

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am
Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Kontrastmittelaustritt nach
interventioneller Gefäßrekanalisation – Korrelation
mit postinterventionellem Infarktausmaß?**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Attenberger

aus
Freising

Jahr
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. J. Linn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Weber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. N. Lummel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen
Prüfung: 04.04.2011

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Gefäßanatomie und Gefäßterritorien</i>	1
1.1.1 Vorderer Kreislauf.....	1
1.1.2 Hinterer Kreislauf.....	2
1.2 <i>Der Schlaganfall.....</i>	3
1.3 <i>Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....</i>	3
1.4 <i>Penumbra-Konzept.....</i>	4
1.5 <i>Infarkt-Ätiologie.....</i>	5
1.6 <i>Risikofaktoren ischämischer Schlaganfälle.....</i>	7
1.7 <i>Klinik des Schlaganfalls</i>	7
1.7.1 Klinik des Medianinfarkts.....	8
1.7.2 Klinik der Basilaristhrombose	8
1.7.3 Prognose der Basilaristhrombose.....	9
1.8 <i>Therapie des Schlaganfalls.....</i>	9
1.8.1 Intravenöse Thrombolysetherapie (i.v. Lyse).....	9
1.8.2 Intraarterielle Lyse (i.a. Lyse)	10
1.8.3 Mechanische Rekanalisation	10
1.9 <i>Bildgebung des Schlaganfalls.....</i>	12
1.9.1 Native Computertomographie (Nativ-CT)	12
1.9.2 CT-Angiographie (CTA).....	13
1.9.3 CT- Perfusionbildgebung	13
1.9.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.10 <i>Kontrastmittelaustritt bei geschädigter Blut-Hirn-Schranke nach Thrombolysetherapie</i>	14
1.10.1 Blut-Hirn-Schranke (BHS).....	14
1.10.2 Störung der Blut-Hirn-Schranke	14
1.10.3 Kontrastmittelaustritt nach Thrombolysetherapie	14
2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	16
3 Material und Methodik	17
3.1 <i>Patientenkollektiv</i>	17
3.1.1 Einschlusskriterien.....	17
3.1.2 Klinische Parameter	18
3.2 <i>Bildgebung.....</i>	19
3.2.1 Computertomographie.....	19
3.2.2 Magnetresonanztomographie	19

3.2.3	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	21
3.3	<i>Auswertung der Bilddaten und Datenanalyse</i>	21
3.4	<i>Gruppeneinteilung</i>	26
3.5	<i>Statistische Analyse</i>	27
4	Ergebnisse	28
4.1	<i>Angiographischer Befund</i>	28
4.2	<i>Klinische Symptomatik und Verlauf</i>	29
4.2.1	modified Rankin Scale (mRS)	29
4.2.2	Glasgow outcome score (GOS).....	30
4.3	<i>Häufigkeit von Kontrastmittelaustritt, Blutung und Infarkt postinterventionell</i>	31
4.4	<i>Dichtewerte</i>	33
4.5	<i>Vergleich zwischen Ausdehnung des Kontrastmittelaustritts und entgeltigem Infarktvolumen</i>	33
4.6	<i>Klinische Faktoren</i>	41
4.6.1	Art der durchgeführten Rekanalisation	41
4.6.2	Einfluss des Rekanalisationserfolgs auf das Outcome	42
4.6.3	Zeitfenster von Symptombeginn bis zum Beginn der Intervention.....	43
4.6.4	Dauer der durchgeführten Intervention	44
4.6.5	Dauer von Symptombeginn bis Ende der Intervention	44
4.6.6	Einfluss der verwendeten Kontrastmittelmenge.....	45
4.6.7	Menge an verwendeter Lyse	46
5	Diskussion	47
5.1	<i>Störung der Blut-Hirn-Schranke</i>	47
5.2	<i>Kontrastmittelaustritt bei Störung der BHS</i>	48
5.3	<i>Komplikation der Thrombolysetherapie – die Blutung</i>	49
5.4	<i>Unterscheidung KM-Austritt vs. Blutung</i>	50
5.5	<i>Korrelation zwischen Volumen der Kontrastmittelaufnahme und der finalen Infarktausdehnung</i>	53
5.6	<i>Auftreten eines KM-Austritts: Analyse verschiedener Einflussfaktoren</i> ... 53	
5.6.1	Einfluss der Menge an verwendetem rt-PA	53
5.6.2	Abhängigkeit von der Dauer der Intervention	55
5.6.3	Outcome	55
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	58
8	Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einteilung des Schlaganfalls nach Ätiologie	5
Abbildung 2:	Methoden der mechanischen Rekanalisation (modifiziert nach Alfke und Jansen 2006).....	11
Abbildung 3:	Blut-Hirn-Schranke (modifiziert aus Rapoport 2001).....	15
Abbildung 4:	Postinterventioneller Kontrastmittelaustritt	23
Abbildung 5:	Postinterventionelle Einblutung	24
Abbildung 6:	Postinterventionelle Blutung und großer Infarkt nach erfolgloser Rekanalisation.....	25
Abbildung 7:	Angiographischer Verlaufsbefund eines erfolgreich rekanalisierten M1-Verschlusses	29
Abbildung 8:	Prozentuale Häufigkeitsverteilung der drei Gruppen.....	32
Abbildung 9:	Kontrastmittelaustritt nach erfolgloser Rekanalisation eines M1-Verschlusses rechts	35
Abbildung 10:	Kontrastmittelaustritt nach Teilrekanalisation eines M1-Verschlusses rechts	36
Abbildung 11:	Endgültiger Infarkt und Kontrastmittelaustritt überlappen nur teilweise	38
Abbildung 12:	Endgültiger Infarkt und Kontrastmittelaustritt überlappen nicht	39
Abbildung 13:	Keine Infarktentwicklung trotz postinterventionellem KM-Austritt .	40
Abbildung 14:	Volumen des KM-Austritts und resultierendes Infarktvolumen sind identisch	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Wichtige Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall	7
Tabelle 2:	Modified Rankin Scale (Wolfe et al. 1991)	18
Tabelle 3:	Modifizierter Glasgow Outcome Score (Jennett et al. 1979).....	19
Tabelle 4:	MRT-Sequenzen und Sequenzparameter am 1.5 Tesla Scanner...	20
Tabelle 5:	MRT-Sequenzen und Sequenzparameter am 3 Tesla Scanner	20
Tabelle 6:	Lokalisation im Bereich der MCA bzw. BA.....	21
Tabelle 7:	Lokalisation der Gefäßverschlüsse	28
Tabelle 8:	modified Rankin Scale bei Aufnahme	30
Tabelle 9:	Glasgow outcome score bei Entlassung bzw. Verlegung	30
Tabelle 10:	Demographische Daten der Patientenkollektive	31
Tabelle 11:	Lokalisation der KM-Austritte im vorderen Kreislauf	32
Tabelle 12:	Lokalisation der KM-Austritte im hinteren Kreislauf.....	33
Tabelle 13:	Dichtewerte	33
Tabelle 14:	Patienten mit MCA-Verschluss bei denen das endgültige Infarkt volumen das Volumen des KM-Austritts überstieg	34
Tabelle 15:	Patienten mit Basilarisverschluss bei denen das endgültige Infarkt volumen das Volumen des KM-Austritts überstieg	37
Tabelle 16:	Patienten mit Basilarisverschluss bei denen das Volumen des KM- Austritts größer war als das Volumen des endgültigen Infarkts.....	37
Tabelle 17:	Patienten, bei denen sich in mindestens einem Areal kein Infarkt aus einem zuvor nachgewiesenen KM-Austritt entwickelt hat.....	38
Tabelle 18:	Art der Rekanalisation.....	42
Tabelle 19:	Einfluss der Rekanalisation auf den Glasgow Outcome Score	43
Tabelle 20:	Dauer von Symptombeginn bis Beginn der Intervention	43
Tabelle 21:	Dauer der durchgeführten Intervention	44
Tabelle 22:	Dauer von Symptombeginn bis Ende der Angiographie	45
Tabelle 23:	Verwendete Kontrastmittelmenge	45
Tabelle 24:	Menge an verwendetem rt-PA	46

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
Acom	Arteria communicans anterior
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
BA	Arteria basilaris
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	Digitale Substraktionsangiographie
GOS	Glasgow Outcome Score
HE	Hounsfield Einheit
i.a.	Intraarteriell
ICB	Intrazerebrale Blutung
i.v.	Intravenös
KM	Kontrastmittel
MCA	Arteria cerebri media
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
PCA	Arteria cerebri posterior
Pcom	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
rt-PA	Rekombinater Gewebefibrinolyseaktivator
SCA	Arteria cerebelli superior

TIA	Transitorische ischämische Attacke
VA	Arteria vertebralis
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 *Gefäßanatomie und Gefäßterritorien*

Die arterielle Versorgung des Gehirns wird durch einen vorderen (Arteriae carotides internae und Äste) und einen hinteren Kreislauf (Arteriae vertebrales bzw. Arteria basilaris und Äste) gewährleistet. Diese beiden Versorgungskreisläufe anastomosieren jedoch an der Hirnbasis durch kommunizierende Arterien (A. communicans anterior und A. communicans posterior). So entsteht ein komplett geschlossener Kreislauf – der Circulus Willisii. Die Ausprägung der einzelnen Anastomosen ist interindividuell jedoch sehr variabel. Einzelne Anastomosen sind oft hypoplastisch oder aplastisch (Poeck und Hacke 2006).

1.1.1 **Vorderer Kreislauf**

Die rechte A. carotis communis (ACC) geht aus dem Truncus brachiocephalicus hervor, während die linke A. carotis communis direkt aus dem Aortenbogen entspringt.

Die ACC teilt sich ca. auf Höhe des 3./4. Halswirbels in die Aa. carotides externae (ACE) und in die Aa. carotides internae (ACI) auf. Die ACI läuft ohne weitere Aufzweigungen bis zum Canalis caroticus an der Schädelbasis. Nach Eintritt in die Schädelbasis verläuft sie im Canalis caroticus durch das Felsenbein (petröses Segment), anschließend durch den Sinus cavernosus (cavernöses Segment). Nach dem Durchtritt gelangt die ACI nach intradural und gibt zunächst die A. ophthalmica und dann die A. choroidea als wesentliche Äste ab. Danach entspringt die A. communicans posterior (Pcom), die ziemlich gerade nach hinten verläuft und dort die Verbindung zur A. cerebri posterior (PCA) herstellt. Die Pcom versorgt den Hypothalamus und große Teile des Thalamus mit Blut. Die A. choroidea anterior versorgt wesentliche Teile der zentralen Sehbahn, des limbischen Systems, der Basalganglien und des hinteren Kapselschenkels.

Die ACI teilt sich dann in die Arteria cerebri media (MCA) und die A. cerebri anterior (ACA). Die Teilungsstelle wird auch Carotis-T genannt.

Die MCA stellt das größte hirnversorgende Gefäß dar. Zum Territorium der A. cerebri media gehören der Großteil der oberflächlichen Konvexität des Gehirns, das Claustrum, das Putamen, der obere Teil des Globus pallidus, der Nucleus caudatus sowie die Capsula externa und die Capsula interna. Die MCA und ihre

Äste werden in Segmente unterteilt. Der Hauptast wird auch als M1-Segment bezeichnet. Aus diesem Abschnitt der MCA entspringen eine Reihe von penetrierenden Arterien, die sogenannten Perforatoren oder lentikulostriatären Arterien. Sie versorgen neben der A. choroidea anterior große Anteile der Basalganglien, der inneren Kapsel und des periventrikulären Marklagers. Das M1-Segment teilt sich in zwei bis drei Hauptäste, die sich in insgesamt sechs bis acht M2-Äste und dann weiter in die peripheren M3- und M4-Segmente aufteilen.

Die ACA versorgt vor allem die Medianfläche des Cortex mit Ausnahme des Okzipitallappens. Zusätzlich versorgt sie den orbitofrontalen Bereich, den Gyrus frontalis superior und den größten Teil des Lobulus parietalis superior. In ihrem Versorgungsgebiet liegt das motorische und somatosensorische Primärfeld für das kontralaterale Bein. Hinsichtlich der A. cerebri anterior werden drei Segmente unterschieden. Das A1-Segment beginnt unmittelbar an der Carotisteilung und verläuft nach anteriomedial. Am Übergang A1- zu A2-Segment sind die beiden ACA durch die A. communicans anterior (Acom) verbunden.

1.1.2 Hinterer Kreislauf

Die paarig angelegten Vertebralarterien gehen meist aus den Aa. subclaviae ab, selten auch direkt aus dem Aortenbogen. Sie treten durch das Foramen occipitale magnum in die hintere Schädelgrube ein.

Nach dem Duradurchtritt der Arteria vertebralis (VA) entspringen zunächst die beiden Arteriae cerebri inferiores posteriores (PICA), die die lateralen und dorsalen Kleinhirnhemisphären und die Kleinhirnkerne versorgen. Intrakraniell bilden die paarigen VAs die unpaarige A. basilaris (BA). Von der BA gehen zunächst die Aa. cerebelli inferiores anteriores (AICA) ab, die den ventralen Anteil der Kleinhirnrinde, einen Teil des Kleinhirnmarklagers und die Kleinhirnkerne versorgen. Knapp unterhalb der Basilarisspitze entspringen die Aa. cerebellares superiores (SCA). Diese versorgen v.a. die superioren Anteile der Kleinhirnhemisphären, die oberen Kleinhirnstiele und den Oberwurm.

Zusätzlich entspringen aus der BA zahlreiche perforierende Äste zur Pons (Rami ad pontem) und zum Mesenzephalon, die für die Blutversorgung des Hirnstamms wesentlich sind.

Schließlich teilt sich die BA in die beiden Aa. cerebri posteriores (PCA) auf. Die PCA versorgt den Okzipitallappen, basale Anteile des Temporallappens, sowie Anteile des Thalamus. Auch die PCA wird in drei Segmente unterteilt. Das

proximale Segment nach der Teilung der BA (P1) Segment verläuft zunächst überwiegend nach lateral. Der Übergang von P1- zu P2-Segment wird durch die Mündung der A. communicans posterior definiert. Die peripheren Äste werden als P3-Segmente bezeichnet.

1.2 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall (Synonyme: Stroke, Apoplexie, Hirninfarkt) ist definiert als ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit mit oder ohne begleitende Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen (Diener und Putzki 2008). Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren der Blut- und damit der Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde. Dies führt schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Die Symptome können - je nach Ausprägung - nur Minuten bzw. Stunden andauern (sog. transitorische ischämische Attacke, TIA) oder dauerhaft anhalten (vollendeter Schlaganfall).

Der Schlaganfall belegt mit ca. 65.000 Todesfällen pro Jahr (7,9%) in der deutschen Todesursachenstatistik den 3. Platz (Statistisches Bundesamt 2006). Die Inzidenz einer TIA beträgt in der Bundesrepublik ca. 50/100000 Einwohner pro Jahr. Für ischämische Schlaganfälle liegt die Zahl bei 160-240/100000 Einwohnern pro Jahr. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Inzidenz zu und so ist etwa die Hälfte der Patienten mit Schlaganfall über 70 Jahre alt. Männer sind in fast allen Altersstufen ca. 30% häufiger betroffen als Frauen (Diener und Putzki 2008).

15% aller Patienten sterben innerhalb der ersten drei Monate nach einem ischämischen Insult. In den letzten 30 Jahren konnte die Mortalitätsrate durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie von 42% auf 32% gesenkt werden (Ahlhelm et al. 2006).

Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung und stellt in den Industrieländern die teuerste Krankheit überhaupt dar (Wolf et al. 1992). Den größten Anteil nehmen dabei die Kosten für Akutbehandlung und Rehabilitation ein. Etwa die Hälfte der Folgekosten sind indirekte Ausgaben durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen (Berger 2001).

1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Unter normalen Bedingungen unterliegt die Hirndurchblutung einer Autoregulation, die unabhängig vom arteriellen Perfusionsdruck den Blutdruck zwischen 50-150

mmHg stabil hält. Beim ischämischen Schlaganfall kommt es zunächst zu einer Minderperfusion des Hirngewebes und innerhalb weniger Minuten zu einer Infarzierung in dem betroffenen Areal. Kommt es zu einem vollständigen, nicht kollateralisierten Gefäßverschluss, tritt innerhalb von zehn Minuten eine Ischämie ein. Grund hierfür ist der ausgeprägt hohe Bedarf der Neuronen an Sauerstoff und Glukose, den sie nicht ausgleichen können, da das Gehirn über keine wesentlichen Energiereserven und Kompensationsmechanismen verfügt (Ahlhelm et al. 2006). Es resultieren ein Funktionsverlust der Nervenzellen, die ihr Membranpotential nicht aufrechterhalten können, sowie eine Verschiebung von Metaboliten und Ionen zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Dies führt zu einem Anschwellen der betroffenen Zellen und damit zu einer relativen Größenabnahme des sie umgebenden Extrazellulärtraumes, d.h. zu einem sog. zytotoxischen Ödem (Hamann et al. 2002). Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der Diffusionsfähigkeit des „freien“, im Extrazellulärtraum ungebundenen Wassers. Dieses Phänomen wird heute für die Darstellung einer frischen ischämischen Läsion mittels Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt.

1.4 Penumbra-Konzept

Neben dem irreversibel geschädigten, avitalen Gewebe findet sich eine Zone mit verminderter Hirnperfusion (=„Penumbra“), deren Nervenzellen zwar in ihrer Funktion bereits deutlich eingeschränkt sind, ihren Strukturstoffwechsel aber noch für eine gewisse Zeit aufrechterhalten können. Wenn es gelingt, die verminderte Hirnperfusion durch ein Wiedereröffnen des Gefäßverschlusses zu normalisieren, können diese Zellen, die aufgrund ihrer Mangeldurchblutung potentiell gefährdet, aber noch nicht irreversibel geschädigt sind, ihre Funktion wieder aufnehmen. Dieses „Penumbra-Konzept“ stellt die pathophysiologische Grundlage für die Rekanalisationstherapie bei Schlaganfall dar. Dieses Phänomen der Penumbra wurde beim Menschen bis zu 12 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik beobachtet (Heiss et al. 1992). Erfolgt die Rekanalisation nicht rechtzeitig, wird mit fortschreitender Dauer des Gefäßverschlusses die Durchblutung der Penumbra reduziert, woraus ein immer weiteres Zugrundegehen von Hirngewebe innerhalb des minderperfundierten Areals resultiert.

Die Größe der Penumbra und die Zeitspanne, in der Zellen in der Penumbrazone zunächst überleben können, sind unmittelbar vom lokal verbliebenen Blutfluss abhängig. Dieser wiederum hängt in erster Linie von der kollateralen

Blutversorgung des Territoriums distal des Verschlusses ab, die im Wesentlichen von den leptomeningealen Gefäßen aufrechterhalten wird. Je weiter proximal ein Gefäßverschluss gelegen ist, desto ausgedehnter ist prinzipiell das Volumen des potentiell gefährdeten Hirngewebes und umso bedeutsamer ist dann die Kollateralisation. Die kollaterale Blutversorgung stellt somit einen wichtigen Parameter für das klinische und therapeutische Outcome dar (Yuh et al. 1999).

1.5 Infarktätiologie

Grundsätzlich werden ätiologisch ischämische von hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden (Abb. 1). Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es zu einem fokalen neurologischen Defizit aufgrund einer akut einsetzenden, umschriebenen Mangel durchblutung (Ischämie) des Gehirns. Bei einem hämorrhagischen Schlaganfall wird das akut einsetzende neurologische Defizit durch eine ebenso akut eingetretene intrakranielle Blutung ausgelöst. In ca. 80% der Fälle lässt sich ein Schlaganfall auf eine ischämische Genese zurückführen. Intrazerebrale Blutungen sind in ca. 15% der Fälle ursächlich (Ahlhelm et al. 2006).

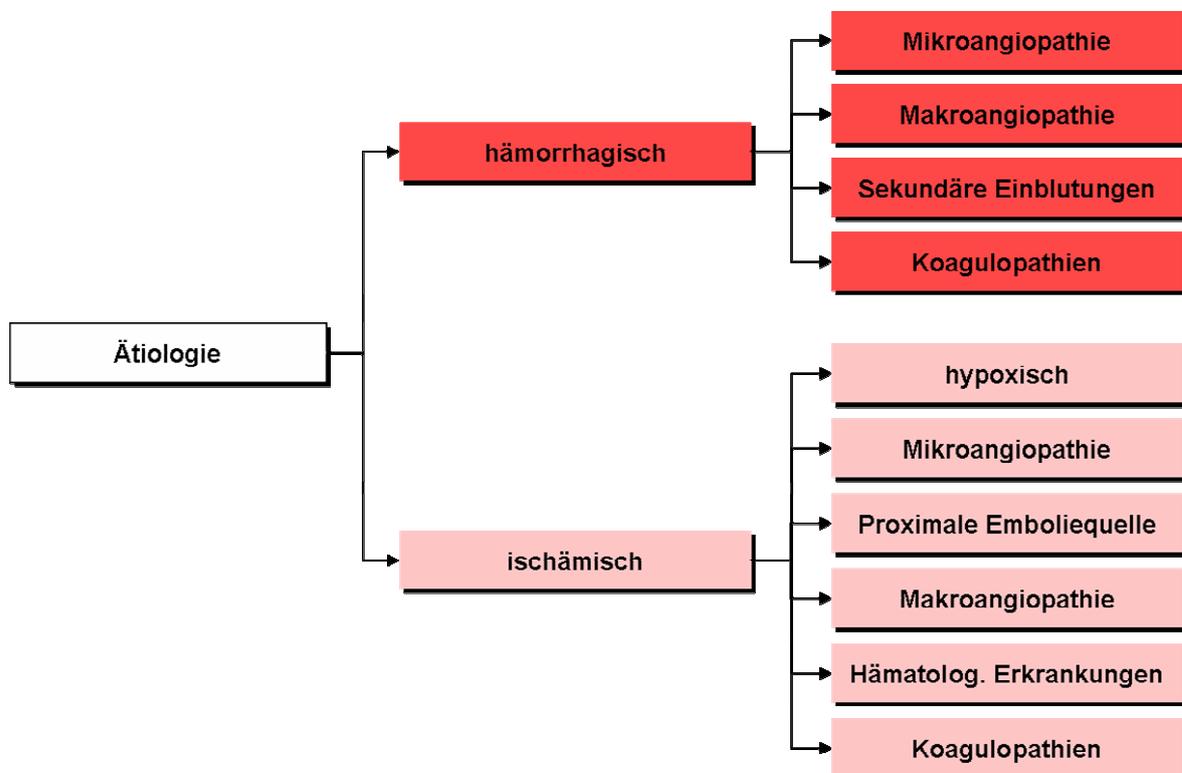


Abbildung 1: Einteilung des Schlaganfalls nach Ätiologie

Den ischämischen Infarkten können kardiale oder systemische Ursachen oder Gefäßerkrankungen zugrunde liegen. Im Hinblick auf die Gefäßerkrankungen werden mikroangiopathische oder makroangiopathische Ursachen unterschieden (Busch et al. 2003). Unter einer Mikroangiopathie versteht man dabei eine Erkrankung der kleinen, peripheren Hirngefäße.

Diese Arbeit bezieht sich thematisch allerdings auf die Makroangiopathien. Daher werden nur diese im Folgenden näher erläutert.

Makroangiopathische Infarkte werden durch Erkrankungen der großen hirnversorgenden Gefäße verursacht. Unterschieden werden die häufigeren thromboembolisch bedingten Territorialinfarkte von den selteneren hämodynamisch bedingten Endstrom- und Grenzzoneninfarkte.

Territorialinfarkte entstehen durch den plötzlichen embolischen oder auch thrombotischen Verschluss einer oder mehrerer größerer Hirnarterien. Den embolischen Infarkten können dabei arterioarterielle Emboliequellen (d.h. Embolien aus der Aorta oder den supraaortalen Arterien des vorderen und hinteren Hirnkreislaufes) und kardiale Emboliequellen zugrunde liegen. Diese Embolien stellen die häufigste Ursache von Territorialinfarkten dar (Poeck und Hacke 2006).

Einer BA-Thrombose beispielsweise liegt in ca. 55% eine kardiale Emboliequelle zugrunde, in ca. 35% eine lokale Thrombose bei bestehender Basilarisstenose und in ca. 10% eine arterioarterielle Embolie bei vorgeschalteter Stenose der A. vertebralis (Pfefferkorn et al. 2006).

Auf die hämodynamischen Infarkte wird hier nicht weiter eingegangen, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind.

1.6 Risikofaktoren ischämischer Schlaganfälle

Die Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall werden in modifizierbare und nichtmodifizierbare Risiken eingeteilt (Tab. 1).

Tabelle 1: Wichtige Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall

Modifizierbare Risikofaktoren	Nichtmodifizierbare Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie (wichtigster Risikofaktor)	Alter (Verdopplung pro Dekade nach dem 55.Lebensjahr)
Tachyarrhythmia absoluta	Geschlecht (24-30% höheres Risiko bei Männern)
Hyperlipidämie	Rasse
Nikotinabusus	Genetische Disposition (1,9-fach höheres Risiko bei Verwandten ersten Grades)
Diabetes mellitus	
Adipositas	
Bewegungsmangel	
Herzinsuffizienz	

Weitere Risikofaktoren, deren exakte Bedeutung noch nicht eindeutig geklärt ist, sind: ein persistierendes offenes Foramen ovale, Alkoholabusus, Drogenabusus, chronische Infektionen, Migräne, Hyperhomozysteinämie, Hyperkoagulabilität, Antiphospholipidantikörper und die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Ahlhelm et al. 2006).

1.7 Klinik des Schlaganfalls

Zwei Merkmale charakterisieren das klinische Erscheinungsbild ischämischer Insulte. Zum einen umschriebene neurologische Funktionsstörungen, die Rückschlüsse auf das betroffene ischämische Hirnareal zulassen, zum anderen der plötzliche Beginn, der auf die akute arterielle Mangelversorgung zurückzuführen ist (Lichy und Hacke 2010). Das spezifische klinische Bild ist im Einzelfall dabei in Abhängigkeit von der vom Gefäßverschluss betroffenen Hirnregion sehr vielfältig.

Wichtig ist, dass die klinische Symptomatik keinen zuverlässigen Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls gibt. Insbesondere gibt es keine sicheren klinischen Unterscheidungsmerkmale zwischen einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall (Lichy und Hacke 2010).

1.7.1 Klinik des Mediainfarkts

Das typische klinische Bild eines großen Mediainfarkts ist die brachiofazial betonte Hemiparese mit oder ohne Sensibilitätsstörung. Diese ist bei Infarkten der sprachdominierten Hemisphäre meist von einer motorischen Aphasie und bukkofazialen Apraxie begleitet. Motorische und sensible Ausfälle, ebenso wie Kopf- und Augendeviation, fehlen oft lediglich bei Verschlüssen der hinteren Mediaäste. Je weniger Mediaäste betroffen sind und je weiter distal der Verschluss liegt, desto geringer und umschriebener sind die Ausfälle (Metz und Bogousslavsky 1997). Betrifft der Verschluss nur den Abgang der lentikulostriatären Arterien aus dem M1-Segment bei gleichzeitig guter leptomeningealer, kortikaler Kollateralisation kommt es lediglich zu einem Stammganglieninfarkt.

1.7.2 Klinik der Basilaristhrombose

Je nach Höhe des Verschlusses kommt es zu Infarkten in Pons, Mesencephalon, Kleinhirn, dem paramedianen Thalamus und ggf. auch im Versorgungsgebiet der PCA (lateraler Thalamus, Okzipitallappen und mesialer Temporallappen) (Ferber et al. 1990).

Ist die Basilarisspitze betroffen, resultieren Okulomotorik- und Pupillenstörungen. Diese Patienten werden oft früh bewusstlos. Eine Tetraplegie durch bilaterale pontine Infarkte ist für einen Verschluss in Höhe des mittleren Drittels der BA charakteristisch.

Liegt eine kaudale vertebrobasiläre Thrombose vor, die meistens arteriosklerotisch bedingt ist, kommt es zu bilateralen Funktionsstörungen mit Ausfall der kaudalen Hirnnerven und der sensiblen Bahnen. Folgen sind schwere Ataxie sowie Hemi-/Tetraparese. Zudem können ein- oder doppelseitige Kleinhirnininfarkte auftreten.

Der Verlauf ist häufig mit einem über Tage fluktuierenden, unspezifischen Prodromi verbunden. Diese können bei einer Basilaristhrombose Kopf-/Nackenschmerzen, Vertigo oder Nausea sein (Ferber et al. 1990). Seltener ist ein akut einsetzendes Koma Ausdruck einer Basilaristhrombose (Pfefferkorn et al. 2006).

1.7.3 Prognose der Basilaristhrombose

Die Basilaristhrombose nimmt aufgrund ihrer schlechten Spontandiagnose eine Sonderstellung bei den akuten zerebrovaskulären Erkrankungen ein. Die Letalität einer Basilaristhrombose liegt bei 90%, wenn nicht erfolgreich rekanalisiert wurde (Hacke et al. 1988). Daher ist die rasche Diagnostik und Therapie essentiell. Die Prognose lässt sich durch Antikoagulation kaum beeinflussen (Brückmann et al. 1986, Hacke et al. 1998). Durch eine effektive Therapie mit intraarterieller Thrombolyse lassen sich jedoch Überlebensraten von etwa 30-60% erreichen (Hacke et al. 1988, Brandt et al. 1996, Schulte-Altedorneburg et al. 2006).

Ein früher Beginn der Rekanalisation ist für das Outcome und die Überlebensrate entscheidend (Hacke et al. 1988, Brandt et al. 1996, Eckert et al. 2002). Weitere wichtige Outcome-bestimmende Faktoren sind v.a. die Schwere der initialen Klinik, die Dauer der Verschlusszeit und die Ausdehnung des bereits geschädigten Hirnareals (Hacke et al. 1988, Brandt et al. 1996, Arnold et al. 2004, Eckert et al. 2002, Schulte-Altedorneburg et al. 2006).

Der ungünstige Spontanverlauf hat zur Entwicklung aggressiver und meist invasiver Behandlungsstrategien geführt.

1.8 Therapie des Schlaganfalls

Primäres Ziel der Akuttherapie des Schlaganfalls ist es, das verschlossene Gefäß schnellstmöglich wieder zu eröffnen und dadurch den Blutfluss wieder herzustellen. Dadurch sollen reversibel geschädigte Neuronen („tissue at risk“, siehe oben) erhalten werden und eine Minimierung der klinischen Behinderung erreicht werden (Struffert et al. 2005).

1.8.1 Intravenöse Thrombolysetherapie (i.v. Lyse)

Die Standardtherapie des frischen ischämischen Schlaganfalls stellt heute die intravenöse Thrombolysetherapie (i.v. Lyse) mittels rekombinatem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) dar. Lange war die Anwendung der i.v. Lyse auf die ersten drei Stunden nach Symptombeginn („3-Stunden-Fenster“) beschränkt (Schellinger et al. 2001). Heute ist das Zeitfenster auf 4,5 Stunden verlängert (Lansberg et al. 2009). Das wesentliche Risiko der i.v. Lyse stellt die intrakranielle Blutung dar, die mit einer Häufigkeit von 10% bis 15,4% auftritt (del Zoppo et al. 1998, Furlan et al. 1999, Jahan et al. 1999, Nakano et al. 2001).

1.8.2 Intraarterielle Lyse (i.a. Lyse)

Die intraarterielle Thrombolyse stellt eine Alternative zur i.v. Lyse bei einem selektionierten Patientengut mit akutem ischämischem Infarkt dar. Hierbei wird das Medikament rt-PA intraarteriell über einen Mikrokatheter lokal verabreicht (Furlan et al. 1999). Das Katheterende wird dabei proximal des Thrombus oder im Thrombus selbst platziert, um eine möglichst hohe lokale Wirkkonzentration zu erreichen. Dadurch kann die Gesamtdosis des Thrombolytikums im Vergleich zur systemischen Thrombolyse reduziert werden (Alfke und Jansen 2006).

Diese Therapie wird in ausgewählten Fällen (bei guter Kollateralisation und deutlichem Mismatch) auch bei Überschreitung des 4,5-Stunden-Fensters angewandt, vor allem im Bereich des hinteren Kreislaufs, d.h. bei einer Basilaristhrombose. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass die Gesamtprognose bei nicht rekanalisierten Basilarisverschlüssen im Vergleich zu Verschlüssen im Bereich des vorderen Hirnkreislaufs erheblich schlechter ist (Alfke und Jansen 2006).

Bei intraarterieller Thrombolyse ist die Rate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen höher als bei intravenöser rt-PA Gabe (Singer et al. 2009).

1.8.3 Mechanische Rekanalisation

Durch die medikamentöse Therapie kann gerade bei ausgedehnten Thrombosen oft keine Rekanalisation erreicht werden. Daher haben sich in den letzten Jahren zunehmend sog. mechanische Rekanalisationsverfahren durchgesetzt, die ergänzend oder alternativ zur i.v. und/oder i.a. Thrombolyse eingesetzt werden (Brückmann und Mayer 2004).

Prinzipiell kommen als wesentliche Formen der mechanischen Rekanalisation die Thrombusaspiration und die Thrombusextraktion zur Anwendung (Abb. 2).

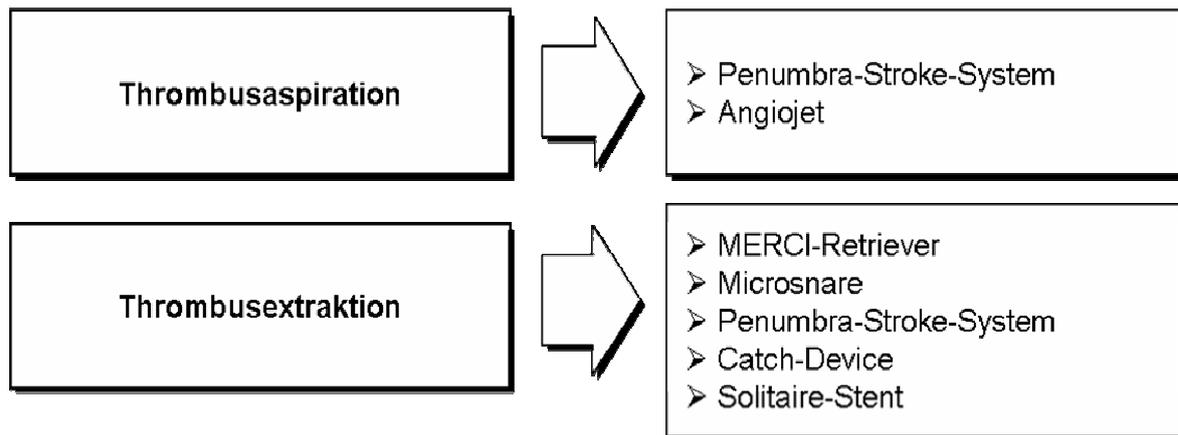


Abbildung 2: Methoden der mechanischen Rekanalisation (modifiziert nach Alfke und Jansen 2006)

Bei der Thrombusaspiration sind möglichst großlumige Katheter gefordert, damit das Kathetervolumen nicht sofort durch den Thrombus verlegt wird. Der Unterdruck, der für diese Form der Rekanalisation benötigt wird, kann manuell mittels Spritzensog oder Pumpen aufgebaut werden. Es besteht die Möglichkeit den Thrombus zunächst zu zerkleinern und ihn dann mittels Sog zu entfernen. Ansonsten kann der Thrombus lediglich durch Sog am Katheterende fixiert und dann zusammen mit dem Mikrokatheter entfernt werden.

Das grundlegende Prinzip bei der Thrombusextraktion besteht aus dem Versuch mittels Extraktionsinstrumenten den Thrombus oder Embolus zu fassen und möglichst im Ganzen aus dem Gefäß zu entfernen (Alfke und Jansen 2006).

Gegebenfalls kann die mechanische Rekanalisation auch mit der i.a. Lyse kombiniert werden, da durch eine vorhergehende mechanische (Teil-)Rekanalisierung die thrombolytischen Medikamente eine größere Angriffsfläche am Thrombus haben, was ihren Effekt u.U. verstärkt (Qureshi et al. 2002).

Als wichtige potentielle Komplikationen birgt diese Methode die Gefahr einer Gefäßperforation, sowie die Gefahr peripherer Thromboembolien (Alfke und Jansen 2006).

Heute steht eine ganze Vielzahl verschiedener Rekanalisationsinstrumente zur Verfügung (Gomez et al. 2002, Leary et al. 2003), z.B. der Penumbra-Aspirationskatheder (Bose et al. 2008, Kulcsár et al. 2010), der Merci-Retriever (Smith et al. 2008) oder der Solitaire-Stent.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus intravenöser Thrombolyse, intraarterieller Thrombolyse und mechanischer Rekanalisation zu

einer Rekanalisationsrate von 85% und zu einem im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur intraarterielle Lyse und/oder mechanische Rekanalisation) besserem Outcome führt (Pfefferkorn et al. 2010). Das von den Autoren beschriebene „drip, ship and retrieve-Konzept“ sieht die sofortige i.v. Thrombolyse bei Erstversorgung im aufnehmenden Krankenhaus, mit anschließender Verlegung in ein Haus mit einer Stroke-Unit und eine dortige endovaskuläre mechanische Rekanalisation vor.

1.9 Bildgebung des Schlaganfalls

Das primäre Ziel der bildgebenden Diagnostik bei Schlaganfall ist die Unterscheidung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall. Vor Beginn einer geplanten Thrombolysetherapie muss sicher sowohl eine Blutung, als auch ein größerer, sich bereits demarkierender, Territorialinfarkt ausgeschlossen werden (Wiesmann et al. 2004). Dies geschieht heute immer noch in den allermeisten Institutionen mittels Computertomographie (CT). In manchen Kliniken wird diese Primärdiagnostik heute allerdings auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt.

1.9.1 Native Computertomographie (Nativ-CT)

Die CT ist ubiquitär verfügbar, kostengünstig und benötigt nur eine kurze Untersuchungszeit. Diese Faktoren sind große Vorteile der CT gegenüber der MRT. Die wichtigste Frage, die nach einer intrazerebralen Blutung (ICB) kann mittels Nativ-CT hervorragend beantwortet werden, da sich eine frische ICB in dieser Modalität mit einer hohen Dichte (d.h. hyperdens) darstellt (Vo et al. 2003). Neben dem Ausschluss einer ICB können die so genannten Frühzeichen eines ischämischen Infarkts detektiert werden.

Dazu zählen (Ahlhelm et al. 2006):

1. Fokaler Dichteausgleich zwischen grauer und weißer Substanz:

- Verstreichen der Mark-Rinden-Grenze (= aufgehobene Mark-Rinden-Differenzierung)
- „Loss of the insular ribbon“ (= Dichteausgleich zw. Inselrinde und Capsula externa)
- “Obscuration of the lentiform nucleus (= Dichteausgleich zwischen Putamen/ Nucleus caudatus und Capsula interna)

2. Fokales Verstreichen der kortikalen Sulci
3. Hyperdense Darstellung des Thrombus bzw. Embolus im betroffenen Gefäß
= hyperdenses Arterienzeichen (z.B. „dens media sign“) (Ahlhelm et al. 2006)

Den unter 1. und 2. genannten Veränderungen liegt die durch die Hypoxie bedingte Nettoaufnahme von Wasser in das Hirngewebe abhängig vom Versagen der Na/K-ATPase zugrunde. Diese Parenchymveränderungen sind Zeichen einer bereits eingetretenen, irreversiblen Schädigung des Gewebes.

Der direkte Thrombusnachweis als hyperdense Struktur im betroffenen Gefäß (= hyperdenses Arterienzeichen) stellt einen wenig sensitiven, jedoch hoch spezifischen Hinweis auf einen Gefäßverschluss dar.

Das Zeitintervall von Symptombeginn bis Auftreten sicherer Infarktfrühzeichen im CT liegt je nach Literaturstelle zwischen zwei und sechs Stunden (von Kummer et al. 1997, Schriger et al. 1998, Grotta et al. 1999). Die Detektion dieser frühen Zeichen hängt dabei sehr von der Erfahrung des Beurteilers ab.

1.9.2 CT-Angiographie (CTA)

Die CT-Angiographie erlaubt die direkte Darstellung des Gefäßverschlusses. Dies ist für die Planung einer evtl. endovaskulären Therapie sehr wichtig.

1.9.3 CT- Perfusionssbildgebung

Zusätzlich zur Nativ-CT und der CTA wird im Rahmen eines sog. „Stroke-CT-Protokolls“ in vielen Institutionen eine CT-Perfusion durchgeführt. Dieses Verfahren erlaubt durch die Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel (KM) die Darstellung der Hirnperfusion, d. h. des zerebralen Blutflusses, des zerebralen Blutvolumens und der Anströmungszeit („Time to Peak“).

Durch Analyse der resultierenden Parameter des zerebralen Blutflusses und des zerebralen Blutvolumens können irreversibel (Infarktkern) und reversibel geschädigtes (Penumbra) Hirngewebe identifiziert werden. Dies ist für die Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Therapie sehr relevant.

1.9.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei adäquater Untersuchungstechnik und ausreichender Erfahrung des Befunders können sowohl frische intrazerebrale wie auch subarachnoidale Blutungen mittels MRT zuverlässig erkannt werden (Noguchi et al. 1997, Schellinger et al. 1999,

Wiesmann et al. 2001, Wiesmann et al. 2002). D.h. die MRT ist ebenfalls zur Akutdiagnostik des Schlaganfalls geeignet, ist allerdings deutlich zeitaufwändiger und teurer als die CT mit Stroke-Protokoll.

Der Vorteil der MRT besteht allerdings darin, dass die Ausdehnung eines frischen ischämischen Infarkts durch Verwendung sog. diffusionsgewichteter Sequenzen schon früh (dtl. unter 3 Stunden) sicher nachgewiesen werden kann (Chalela et al. 2007).

1.10 Kontrastmittelaustritt bei geschädigter Blut-Hirn-Schranke nach Thrombolysetherapie

1.10.1 Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Das zentrale Nervensystem ist durch die sog. Blut-Hirn-Schranke (BHS) vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern und Toxinen geschützt (Hamann et al. 1996, del Zoppo 1994, Duport et al. 1998). Diese Barriere besteht aus Endothelzellen, Basalmembran, Astrozyten und Perizyten (Abb. 3). Wesentlicher Bestandteil der BHS sind Endothelzellen, die über Tight-Junctions eng miteinander verknüpft sind und die kapillären Blutgefäße zum Gehirn hin auskleiden (Raub et al. 1992).

1.10.2 Störung der Blut-Hirn-Schranke

Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke ist bei vielen ZNS-Erkrankungen gestört. Beim ischämischen Schlaganfall kommt es zu einem zytotoxischen Ödem zunächst in den Neuronen, den Gliazellen und schließlich in den Endothelzellen (Rosenberg 1999). Etwa ab der sechsten Stunde nach Insultbeginn kommt es dann zu einem Austritt von Serumanteilen auf Grund der erhöhten Permeabilität der BHS in Folge der zugrunde gegangenen Endothelzellen. Daraus entsteht folglich ein vasogenes Ödem (del Zoppo 1994). Schwerere Infarkte können die BHS so stark schädigen, dass sowohl kleine als auch große Moleküle austreten können. Patienten mit ausgedehnten Infarkten haben somit auch eine erhöhte Blutungsgefahr (Neuwelt 1989).

1.10.3 Kontrastmittelaustritt nach Thrombolysetherapie

Die BHS schützt das Hirnparenchym nicht nur vor Toxinen und Krankheitserregern aus dem Blutkreislauf, sondern verhindert auch den Übertritt von intravenös appliziertem Kontrastmittel in das Hirnparenchym. Aus diesem Grund werden

üblicherweise bei zerebralen Schnittbilduntersuchungen lediglich die intrakraniellen Gefäße, nicht jedoch das Hirnparenchym kontrastiert. Kontrastmittel reichert sich nur dann im Hirngewebe an, wenn die BHS durch entzündliche, ischämische oder tumoröse Prozesse beschädigt ist. Somit kommt es zum Austritt von Kontrastmittel in das Hirnparenchym, wenn die Blut-Hirn-Schranke wie beim Infarkt gestört ist. Insbesondere auf unmittelbar posttherapeutischen Kontroll-CTs nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie werden daher relativ häufig Hyperdensitäten im abhängigen Parenchym beobachtet (Urbach et al. 1998). Diese müssen von Parenchymblutungen, einer gefürchteten Komplikation jeder rekanalisierenden Therapie, abgegrenzt werden.

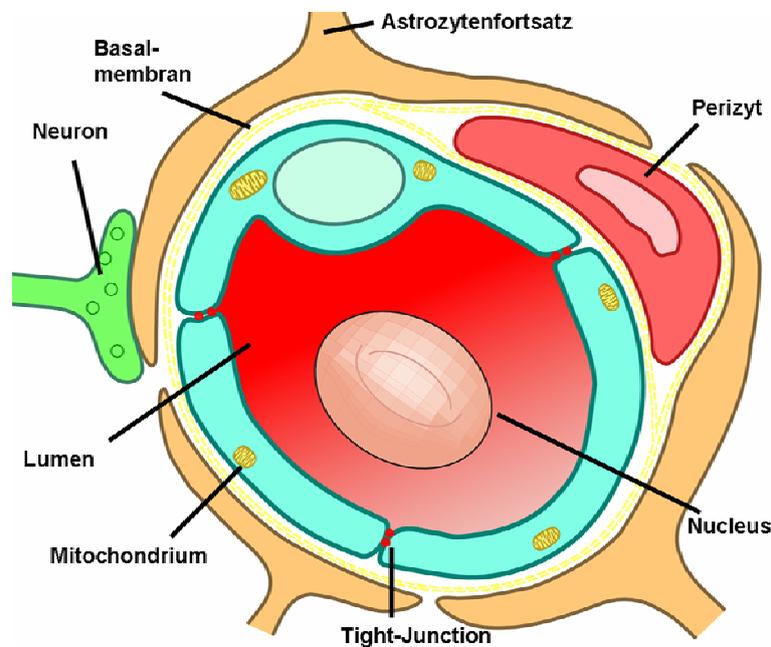


Abbildung 3: Blut-Hirn-Schranke (modifiziert aus Rapoport 2001)

2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Bei Nachweis hyperdenser Läsionen in einer postinterventionellen CT-Untersuchung muss zwischen einer Einblutung und einem Kontrastmittelaustritt (KM-Austritt) unterschieden werden. Diese Unterscheidung kann im Einzelfall schwierig sein, ist jedoch von prognostischer Bedeutung.

Bislang existieren keine systematischen Untersuchungen zur Korrelation zwischen dem Ausmaß eines postinterventionellem KM-Austritts und der Ausdehnung des letztlich resultierenden Infarkts.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher zunächst die Häufigkeit solcher KM-Austritte im Vergleich zu Einblutungen nach interventioneller Rekanalisationstherapie bei Patienten mit Gefäßverschlüssen im vorderen oder hinteren Kreislauf bestimmt. Im Anschluss wurde untersucht, inwieweit die Ausdehnung eines KM-Austritts mit dem späteren Infarktausmaß korreliert. Zusätzlich wurde der mögliche Einfluß folgender Faktoren auf das Entstehen eines Kontrastmittelaustritts untersucht: Art der Intervention, Dauer der Intervention, Dauer von Symptombeginn bis zum Ende der Intervention, Menge an verwendetem rt-PA und Menge an appliziertem Kontrastmittel.

3 Material und Methodik

3.1 *Patientenkollektiv*

Es wurde eine elektronische Datenbankrecherche durchgeführt, um alle Patienten zu identifizieren, die im Zeitraum von 2001 bis 2007 aufgrund eines Verschlusses im vorderen oder hinteren Kreislauf in der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums der Universität München interventionell behandelt wurden. Als Suchkriterien wurden die Begriffe „Thrombolyse“ und „mechanische Rekanalisation“ gewählt. Bei der Datenbank handelte es sich um eine Access-Datenbank (Microsoft, Redmond, USA). In dieser finden sich alle Interventionen, die in der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Großhadern, durchgeführt wurden.

Es wurden 190 Patienten unter diesen Schlagwörtern gefunden. Daraus wurden nur diese ausgewählt, die einen Verschluss im Bereich des vorderen Gefäßkreislaufs (A. cerebri media oder A. carotis interna) oder eine Basilaristhrombose hatten.

Insgesamt wurden 109 Patienten (50 weibliche, 59 männliche) mit einem Gefäßverschluss im vorderen bzw. im hinteren Kreislauf ermittelt, bei denen ein endovaskulärer Rekanalisationsversuch (mechanische Rekanalisation und/oder lokale Thrombolyse) stattgefunden hatte.

Zur Aufnahme eines Patienten in die Studie mussten zusätzlich die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt sein.

3.1.1 **Einschlusskriterien**

1. Vorliegen einer unmittelbar postinterventionellen Nativ-Computertomographie (**CT 1**). Diese CTs wurden im Hinblick auf das Vorliegen eines rein ischämischen Infarkts und/oder einer parenchymalen Hyperdensität (d.h. einer Parenchymlutung oder eines KM-Austritts) analysiert.
2. Vorliegen eines Verlaufs-CTs, das $24\text{h}\pm 6\text{h}$ nach Intervention durchgeführt wurde (**CT 2**), um eine im direkt postinterventionellen CT aufgetretene Hyperdensität als Blutung oder KM-Austritt identifizieren zu können. Als KM-Austritt wurden diejenigen Hyperdensitäten im CT 1 bewertet, die sich im CT 2 wieder iso- oder hypodens darstellten. War die Hyperdensität im CT 2 noch vorhanden, wurde die Hyperdensität im CT 1 als Blutung gewertet (Komiya)

et al. 1993, Wildenhain et al. 1994, Urbach et al. 1998, Mericle et al. 2000, Nakano et al. 2001, Yoon et al. 2004)

3. Vorliegen eines späten Verlaufs-CT bzw. -MRT (>48h) (**US 3**). Diese Verlaufsaufnahme diente zur Ermittlung des endgültigen Infarktvolumens.

106 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Bei den übrigen 3 Patienten lag kein Verlaufs-CT bzw. -MRT >48h vor.

3.1.2 Klinische Parameter

Der klinische Schweregrad bei Einlieferung der Patienten in das Universitätsklinikum Großhadern wurde mit Hilfe der modified Rankin Scale (mRS) auf Grundlage der klinischen Angaben in den Arztbriefen ermittelt (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Modified Rankin Scale (Wolfe et al. 1991)

Punkte	Bewertung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptome
2	Unfähig, alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen
3	Hilfsbedürftig, jedoch gehfähig
4	Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen
5	Bettlägerig, inkontinent, ständig hilfsbedürftig
6	Tod

Der Skalenwert 6 (Tod) wurde zusätzlich zur Standardskala aufgenommen um eine übersichtlichere Datenveranschaulichung zu ermöglichen.

Das Outcome der Patienten wurde wiederum anhand der Arztbriefe in Form des modifizierten Glasgow Outcome Score (GOS), einer Skala zur Beurteilung des Rehabilitationsergebnisses (Jennett et al. 1979), bestimmt (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Modifizierter Glasgow Outcome Score (Jennett et al. 1979)

Punkte	Bewertung
1	Gute Erholung
2	Mäßige Behinderung ohne fremde Hilfe in der täglichen Lebensführung
3	Schwere Behinderung mit fremder Hilfe in der täglichen Lebensführung
4	Persistierender vegetativer Zustand, apallisch
5	Tod

Zur Erfassung der Menge an benötigtem Kontrastmittel und rt-PA während der durchgeführten Angiographie, sowie der Dauer dieser Behandlung, wurden die Interventionsprotokolle herangezogen.

Informationen über die Art der Rekanalisation und die Dauer von Symptombeginn bis Ende der Angiographie wurden aus den Interventionsprotokollen und den Arztbriefen entnommen.

3.2 Bildgebung

3.2.1 Computertomographie

Nativ-CTs und CTAs wurden an einem 4- oder 64-Zeilen-CT-Gerät (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) oder an einem 16-Zeilen-CT (GE-Healthcare, Milwaukee, USA) aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgten mit folgenden Parametern: 120 kV, 120-140 mAs, Kollimation: 4x1.0 mm, 16x0.75 mm, 64x0.62 mm. Die intravenöse Gabe von Kontrastmittel mit einer Jodkonzentration von 300 mg/mL erfolgte mit einer Verzögerung von 35 s. Abhängig von der Größe des Katheters wurde eine Injektionsrate von 3 und 5 mL/s gewählt.

3.2.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen erfolgten an einem 1.5 Tesla MRT-Scanner (Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) oder einem 3 Tesla Scanner (GE-Healthcare, Milwaukee, USA). Dabei wurden die in Tab. 4 bzw. Tab. 5 aufgeführten Sequenzen und Sequenzparameter verwendet.

Tabelle 4: MRT-Sequenzen und Sequenzparameter am 1.5 Tesla Scanner

	DWI	T2-SE*	PD-SE*	FLAIR	TOF-MRA
TR/TE/TI [ms]	4200/139/-	2750/14/-	2210/85/-	7500/74/2500	20/7,15/-
FOV [mm²]	220/220	220/220	220/220	220/220	20.0
Matrix [mm]	128/128	256/256	256/256	204/256	384/288
Schichtdicke [mm]	5	6	6	5	0.8
b-Wert [s/mm²]	1000	-	-	-	-

TR: Repetitionszeit; TE: Echozeit; TI: Inversionszeit; FOV: Field of View; DWI: diffusion-weighted imaging; SE: Spin-echo; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery; TOF-MRA: Time-of-Flight MR-Angiography; *: T2- und PD-Echo wurden aufgenommen als Doppelecho acquiert.

Tabelle 5: MRT-Sequenzen und Sequenzparameter am 3 Tesla Scanner

	DWI	T2-SE*	FLAIR	TOF-MRA
TR/TE/TI [ms]	6200/91/-	4500/88,3/-	8502/120/2250	23/3,6/-
FOV [mm²]	220/220	220/220	120/220	200/200
Matrix [mm]	128/128	512/512	320/320	320/320
Schichtdicke [mm]	5	3	5	0.8
b-Wert [s/mm²]	1000	-	-	-

TR: Repetitionszeit; TE: Echozeit; TI: Inversionszeit; FOV: Field of View; DWI: diffusion-weighted imaging; SE: Spin-echo; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery; TOF-MRA: Time-of-Flight MR-Angiography; *: über Hirnstamm und Kleinhirn.

3.2.3 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA-Untersuchungen und Interventionen wurden an einer biplanaren DSA-Einheit (Neurostar, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Sie umfassten je nach Befund selektive Katheterisierungen der Aa. carotides internae bzw. der dominanten A. vertebralis zur diagnostischen Sicherung des Gefäßverschlusses. Im Anschluß wurde dann die jeweilig indizierte Intervention durchgeführt.

3.3 Auswertung der Bilddaten und Datenanalyse

Die Analyse der CT und MRT Untersuchungen wurde von zwei Neuroradiologen im Konsensusverfahren durchgeführt. Die Auswerter hatten zum Befundungszeitpunkt keinen Zugang zu demographischen oder klinischen Daten der Patienten.

Die Beurteilung jedes Falles erfolgte in mehreren Schritten.

1. Zunächst wurde die durchgeführte Angiographie analysiert. Die Lokalisation des initialen Gefäßverschlusses und der Rekanalisationserfolg wurden beurteilt.
2. Dann wurde die unmittelbar postinterventionelle CT-Untersuchung (CT 1) ausgewertet. Zeigten sich hier ein unauffälliger Befund oder rein ischämische Infarkte, wurde der jeweilige Fall *nicht* weiter analysiert. Waren ein oder mehrere hyperdense Areale im Hirnparenchym nachweisbar, wurden diese den in Tab. 6 aufgeführten Lokalisationen zugeordnet.

Tabelle 6: Lokalisation im Bereich der MCA bzw. BA

MCA*	BA
Stammganglien	Hirnstamm
übriges MCA-Gebiet	Kleinhirn
Stammganglien+übriges MCA-Gebiet	Hirnstamm+Kleinhirn

MCA: Arteria cerebri media; BA: Arteria basilaris; *: „übriges MCA-Stromgebiet“ bezieht sich auf das gesamte MCA-Territorium mit Ausnahme der Stammganglien.

3. Darüber hinaus wurde durch Setzen einer kreisförmigen Region Of Interest innerhalb jedes Areal die mittlere Dichte in Hounsfield Einheiten (HE) bestimmt.
4. Waren in der *CT 1* eine oder mehrere Hyperdensitäten im Parenchym vorhanden, wurde anschließend die *CT 2* (Verlaufskontrolle nach 24h±6h) ausgewertet. Initial hyperdense Läsionen, die sich in dieser Kontrolle *iso- oder hypodens* darstellten, wurden als *Kontrastmittelaustritte* gewertet (Abb. 4). Areale, die auch in *CT 2* hyperdens waren, wurden dagegen als Einblutungen interpretiert (Abb. 5, 6).
5. Wurde eine Hyperdensität als KM-Austritt gewertet, wurde ihr Volumen ausgemessen (s.u.).
6. Anhand der Verlaufs-CT oder -MRT nach >48h (*US 3*) wurde dann im nächsten Schritt das endgültige Infarktvolumen bestimmt. Hierzu wurde das Volumen der sich demarkierenden Hypodensität (im CT) bzw. der Diffusionsrestriktion (in der Diffusions-MRT) bzw. der Hyperintensität (in der T2-gewichteten MRT-Sequenz) ausgemessen.

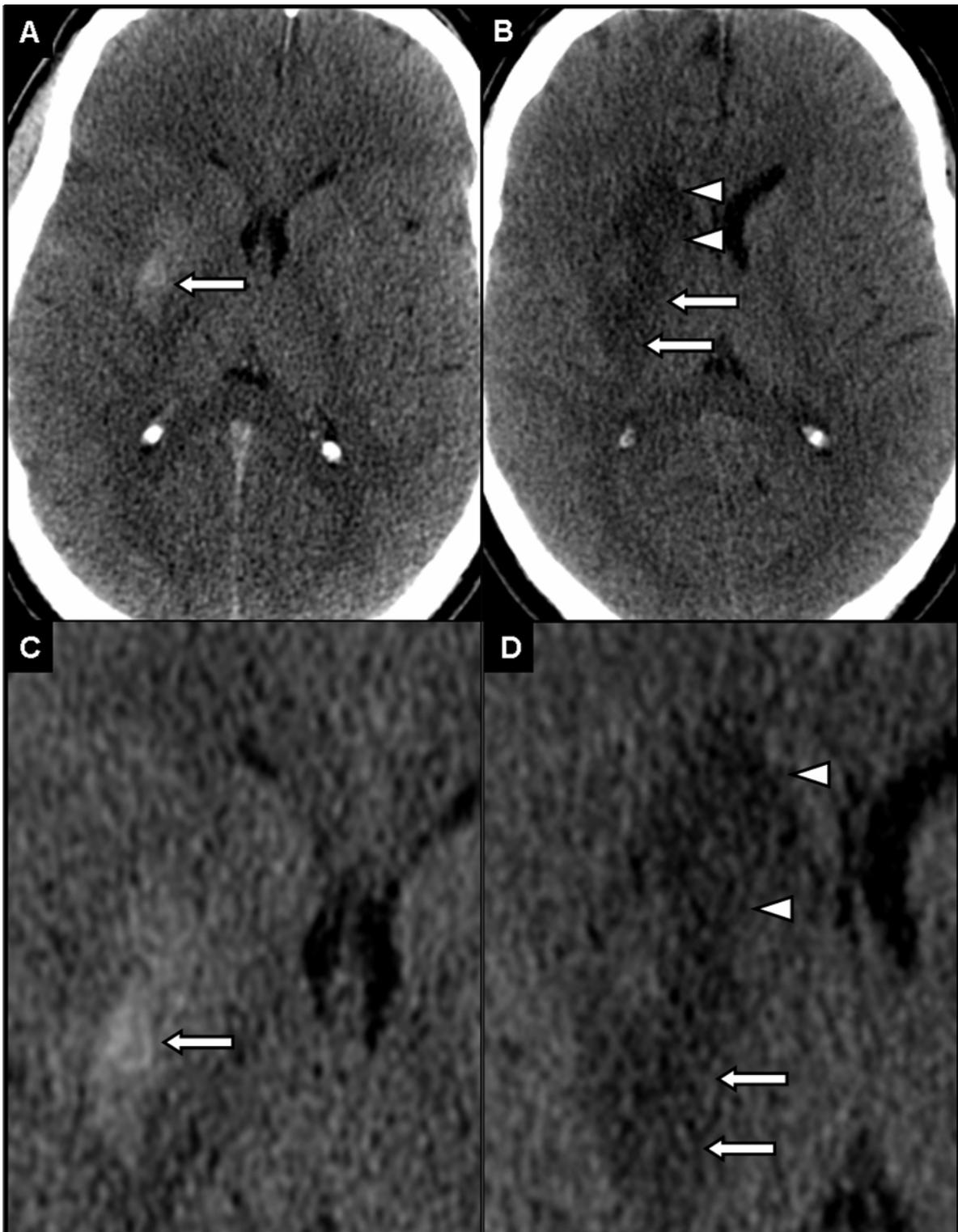


Abbildung 4: Postinterventioneller Kontrastmittelaustritt

55-jährige Patientin nach Teilrekanalisation eines M1-Verschlusses der MCA rechts. In der CT direkt postinterventionell (A, C) zeigt sich eine Hyperdensität im posterioren Anteil des Putamens rechts (weißer Pfeil in A, C). In der CT >48h nach Intervention (B, D) demarkiert sich ein ischämischer Infarkt im Putamen (weiße Pfeile in B, D) und im Nucleus caudatus (Pfeilspitzen in B, D) rechts. Das Volumen des resultierenden Infarkts übersteigt etwas das Volumen des Kontrastmittelaustritts. C und D stellen jeweils die vergrößerten Ausschnitte von A und B dar. Die markierten Hyperdensitäten in A und C wurden als Kontrastmittelaustritte interpretiert, da sie sich im Verlaufs-CT >48h nach Intervention hypodens darstellten (B und D).

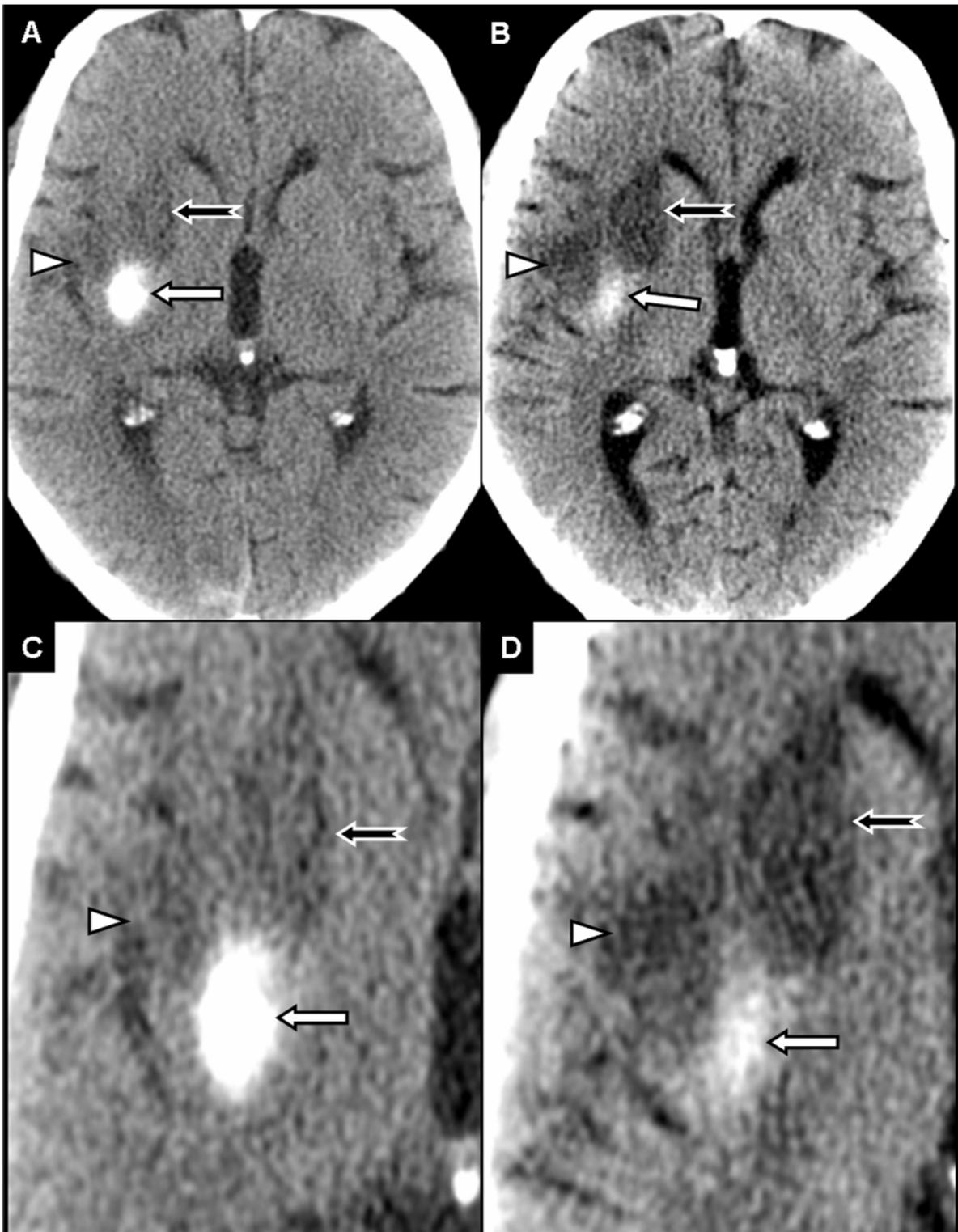


Abbildung 5: Postinterventionelle Einblutung

72-jährige Patientin nach Rekanalisation eines Verschlusses des M1-Segments der rechten MCA. Es zeigen sich in der CT direkt nach Intervention (A, C) Hyperdensitäten im posterioren Putamen rechts (weißer Pfeil in A, C), sowie ischämische Infarktareale im anterioren Putamen rechts (schwarzer Pfeil in A, C) und in der Insel rechts (Pfeilspitze in A, C). Im CT >24h nach Intervention (B, D) ist die Hyperdensität im posterioren Putamen weiterhin nachweisbar (weißer Pfeil in B, D). Die primär bereits ischämischen Areale im posterioren Putamen (schwarzer Pfeil) und in der posterioren Insel (Pfeilspitze) demarkieren sich deutlicher. C und D sind vergrößerte Ausschnitte von A bzw. B. Die markierten Hyperdensitäten in A und C wurden als Einblutungen interpretiert, da sie sich im Verlaufs-CT ebenfalls hyperdens darstellten (B und D).

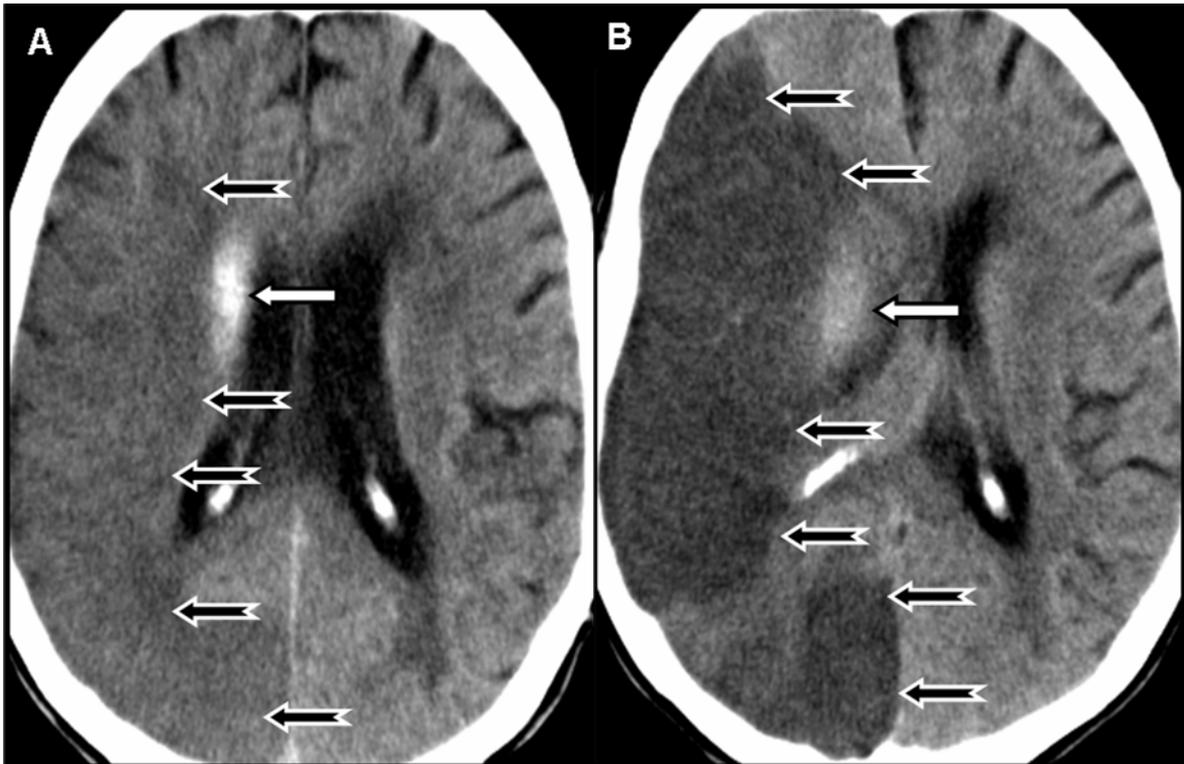


Abbildung 6: Postinterventionelle Blutung und großer Infarkt nach erfolgloser Rekanalisation

64-jähriger Patient nach erfolgloser Rekanalisation eines Carotis-T-Verschusses rechts. Unmittelbar nach Intervention zeigt sich ein hyperdenses Areal im Nucleus caudatus rechts (weißer Pfeil in A) und eine beginnende Demarkierung eines großen Media- und Posteriorinfarkts rechts (schwarze Pfeile in A). Im Verlaufs-CT (B) stellt sich der Nucleus caudatus weiterhin hyperdens dar, die Hyperdensität wurde daher als Einblutung gewertet (weißer Pfeil in B). Der große ischämische Media- und Posteriorinfarkt rechts demarkiert sich im Verlauf deutlicher (schwarze Pfeile in B).

A: Direkt postinterventionelles CT; B: Verlaufs-CT >24h nach Intervention. Die markierte Hyperdensität in A wurde als Einblutung interpretiert, da sie sich im Verlaufs-CT weiterhin hyperdens darstellte (B).

Schritt 1, 2, 3 und 4 wurden an einer PACS-Workstation (Picture Archiving and Communication System, Magic View VE42, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Bestimmung der Volumina in Schritt 5 und 6 dagegen erfolgte mit Hilfe von OsiriX (OsiriX Imaging Software, 3.3), wie folgt: Um zu untersuchen, ob sich Stammganglien und übriges MCA-Territorium (für Verschlüsse im vorderen Kreislauf), bzw. Hirnstamm und Kleinhirn (für Basilarisverschlüsse) hinsichtlich ihrer Neigung zum Kontrastmittelaustritt unterscheiden, wurden die betroffenen Volumina in den genannten Lokalisationen zunächst separat bestimmt. Für *jede* der genannten Lokalisationen (siehe Tabelle 5) wurde zunächst durch manuelles Umfahren mit einem Zeichenwerkzeug schichtweise die Fläche des betroffenen Areals (d. h. der Hyperdensität in Schritt 5, bzw. des Infarktes in Schritt 6) bestimmt. Die einzelnen Flächen wurden danach

addiert und mit den jeweiligen Schichtdicken multipliziert. Dadurch wurde für jeden Patienten das Volumen des von dem KM-Austritt betroffenen Hirngewebes (Schritt 5) bzw. das Infarktvolumen (Schritt 6) in der jeweiligen Lokalisation bestimmt. Durch Addition der betroffenen Volumina in den verschiedenen Lokalisationen wurden dann das Gesamtvolumen des KM-Austritts sowie das Gesamtfarktvolumen des jeweiligen Patienten errechnet.

3.4 Gruppeneinteilung

Zur weiteren Auswertung wurden die 106 Patienten in Abhängigkeit der Befunde in CT 1 bzw. CT 2 in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt: n=41. Bei 25 Patienten lag ein Verlaufs-MRT vor, bei 16 Patienten eine Verlaufs-CT.

Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung: n=32.

Gruppe C: Patienten mit reinem ischämischen Infarkt postinterventionell, ohne Hyperdensitäten: n=33.

Diese drei Hauptgruppen wurden jeweils in zwei Untergruppen unterteilt:

Gruppe A1: postinterventioneller KM-Austritt bei einem Verschluss im Bereich des vorderen Kreislaufs (A. cerebri media oder A. carotis interna).

Gruppe A2: postinterventioneller KM-Austritt bei einem Verschluss im Bereich des hinteren Kreislaufs (A. basilaris).

Gruppe B1: postinterventionelle Blutung bei einem Verschluss im Bereich des vorderen Kreislaufs (A. cerebri media oder A. carotis interna).

Gruppe B2: postinterventionelle Blutung bei einem Verschluss im Bereich des hinteren Kreislaufs (A. basilaris).

Gruppe C1: postinterventioneller Infarkt bei einem Verschluss im Bereich des vorderen Kreislaufs (A. cerebri media oder A. carotis interna).

Gruppe C2: postinterventioneller Infarkt bei einem Verschluss im Bereich des hinteren Kreislaufs (A. basilaris).

3.5 Statistische Analyse

Zur Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen folgender Parameter wurde das Computerprogramm Excel (Microsoft Excel, 2000) verwendet:

- Alter der Patienten
- Dauer der Intervention
- Menge an appliziertem Kontrastmittel
- Menge an verwendeter Lyse
- Dauer von Symptombeginn bis Ende der Intervention

Um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A, B und C hinsichtlich der folgenden Parameter zu ermitteln, wurde ein gepaarter two tailed-Test (TTEST-Funktion, Microsoft Excel, 2000) durchgeführt. $P \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet:

- mittlere Dauer der Intervention
- Menge an appliziertem Kontrastmittel
- Menge an verwendeter Lyse
- Dichte der postinterventionell aufgetretenen Hyperdensitäten
- Dauer von Symptombeginn bis Ende der Angiographie

Die Literaturrecherche erfolgte unter Zuhilfenahme von PubMed.

4 Ergebnisse

Insgesamt konnten 106 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (58 Männer [55%] und 48 Frauen [45%], mittleres Alter 49,1 Jahre [Alterspanne 20-89 Jahre]).

Bei 62 Patienten (58%) lag ein Verschluss der A. basilaris vor, bei 44 (42%) Patienten ein Verschluss im vorderen Kreislauf (MCA oder ACI).

4.1 Angiographischer Befund

Lokalisation des Gefäßverschlusses

Von den 62 Patienten mit Basilaristhrombose zeigten 21 Patienten (34%) einen Verschluss des distalen Gefäßdrittels. Das mittlere Drittel der Basilaris war bei 20 Patienten (32%), das proximale Drittel bei 10 Patienten (16%) okkludiert. Bei 10 Patienten (16%) betraf der Gefäßverschluss mehr als ein Drittel des Gefäßes.

Von den 44 Patienten mit Verschluss im vorderen Kreislauf lag bei 2 Patienten ein Carotis-T-Verschluss, bei 30 Patienten (68%) ein M1-Verschluss (Abb. 7) und bei 7 Patienten (16%) ein M2-Verschluss vor. Bei 4 Patienten (9%) waren M1- und M2-Segmente betroffen. Die genauere Aufteilung der Lokalisationen ist in Tab. 7 dargestellt.

Tabelle 7: Lokalisation der Gefäßverschlüsse

Gefäß	Lokalisation	Patienten (n)
A. basilaris	Distales Drittel	21
	Mittleres Drittel	20
	Proximales Drittel	10
	Distales + mittleres Drittel	4
	Mittleres + proximales Drittel	4
	Kompletter Verschluss	2
	Keine Angaben	1
Vorderer Kreislauf	Carotis-T-Verschluss	2
	M1-Segment	30
	M2-Segment	7
	M1 + M2-Segment	4
	Keine Angaben	1

n: Anzahl.

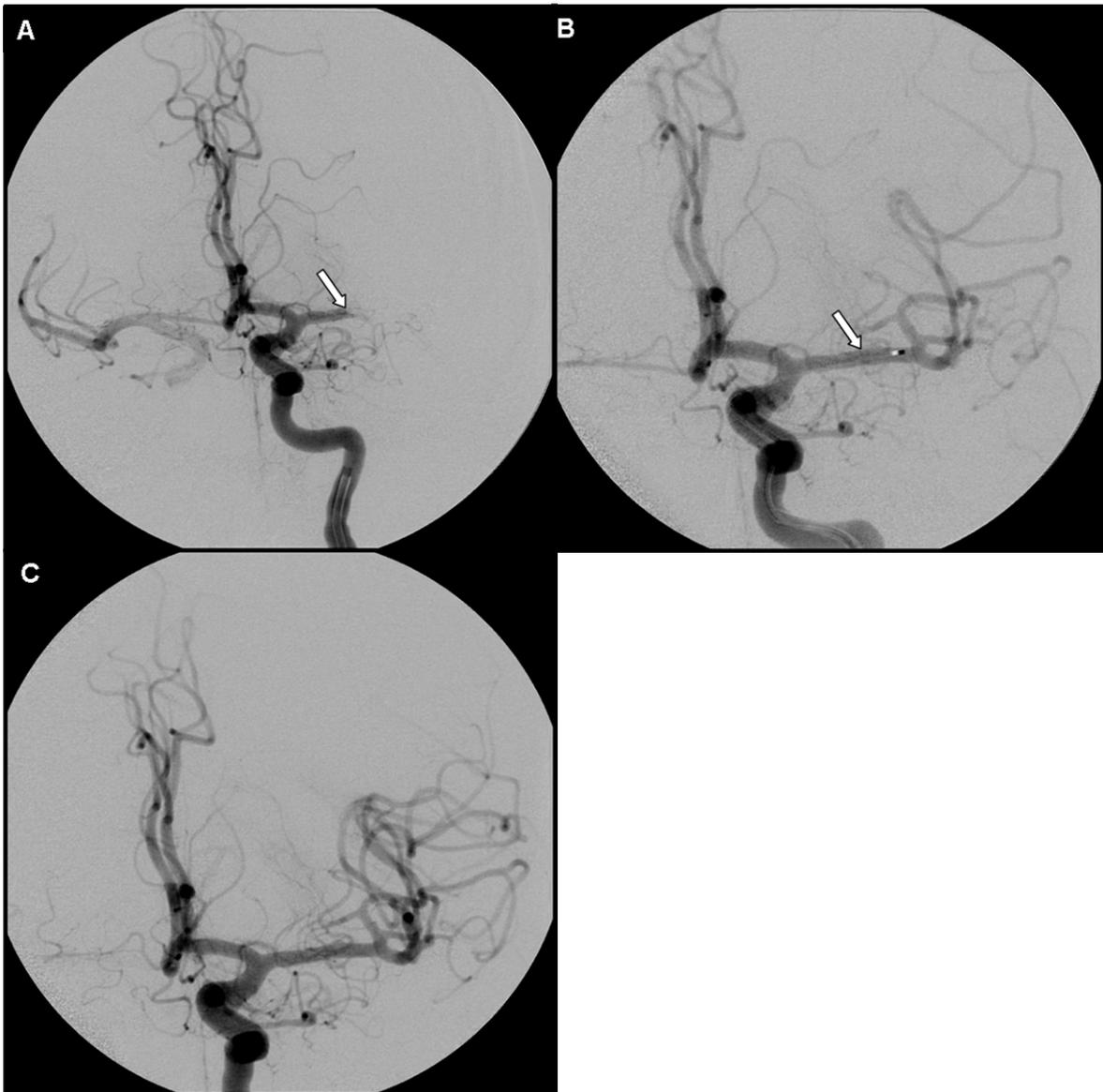


Abbildung 7: Angiographischer Verlaufsbefund eines erfolgreich rekanalisierten M1-Verschlusses

67-jähriger Patient mit Verschluss des distalen M1-Segments links (A; weißer Pfeil). Der Verschluss wurde mechanisch rekanalisiert. In B ist der Mikrokatheter erkennbar (weißer Pfeil). C zeigt die Abschlusskontrolle nach vollständiger Rekanalisation der Arteria cerebri media.

4.2 Klinische Symptomatik und Verlauf

4.2.1 modified Rankin Scale (mRS)

Die mRS bei Aufnahme konnte bei 103 Patienten ermittelt werden (Tab. 8). Die häufigsten Symptome bei Verschlüssen im vorderen Kreislauf waren: Hemiparese (n=43), globale Aphasie (n=22), Dysarthrie (n=18) und/oder Fazialisparese (n=17), bei Nachweis einer Basilaristhrombose war das häufigste Symptom das Koma (n=29).

Tabelle 8: modified Rankin Scale bei Aufnahme

mRS	Patienten mit Verschluss im Bereich des vorderen Gefäßkreislaufs (n)	Patienten mit Basilaristhrombose (n)
1	-	-
2	-	3
3	5	4
4	30	19
5	7	35

mRS: modified Rankin Scale; n: Anzahl.

4.2.2 Glasgow outcome score (GOS)

Bei 94 Patienten konnte der GOS ermittelt werden (Tab. 9), bei 12 Patienten lagen keine Angaben zum klinischen Outcome vor. 28 Patienten (30%) sind verstorben: 22 Patienten mit einer Basilaristhrombose (79%), 6 Patienten (21%) mit einem Verschluss im vorderen Gefäßkreislauf.

Tabelle 9: Glasgow outcome score bei Entlassung bzw. Verlegung

GOS	Patienten mit Verschluss im Bereich des vorderen Gefäßkreislaufs (n)	Patienten mit Verschluss im Bereich der BA (n)
1	5	6
2	9	10
3	17	15
4	4	0
5	6	22

GOS: Glasgow Outcome Score; BA: Arteria basilaris; n: Anzahl.

4.3 Häufigkeit von Kontrastmittelaustritt, Blutung und Infarkt postinterventionell

In insgesamt 73 der 106 Fälle (69%) war unmittelbar postinterventionell ein hyperdenses Areal in der CT nachweisbar.

Bei 41 dieser Patienten (39%) handelte es sich um einen KM-Austritt (=Gruppe A). 16 dieser Patienten hatten einen Verschluss im vorderen Kreislauf (=Gruppe A1) und 25 eine Basilaristhrombose (=Gruppe A2). Bei 32 Patienten (30%) lag eine postinterventionelle Blutung vor (=Gruppe B), davon hatten 16 Patienten einen Verschluss im vorderen Kreislauf (=Gruppe B1), und 16 Patienten eine Basilaristhrombose (=Gruppe B2).

33 Patienten (31%) hatten in der postinterventionellen CT rein ischämische Infarkte (ohne Nachweis einer Hyperdensität) (=Gruppe C). Bei 12 dieser Patienten lag ein Verschluss im vorderen Kreislauf vor (=Gruppe C1), in 21 Fällen eine Basilaristhrombose (=Gruppe C2).

Tab. 10 und Abb. 8 geben eine Übersicht über die demographischen Daten der Patientenkollektive.

Tabelle 10: Demographische Daten der Patientenkollektive

	Anzahl (n)	Geschlecht (m/w) (n)	Mittleres Alter (Jahre)	Altersspanne (Jahre)
Gruppe A				
A1	16	7/9	64,3	52-77
A2	25	18/7	61,7	26-83
Gruppe B				
B1	16	8/8	57	33-74
B2	16	9/7	55,1	23-75
Gruppe C				
C1	12	5/7	58,7	26-77
C2	21	11/10	63,1	20-89

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; A1, B1, C1: Verschluss im vorderen Kreislauf; A2, B2, C2: Verschluss der Arteria basilaris; m: männlich; w: weiblich; n: Anzahl.

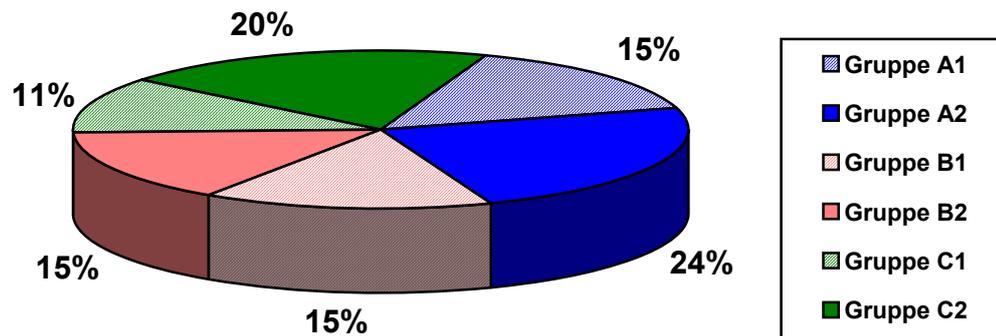


Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der drei Gruppen

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; A1, B1, C1: Verschluss im Bereich des vorderen Gefäßkreislaufes; A2, B2, C2: Verschluss im Bereich der Arteria basilaris.

Kontrastmittelaustritt bei Patienten mit Verschluss im vorderen Kreislauf (Gruppe A1)

Bei 8 der 16 betroffenen Patienten dieser Gruppe (50%), betraf der KM-Austritt isoliert die Stammganglien, bei 4 weiteren Patienten waren sie mit betroffen (Tab. 11).

Tabelle 11: Lokalisation der KM-Austritte im vorderen Kreislauf

Lokalisation *	Patienten der Gruppe A1 (n)
Stammganglien	8
Übriges MCA-Stromgebiet	4
Stammganglien und übriges MCA-Stromgebiet	4

*: „übriges MCA-Stromgebiet“ bezieht sich auf das gesamte MCA-Territorium mit Ausnahme der Stammganglien; MCA: Arteria cerebri media; n: Anzahl.

Kontrastmittelaustritt bei Patienten mit BA-Verschluss (Gruppe A2)

Von den 25 Patienten der Gruppe A2 war bei 13 (52%) ein KM-Austritt nur im Hirnstamm nachweisbar, bei den anderen Patienten war das Kleinhirn isoliert oder in Kombination mit dem Hirnstamm betroffen (Tab. 12).

Tabelle 12: Lokalisation der KM-Austritte im hinteren Kreislauf

Lokalisation	Patienten der Gruppe A2 (n)
Hirnstamm	13
Kleinhirn	4
Hirnstamm und Kleinhirn	8

n: Anzahl.

4.4 Dichtewerte

Die als KM-Austritt gewerteten Hyperdensitäten hatten mittlere Dichtewerte von 53,2 HE, während Blutungen eine mittlere Dichte von 86,2 HE aufwiesen. Der Unterschied war hoch signifikant (Tab. 13).

Tabelle 13: Dichtewerte

	Mittelwert [HE]	Standard-Abweichung [HE]	Spanne [HE]	p-Wert \leq
Gruppe A	53,2	9,03	37-80	} 4,823e-07
Gruppe B	86,2	37,98	50-215	

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; HE: Hounsfield Einheit; $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen.

4.5 Vergleich zwischen Ausdehnung des Kontrastmittelaustritts und entgültigem Infarktvolumen

Bei 33 Patienten aus Gruppe A (80%) überstieg das endgültige Infarktvolumen das initiale Volumen des KM-Austritts, 15 dieser Patienten hatten einen Verschluss im vorderen Kreislauf, 18 einen BA-Verschluss. Bei Verschluss im vorderen Kreislauf war dabei das Volumen des Infarktareals im Mittel um 84% größer als das Volumen des KM-Austritts, (mittlere Volumenzunahme = 679 mm³), bei den Patienten mit BA-Thrombose übertraf das Infarktvolumen das Volumen des KM-Austritts um durchschnittlich 68% (mittlere Volumenzunahme = 398 mm³) (vgl. Tab. 14, 15) (Abb. 9, 10).

Bei 6 Patienten mit BA-Verschluss war das Volumen des KM-Austritts größer als das resultierende Infarktvolumen, im Mittel um 48% (mittlere Differenz von 182

mm³; Tab. 16). Bei 10 Patienten (24%) kam es in mindestens einem Areal, das initial einen KM-Austritt zeigte, im Verlaufs-CT zu keiner Infarzierung (Abb. 11, 12). Im Bereich der Stammganglien beobachteten wir dies in 6 Fällen. Diese Ergebnisse sind in Tab. 17 detaillierter dargestellt.

Bei einem Patienten mit MCA-Verschluss (#9) entwickelte sich trotz initialem KM-Austritt im Verlauf im gesamten MCA-Territorium kein Infarkt (Abb. 13). Bei einem Patienten mit MCA-Verschluss deckte sich die Ausdehnung des KM-Austritts mit der späteren Infarktausdehnung (Abb. 14).

Tabelle 14: Patienten mit MCA-Verschluss bei denen das endgültige Infarktvolumen das Volumen des KM-Austritts überstieg

Patient	Lokalisation des KM-Austritts	Volumen des KM-Austritts [mm ³]	Volumen des Infarkts [mm ³]	Differenz* [mm ³]	Verhältnis** [%]
#1	2	84	309	225	27
#2	1	36	764	728	5
#10	1	15	663	648	2
#18	2	6	174	168	3
#19	2	34	186	152	18
#22	1	23	214	191	11
#23	1	159	615	456	26
#24	1	76	1696	1620	5
#25	1	51	1221	1170	4
#28	1	54	86	32	63
#30	1	33	85	52	39
#31	2	10	1779	1769	1
#33	1	30	790	760	4
#35	1	629	2508	1879	25
#37	1	32	184	152	17

1: Stammganglien; 2: Restliches MCA-Stromgebiet; KM: Kontrastmittelaustritt; *: Differenz: Infarktvolumen – Volumen des KM-Austritts; **: Verhältnis zwischen Volumen des KM-Austritts und endgültigem Infarktvolumen in Prozent.

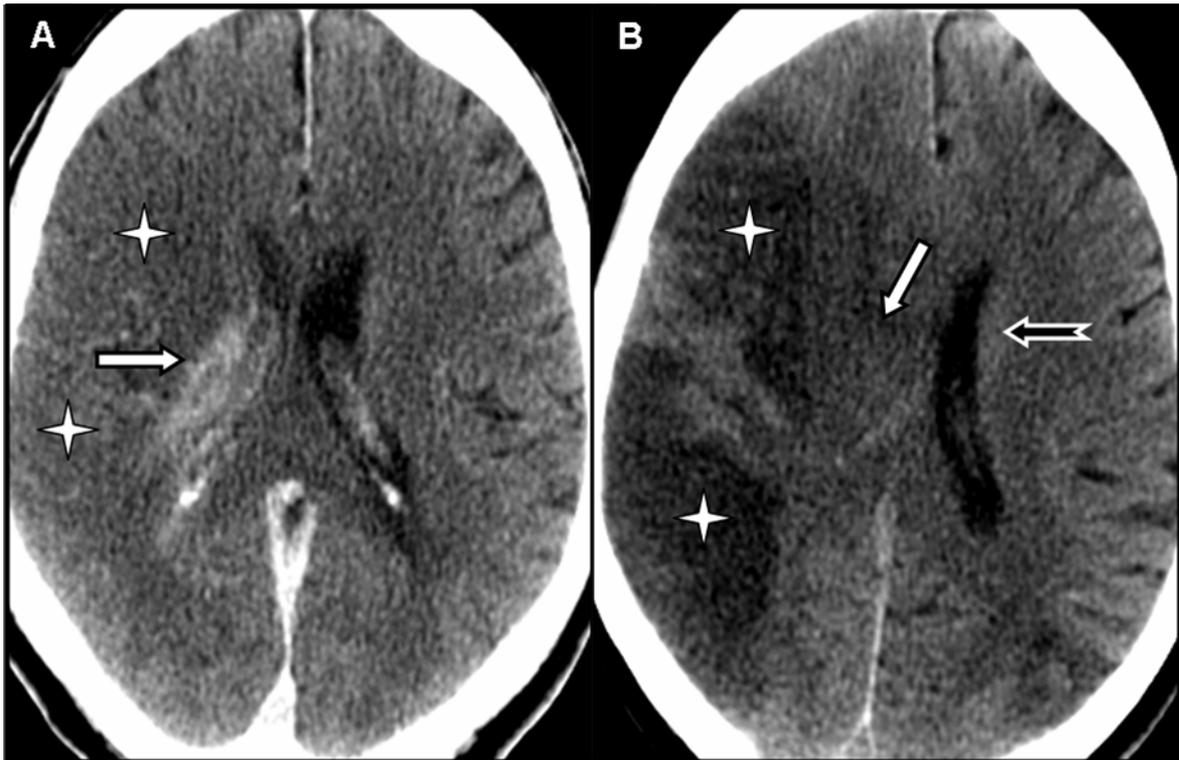


Abbildung 9: Kontrastmittelaustritt nach erfolgloser Rekanalisation eines M1-Verschusses rechts

58-jährige Patientin nach erfolgloser Rekanalisation eines M1-Verschusses der MCA rechts. Eine Hyperdensität ist in der direkt postinterventionellen CT (A) im Bereich des Ncl. caudatus rechts (weißer Pfeil in A) erkennbar. Darüberhinaus zeigt sich bereits eine beginnende Demarkierung eines großen Mediainfarkts rechts (Sterne in A). Im Verlaufs-CT >48h nach Intervention (B) demarkiert sich ein ausgedehnter Mediainfarkt rechts jetzt deutlicher (Sterne). Der Ncl. caudatus rechts (weißer Pfeil in B) ist im Vergleich zum Ncl. caudatus links (schwarzer Pfeil in B) nicht mehr abgrenzbar. Das resultierende Infarktvolumen übersteigt das Volumen des Kontrastmittelaustritts deutlich.

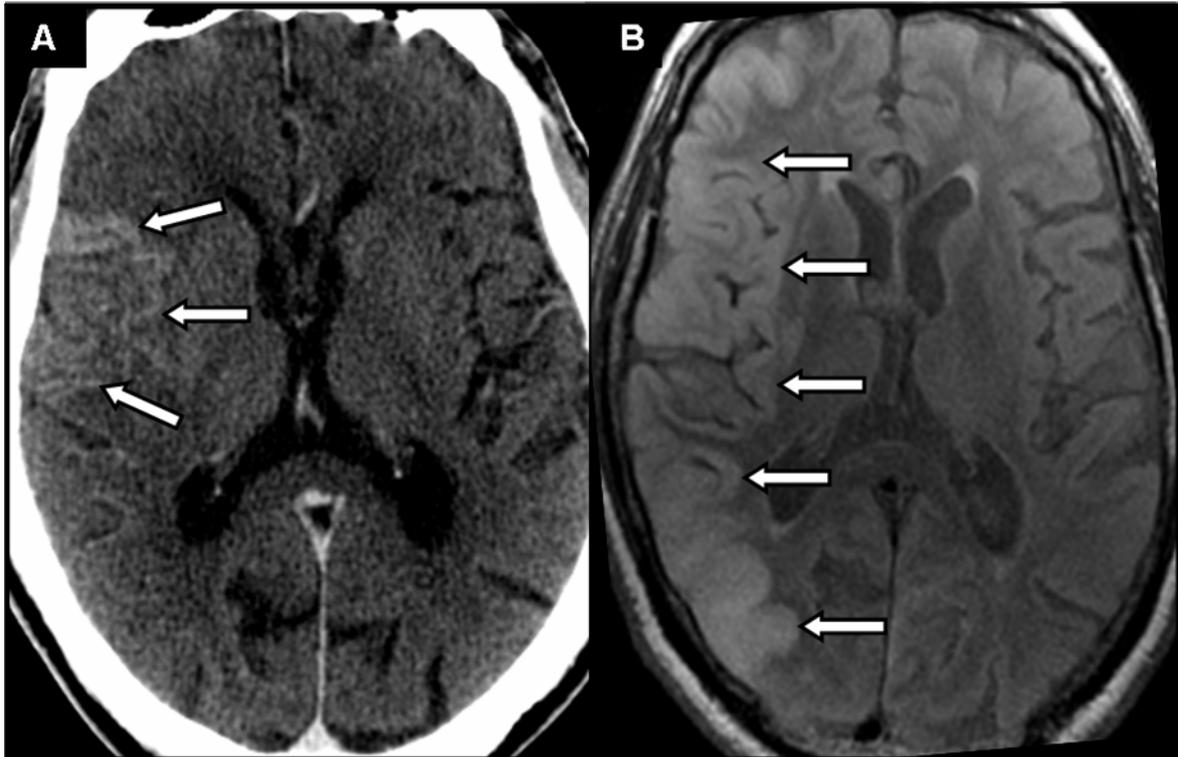


Abbildung 10: Kontrastmittelaustritt nach Teilrekanalisation eines M1-Verschlusses rechts

69-jähriger Patient nach Teilrekanalisation eines M1-Verschlusses der MCA rechts. Es zeigt sich ein Kontrastmittelaustritt im Bereich der Insel rechts (weiße Pfeile in A). Im Verlaufs-MRT >48h nach Intervention zeigt sich ein subtotaler Mediainfarkt rechts (weiße Pfeile in B). Das resultierende Infarktvolumen übersteigt das Volumen des Kontrastmittelaustritts deutlich.

**Tabelle 15: Patienten mit Basilarisverschluss bei denen das endgültige Infarkt-
volumen das Volumen des KM-Austritts überstieg**

Patient	Lokalisation des KM- Austritts	Volumen des KM-Austritts [mm ³]	Volumen des Infarkts [mm ³]	Differenz* [mm ³]	Verhältnis** [%]
#4	2	8	35	27	23
#5	1,2	80	306	226	26
#6	1,2	949	1250	301	76
#7	2	67	1575	1508	4
#8	1,2	150	572	422	26
#13	2	14	20	6	70
#14	1,2	74	134	60	55
#15	1,2	514	1018	504	50
#16	1	20	324	304	6
#20	2	19	241	222	8
#21	1,2	134	1032	898	13
#26	1	64	319	255	20
#27	2	34	382	348	9
#29	1,2	348	563	215	62
#34	1,2	65	1020	955	6
#36	2	9	875	866	1
#38	1	42	508	466	8
#39	1	159	200	41	80

1: Kleinhirn; 2: Hirnstamm; KM: Kontrastmittel; *: Differenz: Infarktvolumen – Volumen des KM-Austritts; **: Verhältnis zwischen Volumen des KM-Austritts und endgültigem Infarktvolumen in Prozent.

**Tabelle 16: Patienten mit Basilarisverschluss bei denen das Volumen des KM-
Austritts größer war als das Volumen des endgültigen Infarkts**

Patient	Lokalisation des KM- Austritts	Volumen des Areal des KM- Austritts [mm ³]	Volumen des Infarkts [mm ³]	Differenz* [mm ³]	Verhältnis** [%]
#3	1,2	362	183	179	51
#11	2	46	2	44	4
#12	2	52	28	24	54
#17	2	7	5	2	71
#40	1,2	360	313	47	87
#41	1,2	1422	629	793	44

1: Kleinhirn; 2: Hirnstamm; KM: Kontrastmittel; *: Differenz: Infarktvolumen – Volumen des KM-Austritts; **: Verhältnis zwischen endgültigem Infarktvolumen und Volumen des KM-Austritts.

Tabelle 17: Patienten, bei denen sich in mindestens einem Areal kein Infarkt aus einem zuvor nachgewiesenen KM-Austritt entwickelt hat

Patient	Gefäßverschluss	Lokalisation*	Volumen des Areals des KM-Austritts [mm ³]
#1	MCA	Übriges MCA-Stromgebiet	8
#2	MCA	Stammganglien	17
#24	MCA	Stammganglien	5
#28	MCA	Stammganglien	16
#30	MCA	Stammganglien	27
#31	MCA	Übriges MCA-Stromgebiet	10
#33	MCA	Stammganglien	30
#35	MCA	Stammganglien	88
#8	BA	Kleinhirn	131
#15	BA	Hirnstamm	49

MCA: Arteria cerebri media; BA: Arteria basilaris; KM: Kontrastmittel; *: "übriges MCA-Stromgebiet" bezieht sich auf das gesamte MCA-Territorium mit Ausnahme der Stammganglien.

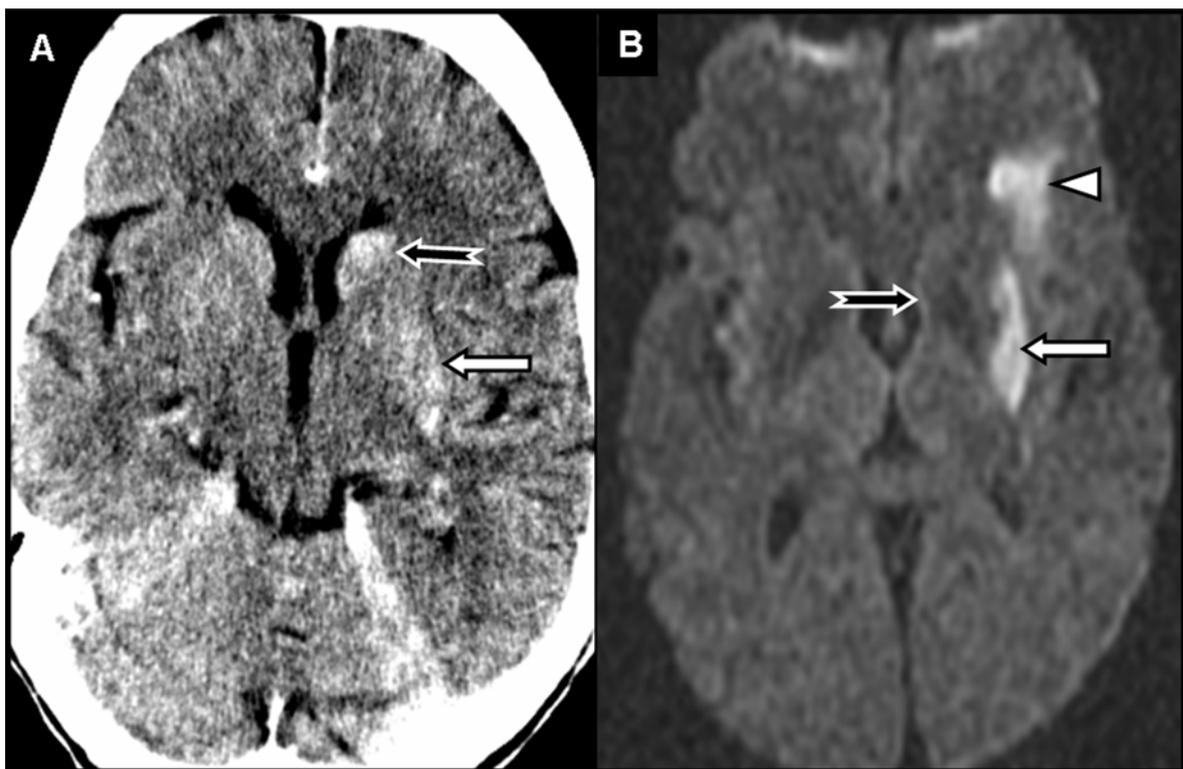


Abbildung 11: Endgültiger Infarkt und Kontrastmittelaustritt überlappen nur teilweise

55-jährige Patientin mit Verschluss im Bereich der MCA (M1-Segment) links. Im unmittelbar postinterventionellen CT (A) zeigt sich ein Kontrastmittelaustritt im Caput nuclei caudati links (schwarzer Pfeil in A) und im Putamen links (weißer Pfeil in A). Im Verlaufs-MRT (B, diffusionsgewichtete Sequenz) zeigt sich ein ischämischer Infarkt in der anterioren Insel links (Pfeilspitze in B), sowie im posterioren Putamen links (weißer Pfeil in B). Im Bereich des anterioren Putamens und des Caput nuclei caudati (schwarzer Pfeil in B) entwickelte sich kein Infarkt.

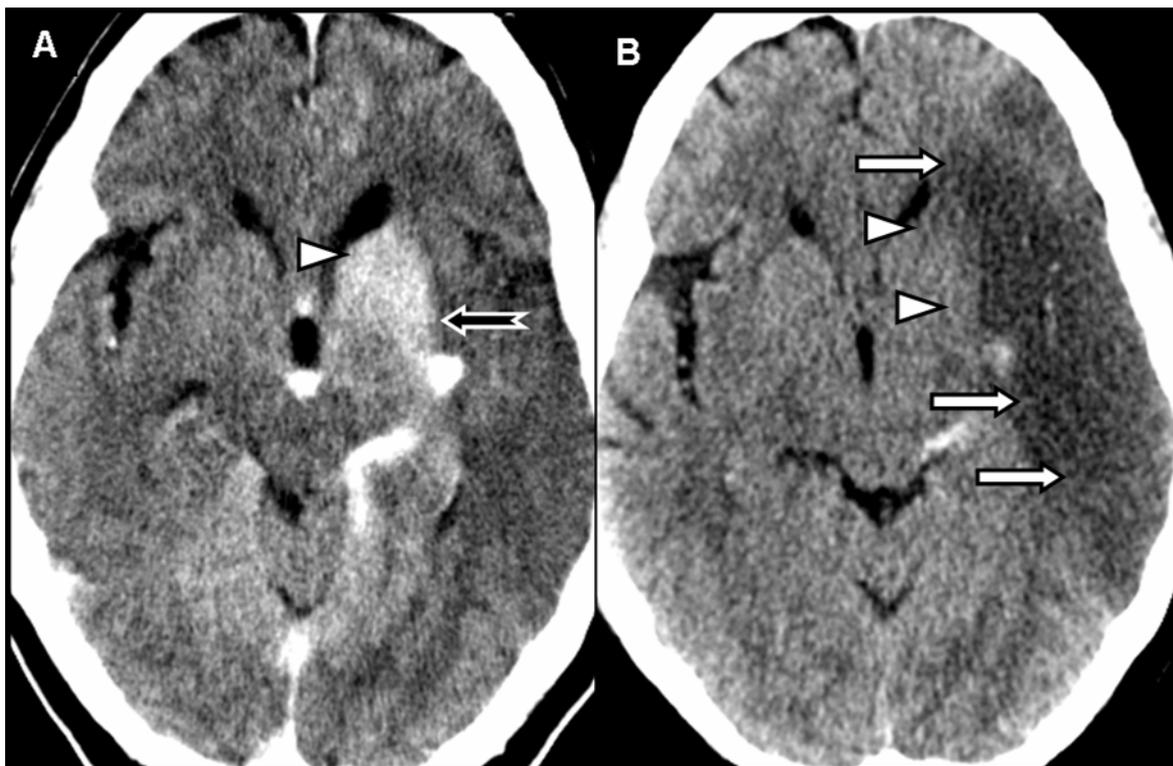


Abbildung 12: Endgültiger Infarkt und Kontrastmittelaustritt überlappen nicht

58-jähriger Patient mit Verschluss des M1-Segments der MCA links. Unmittelbar postinterventionell (A) zeigen sich Hyperdensitäten im Caput nuclei caudati (Pfeilspitze in A) und im Putamen links (schwarzer Pfeil in A). Im Verlaufs-CT (B) demarkiert sich ein subtotaler Medialinfarkt links (weiße Pfeile in B), der allerdings die Stammganglien, die zuvor eine Schrankenstörung zeigten, ausspart (Pfeilspitzen in B).

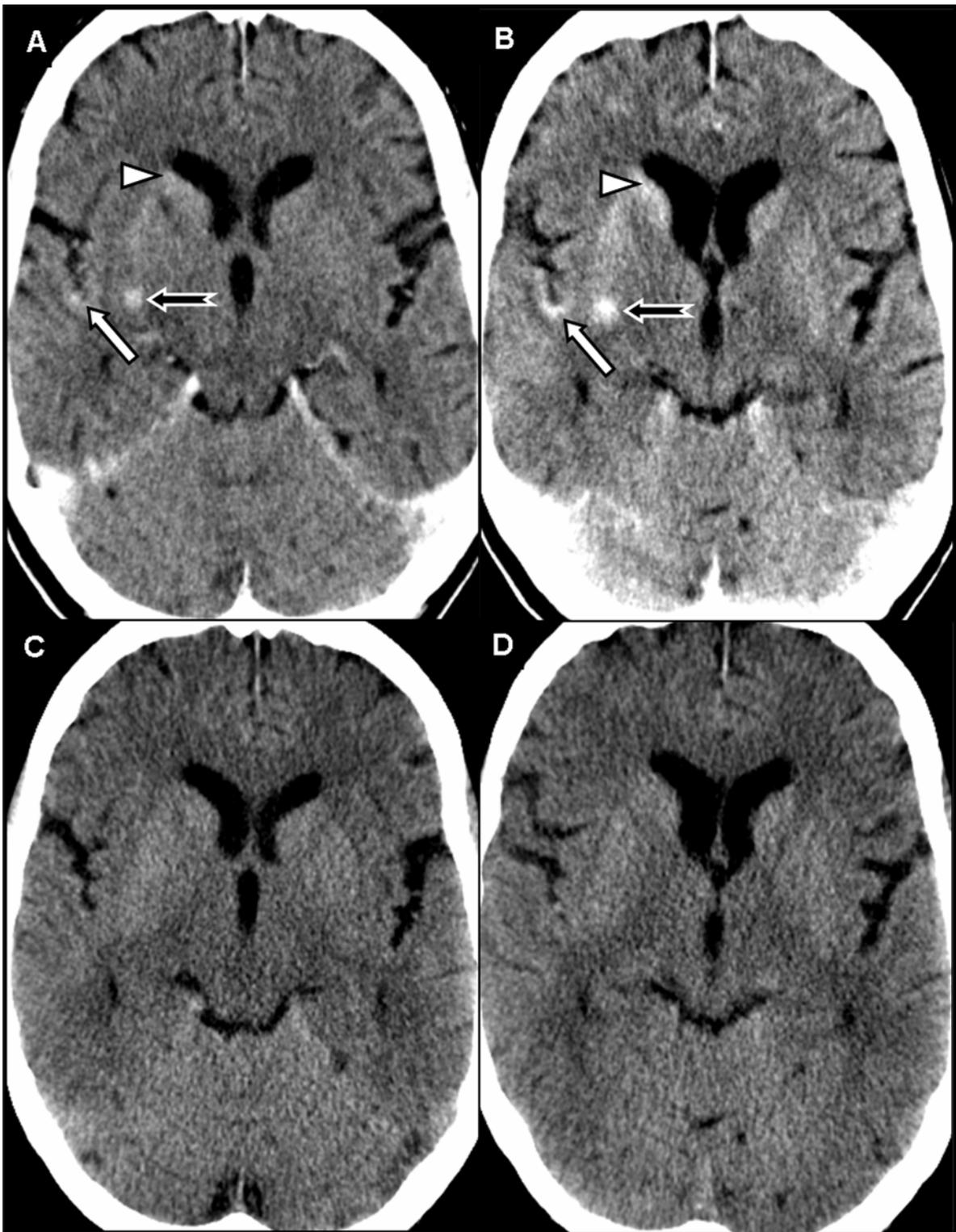


Abbildung 13: Keine Infarktentwicklung trotz postinterventionellem KM-Austritt

68-jährige Patientin nach erfolgreicher Rekanalisation eines M1-Verschlusses der MCA rechts. In der CT direkt nach Intervention (A, B) zeigen sich Hyperdensitäten im Bereich der posterioren Insel rechts (weißer Pfeil in A, B), des Caput nuclei caudati rechts (Pfeilspitze in A, B), sowie im posterioren Putamen rechts (schwarzer Pfeil in A, B). Das Verlaufs-CT >48h nach Intervention (C, D) zeigt, dass sich aus diesen Hyperdensitäten im Verlauf kein Infarkt entwickelte.

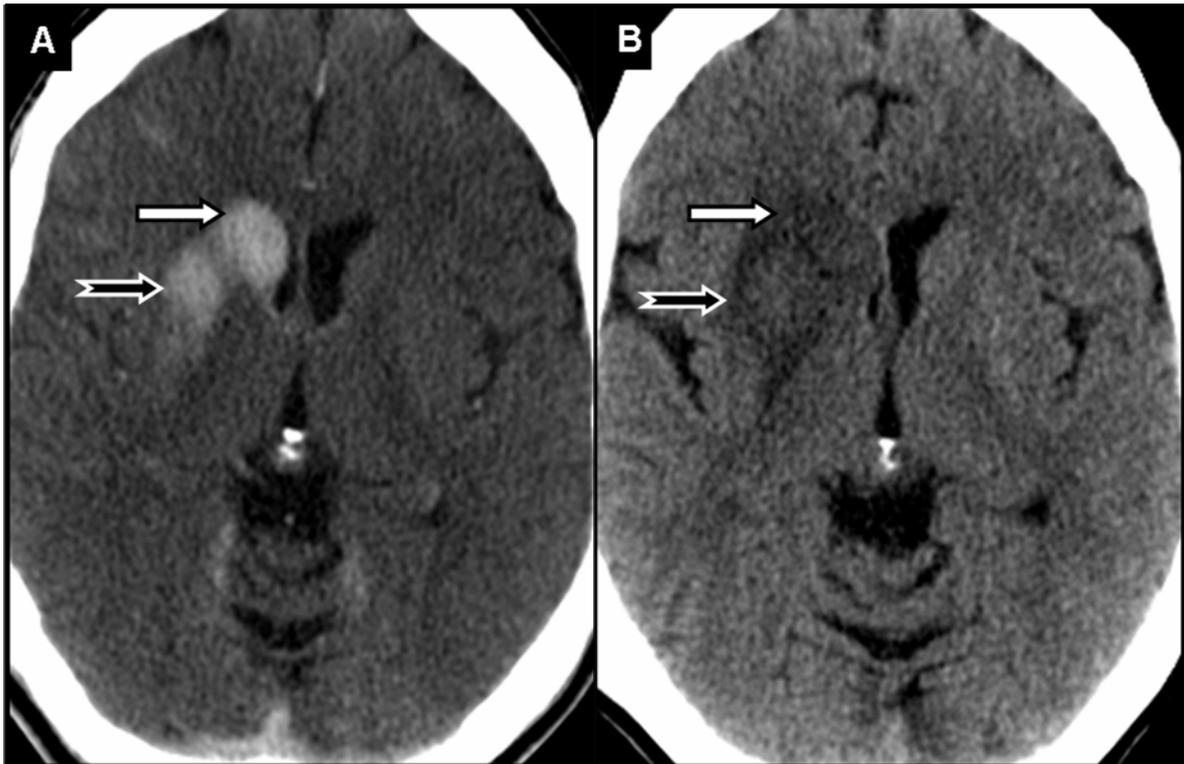


Abbildung 14: Volumen des KM-Austritts und resultierendes Infarktvolume sind identisch

53-jähriger Patient nach erfolgreicher Rekanalisation eines M1-Verschlusses der rechten MCA. Im Bereich des Putamens rechts (schwarzer Pfeil), sowie im Bereich des Ncl. caudatus rechts (weißer Pfeil) ist unmittelbar postinterventionell (A) ein Kontrastmittelaustritt nachweisbar. Das Volumen des Infarkts, der sich im Verlaufs-CT >48h nach Intervention (B) demarkiert, stimmt weitestgehend mit dem Volumen des Kontrastmittelaustritts überein (Putamen: schwarzer Pfeil in B und Caput ncl. caudati: weißer Pfeil in B).

4.6 Klinische Faktoren

4.6.1 Art der durchgeführten Rekanalisation

25 Patienten (61%) der Gruppe A wurden mittels Kombination aus intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation behandelt. 4 Patienten (10%) wurden nur durch lokale Lysegabe und 12 Patienten (29%) wurden rein mechanisch rekanalisiert.

In der Gruppe B wurden 15 Patienten (47%) mittels Kombination aus lokaler Lyse und mechanischer Rekanalisation therapiert. 11 Patienten (34%) wurden nur mit mechanischen Rekanalisationsverfahren und 6 Patienten (19%) durch alleinige i. a. Lysegabe behandelt.

Bei Gruppe C wurden 14 Patienten (42%) kombiniert behandelt, 11 Patienten (33%) durch alleinige intraarterielle Lysegabe und 8 Patienten (24%) nur durch

mechanische Rekanalisationsverfahren. Eine genauere Verteilung ist der Tab. 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Art der Rekanalisation

Gruppe	Art der Rekanalisation	Verschuß vorderer Kreislauf (n)	BA-Verschluss(n)
A	i.a. Lyse	0	4
	Mechanisch	9	3
	i.a. Lyse +mechanisch	7	18
B	i.a. Lyse	4	2
	Mechanisch	8	3
	i.a. Lyse +mechanisch	4	11
C	i.a. Lyse	3	8
	Mechanisch	2	6
	i.a. Lyse +mechanisch	7	7

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; BA: Arteria basilaris; n: Anzahl; i.a.: intraarteriell.

4.6.2 Einfluss des Rekanalisationserfolgs auf das Outcome

Bei 96 Patienten lagen hierzu auswertbare Daten vor. In 14 Fällen mit Verschuß im vorderen Kreislauf wurde eine Teilrekanalisation erreicht, in 19 Fällen eine komplette Rekanalisation. Im hinteren Kreislauf wurde in 21 Fällen eine Teilrekanalisation, in 28 eine komplette Eröffnung des Gefäßes erreicht.

Das Outcome war bei einer erreichten Teilrekanalisation, sowie bei einer kompletten Rekanalisation des verschlossenen Gefäßabschnittes besser, als bei einer erfolglosen Rekanalisation. Insgesamt war das Outcome bei einer postinterventionellen Blutung schlechter als bei einem KM-Austritt.

Der Einfluss des Rekanalisationserfolgs auf das Outcome ist in Tab. 19 ausführlicher dargestellt.

Tabelle 19: Einfluss der Rekanalisation auf den Glasgow Outcome Score

	GOS	A1*	A2*	B1*	B2*	C1*	C2*
Teilrekanalisation	1,2,3	100	40	62,5	60	100	66,7
	4,5	0	60	37,5	40	0	33,3
Komplette Rekanalisation	1,2,3	100	88,9	50	66,7	50	70
	4,5	0	11,1	50	33,3	50	30
Erfolgreiche Rekanalisation	1,2,3	50	66,7	50	0	100	0
	4,5	50	33,3	50	100	0	100

GOS: Glasgow Outcome Score; A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; A1, B1, C1: Patienten mit Verschluss im vorderen Kreislauf; A2, B2, C2: Patienten mit BA-Verschluss; *: Zahlen stellen Prozentangaben dar.

4.6.3 Zeitfenster von Symptombeginn bis zum Beginn der Intervention

Insgesamt konnten bei 46 Patienten das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Beginn der Intervention ermittelt werden (21 Patienten aus Gruppe A, 13 aus Gruppe B und 12 aus Gruppe C).

Der Zeitabstand von Symptombeginn bis zur Angiographie betrug bei Gruppe A im Mittel 295 min. Bei Gruppe B waren es 307 min und bei Gruppe C 269 min. Somit war das Zeitintervall bei den Patienten mit einem reinen Infarkt tendenziell am kürzesten, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tab. 20).

Tabelle 20: Dauer von Symptombeginn bis Beginn der Intervention

	Mittelwert [min]	Standard-Abweichung [min]	Spanne [min]	p-Wert \leq
Gruppe A	295	98	170-495	
Gruppe B	307	148	75-600	
Gruppe C	269	67	175-380	

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; min: Minuten; $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen.

4.6.4 Dauer der durchgeführten Intervention

Patienten mit einem Kontrastmittelaustritt (Gruppe A) wurden durchschnittlich 215 min behandelt. Die mittlere Dauer der interventionellen Behandlung betrug bei den Patienten mit postinterventioneller Blutung (Gruppe B) 259 min, bei den Patienten mit rein ischämischem Infarkt (Gruppe C) 209 min. Obwohl tendenziell die Intervention bei den Patienten mit einer postinterventionellen Blutung länger dauerte, waren die Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Dauer der durchgeführten Intervention nicht statistisch signifikant (Tab. 21).

Tabelle 21: Dauer der durchgeführten Intervention

	Mittelwert [min]	Standard- Abweichung [min]	Spanne [min]	p-Wert \leq
Gruppe A	215	80	100-535	<p>0,06918</p> <p>0,7539</p> <p>0,05158</p>
Gruppe B	259	120	90-535	
Gruppe C	209	74	75-420	

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; min: Minuten; $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen.

4.6.5 Dauer von Symptombeginn bis Ende der Intervention

Bei Patienten mit einem Kontrastmittelaustritt (Gruppe A) dauerte es im Mittel von Beginn der Symptome bis zum Ende der Intervention 428 min. Die mittlere Dauer von Symptombeginn bis Ende der Angiographie betrug bei den Patienten mit postinterventioneller Blutung (Gruppe B) 546 min, bei den Patienten mit rein ischämischem Infarkt (Gruppe C) 443 min. Der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B war dabei signifikant ($p \leq 0,05$; Tab. 22), d.h. das Intervall von Symptombeginn bis Interventionsende war bei Patienten mit KM-Austritt signifikant länger, als bei Patienten mit postinterventioneller Blutung.

Tabelle 22: Dauer von Symptombeginn bis Ende der Angiographie

	Mittelwert [min]	Standard- Abweichung [min]	Spanne [min]	p-Wert \leq
Gruppe A	428	133	160-650	
Gruppe B	546	170	245-805	
Gruppe C	443	84	280-605	

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; min: Minuten; *: $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen.

4.6.6 Einfluss der verwendeten Kontrastmittelmenge

Bei Nachweis eines postinterventionellen KM-Austritts (Gruppe A) wurde im Mittel eine Kontrastmittelmenge von 244 ml verabreicht. Bei postinterventionellen Blutungen (Gruppe B) waren es 249 ml, bei postinterventionellen Infarkten (Gruppe C) im Mittel 203 ml. Obwohl tendenziell die Patienten der Gruppe C weniger Kontrastmittel erhielten, als die beiden anderen Gruppen, war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Tab. 23). Es konnten die Daten von 91 Patienten ausgewertet werden.

Tabelle 23: Verwendete Kontrastmittelmenge

	Mittelwert [ml]	Standard- Abweichung [ml]	Spanne [ml]	p-Wert \leq
Gruppe A	244	73	100-400	
Gruppe B	249	107	100-500	
Gruppe C	203	104	20-400	

Gruppe A: Patienten mit aufgetretenem postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit aufgetretener postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit aufgetretenem postinterventionellem Infarkt; ml: Milliliter; $p \leq 0,05$ wird als signifikant angesehen.

4.6.7 Menge an verwendeter Lyse

Patienten der Gruppe A (Kontrastmittelaustritt) wurden durchschnittlich mit 48 mg rt-PA behandelt. Patienten der Gruppe B (Blutung) wurden im Durchschnitt 49 mg rt-PA, Patienten der Gruppe C (Infarkt) 52 mg rt-PA appliziert. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Menge der jeweils verwendeten Lyse ließ sich nicht ermitteln (Tab. 24). Bei zwei Patienten ließen sich keine Angaben über die verwendete rt-PA Menge eruieren.

Tabelle 24: Menge an verwendetem rt-PA

	Mittelwert [ml]	Standard- Abweichung [ml]	Spanne [ml]	p-Wert \leq
Gruppe A	48	22	10-86	
Gruppe B	49	28	10,5-120	
Gruppe C	52	25	6-100	

Gruppe A: Patienten mit postinterventionellem Kontrastmittelaustritt; Gruppe B: Patienten mit postinterventioneller Blutung; Gruppe C: Patienten mit postinterventionellem Infarkt; ml: Milliliter; p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

5 Diskussion

Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen kann es nach Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel zu einem Kontrastmittelübertritt in das geschädigte Hirnparenchym kommen (Urbach et al. 1998). In dieser Arbeit wurde das Auftreten eines solchen Kontrastmittelaustritts bei Patienten nach interventioneller Schlaganfalltherapie analysiert. Zunächst wurde die Häufigkeit dieses Befundes bei Verschlüssen im vorderen und hinteren Kreislauf bestimmt und von postinterventionellen Blutungen abgegrenzt. Die wesentliche Fragestellung war, inwieweit das Volumen eines solchen Kontrastmittelaustritts mit dem Volumen des letztlich resultierenden Infarkts übereinstimmt. Der Einfluss verschiedener Faktoren wie der Art und Dauer der Intervention, sowie der Menge an verwendetem rt-PA und appliziertem Kontrastmittel bezüglich des Auftretens eines Kontrastmittelaustritts wurde analysiert.

Bei 39% (41 von 106) der untersuchten Patienten trat nach Intervention ein Kontrastmittelaustritt auf, in 30% der Fälle (32 von 106) lag eine Blutung vor, bei den übrigen 31% ein rein ischämischer Schlaganfall.

War ein KM-Austritt nachweisbar, war dessen Volumen in 80% der Fälle (33 von 41) kleiner und lediglich in 15% (6 von 41) größer als der sich im Verlauf entwickelnde Infarkt. In einem Fall war das Volumen des KM-Austritts mit dem Infarktvolumen identisch. Bei einem Patient entwickelte sich trotz Nachweis eines Kontrastmittelaustritts im weiteren Verlauf kein Infarkt.

5.1 Störung der Blut-Hirn-Schranke

Die Integrität der zerebralen Mikrovaskularisation wird durch zwei unterschiedliche Mechanismen bedingt: die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und die Basallamina, ein Bestandteil der BHS (Hamann et al. 1996). Die Blut-Hirn-Schranke wird durch die interendothelial gelegenen Tight-Junctions gebildet. Die Basallamina besteht aus einem Netzwerk aus Typ IV Kollagen und Laminin-Polymer, die durch Entactin verbunden sind und als eine strukturelle Barriere gegen den Austritt von Blutelementen fungiert (Hamann et al. 1996, del Zoppo 1994).

Im Falle eines zerebralen Insults kommt es zu einer Ödembildung im und um den Infarktbereich: Zunächst bildet sich ein zytotoxisches Ödem durch Wasseranreicherung in den Neuronen, den Gliazellen und schließlich in den Endothelzellen (Rosenberg 1999). Etwa ab der sechsten Stunde nach

Insultbeginn kommt es dann zu einem Austritt von Serumanteilen aufgrund der erhöhten Permeabilität der BHS in Folge der zugrunde gegangenen Endothelzellen. Daraus entsteht folglich ein vasogenes Ödem (del Zoppo 1994).

5.2 Kontrastmittelaustritt bei Störung der BHS

Bei einer Störung der Funktion der BHS kann es zu einem Übertritt von intravasal appliziertem Kontrastmittel in das Hirnparenchym kommen. Dies führt bei ischämischen Infarkten in der ersten Woche zu einer Kontrastmittelaufnahme des infarzierten Gewebes aufgrund der Diapedese durch die geschädigten Kapillarwände. Eine später im Verlauf auftretende Blut-Hirn-Schrankenstörung wird als Folge einer erhöhten Pinozytoseaktivität der Endothelzellen gesehen (Hornig et al. 1986).

Ein Kontrastmittelaustritt ins Hirnparenchym wird allerdings bei Z.n. interventioneller Therapie ischämischer Schlaganfälle auch früher im Verlauf, nämlich unmittelbar nach der endovaskulären Therapie beobachtet. Die Häufigkeit dieses Befundes nach intraarterieller Thrombolyse liegt laut Literaturangaben zwischen 22% und 50% (Yokogami et al. 1996, Mericle et al. 2000, Nakano et al. 2001, Yoon et al. 2004). Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit war in 39% der Fälle ein KM-Austritt nachweisbar.

Es werden verschiedene zugrunde liegende Pathomechanismen diskutiert.

Zum einen wird der Kontrastmittelaustritt als Folge einer Degeneration der Basallamina angesehen und dadurch auch mit der Entstehung einer Blutung in Verbindung gebracht, da wie bereits oben erwähnt, die Basallamina als strukturelle Barriere beim Gesunden den Austritt von Blutbestandteilen aus Mikrogefäßen verhindert (Hamann et al. 1996). Es wird davon ausgegangen, dass es bereits zu einem Kontrastmittelaustritt kommt, wenn lediglich die Integrität des Endothels beeinträchtigt ist. Ist zusätzlich die Basallamina geschädigt, können Blutbestandteile in der CT-morphologisch erkennbaren Hyperdensität vorhanden sein. Diese Unterscheidung ist für das Outcome entscheidend (Nakano et al. 2001).

Einige Studien führen die intravaskuläre Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel als Ursache für eine Störung der BHS an (Harnish et al. 1989, Luzzani et al. 1996). Die Zerstörung der Zellen wird auf die Neurotoxizität der hyperosmolaren Bestandteile des Kontrastmittels zurückgeführt. Als möglicher Pathomechanismus

wird hierbei ein osmotisch bedingtes Schrumpfen der Endothelzellen mit Auseinanderziehen der Tight-Junctions angesehen.

Andere Studien haben nichtionische Kontrastmittel wie Iodixanol oder Iotrolan, mit einer Osmolarität, die der des Plasmas entspricht, für die Ruptur der BHS verantwortlich gemacht (Wilcox et al. 1987, Hayakawa et al. 1990). Wilson et al. 1991 dagegen fanden keinen Zusammenhang zwischen der Osmolarität des verwendeten KMs und einer Verletzung der Blut-Hirn-Schranke. Für eine andere Arbeitsgruppe ist die Neurotoxizität von monomeren oder dimeren Kontrastmitteln eher von den chemischen Strukturen als von der Hydrophilie oder den physikalisch-chemischen Bestandteilen abhängig (Luzzani et al. 1996).

In der vorliegenden Studie war ein Kontrastmittelaustritt ins Parenchym in 16 Fällen (39%) bei einem Verschluss im vorderen Kreislauf nachweisbar. Dieser betraf analog zu den Daten aus der Literatur (Hayman et al. 1981, Urbach et al. 1998, Nakano et al. 2001, Yoon et al. 2004, Burggraf et al. 2007) in den meisten Fällen (75%, n=12) die Stammganglien. Das Parenchym der Stammganglien wird überwiegend von perforierenden Endarterien aus dem M1-Segment der MCA, d.h. den Aa. lenticulostriatae versorgt. Diese Perforatoren sind sehr dünnkalibrig, fragil und nicht kollateralisiert. Bei einem endovaskulären Rekanalisationsversuch eines M1-Verschlusses liegt der Mikrokatheter z.T. über längere Zeit im M1-Segment. Hierbei werden oft wiederholte lokale KM- Injektionen durchgeführt, wodurch es zu einer Akkumulation größerer Mengen an Kontrastmittel und zu einem erhöhten Druck v.a. in den kleinen perforierenden Ästen kommt (Komiyama et al. 1993). Dies ist die wahrscheinlichste Erklärung für die Prädilektion der Stammganglien für das Auftreten eines KM-Austritts im Rahmen einer Intervention.

5.3 Komplikation der Thrombolysetherapie – die Blutung

Die hämorrhagische Transformation und v.a. die raumfordernde Einblutung sind gefürchtete Komplikationen nach intraarterieller Thrombolyse. Diese scheinen auf eine Reperfusion eines ischämisch bedingt geschädigten Gefäßes zu folgen, wobei es zu unterschiedlich starkem Austritt von Blut durch die geschädigte Blut-Hirn-Schranke kommt (Gasche et al. 2001, Castellanos et al. 2003, Khatri et al. 2008).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Art der rekanalisierenden Therapie und dem Risiko für das Auftreten einer ICB. Während in einer Studie von Singer et al. 2009 nach i.v. Lyse 5,2% der Patienten eine ICB zeigten, trat diese nach i.a.

Thrombolyse in 12,5% der Fälle auf. Ebenfalls war bei einer Kombination aus i.v. und i.a. Lyse im Vergleich zur i.v. Thrombolyse das Risiko einer Blutung höher (Singer et al. 2009). Andere Studien untersuchten den Einfluss von i.a. rt-PA, i.v.-i.a. rt-PA und i.a. Urokinase auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation. Signifikant geringer war die Rate an hämorrhagischen Transformationen bei den Patienten, die mit Urokinase i.a., im Gegensatz zu denen, die mit rt-PA i.a. behandelt wurden (Kidwell et al. 2002, Schulte-Altdorneburg et al. 2007). In der vorliegenden Studie war bei 32 Patienten (30%) nach Intervention eine Blutung (ICB oder hämorrhagische Transformation) nachweisbar. 21 dieser Patienten wurden mit i.a. rt-PA behandelt, bei 11 dieser 33 Patienten wurde eine rein mechanische Rekanalisation durchgeführt, von denen 8 eine systemische Lyse vor Intervention erhielten.

Folgende weitere Risikofaktoren für eine postinterventionelle Blutung werden diskutiert: Schlechte piale Kollateralen sind mit einer höheren Inzidenz und einer größerer Ausdehnung der Blutung assoziiert (Christoforidis et al. 2009). Zudem scheint ein weiter proximal gelegener Verschluss eine steigende Blutungswahrscheinlichkeit zu begünstigen (Kidwell et al. 2002). Verläuft eine Rekanalisation erfolglos, werden häufiger hämorrhagische Transformationen beobachtet als nach Teil- oder erfolgreicher Rekanalisation. In der vorliegenden Studie trat bei Patienten nach erfolgloser Rekanalisation in 36% der Fälle eine Blutung, in 29% der Fälle ein Infarkt und in 36% der Fälle ein KM-Austritt auf.

5.4 Unterscheidung KM-Austritt vs. Blutung

Hyperdense Läsionen in postinterventionellen CT-Kontrollen wurden lange Zeit generell als Blutungen betrachtet (Hacke et al. 1995, National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group 1997). Zu diesem Zeitpunkt lag noch keine dedizierte Interpretation dieses Phänomens in der Literatur vor (Barnwell et al. 1994, Komiyama et al. 1993, Urbach et al. 1998, Wildenhain et al. 1994, Yokogami et al. 1996). Sehr häufig wurde ein Kontrastmittelaustritt nicht erkannt bzw. als Blutung fehldiagnostiziert. Im Jahr 1993 wurde der erste Nachweis eines Kontrastmittelaustritts direkt nach Intervention mit der CT beschrieben (Komiyama et al. 1993).

In welcher Form und welchem Ausmaß nun ein KM-Austritt mit einer Blutung zusammenhängt und wie man beide voneinander unterscheiden kann, wird in der

Literatur kontrovers diskutiert (Yoon et al. 2004, Goldstein et al. 2007, Yokogami et al. 1996, Nakano et al. 2001).

Wichtig ist, dass eine postinterventionell nachweisbare Hyperdensität nicht grundsätzlich als Blutung interpretiert wird. Die Abgrenzung zwischen Blutung bzw. hämorrhagischer Transformation einerseits und KM-Austritt andererseits in den unmittelbar postinterventionellen CTs war ein wesentlicher Gegenstand dieser Arbeit. Diese Abgrenzung ist deshalb so schwierig, weil es keine einheitlich akzeptierten Kriterien dafür gibt.

In der Literatur werden im Wesentlichen drei Charakteristika beschrieben, die zur Differenzialdiagnose herangezogen werden können: der zeitliche Verlauf, die Hounsfield-Einheiten und die Homogenität der hyperdensen Läsionen.

Zeitverlauf

Ein Merkmal für den KM-Austritt stellte die schnelle „Säuberung“ dar (Komiya et al. 1993, Wildenhain et al. 1994). D.h. eine Hyperdensität in der unmittelbar postinterventionell durchgeführten Nativ-CT, die in einer Kontrolluntersuchung nach 24h nicht mehr nachweisbar ist, wird als KM-Austritt gewertet, da eine derartig schnelle Resorption frischer Blutbestandteile untypisch ist (Komiya et al. 1993, Wildenhain et al. 1994, Urbach et al. 1998, Mericle et al. 2000, Nakano et al. 2001, Yoon et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Definition zur Einordnung einer hyperdensen Läsion als Blutung oder KM-Austritt gewählt, da diese laut Literaturangaben am zuverlässigsten ist. Dies bedeutet, dass eine in der unmittelbar postinterventionellen CT aufgetretene Hyperdensität, in der vorliegenden Arbeit dann als KM-Austritt gewertet wurde, wenn sie in der Verlaufs-CT >24h nicht mehr nachweisbar war. Dies war bei 55% aller Patienten, die in der postinterventionellen CT eine hyperdense Läsion aufwiesen, der Fall.

Abhängigkeit von der Dichtemessung

Hinsichtlich der Dichtewerte des austretenden Kontrastmittels gibt es in der Literatur sehr variable Angaben, die von 86 bis 210 HE reichen. In den meisten Studien werden jedoch Dichtewerte >90 HE als Zeichen einer Blutung angesehen (Urbach et al. 1998, Mericle et al. 2000, Yoon et al. 2004). Sehr hohe Dichtewerte (>150 HE) zeigen eine schlechte Prognose hinsichtlich des Outcomes (Mericle et al. 2000, Jang et al. 2006).

Jang et al. 2006 unterscheiden zwischen Gebieten mit unterschiedlich hohen Dichtewerten (HD): *cortical* (hyperdense Läsionen, welche sich ausschließlich kortikal befinden), *soft* (<80 HE), *metallic* (>80 HE) und *diffuse* (hyperdense Läsionen, die ein großes Gebiet miteinbeziehen). Alle kortikalen HD Läsionen waren im CT>24h nach i.a. Thrombolyse verschwunden und befanden sich im kortikalen Bereich. Gebiete mit soft HD lösten sich in einer signifikanten Anzahl innerhalb von 24h auf. Jedoch gab es auch soft HDs, die einen Dichtewert von <80 HE aufwiesen und im CT>24h noch sichtbar waren. Bei Dichtewerten >80 HE („metallic HD“) lag in den allermeisten Fällen eine Blutung vor.

Da die Daten zur Differenzierung zwischen Blutung und KM-Austritt in der Literatur so uneinheitlich sind, wurde dieses Kriterium in der vorliegenden Arbeit nicht zur primären Differenzierung zwischen diesen beiden Phänomenen benutzt. Die Hyperdensitäten wurden, wie oben erwähnt, gemäß des Zeitverlaufs in KM-Austritt oder Blutung eingeteilt und es wurden nachträglich die jeweiligen Dichtewerte in den Läsionen bestimmt. Die postinterventionellen Blutungen zeigten in dieser Studie Dichtewerte zwischen 50,2 und 215 HE (Mittelwert = 86,2), während bei einem KM-Austritt niedrigere Dichten zwischen 37 und 80 HE gemessen wurden (Mittelwert = 53,2). In der vorliegenden Arbeit wurden bei Auftritt eines Kontrastmittelaustritts niedrigere mittlere Dichtewerte als bei Vorliegen einer Blutung festgestellt. Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p \leq 0,05$).

Homogenität

Neben den genannten Unterscheidungsmerkmalen gibt es Hinweise darauf, dass sich KM-Austritt und Blutung hinsichtlich ihrer Homogenität unterscheiden. Während bei parenchymalen Hämatomen und hämorrhagischen Infarkten das Hirnparenchym innerhalb der Läsionen noch erkennbar ist, soll dies bei Hyperdensitäten im Sinne von Kontrastmittelaustritten nicht der Fall sein (Urbach et al. 1998). Auch dieses Kriterium wurde in der vorliegenden Arbeit nicht zur Unterscheidung zwischen KM-Austritt und Blutung herangezogen, da es in der Literatur nicht ausreichend validiert wurde.

5.5 Korrelation zwischen Volumen der Kontrastmittelaufnahme und der finalen Infarktausdehnung

Als wesentliche Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit das Volumen eines KM-Austritts nach Intervention mit dem letztlich resultierenden Infarktvolumen korreliert. Dieser Zusammenhang wurde in dieser Weise noch nicht in der Literatur untersucht. Bei 80% der Patienten mit KM-Austritt war das Volumen des Infarkts größer als das des KM-Austritts. Sechs Patienten hatten ein kleineres Infarktvolumen, ein Patient entwickelte keinen Infarkt und bei einem Patienten war das Volumen gleich.

In den allermeisten Fällen muss folglich davon ausgegangen werden, dass das Hirngewebe, welches eine Schrankenstörung zeigt, auch infarziert ist. Es muss sogar meist mit einer deutlich größeren Infarktausdehnung gerechnet werden. Dies gilt sowohl für den vorderen als auch für den hinteren Kreislauf. Im vorderen Kreislauf betrug dabei die Zunahme im Mittel 84%, im hinteren Kreislauf 68%.

Dennoch ist zu berücksichtigen, dass sich hyperdense Läsionen in Einzelfällen auch auflösen können, ohne dass sich daraus ein Infarkt entwickelt. Bezogen auf die einzelnen betroffenen Parenchymareale war dies bei 11 Patienten in der vorliegenden Studie in mindestens einem Gebiet der Fall. Bei einigen Patienten mit Basilaristhrombose war das Infarktvolumen sogar insgesamt kleiner als das Volumen des KM-Austritts. Bei einem Patienten mit initialem KM-Austritt waren die Veränderungen im Verlauf komplett rückläufig, ohne dass sich ein Infarkt entwickelte.

5.6 Auftreten eines KM-Austritts: Analyse verschiedener Einflussfaktoren

5.6.1 Einfluss der Menge an verwendetem rt-PA

Neben dem Kontrastmittel wird auch das Thrombolytikum rt-PA (recombinanter tissue plasminogen Aktivator) für die Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke verantwortlich gemacht.

Neben seiner fibrinolytischen Aktivität ist das Plasminogen-Plasmin System in die Aktivierung von Matrix Metalloproteinasen (MMPs) (Carmeliet et al. 1997, Lijnen et al. 1998) involviert. Diese MMPs - besonders MMP-2 und MMP-9 - werden mit einer Verletzung der Blut-Hirn-Schranke in Zusammenhang gebracht. Beide sind im ischämischen Gebiet vermehrt anzutreffen und tragen zu einer Degeneration der Komponenten der Basallamina, wie zum Beispiel Kollagen Typ IV, bei

(Burggraf et al. 2007). Pfefferkorn und Rosenberg belegten im Jahr 2003, dass die rt-PA assoziierte Sterblichkeit bei verzögerter Reperfusion mit einer frühen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke in Verbindung steht. Mit der Gabe von Inhibitoren der MMPS z.B. BB-94 vor rt-PA Injektion kann man die BHS schließen und somit die Sterblichkeitsrate reduzieren (Pfefferkorn und Rosenberg 2003).

Zudem soll rt-PA zu dem Verlust der mikrovaskulären Integrität, wie er in der ischämischen Läsion und bei der Reperfusion auftritt, beitragen (Hamann et al. 2002). Der Wiedereintritt von oxygeniertem Blut in das ischämische Gebiet erhöht die Produktion von freien Radikalen (Liu und Rosenberg 2005), zieht neutrophile Granulozyten und Makrophagen an und setzt Proteasen frei. Diese Komponenten greifen die Basallamina der Kapillargefäße an (Rosenberg et al. 1998). Der Kontrastmittelaustritt aus den Hirngefäßen in den Extrazellulärraum resultiert damit aus einer Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Hayman et al. 1981, Hornig et al. 1986).

Ein anderer Mechanismus für die Toxizität von rt-PA scheint in einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion nach Thrombolyse zu liegen, wodurch die Entzündung im ischämischen Gebiet gefördert wird (Montrucchio et al. 1996, Zhang et al. 1999).

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der verwendeten rt-PA Menge und dem Anteil von ausgetretenem Hämoglobin sowie dem Ausmaß der Schädigung der BHS im Ischämiegebiet (Burggraf et al. 2007). Eine moderate Menge an rt-PA (9 mg/kg Körpergewicht) verursacht dabei im Vergleich zu einer Menge von 0,9 mg rt-PA/kg Körpergewicht, eine ausgeprägtere Schädigung der BHS mit einem stärkeren Austritt von Blutbestandteilen. Es konnte gezeigt werden, dass nach i.a. Fibrinolyse mittels rt-PA Mengen über 80 mg eine höhere Blutungsrate im Vergleich zu i.a. Fibrinolyse mittels geringerer rt-PA Mengen resultiert (Schulte-Altendorneburg et al. 2007).

In der Literatur gibt es allerdings unterschiedliche Angaben hinsichtlich des Einflusses der verwendeten Lysemenge auf die Entstehung einer Blutung. Während in einigen Studien die Wahrscheinlichkeit einer Einblutung mit der Lysemenge korrelierte (Zeumer et al. 1993, Eckert et al. 2005), fanden andere keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der verwendeten Menge an Thrombolytika zwischen Patienten mit und ohne hyperdensen Läsionen nach Intervention (Nakano et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurden kein signifikanter Unterschied und auch kein eindeutiger Trend zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Menge an appliziertem rt-PA festgestellt.

5.6.2 Abhängigkeit von der Dauer der Intervention

In der vorliegenden Studie dauerte die Intervention im Mittel tendenziell am längsten bei Patienten mit postinterventioneller Blutung, gefolgt von den Patienten mit KM-Austritt. Bei Patienten mit rein ischämischen Infarkten in der postinterventionellen CT war die Dauer der Intervention am kürzesten. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren allerdings nicht signifikant. Die Ergebnisse weisen dennoch - analog zu Daten aus der Literatur (Yoon et al. 2004) - daraufhin, dass die Wahrscheinlichkeit einer schweren Blut-Hirn-Schrankenstörung mit Dauer der Intervention zunimmt.

Bei postinterventionellen hyperdensen Läsionen betrug das Zeitintervall von Beginn der Symptome bis zum Ende der Intervention $3,79 \pm 1,34$ Stunden, bei fehlenden hyperdensen Strukturen $3,92 \pm 1,76$. Eine Signifikanz ließ sich nicht feststellen (Nakano et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit wurde eine durchschnittliche Dauer von Beginn der Symptome bis zum Ende der Intervention bei aufgetretenen KM-Austritten von 8,2 Stunden, bei postinterventionellen Blutungen von 9,08 Stunden ermittelt. Ist ein Infarkt im CT nach Intervention diagnostiziert worden, betrug die Zeitspanne im Durchschnitt 7,36 Stunden. Es wurde hierbei ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Gruppe A (KM-Austritt) und Gruppe B (Blutung) hinsichtlich des Intervalls von Symptombeginn bis zum Ende der Intervention ermittelt.

5.6.3 Outcome

Wesentliche prognostische Faktoren nach interventioneller Schlaganfalltherapie stellen v.a. die erfolgreiche Rekanalisation und der neurologische Status vor der Behandlung dar (Schulte-Altendorneburg et al. 2006). Das Fehlen von Kollateralen begünstigt dabei ein schlechtes Outcome (Brandt et al. 1996, Cross et al. 1997).

Mericle et al. 2000 erarbeiteten eine Skala, um das Outcome von Patienten mit KM-Austritt einschätzen zu können. Sie fanden sechs Faktoren, die für ein schlechtes Outcome standen: keine komplette Rekanalisation, $HE_{max} > 160$, ein Angiographic blush, Läsionsvolumen > 55 cc, Lokalisation im Sprachzentrum, Hypodensität in der CT direkt nach Intervention.

Auch in der vorliegenden Studie war die komplette Rekanalisation ein wesentlicher Prognosefaktor. Bei erfolgreicher kompletter Rekanalisation war auch bei Nachweis eines postinterventionellen KM-Austritts sowohl im vorderen, als auch im hinteren Kreislauf bei diesen Patienten die Prognose deutlich besser im Vergleich zur Teilrekanalisation oder insbesondere zur erfolglosen Rekanalisation. Während in der Literatur eine signifikant geminderte Rekanalisationsrate bei Patienten mit KM-Austritt beobachtet wurde (Yoon et al. 2004), war die Rekanalisationsrate in diesem Kollektiv im Gegensatz zu den beiden Kontrollgruppen nicht geringer.

Die von Komiyama et al. formulierte Hypothese, dass für die Entstehung eines KM-Austritts zumindest eine partielle Rekanalisation Voraussetzung ist (Komiyama et al. 1993), lässt sich mit dieser Studie nicht untermauern, da auch bei Patienten mit erfolgloser Rekanalisation KM-Austritte beobachtet wurden.

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der in der Literatur verfügbaren Daten (Wildenhain et al. 1994, Mericle et al. 2000) lässt sich schließen, dass der Nachweis eines postinterventionellen KM-Austritts nicht notwendigerweise mit einem schlechten Outcome korreliert. Generell zeigten Patienten mit einem KM-Austritt ein besseres Outcome als Patienten mit Blutungen (Mericle et al. 2000), wobei dieses mit dem Outcome von Patienten ohne KM-Austritt oder Blutung vergleichbar war.

6 Zusammenfassung

Hauptziel dieser Arbeit war es, zu analysieren inwieweit die Ausdehnung eines KM-Austritts postinterventionell mit dem späteren Infarktausmaß korreliert. Die Häufigkeit dieses Befundes wurde sowohl bei Verschlüssen des vorderen als auch des hinteren Kreislaufs bestimmt und von postinterventionellen Blutungen abgegrenzt. Zudem wurden Einflussfaktoren wie Art und Dauer der Intervention, Menge an verwendetem rt-PA und Kontrastmittel auf das Auftreten eines KM-Austritts untersucht. 106 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Bei 69% (73 von 106) der Patienten war im unmittelbaren Kontroll-CT nach interventioneller Schlaganfalltherapie eine Hyperdensität nachweisbar. Diese entsprach in 55% der Fälle einem Kontrastmittelaustritt, in 45% einer Blutung.
2. Etwa 75% der Kontrastmittelaustritte bei einem Verschluss des vorderen Kreislaufs betrafen die Stammganglien.
3. In 80% der Fälle war das Volumen des KM-Austritts kleiner als das des sich entwickelnden Infarktareals. Somit muss in der Regel mit einer deutlichen Zunahme an geschädigtem Gewebe gerechnet werden.
4. In 6 Fällen (15%) war das Volumen des Infarktareals kleiner als das Volumen des direkt postinterventionell aufgetretenen Kontrastmittelaustritts. In einem Fall waren die Volumina von KM-Austritt und Infarkt gleich. Ein Patient entwickelte keinen Infarkt nach KM-Austritt.
5. Im Hinblick auf die untersuchten möglichen Einflussfaktoren ließ sich lediglich bei der Dauer von Symptombeginn bis Ende der Intervention ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Gruppe A (KM-Austritt) und Gruppe B (Blutung) ermitteln.
6. Die Unterscheidung zwischen KM-Austritt und Blutung ist im Hinblick auf das klinische Outcome wichtig, da Einblutungen in der Regel zu einem schlechteren Outcome führen als Kontrastmittelaustritte.
7. Ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) ließ sich zwischen den gemessenen Dichtewerten bei aufgetretenem Kontrastmittelaustritt und Blutung ermitteln.

7 Literaturverzeichnis

[Ahlhelm et al. 2006] Ahlhelm FJ, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schlute-Altendorneburg G, Faßbender K, Reith W. Hirninfarkt. *Radiologe* 2006; 46(10):905-918.

[Alfke und Jansen 2006] Alfke K, Jansen O. Endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. *Hämostaseologie* 2006; 26(4):326-333.

[Arnold et al. 2004] Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G, Baumgartner RW, Remonda L, Lothar TJ, Stepper F, Sturzenegger M, Schuknecht B, Mattle HP. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(6):857-862.

[Barnwell et al. 1994] Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 5(10):1817-1822.

[Berger 2001] Berger K. Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss WD. Der Schlaganfall 2001. Darmstadt: Steinkopff.

[Bose et al. 2008] Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP. The penumbra system: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(7):1409-1413.

[Brandt et al. 1996] Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27(5):875-881.

[Brückmann und Mayer 2004] Brückmann HJ, Mayer T. Therapie der akuten vertebrobasilären Thrombose. *Klinische Neuroradiologie* 2004; 14(1):23-30.

[Brückmann et al. 1986] Brückmann H, Ferbert A, del Zoppo GJ, Hacke W, Zeumer H. Acute vertebral-basilar thrombosis. Angiologic-clinical comparison and therapeutic implications. *Acta Radiol Suppl* 1986; 369:38-42.

[Burggraf et al. 2007] Burggraf D, Martens HK, Dichgans M, Hamann GF. rt-PA causes a dose-dependent increase in the extravasation of cellular and non-cellular blood elements after focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2007; 1164(8):55-62.

[Busch et al. 2003] Busch HJ, Bode C, Schneeloch E, Hossmann KA, Mies G, Buschmann I. Arteriogenesis in hypoperfused rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(5):621-628.

- [Carmeliet et al. 1997]** Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaitre V, Tipping P, Drew A, Eeckhout Y, Shapiro S, Lupu F, Collen D. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997; 17(4):439-444.
- [Castellanos et al. 2003]** Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Llizasoaín I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(1):40-46.
- [Chalela et al. 2007]** Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demuck AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369(9558):293-298.
- [Christoforidis et al. 2009]** Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, Caragine LP, Yang M, Slivka AP. Predictors of hemorrhage following intraarterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(1):165-170.
- [Cross et al. 1997]** Cross DT 3rd, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, Diringer MN. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18(7):1221-1228.
- [del Zoppo 1994]** del Zoppo GJ. Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994; 6(1):47-96.
- [del Zoppo et al. 1998]** del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1):1-9.
- [Diener und Putzki 2008]** Diener HC, Putzki W. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 4. überarbeitete Auflage 2008; 654 ff.
- [Duport et al. 1998]** Duport S, Robert F, Muller D, Grau G, Parisi L, Stoppini L. An in vitro blood-brain barrier model cocultures between endothelial cells and organotypic brain slice cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(4):1840-1845.
- [Eckert et al. 2002]** Eckert B, Kucinski T, Pfeiffer G, Groden C, Zeumer H. Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14(1):42-50.
- [Eckert et al. 2003]** Eckert B, Kucinski T, Neumaier-Probst E, Fiehler J, Röther J, Zeumer H. Local intra-arterial fibrinolysis in acute hemispheric stroke: effect of occlusion type and fibrinolytic agent on recanalization success and neurological outcome. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(4):258-263.

[Eckert et al. 2005] Eckert B, Koch C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U, Roether J, Alfke K, Jansen O, Zeumer H. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion. Combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST)-results of a multicenter study. *Stroke* 2005; 36(6):1160-1165.

[Ferbort et al. 1990] Ferbert A, Brückmann H, Drummen R. Clinical features of proven basilar artery occlusion. *Stroke* 1990; 21(8):1135-1142.

[Furlan et al. 1999] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(2):2003-2011.

[Gasche et al. 2001] Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(12):1393-1400.

[Goldstein et al. 2007] Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68(12):889-894.

[Gomez et al. 2002] Gomez CR, Orr SC, Soto RD. Neuroendovascular rescue: interventional treatment of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4(5):405-419.

[Grotta et al. 1999] Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TC, Haley EC, Lyden PD, Khotari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999; 30(8):1528-1533.

[Hacke et al. 1988] Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19(10):1216-1222.

[Hacke et al. 1995] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274(13):1017-1025.

[Hacke et al. 1998] Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1998; 19(10):1216-1222.

- [Hamann et al. 1996]** Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(6):1373-1378.
- [Hamann et al. 2002]** Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, Burggraf D, Kloss CU, Bültemeier G, Wunderlich N, Jäger G, Pfefferkorn T. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(5):526-533.
- [Harnish et al. 1989]** Harnish PP, Krutchen A, Mukherji M. Intravascular contrast media and the blood-brain barrier. Testing the new non-ionic agent ioxilan. *Invest Radiol* 1989; 24(1):34-36.
- [Hayakawa et al. 1990]** Hayakawa K, Yamashita K, Mitsumori M, Nakano Y. Blood-brain barrier injury following intracarotid injection of radiographic contrast media. In vivo quantification using magnetic resonance imaging and Gd-DTPA. *Acta Radiol* 1990; 31(2):203-208.
- [Hayman et al. 1981]** Hayman LA, Evans RA, Bastion FO, Hinck VC. Delayed high dose contrast CT: identifying patients at risk of massive hemorrhagic infarction. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136(6):1151-1159.
- [Heiss et al. 1992]** Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12(2):193-203.
- [Hornig et al. 1986]** Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction – a prospective study. *Stroke* 1986; 17(2):179-185.
- [Jahan et al. 1999]** Jahan R, Duckwiler GR, Kidwell CS, Sayre JW, Gobin YP, Villablanca JP, Saver J, Starkman S, Martin N, Vinuela F. Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(7):1291-1299.
- [Jang et al. 2006]** Jang YM, Lee DH, Kim HS, Ryu CW, Lee JH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. The fate of high-density lesions on the non-contrast CT obtained immediately after intra-arterial thrombolysis in ischemic stroke patients. *Korean J Radiol* 2006; 7(4):221-228.
- [Jennett et al. 1979]** Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurze T. Prognosis of patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1979; 4(4):283-289.
- [Khatri et al. 2008]** Khatri P, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella JA, Tomsick TA and for the IMS I and II Investigators. Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis may increase intracranial hemorrhage risk. *Stroke* 2008; 39(12):3283-3287.

[Kidwell et al. 2002] Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Vinuela F. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33(3):717-724.

[Komiya et al. 1993] Komiya M, Nishijima Y, Nishio A, Khosla VK. Extravasation of contrast medium from the lenticulostriate artery following local intracarotid fibrinolysis. *Surg Neurol* 1993; 39(4):315-319.

[Kulcsár et al. 2010] Kulcsár Z, Bonvin C, Pereira VM, Altrichter S, Yilmaz H, Lövblad KO, Sztajzel R, Rufenacht DA. Penumbra System: A novel mechanical thrombectomy device for large-vessel occlusions in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(4):628-633.

[Lansberg et al. 2009] Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* 2009; 40(7):2438-2441.

[Leary et al. 2003] Leary M, Saver JL, Gobin YP, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Kidwell CS, Frazee J, Starkman S. Beyond tissue plasminogen activator: mechanical intervention in acute stroke. *Ann Emerg Med* 2003; 41(6):838-846.

[Lichy und Hacke 2010] Lichy C, Hacke W. Schlaganfall. *Internist* 2010; 51(5):1003-1015.

[Lijnen et al. 1998] Lijnen HR, Van Hoef B, Lupu F, Moons L, Carmeliet P, Collen D. Function of the plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase systems after vascular injury in mice with targeted inactivation of fibrinolytic system genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(7):1035-1045.

[Liu und Rosenberg 2005] Liu JK, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2005; 39(1):71-80.

[Luzzani et al. 1996] Luzzani F, Morisetti A, Bussi S, Tirone P, de Haën C. Neurotolerability of nonionic X-ray contrast media. The role of chemotoxicity. *Invest Radiol* 1996; 31(6):338-344.

[Mericle et al. 2000] Mericle RA, Lopes DK, Fronckowiak MD, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. A grading scale to predict outcomes after intra-arterial thrombolysis for stroke complicated by contrast extravasation. *Neurosurgery* 2000; 46(6):1307-1315.

[Metz und Bogousslavsky 1997] Metz RJ, Bogousslavsky J. Clinical syndromes of ischaemic stroke. 7th *Advanced Course of the ESNR Oxford* 1997; 7-18.

[Montrucchio et al. 1996] Montrucchio G, Lupia E, De Martino A, Silvestro L, Savu SR, Cacace G, De Filippi PG, Emanuelli G, Camussi G. Plasmin promotes an endothelium-dependent adhesion of neutrophils. Involvement of platelet activating factor and P-selectin. *Circulation* 1996; 93(12):2152-2160.

[Nakano et al. 2001] Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance. *Stroke* 2001; 32(9):2042-2048.

[National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group 1997] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28(11):2109-2118.

[Neuwelt 1989] Neuwelt EA. Implications of the blood-brain barrier and its manipulation. *Plenum Press, New York* 1989.

[Noguchi et al. 1997] Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Okudera T, Uemura K. Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 1997; 203(1):257-262.

[Pfefferkorn und Rosenberg 2003] Pfefferkorn T, Rosenberg GA. Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA-mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion. *Stroke* 2003; 34(8):2025-2030.

[Pfefferkorn et al. 2006] Pfefferkorn T, Mayer TE, Schulte-Altendorneburg G, Brückmann H, Hamann GF, Dichgans M. Diagnostik und Therapie der Basilaristhrombose. *Nervenarzt* 2006; 77(4):416-422.

[Pfefferkorn et al. 2010] Pfefferkorn T, Holtmannspötter M, Schmidt C, Bendet A, Pfister HW, Straube A, Mayer TE, Brückmann H, Dichgans M, Fesl G. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 2010; 41(4):722-726.

[Poeck und Hacke 2006] Poeck K, Hacke W. Neurologie. *Springer*. Heidelberg 2006.

[Qureshi et al. 2002] Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, Kim SH, Ali Z, Yahia AM, Lopez DK, Boulos AS, Ringer AJ, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* 2002; 51(5):1319-1327.

[Rapoport 2001] Rapoport SI. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(10):1809-18.

[Raub et al. 1992] Raub TJ, Kuentzel SL, Sawada GA. Permeability of bovine brain microvessel endothelial cells in vitro: barrier tightening by a factor released from astrogloma cells. *Exp Cell Res* 1992; 199(2):330-340.

[Rosenberg 1999] Rosenberg GA. Ischemic brain edema. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42(3):209-216.

[Rosenberg et al. 1998] Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 1998; 29(10):2189-2195.

[Schellinger et al. 1999] Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30(4):828-832.

[Schellinger et al. 2001] Schellinger PD, Fiebach JB, Ringleb PA, Jansen O, Hacke W. Thrombolyse bei zerebralen Ischämien – Eine Übersicht. *Der Nervenarzt* 2001; 72(8):590-599.

[Schriger et al. 1998] Schriger DL, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *Jama* 1998; 279(16):1293-1297.

[Schulte-Altendorneburg et al. 2006] Schlute-Altendorneburg G, Hamann GF, Mull M, Kühne D, Liebetrau M, Weber W, Brückmann H, Mayer TE. Outcome of acute vertebrobasilar occlusions treated with intra-arterial fibrinolysis in 180 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(12):2042-2047.

[Schulte-Altendorneburg et al. 2007] Schulte-Altendorneburg G, Brückmann H, Hamann GF, Mull M, Liebetrau M, Weber W, Kühne D, Mayer TE. Ischemic and hemorrhagic complications after intra-arterial fibrinolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(2):378-381.

[Singer et al. 2009] Singer OC, Berkefeld J, Lorenz MW, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Neumann-Haefelin T. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(4):368-374.

[Smith et al. 2008] Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39(4):1205-1212.

[Statistisches Bundesamt 2006] Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Statistisches Jahrbuch 2006.

[Struffert et al. 2005] Struffert T, Ruffing S, Reith W. Intraarterielle Lyse der A. cerebri media: Ein Überblick. *Radiologe* 2005; 45(5):439-447.

[Urbach et al. 1998] Urbach H, Bendszus M, Brechtelsbauer D, Solymosi L. Der Kontrastmittelaustritt unter der lokalen intraarteriellen Fibrinolyse im Karotisstromgebiet. *Nervenarzt* 1998; 69(6):490-494.

[Vo et al. 2003] Vo KD, Lin W, Lee JM. Evidence-based neuroimaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13(2):167-183.

[von Kummer et al. 1997] von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier DH, Hacke W. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 20(2):327-333.

[Wiesmann et al. 2001] Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Hamann GF, Brückmann H. Detection of hyperacute parenchymal hemorrhage of the brain using echo-planar T2*-weighted and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2001; 11(5):849-853.

[Wiesmann et al. 2002] Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Medele R, Hamann GF, Brückmann H. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002; 96(4):684-689.

[Wiesmann et al. 2004] Wiesmann M, Bohner G, Klingebiel R. Zerebrale Perfusionsbildgebung mittels Mehrschichtspiral-CT. *Klinische Neuroradiologie* 2004; 14(2):92-107.

[Wilcox et al. 1987] Wilcox J, Wilson AJ, Evill CA, Sage MR. A comparison of blood-brain barrier disruption by intracarotid iohexol and iodixanol in the rabbit. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8(5):769-772.

[Wildenhain et al. 1994] Wildenhain SL, Jungreis CA, Barr J, Mathis J, Wechsler L, Horton JA. CT after intracranial intraarterial thrombolysis for acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(3):487-492.

[Wilson et al. 1991] Wilson AJ, Evill CA, Sage MR. Effects of nonionic contrast media on the blood-brain barrier. Osmolality versus chemotoxicity. *Invest Radiol* 1991; 26(12):1091-1094.

[Wolf et al. 1992] Wolf Pa, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management 1992; New York: Churchill Livingstone:3-27.

[Wolfe et al. 1991] Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke* 1991; 22(10):1242-1244.

[Yokogami et al. 1996] Yokogami K, Nakano S, Ohta H, Goya T, Wakisaka S. Prediction of hemorrhagic complications after thrombolytic therapy for middle cerebral artery occlusion: value of pre- and post-therapeutic computed tomographic findings and angiographic occlusive site. *Neurosurgery* 1996; 39(6):1102-1107.

[Yoon et al. 2004] Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(4):876-881.

[Yuh et al. 1999] Yuh WTC, Ueda T, White M, Schuster ME, Taoka T. The need for objective assessment of the new imaging techniques and understanding the expanding roles of stroke imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(10):1779-1784.

[Zeumer et al. 1993] Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA). *Neuroradiology* 1993; 35(2):159-162.

[Zhang et al. 1999] Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M, Zivin JA. Thrombolysis with tissue plasminogen activator alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. *Stroke* 1999; 30(3):624-629.

8 Danksagung

Nach Abschluss meiner Promotionsarbeit ist es mir ein besonderes Anliegen, für die große Unterstützung zu danken, die mir zuteil wurde.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Jennifer Linn, die mich geduldig und verständnisvoll bei meiner Arbeit begleitet hat. Sie war mir bei der Durchführung dieser Arbeit fachlich wie menschlich eine große Stütze.

Darüberhinaus möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. med. Nina Lummel für die umfassende Betreuung während der Abfassung meiner Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich Frau Veronika Schöpf und Herrn Tim Wesemann und dem gesamten Team der Abteilung für Neuroradiologie für ihre Hilfe und Unterstützung.