

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Untersuchung der frühen motorischen Erholung beim akuten Hirninfarkt:
Einfluß von Infarktläsion und Thrombolyse.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Patrick Weller

2006

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

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

Referent: Prof. Dr. med. R.J. Seitz

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Kötter

Auch als elektronische Version im Katalog der Universitäts- und Landesbibliothek der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verfügbar:

http://cms2.rz.uni-duesseldorf.de:11580/home/etexte/diss/liste_jahr?fak=3&year=2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	3
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	5
1. Einleitung und Theoretische Grundlagen	7
1.1 Hirninfarkt	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Pathogenese	8
1.1.3 Pathophysiologie	9
1.1.4 Klinische Symptomatik	10
1.1.5 Diagnostik	11
1.1.6 Akuttherapie	12
1.1.7 Stroke Units	15
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	16
1.2.1 Historischer Überblick	16
1.2.2 Technik der MRT	16
1.2.3 Moderne Hirninfarktdiagnostik mit perfusions- und diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie	18
1.3 Aufbau des Motorischen Systems	22
1.4 Spezielle Fragestellung dieser Arbeit	24
2. Probanden, Material und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.1.1 Untergruppen hinsichtlich der Läsionslokalisation	25
2.1.2 Untergruppen hinsichtlich der Akuttherapie	25
2.2 Kontrollpersonen	26
2.3 Neurologische Beeinträchtigung	27
2.4 Motorische Testung	29
2.4.1 Kalibration des Kraftaufnehmers	30
2.5 Magnetresonanztomographische Untersuchungstechnik	31
2.6 Läsionsvolumetrie	32
2.7 Läsionslokalisation	33
2.8 Statistik	34

3.	Ergebnisse	35
3.1	Ergebnisse der läsionsmorphometrischen MRT-Auswertung	35
3.1.1	Subkortikale Infarkte	35
3.1.2	Kortikal-Subkortikale Läsionen	35
3.1.3	Parietale Läsionen	36
3.1.4	Perizentrale Läsionen	36
3.1.5	Prämotorische Läsionen	37
3.1.6	Patienten mit Thrombolysetherapie	45
3.2	Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung	47
3.2.1	Vergleich der Patientengruppen nach Läsionslokalisation	47
3.2.2	Vergleich der Patientengruppen geordnet nach Akuttherapie	51
3.3	Ergebnisse der motorischen Testung	54
3.3.1	Vergleich der Patientengruppen nach Läsionslokalisation	54
3.3.2.	Vergleich der Patientengruppen geordnet nach Akuttherapie	56
3.3.3	Kontrollgruppe	59
4.	Diskussion	60
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literaturverzeichnis	67
7.	Abkürzungen	77
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen	Seite
Abbildung 1: Darstellung einer diffusionsgewichteten MR-Aufnahme	19
Abbildung 2: Darstellung des zu Abb.1 korrespondierenden TTP-Map	20
Abbildung 3: Motorische Messung	30
Abbildung 4: TTP Map nach Gabe eines Kontrastmittelbolus	32
Abbildung 5: Zehn ausgewählte Schichten des Talairachatlas	33
Abbildung 6: Darstellung der Läsionslokalisation für die Patientengruppen	44
Abbildung 7: Darstellung der Läsionslokalisation der Patienten mit Thrombolysetherapie	46
Abbildung 8: Darstellung der Läsionslokalisation für die Patienten ohne Besserung der neurologischen Symptomatik	48
Abbildung 9: Vergleich des neurologischen Defizites für die Patientengruppen	49
Abbildung 10: Vergleich der Funktionsbeeinträchtigung für die Patientengruppen	50
Abbildung 11: Vergleich des neurologischen Defizites für die lysierten und nicht-lysierten Patienten	51
Abbildung 12: Korrelation von Gesamt-ESS Zunahme und TTP4s-TTP6s Volumen Mismatch für die thrombolysierten und nicht-thrombolysierten Patienten.	52
Abbildung 13: Vergleich der Funktionsbeeinträchtigung für die lysierten und nicht-lysierten Patienten	53
Abbildung 14: Änderung der motorischen Leistung für die Läsionsgruppen	55
Abbildung 15: Unterschiede des Verhältnisses zwischen kontraläsioneller und ipsiläsioneller Hand für die lysierten und nicht-lysierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe	57
Abbildung 16: Änderung der motorischen Leistung für die lysierten und nicht-lysierten Patienten	58
Abbildung 17: Motorische Messung der Kontrollpersonen	59

Tabellen	Seite
Tabelle 1: Histologische Schichten des motorischen Kortex	22
Tabelle 2: Untersuchte Patienten	26
Tabelle 3: Erfassung der Armfunktionsbeeinträchtigung	27
Tabelle 4: Messwerte der Kalibration des Kraftaufnehmers	30
Tabelle 5: Läsionsvolumetrie: Subkortikale Infarkte	35
Tabelle 6: Läsionsvolumetrie: Kortikal-Subkortikale Infarkte	36
Tabelle 7: Läsionsvolumetrie: Parietale Infarkte	36
Tabelle 8: Läsionsvolumetrie: Perizentrale Infarkte	37
Tabelle 9: Läsionsvolumetrie: Prämotorische Infarkte	37
Tabelle 10: Läsionsvolumetrie: Patienten mit Thrombolyse	45
Tabelle 11: Klinische Beurteilung der Patienten anhand des European Stroke Scale	47
Tabelle 12: Absolute Messwerte und prozentuales Verhältnis zwischen kontraläsioneller und ipsiläsioneller Hand zum Ausgangszeitpunkt für die Patienten mit Thrombolysetherapie, ohne Thrombolysetherapie und für die Kontrollgruppe	56

1. Einleitung und Theoretische Grundlagen

1.1 Hirninfarkt

Der Hirninfarkt oder Schlaganfall ist die Folge einer plötzlichen umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns. Durch die Minderversorgung bestimmter Hirnregionen mit Sauerstoff und Glucose, dem hauptsächlichen Nährstoff, treten schlagartig neurologische Symptome wie Paresen, Gangunsicherheit, Sprach- oder Sehstörungen auf.

Ausmaß und Dauer der Durchblutungsstörung bestimmen dabei den weiteren Verlauf der klinischen Symptomatik. Viele Patienten erfahren nur transiente Defizite, die innerhalb von 24 Stunden rückläufig sind (Hennerici et al., 1988) oder leiden unter einer leichten bis moderaten neurologischen Beeinträchtigung, die sich nur im Verlauf einiger Tage zurückbildet (Duncan et al., 1992; Gray et al., 1990). Der vollendete Hirninfarkt ist hingegen gekennzeichnet durch eine Stabilisierung und verminderte Rückbildungsfähigkeit der Defizite.

Infolge einer fortschreitenden Durchblutungsstörung und damit gleichzeitiger Zunahme der neurologischen Symptome kommt es zur Ausbildung eines progredienten Infarktes, der diagnostisch und therapeutisch ein besonderes Problem darstellt (Poeck und Hacke, 2001).

1.1.1 Epidemiologie

Nach Herzinfarkt und Krebsleiden ist der Hirninfarkt die dritthäufigste Todesursache in der Mortalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland und, wie in vielen anderen westlichen Ländern, der wichtigste Grund für lebenslange Behinderungen.

Die Inzidenz des Hirninfarktes beträgt in Deutschland ca. 150-250 Fälle pro 100.000 Einwohner. Prävalenzschätzungen gehen von etwa 500.000 Schlaganfall-Patienten aus (Poeck und Hacke, 2001).

Einen wiederholten Schlaganfall erleiden etwa 5-10% der Betroffenen (Moroney et al., 1998). Im Durchschnitt sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Das prädisponierte Alter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, doch können auch deutlich jüngere Menschen an schweren Hirninfarkten erkranken.

1.1.2 Pathogenese

Die häufigsten Ursachen von ischämischen Infarkten des Gehirns sind arteriosklerosebedingte Gefäßstenosen und -verschlüsse der hirnversorgenden Gefäße. Dabei ist die häufigste Ursache, dass thrombembolische arterioarterielle Embolien auf Grund von extrakraniellen Gefäßprozessen, z.B. der Karotisbifurkation und der Aorta ascendens, auftreten. Thrombembolische Hirninfarkte können aber auch durch kardiale Embolien bei Herzerkrankungen entstehen.

Entzündliche Gefäßerkrankungen auto-immunologischer Genese wie beispielsweise die Panarteriitis nodosa oder der systemische Lupus erythematodes (SLE) kommen als sehr seltene Ursachen in Betracht.

Schließlich können Gefäßwanderkrankungen, wie die Dissektion der A. carotis interna oder der Vertebralarterien, die insbesondere bei jüngeren Patienten gefunden werden, Ursache von Schlaganfällen sein (Poeck und Hacke, 2001).

Nach vollendetem Infarkt können anhand der Lokalisation und Ausprägung verschiedene Typen differenziert werden. Unterschieden werden Territorial-, Wasserscheiden- und lakunäre Infarkte (Mumenthaler und Mattle, 2002).

Bei Territorialinfarkten kommt es zur Schädigung kortikaler und subkortikaler Anteile durch teilweisen oder kompletten Verschluss einzelner großer Hirnarterien oder ihrer Äste.

Führen Gefäßstenosen und -verschlüsse zweier oder mehrerer Hirnarterien zum Absinken des Perfusionsdruckes im Grenzbereich der Versorgungsgebiete, kommt es zur Ausbildung von Wasserscheiden- oder Grenzzoneninfarkten.

Hypertoniebedingt kann es zu arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen mit fibrinoider und hyaliner Degeneration kleiner intrazerebraler Arterien kommen. Bei einem thrombotischen Verschluss dieser kleinen Arterien entstehen Zirkulationsstörungen in Thalamus, Stammganglien oder Hirnstammstrukturen mit Ausbildung lakunärer Infarkte.

1.1.3 Pathophysiologie

Das Gehirn besteht aus Nervenzellen, Gliazellen, Hirngefäßen und immunkompetenten Zellen. Dabei zeichnen sich die Nervenzellen durch die Fähigkeit aus, elektrische Impulse zu generieren, sie zu modulieren und an andere Nervenzellen weiterzuleiten. Durch den Austausch von Ionen an spannungsabhängigen Ionenkanälen der Zellmembran im Synapsenbereich von Nerven können elektrische Impulse erzeugt und weitergeleitet werden. Die astrozytäre Glia hat dabei eine wichtige Pufferaufgabe.

Vorraussetzung hierfür ist ein stabilisierter Ausgangszustand der Zellmembran sowohl der Neurone als auch der Gliazellen. Dieses Ruhepotential wird von ATP-abhängigen Natrium-Kaliumkanälen durch den Austausch von intra- und extrazellulären Ionen auf einem mittleren Niveau von -89 mV gehalten (Mc Geer et al., 1987, Nicholls et al., 1992). Dies erfordert die ausreichende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glukose und bricht bei verminderter Perfusion des Hirngewebes zusammen.

Perfusionsschwellen zur Aufrechterhaltung der Gewebefunktion von 15-20ml/100g pro Minute und eine Infarktschwelle von 10ml/100g pro Minute konnten in tierexperimentellen Studien und positronenemissionstomographischen (PET) Untersuchungen am Menschen festgestellt werden (Hossmann et al., 1994, Astrup et al., 1981, Furlan et al., 1996, Heiss et al., 1997). Der normale cerebrale Blutfluss beträgt dabei durchschnittlich etwa 50ml/100g pro Minute. Der Randbereich des Infarktes wird als Penumbra bezeichnet. Infolge der Perfusionsstörung besteht dieser Bereich aus funktionsgestörtem und vital gefährdetem Gewebe. Da die Schädigung hier jedoch noch reversibel ist, stellt die Penumbra Ansatzpunkt therapeutischer Intervention dar.

Wenn es zu einem Hirninfarkt kommt, werden zunächst die ATP-abhängigen Ionenkanäle geschädigt. Die intrazellulär gelegenen Kaliumionen gelangen durch die Zellmembran in den Extrazellulärraum und die extrazellulär gelegenen Natrium- und Calciumionen gelangen in den Intrazellulärraum. Durch die Anreicherung von Elektrolyten und Makromolekülen in den Zellen steigt der osmotische Druck. Folge ist der Einstrom von Wasser in die geschädigten Zellen, was zur Ausbildung eines zytotoxischen Ödems führt. Bleibt der ischämische Zustand des Gewebes bestehen, kommt es außerdem zum Zusammenbruch der Bluthirnschranke und zum Ausstrom osmotisch wirksamer Substanzen, womit auch Wasser extrazellulär im Sinne eines vasogenen Hirnödems angereichert wird. Ein vasogenes Hirnödem führt zu einem intrakraniellen Druckanstieg. Dadurch kommt es zu einer weiteren Perfusionsminderung des Hirngewebes und einer Ausweitung des Infarktgebietes.

1.1.4 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik des Hirninfarktes hängt davon ab, welches arterielle Versorgungsgebiet betroffen ist. Das Gehirn wird aus zwei Quellen mit Blut versorgt: den beiden Aa. carotis internae, die mit den Aa. cerebri mediae und Aa. cerebri anteriores das vordere Stromgebiet bilden, und den Aa. vertebrales, die mit der A. basilaris und den Aa. cerebri posteriores das hintere Stromgebiet bilden. Dabei handelt es sich um zwei unabhängige Gefäßsysteme, die jedoch über den Circulus arteriosus (Willisi) miteinander in Verbindung stehen (Duus, 1995).

Unter allen intrakraniellen Hirnarterienverschlüssen sind die der A. cerebri media am häufigsten (Delank und Gehlen, 1999). Folgen sind brachiofazial betonte, sensomotorische Hemiparesen der kontralateralen Seite, manchmal mit Kopfwendung und Blick zur Herdseite (Déviation conjugée) im akuten Stadium. Ist die dominante Hemisphäre betroffen, entstehen zusätzlich Sprach- und Aufmerksamkeitsstörungen.

Gleiches gilt für Verschlüsse und Stenosen der A. carotis interna, die zusätzlich durch kurzfristige retinale Visusverluste (Amaurosis fugax) auf Grund von Zuflussstörungen der ipsilateralen A. ophthalmica gekennzeichnet sind.

Bei den sehr viel selteneren Stenosen und Verschlüssen der A. cerebri anterior kommt es zur Ausbildung einer beinbetonten Hemiparese auf der Gegenseite, die häufig mit Harninkontinenz infolge einer Schädigung des kortikalen Blasen zentrums einhergeht.

Kontralaterale homonyme Hemianopsie ist ein typischer Befund von Ischämien im Bereich der A. cerebri posterior. Bei Verschlüssen im proximalen Anteil dieses Gefäßes kann es auch zu Schädigungen des Thalamus, des Corpus geniculatum laterale und oberer Hirnstammanteile kommen. Thalamusinfarkte äußern sich durch vielfältige Symptome wie kontralaterale Sensibilitätsstörung, leichte Hemiparese, Gedächtnisstörungen und Verwirrtheit.

Durchblutungsstörungen im vertebro-basilären Stromgebiet äußern sich ebenfalls durch sehr vielfältige Symptome wie Drehschwindel, Kopfschmerz, Augenmuskellähmungen, Hörstörungen, Nystagmus, Sturzattacken (Drop attacks), flüchtige Paresen und Sensibilitätsstörungen auf beiden Seiten (Delank und Gehlen, 1999).

1.1.5 Diagnostik

In der neurologischen Diagnostik muß anhand der neurologischen Ausfall-Symptomatik eine Hypothese zur Läsionslokalisierung herausgearbeitet und in der apparativen Zusatzdiagnostik bestätigt werden.

Nach allgemein- und notfallmäßiger Versorgung des Patienten wird je nach Verfügbarkeit eine computer- (CT) oder magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchung durchgeführt. In Notfallsituationen genügt grundsätzlich die Computertomographie, da sie die Differenzierung zwischen intrakranieller Blutung und Ischämie, sowie Aussagen über Alter, Ort und Ausdehnung von Hirnläsionen zulässt.

Falls verfügbar, ist es sinnvoller und ökonomischer, die Weiterabklärung mit der MRT voranzutreiben und auf die CT zu verzichten (Mummenthaler und Mattle, 2002). Für die Indikationsstellung zur Lysetherapie können die neuen Bildgebungsverfahren wie Diffusions- (DWI) und Perfusions-MRT (PWI) besonders hilfreich sein, da mit ihnen das strukturell irreversibel und das bislang nur funktionell geschädigte Gewebe anhand des PWI/DWI-Differenzvolumens (Mismatch) spezifisch dargestellt werden kann (Wittsack et al., 2002; Neumann-Haefelin et al., 1999).

Neben Identifikation von Ausmaß und Lokalisation des Hirninfarktes sollten auch mögliche Ursachen festgestellt werden.

Dabei steht zunächst die vaskuläre Ultraschalldiagnostik zur Beurteilung von Stenosegraden und hämodynamischen Veränderungen der extra- und intrakraniellen Gefäße im Vordergrund. Unter anderem bei Verdacht auf Gefäßdissektionen, intrakraniellen Stenosen, Vaskulitis, Operations- oder Thrombolyseindikation (Poeck und Hacke, 2001) kann die Katheter-Angiographie weiteren Aufschluß über Grad und Morphologie der Gefäßveränderungen geben. Zunehmend kommt auch die kernspintomographisch basierte Angiographie zum Einsatz.

Bei Verdacht auf emboligene Genese des Hirninfarktes steht neben der angiologischen Untersuchung die kardiologische Diagnostik im Vordergrund, da Erkrankungen und Fehlbildungen des Herzens häufig Ursache für Embolien sind. Schließlich werden in der Labordiagnostik Risikofaktoren für Arteriosklerose und seltene Schlaganfallursachen wie Vaskulitiden und Koagulopathien nachgewiesen. Auch dient die Labordiagnostik der Beurteilung anderer Organfunktionen in der Akutsituation und im Verlauf von therapeutischen Interventionen.

1.1.6 Akuttherapie

Hinsichtlich der akuten cerebralen Ischämie steht die Rettung der Penumbra im Vordergrund therapeutischer Bemühungen. Typischerweise kommt es in den ersten Stunden nach Symptombeginn zur Ausweitung des Kerninfarktgebietes in den Bereich der Penumbra (Hossmann et al., 1994, Fischer et al., 1996, Obrenovitch et al., 1995, Heiss et al., 1994).

Die wichtigste Therapieoption der akuten Hirninfarktbehandlung ist die Thrombolysetherapie, bei der versucht wird das verschlossene Gefäß rasch zu rekanalisieren und somit einer Ausweitung des Infarktes entgegenzuwirken. Die Thrombolyse kann entweder systemisch mit rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator) oder lokal durch den Einsatz von Urokinase oder niedrigdosiertem rt-PA vorgenommen werden (Poeck und Hacke, 2001). Voraussetzungen für die Anwendung der Thrombolysetherapie sind der neuroradiologische Ausschluß von Blutungen, Zeichen eines ausgedehnten Infarktes oder anderer eventueller Kontraindikationen (z.B. Schwangerschaft, Magenulcus, frische Operationsnarben).

Im Rahmen der allgemeinen Notfalltherapie des Patienten mit akutem Hirninfarkt gilt es, zunächst die allgemeinen Körperfunktionen zu stabilisieren und zu normalisieren (Fiebersenkung, Blutdruckregulation, Hirnödembehandlung). Dabei muß vor allem der Blutzucker kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden, da in kernspintomographischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass das sekundäre Infarktwachstum bei hyperglykämischen Patienten besonders ausgeprägt ist. Diese Patienten zeigten eine schlechte klinische Erholung und besonders große Infarktvolumina (Parsons et al., 2002, Els et al. 2002).

Aufgrund von Studienergebnissen, wie der rt-PA Studie des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) von 1995 und der Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapie in Ischemic Stroke (ATLANTIS) Studie (Albers et al., 2002), ist die Lysetherapie nur in einem Zeitfenster von drei Stunden zugelassen. Vorteile der Lysetherapie bei Anwendung in einem Zeitfenster bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn konnten auf Grund von erhöhten Blutungsnebenwirkungen nicht nachgewiesen werden. Dies belegen mehrere große randomisierte doppelblinde Studien wie die ECASS I und ECASS II (Hacke et al., 1995, 1998). Der Einsatz der modernen MRT-Techniken in der Diagnostik des Hirninfarktes und PET-Untersuchungen geben allerdings Hinweis darauf, dass das Zeitfenster zur therapeutischen Rettung der Penumbra bei einigen Patienten wesentlich länger als drei Stunden ist (Kidwell et al., 2003).

Die lokale Thrombolyse eines Hirninfarkts ist ein sehr aufwendiges Verfahren, welches der Präsenz eines sehr erfahrenen, spezialisierten Neuroradiologen zur Durchführung der selektiven Katheterisierung bedarf. Nach der angiographischen Darstellung des Gefäßverschlusses wird durch den intraarteriell platzierten Mikrokatheter das Thrombolytikum Urokinase oder rt-PA direkt an den Ort des Thrombus appliziert.

Dabei reichen geringe Substanzmengen aus, um hohe Konzentrationen am Ort des Verschlusses zu erreichen. MRT Studien mit perfusions- und diffusions gewichteter Bildgebung zeigen sowohl einen Rückgang des funktionell gestörten Areals und eine Normalisierung des diffusionsgestörten Infarktareals bei Patienten nach lokaler Lysetherapie (Saver, 2001). Nachteile der Behandlung sind allerdings die erhöhte Gefahr einer Gefäßverletzung durch die Kathetermanipulation, gesteigerte Blutungsgefahr durch die Heparinisierung zur Prophylaxe einer Katheter-induzierten Thrombose und ein sehr hoher Arbeits- und Zeitaufwand. Außerdem ist sie wie bereits erwähnt, gegenüber der Anwendung einer systemischen Lysetherapie an das Vorhandensein einer verfügbaren hochspezialisierten Neuroradiologie gebunden.

Bei Patienten mit einer gesicherten oder wahrscheinlichen kardialen Emboliequelle und einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern, wird eine Frühantikoagulation mit Heparin durchgeführt, welche der Prophylaxe von Rezidivinsulten dient. Nach einer Bolusinjektion erhalten die Patienten kontinuierlich eine Erhaltungsdosis, so dass die partielle Thromboplastinzeit (PTT) um das 2- bis 2,5-fache verlängert ist (Poeck und Hacke, 2001). Nach Stabilisierung erfolgt eine Sekundärprophylaxe durch Marcumar.

Seit einigen Jahren sind in der Behandlung des akuten Hirninfarktes auch Thrombozytenrezeptorantagonisten zur Anwendung gebracht worden. Dazu zählen die GP-IIb/IIIa-Antagonisten wie Tirofiban und Abciximab. Diese hemmen die Aggregation von Thrombozyten und werden deshalb auch in einer systemischen Kombinationstherapie mit rt-PA angewendet. Erfolge zeigen sich bei Patienten mit akutem Verschluss der A. basilaris (Junghans et al., 2001) und zeichnen sich auch bei Patienten mit einem Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri media ab (Seitz et al., 2003, 2004).

Eine weitere therapeutische Option bei Patienten mit akutem Hirninfarkt ist die operative Beseitigung eines akuten Carotisverschlusses. Die operative Beseitigung einer Carotisstenose zählt als elektiver Eingriff zur Prophylaxe des Schlaganfalls schon lange zu den Standardmethoden und hat eine hohe Wirksamkeit (NASCET, 1991, 1994; ECST, 1991, 1998, ACST, 2004).

In der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten wird die notfallmäßige Carotidesobliteration erst durch den Einsatz moderner Diagnosetechniken wie Ultraschalldiagnostik, Kernspintomographie und Katheterangiographie wieder durchgeführt (Neumann-Haefelin et al., 1999, 2000; Baird et al., 1997; Siebler et al., 1994; Ringelstein et al., 1998). Dies ermöglicht die Indikationsstellung einer notfallmäßigen Carotidesobliteration, während ihre Indikation auf Grund von Studienergebnissen aus den 60er und 70er Jahren lange als nicht gegeben angesehen wurde (Thompson et al., 1967; Rob, 1969; Blaisdell et al., 1969; Bruetman et al., 1963). Das Ziel ist einerseits die akute Wiederherstellung der cerebralen Durchblutung und andererseits die Wiedereröffnung des Gefäßes, was eine günstigere Langzeitprognose hat als ein Carotisverschluß. Daher kommen vor allem Patienten mit Mismatchregion zwischen perfusionsgewichteter- und diffusionsgewichteter MRT für die Operation in der Akutphase in Frage (Huber et al., 2003). Cyclooxygenasehemmer wie Acetylsalicylsäure und ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel oder Ticlopidin werden vor allem in der Sekundärprophylaxe nach transienter oder manifester cerebraler Ischämie eingesetzt.

Im weiteren Verlauf der Therapie müssen sich nach Behandlung der akuten Symptomatik und der gegebenenfalls auftretenden Komplikationen rasch rehabilitative Maßnahmen anschließen. Hierzu zählen Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie und neuropsychologische Betreuung.

1.1.7 Stroke Units

Stroke Units („Schlaganfalleinheiten“) sind Spezialstationen für die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten. Sie sind Spezialeinrichtungen neurologischer Fachstationen, meist an Krankenhäusern der Maximalversorgung. Durch die Zusammenarbeit von Neurologen, Internisten, Neuroradiologen, einem speziell geschulten Pflegepersonal sowie Einsatz moderner apparativer Untersuchungsverfahren, können akute Durchblutungsstörungen bei Hirinfarktpatienten schnell diagnostiziert und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Außerdem wird die Station von Neuropsychologen, Logopäden, Physio- und Ergotherapeuten betreut, so dass eine rasche Einleitung rehabilitativer Maßnahmen erfolgen kann.

Anhand mehrerer Studien konnte eine bessere klinische Erholung von Patienten einer Stroke Unit gegenüber Patienten von Normalstationen gezeigt werden (Indredavik et al., 1991; Jorgensen et al., 1995; Luby et al., 1996). Weiterhin konnte eine Verringerung der Mortalität und Pflegebedürftigkeit nachgewiesen werden (Langhorne et al., 1993; Stroke Unit Trialists`Collaboration, 1999). Diese Effekte sind bereits in konservativ betriebenen Stroke-Units erzielt worden. Durch die hochtechnisierten aggressiven Behandlungsverfahren der akuten Hirninfarktbehandlung dürfte der therapeutische Hub noch vergrößert werden, wenngleich nur 5% der Patienten auf einer Stroke-Unit einer Thrombolyse zugeführt werden können (Seitz et al., 2003).

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie ist, wie die Röntgen-Computertomographie, ein in erster Linie strukturabbildendes Verfahren.

Im Gegensatz zur Röntgen-Computertomographie werden dabei jedoch keine ionisierenden Strahlen sondern Änderungen der Magnetfelder eingesetzt.

1.2.1 Historischer Überblick

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie wurde zunächst für die Spektroskopie genutzt, die als Laborverfahren der Untersuchung bestehender Bindungs- und Strukturverhältnisse von Molekülen dient (Bloch, 1946; Purcell et al., 1946).

Der erste Einsatz der MRT zur Bildgebung gelang Lauterbur 1973, womit er zweidimensionale Bilder zweier Wasserproben erzeugte. 1977 publizierte Hinshaw die erste kernspintomographische Aufnahme einer menschlichen Hand.

In den folgenden Jahren beschäftigten sich MRT-Studien mit der Darstellung verschiedener biologischer Systeme, wodurch die kernspintomographische Technik durch Heranziehen des tomographischen Algorithmus (Hounsfield, 1973) optimiert und für den klinischen Einsatz anwendbar gemacht wurde (Andrew et al., 1977; Pykett and Mansfield, 1978; Hinshaw et al., 1978 und 1979).

1980 wurden erstmalig tomographische MRT-Aufnahmen von pathologischen Veränderungen des Gehirns veröffentlicht (Hawkes et al., 1980). Durch ständige Weiterentwicklungen und den Einsatz in den verschiedenen klinischen Bereichen ist die Magnetresonanztomographie heute ein bedeutendes diagnostisches Mittel und wichtiger Bestandteil wissenschaftlicher Forschung.

1.2.2 Technik der MRT

Die MRT nutzt zur Bilderzeugung den magnetisch wirksamen Drehimpuls (Kernspin) von Atomkernen mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl. Der einfachste Kern mit dieser Eigenschaft ist der Wasserstoffkern (Proton), der in biologischen Strukturen besonders häufig ist. Legt man nun ein äußeres, starkes Magnetfeld an, richten sich die Protonen parallel und antiparallel zu den Feldlinien aus. Neben der Rotation um die eigene Achse regt das Magnetfeld diese Kerne zu einer Kreiselbewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes an. Diese Kreiselbewegung wird Präzession genannt.

Während der Untersuchung werden die Protonen durch Hochfrequenz-(HF)-Impulse angeregt und damit ausgelenkt. Entspricht die Frequenz der Hochfrequenzwellen der

Präzessionsfrequenz, kommt es zur kernmagnetischen Resonanz. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses kehren die Protonenspins in ihre Ausgangsposition zurück und geben dabei Energie an ihre physikalische Umgebung („Gitter“) ab. Dies kann in Form eines elektrischen Signals gemessen und in Bildinformation umgesetzt werden.

Wird nur ein einzelner HF-Impuls angelegt, dephasieren die Protonen schnell aufgrund von externen und lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, und das messbare Signal verschwindet vollständig. Um erneut ein Signal messen zu können, müssen die Protonen durch eine erneute Einsendung eines HF-Impulses angeregt werden.

Durch die Anwendung von Gradient-Echo-(GE)-Sequenzen ist es auch möglich, ohne eine erneute (zeitaufwendige) Einsendung von HF-Impulsen, nacheinander eine Reihe von Signalen zu erzeugen und zu messen. Das Prinzip dieser Messung beruht darauf, dass nach einem 90° -HF-Puls dem Lesegradienten für einen geringen Zeitraum ein umgekehrt ausgerichteter Gradient G_x vorgeschaltet wird. Durch diesen Gradienten werden die Inhomogenitäten der untersuchten Schicht verstärkt, und die Protonen der ausgewählten Schicht dephasieren schneller. Kurze Zeit später wird der Gradient G_x umgekehrt ausgerichtet wieder eingeschaltet. Es findet so eine Rephasierung der Protonen statt. Das entstehende Signal durchläuft ein Maximum, das sogenannte Gradienten-Echo (GE), das nun gemessen wird.

Als TE („echo time“) wird die Zeitspanne vom HF-Puls bis zum GE bezeichnet.

Nach Durchlauf des ersten Echos beginnen die Protonen mit einer erneuten Dephasierung, und es können nun weitere GE-Pulse angewendet werden, um weitere Echo-Signale zu messen.

Ein noch schnelleres Verfahren ist das nach Mansfield und Grannell entwickelte Prinzip des Echo-Planar-Imaging (EPI) (Mansfield und Granell, 1973). Hierbei werden durch den schnellen Wechsel der Orientierung eines Gradienten nach einer einzigen Anregung der Spins fortlaufend Echos erzeugt. Durch eine fortlaufende, lineare Phasenkodierung der Gradientenechos ergibt sich eine kontinuierliche Auslesung aller Reihen der Rohmatrix einer Schicht, mit denen dann ein vollständiges MR-Schichtbild hergestellt werden kann.

Die Rückkehr der Protonen in ihren Ausgangszustand nennt man Relaxation, die Rückkehrzeit Relaxationszeit. Die Relaxationszeit wird sowohl von der Wechselwirkung der Kernspins mit dem Gitter, als auch von der Wechselwirkung der Kernspins untereinander beeinflusst. Die Spin-Gitter-Relaxation wird in der Zeit T1 gemessen, wohingegen die Zeitkonstante T2 ein Maß für die Spin-Spin Relaxation ist.

Außerdem kann der Zerfall des MR-Signals noch durch einen weiteren Faktor beeinflusst werden: Auch kleinste Inhomogenitäten im externen Magnetfeld führen zu zusätzlichen Dephasierungen, da die Frequenz, mit der die Protonen präzessieren, von der externen Feldstärke abhängig ist. Im Falle von externen Magnetfeldinhomogenitäten beobachtet man einen noch rascheren Abfall der Magnetisierung, die mit der Zeitkonstante $T2^*$ bestimmt wird.

1.2.3 Moderne Hirninfarktdiagnostik mit perfusions- und diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie

Auch in der Diagnostik des akuten Hirninfarktes nimmt die magnetresonanztomographische Untersuchung einen hohen Stellenwert ein. Insbesondere zwei neue MRT-Techniken, die Diffusions- und Perfusionsbildgebung, sind ein wichtiger Bestandteil diagnostischer Maßnahmen und klinischer Beurteilung geworden und ermöglichen die Beurteilung der Pathophysiologie eines Schlaganfalls. Die Entwicklung von Echo Planar Imaging hat die Anwendung dieser Techniken in der klinischen Routine erleichtert, da mit ihr schnelle Bildsequenzen in Bruchteilen von Sekunden akquiriert werden können.

Bei der Erzeugung diffusionsgewichteter MR-Bilder wird die Tatsache genutzt, dass jedes Proton, das sich innerhalb des Magnetfeldes durch Diffusion bewegt, zu jedem Zeitpunkt eine unterschiedliche Präzessionsfrequenz besitzt. Dieser Effekt wird durch den Einsatz von Diffusionsgradientenimpulsen, sogenannten b-Werten, verstärkt. Dies führt dazu, dass Spins mit geringer Diffusionsbewegung zu einem geringeren Signalverlust auf diffusionsgewichteten Bildsequenzen führen als Spins, die sich stark bewegen.

Beim akuten Hirninfarkt kommt es im Bereich der Läsion zur Einschränkung der Wasserdiffusion durch Verschiebung von extrazellulärem Wasser in die Zellen, wo verschiedene Organellen und Makromoleküle die freie Beweglichkeit des Wassers vermindern. Damit nimmt die Diffusion im Ischämiebereich ab, was auf den diffusionsgewichteten Bildern signalreich dargestellt wird (siehe Abbildung 1).

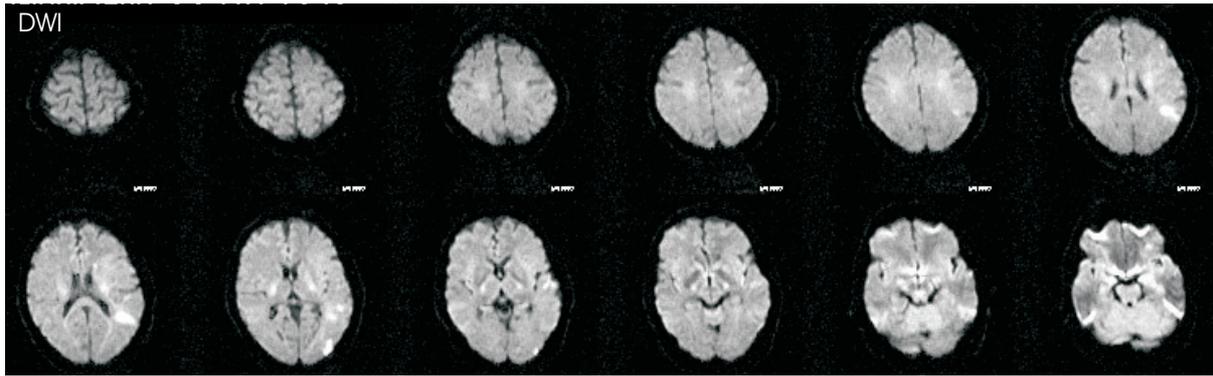


Abbildung 1: Darstellung einer diffusionsgewichteten MR-Aufnahme bei einem Patienten mit akutem Hirninfarkt.

Verminderungen der Wasserdiffusion stellen pathophysiologische Substrate früher Veränderungen im Bereich von Hirninfarkten dar, die jedoch nicht in den konventionellen T_1 und T_2 gewichteten Bildern dargestellt werden konnten. Moseley et al. berichteten 1990 von Tierstudien, in denen DWI zum Nachweis ischämischer Hirnregionen verwendet werden konnten, noch bevor mit konventionellen MR-Protokollen Veränderungen darstellbar waren. Das Ausmass der DWI-Veränderungen ist dabei abhängig vom zeitlichen Verlauf der Ischämie, der Entwicklung des zytotoxischen Ödems und der Zunahme des Zellvolumens und verändert sich in den Tagen nach Hirninfarkt, um gegen den 10. Tag zu einer Pseudonormalisierung zu führen (Baird et al., 1998; Warach et al., 1995).

Perfusionsgewichtete MR-Bilder geben Aufschluß über die momentanen hämodynamischen Zustände im Gehirn. Für die Aufzeichnung eines PWI wird ein Bolus eines paramagnetischen Kontrastmittels in eine Armvene injiziert. Nach wenigen Sekunden kann der Durchgang des Kontrastmittels durch das Gehirn über eine vorübergehende Veränderung der Signalintensität in einer schnellen Bildserie verfolgt werden.

Dabei können Regionen des Gehirns abgegrenzt werden, die durch Gefäßobstruktion eine beeinträchtigte Gewebsperfusion aufweisen (Warach et al., 1995 und 1996; Sorensen et al., 1996). Diese Regionen sind in der Akutphase in den meisten Fällen viel größer als die Läsionen in den diffusionsgewichteten Bildern (Baird et al., 1997; Tong et al., 1998; Schwamm et al., 1998, Neumann-Haefelin et al., 1999). Das hat in Anlehnung zum Konzept der Penumbra zu der Annahme geführt, dass das Mismatch zwischen Läsion im DWI und der minderperfundierten Region im PWI vital gefährdetes, aber noch nicht infarziertes, Gewebe darstellt.

Aus den PWI Bildern können, auf der Grundlage von mathematischen Modellen (Ostergaard et al., 1996) verschiedene, physiologisch bedeutsame, Parameter erhalten werden. So können aus der transienten Veränderung der Signalintensität die relative Hirndurchblutung (relativ cerebral blood flow, rCBF), das relative zerebrale Blutvolumen (relativ cerebral blood volume, rCBV) und die relative mittlere Durchgangszeit (mean transit time, MTT) berechnet und Voxel-für-Voxel dargestellt werden.

In der klinischen Routine hat sich besonders ein weiterer Parameter, nämlich der von einem biomathematischen Modell unabhängige Time-to-Peak-Wert, bewährt. In so genannten TTP-Maps (Time To Peak- Maps) kann gezeigt werden, zu welchem Zeitpunkt nach Kontrastmittelapplikation das Bolusmaximum das Kapillarnetz erreicht. Die Intensität jedes Voxels ist in diesen Bildern bezogen auf die relative Position der Spitze der Bolusdurchgangskurve, so dass die Zeitverzögerung zwischen Injektionsbeginn und Ankunft des Kontrastmittels im Hirnparenchym dargestellt werden kann. Ist die arterielle Versorgung eines Gehirnareals beeinträchtigt, kann dies als Anomalie bei der Veränderung der Signalintensität erkannt werden (siehe Abbildung 2).

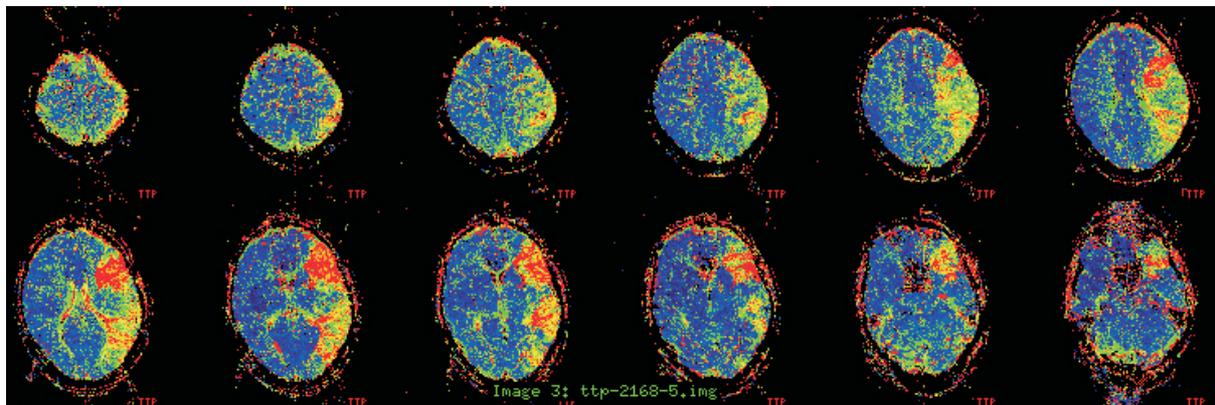


Abbildung 2: Darstellung der Hirninfarktregion des Patienten aus Abbildung 1 im korrespondierenden TTP Map. Beachte das weitgehende Fehlen einer DWI-Läsion im Frontalkortex bei guter Korrespondenz im Temporalkortex.

Vorteil dieser Methode ist, dass der Bolusdurchgang durch das Hirngewebe zu verschiedenen Zeiten nach Kontrastmittelapplikation im Seitenvergleich betrachtet werden kann. So können zum Beispiel TTP Maps für zwei, vier, sechs etc. Sekunden nach Kontrastmittelbolus im gesunden Hirngewebe erstellt werden.

Wittsack et al. 2002 konnten zeigen, dass die Läsionsgröße im TTP Map mit einer Verspätung von sechs Sekunden die größte Korrelation mit der entgültigen Infarktgröße besitzt.

Ein Vergleich der Größe von minderperfundierten Arealen in den TTP Maps zu verschiedenen Schwellwertzeiten lässt folglich Aussagen über die Größe der Infarktläsion und des gefährdeten Gewebes zu. Dies hat sich zur Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten für den einzelnen Patienten von großer Bedeutung erwiesen (Wittsack et al., 2002, Seitz et al., 2004).

1.3 Aufbau des Motorischen Systems

Das motorische System des menschlichen Gehirns setzt sich aus kortikalen Arealen und ihnen zugeordneten Nervenfasersystemen zusammen.

Hinsichtlich funktioneller und zytoarchitektonischer Gegebenheiten lassen sich die kortikalen Areale nach heutiger Ansicht in den primär motorischen Anteil, die Area 4 nach Brodmann (Brodmann, 1909) oder Gyrus präcentralis, und diesem funktionell zugeordnete Areale einteilen. Der primär motorische Kortex ist Hauptausgangspunkt für willkürliche Muskelaktivitäten und Extremitäten-Bewegungen. Seine Neurone kodieren Kraft, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von einzelnen Muskelgruppen (Georgopoulos et al., 1984).

Ihm zugeordnet sind Areale des prämotorischen Kortex, das supplementärmotorische Areal und die Areae 5 und 7 des parietalen Kortex. Sie planen und koordinieren den Ablauf von Bewegungen (Freund, 1987, Seitz 2003).

Histologisch gehört der motorische Kortex zum Isokortex und besteht aus sechs Laminae, die von außen nach innen römisch nummeriert werden (siehe Tab.1).

Tabelle 1: Histologische Schichten des motorischen Kortex (nach M. Trepel, 2003).

I	Lamina molecularis
II	Lamina granularis externa
III	Lamina pyramidalis externa
IV	Lamina granularis interna
V	Lamina pyramidalis interna
VI	Lamina multiforme

Den einzelnen Schichten sind verschiedene Afferenzen und Efferenzen zugeordnet. So finden sich in den oberflächlichen Laminae (II, III) vorwiegend kortiko-kortikale Verbindungen, während die tieferen Schichten (V, VI) sowohl pyramidale, als auch extrapyramidale kortiko-spinale Efferenzen aussenden. In der Lamina V finden sich, vor allem in den beinbezogenen Regionen, die charakteristischen Betzschen Riesenzellen, deren stark myelinisierten Nervenfasern einen wesentlichen Teil der Pyramidenbahn bilden.

Der primär motorische Kortex weist eine somatotopische Gliederung auf, wobei verschiedene beieinander liegende Muskeln vertüpfelt und gemischt lokalisiert sind (Schieber et al, 1993, Schieber, 2002). Zellen für die Innervation von Schlund und Kehlkopf befinden sich auf der lateralen Hemisphärenseite in der Nähe des Sulcus lateralis. Dann folgen nach oben die

Repräsentationsareale für die Muskeln von Kopf, Arm, Rumpf und Bein. Die größten Repräsentationsgebiete haben die Finger (besonders der Daumen) und die Zunge (Schiebler, Schmidt, Zilles, 1995).

Von der Area 4 ziehen die efferenten Fasern als Tractus kortikospinalis durch das Crus posterior der Capsula interna kaudalwärts. Fasern aus dem prämotorischen und supplementärmotorischen Kortex schließen sich kaudal der Basalganglien dieser Bahn an (Fries et al., 1993).

Im Genu der Capsula interna liegen kortikonukleäre Bahnen, und im Crus anterior verläuft der Tractus frontopontinus mit Fasern aus dem Frontallappen. Weitere Efferenzen aus den parietalen und occipitalen Regionen ziehen über zugeordnete Pedunculi durch die Capsula interna zur Brücke (Brodal 1978, Strick et al., 1983).

Die Fasern der Pyramidenbahn kreuzen zum größten Teil in der Decussatio pyramidorum auf die Gegenseite und bilden den Tractus kortikospinalis lateralis. Ein kleiner Teil verläuft ungekreuzt im Tractus kortikospinalis anterior.

In den Vorderhörnern des Rückenmarks findet schließlich die synaptische Umschaltung auf das periphere motorische Neuron statt. Von dort werden die Impulse über somatische Nervenfasern zu den motorischen Endplatten der Muskulatur weitergeleitet.

Erste Hinweise auf dieses kontralateral zur Extremität organisierte Effektorsystem, das bei Säugern ubiquitär zu finden ist, fanden Fritsch und Hitzig 1870 (Fritsch et al., 1870) bei Versuchen an Hundehirnen. Forschungen von Leyton und Sherrington (Sherrington, 1947) bestätigten diese Erkenntnisse, indem sie den Gyrus praecentralis als Ausgangsort für motorische Aktivität bei Makaken identifizierten.

Ein entscheidender Entwicklungsschritt für das Verständnis der menschlichen Hirnrinde war die Kartierung des humanen Kortex von Foerster (Foerster, 1923) unter Heranziehung zytoarchitektonischer Kriterien Brodmanns (Brodmann, 1909). Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für die Läsionsstudien von Penfield und Woolsey, die die somatotope Organisation des primären motorischen Kortex beschrieben (Penfield et al. 1950) und das supplementärmotorische Feld in der Area 6 identifizierten (Woolsey et al, 1958).

Dieses Areal scheint für die Planung komplexerer bimanueller Bewegungen und die Konzeptbildung von Bewegungsabläufen zuständig zu sein (Roland et al., 1980, Brinkmann et al., 1984).

Der prämotorische Kortex wurde in den lateralen Anteilen der Area 6 identifiziert. Durch das Fehlen der Lamina IV und der Betzzellen in der Lamina V unterscheidet sich der prämotorische Kortex von der Area 4. Seine Neurone koordinieren die Bewegungsabläufe

proximaler Muskelgruppen und übernehmen die Aufgabe, die Extremitäten entsprechend der externen Information im Raum auf ein definiertes Ziel zu führen. Neben Projektionen zum motorischen Kortex verlaufen auch eigene Efferenzen in die subkortikalen Areale und das Rückenmark. So gelangen die Signale des prämotorischen Kortex entweder direkt, oder über Basalganglien und Thalamus zum Gyrus präcentralis (Schiebler, Schmidt, Zilles, 1995). Schließlich wurden motorische Zentren im Cingulum identifiziert, die den Einfluß von Motivationen auf den motorischen Output regulieren (Shima et al. 1998, DeLong et al., 1981).

1.4 Spezielle Fragestellung dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, welche topographisch-volumetrischen Merkmale ischämischer Hirnläsionen den frühen motorischen Erholungsverlauf von hemiparetischen Hirninfarktpatienten beeinflussen.

Dazu wurden aus konsekutiv auf der Stroke-Unit der Neurologischen Klinik aufgenommenen Patienten die in die Studie aufgenommen, die einen Infarkt im Bereich des motorischen Systems erlitten hatten, aber in der Akutphase noch eine motorische Restfunktion aufwiesen. Die neurologische Beeinträchtigung wurde mit Hilfe einer etablierten klinischen Skala beschrieben. Die Kontrollgruppe formierte sich aus gesunden Versuchspersonen. Lokalisation und Volumen der Läsionen wurden anhand kernspintomographischer Aufnahmen bestimmt. Ausmaß und Verlauf der postischämischen Beeinträchtigung wurden durch funktionelle Messungen der motorischen Handfunktion charakterisiert.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden 36 konsekutive Patienten (19 Männer, 17 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 64 \pm 10 Jahren (MW \pm SD) in die Studie aufgenommen. Die Einschlusskriterien umfassten in der Eingangsuntersuchung zum Zeitpunkt der akuten Insultsymptomatik eine hochgradige Hemiparese einer Hand in der klinisch-neurologischen Untersuchung, die Durchführung einer Magnet-Resonanz-Tomographie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn, sowie den Nachweis einer Hirninfarktläsion, die auch die vorliegende Symptomatik erklären konnte. Die Patienten erhielten, je nach medizinischen Erfordernissen und Indikation, eine Thrombolysetherapie mit rt-PA und Kombinationstherapie, Heparinbehandlung (Tabelle 2), antihypertensive oder antiarrhythmische Medikation, sowie während als auch nach ihrem Klinikaufenthalt physiotherapeutische Betreuung. Ausschlusskriterien waren cerebrale Blutung, fehlende Infarktläsion, alte Infarktläsionen, globale Aphasie und Bewusstseinsstörungen.

2.1.1 Untergruppen hinsichtlich der Läsionslokalisation

Die 36 Patienten (Tabelle 2) wurden für die weiteren Analysen entsprechend der jeweils vorliegenden Läsionslokalisation in folgende Untergruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Subkortikale Infarkte (n=12)

Gruppe 2: Kortikal-subkortikale Infarkte (n=8)

Gruppe 3: Parietale Infarkte (n=4)

Gruppe 4: Perizentrale Infarkte (n=8)

Gruppe 5: Prämotorische Infarkte (n=4)

2.1.2 Untergruppen hinsichtlich der Akuttherapie

Weiterhin wurden die Patienten hinsichtlich der erfolgten Akuttherapie in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 5: systemische Thrombolyse (n=9)

Gruppe 6: keine Lysetherapie (n=27)

Tabelle 2: Untersuchte Patienten. M = männlich, W = weiblich. Die Zuordnung der Patientennummern stimmt mit den folgenden Tabellen (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) und Abbildungen (6, 7) überein.

Patient	Alter	Hemisphäre	Geschlecht	Medikamentöse Akutbehandlung
1	74	Links	W	20.000 IE Heparin
2	48	Rechts	M	30.000 IE Heparin, Tirofiban*
3	70	Rechts	M	25.000 IE Heparin
4	83	Links	W	20.000 IE Heparin
5	67	Rechts	M	50 mg rtPA, 25.000 IE Heparin
6	65	Rechts	M	40mg Clexane
7	53	Rechts	M	25.000 IE Heparin
8	47	Links	W	20 mg rtPA , Tirofiban*, 10.000 IE Heparin, ASS 300
9	52	Links	M	25.000 IE Heparin
10	72	Rechts	M	50 mg rtPA, 25.000 IE Heparin
11	73	Links	W	20.000 IE Heparin
12	68	Rechts	M	40 mg Clexane, Tirofiban*
13	74	Rechts	M	20.000 IE Heparin
14	68	Links	W	10.000 IE Heparin
15	53	Rechts	M	15.000 IE Heparin
16	50	Rechts	W	10.000 IE Heparin, Tirofiban*
17	59	Rechts	M	20.000 IE Heparin
18	77	Rechts	W	25.000 IE Heparin
19	58	Rechts	M	25.000 IE Heparin
20	78	Rechts	W	20 mg rtPA , Tirofiban*, 20.000 IE Heparin
21	49	Links	M	35 mg rtPA, Tirofiban*, 25.000 IE Heparin
22	61	Links	W	20 mg Actilyse, Tirofiban*, 20.000 IE Heparin
23	68	Links	M	25.000 IE Heparin
24	68	Rechts	M	25.000 IE Heparin
25	52	Links	W	20.000 IE Heparin
26	73	Links	W	20 mg Actilyse, Tirofiban*, 20.000 IE Heparin
27	69	Links	W	20.000 IE Heparin
28	54	Links	W	25.000 IE Heparin
29	68	Links	M	25.000 IE Heparin
30	66	Rechts	W	Clexane 40 mg
31	52	Links	W	20.000 IE Heparin
32	61	Links	M	25.000 IE Heparin
33	71	Links	M	20 mg Actilyse, Tirofiban*, 20.000 IE Heparin
34	68	Links	M	20.000 IE Heparin
35	68	Links	W	50 mg Actilyse, 25.000 IE Heparin
36	59	Rechts	W	25.000 IE Heparin, Tirofiban*

* Tirofiban: Körpergewichts adaptierte Dosierung entsprechend der PRISM-plus-Studie (1998)

2.2 Kontrollpersonen

Die Kontrollgruppe bestand aus neun gesunden Rechtshändern vergleichbaren Alters (zwei Männer, sieben Frauen) im Alter von 40 bis 84 Jahren (MW: 69 Jahre; SD: 17 Jahre). Neurologische Defizite wurden anamnestisch und durch körperliche Untersuchung ausgeschlossen.

2.3 Neurologische Beeinträchtigung

Der klinisch-neurologische Zustand der Patienten und dessen Veränderung wurde anhand der European Stroke Scale beurteilt (Hantson et al., 1994). Sowohl bei Stationsaufnahme in die Neurologische Klinik als auch bei Entlassung wurde der Score der Patienten anhand des ESS bestimmt.

Um zusätzlich zur Beurteilung des gesamten neurologischen Defizites einen Ausgangswert für die Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit von Arm und Hand zu erhalten, wurden vier Unterpunkte des ESS gesondert erfasst (Tab.4). Diese beziehen sich speziell auf die Leistungsfähigkeit von Arm und Hand. Dabei wurden jeweils die Untertests sieben und acht zum Arm-ESS und die Unterpunkte neun und zehn zum Hand-ESS zusammengefasst.

Bei normaler Funktion werden für den Arm maximal 8 und für die Hand maximal 16 Punkte erreicht. Bei eingeschränkter oder aufgehobener Funktion wird für Arm- und Handfunktion ein Minimalwert von je 0 Punkten erreicht.

Tabelle 3: Unterpunkte der ESS, die die motorische Funktion von Arm (7. & 8.) und Hand (9. & 10.) erfassen. Die Nummern entsprechen der Skalenauflistung (Hantson et al., 1994).

7. Armhalteversuch

Der Untersucher bittet den Patienten, seine Augen zu schließen, und bringt dann die Arme des (liegenden) Patienten in eine ausgestreckte Position, in einem Winkel von 45° zur Horizontalen. Dabei sind die Handflächen nach dorsal ausgerichtet. Der Patient wird gebeten, diese Position fünf Sekunden auch ohne Unterstützung des Untersuchers zu halten. Nur die betroffene Seite wird erfasst.

Der Patient hält den Arm in Position für fünf Sekunden	4
Der Arm wird fünf Sekunden gehalten, aber die betroffene Hand proniert	3
Der Arm nimmt vor Ende der fünf Sekunden eine tiefere Position ein.	2
Die Position kann überhaupt nicht gehalten werden, der Patient versucht aber, sich der Schwerkraft zu widersetzen.	1
Der Arm fällt sofort.	0

8. Heben des Armes

Der Arm wird - mit der Hand in Mittelposition – ausgestreckt neben das Bein des Patienten gelegt. Der Patient wird gebeten, den Arm ausgestreckt bis 90° anzuheben.

Normal	4
Gestreckter Arm wird angehoben, Bewegung nicht voll.	3
Gebeugter Arm wird angehoben	2
Keine Bewegung	0

9. Handextension

Der Untersucher unterstützt den Unterarm, die Hand des Patienten ist entspannt in Pronationsposition. Der Patient wird gebeten, seine/ihre Hand im Handgelenk nach oben zu bewegen.

Normal (volle und isolierte Bewegung, keine Kraftreduktion)	8
Volle isolierte Bewegung, reduzierte Kraft	6
Bewegung nicht voll oder isoliert	4
Muskelkontraktionen ohne wesentlichen Bewegungseffekt.	2
Keine Bewegung	0

10. Finger

Der Patient wird gebeten, mit Zeigefinger und Daumen einen Zangengriff durchzuführen und einem schwachen Ziehen an dieser Zange zu widerstehen. Der Untersucher testet die Stärke durch Ziehen an einem Finger.

Seitengleiche Kraft	8
Reduzierte Kraft auf der betroffenen Seite	4
Zangengriff auf der betroffenen Seite unmöglich	0

2.4 Motorische Testung

Bei allen Patienten wurden Messungen zur Erfassung der motorischen Handfunktion im Verlauf während des stationären Aufenthaltes auf der Stroke-Unit durchgeführt.

Die erste Messung der Patienten wurde am ersten oder zweiten Tag im akuten Stadium nach Hirninfarkt durchgeführt, die weiteren Messungen schlossen sich an den Folgetagen an.

Die Patienten wurden zunächst instruiert einen Kraftaufnehmer mit der ipsiläsionellen Hand vor dem Oberkörper festzuhalten. War dies nicht möglich, wurde der Kraftaufnehmer vom Untersucher gehalten. Anschließend hatten die Patienten die Aufgabe, repetitiv Daumen-Zeigefinger-Oppositionsbewegungen mit der semipronierten kontraläsionellen Hand auszuführen, wobei der Daumen der Unterseite des Messkörpers anlag und der Zeigefinger so kräftig und so schnell wie möglich für die Dauer von einer Minute auf die Oberseite drücken sollte (Abbildung 3), was allen Patienten gelang. Im Anschluss wurde die Aufgabe mit der ipsiläsionellen Hand durchgeführt. Eine Erfassung der motorischen Handfunktion von rechter und linker Hand der Kontrollpersonen erfolgte fünfmal an fünf Messtagen innerhalb von zehn Tagen.

Das Messinstrument bestand aus einem Kraftaufnehmer (Abbildung 3), mit dem piezoelektrisch die Kraft von Finger-Oppositionsbewegungen mit einer Abtastrate von 50 Hertz innerhalb von einer Minute gemessen wurde. Das Signal des Messinstrumentes wurde über einen Analog-Digital Wandler mit einem PC aufgenommen und konnte je nach Kraft des Patienten 10, 20 oder 50 fach verstärkt werden.

Anschließend wurde der Kurvenverlauf des registrierten Signals unter Matlab 6.1 (Copyright 1984 – 2001 The MathWorks, Inc.) mit einem eigens für diese Messung erstellten Programm ausgewertet (siehe Abbildung 3). Um die durchschnittliche Amplitude zu berechnen wurde die registrierte Originalkurve auf den Nullpunkt gesetzt. Die durchschnittliche Dauer der einzelnen Bewegungen konnte aus dem Verlauf der umhüllenden Kurve berechnet werden. Zum Nachweis einer Ermüdung der Patienten bei der Durchführung der Kraftmessung wurde die erste Ableitung der Umhüllungskurve berechnet, um den Amplituden-Trend zu erfassen.

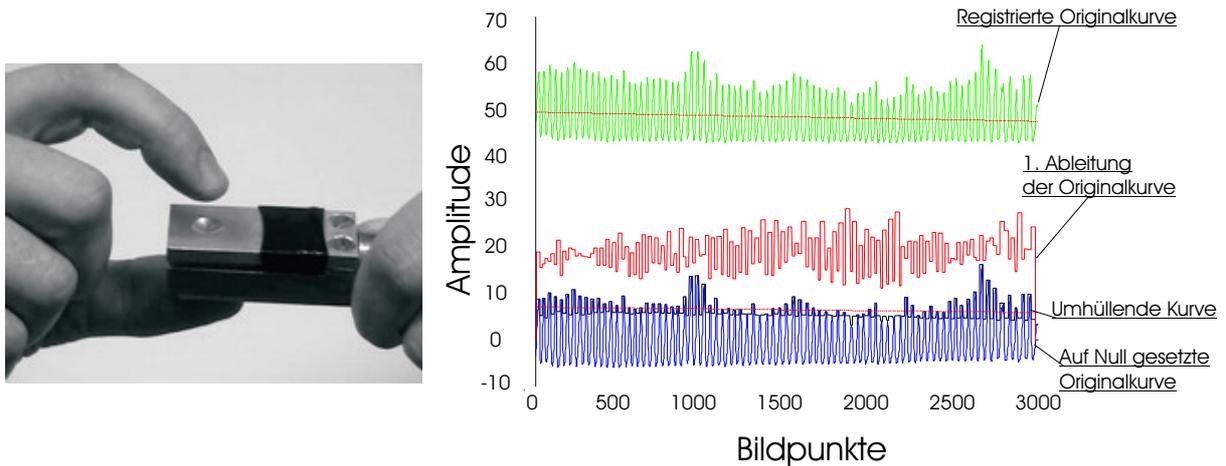


Abbildung 3: Darstellung der Motorischen Messung. Links: Praktische Durchführung der motorischen Messung mit dem Kraftaufnehmer. Rechts: Aufgezeichnetes Messsignal, bearbeitet unter Matlab 6.1 (Copyright 1984 – 2001 The MathWorks, Inc.).

2.4.1 Kalibration des Kraftaufnehmers

Die Kalibration des Kraftaufnehmers wurde mit zwei Gewichten unterschiedlicher Masse durchgeführt (Gewicht A: 551,79 g; Gewicht B: 1067,10g). Dazu wurden die Gewichte in unterschiedlichen Messreihen, jeweils bei 10facher, 20facher und 50facher Verstärkung, mehrfach innerhalb einer Minute auf den Kraftaufnehmer aufgesetzt. Aus den erhaltenen Messwerten (siehe Tabelle 3) konnten die Korrekturfaktoren für die Messung berechnet und die Größe des Bewegungssignals in Newton normiert werden. Dabei zeigte sich, dass nahezu eine lineare Beziehung von Testgewicht und gemessener Amplitude bestand und dass für größere Verstärkungen ein größerer Korrekturfaktor anzusetzen war. Aus dem Kurvenverlauf (Abbildung 3) wurden Frequenz (Hz) und Dauer (s) der Bewegungen berechnet.

Tabelle 4: Messwerte der Kalibration des Kraftaufnehmers

Gewicht A	Verstärkung	Mittlere Amplitude	Mittlere Dauer (s)	Korrekturfaktor
551,79g	10	2	7,312	1
551,79g	20	1,9	7,658	0,985
551,79g	50	1,5	7,372	1,256
Mittelwert+/-SD		1,80 +/- 0,26	7,45 +/- 0,18	

Gewicht B	Verstärkung	Mittlere Amplitude	Mittlere Dauer (s)	Korrekturfaktor
1067,10g	10	3,3	7,474	1
1067,10g	20	3,6	7,414	0,985
1067,10g	50	2,8	7,716	1,265
Mittelwert+/-SD		3,23 +/- 0,40	7,53 +/- 0,16	
Verhältnis B/A		Verhältnis B/A		
1 : 1,934		1 : 1,804		

2.5 Magnetresonanztomographische Untersuchungstechnik

Alle Patienten wurden in einem 1.5 T Magnetom (Siemens, Erlangen) innerhalb der ersten 36 Stunden nach Symptombeginn im Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf als Teil der klinischen Routine untersucht.

In einer zirkulär polarisierten Kopfspule wurden die Köpfe der Patienten parallel zur Medianebene ausgerichtet, in Spulenmitte zentriert und fixiert. Die Untersuchung dauerte etwa 20 Minuten und umfasste eine strukturelle T2- gewichtete, eine DWI- und eine PWI-Aufnahme sowie eine Time of flight MR Angiographie.

Für die T2-gewichtete Aufnahme wurde eine Turbo Gradient-Echo Spin-Echo Sequenz mit folgenden Messparametern verwendet: TR („repetition time“): 7,040 msec, TE („echo time“): 115 msec, Flip-Winkel: 160°, FOV („field of view“): 23 cm, Bildmatrix: 345 x 512. Erzeugt wurden 20 sagittale Schichten parallel zur Schädelbasis mit einer Einzelschichtdicke von fünf mm und einem Schichtabstand von 1,5 mm.

Für die DWI-Aufnahme wurde eine EPI-Sequenz mit folgenden Messparametern verwendet: TE: 103 msec., b-Wert = 0 und 1000 sec/mm², FOV: 24 cm, Bildmatrix: 96 x 128. Erzeugt wurden 20 axiale Schichten mit einer Einzelschichtdicke von fünf Millimetern und einem Schichtabstand von 1,5 mm.

Für die PWI-Aufnahme wurde den Patienten ein Kontrastmittel (Gadolinium [Magnevist], Schering; 15ml) in die antecubitale Vene mit einem MR-kompatiblen Power Injektor, bei einer Rate von 5ml/s, injiziert. Im Anschluß wurde eine T2*- gewichtete Gradient- Echo EPI Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: TE: 54ms, FOV: 24 cm, Bildmatrix 128 x 128, Voxelgröße: x = 1,875mm, y = 1,875mm, z= 6,5mm. Es wurden 50 T2*-gewichtete Bilder für 12 axiale Schichten, mit einer Einzelschichtdicke von 5 mm und einem Schichtabstand von 1,5 mm, bei einem zeitlichen Intervall von 1,6s erzeugt.

2.6 Läsionsvolumetrie

Für die volumetrische Bestimmung des minderperfundierten Gewebes wurden TTP Maps nach Kontrastmittelapplikation erstellt (Abbildung 4). Durch eine semiautomatische Segmentations- Technik wurden manuell definierte interessierende Bereiche (ROI: „Region of Interest“) im gesund erscheinenden Gewebe kontralateral zur Läsion bestimmt. Die Signalintensität in diesem Bereich stellt die normale intraindividuelle Durchblutungszeit dar. Um die Durchblutungsverzögerung durch den Hirninfarkt zu erfassen, wurden ROIs identifiziert, in denen die TTP um 4s bzw. um 6s gegenüber dem gesunden Hirngewebe verzögert war. Durch Subtraktion vom Ursprungsbild können bimodale Bilder erstellt werden, die Bereiche des Gehirns mit verspäteter Kontrastmittelanflutung zeigen, unabhängig von interindividuellen Unterschieden der Hämodynamik.

Indem die Voxelzahl dieser Bereiche summiert und mit der Voxelgröße multipliziert wurde, erhielten wir das Läsionsvolumen in den TTP Maps vier Sekunden und sechs Sekunden nach Kontrastmittelapplikation in ml.

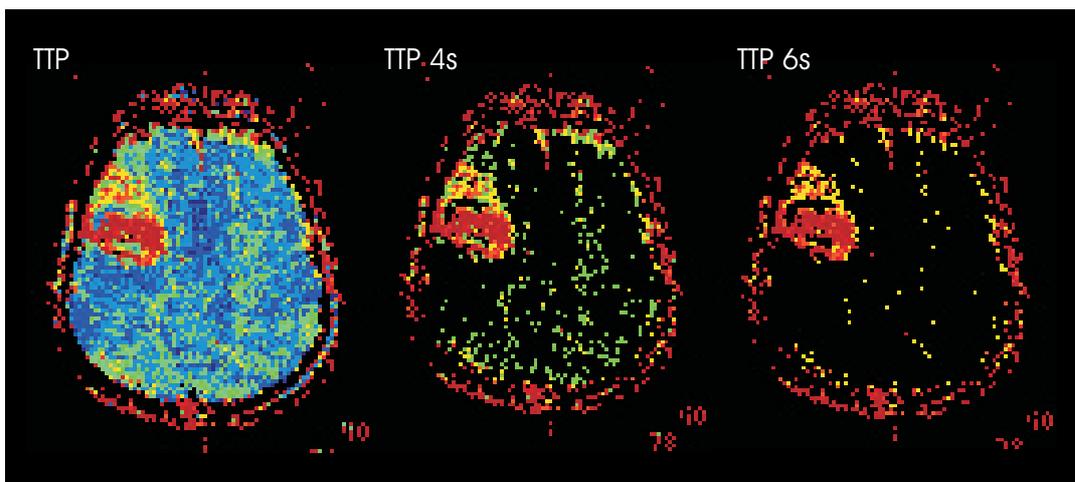


Abbildung 4: TTP Map nach Gabe eines Kontrastmittelbolus

2.7 Läsionslokalisierung

Um eine Einteilung der Patienten nach Läsionslokalisierung vornehmen zu können, wurden die DWI-Bilder an die räumlichen Koordinaten des Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) angepaßt. Zehn Schichten (Abbildung 5) des Talairach-Atlas und die jeweiligen DWI Bildern der Patienten wurden unter CorelDraw 10 (Copyright 2000 Corel Corporation) überlagert. Anschließend wurden die Läsionen auf den Vorlagen des Atlas eingetragen. Ebenso wurde das Perfusionsdefizit in den TTP Maps vier Sekunden nach Kontrastmittelgabe in die Läsionskarten eingezeichnet. So erhielten wir für jeden Patienten eine Übersicht über das Ausmaß und die Topographie der Läsion und die Größe des minderperfundierten Hirngewebes.

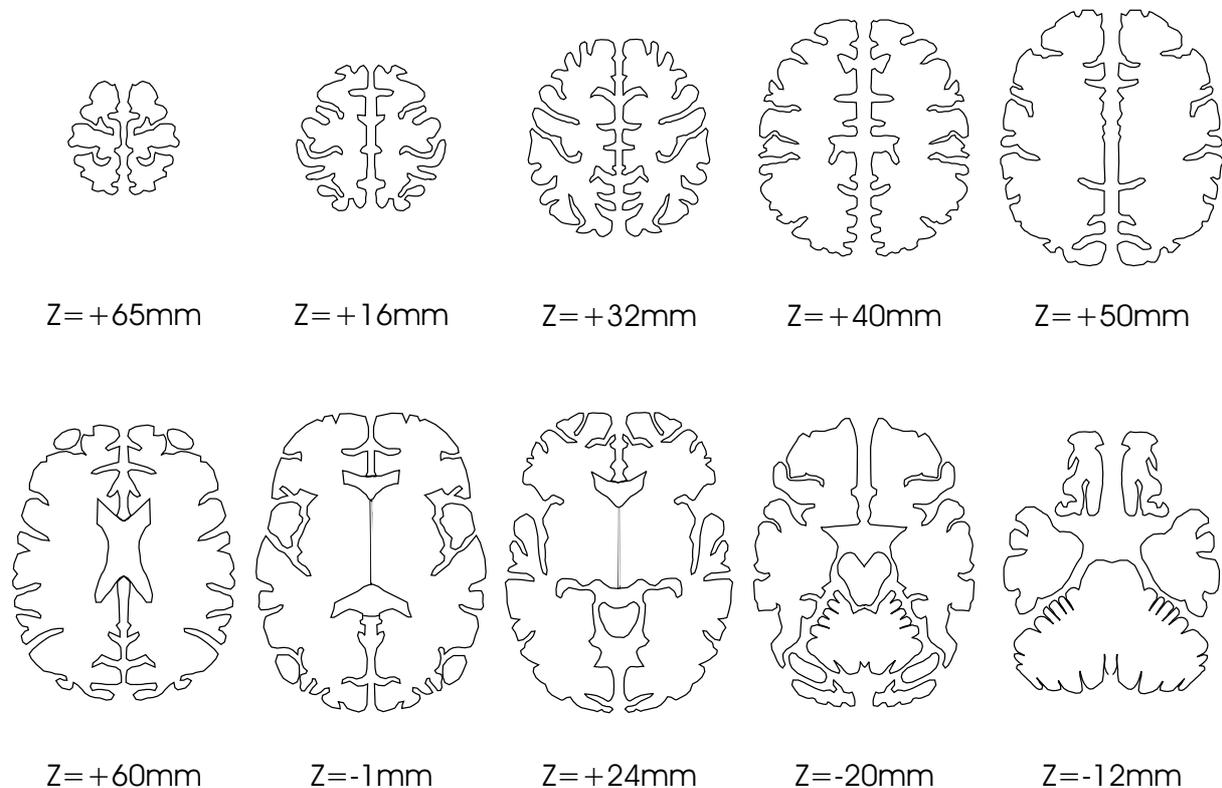


Abbildung 5: Zehn ausgewählte Schichten des Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux, 1988)

2.8 Statistik

Die Aufnahme- und Verlaufs-ESS-Werte wurden über den Wilcoxon Test für abhängige Daten verglichen. Außerdem wurden die Mittelwerte des Aufnahme-ESS, Verlaufs-ESS und deren Differenz, sowie des Arm- und Hand-ESS über den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Daten verglichen. Korrelationen zwischen den Läsionsgrößen in den TTP Maps vier und sechs Sekunden nach Kontrastmittelgabe und den Aufnahme ESS wurden mit der Korrelation nach Pearson berechnet.

Durch Bildung von Quotienten wurden die Verlaufsdaten der motorischen Messung für Kraft, Dauer und Frequenz der Bewegungen auf den Ausgangswert am 1. Tag nach Hirninfarkt bezogen. Damit erhielten wir Verlaufsdiagramme, die die Änderung der motorischen Funktion nach Hirninfarkt darstellen. Die Änderung der motorischen Funktion über die Zeit wurde auf lineare Zusammenhänge überprüft und die p-Werte Bonferoni-korrigiert.

Über den Mann-Whitney-U-Test wurden die Änderungen der Bewegungsdauer von Tag 1 auf Tag 2 zwischen den Gruppen verglichen.

Die Prozentangaben des Verhältnisses zwischen kontraläsioneller und ipsiläsioneller Hand von Kraft (kontraläsionell/ipsiläsionell), Bewegungsdauer (ipsiläsionell/kontraläsionell) und Bewegungsfrequenz (kontraläsionell/ipsiläsionell) zum Ausgangszeitpunkt wurden über den Student'schen t-Test verglichen und die p-Werte Bonferoni-korrigiert.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der läSIONsmorphometrischen MRT-Auswertung

3.1.1 Subkortikale Läsionen (siehe Abbildung 6A, Seite 35)

Zwölf der untersuchten Patienten hatten Infarkte mit subkortikaler Lokalisation.

In sechs Fällen entstanden die Infarkte im Medialstromgebiet auf Grund von mikroangiopathischen Prozessen im Bereich der Kapsula interna (Abbildung 6A: Patienten 1,2,5,6,7,9). Bei zwei weiteren entstanden die Infarkte ebenfalls im Medialstromgebiet, jedoch auf dem Boden einer kardiogenen Embolie (Abbildung 6A: Patienten 4,8).

Das vertebrobasiläre Stromgebiet war auf Grund von emboligenen Prozessen bei vier Patienten betroffen (Abbildung 6A: Patienten 3,10,11,12).

Die läSIONsvolumetrische Auswertung der TTP-Maps (Tab.: 5) ergab bei elf Patienten ein Mismatch zwischen den TTP-Maps 4 und 6 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation.

Tabelle 5: Hirnläsionsvolumen (ml) bei Patienten mit subkortikaler Lokalisation

Patient	Läsionslokalisierung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
1	Subkortikal	0,57	0,46	0,11
2	Subkortikal	0,49	0,47	0,02
3	Subkortikal	59,04	50,70	8,34
4	Subkortikal	3,75	2,47	1,28
5	Subkortikal	5,53	3,77	1,76
6	Subkortikal	0,23	0,00	0,00
7	Subkortikal	2,24	2,11	0,13
8	Subkortikal	52,17	17,23	34,94
9	Subkortikal	0,24	0,21	0,03
10	Subkortikal	1,17	0,50	0,67
11	Subkortikal	0,23	0,15	0,08
12	Subkortikal	1,46	1,39	0,07
Mittelwert +/- SD		10,59 +/- 21,14	6,62 +/- 14,67	3,95 +/- 10,04

3.1.2 Kortikal-Subkortikale Läsionen (Abbildung 6B)

Acht der untersuchten Patienten erlitten Territorialinfarkte mit kortikaler und subkortikaler Läsionsausbildung im Medialstromgebiet. Ursache für die Ausbildung der Infarkte war in sechs Fällen eine Embolie (Abbildung 6B: 13,14,15,16,19,20) und bei zwei Probanden eine subtotale Stenose der Art. Carotis interna (ACI) (Abbildung 6B: 17,18).

Die läSIONsvolumetrische Auswertung der TTP-Maps zeigte für alle Patienten ein Mismatch (Tab.6).

Tabelle 6: Hirnläsionsvolumen bei Patienten mit kortikal-subkortikaler Lokalisation

Patient	Läsionslokalisierung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
13	Kortikal - Subkortikal	61,56	51,96	9,60
14	Kortikal - Subkortikal	1,92	1,46	0,46
15	Kortikal - Subkortikal	51,85	51,66	0,19
16	Kortikal - Subkortikal	8,89	4,84	4,05
17	Kortikal - Subkortikal	168,75	88,64	80,11
18	Kortikal - Subkortikal	47,14	37,47	9,67
19	Kortikal - Subkortikal	42,48	18,44	24,04
20	Kortikal - Subkortikal	107,60	57,19	50,41
Mittelwert +/- SD		61,27 +/- 54,26	38,96 +/- 29,58	22,32 +/- 28,67

3.1.3 Parietale Läsionen (Abbildung 6C):

Kortikale Läsionen im Bereich des parietalen Kortex wiesen vier Patienten auf (Abbildung 6C: 21-24). Ätiopathogenetisch entstanden die Läsionen in drei Fällen emboligen (Abbildung 6C: 21,22,24) und in einem Fall auf dem Boden einer ACI-Stenose (Abbildung 6C: 23).

Alle Patienten wiesen in der Läsionsvolumetrischen Auswertung der TTPs ein Mismatch auf (Tab.: 7).

Tabelle 7: Hirnläsionsvolumen (ml) bei Patienten mit parietaler Lokalisation

Patient	Läsionslokalisierung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
21	Parietal	167,30	109,78	57,52
22	Parietal	135,20	56,98	78,22
23	Parietal	0,81	0,63	0,18
24	Parietal	1,51	1,07	0,44
Mittelwert +/- SD		76,21 +/- 87,64	42,12 +/- 52,30	34,09 +/- 39,91

3.1.4 Perizentrale Läsionen (Abbildung 6D):

Kortikale Läsionen im Mediastromgebiet mit perizentraler Lokalisation erlitten acht der Untersuchten (Abbildung 6D: 25-32). Ursache dafür war in einem Fall eine subtotale ACI-Stenose (Abbildung 6D: 25), bei zwei Patienten eine Mikroangiopathie (Abbildung 6D: 27,28) und bei den sechs weiteren eine emboligene Genese (Abbildung 6D: 26,29,30,31,32).

Ein Mismatch zwischen TTP nach 4 und 6 Sekunden wiesen sieben der acht Patienten dieser Gruppe auf (siehe Tab.: 8).

Tabelle 8: Hirnläsionsvolumen (ml) bei Patienten mit perizentraler Lokalisation

Patient	Läsionslokalisierung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
25	Perizentral	1,68	1,37	0,31
26	Perizentral	83,43	45,14	38,29
27	Perizentral	0,59	0,34	0,25
28	Perizentral	1,86	1,82	0,04
29	Perizentral	13,64	5,58	8,06
30	Perizentral	2,35	0,00	0,00
31	Perizentral	15,74	13,89	1,85
32	Perizentral	2,69	2,24	0,45
Mittelwert +/- SD		15,25 +/- 28,17	8,80 +/- 15,37	6,16 +/- 13,26

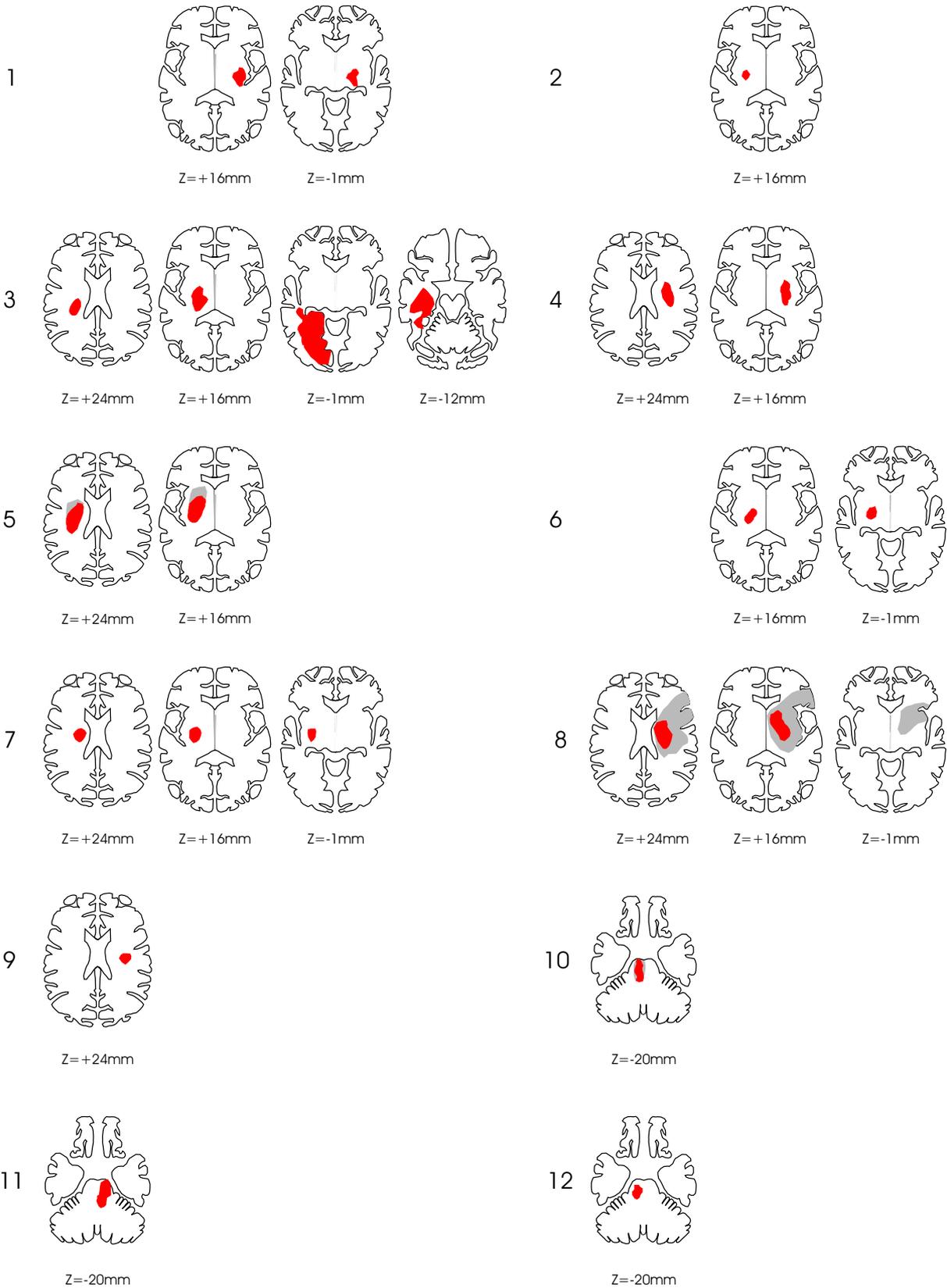
3.1.5 Prämotorische Läsionen (Abbildung 6E):

Die vier Probanden dieser Gruppe erlitten Mediainfarkte mit Läsionslokalisierung im prämotorischen Kortex. Bei drei von ihnen entstanden die Läsionen im Medialstromgebiet auf Grund eines embolischen Gefäßverschlusses (Abbildung 6E 33,34,35). Eine Dissektion der ACI war die Ursache der Läsion bei einem Probanden (Abbildung 6E: 36). In der Läsionsvolumetrischen Untersuchung war in allen Fällen dieser Gruppe eine Mismatchregion erkennbar (siehe Tab.:9).

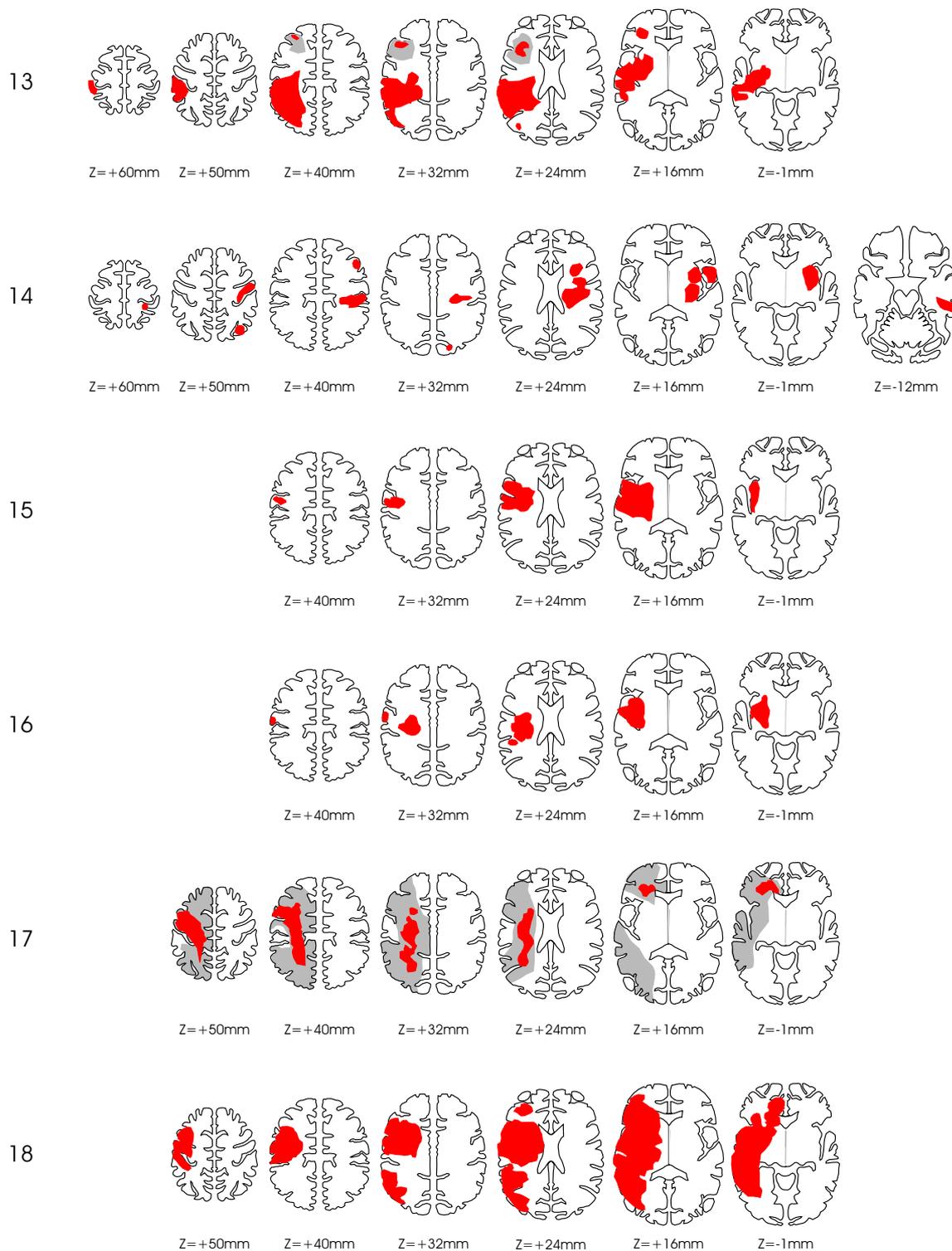
Tabelle 9: Hirnläsionsvolumen (ml) bei Patienten mit prämotorischer Lokalisation

Patient	Läsionslokalisierung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
33	Prämotorisch	76,88	41,04	35,84
34	Prämotorisch	33,96	21,69	12,27
35	Prämotorisch	12,97	3,30	9,67
36	Prämotorisch	35,73	22,10	13,63
Mittelwert +/- SD		39,88 +/- 26,74	22,03 +/- 15,41	17,85 +/- 12,11

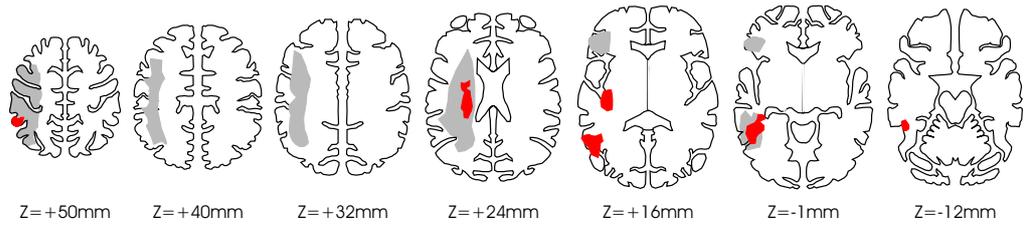
A: Subkortikale Läsionen



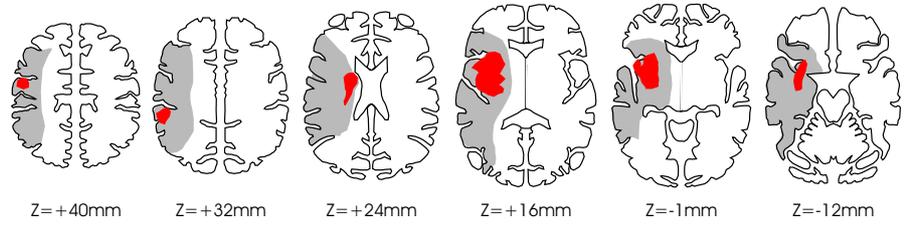
B: Kortikal-Subkortikale Läsionen



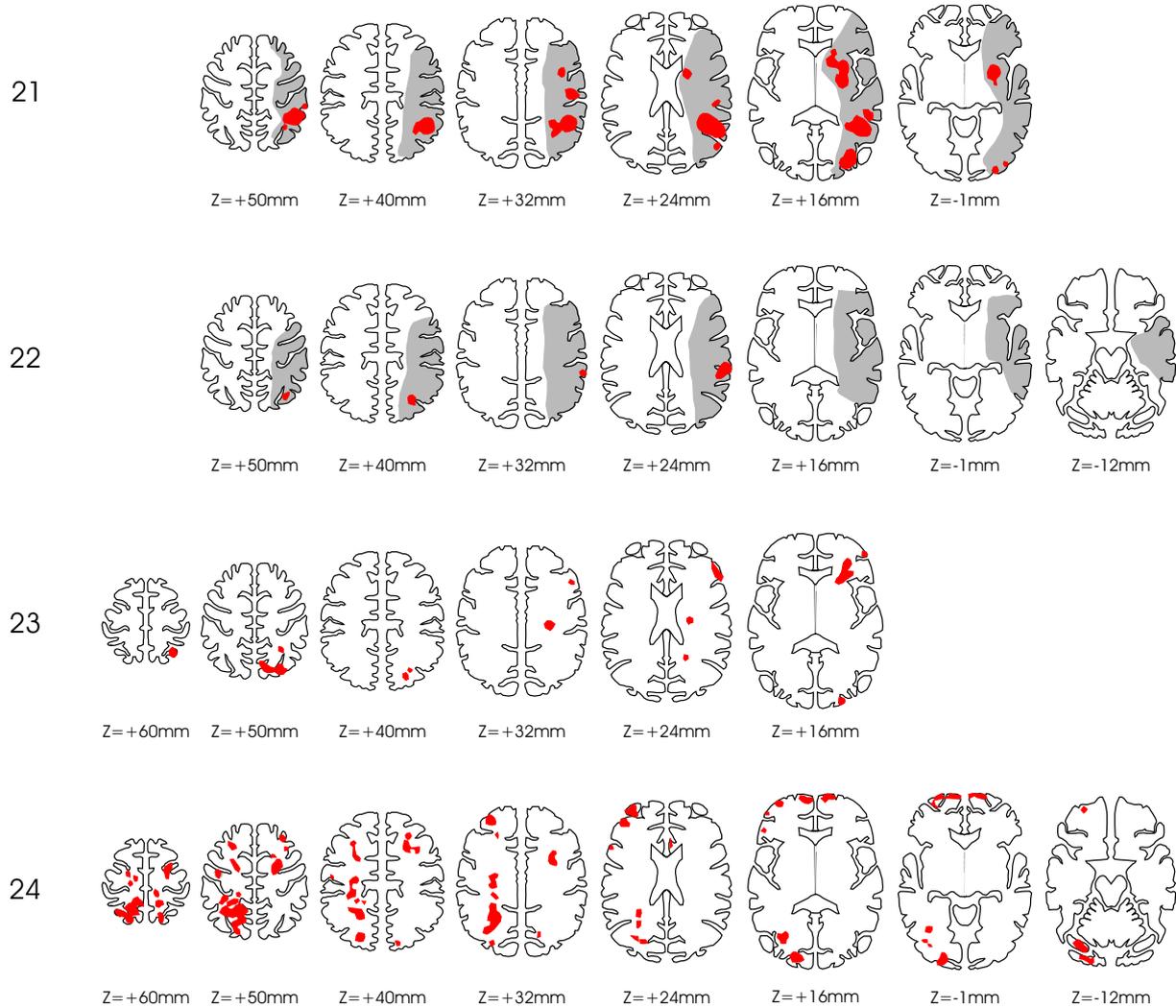
19



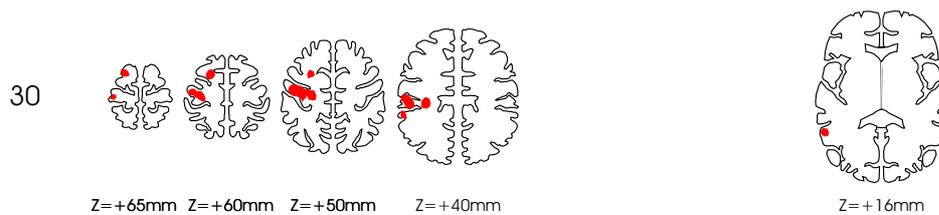
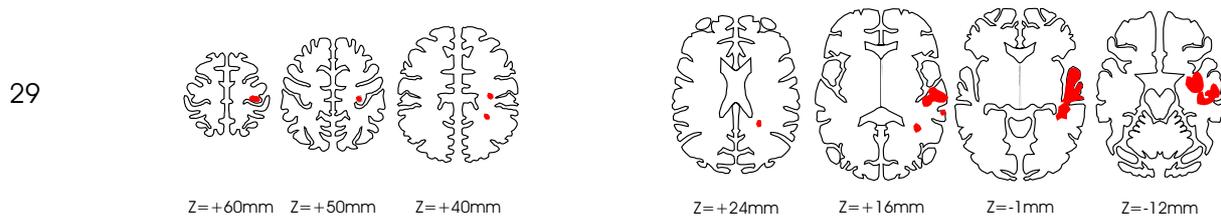
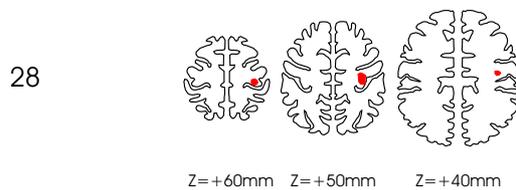
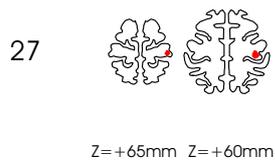
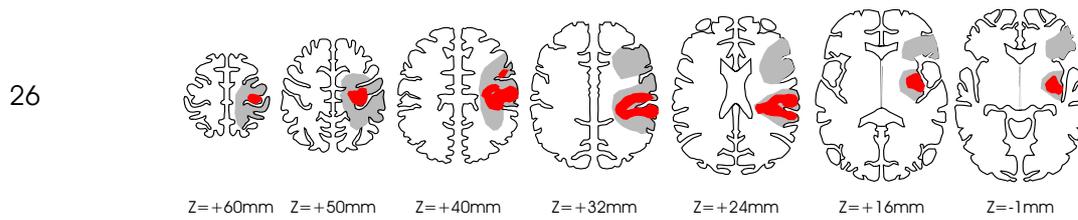
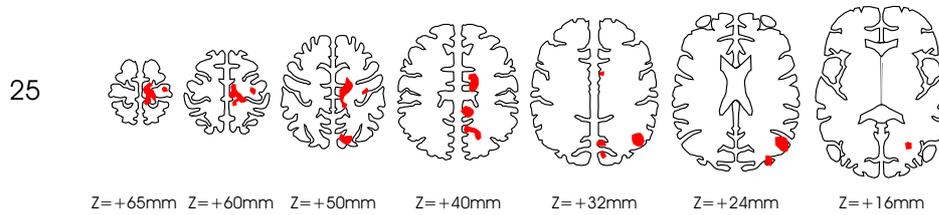
20



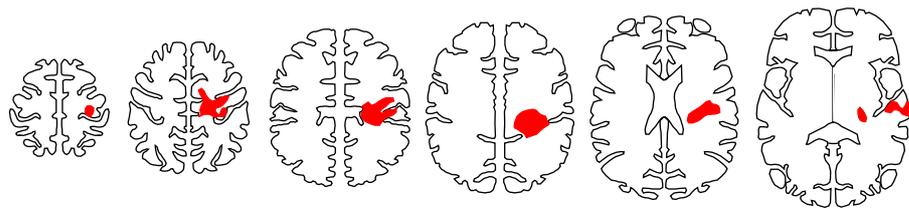
C: Parietale Läsionen



D: Perizentrale Läsionen

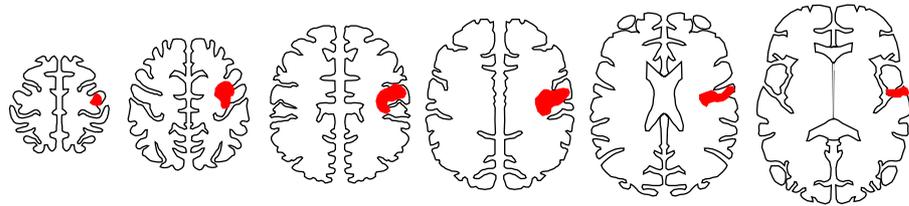


31



Z=+60mm Z=+50mm Z=+40mm Z=+32mm Z=+24mm Z=+16mm

32



Z=+60mm Z=+50mm Z=+40mm Z=+32mm Z=+24mm Z=+16mm

E: Prämotorische Läsionen

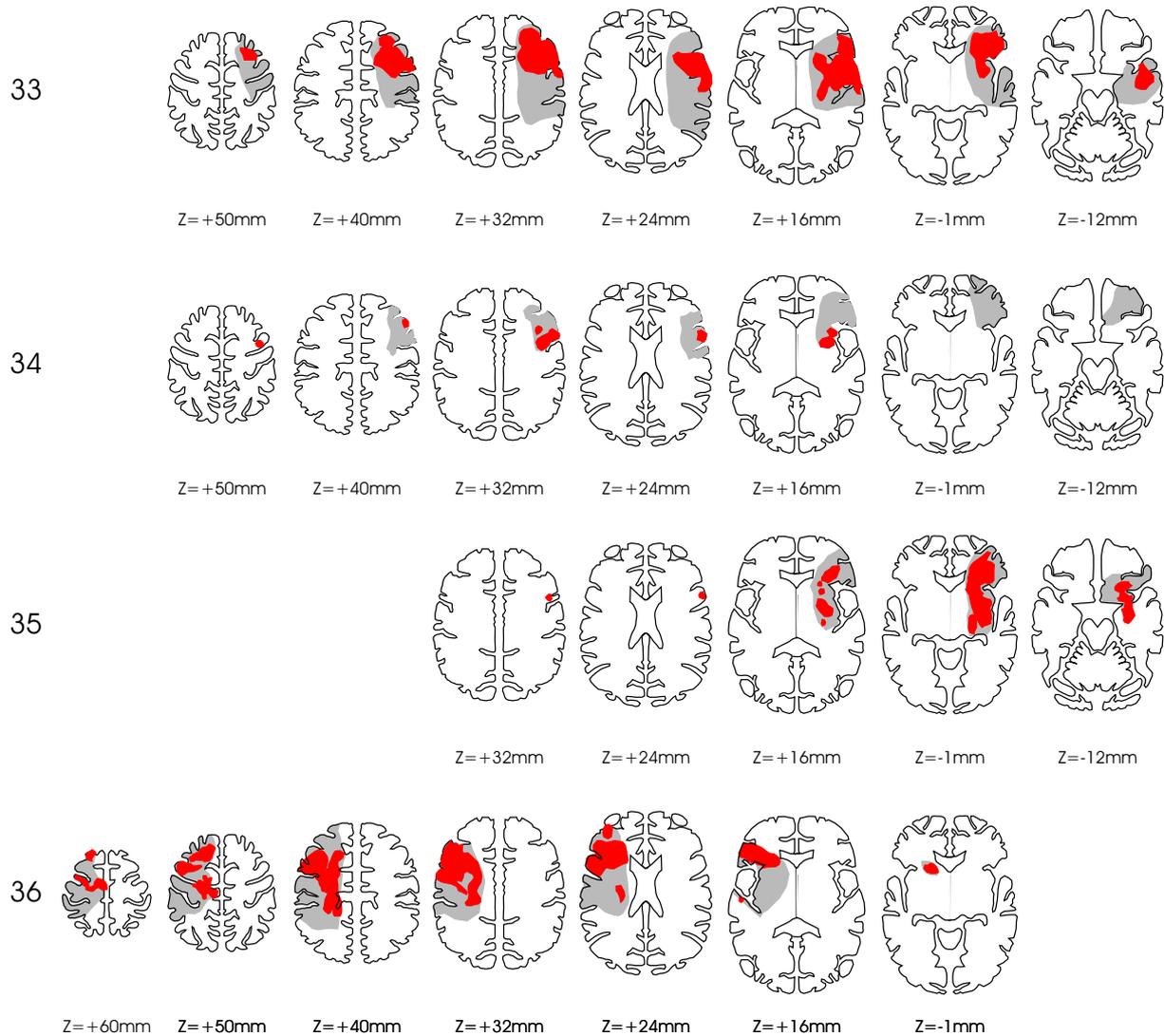


Abbildung 6: Darstellung der Läsionslokalisierung angepasst an die Koordinaten des Talairach-Atlas (Talairach und Tournoux, 1988). In den Vorlagen eingezeichnet wurden die DWI-Läsionen (dunkelgrau) und die Läsionen im TTP, vier Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (hellgrau). A: Subkortikale Infarkte; B: Kortikal-Subkortikale Läsionen; C: Parietale Läsionen D: Perizentrale Läsionen; E: Prämotorische Läsionen. Die Nummern der Patienten entsprechen der Nummerierung in Tabelle 2, sowie den Tabellen 5,6,7,8 und neun.

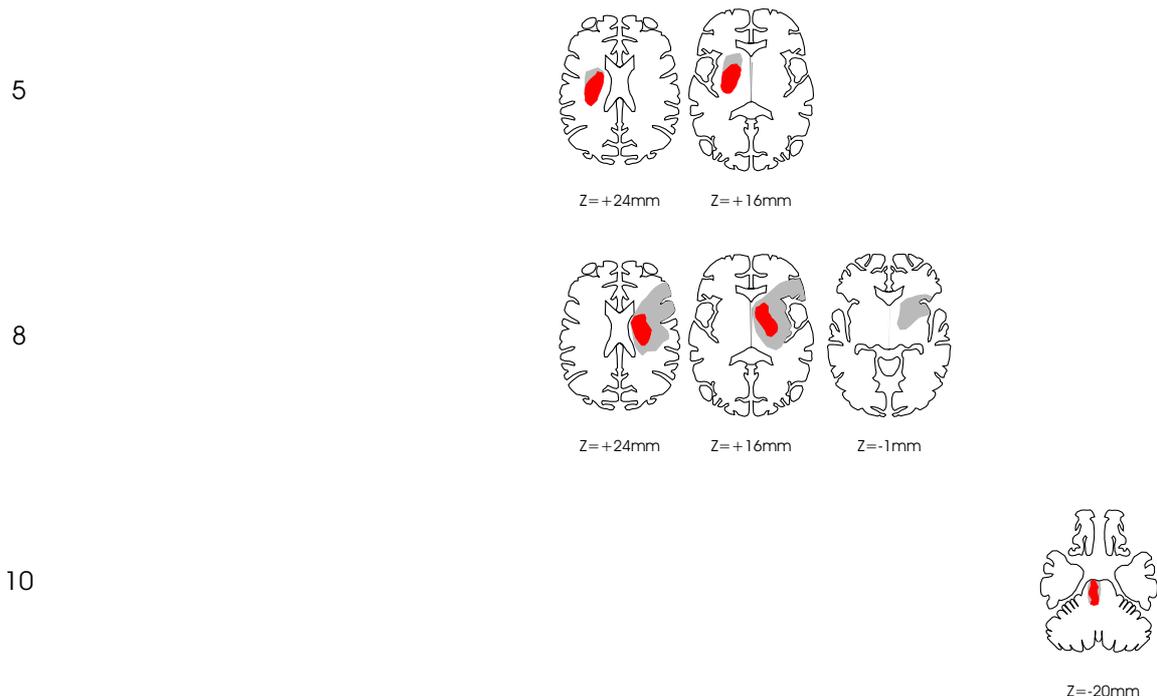
3.1.6 Patienten mit Thrombolysetherapie (Abbildung 7)

Als weitere Subgruppe wurden von den untersuchten Patienten neun gesondert betrachtet (Abbildung 7: 5,8,10,20,21,22,26,33,35), da sie in der Akutphase eine Lysetherapie erhielten. Alle Patienten dieser Gruppe wiesen in der Läsionsvolumetrischen Untersuchung eine ausgeprägte Mismatchregion auf (siehe Tab.:10). Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurden diese Patienten mit allen übrigen Patienten verglichen, die in der Akutphase keiner Thrombolysetherapie zugeführt werden konnten.

Tabelle 10: Hirnläsionsvolumen (ml) bei Patienten mit Thrombolysetherapie

Patient	Akutbehandlung	TTP 4s	TTP 6s	Mismatch
5	Thrombolysetherapie	5,53	3,77	1,76
8	Thrombolysetherapie	52,17	17,23	34,94
10	Thrombolysetherapie	1,17	0,50	0,66
20	Thrombolysetherapie	107,60	57,19	50,41
21	Thrombolysetherapie	167,30	109,78	57,52
22	Thrombolysetherapie	135,20	56,98	78,22
26	Thrombolysetherapie	83,43	45,14	38,29
33	Thrombolysetherapie	76,88	41,04	35,84
35	Thrombolysetherapie	12,97	3,30	9,67
Mittelwert +/- SD		71,36 +/- 58,96	37,22 +/- 35,62	34,15 +/- 26,32

Patienten mit Thrombolysetherapie



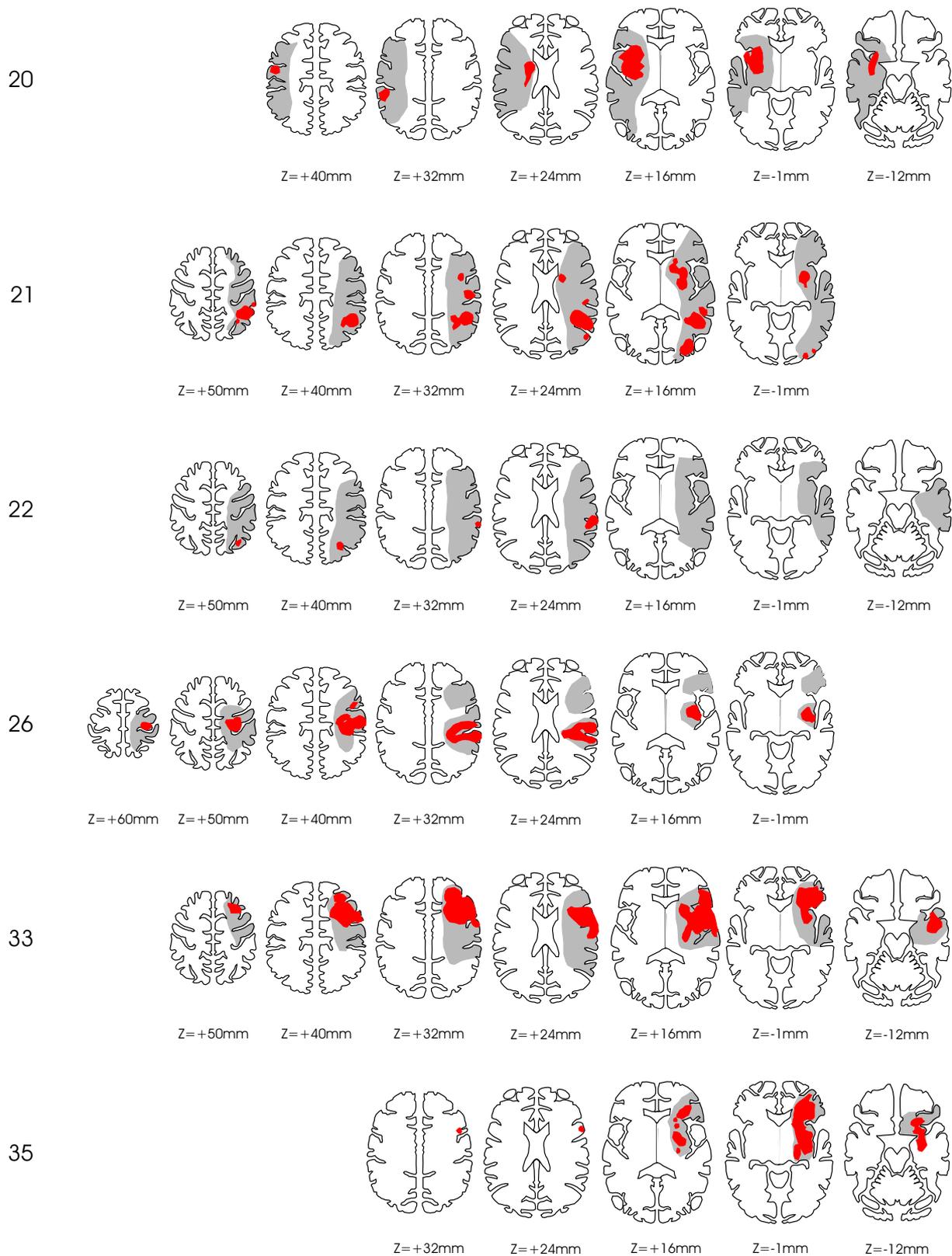


Abbildung 7: Darstellung der Läsionslokalisation für die Patienten mit Thrombolysetherapie. In den Vorlagen eingezeichnet wurden die DWI-Läsionen (dunkelgrau) und die Läsionen im TTP, vier Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (hellgrau). Die Nummern der Patienten entspricht Tabelle 2 und Abbildung 6.

3.2 Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung

3.2.1 Vergleich der Patientengruppen nach Läsionslokalisierung

Bis auf fünf Patienten, die keine Änderung erfuhren (Tabelle 11: Patienten 1,4,17,23,24 und Abbildung 8), besserten sich die Untersuchten aller Untergruppen in der klinisch-neurologischen Gesamtbeurteilung, während ihres klinischen Aufenthaltes auf der Stroke Unit (siehe Tabelle 11). Die fünf Patienten, die sich nicht besserten, hatten ausgedehnte Läsionen im hinteren Anteil der Capsula interna, der Corona radiata oder im Marklager im Bereich der Zentralregion (Abbildung 8). Damit war vermutlich der Tractus pyramidalis direkt geschädigt (Binkofski et al., 1996).

Tabelle 11: Klinische Beurteilung der untersuchten Patienten anhand des ESS.

Patient	Läsionslokalisierung	Akutbehandlung	Aufnahme ESS	Verlaufs ESS	Aufnahme- ESS Arm	Aufnahme- ESS Hand
1	Subkortikal		87	87	6	10
2	Subkortikal		83	88	3	8
3	Subkortikal		55	64	3	10
4	Subkortikal		85	85	7	10
5	Subkortikal	Thrombolyse	59	72	5	8
6	Subkortikal		78	86	4	10
7	Subkortikal		88	95	6	12
8	Subkortikal	Thrombolyse	75	82	0	0
9	Subkortikal		95	96	7	12
10	Subkortikal	Thrombolyse	56	76	2	2
11	Subkortikal		75	82	6	8
12	Subkortikal		50	80	4	0
13	Kortikal - Subkortikal		39	50	3	6
14	Kortikal - Subkortikal		54	71	2	2
15	Kortikal - Subkortikal		70	87	5	10
16	Kortikal - Subkortikal		67	100	6	10
17	Kortikal - Subkortikal		57	57	2	0
18	Kortikal - Subkortikal		69	83	3	10
19	Kortikal - Subkortikal		66	71	4	6
20	Kortikal - Subkortikal	Thrombolyse	33	100	0	0
21	Parietal	Thrombolyse	24	100	1	0
22	Parietal	Thrombolyse	30	100	0	0
23	Parietal		92	92	8	10
24	Parietal		84	84	5	8
25	Perizentral		88	100	4	8
26	Perizentral	Thrombolyse	81	86	5	10
27	Perizentral		94	100	8	10
28	Perizentral		92	100	8	10
29	Perizentral		79	94	5	2
30	Perizentral		92	98	6	10
31	Perizentral		75	85	4	8
32	Perizentral		90	94	6	12
33	Prämotorisch	Thrombolyse	63	93	4	8
34	Prämotorisch		88	92	5	14
35	Prämotorisch	Thrombolyse	72	76	6	12
36	Prämotorisch		81	86	7	2

Patienten ohne Besserung

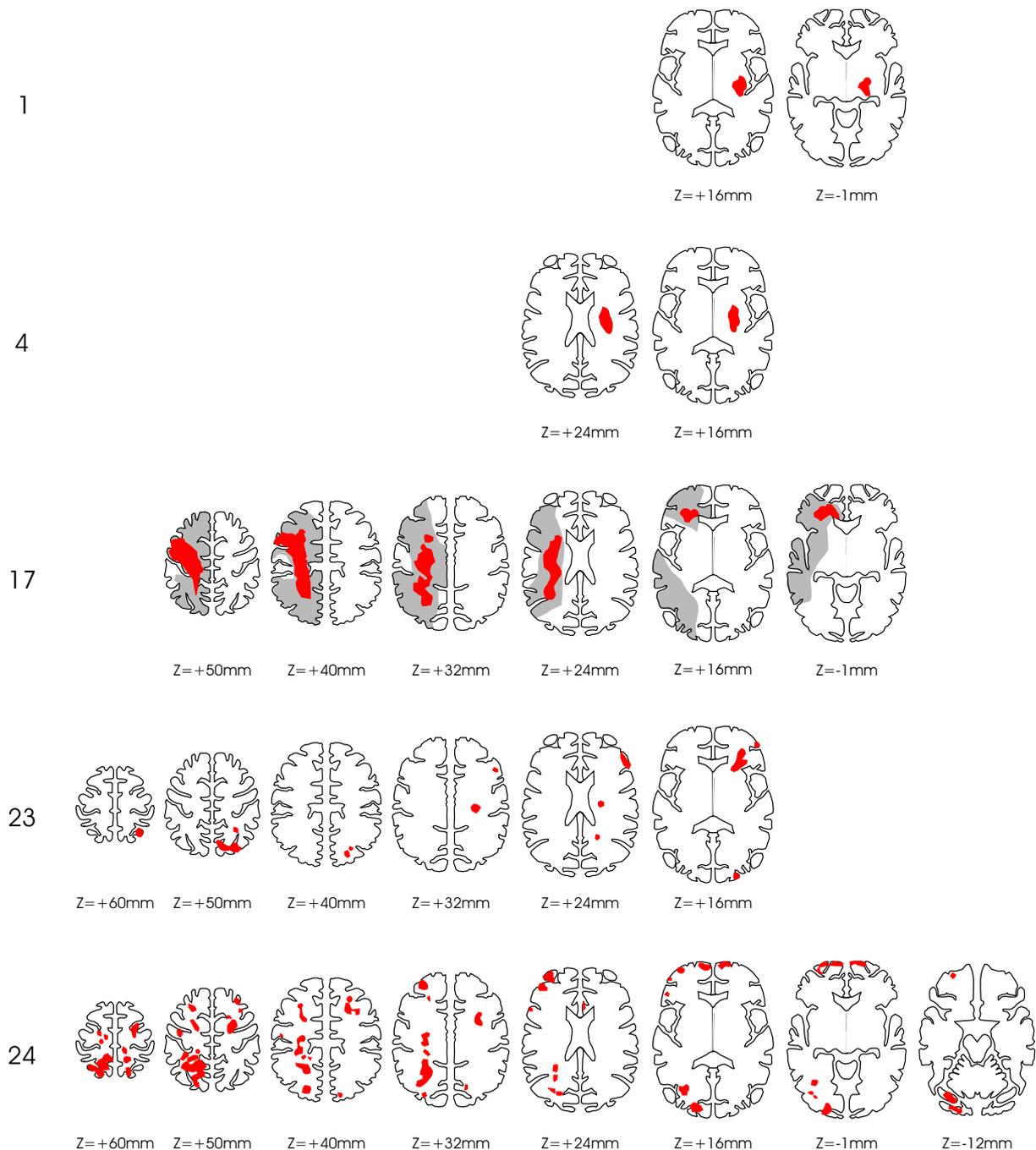


Abbildung 8: Darstellung der Läsionslokalisation für die Patienten ohne Besserung der neurologischen Beeinträchtigung. In den Vorlagen eingezeichnet wurden die DWI-Läsionen (dunkelgrau) und die Läsionen im TTP, vier Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (hellgrau). Die Nummern der Patienten entspricht Tabelle 2,11 und Abbildung 6.

Über die gesamte Gruppe der 36 Patienten korrelierte das anhand des Aufnahme ESS gemessene initiale neurologische Defizit signifikant mit der Läsionsgröße in den TTP-Maps mit einer Verzögerung von 4 Sekunden ($p < 0,001$, $R = 0,685$) und 6 Sekunden ($p < 0,001$; $R = 0,689$) gegenüber der nicht betroffenen Hemisphäre.

Bei qualitativer Betrachtung der Ergebnisse unterschieden sich die Subgruppen in der Schwere der initialen neurologischen Beeinträchtigung und im Ausmaß der Besserung. Signifikante Unterschiede konnten, vermutlich wegen der geringen Fallzahlen, statistisch nicht nachgewiesen werden. Bezüglich des ESS-Aufnahme-Mittelwertes waren die Patienten mit kortikal-subkortikalen (56,9 MW \pm 14,2SD) und parietalen (57,5 \pm 35,5) Infarkten am schwersten betroffen (Abbildung 9). Beide Patientengruppen besserten sich im Verlauf von sieben Tagen. Der ESS-Wert der Patienten mit kortikal-subkortikalen Infarkten stieg auf 77,4 \pm 18,5 und der mit parietalen Infarkten auf 94,0 \pm 7,7. Die Patienten dieser Gruppen wiesen damit den größten Besserungszuwachs im Verlauf von sieben Tagen auf.

Bei den Patienten mit subkortikalen Infarkten betrug der mittlere ESS Wert bei Aufnahme 73,8 \pm 15,1 und stieg nach einer Woche auf 82,8 \pm 9,1. Etwas besser ist der Aufnahme- (76,0 \pm 10,9) und Verlaufs-ESS (86,8 \pm 7,8) der Patienten mit prämotorischen Infarkten. Die geringste Beeinträchtigung hinsichtlich des ESS zeigten die Patienten mit perizentralen Infarkten. Der ESS-Mittelwert dieser Patientengruppe betrug bei Aufnahme 86,4 \pm 7,1 und stieg im Verlauf auf 94,6 \pm 6,2. Damit weisen diese leicht betroffenen Patienten interessanter Weise nach sieben Tagen etwa den gleichen Verlaufswert auf, wie die schwer betroffene Patientengruppe mit parietalen Infarkten.

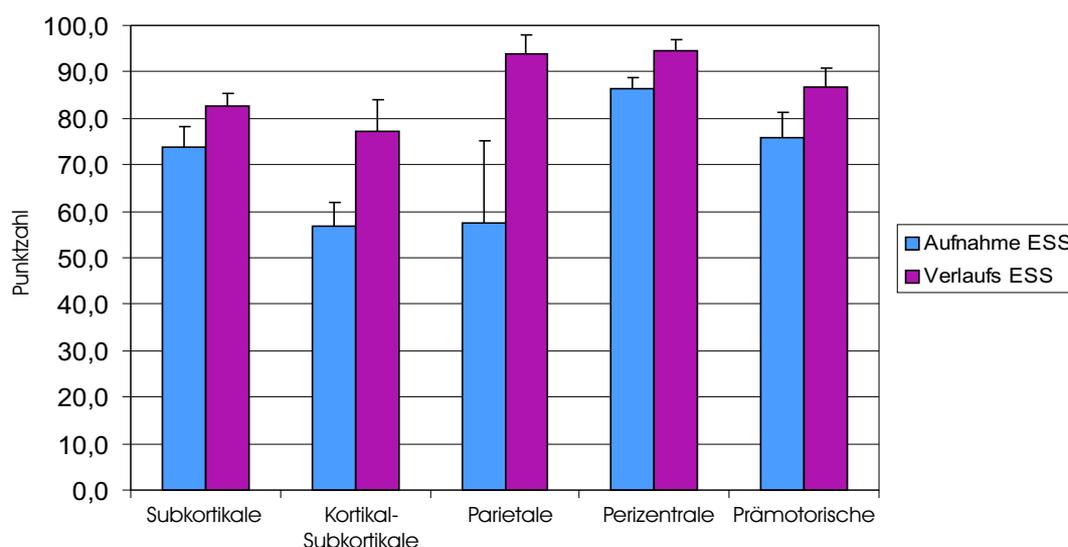


Abbildung 9: Vergleich des neurologischen Defizits der Patienten bei Aufnahme und im Verlauf zwischen den Gruppen. Auf der x-Achse sind die Patientengruppen aufgelistet, auf der y-Achse die mittleren Punktwerte \pm SE im Gesamt-ESS bei Aufnahme und im Verlauf.

Auch ein Vergleich der Aufnahme-ESS-Mittelwerte für die obere Extremität zeigt (siehe Tabelle 11 und Abbildung 10), dass die Patientengruppen mit kortikal-subkortikaler und parietaler Läsionsausdehnung am stärksten betroffen waren. Die Patientengruppe mit parietalen Läsionen zeigte mit einem Hand-ESS-Mittelwert von 4,5 +/- 5,3 die stärkste Einschränkung der Handfunktion. Der Mittelwert des Arm-ESS betrug dagegen 3,5 +/- 3,7 und war damit etwas besser als bei den Patienten mit kortikal-subkortikalen Infarkten, deren Arm-ESS 3,1 +/- 1,9 betrug. Der Hand-ESS-Mittelwert dieser Gruppe betrug dagegen 5,5 +/- 4,4.

Bei Betrachtung der ESS-Mittelwerte für die Arm- und Handfunktion der übrigen Gruppen fällt auf, dass die Patienten mit prämotorischen (Arm-ESS: 5,5 +/- 1,3, Hand-ESS: 9,0 +/- 5,3) und perizentralen (Arm-ESS: 5,8 +/- 1,6, Hand-ESS: 8,8 +/- 3,0) Infarkten in der Akutphase relativ am geringsten betroffen waren.

Bei den Patienten mit subkortikalen Infarkten betrug der Mittelwert für den Arm-ESS 4,4 +/- 2,2 und für den Hand-ESS 7,5 +/- 4,4.

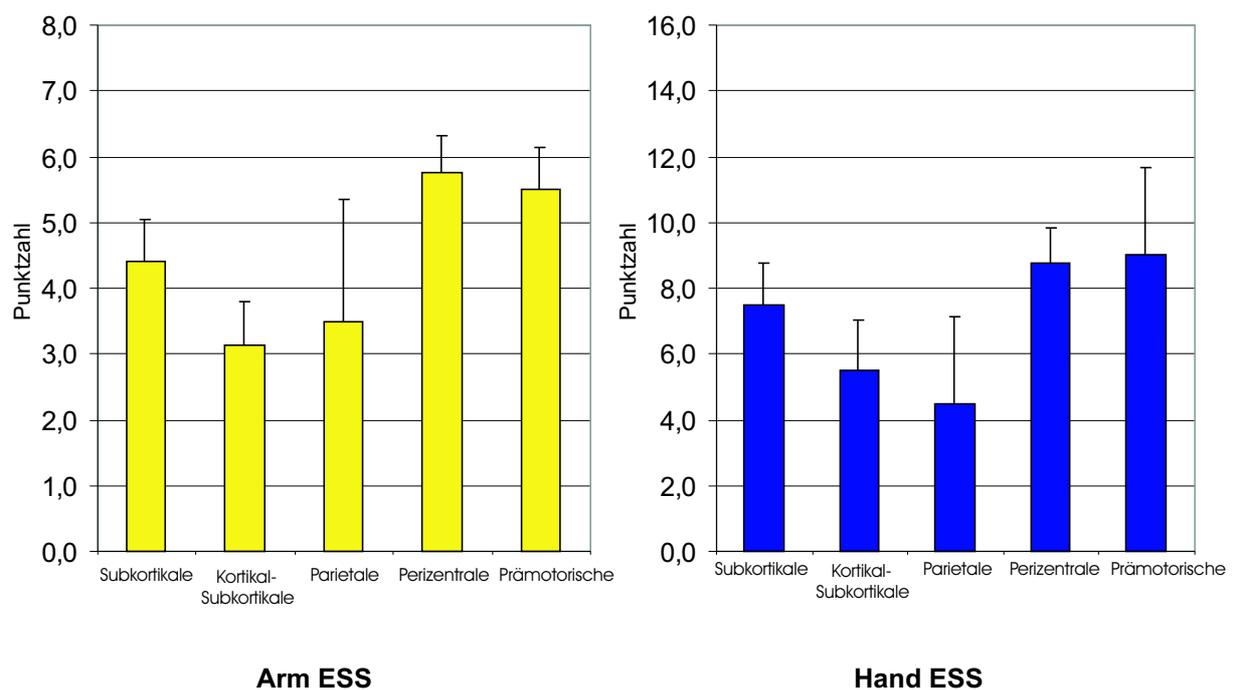


Abbildung 10: Vergleich der Funktionsbeeinträchtigung der oberen Extremität bei den Patientengruppen. Auf der x-Achse sind die Patientengruppen aufgelistet, auf der y-Achse die mittleren Punktwerte im Arm- (linkes Diagramm) +/- SE oder im Hand-ESS +/- SE (rechtes Diagramm) bei Aufnahme.

3.2.2 Vergleich der Patientengruppen geordnet nach Akuttherapie

Im Vergleich der Patienten je nach Therapie in der Akutphase (Tabelle 11 und Abbildung 11) verbesserten sich die neun lysierten Patienten im Verlauf einer Woche signifikant ($p = 0,002$), ebenso wie die 27 Patienten ohne Thrombolysetherapie ($p < 0,001$). Die bereits erwähnten Patienten ohne Besserung in der klinisch-neurologischen Beurteilung sind dabei in der Untergruppe der nicht-lysierten Patienten beinhaltet.

Bei den lysierten Patienten betrug der ESS-Mittelwert $54,8 \pm 21$ bei Aufnahme und stieg auf $87,2 \pm 11,4$ nach einer Woche an. Der ESS-Aufnahme-Mittelwert bei den nicht-lysierten Patienten stieg von $76,8 \pm 15,2$ auf $85,4 \pm 13,1$ an. Damit zeigt sich, dass die lysierten Patienten in der Akutphase signifikant stärker betroffen waren ($p = 0,005$), als die nicht-lysierten Patienten, jedoch nach sieben Tagen einen ähnlichen Verlaufswert in der Beurteilung des neurologischen Defizites aufwiesen ($p = 0,432$).

Das Ausmaß der Verbesserung, also die Differenz zwischen Aufnahme- und Verlaufs-ESS, ist bei den Patienten mit Thrombolysetherapie signifikant größer als das der nicht lysierten Patienten ($p = 0,024$).

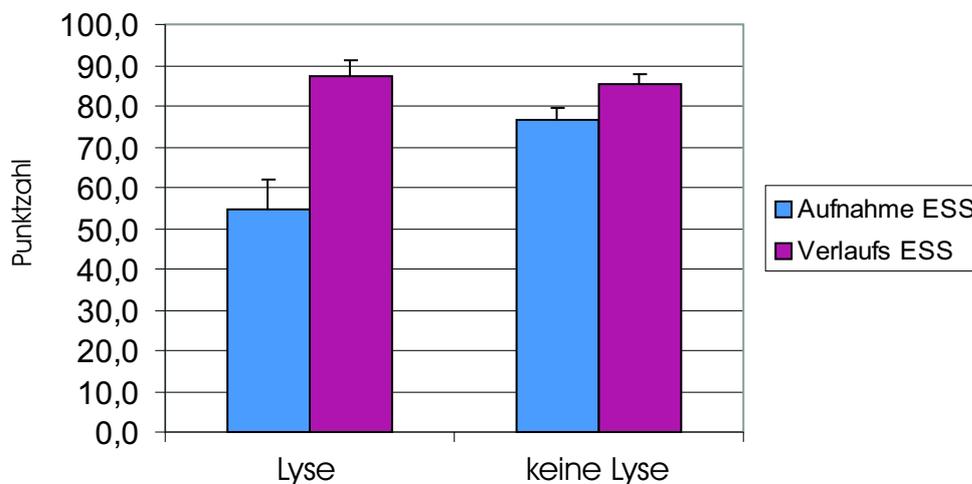


Abbildung 11: Neurologische Beeinträchtigung. Auf der x-Achse sind die Patientengruppen aufgelistet, auf der y-Achse die mittleren Punktwerte \pm SE im Gesamt-ESS bei Aufnahme und im Verlauf.

Weiterhin korreliert das Ausmaß der Verbesserung aller Patienten signifikant ($p < 0,001$, $R = 0,577$) mit dem Mismatch Volumen zwischen den TTP4s und TTP6s. Dies zeigt sich insbesondere für die thrombolysierten Patienten ($p < 0,02$, $R = 0,763$), die zum Teil ein großes Mismatch Volumen aufwiesen und eine ausgeprägte Verbesserung wie die Differenz zwischen Aufnahme- und Verlaufs-ESS zeigt (Abbildung 12). Im Gegensatz dazu zeigten die

nicht thrombolysierten Patienten geringe Mismatch Volumina und nur geringe klinische Erholung (Abbildung 12).

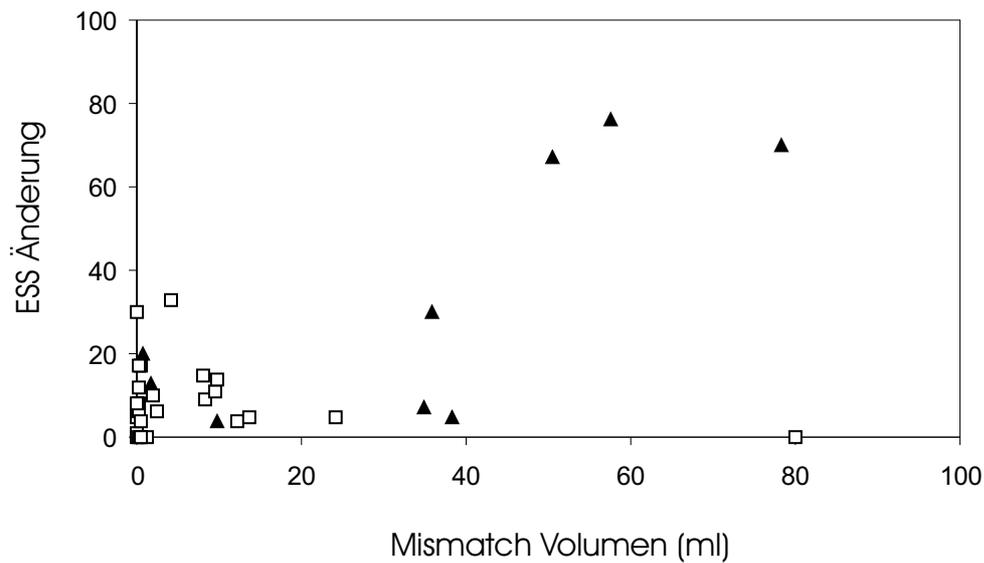


Abbildung 12: Korrelation von Gesamt-ESS Zunahme und TTP4s-TTP6s Volumen Mismatch für die thrombolysierten (Dreiecke) und nicht-thrombolysierten (Quadrate) Patienten.

Die ESS-Werte für die obere Extremität (Tabelle 11) zeigen, dass die Funktionsbeeinträchtigung bei den lysierten Patienten in der Akutphase sowohl für den Arm ($p = 0,01$), als auch für die Hand ($p = 0,047$) signifikant größer war, als bei den nicht-lysierten Patienten. Der Mittelwert des Arm-ESS betrug bei den lysierten Patienten $2,6 \pm 2,5$ gegenüber $5,1 \pm 1,8$ bei den nicht lysierten Patienten (siehe Abbildung 13). Hinsichtlich der Hand ergab sich ein ESS-Mittelwert von $4,4 \pm 5,0$ bei den lysierten Patienten, im Gegensatz zu $8,1 \pm 3,8$ bei den nicht lysierten Patienten.

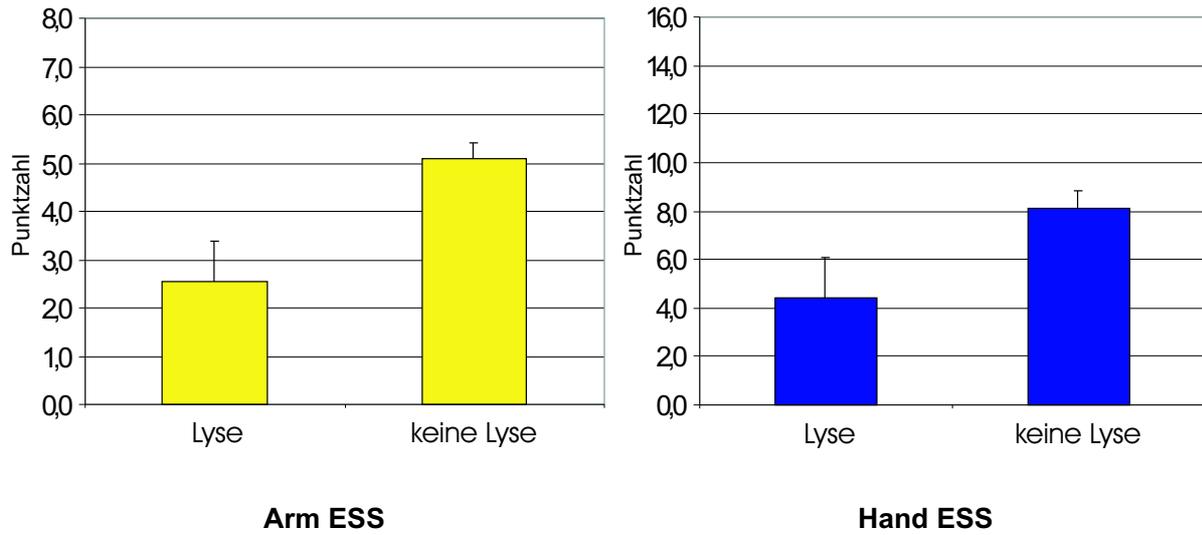


Abbildung 13: Beeinträchtigung der Arm und Handfunktion bei Aufnahme. Auf der x-Achse sind die Patientengruppen aufgelistet, auf der y-Achse die mittleren Punktwerte im Arm- (linkes Diagramm) +/- SE oder im Hand-ESS +/- SE (rechtes Diagramm) bei Aufnahme.

3.3 Ergebnisse der motorischen Testung

3.3.1 Vergleich der Patientengruppen nach Läsionslokalisierung

Auch in der motorischen Untersuchung besserten sich die Patienten aller Subgruppen während ihres klinischen Aufenthaltes, wie die folgende Graphik (Abbildung 14) zeigt. Dabei sind Änderungen von Kraft, Dauer und Frequenz der Fingerbewegungen mit der kontraläsionellen Hand, aber auch mit der ipsiläsionellen Hand zu vermerken.

Signifikante Verbesserungen zeigten die Patienten mit subkortikalen, kortikal-subkortikalen und parietalen Läsionen.

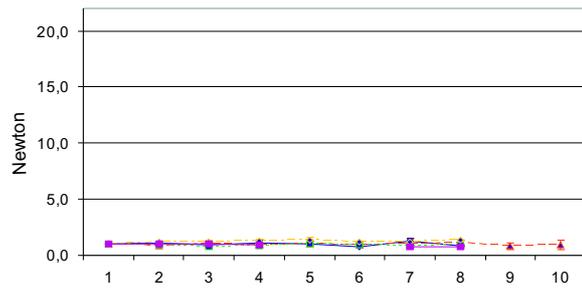
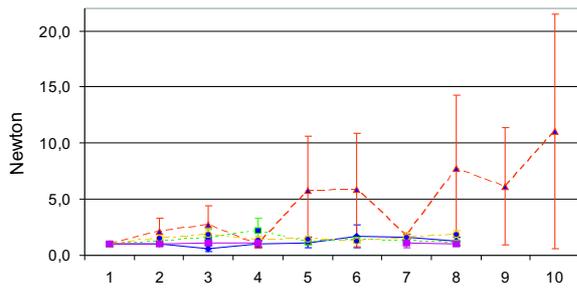
Die Patienten mit subkortikalen Läsionen verbesserten sich im Verlauf der Messungen in Kraft, Dauer und besonders in der Frequenz ($p = 0,024$, $R = 0,373$) der durchgeführten Bewegungen mit der kontraläsionellen Hand. Die Bewegungen der ipsiläsionellen Hand zeigten keine Änderungen.

Anders verhält es sich bei den Patienten mit kortikal-subkortikalen Läsionen. Patienten dieser Subgruppe wiesen signifikante Verbesserungen sowohl der kontraläsionellen, als auch der ipsiläsionellen Hand in Dauer (kontraläsionell: $p < 0,001$, $R = 0,600$; ipsiläsionell: $p < 0,001$, $R = 0,558$) und Frequenz (kontraläsionell: $p < 0,001$, $R = 0,552$; ipsiläsionell: $p < 0,001$, $R = 0,519$) der Bewegungen auf. Die Kraft der Bewegungen änderte sich jedoch nur auf der kontraläsionellen Seite.

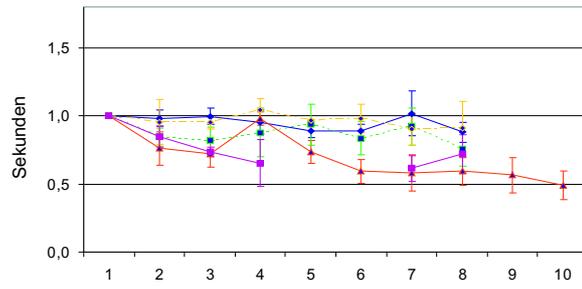
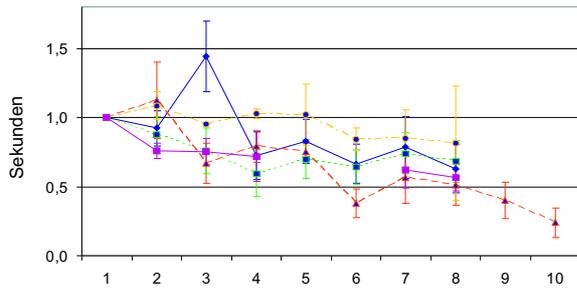
Eine signifikante Verbesserung der motorischen Leistung zeigten ebenfalls die Patienten mit parietalen Infarkten. Bewegungen der kontraläsionellen Hand änderten sich in Dauer ($p = 0,012$, $R = 0,664$) und Frequenz ($p=0,036$, $R = 0,617$) signifikant. Auch zeigte sich eine signifikante Änderung der ipsiläsionellen Hand in der Bewegungsdauer ($p=0,03$, $R = 0,606$).

Patienten mit prämotorischen und perizentralen Infarkten verbesserten sich tendentiell, wie in der Graphik zu sehen (siehe Abbildung 14), jedoch waren bei ihnen keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen.

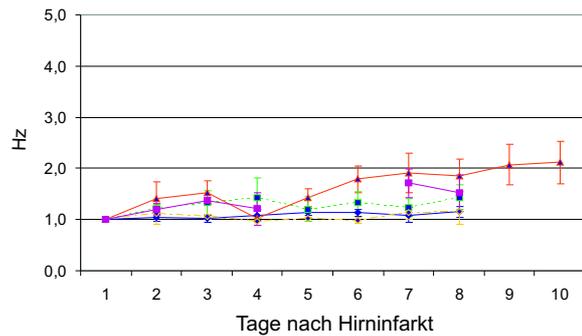
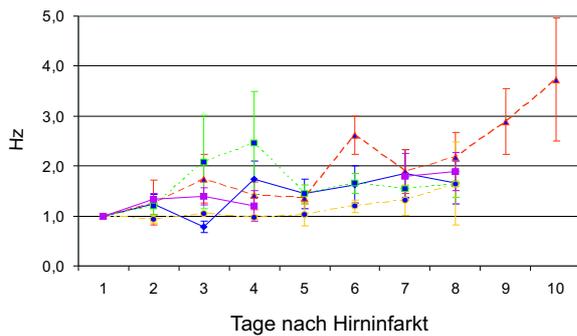
Änderung der Kraft



Änderung der Bewegungsdauer



Änderung der Bewegungsfrequenz



Kontraläsionelle Hand

Ipsiläsionelle Hand

Abbildung 14: Änderung der motorischen Leistung bei den Patienten je nach Läsionslokalisierung: Subkortikal (blau); Kortikal-Subkortikal (orange); Perizentral (grün); Prämotorisch (gelb); Parietal (violett). Auf der x-Achse sind die Messtage nach Hirninfarkt aufgelistet, auf der y-Achse die Änderungsmittelwerte +/- SE bezogen auf die Messwerte von Tag 1 bezüglich Kraft (Newton), Dauer (Sekunden) und Frequenz (Hertz) der durchgeführten Bewegungen.

3.3.2 Vergleich der Patientengruppen geordnet nach Akuttherapie

Die motorische Leistung der kontraläsionellen Hand verbesserte sich sowohl bei den lysierten als auch bei den nicht lysierten Patienten (Abbildung 16).

Der Besserungsverlauf wies jedoch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Dies zeigt sich vor allem bei Vergleich der Bewegungsdauer (siehe Abbildung 16). Tendentiell zeigten die lysierten Patienten während der ersten beiden Tage einen besseren Erholungsverlauf ($p=0,067$). Dagegen trat eine deutliche Verbesserung bei den nicht lysierten Patienten erst ab dem vierten Tag ein.

Ab dem fünften Tag nach Hirninfarkt waren keine auffälligen Unterschiede zwischen den Verlaufskurven mehr erkennbar. Dies galt auch für die Verlaufsbeobachtung von Kraft und Frequenz der Bewegungen.

Qualitativ zeigen die absoluten Messwerte der Untersuchung, dass die Patienten mit Thrombolysetherapie bereits zum Zeitpunkt der initialen Messung tendentiell bessere Werte für Kraft, Dauer und Frequenz aufwiesen, als die Patienten, die keiner Thrombolysetherapie zugeführt werden konnten (Tab.12). Dabei ist zu beachten, dass die erste Messung nach der Thrombolysetherapie durchgeführt wurde.

Tabelle 12: Mittelwerte +/- SD der absoluten Messwerte zum Ausgangszeitpunkt für die Patienten mit Thrombolysetherapie, ohne Thrombolysetherapie und für die Kontrollgruppe, sowie die mittlere Prozentangabe +/- SD des Verhältnisses zwischen kontraläsioneller und ipsiläsioneller Hand von Kraft (kontraläsionell/ipsiläsionell), Bewegungsdauer (ipsiläsionell/kontraläsionell) und Bewegungsfrequenz (kontraläsionell/ipsiläsionell) zum Ausgangszeitpunkt.

Gruppe		Kraft (N)	Dauer (s)	Frequenz (Hz)
Thrombolyse	kontraläsionell	5,07 +/- 5,11	0,96 +/- 1,29	2,44 +/- 1,6
	ipsiläsionell	8,20 +/- 6,88	0,61 +/- 0,56	3,22 +/- 2,43
keine Thrombolyse	kontraläsionell	4,81 +/- 2,92	1,06 +/- 1,03	1,73 +/- 1,16
	ipsiläsionell	9,72 +/- 4,47	0,53 +/- 0,32	2,57 +/- 1,41
Kontrolle	rechts	7,66 +/- 4,47	0,33 +/- 0,12	3,67 +/- 2,15
	links	6,99 +/- 3,85	0,33 +/- 0,12	3,60 +/- 1,92
		% Kraft	% Dauer	% Frequenz
Thrombolyse		58,39 +/- 37,94	82,49 +/- 36,13	82,95 +/- 34,23
keine Thrombolyse		50,79 +/- 28,64	65,20 +/- 24,89	67,89 +/- 23,73
Kontrolle		106,50 +/- 31,16	99,49 +/- 6,56	100,90 +/- 6,56

Ein Vergleich des prozentualen Verhältnisses der Messwerte von kontraläsioneller zu ipsiläsioneller Hand zeigt, dass die Patienten ohne Thrombolysetherapie im Vergleich zu den Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der ersten Messung signifikant schlechtere Werte bezüglich der Kraft ($p = 0,001$), der Bewegungsdauer ($p < 0,001$), sowie der Bewegungsfrequenz ($p < 0,001$) aufwiesen (siehe Abbildung 15; Tab. 12). Die thrombolysierten Patienten hingegen

unterschieden sich während der initialen Messung nur bezüglich der Kraft signifikant ($p = 0,03$) von den Kontrollpersonen (siehe Abbildung 15).

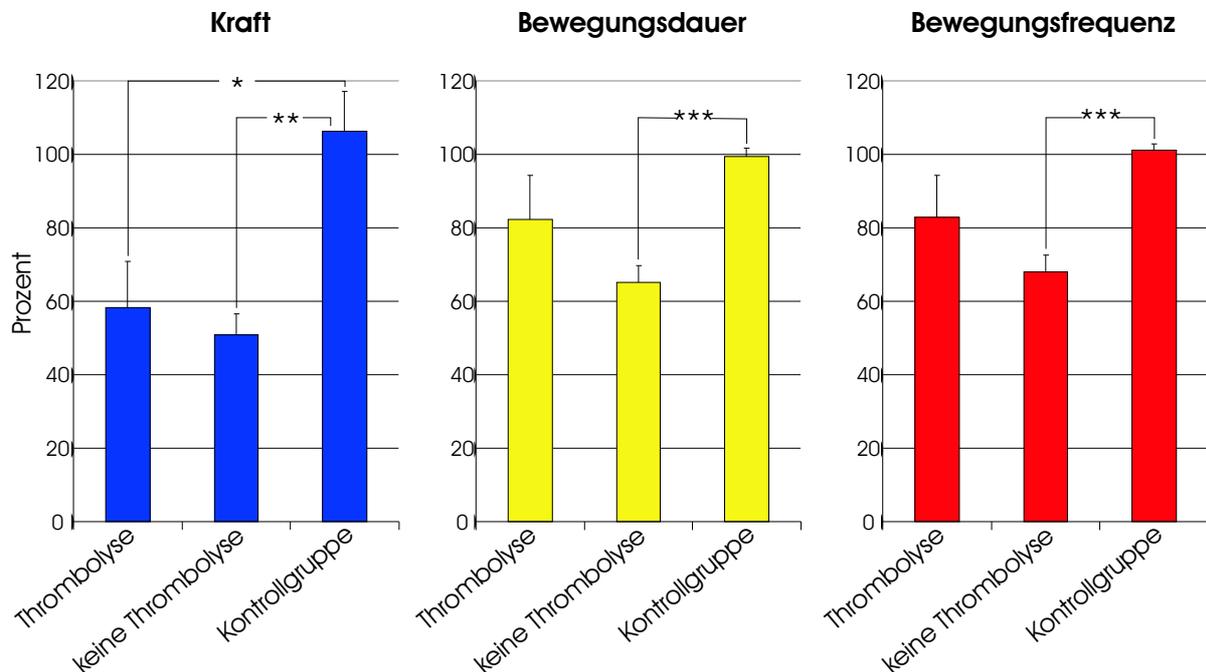
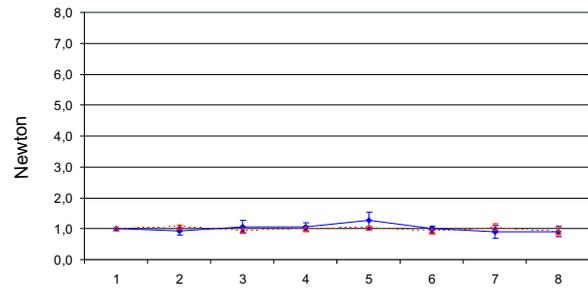
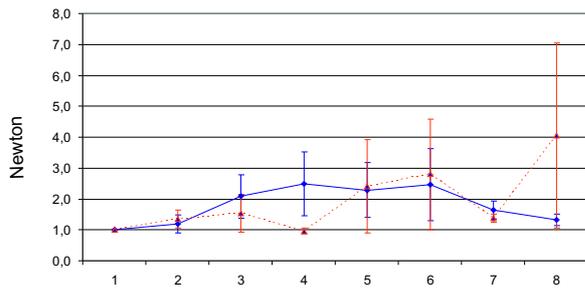


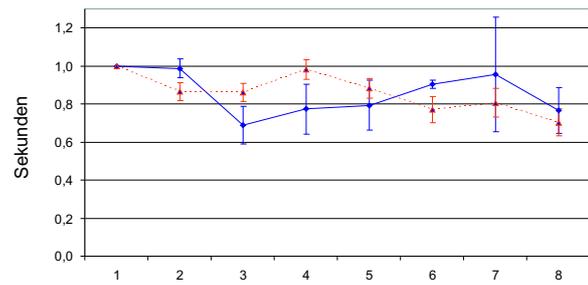
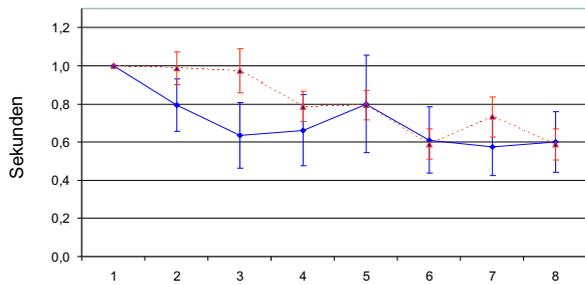
Abbildung 15: Unterschiede des Verhältnisses zwischen kontraläsioneller und ipsiläsioneller Hand in Kraft (kontraläsionell/ipsiläsionell), Bewegungsdauer (ipsiläsionell/kontraläsionell) und Bewegungsfrequenz (kontraläsionell/ipsiläsionell) zum Ausgangszeitpunkt (* $p < 0,05$, ** $p = 0,001$, * $p < 0,001$). Auf der x-Achse sind die Patientengruppen aufgelistet, auf der y-Achse die mittleren Prozentangaben +/- SE.**

Die Bewegungsdauer und -frequenz der ipsiläsionellen Hand änderten sich ebenfalls bei den Patienten beider Gruppen. Hierbei nahm die Bewegungsdauer bei den lysierten Patienten bis zum 3. Tag nach Hirninfarkt stärker ab, als bei den nicht lysierten Patienten und die Frequenz nahm stärker zu (ebenfalls ab 3. Tag).

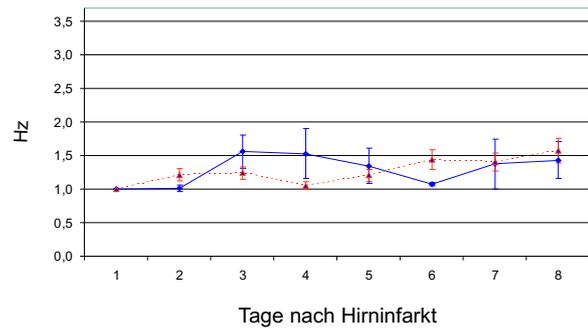
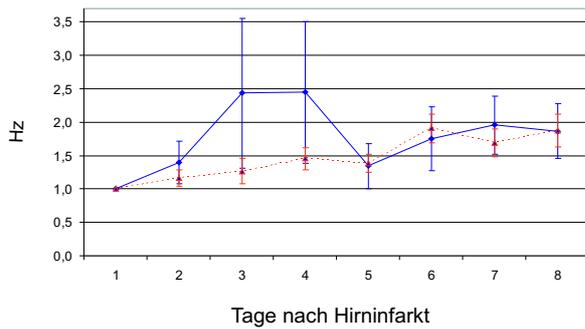
Änderung der Kraft



Änderung der Bewegungsdauer



Änderung der Bewegungsfrequenz



Kontraläsionelle Hand

Ipsiläsionelle Hand

Abbildung 16: Änderung der motorischen Leistung bei den Patienten mit Lysetherapie (blau) und den Patienten ohne Lysetherapie (orange). Auf der x-Achse sind die Messtage nach Hirninfarkt aufgelistet, auf der y-Achse die Änderungsmittelwerte +/- SE bezogen auf die Messwerte von Tag 1 bezüglich Kraft (Newton), Dauer (Sekunden) und Frequenz (Hertz) der durchgeführten Bewegungen.

4. Diskussion

Unter Berücksichtigung läsionsmorphometrischer Analysen und klinischer Evaluation stellt die Messung von Fingerbewegungen bei Hirninfarktpatienten mit Hemiparese ein geeignetes humanes Modell dar, um die Erholung motorischer Funktionen in der Akutphase nach Hirninfarkt zu untersuchen.

Dies liegt zunächst daran, dass es sich bei der Hemiparese klinischerseits um eine häufige und schwer behindernde neurologische Störung handelt, und außerdem die lateralisierte Organisation des motorischen Systems die Möglichkeit des intraindividuellen Vergleiches mit der nicht betroffenen Seite bietet (Seitz, 1997). Weiterhin ist das Infarktereignis in typischer Weise durch die entsprechende Symptomatik des Patienten als ein zeitlich klar definierbares Geschehen gekennzeichnet (Tei et al., 1999). Somit lässt sich auch der Erholungsverlauf wie in einem Experiment zeitlich klar definieren. Dies erlaubt Vergleiche zwischen den verschiedenen Patienten.

Die moderne Hirninfarktdiagnostik mit den Verfahren der perfusions- und diffusionsgewichteten Sequenzen der Magnetresonanztomographie ermöglicht eine Darstellung des infarzierten Areals und des umgebenden Gewebes bereits in den ersten Stunden der Akutphase. Dies ermöglicht gemeinsam mit der klinisch-neurologischen Untersuchung, der Angiographie sowie der Ultraschall Diagnostik eine schnelle Diagnosestellung und konsekutiv in therapeutisch-konzeptioneller Hinsicht die Abwägung verschiedener Therapieoptionen. Zusätzlich lässt die Kombination der bildgebungstechnisch erhobenen Befunde mit der klinischen Evaluation die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Hirninfarktläsion, Hirninfarktvolumen und Erholungsverlauf zu.

Diese Zusammenhänge wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit an fortlaufend rekrutierten Patienten untersucht. Dabei wurde zuerst das geschädigte System klinisch beschrieben, die ursächliche Hirnläsion anatomisch lokalisiert und anschließend anhand einer motorischen Messung der Handfunktion funktionell charakterisiert.

Eine der vordringlichsten Fragen bei jedem Hirninfarktpatienten ist die Prädiktion, ob und wie gut er oder sie sich von seinem neurologischen Defizit erholen können wird.

Studien über große klinische Kohorten zeigten, dass bei etwa 45 % aller Patienten mit vollendetem Hirninfarkt eine Hemiparese persistiert (Gresham, 1998). Daten über die Funktionserholung des motorischen Systems ergaben, dass die maximale Restitution motorischer Leistungen in einem Intervall von vier bis sechs Wochen in unterschiedlicher Stärke erfolgen kann (Duncan et al., 1992; Donnan, 1991).

Es ist allerdings im Einzelfall schwierig, Vorhersagen über die Erholung von Schlaganfallpatienten zu treffen. Dies liegt vor allem an der großen Heterogenität von Pathogenese, Schwere und Verlauf der Hirninfarkte und der anwendbaren Messverfahren (Kwakkel et al., 1996). Von den Patienten mit schwerem manifestem Hirninfarkt erholen sich etwa 50 % von ihrer Hemiparese (Gresham et al., 1998; Heinemann et al., 1987). Dabei können die vorliegenden Defizite entweder anhand von globalen Aspekten, zum Beispiel die Behinderung bei täglichen Aktivitäten, oder aber anhand des Ausmaßes spezifischer neurologischer Defizite gemessen werden (Duncan, 2000).

Da die größte Erholung in der Frühphase nach dem Schlaganfall stattfindet, wurde in der vorliegenden Untersuchung analysiert, welche Unterscheidungsmerkmale die Patienten in der Akutphase nach Hirninfarkt hinsichtlich ihrer motorischen Besserung aufwiesen. Es wurden insgesamt 36 Patienten untersucht, was zu folgenden Ergebnissen führte.

Alle Patienten des Kollektivs wiesen als Gemeinsamkeit in der Akutphase eine Hemiparese mit einer motorischen Restfunktion der Hand auf.

Im Verlauf der Untersuchung konnte in allen Fällen eine Besserung verzeichnet werden. In der klinisch-neurologischen Beurteilung galt dies für 31 Patienten. Lediglich in fünf Fällen konnten keine Veränderungen beobachtet werden (Tabelle 11). Für die durchgeführten motorischen Messungen wurde bei allen Probanden eine Besserung festgestellt (Abbildungen 14,16).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine noch vorhandene motorische Restfunktion ein positiver Vorhersagewert für die postläsionelle Erholung ist. Dies steht im Einklang mit klinischen Studien, die zeigen, dass anhand der Schwere des initialen Defizits und des klinischen Status eine Woche nach Hirninfarkt Prognosen bezüglich der Erholung von Schlaganfallpatienten getroffen werden können (Kunesch et al., 1995; Wozniak et al., 1999; Johnston et al., 2000). Eine länger andauernde Hemiplegie der betroffenen Körperhälfte hingegen lässt eine geringe Erholung der motorischen Beeinträchtigung erwarten (Formisano et al., 1993; Pantano et al., 1995; Paolucci et al., 1998).

Die Tatsache, dass eine Restfunktion der betroffenen Körperhälfte eine bessere Prognose bezüglich der Erholung erlaubt als ein plegischer Zustand, deutet darauf hin, dass ein residuelles Mindestmaß an Funktion entscheidet, ob sich ein neurologisches System erholen kann oder nicht (Seitz et al., 2002).

Dies ist bedeutsam für die Erholung von Schlaganfallpatienten und unterstreicht die Dringlichkeit früher rehabilitativer Maßnahmen.

Durch die gezielte Auswahl unserer Patienten auf Grund ihrer residuellen motorischen Funktion wurde also ein Kollektiv gebildet, das grundsätzlich hinsichtlich bestehender klinischer Erfahrungen bereits gute Aussichten auf eine messbare Funktionserholung besaß. Dies erklärt die Besserung aller Patientenuntergruppen im Verlauf der Messungen.

Desweiteren belegen Ergebnisse kombinierter klinischer und elektrophysiologischer Studien, dass neben den motorischen Efferenzen auch Afferenzen aus der betroffenen Extremität eine große Rolle für die Wiederherstellung von Funktionen spielen. So konnte auch die Messung Somato Sensorisch Evozierter Potentiale (SSEPs) als positives Prognosemerkmal bezüglich der Funktionserholung bei Hirninfarktpatienten festgestellt werden (Feys et al., 2000).

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen sollte analysiert werden, welche akuten pathologischen Läsionsmerkmale der Patienten bedeutsam für den Erholungsverlauf während des stationären Aufenthaltes waren.

Ergebnisse aus klinischen Studien demonstrieren, dass die anatomische Lokalisation von Hirninfarkten einen wichtigen Faktor für den Zusammenhang mit neurologischem Defizit und dessen Rückbildung darstellt (Binkofski et al., 1996; Chen et al., 2000).

Zur Untersuchung dieser Erkenntnisse anhand der vorliegenden Analyse wurden die Patienten zunächst in fünf Gruppen eingeteilt, wobei die anatomische Lokalisation der Infarktläsionen maßgebend war (Abbildung 6). Die Ergebnisse zeigen, dass die Patientengruppen sowohl hinsichtlich der klinisch-neurologischen Beurteilung anhand der European Stroke Scale (Abbildung 9 und 10) als auch in der motorischen Funktionsmessung (Abbildung 14) Unterschiede aufwiesen.

Einer der wichtigsten Faktoren für die Erholung nach Hirninfarkt scheint die Integrität des pyramidalen Systems zu sein (Seitz et al., 2002). Dabei verursachen kleine Läsionen der Kapsula interna, bedingt durch die hohe Dichte von efferenten Nervenfasern des motorischen Kortex, neurologische Ausfälle, die vergleichbar mit sehr großen kortikalen Läsionen sind (Binkofski et al., 1996). Weiterhin verläuft die funktionelle Erholung von Patienten mit subkortikalen Infarkten vergleichsweise langsamer (Fries et al., 1993; Manto et al., 1995)

Entgegen den, aus diesen Erkenntnissen resultierenden Erwartungen hatten die Patienten mit subkortikalen Infarkten bei Aufnahme nur relativ mäßig ausgebildete neurologische Defizite (Abbildungen 9 und 10) und erfuhren im Verlauf der motorischen Testung durchaus eine messbare Besserung (Abbildung 14).

Die Ergebnisse der übrigen Gruppen zeigen, dass die Patienten mit Lokalisation der Läsion im prämotorischen und perizentralen Kortex im Vergleich ebenfalls nur ein mäßiges initiales

Defizit aufwiesen und sowohl in der klinischen Beurteilung als auch im Verlauf der motorischen Messungen nur eine geringe Besserung zeigten. Die am schwersten betroffenen Patientengruppen mit kortikal-subkortikalen und parietalen Infarkten zeigten hingegen die stärkste Verbesserung (Abbildungen 9 und 14).

Die Analyse der Ergebnisse ließ allerdings keine eindeutigen Rückschlüsse zur Unterscheidung der Patienten hinsichtlich des Läsionsortes zu, so dass sich die Frage nach anderen Einteilungskriterien ergab.

Die Heterogenität der Läsionsausdehnung in den diffusionsgewichteten Kernspinaufnahmen (Abbildungen 6 und 7) und der volumetrischen Analyse der TTP-Maps (Tabellen 5, 6, 7, 8, 9 und 10) führte zur Hypothese, dass nicht nur die unterschiedliche anatomische Läsionslokalisation, sondern vor allem die Unterschiede in Ausdehnung und Dauer der Minderperfusion und der bereits infarzierten Gewebsregion für das Ausmaß des neurologischen Defizites und für den Erholungsverlauf verantwortlich ist. Dies führte zum Ansatz, die Ergebnisse der lysierten und der nicht-lysierten Patienten zu vergleichen, da diese Einteilung gleichzeitig Unterschiede bezüglich der akuten pathophysiologischen Vorgänge herstellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 9 Patienten mit einer Lysetherapie innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn behandelt (Tabelle 2 und 11). Diese Patienten wiesen alle in der volumetrischen Analyse der TTP-Maps ein messbares Mismatch auf (Tabelle 10). Ziel der Lysetherapie ist es durch schnelle Beseitigung der Gefäßokklusion die Minderperfusion der betroffenen Gewebsregion aufzuheben und damit das funktionell geschädigte Gewebe, das durch das Mismatch charakterisiert wird, zu retten.

Kernspintomographische Studien zeigten, dass die Chancen für eine schnelle funktionelle Erholung mit gutem klinischem Verlauf durch eine frühe Rekanalisation erhöht werden (Heiss et al., 1998, Kidwell et al., 2000). In einer Studie des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) konnte 1995 für Patienten mit einem ischämischen Infarkt, die nach Ausschluß der bekannten Kontraindikationen mit rt-PA behandelt wurden, eine signifikante Besserung der neurologischen Ausfälle nach drei Monaten gezeigt werden. Eine anhaltende Wirksamkeit der Lysebehandlung konnte in einigen Langzeitstudien ebenso nach sechs und zwölf Monaten gezeigt werden, so dass die erfolgreich behandelten Patienten scheinbar auch langfristig von der systemischen Lysetherapie profitieren (Kwiatkowski et al., 1999; Schmülling et al., 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Erholungsverläufe der Akutphase zwischen den Gruppen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich bei den lysierten Patienten eine Besserung der neurologischen Beeinträchtigung bereits in der Akutphase vollzieht, und die nicht-lysierten Patienten äquivalente Zustandswerte erst im Verlauf von fünf Tagen erreichen (Abbildung 15; Abbildung 16). Der Vergleich der klinisch- neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme und im Verlauf zwischen den Gruppen zeigt auch die starke initiale Beeinträchtigung, die großen Mismatch Volumina und die signifikante Erholung der lysierten Patienten (Abbildungen 11, 12 und 13).

Hinsichtlich der bildmorphologischen Beurteilung korreliert das ausgeprägte neurologische Defizit bei Aufnahme mit dem Ausmaß der initialen Läsion in den perfusionsgewichteten MRT-Sequenzen (Neumann-Haefelin et al., 1999). Die signifikante Erholung der lysierten Patienten dieser Untersuchung kurz nach der Therapie resultiert dagegen aus der Rettung des gefährdeten Gewebes und der damit einhergehenden Wiederherstellung der Funktion, die den Erholungsverlauf bestimmt.

Weiterhin wird deutlich, dass die zuerst vorgenommene Zuordnung der Ergebnisse, bezogen auf die Läsionslokalisationsgruppen, durch die Resultate der lysierten Patienten verzerrt wird.

Die Daten der motorischen Messung für die untersuchten Patienten zeigten neben einer Besserung der kontraläsionellen Hand auch Änderungen der Fingerbewegungen auf der ipsiläsionellen Seite. Dies gilt für alle Probandengruppen (Abbildungen 14 und 16), aber insbesondere für die Patienten mit kortikal-subkortikalen und parietalen Infarkten (Abbildung 14), die in der Akutphase ein besonders stark ausgeprägtes neurologisches Defizit aufwiesen (Abbildungen 11 und 12) und deren Infarktläsionen im Vergleich zu den übrigen Patienten relativ groß waren (Abbildung 6).

Es ist bekannt, dass bei hemiparetischen Schlaganfallpatienten neben der betroffenen Seite auch die ipsiläsionelle Seite beeinträchtigt ist (Seitz et al., 2002). In der akuten Phase ist die Bewegung der ipsiläsionellen Seite eingeschränkt und die Greifkraft der Hand vermindert (Colebatch et al., 1989). Selbst im chronischen Stadium konnten Störungen der Feinmotorik festgestellt werden (Winstein et al., 1995). Grund dafür sind wahrscheinlich simultane Affektionen der ipsilateralen kortikospinalen Bahnen (Benecke et al., 1991, Carr et al., 1993) oder die Effekte der transcallosalen Diaschisis (Seitz et al., 1999). Diese Effekte konnten in MRT-Untersuchungen als ausgedehnte metabolische Störungen im Bereich der Infarktregion, aber auch in distal des geschädigten Areals gelegenen Abschnitten beider Hemisphären beschrieben werden (Feeney et al., 1986).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit unterschiedliche motorische Erholungsverläufe von Hirninfarktpatienten in der Akutphase. Diese werden vor allem durch Ausmaß und Heterogenität der Infarktläsionen bestimmt. Dabei beruht die schnelle Besserung lysierter Patienten auf der therapeutischen Rettung reversibel geschädigten Hirngewebes.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Patienten (19 Männer, 17 Frauen) mit Hirninfarkten im Bereich des motorischen Systems und einer resultierenden Hemiparese mit Restfunktion der Hand untersucht. Ziel der Untersuchung war es, Zusammenhänge von topographisch-volumetrischen Merkmalen der Hirninfarktläsionen und Unterschiede in der Akuttherapie hinsichtlich des frühen motorischen Erholungsverlaufs zu analysieren. Bei allen Patienten wurden die Hirninfarktläsionen anhand kernspintomographischer Aufnahmen bezüglich Lokalisation und Volumen untersucht, die neurologische Beeinträchtigung mit Hilfe einer etablierten klinischen Skala beschrieben und der Verlauf der postischämischen motorischen Erholung durch kinematische Messungen der motorischen Handfunktion charakterisiert. Eine Kontrollgruppe für die motorische Messung formierte sich aus 9 gesunden Versuchspersonen. Die Patienten aller Untergruppen besserten sich in den motorischen Messungen im Verlauf von acht Tagen. Dies gilt, bis auf fünf Patienten ohne Thrombolysetherapie, auch für den Vergleich anhand des klinisch-neurologischen Defizites.

Die Erholung in den Untergruppen, die nach der neuroanatomischen Läsionslokalisierung eingeteilt wurden, ließ zwar tendenzielle Gruppenunterschiede erkennen, allerdings konnten vermutlich wegen der geringen Patientenzahl keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Erholungsverlauf und Hirninfarktlokalisierung festgestellt werden. Ausmaß und Verlauf der motorischen Besserung konnten vielmehr auf Unterschiede in der Schwere des initialen neurologischen Defizites zurückgeführt werden.

Ein Vergleich der 9 Patienten, die mit einer Thrombolysetherapie behandelt wurden, mit den Patienten ohne Thrombolysetherapie zeigte signifikante Unterschiede im motorischen Erholungsverlauf. Die Ergebnisse der motorischen Messungen zeigten, dass sich bei den thrombolysierten Patienten, trotz deutlich größerer initialer Beeinträchtigung, eine Besserung des Defizites bereits in der Akutphase vollzieht.

Demnach spielt neben dem Ausmaß und der Heterogenität der zugrunde liegenden Hirninfarkte vor allem die Thrombolysetherapie einen entscheidenden Faktor für die frühe Funktionserholung.

6. Literaturverzeichnis

Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA 2002. ATLANTIS Trial Results for Patients treated within 3 hours of stroke onset.
Stroke 33:493-496

Andrew ER, Bottomley PA, Hinshaw WS, Holland GN, Moore WS, Simaraj C 1977. Bloch F 1946. Nuclear induction.
Phys. Rev. 70: 460-473

Astrup J, Siesjö BK, Symon L 1981. Thresholds in Cerebral ischemia – The Ischemic Penumbra.
Stroke 12(6):723-725

Baird AE, Warach S 1998. Magnetic resonance imaging of acute stroke.
Cereb. Blood Flow Metab. 18:583-609

Baird AE, Benfield A, Schlaug G, et al. 1997. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volume measured by diffusion weighted magnetic resonance imaging.
Ann. Neurol. 41: 581-589

Benecke R, Meyer BU, Freund HJ 1991. Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation.
Exp Brain Res. 83(2):419-26.

Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ 1996. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke.
Ann Neurol. 39(4):460-70.

Blaisdell WF, Clauss RH, Galbraith JG, Imparato AM, Wylie EJ 1969. Joint study of extracranial carotid occlusion IV. A review of surgical considerations.
JAMA 209:1889-1895

Brinkman C 1984. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: Short- and longterm deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section.
J. Neurosci. 4(4):918-29

Brodal P 1978. Principles of organization of the monkey corticopontine projection.
Brain Res. Jun 9;148(1):214-8.

Brodman K 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.
Barth, Leipzig

Bruetman ME, Fields WS, Crawford ES, DeBekey ME 1963. Cerebral hemorrhage in carotid artery surgery.
Arch. Neurol. 9:458-467

- Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA 1993.** Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain*. 116 (Pt 5):1223-47.
- Chen CL, Tang FT, Chen HC, Chung CY, Wong MK 2000.** Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 81(4):447-52.
- Colebatch JG, Gandevia SC 1989.** The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. *Brain*. 112 (Pt 3):749-63
- Delank HW, Gehlen W 1999.** Neurologie. 8. überarbeitete Auflage, Enke, Stuttgart. S. 287, 289
- Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA, Saling MM 1991.** The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain* 114(Pt 1A):51-70
- Duncan PW, Lai SM, Keighley J 2000.** Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology* 39(5):835-841
- Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J 1992.** Measurement motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke* 23(8):1084-1089
- DeLong MR, Georgopolous M 1981.** Motor functions of the basal ganglia. In V.B. Brooks (eds.), *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Vol. II Motor Control, Part 2*. Bethesda, Md.: American Physiological Society, S 1017-1061
- Duus P 1995.** Neurologisch-topische Diagnostik. 6. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart. S. 419
- Eliasziw M, Smith RF, Singh N, Holdsworth DW, Fox AJ, Barnett HJ 1994.** Further comments on the measurement of carotid stenosis from angiograms. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 25(12):2445-9
- Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, Lucking CH 2002.** Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis*. 13(2):89-94.
- European Carotid Surgery Trialists Collaboratory Group 1991.** MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337:1235-1243

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

Feeney DM, Baron JC 1986. Diaschisis.
Stroke 17:817-830

Feys H, Van Hees J, Bruyninckx F, Mercelis R, De Weerdts W 2000. Value of somatosensory and motor evoked potentials in predicting arm recovery after a stroke.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 68(3):323-31

Fisher M, Garcia JH 1996. Evolving stroke and the ischemic penumbra.
Neurology 47:884-888

Foerster O 1923. Die Topik der Hirnrinde und ihre Bedeutung für die Motilität (12. Jahresvers. Ges. Dtsch. Nervenärzte, Halle, Okt. 1922)
Dtsch. Z. Nervenheilkd. 77:124-139. Rev. Klein Wschr.2, 227

Formisano R, Barbanti P, Catarci T, De Vuono G, Calisse P, Razzano C 1993. Prolonged muscular flaccidity: frequency and association with unilateral spatial neglect after stroke.
Acta Neurol Scand 88(5):313-5.

Freund HJ 1987. Abnormalities of motor behaviour after cortical lesions in humans.
Handbook of physiology – The nervous system V. University Press, Oxford. pp 163-787

Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C 1993. Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas.
Brain 116(Pt 2):369-382

Fritsch G, Hitzig E 1870. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns.
Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med. S. 300-332

Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC 1996. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra.
ANN. Neurol. 40:216-226

Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF 1984. Static spatial effects in motor cortex and area 5: quantitative relations in a two-dimensional space.
Exp Brain Res. ;54(3):446-54.

Gray CS, French JM, Bates D, Cartlidge NE, James OF, Venables G 1990. Motor recovery following acute stroke.
Age Ageing 19(3):179-184

Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB 1998. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study.
Stroke 29(4): 793-797

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

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

Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group 2004. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial.
Lancet 8;363(9420):1491-502.

Hantson L, De Weerd W, De Keyser J, Diener HC, Franke C, Palm R, Van Orshoven M, Schoonderwalt H, De Klippel N, Herroelen L 1994. The European Stroke Scale.
Stroke ;25:2215-2219

Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Worthington BS 1980. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology.
J. Comput. Assist. Tomogr. 4: 577-586

Heinemann AW, Roth EJ, Cichowski K, Betts HB 1987. Multivariate analysis of improvement and outcome following stroke rehabilitation.
Arch Neurol 44(11):1167-1172

Heiss WD, Graf R 1994. The ischemic penumbra.
Curr. Opin. Neurol. 7:11-19

Heiss WD, Graf R, Lottgen J, Ohta K, Fujita T, Wagner R, Grond M, Weinhard K 1997. Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 17:388-400

Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M, Lottgen J, Stenzel C, Pawlik G 1998. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke.
J Cereb Blood Flow Metab. 18(12):1298-307

Hennerici M, Aulich A, Freund HJ 1988. Carotid artery syndromes. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Toole JF, eds. Handbook of Neurology.
Amsterdam Elsevier, pp 291-337

Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN 1977. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance.
Nature 270: 722-723

Hinshaw WS, Andrew ER, Bottomley PA, Holland GN, Moore WS 1978. Display of cross sectional anatomy by nuclear magnetic resonance imaging.
Br. J. Radiol. 51: 273-280

Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN 1979. A demonstration of the resolution of NMR imaging in biological systems.
Experientia 35: 1268-1269

Hossmann KA 1994. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia.
Ann. Neurol. 36:557-565

Hounsfield GN 1973. Computerised transverse axial scanning (tomography) Part 1. Description of the system.
Journal of Radiology 46, 1016-1022

Huber R, Müller BT, Seitz RJ, Siebler M, Mödder U, Sandmann W 2003. Carotid surgery in acute symptomatic patients.
Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 25(1):60-7

Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I 1991. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial.
Stroke 22:1026-31

Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Knaus WA, Wang X, Haley EC Jr 2000. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke.
Stroke 31(2):448-55.

Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, Aulich A, Siebler M 2001. Treatment of Acute Basilar Artery Thrombosis with a Combination of Systemic Alteplase and Tirofiban, a Nonpeptide Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor: Report of Four Cases
Radiology 221:795-801

Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hubbe P, Olsen TS 1995. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study.
Stroke 26:1178-82

Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR 2000. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging.
Ann Neurol.47(4):462-9.

Kidwell CS, Alger JR, Saver JL 2003. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging.
Stroke;34:2729-2735

- Kunesch E, Binkofski F, Steinmetz H, Freund HJ 1995.** The pattern of motor deficits in relation to the site of stroke lesions.
Eur Neurol. 35(1):20-6
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ 1996.** Predicting disability in stroke- a critical review of the literature.
Age Ageing 25(6):479-489
- Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T, for the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group.** Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year.
N Engl J Med. 1999;340:1781-1787
- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K 1993.** Do stroke Units save lives?
Lancet 342:395-8
- Lauterbur PC 1973.** Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance.
Nature 242: 190-191
- Luby LC, Lincoln NB, Berman P 1996.** The effect of a stroke rehabilitation unit on functional and psychological outcome: a randomised controlled trial.
Cerebrovasc. Dis. 6:106-110
- Mansfield P, Granell J 1973.** NMR “diffraction” in solids?
J. Physics C: Solid State Physics 6: L422-L426
- Manto M, Jacquy J, Hildebrand J, Godaux E 1995.** Recovery of hypermetria after a cerebellar stroke occurs as a multistage process.
Ann Neurol 38(3):437-45
- Mc Geer PL, Eccles JC, McGeer EG 1987.** Molecular neurology of the mammalian brain. Second edition. Plenum Press, New York, London
- Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW 1998.** Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype.
Stroke 29:2118-24
- Moseley ME, Cohen Y, Mintorovich J, et al. 1990.** Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T₂-weighted MRI and spectroscopy.
Magn Reson Med 14: 330-346
- Mumenthaler M, Mattle H 2002.** Neurologie
11. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart. S. 139, 163-165
- Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ 1999.** Diffusion- and perfusion weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke.
Stroke 30:1591-1597

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG 1992. From neuron to brain.
International student edition. 3rd edition. Sinauer Association Incorporation Publishers,
Sunderland, Massachusetts, USA

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

Obrenovitch TP 1995. The ischaemic penumbra: twenty years on.
Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. 7:297:323

Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C 1996. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis.
Magn. Reson. Med. 36:715-725

Pantano P, Formisano R, Ricci M, Di Piero V, Sabatini U, Barbanti P, Fiorelli M, Bozzao L, Lenzi GL 1995. Prolonged muscular flaccidity after stroke. Morphological and functional brain alterations.
Brain 118 (Pt 5):1329-38.

Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballes M, Lubich S, Grasso MG 1998. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients.
Cerebrovasc Dis. 8(4):228-34.

Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM 2002. Acute Hyperglycaemia Adversely Affects Stroke Outcome: A Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Study.
Ann. Neurol. 2002; 51: 28-37

Penfield W, Rasmussen T 1950. The cerebral cortex of: A clinical study of localisation of function.
Macmillan, New York

Poeck K, Hacke W 2001. Neurologie
Springer-Verlag S. 193, 198, 201, 228, 233

PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators.
N Engl J Med 1998 May 21;338(21):1488-97

Purcell EM 1946. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid.
Phys. Rev. 69: 37

Pykett IL, Mansfield P 1978. A line scan image study of a tumorous rat leg by NMR.
Phys. Med. Biol. 23:961-967

- Rob CG 1969.** Operations for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery.
Surgery 65:862-865
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhof E 1980.** Supplementary motor area and other cortical areas in organisation of voluntary movements in man.
J. Neurophysiol. 43:118-136
- Saver JL 2001.** Intra-arterial thrombolysis
Neurology 57(Suppl 2): S58-S60
- Schieber MH, Hibbard LS 1993.** How somatotopic is the motor cortex hand area?
Science 23;261(5120):489-92.
- Schieber MH 2002.** Motor cortex and the distributed anatomy of finger movements.
Adv Exp Med Biol. 508:411-6.
- Schiebler, Schmidt, Zilles 1995.** Anatomie
6. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S. 808
- Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Heiss W-D 2000.** One-Year Follow-Up in Acute Stroke Patients Treated With rtPA in Clinical Routine.
Strije, 31:1552-1554
- Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, et al. 1998.** Time course of lesion development in patients with acute stroke.
Stroke 29: 2268-2276
- Seitz RJ 1997.** Postläsionelle Plastizität der menschlichen Hirnrinde, Teil 1, Nervenheilkunde
16: 323-8.
- Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ 1999.** The role of diaschisis in stroke recovery.
Stroke. 30(9):1844-50.
- Seitz RJ, Freund HJ, Binkofski F 2002.** Long term effects of stroke
Long-Term Effects of Stroke, edited by Julien Bogousslavsky, Marcel Dekker, New York
ISBN: 0-8247-0624-2, S. 106,108,110,
- Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M 2003.**
Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Tirofiban in Stroke.
Preliminary Observations.
Stroke 34(8):1932-5
- Seitz RJ 2003.** How do we control action?
In Voluntary Action brains, minds and sociality; Oxford University Press. New York, 2003
- Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack HJ, Junghans U, Siebler M 2004.** The Effect of Combined Thrombolysis with rt-PA and Tirofiban on Ischemic Brain Lesions.
Neurology, Jun 8;62(11):2110-2

Sherrington C 1947. The integrative Action of the Nervous system.
2nd ed. New Haven: Yale University press

Shima K, Tanji J 1998. Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward.
Science 13; 282(5392):1335-8

Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. 1996. Hyperacute Stroke: evaluation with combined multi section diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging.
Radiology 199: 391-401

Strick PL, Preston JB 1983. Input-output organization of the primate motor cortex.
Adv Neurol. ;39:321-7.

Stroke Unit Trialists` Collaboration 1999. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review).
Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software

Talairach J, Tournoux P 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.
Thieme, Stuttgart

Tei H, Uchiyama S, Koshimizu K, Kobayashi M. Ohara K 1999. Correlation between symptomatic, radiological and etiological diagnosis in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand Mar; 99(3):192-5.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1995. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.
N. Engl. J. Med. 333;1581-1587

Thompson JE, Austin DJ, Patman PD 1967. Endarterectomy of the totally occluded internal carotid artery for stroke, results in 100 operations.
Arch. Surg. 1967; 95:791-801

Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME 1998. Correlation of perfusion- and diffusion- weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke.
Neurology 50: 864-870

Trepel M. Neuroanatomie
Urban & Fischer 3. Auflage Oktober 2003

Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR 1995. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging.
Ann. Neurol. 37: 231-241

Warach S, Dashe JF, Edelman RR 1996. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: preliminary analysis.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: 53-59

Winstein CJ, Pohl PS 1995. Effects of unilateral brain damage on the control of goal-directed hand movements.
Exp Brain Res. 105(1):163-74.

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

Woolsey CN 1958. Organisation of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In Harlow HF and Woolsey CN: Biological and biochemical bases of behaviour. Madison: University of Wisconsin Press, S. 63-81

Wozniak MA, Kittner SJ, Price TR, Hebel JR, Sloan MA, Gardner JF 1999. Stroke location is not associated with return to work after first ischemic stroke.
Stroke 30(12):2568-73

6. Abkürzungen

Aa	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACI	Arteria Carotis Interna
CT	Computertomographie
DWI	diffusion-weighted imaging
ESS	European Stroke Scale
EPI	Echo-Planar-Imaging
FOV	Field Of View
GPIIb/IIIa-Rezeptor	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor
GE	Gradient-Echo
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
i.v.	intravenös
MCA	Arteria Cerebri Media
MTT	Mean Transit Time
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PCA	Arteria Cerebri Posterior
PET	Positronenemissionstomographie
PWI	perfusion-weighted imaging
rCBF	regional Cerebral Blood Flow
rCBV	regional Cerebral Blood Volume
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
ROI	Region Of Interest
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TR	repetition Time
TE	echo time

Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz für die freundliche Überlassung des Themas. Besonders geschätzt habe ich die hervorragende und motivierende Betreuung sowie die stets unkomplizierte Hilfsbereitschaft bei jeglicher Art von Fragestellungen.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich in den vergangenen Jahren nicht nur finanziell unterstützt, sondern mir auch jederzeit persönlichen Rückhalt und Motivation gegeben haben.

Ebenso möchte ich mich bei Susanne Beuser und all jenen bedanken, deren langjährige Freundschaft mich stets unterstützt und bestärkt hat.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Cornelia Stöckel für die Hilfe bei statistischen Problemstellungen und der Diskussion der Ergebnisse.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. rer. nat. R. Kleiser, Dr. H.J. Wittsack und Frau Rädisch für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Sammlung und Analyse der kernspintomographischen Daten bedanken.

Ich danke Priv.-Doz. Dr. R. Kötter für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Weller
Vorname	Patrick
Anschrift:	Langemarckstraße 36 48147 Münster
Geburtsdatum/-ort:	29.08.1977, Warstein
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Gabriele Weller, geb. Weber Dr. Johannes Weller

Schulbildung:

1984 - 1988	St. Patrockli Grundschule in Soest
August 1988 – Januar 1995	Aldegrevergymnasium Soest
Februar 1995 – Juli 1995	Juanita Highschool Kirkland, State of Washington, USA
August 1995 – Juni 1997	Aldegrevergymnasium Soest Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

September 1997 – Oktober 1998	Kreis Soest Bereich Krankentransport und Rettungsdienst Ausbildung zum Rettungssanitäter
-------------------------------	--

Hochschulbildung:

Oktober 1998	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Philipps Universität Marburg
September 2000	Ärztliche Vorprüfung
Oktober 2000	Fortführung des Humanmedizinstudiums an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
August 2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
seit Oktober 2001	Doktorarbeit zum Thema: „Untersuchung der frühen motorischen Erholung beim akuten Hirninfarkt: Einfluss von Infarktläsion und Thrombolyse.“ (Betreuer: Prof. Dr. med. R.J. Seitz, Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf)
September 2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2004 – August 2004	1. Terial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Innere Medizin des Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf
August 2004 – November 2004	2. Terial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Chirurgie des Portiuncula Hospital Ballinasloe, Irland / Lehrkrankenhaus der National University of Ireland, Galway/ Irland

Dezember 2004 – März 2005

3. Tertial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf

April 2005
seit Mai 2005

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Famulaturen und Praktika:

März 2001

Abteilung für Anaesthesiologie, Marienkrankenhaus Soest

September 2001

Praxis für Innere Medizin, Dr. med. Lipphardt, Dortmund

März 2002

Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

September 2002

Gynäkologisches Praktikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtsheilkunde, Universitario de Salamanca, Spanien

März 2003

Abteilung für Innere Medizin, Komfo Anokye Teaching Hospital Kumasi, Ghana