diaschisisphänomens nach akutem hemisphärischen Schlaganfall gemacht. Die Patienten wurden der Studie nicht randomisiert zugeteilt, sondern willkürlich aus Patienten der Stroke Unit der Universität Düsseldorf ausgewählt. Somit erfahren sowohl die interne, als auch die externe Validität Einschränkungen. Außerdem stellt sich die Frage nach möglichen Confoundern. Welche Rolle spielen für die Entwicklung eines Diaschisisphänomens andere Risikofaktoren für den akuten Schlaganfall wie genetische Prädispositionen, Übergewicht, Bewegungsmangel, usw.? Die Korrelationsuntersuchungen differenzieren nicht. Es wurde nur binär geprüft: Hypertonus vorhanden oder nicht, Arrhythmie vorhanden oder nicht, nicht aber genau unterschieden zwischen Ausprägung des Risikofaktors, qualitativer Ausprägung (zum Beispiel Form der Arrhythmie) zeitlichem Bestehen und anderen möglichen Einflussgrößen.

Die Ergebnisqualität wird ebenfalls beeinträchtigt durch die ungleichmäßige Verteilung der Messzeitpunkte. Wünschenswerter wäre eine homogenere Verteilung, die exaktere Aussagen zum zeitlichen Verlauf der EEG-Phänomene gestattete.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen des lateralisierten ischämischen Schlaganfalls auf die spontane hirnelektrische Aktivität mit besonderem Augenmerk auf die nicht direkt vom Schlaganfall betroffene kontralaterale Hemisphäre untersucht. Das Ausmaß und die Bedingungen für das Auftreten dieses Phänomens (Diaschisis) sind noch unklar und beim akuten lateralisierten ischämischen Schlaganfall des Menschen wenig untersucht. Diaschisis tritt allgemein nach neuronaler Schädigung auf und bezeichnet physiologische Defizite in Gehirnregionen, die vom Ursprung der Läsion entfernt und primär nicht betroffen sind, aber mit geschädigten Nervenzellen anatomisch verbunden sind. Für die vorliegende Arbeit wurde methodisch ein neues EEG-Verfahren entwickelt, welche auf der Parametrisierung der Interhemisphären Korrelation (HI) aufbaut. Die gemessenen Werte wurden zu den bildmorphologisch nachweisbaren Schäden korreliert.

Es konnte gezeigt werden, dass sich für die HI-EEG ein Schwellenwert von 71 definieren lässt, d.h. bei zentralnervös-gesunden Probanden werden Werte zwischen 71 und 100 ermittelt (Mittelwert: 90,34 SD: 6,505, Mittelwert $\pm$ 3-fache SD: [70,825, 100], $p=0,0027$).

386 Messungen an Patienten mit akutem lateralisiertem ischämischen Schlaganfall (innerhalb von 7 Tagen wurde gemessen) ergaben, dass pathologische Funktionszustände beim akuten Schlaganfall durch das HI-EEG mit einer Sensitivität von 76% detektiert werden.

Bei 45% Messungen fand sich ein Diaschisisphänomen (hier definiert als bihemisphärische Reduktion des HI-Wertes, obwohl der Schlaganfall -bildmorphologisch und klinisch gesichert- auf eine Hemisphäre beschränkt stattgefunden hatte).

16 % der Untersuchten wiesen eine Reduktion des HI der nicht durch den Schlaganfall unmittelbar betroffenen Seite unter den Wert des HI der betroffenen Seite auf.

Da Patienten (n=93) mehrfach während ihres Krankenhausaufenthaltes untersucht wurden, ließen sich Aussagen zum zeitlichen Verlauf der Indices machen: Es zeigte sich, dass die Diaschisis wahrscheinlich noch häufiger und flüchtiger vorkommt, als die Ergebnisse der Einzelmessungen vermuten lassen. Die Messreihen sind inter- und intraindividuell sehr variabel. Das Auftreten einer Diaschisis scheint nach den vorliegenden Ergebnissen mit dem Alter und anderen Risikofaktoren des Schlaganfalls zumindest teilweise zu korrelieren.

Die Ergebnisse wurden dahingehend diskutiert, dass ein Diaschisisphänomen häufig eintritt und messbar ist. Dies könnte auch Auswirkungen auf die Erholung der neuronalen Funktion am Patienten haben, da auch die „gesunde“ Körperseite mitbetroffen ist. Hier ergeben sich neue pharmakologische und rehabilitative Therapieansätze.

Ausblick:

Diese Arbeit wirft verschiedene Fragen auf, für deren Beantwortung es weiterer Untersuchungen bedarf:

1. Äußert sich das Diaschisisphänomen als motorische oder sensorische Einschränkung? Haben also Patienten mit bilateral erniedrigtem hemisphärischen Indices bei lateralisiertem Insult motorische, sensorische oder andere funktionelle Ausfälle in der Körperhälfte, die direkt mit der Hirnhälfte verbunden ist, die nicht ischämisch betroffen ist? Antworten auf diese Frage können mitentscheidend über rehabilitative Maßnahmen sein. So wäre es zum Beispiel denkbar die routinemäßige, gängige Anwendung der constraint-induced movement therapy (*Dromerick et al. 2000, 2006; Wittenberg et al. 2003; Taub et al. 1999; van der Lee et al. 1999*) infrage zu stellen. Bei dieser Therapieform wird die weniger beteiligte Extremität in ihrer Beweglichkeit durch Hilfsmittel in 90% der aktiven Tagesstunden stark eingeschränkt, so dass der Gebrauch der stärker durch den Schlaganfall betroffenen Seite forciert wird. Angewandt wird diese Technik über 2 bis 3 Wochen (*Dromerick et al. 2006*).
2. Wie entwickeln sich Patienten mit einer Diaschisis über einen längeren Zeitraum? Ist die Situation beim akuten Schlaganfall vergleichbar mit der des „myocardial stunning“ nach Myokardinfarkt? Hinweise für diese Vermutung finden sich bei Alexandrov et. al (2004). Wie häufig und ab welchem Zeitpunkt treten spontane Remissionen auf? Gibt es bleibende Veränderungen im Sinne einer Diaschisis?
3. Kann die These, dass Diaschisisphänomene langfristig vaskulär getriggert werden verworfen oder bestätigt werden? Finden sich andere Risikofaktoren?

Anhang:

Abkürzungsverzeichnis:

aDCI	acute delta change index
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CCT	cerebrale Computertomographie
CT	Computertomographie
DWI	diffusion weighted imaging
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HI	hemisphärischer Index
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
n.b.	Nicht bestimmbar
PCT	perfusion computed tomography
PWI	perfusion weighted imaging
qEEG	quantitative Elektroenzephalographie
SD	standard deviation
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTP	time-to-peak

Literaturverzeichnis:

*Adams et al.: Principles of Neurology, 6th Ed, pp777-810, URL:
http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/*

Adams, H. P.; Bendixen B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.: TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial, Stroke Mar 1993; 24; 35-41.

Aguilar, M.; Hart, R.: Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2.

Alexandrov, Andrei V.; Hall, Christiana E.; Labiche, Lise A.; Wojner, Anne W.; Grotta, James C.: Ischemic Stunning of the Brain: Early Recanalization Without Immediate Clinical Improvement in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2004;35;449-452; originally published online Jan 15, 2004; DOI: 10.1161/01.STR.0000113737.58014.B4.

Albers, Gregory W.; Bates, Vernice E.; Clark, Wayne M.; Bell, Rodney; Vierro, Piero; Hamilton, Scott A.: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study, Jama 2000; 283: 1145-1150.

Astrup, J.; Siesjo, B.K.; Symon, L.: Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke, 1981. 12(6): p. 723-5.

Buchkremer-Ratzmann, Irmgard; August, Matthias; Hagemann, Georg; Witte, Otto W.: Electrophysiological Transcortical Diaschisis After Cortical Photothrombosis in Rat Brain, Stroke Jun 1996; 27: 1105 – 1111.

Carmichael, S. Thomas; Tatsukawa, Keith; Katsman, Diana; Tsuyuguchi, Naohiro; Kornblum, Harley I.: Evolution of Diaschisis in a Focal Stroke Model, Stroke 2004;35:758-763.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischemic stroke, Lancet 1997; 349:1641-1649.

Chakravarty, A.: MR evaluation of crossed and uncrossed cerebral–cerebellar diaschisis, Acta Neurol Scand 2003: 108: 60–65.

Chen, ZhengMing; Sandercock, Peter; Pan, HongChao; Counsell, Carl; Collins, Rory; Liu, LiSheng; Xie, JingXian; Warlow, Charles; Peto, Richard: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups, Stroke 2000 Jun; 31(6):1240-9.

Clark, W. M.; Wissman, S.; Albers, G. W.; Jhamandas, J. H.; Madden, K. P.; Hamilton, S.: Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*, JAMA 1999 Dec 1; 282(21):2019-26.

Dahlöf, B.; Lindholm, L. H.; Hansson, L.; Schersten, B.; Ekbom, T.; Wester, P. O.: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension), *Lancet* 1991 Nov 23;338(8778):1281-5.

Dromerick, A. W.; Lum, P. S.; Hidler, J.: Activity-based therapies. *NeuroRx*. 2006 Oct;3(4):428-38. Review.

Dromerick, A.W.; Edwards, D. F.; Hahn, M.: Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke*. 2000 Dec;31(12):2984-8.

Enager, Pia; Gold, Lorenz; Lauritzen, Martin: Impaired Neurovascular Coupling by Transhemispheric Diaschisis in Rat Cerebral Cortex, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24; 713–719.

Finger, Stanley; Koehler, Peter J.; Jagella, Caroline: The Monakow Concept of Diaschisis: Origins and Perspectives, *Archives of Neurology*, Feb 2004; 61, 2; AMA Titles pg. 283.

Finnigan, Simon P.; Rose, Stephen E.; Walsh, Michael; Griffin, Mark.; Janke, Andrew L; McMahon, Katie L.; Gillies, Rowan; Strudwick, Mark W.; Pettigrew, Catharine M.; Semple, James; Brown, John; Brown, Peter; Chalk; Jonathan B.: Correlation of Quantitative EEG in Acute Ischemic Stroke With 30-Day NIHSS Score: Comparison With Diffusion and Perfusion MRI, *Stroke* 2004;35;899-903; DOI: 10.1161/01.STR.0000122622.73916.d2.

Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischemic stroke (Review), *The Cochrane Library* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000024.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub2.

Hacke, W.; Kaste, M.; Fieschi, C.; Toni, D.; Lesaffre, E.; von Kummer, R.; Boysen, G.; Bluhmki, E.; Hoxter, G.; Mahagne, M. H.; et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS), *JAMA* 1995 Oct 4; 274(13):1017-25.

Hacke, W.; Donnan, G.; Fieschi, C.; Kaste, M.; von Kummer, R.; Broderick, J. P.; Brott, T.; Frankel, M.; Grotta, J. C.; Haley, E. C. Jr.; Kwiatkowski, T.; Levine, S. R.; Lewandowski, C.; Lu, M.; Lyden, P.; Marler, J. R.; Patel, S.; Tilley, B. C.; Albers, G.; Bluhmki, E.; Wilhelm, M.; Hamilton, S.; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials, *Lancet* 2004 Mar 6; 363(9411):768-74.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS

Investigators.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.

Hamann, Gerhard F.; Siebler, Mario; von Scheidt, Wolfgang: *Schlaganfall: Klinik, Diagnostik, Therapie, Interdisziplinäres Handbuch*, Landsberg/Lech ecomed, 2002, ISBN 3-609-51990-8.

Heiss, W.D.; Rosner, G.: Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia, *Ann Neurol.* 1983 Sep.; 14:294–301.

Heiss, W.D.; Graf, R.: The ischemic penumbra, *Curr Opin Neurol*, 1994. 7(1): p. 11-9.

Heiss, W.D.: Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*, 1992. 23(11): p. 1668-72.

Heuschmann, Peter U.; Berger, Klaus; Misselwitz, Bjoern; Hermanek, Peter; Leffmann, Carsten; Adelman, Michael; Buecker-Nott, Hans-Joachim; Rother, Joachim; Neundoerfer, Bernhard; Kolominsky-Rabas, Peter L.: Frequency of Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke and the Risk of In-Hospital Mortality, The German Stroke Registers Study Group, *Stroke* 2003;34:1106-1113.

Hirsch, E.; Snead, O. C.; Vergnes, M.; Gilles, F.: Corpus callosotomy in the lithium-pilocarpine model of seizures and status epilepticus, *Epilepsy Res.* 1992; 11; 183–191.

International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke, *Lancet* 1997;349:1564-1565.

Jaspers, H. H.: Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* May 1958; 10 (2); 370-375.

Jovanovic, Verica: *Auswirkungen der akuten fokalen Hirnischämie auf die interhemisphärische Synchronisation des EEGs beim Menschen*, Dissertation: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, 2004.

Juhasz, C.; Kamondi, A.; Szirmai, I.: Spectral EEG analysis following hemispheric stroke: evidences of transhemispheric diaschisis, *Acta Neurol Scand* 1997 Dec; 96(6):397-400.

Kidwell, Chelsea S.; Alger, Jeffry R.; Di Salle, Francesco; Starkman, Sidney; Villablanca, Pablo; Bentson, John; Saver, Jeffrey L.: Diffusion MRI in Patients With Transient Ischemic Attacks, *Stroke* 1999;30:1174-1180.

Kolominsky-Rabas, Peter L.; Weber, Margarete; Gefeller, Olaf; Neundoerfer, Bernhard; Heuschmann, Peter U.: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study, *Stroke* 2001; 32:2735-2740.

Kolominsky-Rabas P. L., Heuschmann P. U.:
Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls.
Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 2002; 70: 657-662.

Kolominsky-Rabas, Peter: *Anhaltzahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfall Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2004, URL: schlaganfall-info.org.*

Komaba, Y.; Osono, E.; Kitamura, S.; Katayama, Y.: *Crossed cerebellocerebral diaschisis in patients with cerebellar stroke, Acta Neurol Scand* 2000; 101: 8-12.

Lee, Lance J.; Kidwell, Chelsea S.; Alger, Jeffry; Starkman, Sidney; Saver, Jeffrey L.: *Impact on Stroke Subtype Diagnosis of Early Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Angiography. Stroke* May 2000; 31: 1081 - 1089.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003, ISBN 3131324120, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/>

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/030-046.htm>

Lövblad, Karl-Olof; Laubach, Hans-Joachim; Baird, Alison E.; Curtin, Francois; Schlaug, Gottfried; Edelman, Robert R.; Warach, Steven: *Clinical Experience with Diffusion-Weighted MR in Patients with Acute Stroke, AJNR Am J Neuroradiol* June 1998; 19:1061–1066.

Machado, C.; Cuspineda, E.; Valdes, P.; Virues, T.; Llopis, F.; Bosch, J.; Aubert, E.; Hernandez, E.; Pando, A.; Alvarez, M. A.; Barroso, E.; Galan, L.; Avila, Y.:
Assessing acute middle cerebral artery ischemic stroke by quantitative electric tomography, Clin EEG Neurosci. 2004 Jul; 35(3):116-24.

Markus, Hugh S.: *Cerebral perfusion and stroke. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75:353-361.

Mielke O, Wardlaw J, Liu M.: *Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischemic stroke (Review), The Cochrane Library* 2005, Issue 4.

Müller, Caroline; Achermann, Peter; Bischof, Matthias; Nirkko, Arto C.; Roth, Corinne; Bassetti, Claudio L.: *Visual and Spectral Analysis of Sleep EEG in Acute Hemispheric Stroke, Eur Neurol* 2002;48:164–171;DOI: 10.1159/000065509.

Mullins, Mark E.; Schaefer, Pamela W.; Sorensen, A. Gregory; Halpern, Elkan F.; Ay, Hakan; He, Julian; Koroshetz, Walter J.; Gonzalez, R. Gilberto:
CT and Conventional and Diffusion-weighted MR Imaging in Acute Stroke: Study in 691 Patients at Presentation to the Emergency Department, Radiology Aug 2002; 224: 353 - 360.

Mun-Bryce, Sheila; Roberts, Lisa J. M.; Hunt, Curtis W.; Bartoloo, Anton; Okada, Yoshio:
Acute changes in cortical excitability in the cortex contralateral to focal intracerebral hemorrhage in the swine, Brain Research Volume 1026, Issue 2 , 12 November 2004, Pages 218-226.

NINDS; *Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography.*; The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group, *Stroke* 2000 Dec; 31(12):2912-9.

Pietrzykowski, J.; Chmielowski, K.; Skrzynski, S. Krzysztof; Podgorski, J.: *Diaschisis phenomenon. Crossed cerebellar diaschisis*, *Neurol Neurochir Pol.* 1997 Nov-Dec; 31(6):1207-15.

Reggia, James A.; Goodall, Sharon M.; Shkuro, Yuri; Glezer, Mark: *The callosal dilemma: Explaining diaschisis in the context of hemispheric rivalry via a neural network model*, *Neurol Res* 2001; 23: 465–471.

Reinecke, S.; Lutzenburg, M.; Hagemann, G.; Bruehl, C.; Neumann-Haefelin, T.; Witte, O. W.: *Electrophysiological transcortical diaschisis after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats*, *Neuroscience Letters* 1999 Feb 12; 261(1-2):85-8.

Rodgers, Anthony; MacMahon, Stephen; Gamble, Greg; Slattery, Jim; Sandercock, Peter; Warlow, Charles: *Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease*, *BMJ*, Jul 1996; 313: 147.

Rosenberg, G. A.; Mun-Bryce, S.; Wesley, M.; Kornfeld, M.: *Collagenase induced intracerebral hemorrhage in rats*, *Stroke* 1990; 21; 801– 807.

Röther, J.; Schellinger, P.D.; Gass, A.; Siebler, M.; Villringer, A.; Fiebach, J.B.; Fiehler, J.; Jansen, O.; Kucinski, T.; Schoder, V.; Szabo, K.; Junge-Hülsing, G.J.; Hennerici, M.; Zeumer, H.; Sartor, K.; Weiller, C.; Hacke, W.: *Effect of Intravenous Thrombolysis on MRI Parameters and Functional Outcome in Acute Stroke <6 Hours*, *Stroke* 2002; 33:2438-2445.

Rothwell, P. M.; Gibson, R.; Warlow, C. P.: *Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*, *Stroke* 2000 Mar; 31(3):615-21.

Rousseaux, M.; Steinling, M.: *Remote regional cerebral blood flow consequences of focused infarcts of the medulla, pons and cerebellum*, *Journal of Nuclear Medicine* 1999 May; 40(5):721-9.

Sacco, Ralph L.; Benjamin, Emelia J.; Broderick, Joseph P.; Dyken, Mark; Easton, J. Donald; Feinberg, William M.; Goldstein, Larry B.; Gorelick, Philip B.; Howard, George; Kittner, Steven J.; Manolio, Teri A.; Whisnant, Jack P.; Wolf, Philip A.: *Risk factors*, *Stroke* Jul 1997; 28: 1507-1517.

Sandercock, P.; Gubitz, G.; Foley, P.; Counsell C.: *Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke (Review)*, *The Cochrane Library* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.

Saxena R, Koudstaal PJ. *Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.

Schellinger, Peter D.; Fiebach, Jochen B.; Hacke, Werner: *Imaging-Based Decision Making in Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. Present Status*, *Stroke* 2003; 34:575-583.

Schramm, Peter; Schellinger, Peter D.; Klotz, Ernst; Kallenberg, Kai; Fiebach, Jochen B.; Külkens, Sonja; Heiland, Sabine; Knauth, Michael; Sartor, Klaus: *Comparison of Perfusion Computed Tomography and Computed Tomography Angiography Source Images With Perfusion-Weighted Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke of Less Than 6 Hours' Duration*, *Stroke* 2004;35:1652-1658.

Seitz, R. J.; Meisel, S.; Moll, M.; Wittsack, H. J.; Junghans, U.; Siebler, M: *Partial rescue of the perfusion deficit area by thrombolysis. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2005, Vol. 22 (2), p: 199-205.

Taub, E.; Uswatte, G.; Pidikiti, R.: *Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation--a clinical review. J Rehabil Res Dev.* 1999 Jul;36(3):237-51. Review.

Tokisato, K.; Inatomi, Y.; Yonehara, T.; Fujioka, S.; Hashimoto, Y.; Hirano, T.; Uchino, M.; Tagawa, K.: *A case of unilateral ischemic stroke with ipsilateral limb-kinetic apraxia, Rinsho Shinkeigaku* 2005 Mar;45(3):246-9.

Thurnher, Majda M.; Castillo, Mauricio: *Imaging in acute stroke, European Radiology, Volume 15, Issue 3, Mar 2005, Pages 408 – 415.*

van der Lee, J. H.; Wagenaar, R. C.; Lankhorst, G. J.; Vogelaar, T. W.; Deville, W.L.; Bouter, L. M.: *Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. Stroke.* 1999 Nov;30(11):2369-75.

van Putten, Michel J.A.M.; Tavy, Dénes L.J.: *Continuous Quantitative EEG Monitoring in Hemispheric Stroke Patients Using the Brain Symmetry Index* *Stroke* 2004;35:2489-2492; DOI: 10.1161/01.STR.0000144649.49861.1d.

Wagner, K.R.; Xi, G.; Hua, Y.; Kleinholz, M.; de Courten-Myers, G.M.; Myers, R. E.: *Early metabolic alterations in edematous perihematoma brain regions following experimental intracerebral hemorrhage, J. Neurosurg.* 1998; 88; 1058–1065.

WHO Atlas: country resources for neurological disorders 2004. Geneva, World Health Organization 2004, p. 49.

Witte, O. W.; Bidmon, H. J.; Schiene, K.; Redecker, C.; Hagemann, G.: *Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia, J Cereb Blood Flow Metab.* 2000 Aug; 20(8):1149-65.

Wittenberg, G. F.; Chen, R.; Ishii, K.; Bushara, K. O.; Eckloff, S.; Croarkin, E.; Taub, E.; Gerber, L. H.; Hallett, M.; Cohen, L. G.: *Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. Neurorehabil Neural Repair.* 2003 Mar;17(1):48-57. Erratum in: *Neurorehabil Neural Repair.* 2003 Sep;17(3):197.

Yamada, Hiroki; Koshimoto, Yoshio; Sadato, Norihiro; Kawashima, Yukio; Tanaka, Masato; Tsuchida, Chika; Maeda, Masayuki; Yonekura, Yoshiharu; Ishii, Yasushi: *Crossed Cerebellar*

*Diaschisis: Assessment with Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging*¹, *Radiology* 1999; 210:558–562.

Yinon, U.; Chen, M.; Gelerstein, S.: Binocularity and excitability loss in visual cortex cells of corpus callosum transected kittens and cats, Brain Res Bull 1992 Nov; 29(5):541-52.

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Mario Siebler dafür, dass er mein Interesse an wissenschaftlichem Arbeiten gefördert hat. Ich danke, dass ich die Möglichkeit bekam, ein spannendes Thema bearbeiten zu dürfen, für die hervorragende und zuverlässige Betreuung und nicht zuletzt für den netten und humorvollen Austausch in vielen anregenden Gesprächen.

Frau C. Köring und Frau B. Cullmann danke ich für die herzliche Unterstützung bei den EEG-Messungen und beim Erlernen der methodischen Grundlagen am PC.

Ebenso danke ich Herrn Dipl. phys. St. Theiss für seine sehr fundierte und freundliche Beratung in statistischen Fragen.

Herrn A. Herrmann danke ich für die Unterstützung beim Arbeiten mit bildverarbeitenden Programmen.

Curriculum vitae

Thomas Schwarz

Adresse:

Thiestraße 6a
37077 Göttingen
e-mail: th_schw@web.de

Persönliche Daten:

geboren am: 19.04.1982
in: Solingen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schule und Zivildienst:

1992-2001 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am
Humoldtgynasium Solingen
2001-2002 Zivildienst im Freizeit- und Jugendheim
Belchenhöfe Neuenweg

Hochschulausbildung:

Oktober 2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(HHU)
August 2004 Ablegen der ärztlichen Vorprüfung
November 2008 Ablegen der ärztlichen Prüfung in
Düsseldorf und Erhalt der ärztlichen
Approbation
Februar 2009 Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt in der
anästhesiologischen Abteilung der
Universitätsmedizin Göttingen

Göttingen, den 17.10.09

Titel der Dissertation:

Veränderungen in der quantitativen Elektroenzephalographie beim lateralisierten ischämischen Schlaganfall des Menschen – Untersuchungen zum Phänomen der interhemisphärischen Diaschisis

Vorgelegt von: Thomas Schwarz

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen des ischämischen Schlaganfalls auf die spontane hirnelektrische Aktivität im Hinblick auf die kontralaterale Hemisphäre untersucht. Das Ausmaß und die Bedingungen für das Auftreten dieses Phänomens (Diaschisis) ist noch unklar und beim akuten lateralisierten ischämischen Schlaganfall des Menschen wenig untersucht. Diaschisis tritt allgemein nach neuronaler Schädigung auf und bezeichnet physiologische Defizite in Gehirnregionen, die vom Ursprung der Läsion entfernt und primär nicht betroffen sind, aber mit geschädigten Nervenzellen anatomisch verbunden sind.

Für die vorliegende Arbeit wurden methodisch ein neues EEG-Verfahren entwickelt, welche auf der Parametrisierung der Interhemisphären-Korrelation (HI) aufbaut. Dies wurde zu den bildmorphologisch nachweisbaren Schäden korreliert.

Es konnte gezeigt werden, dass sich für die HI-EEG ein Normalwert > 71 definieren lässt, d.h. bei zentralnervös-gesunden Probanden werden Werte zwischen 71 und 100 ermittelt (Mittelwert: 90,34 SD: 6,505, Mittelwert $\pm$ 3-fache SD: [70,825, 100], $p=0,0027$).

386 Messungen an Patienten mit akutem (innerhalb von 7 Tagen wurde gemessen) ergaben, dass pathologische Funktionszustände beim akuten Schlaganfall durch das HI-EEG mit einer Sensitivität von 76% detektiert werden.

Bei 45% Messungen fand sich ein interhemisphärisches Diaschisisphänomen (hier definiert als bihemisphärische Reduktion des HI-Wertes, obwohl der Schlaganfall -bildmorphologisch und klinisch gesichert- auf eine Hemisphäre beschränkt stattgefunden hatte).

15 % der Untersuchten wiesen eine Reduktion des HI der nicht durch den Schlaganfall unmittelbar betroffenen Seite unter den Wert des HI der betroffenen Seite auf.

Da einzelne Patienten ($n=93$) mehrfach während ihres Krankenhausaufenthaltes untersucht wurden, ließen sich Aussagen zum zeitlichen Verlauf der Indices machen: Es zeigte sich, dass die Diaschisis wahrscheinlich noch häufiger und transient vorkommt, als die Ergebnisse der Einzelmessungen vermuten lassen. Die Messreihen sind inter- und intraindividuell sehr variabel.

Die Ergebnisse wurden dahingehend diskutiert, dass ein Diaschisis Phänomen häufig eintritt und messbar ist. Dieses könnte Auswirkungen auf die Erholung der neuronalen Funktion am Patienten haben, da auch die gesunde Körperseite in Mitbetroffen ist. Hier ergeben sich neue pharmakologische und rehabilitative Therapieansätze

Düsseldorf, den 1.12.2008