

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Einfluss der systemischen Thrombolyse auf die
Läsionstopographie des akuten Hirninfarkts

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Verena Sondermann

2010

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

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

Dekan

Referent: Prof. Dr. Seitz

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Hänggi

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung und Fragestellung.....	8
2 Grundlagen.....	10
2.1 Einteilung der Schlaganfälle.....	10
2.2 Der ischämische Schlaganfall	10
2.2.1 Definition	10
2.2.2 Einteilung der zerebralen Ischämien	10
2.2.3 Epidemiologie.....	12
2.2.4 Risikofaktoren und Prävention	13
2.2.5 Diagnostik in der Akutphase.....	15
2.2.6 Therapie	17
2.2.6.1 rtPA	17
2.2.6.2 rtPA+ Tirofiban	19
2.2.6.3 Allgemeinmaßnahmen	19
2.3 Topographie der Hirnarterien	20
3 Material und Methoden.....	22
3.1 Patienten	22
3.1.1 Patientenauswahl	22
3.1.2 Subgruppen.....	22
3.1.3 Therapie der Patienten.....	23
3.1.4 Bewertung des neurologischen Defizits	23
3.2 Läsionsmessung	24
3.3 Statistik.....	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Patientencharakteristik	27
4.1.1 Altersverteilung.....	27
4.1.2 Geschlechterverteilung.....	27
4.1.3 Betroffene Hemisphäre	28
4.1.4 Erfolgreiche und frustrane Thrombolyse-Anteile in den Subgruppen.....	28
4.2 Charakterisierung des neurologischen Defizits	29
4.2.1 Neurologisches Defizit im Gruppenvergleich	29
4.2.2 Zusammenhang von Thrombolyse-Ergebnis und neurologischem Defizit	32

4.3 Eigenschaften der Läsionen.....	35
4.3.1 Lokalisation der Läsionen.....	35
4.3.2 Läsionsvolumen	40
4.3.3 Zusammenhang von Läsionsvolumen und neurologischem Defizit	41
5 Diskussion	43
6 Zusammenfassung.....	48
Literaturverzeichnis	49
Anhang	53

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DWI	Diffusion weighted Imaging
INR	International normalized ratio
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PWI	Perfusion weighted imaging
rtPA	rekombinanter tissue Plasminogenaktivator
SAB	Subarachnoidalblutung
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung	27
Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Patienten nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung	28
Tabelle 3: Rechts-Links-Verteilung nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung ..	28
Tabelle 4: Erfolgreiche/ frustrane Thrombolyse in Abhängigkeit von der Lokalisation des Gefäßverschlusses	29
Tabelle 5: Neurologisches Defizit zum Zeitpunkt von Aufnahme und Entlassung	31
Tabelle 6: Vergleich der NIHSS- Werte der erfolgreichen und frustranen Untergruppen sowie der Gesamtuntergruppen zum Zeitpunkt von Aufnahme und Entlassung	31
Tabelle 7: Läsionsvolumen der Gesamt- und Untergruppen in ml (Mittelwert +/- Standardabweichung)	41
Tabelle 8: Vergleich der Läsionsvolumina der erfolgreichen und frustranen Untergruppen ..	41
Tabelle 9: Zusammenhang von Läsionsvolumen und NIHSS (p- Wert der SRC).....	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Axiale Hirnschnitte aus dem Atlas von Talairach und Tournoux.	24
Abbildung 2: Farbskala zur Kennzeichnung der Überlappungen	25
Abbildung 3: Analyse der neurologischen Beeinträchtigung der 103 Patienten bei Aufnahme (oben) und bei Entlassung durchschnittlich 10 Tage nach Aufnahme (unten).....	30
Abbildung 4: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für die Gesamtgruppe.....	32
Abbildung 5: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss der T- Gabel	33
Abbildung 6: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss des Hauptstamms..	33
Abbildung 7: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss der distalen Media .	34
Abbildung 8: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss eines Mediaastes...	34
Abbildung 9: T-Gabel-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse.....	35
Abbildung 10: T-Gabel-Infarkte, frustrane Thrombolyse	36
Abbildung 11: Hauptstamm-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse	37
Abbildung 12: Hauptstamm-Infarkte, frustrane Thrombolyse	37
Abbildung 13: Distale Media-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse	38
Abbildung 14: Distale Media-Infarkte, frustrane Thrombolyse	39
Abbildung 15: Mediaast-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse	39
Abbildung 16: Mediaast-Infarkte, frustrane Thrombolyse.....	40

1 Einleitung und Fragestellung

Der ischämische Schlaganfall ist charakterisiert durch eine akute Durchblutungsstörung im Versorgungsbereich einer zerebralen Arterie, woraus eine strukturelle Läsion des Hirngewebes resultiert¹. Moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichen den intravitalen Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls².

Typischerweise ist im akuten Schlaganfall die PWI-Läsion, die den Bereich mit reduzierter Gewebsperfusion darstellt, größer als die Läsion in der DWI-Sequenz^{3,4}. Dieses „PWI/DWI-Mismatch“ entspricht dem potentiell gefährdeten, aber noch nicht strukturell geschädigten Hirngewebe („tissue at risk“). Auf dieses PWI/DWI-Mismatch zielen rekanalisierende Therapien, wie die Thrombolyse^{2,3,5}.

Die frühe Rekanalisierung eines vormals verschlossenen zerebralen Gefäßes ist assoziiert mit verbesserter neurologischer Erholung und geringerer Mortalität⁶. Dennoch tritt auch im Falle einer Rekanalisierung eine Vergrößerung des ischämischen Areals und eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes ein, da die Infarktläsion vom Ausmaß der akuten zerebralen Durchblutungsstörung bestimmt wird⁴.

Daher kann postuliert werden, dass die Lokalisation des Gefäßverschlusses von großer Bedeutung für das Ausmaß und die Schwere des Schlaganfalls ist.

Es ist bisher aber unklar, welche Gehirnstrukturen beim Infarkt der A. cerebri media entscheidend für das neurologische Defizit sind. Dies gilt im Besonderen für den Vergleich von Patienten mit erfolgreicher Thrombolyse und früher Rekanalisation einerseits und Patienten mit frustraner Thrombolyse und fehlender Rekanalisation bis nach 24 Stunden andererseits.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des neurologischen Defizits und der Läsionstopographie von Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation im Vergleich zu Patienten mit fehlender Rekanalisation der A. cerebri media nach systemischer Thrombolyse mit rtPA und Tirofiban.

Die Hauptfragestellung nach der Läsionstopographie in Bezug auf

1. die mögliche Rekanalisation des Gefäßes und
2. die Lokalisation des MCA-Verschlusses

ist bisher in dieser Weise nicht untersucht worden.

Voraussetzung war der Nachweis eines Gefäßverschlusses sowie der Nachweis einer Rekanalisation, was sich in den Einschlusskriterien wiederfindet.

Diese Fragestellung ist von Bedeutung hinsichtlich der Bewertung der neurologischen Beeinträchtigung der Patienten beziehungsweise als prognostischer Hinweis für die neurologische Erholung bei Media-Infarkten. Zudem dient die Arbeit der Untersuchung des Effekts der Kombi-Lyse mit rtPA und Tirofiban.

2 Grundlagen

2.1 Einteilung der Schlaganfälle

Schlaganfälle können als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert werden. Diese Unterscheidung ist sehr wichtig, da die therapeutischen Konsequenzen enorm sind. Durch die Einführung von CT bzw. MRT wurde dieser wichtige diagnostische Schritt möglich⁷. Ungefähr 15- 20 % der Schlaganfälle sind hämorrhagisch. Zwei Drittel dieser Fälle sind spontane intrazerebrale Blutungen, ein Drittel ist auf eine Aneurysmaruptur oder Subarachnoidalblutung zurückzuführen⁸.

In dieser Arbeit soll es um den in ca. 80- 85 %^{7,8} der Fälle vorliegenden ischämischen Schlaganfall gehen.

2.2 Der ischämische Schlaganfall

2.2.1 Definition

Ein ischämischer Schlaganfall ist definitionsgemäß ein „akutes, schlaganfallartiges Auftreten meist fokaler, neurologischer Ausfälle, beruhend auf einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns, mit nachfolgender Nekrose als pathoanatomisches Substrat.“¹

Das morphologische Korrelat dieser Nekrose wird als „Hirnfarkt“ bezeichnet. Dessen Nachweis ist mithilfe bildgebender Methoden heutzutage bereits in vivo möglich².

2.2.2 Einteilung der zerebralen Ischämien

Die Unterteilung der zerebralen Ischämien ist möglich nach

1. Verlaufsdynamik
2. Ätiologie
3. Infarkttypen

Zu 1.)

Unabhängig von ihrer Ätiologie können zerebrale Ischämien nach klinischem Verlauf unterteilt werden. Je nach Dauer und Grad der Reversibilität der Symptomatik werden sie unterschiedlichen Kategorien zugeordnet. Diese Einteilung erlaubt jedoch keine Aussage über die Pathogenese⁹. Trotz Rückgang der Symptomatik kann ein radiologisch

nachweisbarer ischämischer Gewebsschaden vorhanden sein. Darum wird die Relevanz dieser fluiden Kategorien verstärkt infrage gestellt^{7,10}.

- TIA (Transitorische ischämische Attacke): Vollständige Reversibilität der Symptome innerhalb von Minuten bis spätestens 24 Stunden.
- PRIND (Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit): Vollständige Reversibilität der Symptome innerhalb von Tagen.
- Progressive Stroke: Allmähliche oder schubförmige Verstärkung der Symptome.
- Complete Stroke: Keine oder nicht vollständige Regredienz der Symptome^{9,10}.

Zu 2.)

1. Arteriosklerose großer intra- und extrakranieller Gefäße; mögliche Folgen:
 - Thrombose im Bereich der arteriosklerotischen Plaques
 - Hämodynamische Insuffizienz im poststenotischen Stromgebiet
 - Arterio- arterielle Embolien
2. kardiogene und aortogene Embolien
3. Erkrankungen kleiner Hirngefäße/ Arteriosklerose (meist hypertensiv bedingt)
4. Sonstige Ursachen, z. B.
 - Vaskulopathien
 - Koagulopathien
5. Ätiologie unklar⁹

Zu 3.)

Je nach Größe des betroffenen Gefäßes kann man drei verschiedene Infarktmuster unterscheiden.

- Territorialinfarkt

Zum diesem Infarkttyp kommt es bei Verschlüssen von großen Ästen oder Hauptstämmen der Hirnarterien. Territorialinfarkten liegt in der Regel eine zerebrale Makroangiopathie zugrunde. Hier lässt die klinische Symptomatik meistens einen Rückschluss auf das betroffene Gefäßgebiet zu.

- Grenzzoneninfarkt

Auch hier ist die Grundlage eine zerebrale Makroangiopathie. Im Gebiet der „letzten Wiese“, dem Grenzgebiet zwischen den Versorgungsgebieten von nicht anastomosierenden Gefäßen, kann es durch Gefäßstenosen zu hämodynamisch verursachten Ischämien kommen, wenn der Perfusionsdruck distal der Stenose nicht mehr genügt^{9,10}.

Zu unterscheiden sind hier Infarkte der kortikalen oder äußeren Grenzzone sowie der subkortikalen oder inneren Grenzzone. Erstere zeigen sich zwischen den kortikalen

Versorgungsgebieten von A. cerebri anterior und media bzw. zwischen A. cerebri media und posterior. Letztere betreffen die weiße Substanz entlang und etwas oberhalb des Seitenventrikels zwischen dem oberflächlichen und tiefen System der A. cerebri media oder zwischen den oberflächlichen Systemen der A. cerebri media und anterior¹¹.

- Lakunärer Infarkt

Dieser Infarkttyp ist typischerweise durch eine Mikroangiopathie, in der Regel infolge von Arteriosklerose durch arterielle Hypertonie bedingt. Die multiplen, weniger als 1,5 cm im Durchmesser messenden Läsionen („Lakunen“) finden sich vor allem in den Basalganglien, im Thalamus und im Hirnstamm. Je nach Anzahl und Lokalisation der Lakunen zeigen sich unterschiedliche klinische Ausprägungen.

Eine Sonderform ist der hypertensiv bedingte M. Binswanger, der die Grundlage der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie darstellt^{9,10}.

2.2.3 Epidemiologie

Jährlich erleiden weltweit 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall, davon versterben ca. 5 Millionen an den Folgen, weitere 5 Millionen tragen eine permanente Behinderung davon. Zwar sinkt die Schlaganfall-Inzidenz in den westlichen Ländern seit einigen Jahren, jedoch steigt auf Grund des demografischen Wandels die absolute Anzahl der Fälle pro Jahr an¹². Weltweit ist der ischämische Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen und Malignomen¹³.

Laut einer Studie des Erlanger Schlaganfallregisters aus dem Jahr 2007 liegt die alters-adjustierte Schlaganfallinzidenz für Deutschland bei 182/ 100000 Einwohner pro Jahr. Männer sind mit 200/ 100000 Einwohner stärker betroffen als Frauen mit 170/ 100000 Einwohnern¹⁴. In allen Altersgruppen bis auf die über 85-Jährigen erkranken Männer häufiger am Schlaganfall als Frauen. In der Altersstufe der über 85-Jährigen sind Schlaganfall-Inzidenz und –Mortalität unter den Frauen höher². Diese Werte entsprechen ungefähr denen anderer westlicher Industrieländer.

Dass das Schlaganfallrisiko mit höherem Alter steigt, zeigt die Tatsache, dass die Inzidenz bei den 24- bis 34-Jährigen 4 pro 100000 Einwohner betrug, in der Gruppe der über 84-Jährigen hingegen 2117/ 100000. Über 50% der Schlaganfälle ereigneten sich in der Altersgruppe der über 75-Jährigen.

Die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls lag 1994-1996 in Deutschland bei 137/ 100000 Einwohner, der intrazerebralen Blutung bei 24/ 100000 und der SAB bei 6/ 100000.

Die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls lag 1994 bis 1996 in Deutschland bei 137/ 100000 Einwohner, der intrazerebralen Blutung bei 24/ 100000 und der SAB bei 6/ 100000.

Die Mortalität nach Schlaganfall für Deutschland wurde nach 28 Tagen, sowie nach drei und zwölf Monaten betrachtet und lag bei 19,4% (nach 28 Tagen), 28,5% (nach drei Monaten) und 37,3% (nach zwölf Monaten).

Für Deutschland gibt es keine zuverlässigen Daten zur Prävalenz des Schlaganfalls¹⁴.

Auch zur Schlaganfall- Prävalenz weltweit gibt es wenig verlässliche Zahlen, da die Identifikation dieser Patienten sehr schwierig ist. Schätzungen aufgrund von bekannten Inzidenz- und Mortalitätsangaben gehen allerdings davon aus, dass ca. 500 von 100000 Menschen mit den Folgen eines Schlaganfalls leben.

Da anzunehmen ist, dass die Mortalität schneller sinken wird als die Inzidenz von Schlaganfällen, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz steigen wird. Das bedeutet wachsende Herausforderungen an das Gesundheits- und Sozialsystem⁷, was die folgenden Zahlen untermauern.

Für das erste Jahr nach einem erstmals erlittenen Schlaganfall werden für Deutschland die Kosten pro Patient auf 18517 € geschätzt. Lebenslang werden anfallende Kosten für das Gesundheitssystem von 43129 € pro Patient erwartet.

Für die Jahre 2006 bis 2025 werden insgesamt ca. 3,4 Millionen neu aufgetretene Schlaganfälle erwartet, was geschätzten Kosten von 108,6 Milliarden Euro entspricht. Hier wurde vorausgesetzt, dass sich die Mortalität nicht verändern wird. Da jedoch anzunehmen ist, dass sie durch verbesserte Therapien sinken wird, werden die Kosten wahrscheinlich noch höher sein¹⁵.

2.2.4 Risikofaktoren und Prävention

Die meisten Risikofaktoren sind assoziiert mit Arteriosklerose¹⁶:

- Arterielle Hypertonie:

Arterielle Hypertonie ist der wichtigste Faktor für ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko¹⁷.

Die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg ist assoziiert mit einer Reduktion des Schlaganfall- Risikos um ungefähr ein Drittel unabhängig vom Ausgangswert¹⁸. Dabei zeigen die unterschiedlichen Antihypertensiva ähnlich gute präventive Effekte. Empfohlen wird, je nach Risikoprofil, die Einstellung auf Werte unter 140/90 mm Hg, Diabetiker sollten prinzipiell niedrigere Werte anstreben².

- Diabetes mellitus:

Patienten mit Diabetes mellitus haben zwar ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko, es konnte jedoch bisher noch nicht gezeigt werden, dass sich durch strenge Blutzuckereinstellung das Risiko signifikant senken lässt. Trotzdem wird die strikte Blutzuckerkontrolle und ggf. Therapie empfohlen, um mikrovaskuläre Komplikationen

zu reduzieren. Bei diesen Patienten ist außerdem die Blutdruckeinstellung im Bereich unter 130/ 85 mm Hg besonders wichtig^{2,16}.

- Hypercholesterinämie:

Erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte sind mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko verbunden¹⁹. Aktuell wird empfohlen individuell nach LDL-Wert und persönlichem Risikoprofil die Blutfettwerte mittels Statintherapie zu behandeln². Der positive Effekt der Statintherapie zeigt sich möglicherweise auch unabhängig vom Cholesterinausgangswert^{2,10}.

- Vorhofflimmern:

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein stark erhöhtes Schlaganfall- Risiko, besonders wenn gleichzeitig eine linksventrikuläre Hypertrophie, kongestives Herzversagen oder arterielle Hypertonie vorliegen. Die präventive Behandlung dieser Patienten mit Aspirin oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern, aber vor allem Antikoagulantien hat sich als sehr effektiv darin erwiesen, deren Schlaganfall-Risiko zu senken^{2,17}. Die Wahl des Medikaments und die Ziel-INR richten sich nach dem Alter und der Anzahl zusätzlicher Risikofaktoren².

- TIA (Transitorisch ischämische Attacke):

In 25-50 % der atherothrombotischen Hirninfarkte tritt im Vorfeld eine TIA auf.

Patienten mit erlittenen TIAs haben ein stark erhöhtes Risiko für einen folgenden Hirninfarkt^{8,17}. Dieses Risiko ist besonders hoch im ersten Monat nach dem Auftreten einer TIA. Ungefähr ein Viertel der TIA-Patienten wird in den 5 folgenden Jahren einen Hirninfarkt entwickeln, was ein 7-fach erhöhtes Risiko verglichen mit den Patienten ohne TIA darstellt.

Dieses Risiko kann durch spezifische Therapien reduziert werden. Darunter fallen sowohl Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, als auch chirurgische Therapie bei Vorliegen einer Karotis- Stenose¹⁷.

Weitere Risikofaktoren sind hormonelle Kontrazeptiva mit hohem Östrogenanteil, postmenopausaler Hormonersatz und Schwangerschaft²⁰. Mit erhöhtem Blutdruck assoziierte Faktoren wie Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum und vor allem erhöhter Nikotinkonsum erhöhen ebenfalls das Hirninfarkt- Risiko¹⁷.

Der Hirninfarkt ist aber eine zumindest partiell vermeidbare Erkrankung¹⁷. Epidemiologische Studien haben eine Vielzahl prädisponierende Faktoren für den Schlaganfall identifizieren können, die durch primärpräventive Maßnahmen modifiziert werden können.

Nichtmodifizierbare Risikofaktoren sind hohes Alter, männliches Geschlecht und genetische Prädisposition⁸.

Es wird aber angenommen, dass eine effektive Primärprävention bei Personen mit Risikofaktoren einen großen Einfluss auf die Manifestationsrate dieser Erkrankung haben kann¹⁸.

Die Veränderung des Lebensstils durch

- gesunde Ernährung,
- körperliche Aktivität,
- kein Nikotin,
- moderaten Alkoholenuss und
- Stressabbau

ist das grundlegende Konzept der primären Prävention des Schlaganfalls^{2,8}.

2.2.5 Diagnostik in der Akutphase

Anamnese

Die genaue Anamnese des akuten Geschehens, vor allem die Frage nach dem Zeitpunkt des Symptombeginns im Hinblick auf das Thrombolyse-Zeitfenster, ist wichtig.

Gegebenenfalls ist eine Fremdanamnese nötig bzw. hilfreich. Erfragt werden sollten außerdem Risikofaktoren und Vorerkrankungen des Patienten^{9,21}.

Körperliche Untersuchung und Erfassung des neurologischen Defizits

Zur körperlichen Untersuchung des Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall gehören eine internistische Abklärung des Herz-Kreislaufsystems sowie die klinisch-neurologische Untersuchung^{2,9}. Hier sollten neurologische Defizite erfasst werden und in die Erstellung klinischer Skalen eingehen, wie die Stroke Scale des National Institute of Health (NIHSS)²² und die modifizierte Rankin- Scale (mRS)²³.

Die NIHSS erfasst den Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Gesichtsmuskelfunktion, Kraftgrad der Extremitäten, sensorische Funktion, Ataxie, Aphasie, Dysarthrie und Neglect²². Die NIHSS hat bei der Anwendung im klinischen Alltag eine sehr gute Validität und Reliabilität. Außerdem besitzt diese Skala einen hohen prognostischen Wert. Es hat sich gezeigt, dass über 80% der Patienten mit einem NIHSS von 5 oder weniger zum Zeitpunkt der Aufnahme nach Hause entlassen werden können, während diejenigen Patienten mit einer NIHSS zwischen 6 und 13 größtenteils Rehabilitation benötigen. Patienten mit einer NIHSS von über 13 werden überdurchschnittlich häufig Langzeit-pflegebedürftig²⁴.

Die mRS erfasst körperliche Funktionen und Aktivität zur Beurteilung der Behinderung der Patientenauf einer Skala von 0 (= keine Beeinträchtigung nachweisbar) bis 6 (= tot)²³. Er dient der Evaluation der Selbstständigkeit, ist jedoch weniger für die Akutsituation, sondern vor allem für die Rehabilitationsphase validiert²⁴.

Labor

Die initiale Laboruntersuchung sollte Blutbild, Gerinnungsparameter, Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte umfassen^{2,9}.

Elektrokardiogramm

Mithilfe des EKG können Herzrhythmusstörungen und kardiale Ischämien als mögliche Emboliequellen und damit Ursachen eines Schlaganfalls diagnostiziert werden^{2,21}.

Bildgebung

Computertomographie (CT)

CT ohne Kontrastmittel ist gegenwärtig das am meisten genutzte Mittel in der Schlaganfall-Diagnostik, vor allem da es in der Akutphase intrazerebrale Blutungen, die wichtigste Differentialdiagnose zum ischämischen Schlaganfall, mit einer sehr hohen Sensitivität darstellt.

Kleinere Krankenhäuser, wo die Mehrzahl der Schlaganfall- Patienten primär vorstellig wird, verfügen in der Regel über ein CT-, jedoch oftmals nicht über ein MRT-Gerät³.

Laut Leitlinien ist die CT das einzige obligate bildgebende Verfahren zur Differenzierung zwischen Hämorrhagie und Ischämie und damit zur Indikationsstellung einer thrombolytischen Therapie².

Mithilfe der CT-Angiographie (CTA) können nach einmaliger Kontrastmittelgabe die großen extra- und intrakraniellen Hirngefäße mit möglichen Stenosen oder Verschlüssen dargestellt werden². Zudem erlaubt die CTA eine Aussage über Kollateralkreisläufe. Die CTA ist nichtinvasiv, sicher und ihre Auswertung weitgehend unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers³.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist der CT diagnostisch überlegen beim Nachweis frischer Hirnischämien. Das gilt für den Einsatz von diffusionsgewichteten (Diffusion-Weighted Imaging= DWI) und perfusionsgewichteten (Perfusion-Weighted Imaging= PWI) Sequenzen^{2,3}.

Die Grundlage der DWI- Sequenzen ist die Darstellung der interzellulären Diffusion von Wasserstoff-Protonen. Sinkt diese, z. B. durch ein zytotoxisches Ödem infolge einer

Ischämie, erhöht sich die Signalintensität⁴. Die im diffusions-gewichteten Bild dargestellte Läsion wird als irreversibel strukturell geschädigt betrachtet^{3,5}.

PWI-Sequenzen stellen die aktuelle Durchblutungssituation des Hirngewebes dar. Sie liefern damit Information über den aktuellen hämodynamischen Zustand, beispielsweise bei Verschluss eines Gefäßes, bevor ein struktureller Schaden entstanden ist⁴.

Im akuten Schlaganfall ist der Bereich mit reduzierter Gewebsperfusion, sichtbar in der PWI-Aufnahme des MRT, typischerweise größer als die Läsion in der DWI-Sequenz^{3,4}.

Dieses „PWI/ DWI-Mismatch“ entspricht dem potentiell gefährdeten, aber noch nicht strukturell geschädigten Hirngewebe („tissue at risk“). Dieses Tissue at Risk ist das Ziel rekanalisierender Therapien, wie der Thrombolyse^{2,3,5}.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die gezeigt haben, dass eine Vorauswahl von Patienten mit MRT-Protokollen, die DWI- und PWI-Sequenzen beinhalten, die Identifikation derjenigen Patienten möglich macht, die innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters und auch darüber hinaus von einer Thrombolyse profitieren würden³. In jüngerer Zeit konnte nachgewiesen werden, dass die systemische Thrombolyse bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich ist²⁵.

Zudem gibt es viele Hinweise darauf, dass die MRT-basierte Patientenauswahl für die Thrombolyse sicherer ist in Hinblick auf Mortalität und intrazerebrale Blutungen³ und die längere Untersuchungszeit keinen Nachteil darstellt²⁶.

Die Time-of-Flight-MR-Angiographie (MRA) ist eine Untersuchung, die ohne Kontrastmittel auskommt. Sie liefert funktionelle Informationen über den Status der zerebralen Gefäße^{5,21}.

Dopplersonographische Untersuchung

Mit Duplex- und Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Gefäße können sowohl Ursachen für den Schlaganfall gefunden werden, z. B. Stenosen oder Verschlüsse, als auch deren Verlauf dokumentiert werden. Die Rekanalisation eines Gefäßes kann hiermit in Echtzeit nachgewiesen werden^{2,9}.

2.2.6 Therapie

2.2.6.1 rtPA

Die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sollten nach dem Konzept „Time is Brain“ ablaufen².

Als einzige kausale Therapie ist zurzeit die rekanalisierende Thrombolyse mit intravenösem rekombinantem Gewebsplasminogen-Aktivator (recombinant tissue plasminogen activator=

rtPA) zugelassen. Die frühe Rekanalisierung eines vormals okkludierten zerebralen Gefäßes ist assoziiert mit verbessertem neurologischen Outcome und geringerer Mortalität⁶.

Thrombolytische Therapie mit rtPA ist leitliniengemäß auf die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn nach computertomografischem Ausschluss einer intrazerebralen Blutung beschränkt^{2,19,27}.

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,9 mg/kg/KG bei einer Maximaldosis von 90 mg. 10% der Gesamtdosis werden als Bolus, die restlichen 90% im Anschluss als Infusion über 60 Minuten verabreicht².

Kontraindikationen der Thrombolyse sind

- Vorausgegangener ischämischer Schlaganfall in den letzten 1,5 Monaten
- Schädeltrauma in den letzten 2 Monaten
- Gastrointestinale Blutung in den letzten 14 Tagen
- NIHSS- Score < 2
- Blutdruck > 185/100 mm Hg
- Thrombozyten < $90 \times 10^{12} /l$
- Blutzucker < 2,7 oder > 22 mmol/l
- INR > 1,5
- aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) > 50 s²⁸.

Die bedeutendste unerwünschte Nebenwirkung dieser Therapie ist die intrazerebrale Blutung. Das Risiko steigt mit dem Alter, der Höhe des Blutdrucks, der Schwere des neurologischen Defizits und der Höhe des Blutzuckers²⁹. Alter und neurologisches Ausgangsdefizit sind die wichtigsten Prädiktoren für das Risiko, Nebenwirkungen der Thrombolyse zu erleiden³.

Auch bei Vorliegen früher Ischämiezeichen im CT scheint das Blutungsrisiko erhöht zu sein. Zwar stammen diese Daten hauptsächlich aus Studien, die das Therapie- Zeitfenster auf sechs Stunden ausgeweitet haben, jedoch sehen viele das Auftreten von Ischämiefrühzeichen im CT, die mehr als ein Drittel des A. cerebri media-Territoriums betreffen, als Kontraindikation für eine thrombolytische Therapie mit rtPA an⁷.

Obwohl rtPA die einzige nachweisbar effektive Therapie beim akuten Schlaganfall ist, werden nur ca. 5 bis 10% aller Schlaganfall- Patienten mit rtPA behandelt^{7,30}. Der begrenzte Einsatz von rtPA begründet sich in Sicherheitsbedenken der behandelnden Ärzte und im engen 3- Stunden- Zeitfenster. Innerhalb dieser Zeit muss der Patient das Krankenhaus

erreicht haben und es muss eine Vielzahl diagnostischer Vorgänge ablaufen, bevor die rtPA-Gabe möglich ist³⁰.

Wie im vorhergehenden Abschnitt (Diagnostik in der Akutphase- MRT) ausgeführt wurde, kann mithilfe der MRT das Lysezeitfenster ausgedehnt werden. Bei Vorliegen eines PWI/DWI- Mismatch wird auch nach mehr als drei Stunden davon ausgegangen, dass diese Patienten von einer Thrombolyse profitieren^{2,3}. Eine jüngste europäische Studie hat gezeigt, dass die i.v. Thrombolyse 4,5 Stunden nach Infarktbeginn sicher und wirksam ist³¹.

2.2.6.2 rtPA+ Tirofiban

Das Ziel der akuten Schlaganfall-Therapie ist die Rettung von Hirngewebe durch schnelle Rekanalisation, um die Mikrozirkulation zu verbessern. Ein großes Manko der Thrombolyse ist die Aktivierung von Thrombozyten, was zu einer frühen Re-Okklusion führen kann. Dies betraf in Untersuchungen bis zu 60% der Schlaganfall- Patienten, die mit systemischer Thrombolyse behandelt wurden³².

Antagonisten des Thrombozyten-GPIIb/IIIa-Rezeptors, wie Tirofiban, inhibieren die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten und wirken damit der Bildung sekundärer Thromben entgegen^{32,33}. Durch die Blockierung der thrombotischen Aktivität nach rtPA-Gabe, kann Tirofiban den thrombolytischen Effekt des rtPA steigern³³.

Systemische Thrombolyse mit einem 20 mg-Bolus rtPA gefolgt von der gewichtsadaptierten Infusion von Tirofiban über 48 Stunden zeigte sich in Beobachtungsstudien dem Standardregime mit 0,9 mg/kg KG rt-PA überlegen³².

Es hat sich gezeigt, dass unter dieser Kombinationstherapie die im MRT nachweisbaren Läsionen stärker regredient waren, als nach reiner rtPA- Therapie, was verbunden war mit einer besseren neurologischen Erholung^{32,34}.

Des Weiteren hat sich Tirofiban in der Anwendung im akuten Schlaganfall als sicher herausgestellt. Es erhöht im Vergleich zu rtPA weder das Risiko für zerebrale Blutungen, noch die Mortalität³².

Außerdem ist die Tirofibanwirkung gut zu kontrollieren. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1,6 Stunden, was bedeutet, dass sich die prolongierte Blutungszeit durch Plättchenhemmung 4 Stunden nach dem Absetzen von Tirofiban wieder normalisiert^{32,33}.

2.2.6.3 Allgemeinmaßnahmen

Weitere wichtige Maßnahmen in der akuten Schlaganfallbehandlung sind die Einstellung des Blutdrucks, die Kontrolle des Blutzuckers unter Vermeidung von Hypo- oder Hyperglykämien

sowie die Überwachung von Herz-Kreislauf-Funktion, Lungenfunktion und Körpertemperatur^{2,9}.

Außerdem ist ein entscheidender Punkt der Behandlung von Schlaganfall- Patienten die Verfügbarkeit einer Stroke Unit. Die Behandlung von Schlaganfall- Patienten auf Stroke Units reduziert die Mortalität um 20 % und verbessert das funktionelle Outcome um einen ähnlichen Betrag³⁵. Bei Verdacht auf Schlaganfall sollte der Patient daher unverzüglich in ein Zentrum gebracht werden, das über eine Stroke Unit verfügt².

2.3 Topographie der Hirnarterien

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt durch vier Hauptarterien: die rechte und linke A. carotis interna aus der A. carotis communis sowie die rechte und linke A. vertebralis aus der jeweiligen A. subclavia.

Die A. carotis interna teilt sich intrazerebral in ihre zwei Endäste auf, die A. cerebri anterior und die A. cerebri media. Die Aa. cerebri anteriores stehen durch die A. communicans anterior miteinander in Verbindung.

Die Aa. vertebrales vereinigen sich zur A. basilaris, aus der die Aa. posteriores entspringen. Diese sind über die A. communicans posterior mit der jeweils bilateralen A. carotis interna verbunden.

Damit sind die wichtigsten hirnversorgenden Gefäße durch einen Anastomosenring miteinander verbunden. Dieser Circulus arteriosus Willisi befindet sich an der Hirnbasis und ist eine wichtige anatomische Verbindung zur Kompensation einer zerebralen Minderdurchblutung, diese Verbindung reicht jedoch funktionell nicht immer aus^{36,37}.

Die A. cerebri media ist ein Endast der A. carotis interna. Der Endteil der A. carotis interna bildet mit seinen Aufzweigungen A. cerebri anterior und media die Karotis-T-Gabel.

Die A. cerebri media ist das kaliberstärkste der hirnversorgenden Gefäße. Sie läuft als direkte Fortsetzung der A. carotis anterior nach lateral zur Fossa lateralis cerebri (Sylvische Fissur).

In ihrem Verlauf werden der Hauptstamm (M1-Segment) und das im distalen Verlauf aus den Trunci superior und inferior bestehende M2-Segment unterschieden³⁶.

Die A. cerebri media versorgt Teile der subkortikalen Kerngebiete sowie Teile des Thalamus. Außerdem gehören die konvexen Bereiche der Großhirnhemisphären außer dem Okzipitallappen und einem schmalen Streifen an der Mantelkante zu ihrem Territorium.

Wichtige Äste sind die

- Aa. lenticulostriatae (auch: Aa. centrales anterolaterales), die als penetrierende Endarterien den Thalamus, den Ncl. Caudatus, den Ncl. lentiformis und die Capsula interna versorgen.
- A. chorioidea anterior, die den Tractus opticus, den Gyrus parahippocampalis, den Corpus amygdaloideum sowie Teile von Globus pallidus, Capsula interna und des Thalamus versorgt^{36,38}.

Entsprechend der Topographie der Versorgungsgebiete der A. cerebri media kann man eine sehr unterschiedliche Infarkttopographie erwarten. Vor allem Infarkte im Mediaastbereich sollten von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Im Gegensatz dazu sollten Infarkte im Mediastambereich eine von Patient zu Patient ähnliche Verteilung aufweisen. Es ist zur Zeit unklar, welche Hirnregionen dabei typischerweise betroffen sind. Dies wären Regionen, in denen eine große Überlappung von Infarktläsionen erwartet werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenauswahl

Die Daten stammen von Patienten, die in der Stroke Unit der neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf vom 1. Januar 1999 bis zum 31. Dezember 2006 behandelt wurden.

Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung war die Erfüllung folgender Einschlusskriterien:

- Der Patient hatte einen erstmaligen akuten ischämischen Infarkt im Bereich der A. cerebri media.
- Es lag ein MRT zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn als Teil der klinischen Routinediagnostik vor.
- Es erfolgte eine Untersuchung der A. cerebri media mittels MR- Angiographie oder transkraniellem Doppler innerhalb von 24 Stunden nach Therapie.
- Es lag ein Verlaufs- MRT von einem Zeitpunkt 7 bis 16 Tage (Mittelwert Tag 10) nach dem Schlaganfall vor.

Es wurden 103 Patienten, die diese Bedingungen erfüllen, identifiziert, davon 44 weibliche und 59 männliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre (+/- 14 Jahre, Spannweite 32 bis 91 Jahre).

3.1.2 Subgruppen

Es wurden je nach Lokalisation des Gefäßverschlusses vier Untergruppen gebildet

- T- Gabel (A. carotis interna und A. cerebri media)
- Hauptstamm der A. cerebri media
- Distale A. cerebri media
- Mediaast

Diese Information entstammte der MR- Angiographie, die Teil der initialen Diagnostik war.

Die Patienten wurden außerdem entsprechend des Behandlungserfolgs in zwei Untergruppen unterteilt. Eine Gruppe mit früher Rekanalisation (=erfolgreiche Thrombolyse) sowie eine Gruppe mit fehlender Rekanalisation nach 24 Stunden (= frustrane Thrombolyse).

Erfolgreiche Rekanalisation wurde festgelegt als partielle oder komplette Rekanalisation entsprechend den Kriterien I und II des Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score³⁹. Die Rekanalisation der A. cerebri media wurde am Tag nach der Thrombolyse entweder durch eine MR- Angiographie oder durch eine transkranielle Doppleruntersuchung überprüft. Bei Mediaastverschlüssen wurde eine neurologische Verbesserung um mehr als zwei Einheiten der NIHSS als Zeichen für eine erfolgreiche Rekanalisation gewertet, da es häufig schwierig war, den Astverschluss und dessen Rekanalisation mit nicht- invasiven Methoden nachzuweisen.

3.1.3 Therapie der Patienten

Alle Patienten bekamen 20 mg rt-PA intravenös innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn unmittelbar gefolgt von einer Infusion mit Tirofiban³⁴. Tirofiban wurde in einer gewichtsadaptierten Dosis verabreicht. Nach einem Bolus von 0,4 µg/ kg KG/ min über 30 Minuten folgte die kontinuierliche Gabe von 0,1 µg/ kg Körpergewicht/ Minute über 48 Stunden^{32,34}. Anschließend wurden 1000 mg Aspisol verabreicht.

3.1.4 Bewertung des neurologischen Defizits

Das neurologische Defizit wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung mithilfe der NIH Stroke Scale (NIHSS)²² und die Behinderung mit der modifizierten Rankin Scale (mRS)²³ erfasst. Diese Werte werden routinemäßig erhoben und konnten den Patienten-Akten entnommen werden.

3.2 Läsionsmessung

Die Infarktläsionen wurden untersucht anhand der Verlaufsbildgebung 7 bis 16 Tage (Mittelwert: 10 Tage) nach Symptombeginn auf T2- gewichteten MR- Bildern.

Die Läsionen wurden axialen MRT- Schnitten entnommen und manuell in stereotaktische Vorlagen aus dem Atlas von Talairach und Tournoux übertragen⁴⁰ (s. Abb.1). Die betroffenen Strukturen wurden ebenfalls durch diesen Atlas identifiziert.

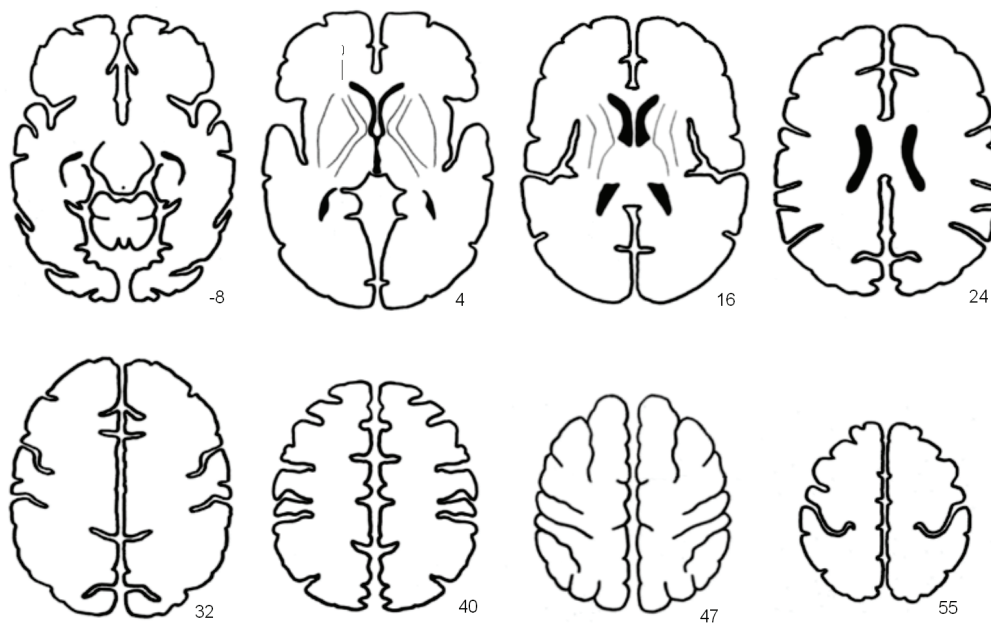


Abbildung 1: Axiale Hirnschnitte aus dem Atlas von Talairach und Tournoux⁴⁰.

Die Zahlen zeigen die Ebene in Bezug auf die Intercommissuralebene in mm an.

Mit dem Programm Photo Styler (Adobe Systems, USA) wurden die Läsionen in die stereotaktischen Vorlagen übertragen. Anschließend wurden summierte Darstellungen dieser axialen Hirnschnittbilder erstellt.

Die Bilder von Patienten, deren rechte Hemisphäre betroffen war, wurden dabei gespiegelt in die linke Hemisphäre der Vorlage übertragen, so dass alle Läsionen in einer Hemisphäre zur Darstellung kamen.

Es wurde eine Vorlage für jeden einzelnen Infarkttyp bearbeitet. Außerdem wurden diese für

jede Behandlungsuntergruppe zu einer summierten Darstellung zusammengefügt. Mithilfe einer Farbskala wurde gekennzeichnet, wie viele Patienten an der jeweiligen Stelle eine Infarktläsion hatten (s. Abb.2)



Abbildung 2: Farbskala zur Kennzeichnung der Überlappungen

Die volumetrische Analyse der Läsionen erfolgte semiautomatisch auf der Grundlage der T2-gewichteten MR- Bilder der Verlaufsuntersuchung (im Mittel 10 Tage nach Infarktbeginn). Mit dem Programm ImageJ (NIH, USA) wurde die Größe der Läsionen ermittelt. Es wurde das affizierte Areal auf jedem betroffenen Schnittbild interaktiv ausgemessen und dieser Wert mit dem Abstand der Schnittbilder multipliziert. Durch zuvor durchgeführte Messungen⁴ konnte ein Faktor (1114,78) bestimmt werden, mit dem diese dimensionslosen Volumenmesswerte in ml umgerechnet werden konnten.

3.3 Statistik

Alle Daten wurden in ein Datenblatt des Programms Microsoft Office Excel 2003 eingegeben. Hiermit wurden für die deskriptive Gesamtstatistik Median, Mittelwert und Standardabweichung für Alter, Läsionsgrößen sowie NIHSS- und MRS- Werte sowohl in der Gesamtgruppe, als auch den Subgruppen berechnet. Des Weiteren wurden die Rechts-Links- und die Geschlechterverteilung bestimmt.

Mit dem ungepaarten T-Test wurden die Läsionsvolumina der Untergruppen verglichen.

Mit dem Programm StatView wurde die weiterführende Statistik durchgeführt.

Durch den Wilcoxon Rank- Test wurden die Aufnahme- und Entlassungswerte der neurologischen Scores in den Untergruppen sowie im Gruppenvergleich zwischen T- Gabel, Hauptstamm und distaler Media einerseits und Mediaast andererseits verglichen.

Wegen der vielen Vergleiche wurde eine Korrektur nach Bonferoni durchgeführt.

Die Korrelation zwischen Läsionsvolumen und neurologischem Defizit in den Subgruppen wurde mit Hilfe der Spearman Rank Correlation (SRC) untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

4.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und unterschied sich nicht zwischen den Subgruppen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
Alter in Jahren (Mittelwert +/- Standardabweichung)	64 (+/- 14)	71 (+/- 12)	73 (+/- 8)	71 (+/- 22)	62 (+/- 14)	72 (+/- 27)	57 (+/- 28)	65 (+/- 12)	66 (+/- 12)	72 (+/- 10)
	67 (+/- 14)		72 (+/- 10)		66 (+/- 15)		62 (+/- 19)		67 (+/- 12)	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse

4.1.2 Geschlechterverteilung

Männer waren häufiger betroffen als Frauen, was besonders in der Subgruppe der Mediaastverschlüsse deutlich wurde. Hier war der Anteil der Männer fast doppelt so hoch wie der Anteil der Frauen. Die Fallzahlen in der Gruppe der T- Gabel und distalen Media sind zu klein, um statistisch sinnvolle Aussagen zu machen.

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Patienten nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
Männlich (n)	37	22	3	4	11	6	2	4	21	8
	59		7		17		6		29	
Weiblich (n)	30	14	2	2	13	7	2	2	13	3
	44		4		20		4		16	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse

4.1.3 Betroffene Hemisphäre

Die rechte und linke Hemisphäre waren in den Subgruppen gleich häufig betroffen, mit Ausnahme der Mediaastverschlüsse. In dieser Gruppe war die linke Hemisphäre ungefähr doppelt so häufig betroffen wie die rechte.

Tabelle 3: Rechts-Links-Verteilung nach Gefäßterritorien und Erfolg der Lysebehandlung

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
Rechts (n)	32	14	4	2	13	7	2	2	13	3
	46		6		20		4		16	
Links (n)	35	22	1	4	11	6	2	4	21	8
	57		5		17		6		29	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse

4.1.4 Erfolgreiche und frustrane Thrombolyse-Anteile in den Subgruppen

Insgesamt ist bei etwa zwei Drittel der untersuchten Patienten die systemische Thrombolyse erfolgreich gewesen. Der prozentuale Anteil in der Hauptstamm- Untergruppe entspricht dieser Zahl. In der Gruppe der Mediaast-Verschlüsse zeigten sogar drei Viertel der Patienten ein erfolgreiches Ergebnis. In der Gruppe der T-Gabel- bzw. distalen Media-Verschlüsse überwiegen die frustranen Ergebnisse mit 54,5 bzw. 60%. (vgl. Tabelle 4)

Tabelle 4: Erfolgreiche/ frustrane Thrombolyse in Abhängigkeit von der Lokalisation des Gefäßverschlusses

	Patienten gesamt	T-Gabel	Hauptstamm	Distale Media	Mediaast
Insgesamt	103	11	37	10	45
Erfolgreiche Lyse	67 (65%)	5 (45,5%)	24 (64,9%)	4 (40%)	34 (75,6%)
Frustrane Lyse	36 (35%)	6 (54,5%)	13 (35,1%)	6 (60%)	11 (24,4%)

4.2 Charakterisierung des neurologischen Defizits

4.2.1 Neurologisches Defizit im Gruppenvergleich

Der Median des NIHSS-Scores aller Patienten war 11. Grundsätzlich lässt sich somit sagen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme schwer betroffen waren²⁴.

Die Subgruppen der Patienten lassen jedoch untereinander Unterschiede erkennen.

Die Patienten mit Verschluss der T-Gabel, des Hauptstamms und der distalen A. cerebri media waren in ähnlichem Ausmaß betroffen. Der Median des NIHSS-Scores betrug 13 bis 15 in diesen Gruppen (s. Tab. 5).

Die Patienten mit Mediaast-Verschlüssen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme mit einem NIHSS-Score von 8 (Median) signifikant weniger schwer betroffen als die übrigen Subgruppen ($p < 0.02$, Wilcoxon Rank test) (s. Tab. 5).

Ähnliches zeigte sich in den erhobenen Rankin-Scores. Gemessen am mRS waren 70% der Patienten bei Aufnahme schwer betroffen (mRS 4 oder 5), dieser Anteil verringerte sich zum Zeitpunkt des Follow-up auf 45%. Leicht betroffen mit einem mRS von 0 bis 2 waren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls 45% (s. Abb. 3).

Von der Aufnahme zur Entlassung erholten sich die Patienten mit erfolgreicher Thrombolyse (s. Tab. 5 und 6). Der Unterschied zwischen den NIHSS-Werten von Aufnahme und Follow-up war in der Gruppe der T-Gabel-Verschlüsse nur geringfügig bzw. in der Gruppe der distalen Media-Verschlüsse gar nicht signifikant, wahrscheinlich auf Grund der geringen Patientenanzahl in diesen Gruppen. Der Rückgang des neurologischen Defizits war jedoch signifikant in der Gesamtgruppe sowie in der Hauptstamm- und Mediaast-Untergruppe (s.

Tab. 5 und 6).

Weder in der Gesamtgruppe, noch einer der Untergruppen erholten sich die Patienten mit frustraner Thrombolyse (s. Tab. 5 und 6).

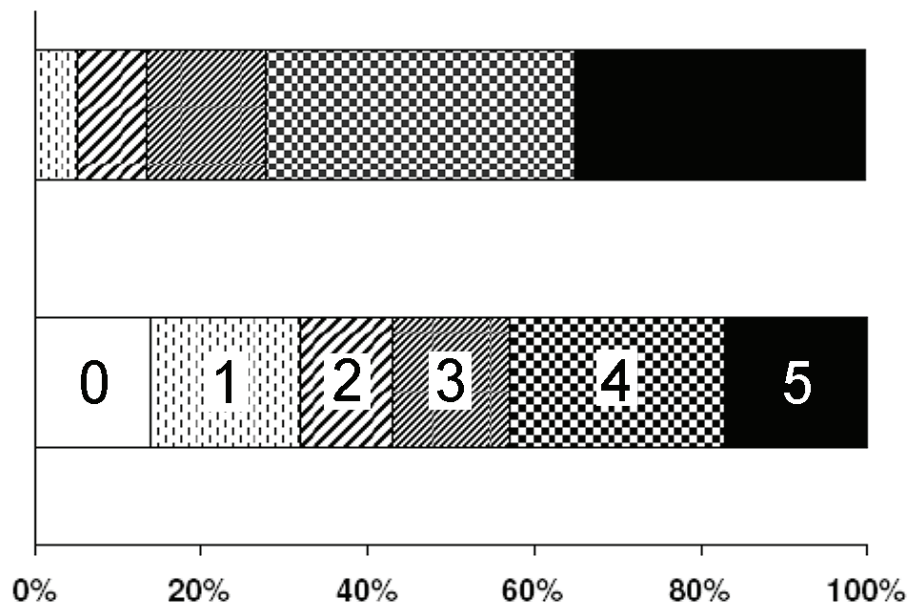


Abbildung 3: Analyse der neurologischen Beeinträchtigung der 103 Patienten bei Aufnahme (oben) und bei Entlassung durchschnittlich 10 Tage nach Aufnahme (unten).

Der mRS-Wert ist angegeben.

Tabelle 5: Neurologisches Defizit zum Zeitpunkt von Aufnahme und Entlassung

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
NIHSS Median (Range)	10 (2- 21)	16,5 (3- 27)	14 (4- 15)	18 (3- 25)	11,5 (2- 21)	17 (11- 27)	7,5 (2- 16)	17 (11- 19)	8,5 (2- 16)	7 (3- 17)
Aufnahme	11 (2- 27)		15 (3- 25)		13 (2- 27)		15 (2- 19)		8 (2- 17)*	
NIHSS Median (Range)	2 (0- 16)	12 (3- 42)	1 (0- 9)	14,5 (6- 23)	2 (0- 16)	14 (10- 42)	2,5 (1- 4)	14,5 (9- 17)	2,5 (0- 11)	7 (3- 18)
Entlassung	4 (0- 42)		9 (0- 23)		6 (0- 42)		10,5 (1- 17)		3 (0- 18)**	
MRS Median (Range)	4 (0- 5)	4,5 (0- 5)	5 (2- 5)	5 (4- 5)	4 (2- 5)	5 (4- 5)	3 (0- 4)	4 (4- 5)	4 (1- 5)	4 (2- 5)
Aufnahme	4 (0- 5)		5 (2- 5)		5 (2- 5)		4 (0- 5)		4 (1- 5)	
MRS Median (Range)	1 (0- 5)	4 (0- 6)	3 (1- 3)	5 (4- 5)	1 (0- 5)	5 (4- 6)	1 (0- 3)	4 (4- 5)	2 (0- 4)	4 (2- 5)
Entlassung	3 (0- 6)		4 (1- 5)		4 (0- 6)		4 (0- 5)		2 (0- 5)	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse

* Vergleich mit T-Gabel, Hauptstamm und distaler Media (p<0,02)

** Vergleich mit T- Gabel, Hauptstamm und distaler Media (p<0,04)

Tabelle 6: Vergleich der NIHSS- Werte der erfolgreichen und frustranen Untergruppen sowie der Gesamtuntergruppen zum Zeitpunkt von Aufnahme und Entlassung

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
p- Wert	<0,001	0,192	0,431	1,730	<0,001	3,329	0,679	0,679	<0,001	3,105
Wilcoxon- Rank- Test NIHSS	<0,001		0,099		<0,001		0,117		<0,001	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse. p- Werte mit Bonferroni- Korrektur (Faktor 10)

4.2.2 Zusammenhang von Thrombolyse-Ergebnis und neurologischem Defizit

Es ist ein Zusammenhang zwischen erfolgreicher, bzw. frustraner Thrombolyse und der Verbesserung des neurologischen Defizits erkennbar.

Bei fehlender Rekanalisierung blieb die klinische Verbesserung aus, wohingegen die erfolgreiche Thrombolyse zu einer deutlichen neurologischen Erholung führte ($p < 0,05$).

Diese Dichotomie zeigte sich in allen Untergruppen (s. Abb. 4-8).

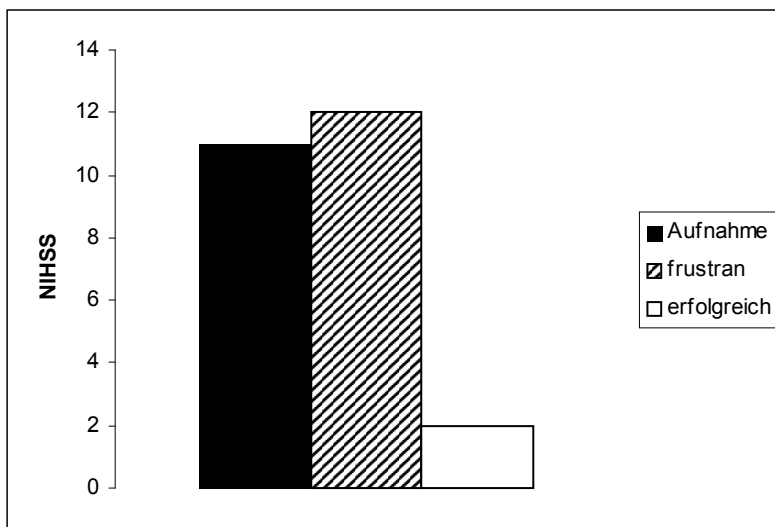


Abbildung 4: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für die Gesamtgruppe

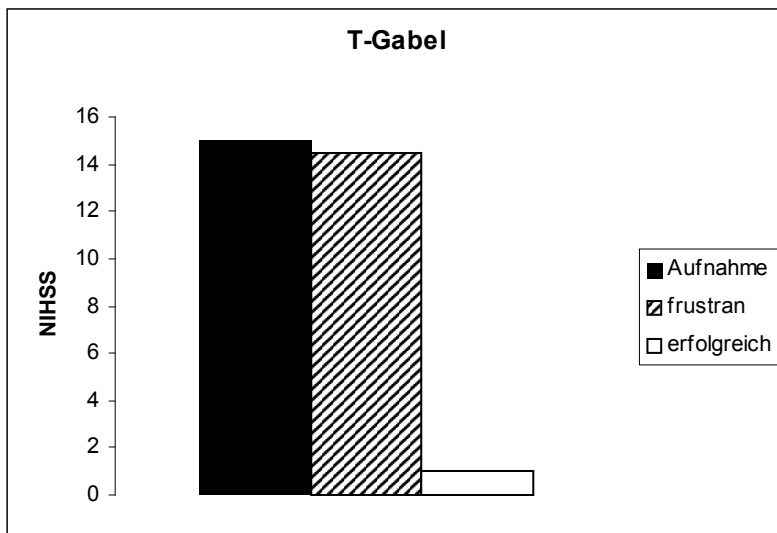


Abbildung 5: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss der T- Gabel

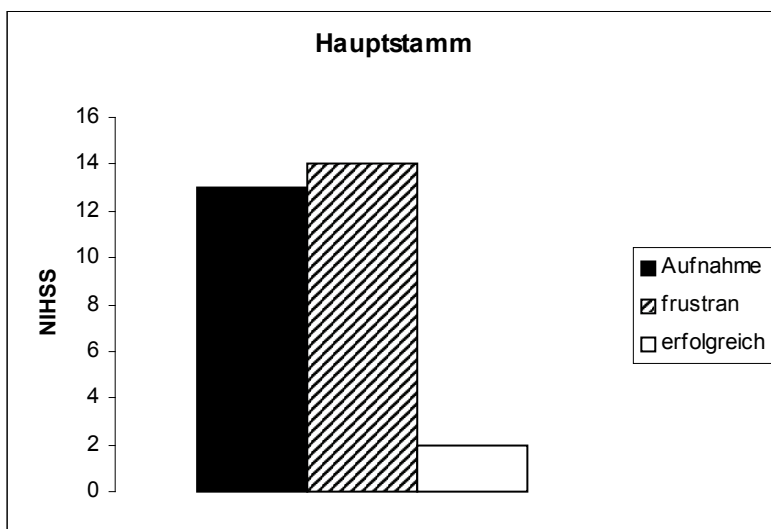


Abbildung 6: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss des Hauptstamms

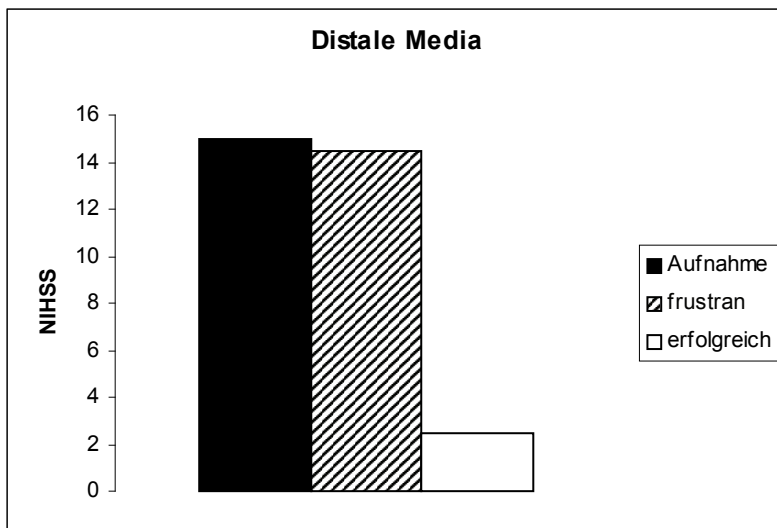


Abbildung 7: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss der distalen Media

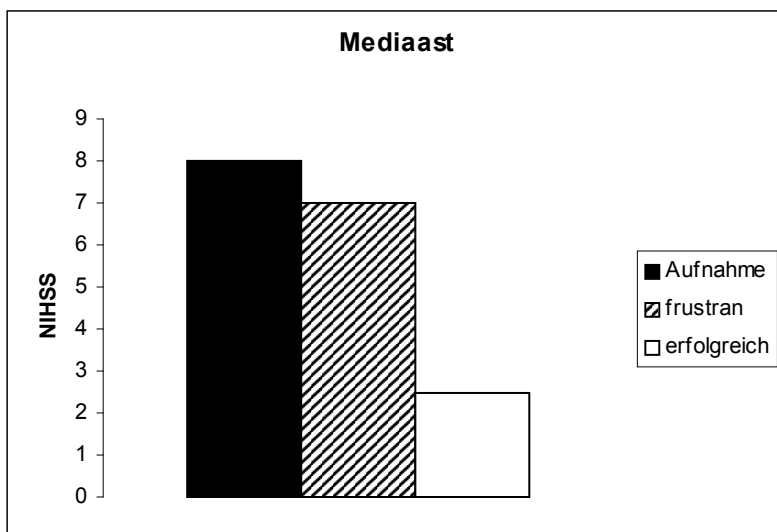


Abbildung 8: Neurologisches Defizit zu Beginn (Aufnahme) und nach Thrombolyse zum Zeitpunkt der Entlassung (Median des NIHSS) für den Verschluss eines Mediaastes

4.3 Eigenschaften der Läsionen

4.3.1 Lokalisation der Läsionen

Die Hirnläsionen waren heterogen in ihrer Verteilung innerhalb des Versorgungsgebiets der A. cerebri media.

Bei den Patienten mit erfolgreicher Lyse eines T- Gabel- Verschlusses waren die Hirnrinde entlang des Sulcus lateralis, die Capsula extrema, die Basalganglien, die Capsula interna und das periventrikuläre Marklager betroffen (s. Abb. 9). Demgegenüber war im Falle der frustranen Thrombolyse nahezu das gesamte Mediagebiet befallen (s. Abb. 10). Eine lokale Überlappung fand sich aber in den Bereichen, die auch bei erfolgreicher Thrombolyse betroffen waren.

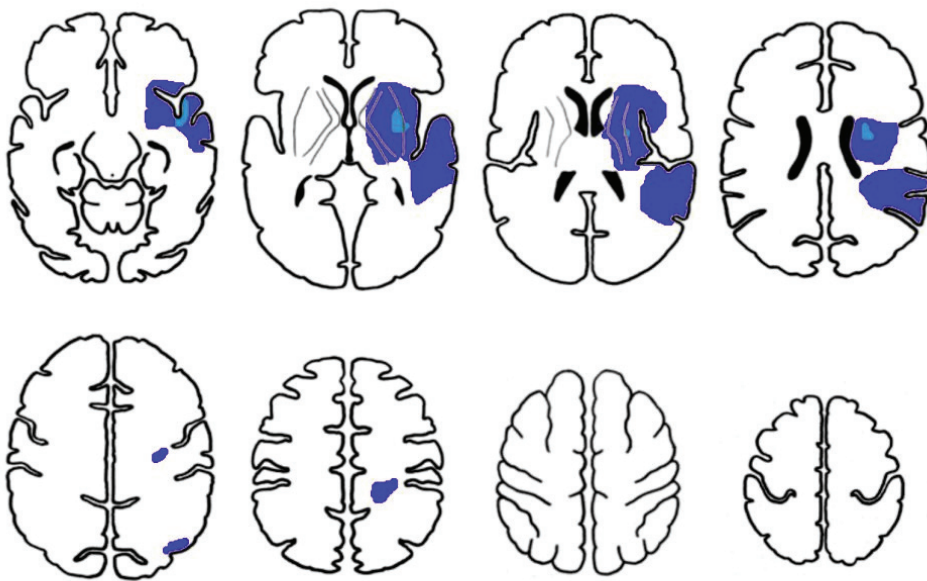


Abbildung 9: T-Gabel-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse

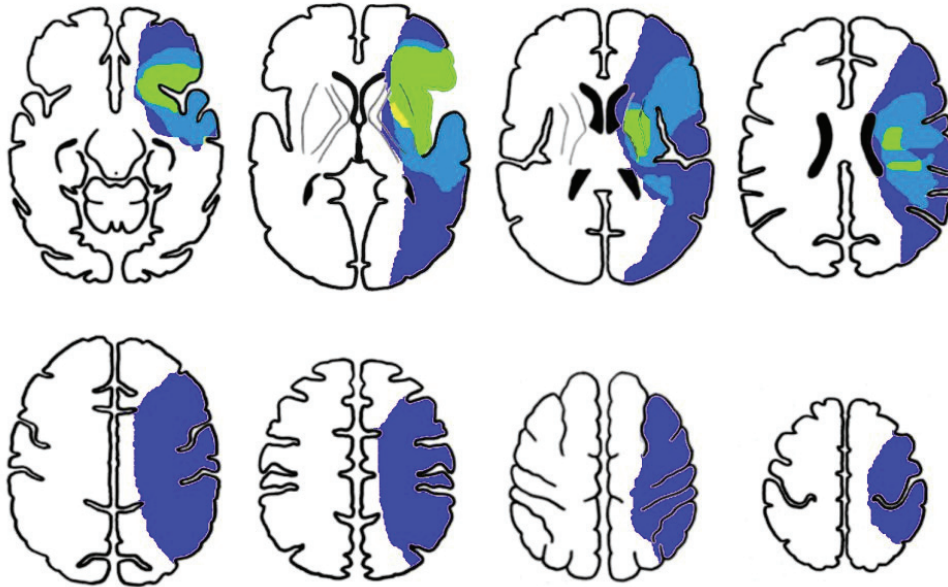


Abbildung 10: T-Gabel-Infarkte, frustrane Thrombolyse

Die Patienten mit Hauptstammverschlüssen der A. cerebri media zeigten hingegen eine bemerkenswerte Überlappung der Infarktläsionen. Bei den Patienten mit erfolgreicher Rekanalisierung deckten sich die Läsionen vor allem im Bereich der Inselrinde, des angrenzenden Putamen sowie des dorsalen und anterioren Anteils der Capsula interna. Größte Überlappung zeigte sich in einem kleinen Bereich der periventrikulären weißen Substanz (s. Abb.11).

Am deutlichsten war die Überlappung der Infarktläsionen bei den Patienten mit Hauptstammverschluss der Arteria cerebri media und fehlender Rekanalisierung. Bei diesen Patienten waren vor allem die Inselrinde, die Basalganglien und ein großer Bereich der periventrikulären weißen Substanz betroffen (s. Abb.12).

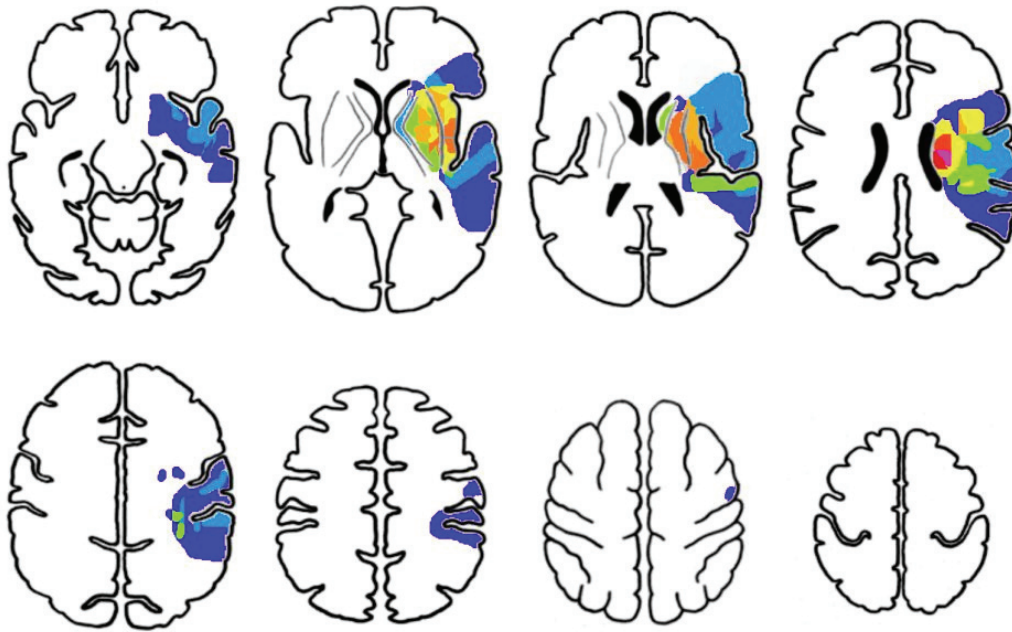


Abbildung 11: Hauptstamm-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse

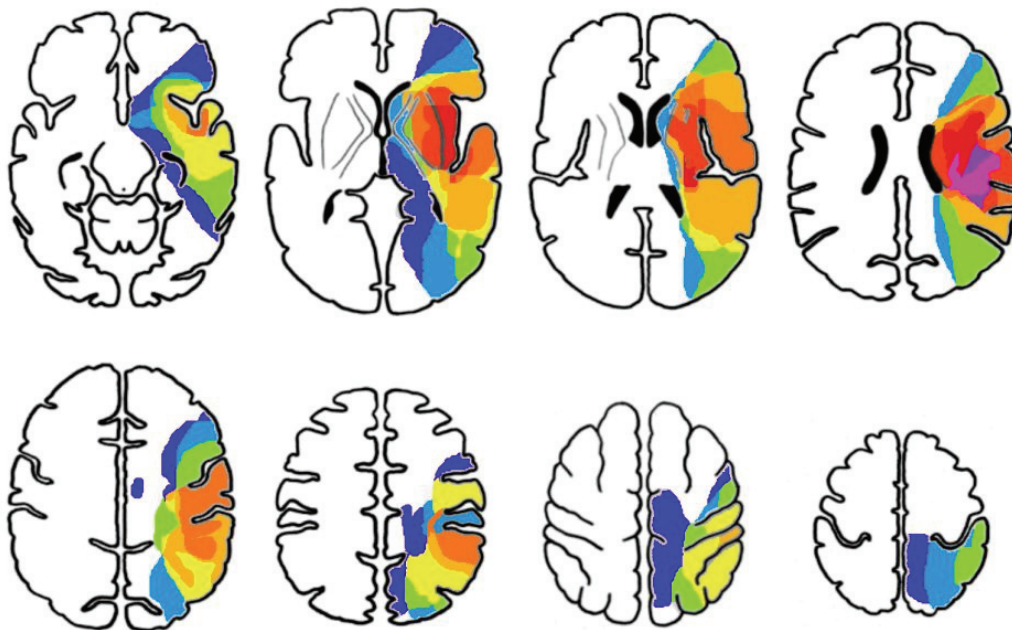


Abbildung 12: Hauptstamm-Infarkte, frustrane Thrombolyse

Demgegenüber waren bei einer Okklusion der distalen Media oder eines Mediaastverschlusses die Läsionen am kleinsten und betrafen nur begrenzte Bereiche der Hirnrinde. Sie waren sehr heterogen mit geringen Überlappungen (s. Abb. 13-16). Wiederum Waren die Überlappungen bei frustraner Thrombolyse größer als bei erfolgreicher Thrombolyse (s. Abb. 14 und 16).

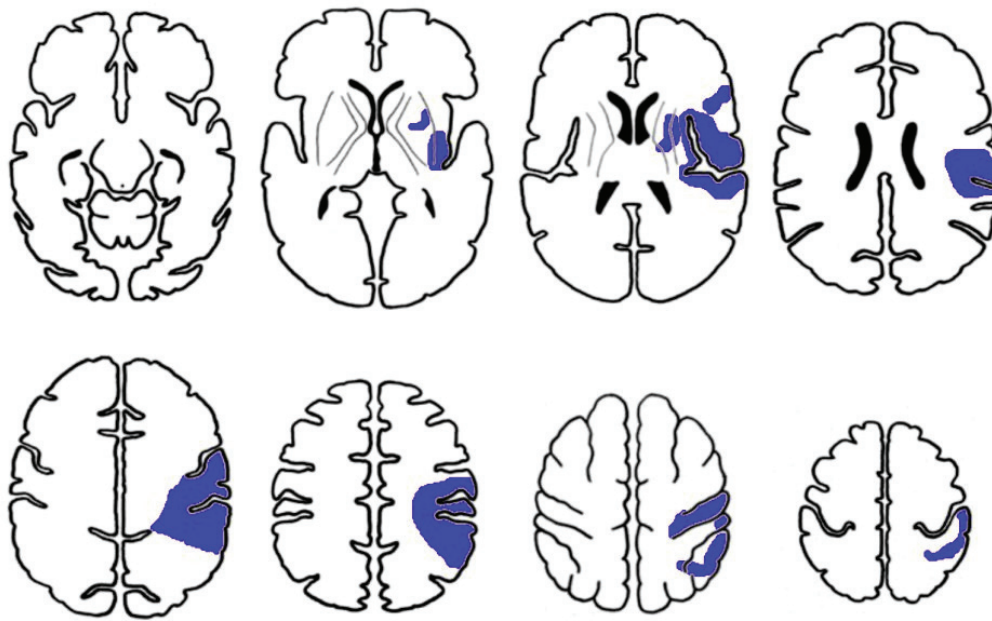


Abbildung 13: Distale Media-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse

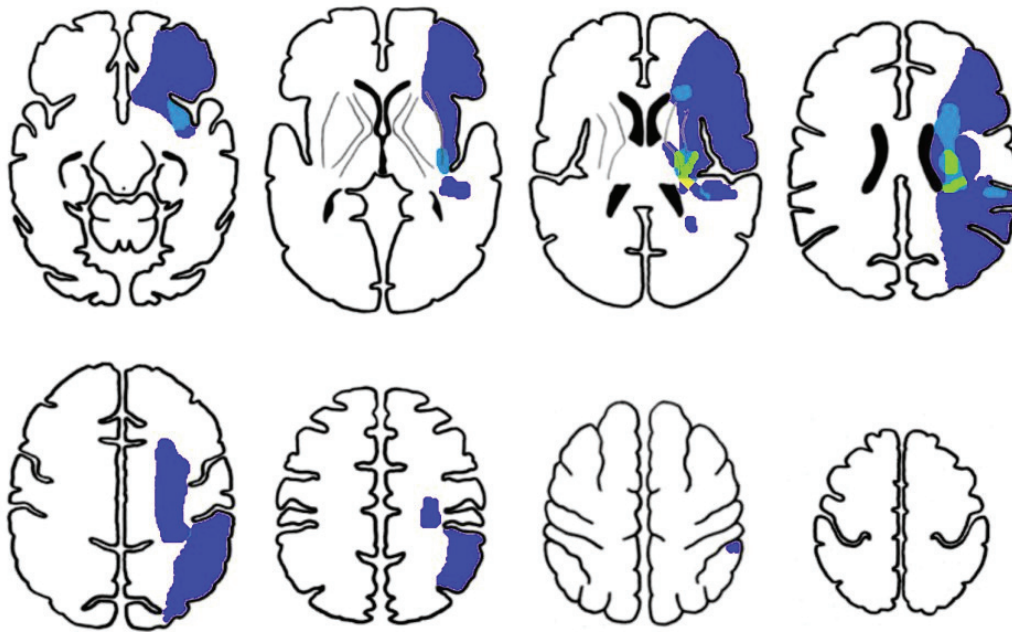


Abbildung 14: Distale Media-Infarkte, frustrane Thrombolyse

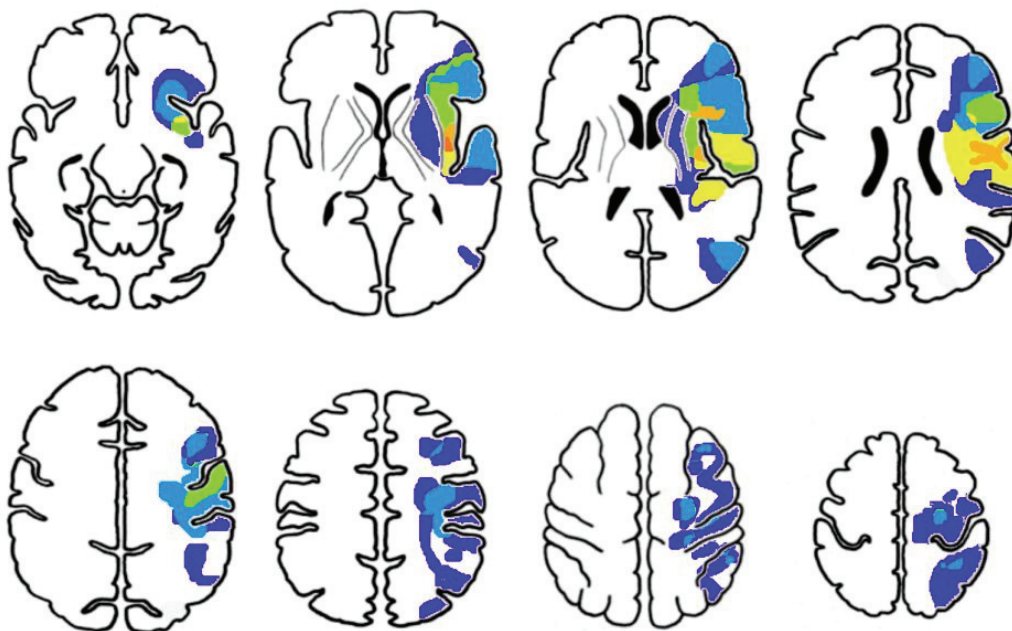


Abbildung 15: Mediaast-Infarkte, erfolgreiche Thrombolyse

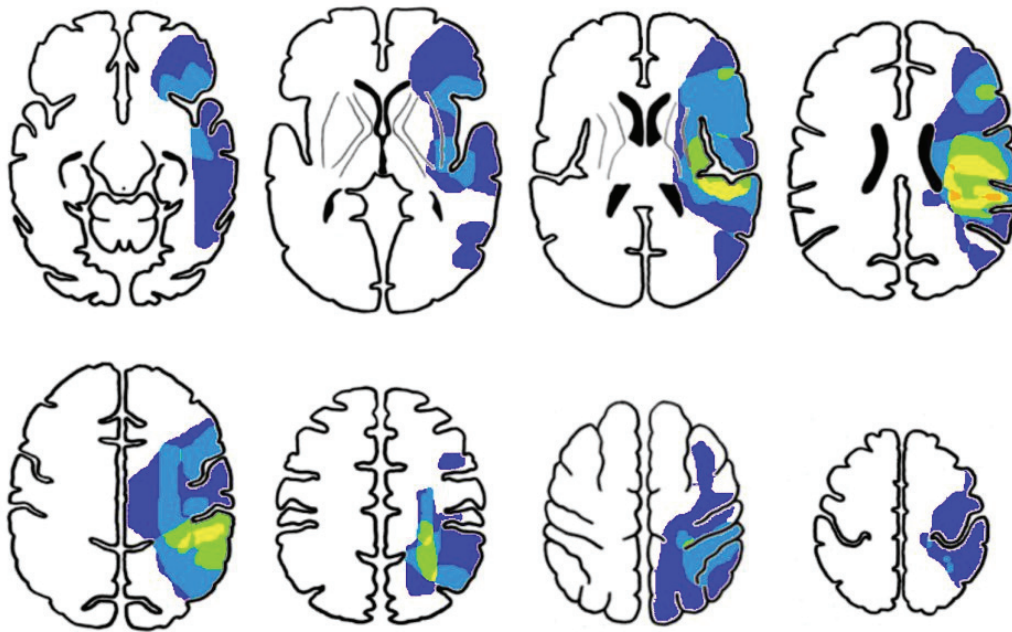


Abbildung 16: Mediaast-Infarkte, frustrane Thrombolyse

4.3.2 Läsionsvolumen

Es fanden sich signifikante Unterschiede in den Läsionsvolumina bei den einzelnen Gefäßlokalisationen sowie zwischen frustran und erfolgreich lysierten Patienten.

Bei erfolgreicher Rekanalisation waren die Läsionen in der Gesamtgruppe signifikant kleiner als nach frustraner Thrombolyse (s. Tab. 7 und 8).

Dieser Unterschied war signifikant in der Gruppe der Hauptstamm- und Mediaastverschlüsse. Der Größenunterschied war in den anderen beiden Gruppen nicht signifikant, was wahrscheinlich auf die große Heterogenität von Läsionen und die geringe Anzahl an Patienten in diesen Subgruppen zurückzuführen ist.

In der Gruppe der frustran lysierten Patienten war das Läsionsvolumen signifikant größer bei Verschlüssen der T-Gabel und des Hauptstamms im Vergleich zu Verschlüssen der distalen Media und Mediaastverschlüssen ($p < 0,001$) (s. Tab. 7 und 8). Diese planimetrischen Messungen zeigten, dass der Bereich der maximalen Läsionsüberlappung ca. 20-mal größer bei den Patienten mit fehlender oder verspäteter Rekanalisierung im Vergleich zu denen mit erfolgreicher Thrombolyse eines MCA- Hauptstamm- Verschlusses war.

Tabelle 7: Läsionsvolumen der Gesamt- und Untergruppen in ml (Mittelwert +/- Standardabweichung)

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	E	F	E	F	E	F	E	F	E	F
Läsionsvolumen [ml] (Mittelwert +/- Standardabweichung)	11 (+/- 16)	74 (+/- 81)	15 (+/- 18)	103 (+/- 110)	11 (+/- 19)	110 (+/- 94)	15 (+/- 27)	35 (+/- 30)	9 (+/- 13)	36 (+/- 33)
	33 (+/- 58)		63 (+/- 91)		46 (+/- 74)		27 (+/- 29)		16 (+/- 23)	

E= erfolgreiche Thrombolyse, F= frustrane Thrombolyse

Tabelle 8: Vergleich der Läsionsvolumina der erfolgreichen und frustranen Untergruppen

	Gesamt	T- Gabel	Hauptstamm	Distale Media	Mediaast
p- Wert des Unterschieds (t-Test)	<0,00005	0,107	0,003	0,295	0,026

4.3.3 Zusammenhang von Läsionsvolumen und neurologischem Defizit

Es gab eine Korrelation zwischen dem Infarktvolumen und dem neurologischen Defizit (s. Tab. 9). Das wurde anhand des NIHSS in der Gesamt- und der Hauptstamm-Gruppe sowohl bei Aufnahme ($p < 0,001$), als auch bei Entlassung ($p < 0,001$) nachgewiesen. Eine Korrelation zwischen Infarktvolumen und neurologischem Defizit ließ sich außerdem zum Zeitpunkt der Entlassung für die T-Gabel - und die Mediaast- Gruppe zeigen. Im Falle der distalen Media korrelierte das Läsionsvolumen mit dem neurologischen Defizit zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Tabelle 9: Zusammenhang von Läsionsvolumen und NIHSS (p- Wert der SRC)

	Gesamt		T- Gabel		Hauptstamm		Distale Media		Mediaast	
	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
p- Wert der Spearman Rank Correlation (=SRC, Korrelation zwischen Läsionsvolumen und NIHSS)	<0,001	<0,001	0,0807	0,0097	0,0092	<0,001	0,0436	0,0858	0,2225	0,0017
Rho- Wert der SRC	0,437	0,647	0,552	0,818	0,434	0,739	0,673	0,573	0,184	0,474

A= zum Zeitpunkt der Aufnahme

E= zum Zeitpunkt der Entlassung

5 Diskussion

Das Hauptergebnis dieser Untersuchung war, dass die systemische Thrombolyse mit niedrig dosiertem rtPA und anschließender Tirofiban-Infusion in 65% der Patienten mit akutem Hirninfarkt im Mediastromgebiet zu einer frühen Rekanalisation führte. Diese Patienten erholten sich deutlich von ihrer schweren akuten neurologischen Beeinträchtigung und erreichten zum Zeitpunkt der Entlassung einen NIHSS-Wert von im Durchschnitt 2. Auch das zerebrale Infarktvolumen war bei diesen Patienten klein und betrug im Durchschnitt 11ml. Diese hohe erfolgreiche Thrombolyserate und die rasche neurologische Erholung bestätigen die kleineren vorausgegangenen Bildstudien⁴¹⁻⁴³ und sind mindestens so gut wie bei der klassischen Thrombolyse mit gewichtsadaptierter rtPA-Gabe⁴⁴⁻⁴⁶. Im Gegensatz dazu besserten sich die Patienten mit frustraner Thrombolyse gar nicht und zeigten im Durchschnitt ca. zehnfach größere Hirninfarkte.

Zusammenhang von Thrombolyse- Ergebnis und neurologischem Defizit:

Die vorliegenden Daten ergaben zwei mögliche Formen des Ansprechens auf die systemische Thrombolyse.

Zum einen gab es die Gruppe von Patienten, die eine schnelle Rekanalisation Grad TIMI II oder III gefolgt von einer beträchtlichen klinischen Verbesserung zeigten und bei denen sich kleine Infarktläsionen manifestierten. Auf Grund der kleinen Untergruppen bei T-Gabel- und distalen MCA-Verschlüssen sind die Werte statistisch nicht eindeutig zu bewerten, zeigen aber eine klare Tendenz. Der Rückgang des neurologischen Defizits war eindeutig signifikant in der Hauptstamm- und Mediaast-Untergruppe und betraf ca. 65% bzw. 75% dieser Patienten.

Im Gegensatz dazu gab es eine Patientengruppe, bei der die schnelle Rekanalisierung nach Thrombolyse ausblieb, was zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen und großen Infarktläsionen führte. Dies traf am häufigsten bei den T-Gabel-Verschlüssen zu.

Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen aus großen klinischen Studien überein, die auf systemischer Thrombolyse mit gewichtsadaptiertem rtPA, aber ohne Tirofiban beruhen⁴⁴⁻⁴⁶.

Zusammenhang von Läsionsvolumen und neurologischem Defizit:

Zudem zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen^{41,42,45}, dass das Volumen des zerebralen Infarktes, sowohl im Akutstadium als auch im Verlauf nach systemischer Thrombolyse, mit dem Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung korrelierte.

Beachtenswerterweise war diese Korrelation stärker im Verlauf und schien vor allem durch die am schwersten betroffenen Patienten, bei denen die schnelle Rekanalisierung ausblieb

und die große zerebrale Läsionen davontrugen, bestimmt zu werden. Interessanterweise war der Anteil der Patienten, die keine oder nur eine geringe neurologische Verbesserung zeigten, in der gleichen Größenordnung wie in anderen Studien, in denen das klinische Ansprechen auf systemische Thrombolyse nach MCA- Verschluss untersucht wurde^{30,44}.

Ansprechen auf die Kombi-Lyse mit rtPA und Tirofiban:

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen zudem die Beobachtung, dass proximale Mediaokklusionen zu größeren Infarktläsionen und einem schwereren neurologischen Defizit führen als Mediaastverschlüsse. Bisher ging man davon aus, dass die Patienten mit T-Gabel- und Mediahauptstamm-Verschlüssen wenig von konventioneller systemischer Thrombolyse profitieren⁴⁷⁻⁴⁹.

Fiehler et al⁵⁰ und Rubiera et al⁵¹ haben im Gegensatz dazu herausgestellt, dass auch T-Gabel- Verschlüsse von frühzeitiger Rekanalisierung profitieren können, jedoch zusätzliche Maßnahmen wie beispielsweise interventionelle und chirurgische Strategien oder die medikamentöse Erweiterung der konventionellen Lyse notwendig sind^{50,51}. Es liegt nicht im Rahmen dieser Untersuchung zu beurteilen, ob der zusätzliche Einsatz mechanischer Methoden in diesen Fällen von Nutzen sein könnte, um einer schnelle Rekanalisation zu erreichen. Jedoch deuten unsere Daten übereinstimmend mit Ergebnissen jüngster Untersuchungen darauf hin⁵⁰⁻⁵³, dass auch Patienten mit proximalen Verschlüssen von einer systemischen Thrombolyse bestehend aus rtPA und Tirofiban profitieren können. Die Begründung für dieses Therapie- Regime besteht in der Prävention post- thrombolytischer Reokklusionen, ohne das Risiko für zerebrale Blutungen zu erhöhen³². Die vorliegenden Daten decken sich mit vorangegangenen Untersuchungen mit Rekanalisationsraten vom Grad TIMI II und III bei ungefähr 70 Prozent der Patienten mit proximalem Mediaverschluss, die mit einer Kombinations- Thrombolyse bestehend aus 20 mg rtPA gefolgt von Tirofiban über 48 Stunden behandelt wurden³⁹.

Lokalisation der Läsionen und Läsionsvolumen:

Ein wichtiger Aspekt dieser Untersuchung war das Ergebnis, dass die MCA- Infarkte die weiße Substanz mit einer deutlichen periventrikulären Beteiligung dorsal der Capsula interna mit einbezogen haben. Obwohl die Läsionen von Patient zu Patient sehr variabel verteilt waren, war das klinische Bild bei Aufnahme unabhängig von der Lokalisation des Gefäßverschlusses sehr ähnlich. Jedoch zeigte sich, wie erwartet, bei denjenigen Patienten mit nicht erfolgter Rekanalisierung ein größerer Infarktbereich als bei denjenigen mit erfolgreicher Thrombolyse. Daraus ergab sich eine Überlappung von Läsionsgebieten, die wesentlich umfangreicher war bei den Patienten mit einem MCA-Stammverschluss und frustraner Thrombolyse als im Falle einer erfolgreichen Rekanalisierung. Fink et al⁵⁴ haben

MR- Aufnahmen von Hirninfarkt- Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn untersucht und vor allem die Affektion der Inselrinde hervorgehoben. Bei Phan et al⁵⁵ ergab die Auswertung von MR- Aufnahmen die größte Übereinstimmung im striatokapsulären Bereich, sowie im Centrum semiovale und der Inselrinde. Bemerkenswerterweise betraf in der Gruppe der frustriert lysierten Patienten das überlappende Gebiet nicht nur die Inselrinde und die benachbarte Rinde entlang des Sulcus lateralis⁵⁴, die Capsula extrema, die Basalganglien und den mittleren Anteil der Capsula interna, sondern vor allem die dorsal angrenzende periventrikuläre weiße Substanz. Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit erfolgreicher Lyse und Mediahauptstamm-Verschluss das periventrikuläre Marklager in nur sehr geringem Umfang betroffen.

Diese Daten unterstützen jüngste Untersuchungen basierend auf Voxel-basierten Analyse-Techniken, wonach beim akuten MCA-Infarkt das Perfusionsdefizit hauptsächlich im Bereich des zentralen Versorgungsgebietes der A. cerebri media, das vor allem das hemisphärische Marklager umfasst, zu finden ist⁵⁴⁻⁵⁶.

Bei Stoeckel et al⁵⁶ wurden ebenfalls Läsionsmuster im akuten Stadium des Hirninfarktes untersucht. Analysiert wurden die Bereiche des größten Perfusionsdefizites. Besonders betroffen waren auch in der Untersuchung die zentralen Anteile des A. cerebri media-Territoriums. Insbesondere betroffen waren nämlich neben dem Gyrus frontalis inferior, dem Gyrus temporalis superior und der Inselrinde, die Capsula externa und die hemisphärische weiße Substanz.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von den zuvor genannten Untersuchungen⁵⁴⁻⁵⁶ in der Methode der Bildanalyse. Es wurden in dieser Arbeit Läsionen anatomisch lokalisiert und nicht explorativ durch Voxel-basierte Statistik analysiert. Die Voxel-basierte Bildanalyse beruht auf der Analyse von MR- Aufnahmen, mit dem Ziel Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen zu identifizieren und deren Auftretenswahrscheinlichkeit statistisch zu berechnen. Das Ergebnis derartiger Berechnungen ist eine parametrische Karte, die diejenigen Bereiche aufzeigt, in denen sich die untersuchten Gruppen signifikant unterscheiden.⁵⁷

Der Grund dafür, dass in dieser Arbeit die Läsionen anatomisch lokalisiert wurden, war, dass hier nicht das Areal mit der stärksten Beeinträchtigung der Perfusion dargestellt werden sollte⁵⁶, sondern das Überlappungsareal der Hirnläsionen bei den Patienten mit bzw. ohne Thrombolysewirkung. Diese Verfahren sind vom Ansatz her unterschiedlich und ergänzen sich in ihren Ergebnissen.

Übereinstimmend mit ihrer ursprünglichen Hypothese erweitern die Daten dieser Arbeit die Beobachtungen der angeführten Untersuchungen⁵⁴⁻⁵⁶, indem sie zeigen, dass die manifesten

Infarktläsionen der von einem schweren Perfusionsdefizit betroffenen Patienten mit schlechter neurologischer Erholung vor allem auch das Hemisphärenmark betreffen. Da die weiße Substanz eine hohe Resistenz gegen Ischämie aufweist⁵⁸, gibt das Läsionsmuster wahrscheinlich keine besondere Anfälligkeit dieses Gewebes wieder, sondern zeigt den Schwerpunkt der Ischämie im zentralen Medialstromgebiet an. Dies ist kennzeichnend für eine unzureichende bzw. fehlende Rekanalisation bei unzureichenden Kollateralen⁵⁹.

Kürzlich wurde gezeigt, dass Patienten mit Ischämien der inneren MCA- Grenzzone schon früh nach Einsetzen der Schlaganfall- Symptome besonders schwer betroffen sind⁶⁰. Bang et al⁶⁰ haben DWI- Bilder von 426 Hirninfarkt- Patienten analysiert und hinsichtlich des neurologischen Outcomes untersucht. Demnach war schlechtes Outcome assoziiert mit höherem Alter, schwerem neurologischen Defizit bei Aufnahme und einem DWI- Läsionsmuster, das einen Infarkt der inneren Grenzzone zeigte.

Die innere Grenzzone befindet sich in der weißen Substanz der Hemisphäre, wo sich auf- und absteigende Nervenfaserverstränge sowie kortiko- kortikale Bahnen befinden. Diese Bahnen werden durch Ischämien der A. cerebri media beschädigt und trennen die kortikalen und/ oder subkortikalen Strukturen der grauen Substanz voneinander. Diese Bahnen vermitteln normalerweise die räumliche Orientierung sowie das Planen und Ausführen willkürlicher Bewegungen. Ihre Schädigung führt zu schweren neurologischen Defiziten inklusive Apraxie und Neglect^{61,62}.

Darüber hinaus erschweren Schäden der weißen Substanz die neurologische Erholung^{47,63}. Demnach scheint es, dass das Ausmaß der Schädigung der hemisphärischen weißen Substanz die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Erholung nach Schlaganfall der A. cerebri media wesentlich mitbestimmt.

Einschränkungen der Untersuchung:

Es handelte sich nicht um eine Placebo- kontrollierte randomisierte Studie. Das wäre auf Grund des erwiesenen Nutzens von rtPA beim akuten Hirninfarkt³¹ ethisch nicht vertretbar gewesen. Eine weitere Einschränkung dieser Untersuchung war ein möglicher Bias durch die Tatsache, dass bei einigen Patienten keine Verlaufsuntersuchung durchgeführt werden konnte, so dass sie die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten. Im Besonderen die Patienten mit proximalem MCA- Verschluss und fehlender Rekanalisation sind zu einem höheren Anteil verstorben oder mussten einer Hemikraniektomie zugeführt werden und wurden daher ausgeschlossen. Jedoch versterben nur ca. drei Prozent der auf dieser Stroke Unit behandelten Patienten aufgrund maligner Infarkte oder symptomatischer Hämorrhagien.

Obwohl der Effekt der Thrombolyse bei einer schnellen Rekanalisierung unmittelbar nach der Therapie am größten ist^{34,64}, wurde im Falle dieser Arbeit die Rekanalisierung erst 24 Stunden nach Therapie untersucht. Allerdings ging es in diesem Fall nicht um die Dynamik der Rekanalisierung, sondern um den Vergleich von zwei Extremen, nämlich erfolgreicher und frustraner Thrombolyse. Um eine klare Unterscheidung zu erreichen, wurde daher der Untersuchungszeitpunkt von 24 Stunden nach Therapie festgelegt.

Aus technischer Sicht verlangte diese Unterscheidung keine besonderen Herausforderungen von den genutzten diagnostischen Mitteln, MRT und der transkraniellen Dopplersonographie. Die modifizierte Rankin-Scale wurde in dieser Arbeit zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie im Verlauf erhoben. Zwar ist er nur für die Verlaufssituation validiert²³, gibt jedoch erfahrungsgemäß auch in der Akutsituation ein sinnvolles Maß für die neurologische Beeinträchtigung.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sind die klinischen und bildgebenden Daten von 103 auf der Stroke Unit der Universitätsklinik Düsseldorf behandelten Patienten mit ischämischem Hirninfarkt eingegangen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des neurologischen Defizits und der Läsionstopographie von Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation im Vergleich zu Patienten mit fehlender Rekanalisation der A. cerebri media nach systemischer Thrombolyse mit rtPA und Tirofiban. Außerdem wurde die Läsionstopographie in Bezug auf die Lokalisation des MCA- Verschlusses betrachtet.

Die Läsionen an Tag 10 nach Hirninfarkt wurden in axialen MRT- Schnitten identifiziert und manuell in stereotaktische Vorlagen übertragen. Diese räumlich standardisierten einzelnen Infarkte wurden für jede Untergruppe zu einer summierten Darstellung zusammengefügt. Außerdem wurde die Größe der Infarktläsionen bestimmt.

Rekanalisierung wurde bei ca. 65% der Patienten erreicht. Dies führte zu kleinen Infarktläsionen und war verbunden mit einem starken Rückgang des neurologischen Defizits. Im Gegensatz dazu führte fehlende Rekanalisierung zu einer fehlenden Erholung und zu großen Läsionen. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass auch ca. 50% der Patienten mit proximalem MCA- Verschluss von der Kombi- Lyse profitieren können.

Während vor allem die Mediaastverschlüsse sehr heterogene Läsionsmuster zeigten, zeigte das Läsionsmuster von MCA- Hauptstammverschlüssen die größte Übereinstimmung im Bereich im Zentrum des MCA- Territoriums. Hier war vor allem der periinsuläre Kortex, die Basalganglien, die Capsula interna und vor allem das hemisphärische periventrikuläre Marklager betroffen. Die quantitativ schwerere Schädigung der weißen Substanz im Falle einer fehlenden Rekanalisierung ging mit einem besonders schweren neurologischen Defizit einher und verhinderte die neurologische Erholung.

Zusammenfassend ermöglicht die systemische Thrombolyse mit niedrig dosiertem rtPA und anschließender Infusion von Tirofiban in einem hohen Prozentsatz eine erfolgreiche Rekanalisation und neurologische Erholung. Bei ausbleibender Rekanalisation und fehlender neurologischer Erholung ist in besonderem Maße das Hemisphärenmark in die Infarktläsionen mit einbezogen.

Literaturverzeichnis

1. Mäurer H, Delcker A. *Der Schlaganfall. Praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1996.
2. Diener H-C. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008.
3. Köhrmann M, Jüttler E, Huttner H, Nowe T, Schellinger P. Acute stroke imaging for thrombolytic therapy--an update. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2-3):161-169.
4. Seitz R, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack H, Siebler M. Initial ischemic event: perfusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient for stroke evolution. *Radiology*. Dec 2005;237(3):1020-1028.
5. Ringleb P, Schellinger P, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? *Stroke*. May 2002;33(5):1437-1441.
6. Rha J, Saver J. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. Mar 2007;38(3):967-973.
7. Donnan G, Fisher M, Macleod M, Davis S. Stroke. *Lancet*. May 2008;371(9624):1612-1623.
8. Fatahzadeh M, Glick M. Stroke: epidemiology, classification, risk factors, complications, diagnosis, prevention, and medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. Aug 2006;102(2):180-191.
9. Mumenthaler M, Mattle H. *Kurzlehrbuch Neurologie, Fortführung des Grundkurses Neurologie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
10. Grehl H, Reinhardt F. *Checkliste Neurologie*. Stuttgart: Thieme; 2008.
11. Momjian-Mayor I, Baron J. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. Mar 2005;36(3):567-577.
12. McKay J, Mensah G. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization; 2005: <http://site.ebrary.com/lib/brooklyn/Doc?id=10075417>.
13. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. Jan 2008;117(4):e25-146.
14. Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P. Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr*. Dec 2002;70(12):657-662.
15. Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. May 2006;37(5):1179-1183.
16. Ezekowitz J, Straus S, Majumdar S, McAlister F. Stroke: strategies for primary prevention. *Am Fam Physician*. Dec 2003;68(12):2379-2386.
17. Kuller L. Epidemiology and prevention of stroke, now and in the future. *Epidemiol Rev*. 2000;22(1):14-17.
18. Goldstein L, Hankey G. Advances in primary stroke prevention. *Stroke*. Feb 2006;37(2):317-319.
19. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. Dec 1995;333(24):1581-1587.
20. Egido J, Alonso de Leciana M. Peculiarities of stroke risk in women. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:76-83.
21. Masuhr K, Neumann M. *Neurologie*. Stuttgart: Thieme; 2007.
22. Brott T, Adams HJ, Olinger C, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. Jul 1989;20(7):864-870.

23. van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. May 1988;19(5):604-607.
24. Kasner S. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. Jul 2006;5(7):603-612.
25. Dávalos A. Thrombolysis in acute ischemic stroke: successes, failures, and new hopes. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:135-139.
26. Veronel D, Ringelstein A, Cohnen M, Yong M, Siebler M, Seitz R. Systemic thrombolysis based on CT or MRI stroke imaging. *J Neuroimaging*. Oct 2008;18(4):381-387.
27. Albers G, Amarenco P, Easton J, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. Sep 2004;126(3 Suppl):483S-512S.
28. Dirks M, Niessen L, Koudstaal P, Franke C, van Oostenbrugge R, Dippel D. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial exclusion criteria to clinical contraindications. An international Delphi study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2007;78(7):685-689.
29. Clark W, Albers G, Madden K, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A: results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. Apr 2000;31(4):811-816.
30. Röther J, Schellinger P, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke. *Stroke*. Oct 2002;33(10):2438-2445.
31. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. Sep 2008;359(13):1317-1329.
32. Seitz R, Siebler M. Platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists in human ischemic brain disease. *Curr Vasc Pharmacol*. Jan 2008;6(1):29-36.
33. Seitz R, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb P, Schranz C, Siebler M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke*. Aug 2003;34(8):1932-1935.
34. Seitz R, Meisel S, Moll M, Wittsack H, Junghans U, Siebler M. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. *Neurology*. Jun 2004;62(11):2110-2112.
35. Langhorne P, Williams B, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet*. Aug 1993;342(8868):395-398.
36. Hartmann A. *Der Schlaganfall Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Darmstadt: Steinkopff; 2001.
37. Schumacher G-H, Aumüller G. *Topographische Anatomie des Menschen*. 7. Aufl. ed. München: Elsevier; 2004.
38. Waldeyer A, Fanghänel J. *Waldeyer Anatomie des Menschen [Lehrbuch und Atlas in einem Band]*. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2003.
39. Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack H, Seitz R, Siebler M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. Mar 2004;35(3):705-709.
40. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : an approach to medical cerebral imaging*. Stuttgart ; New York. Thieme Medical Publishers; 1988.
41. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong D, Moseley M, Albers G, Marks M. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of

- lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol*. Oct 1999;46(4):568-578.
42. Schwamm L, Koroshetz W, Sorensen A, et al. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. Nov 1998;29(11):2268-2276.
 43. Binkofski F, Seitz R, Hackländer T, Pawelec D, Mau J, Freund H. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):273-281.
 44. Olivot J, Mlynash M, Thijs V, et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke*. Aug 2008;39(8):2257-2263.
 45. De Silva D, Fink J, Christensen S, et al. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcomes after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET). *Stroke*. Aug 2009;40(8):2872-2874.
 46. Saqqur M, Tsivgoulis G, Molina C, Demchuk A, Shuaib A, Alexandrov A. Residual flow at the site of intracranial occlusion on transcranial Doppler predicts response to intravenous thrombolysis: a multi-center study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(1):5-12.
 47. O'Sullivan M, Morris R, Huckstep B, Jones D, Williams S, Markus H. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 2004;75(3):441-447.
 48. Kim Y, Garami Z, Mikulik R, Molina C, Alexandrov A. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. Apr 2005;36(4):869-871.
 49. Wunderlich M, Goertler M, Postert T, et al. Recanalization after intravenous thrombolysis: does a recanalization time window exist? *Neurology*. Apr 2007;68(17):1364-1368.
 50. Fiehler J, Knudsen K, Thomalla G, et al. Vascular occlusion sites determine differences in lesion growth from early apparent diffusion coefficient lesion to final infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2005;26(5):1056-1061.
 51. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. Sep 2006;37(9):2301-2305.
 52. Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology*. Nov 2004;46(11):883-887.
 53. Gadda D, Vannucchi L, Niccolai F, Neri A, Carmignani L, Pacini P. Multidetector computed tomography of the head in acute stroke: predictive value of different patterns of the dense artery sign revealed by maximum intensity projection reformations for location and extent of the infarcted area. *Eur Radiol*. Dec 2005;15(12):2387-2395.
 54. Fink J, Selim M, Kumar S, Voetsch B, Fong W, Caplan L. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke: predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol*. Jul 2005;62(7):1081-1085.
 55. Phan T, Donnan G, Wright P, Reutens D. A digital map of middle cerebral artery infarcts associated with middle cerebral artery trunk and branch occlusion. *Stroke*. May 2005;36(5):986-991.
 56. Stoeckel M, Wittsack H, Meisel S, Seitz R. Pattern of cortex and white matter involvement in severe middle cerebral artery ischemia. *J Neuroimaging*. Apr 2007;17(2):131-140.

57. Ashburner J, Friston K. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. Jun 2000;11(6 Pt 1):805-821.
58. Falcao A, Reutens D, Markus R, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. *Ann Neurol*. Nov 2004;56(5):695-701.
59. Bang O, Saver J, Buck B, et al. Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 2008;79(6):625-629.
60. Bang O, Lee P, Heo K, Joo U, Yoon S, Kim S. Specific DWI lesion patterns predict prognosis after acute ischaemic stroke within the MCA territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2005;76(9):1222-1228.
61. Karnath H, Fruhmann Berger M, Küker W, Rorden C. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb Cortex*. Oct 2004;14(10):1164-1172.
62. Schaechter J, Fricker Z, Perdue K, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp*. Nov 2009;30(11):3461-3474.
63. Giele J, Witkamp T, Mali W, van der Graaf Y. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke*. Mar 2004;35(3):742-746.
64. Kraemer N, Thomalla G, Soennichsen J, et al. Magnetic resonance imaging and clinical patterns of patients with 'spectacular shrinking deficit' after acute middle cerebral artery stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(5):285-290.

Anhang

Die Kriterien des modifizierten Rankin Scale (mRS)²³

0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Die Kriterien des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)²²

1a Level of consciousness 0=Alert 1=Not alert, arousable 2=Not alert, obtunded 3=Unresponsive 1b Questions 0=Answers both correctly 1=Answers one correctly 2=Answers neither correctly 1c Commands 0=Performs both tasks correctly	6a Left motor leg 0=No drift 1=Drift before 5 s 2=Falls before 5 s 3=No effort against gravity 4=No movement 6b Right motor leg 0=No drift 1=Drift before 5 s 2=Falls before 5 s 3=No effort against gravity
---	---

1=Performs one task correctly	4=No movement
2=Performs neither task	• 7 Ataxia
• 2 Gaze	0=Absent
0=Normal	1=One limb
1=Partial gaze palsy	2=Two limbs
2=Total gaze palsy	• 8 Sensory
• 3 Visual fields	0=Normal
0=No visual loss	1=Mild loss
1=Partial hemianopsia	2=Severe loss
2=Complete hemianopsia	• 9 Language
3=Bilateral hemianopsia	0=Normal
• 4 Facial palsy	1=Mild aphasia
0=Normal	2=Severe aphasia
1=Minor paralysis	3=Mute or global aphasia
2=Partial paralysis	• 10 Dysarthria
3=Complete paralysis	0=Normal
• 5a Left motor arm	1=Mild
0=No drift	2=Severe
1=Drift before 10 s	• 11 Extinction/inattention
2=Falls before 10 s	0=Normal
3=No effort against gravity	1=Mild

4=No movement • 5b Right motor arm 0=No drift 1=Drift before 10 s 2=Falls before 10 s 3=No effort against gravity 4=No movement	2=Severe
---	-----------------