

Aus der Abteilung
für Neurologie und klinische Neurophysiologie
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität
Chefarzt: Professor Dr. med. Roman L. Haberl

**PROGRESSIVE LAKUNÄRE SCHLAGANFÄLLE:
PATHOPHYSIOLOGIE, VERLAUF UND PROGNOSE**

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

vorgelegt von
Tina Sabine Pellkofer
aus Regensburg
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R. L. Haberl
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. K. Adelhard Prof. Dr. med. R. Gärtner Priv. Doz. Dr. med. N. Plesnila
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. H. Audebert
Tag der mündlichen Prüfung:	02.12.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Definition des lakunären Schlaganfalls	1
1.2. Definition des Begriffs des progredienten Hirninfarkts	2
1.3. Die Penumbra – an der Grenze zum Infarkt	2
1.4. Prädiktoren, Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen bei der Progression des ischämischen Schlaganfalls	3
1.4.1. Körpertemperatur	3
1.4.2. Blutzucker	4
1.4.3. Blutdruck	4
1.4.4. Inflammatorische Mechanismen	4
1.4.5. Excitotoxische Aminosäuren	5
1.4.6. Fibrinogen	6
1.4.7. Blutgerinnung	6
1.4.8. Weitere Prädiktoren für die Progression beim ischämischen Schlaganfall	7
1.5. Zusammenfassendes Modell zur Pathogenese der Progression beim ischämischen Schlaganfall	8
1.6. Fragestellung	11
2. METHODEN	12
2.1. Studiendesign	12
2.2. Labor	13
2.3. Statistik	14
3. ERGEBNISSE	15
3.1. Demographische Daten	15
3.2. Häufigkeit der lakunären Syndrome	16
3.3. Lokalisation der lakunären ischämischen Läsionen bei progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen	17
3.4. Zeitlicher Verlauf der klinischen Progression	18
3.5. NIHSS und Barthel Index bei progredienten und nicht-progredienten Patienten	18
3.6. Laborparameter und klinische Parameter bei progredienten und nicht-progredienten Patienten	19
3.6.1. Entzündungsparameter	19
3.6.2. Glutamat	22
3.6.3. Gerinnungsparameter	23
3.6.4. Blutzucker und Blutdruck	24

4. DISKUSSION	26
4.1. Klinisch-neurologisch progredienter Verlauf	26
4.1.1. Häufigkeit und zeitlicher Verlauf	26
4.1.2. Schweregrad des neurologischen Defizits (NIHSS) und Outcome (Barthel Index)	27
4.1.3. Lokalisation der lakunären ischämischen Läsionen	27
4.1.4. Lakunäre Syndrome	27
4.2. Inflammatorische Mechanismen	28
4.2.1. Leukozyten	28
4.2.2. Körpertemperatur	28
4.2.3. Fibrinogen	29
4.2.4. Blutzucker	30
4.2.5. C-reaktives Protein	30
4.2.6. Blutdruck	30
4.2.7. Akute-Phase-Reaktion	31
4.3. Neurotoxische Mechanismen – Glutamat	32
4.4. Gerinnungsstörungen	33
4.5. Demographische Faktoren	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	35
6. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	37
7. ANHANG	38
8. LITERATURVERZEICHNIS	41

1. EINLEITUNG

Lakunäre Schlaganfälle machen ca. 25-30% aller cerebraler Ischämien aus und sind somit ein häufig anzutreffendes Krankheitsbild in der Neurologie.^{5,82,95} Zudem besteht ein jährliches Risiko von 6-10%, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden.³⁴

Unkomplizierte stabile lakunäre Schlaganfälle haben eine sehr gute Prognose.^{64,70} 75% der Patienten erholen sich erfahrungsgemäß innerhalb von 2-3 Monaten mit nur minimalen oder ohne Residuen.³⁴ Nach einem Jahr haben über 80% der Patienten keine oder nur noch minimale Defizite.⁷⁰ Jedoch sind klinische Verschlechterungen, insbesondere der motorischen Ausfälle bei lakunären Schlaganfällen mit einer Rate von ca. 20-35% häufig und mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden.^{12,59,65,81,85} Lakunäre Schlaganfälle wurden von Steinke et al. als die Hauptursache progredienter motorischer Defizite beschrieben, was die Bedeutung dieses Schlaganfall-Subtyps für die Langzeitprognose von Schlaganfallpatienten aufzeigt.⁸⁴

Daher erscheint es als vorrangiges Ziel, Prädiktoren und zugrunde liegende Pathomechanismen für die Progression des lakunären Schlaganfalls zu identifizieren, um diese möglichst früh zu erkennen und gezielte Therapien dagegen entwickeln zu können.

1.1. Definition des lakunären Schlaganfalls

Lakunäre Schlaganfälle werden definiert als ischämische Läsionen, die einen Durchmesser von weniger als 20 mm aufweisen und in subkortikalen Bereichen des Gehirns lokalisiert sind, nämlich im Marklager, in der Capsula interna, in den Basalganglien, im Thalamus oder im Hirnstamm. Der Grund für das ausschließliche Vorkommen in diesen Regionen liegt in der Pathogenese der lakunären ischämischen Läsionen. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung der kleinen langen perforierenden Gefäße. Wie in pathologischen Untersuchungen gezeigt, liegt eine Gefäßokklusion durch eine Lipohyalinose bei den sehr kleinen cerebralen Gefäßen (< 200 µm Durchmesser) oder eine Mikroatheromatose bei den etwas größeren Gefäßen (200-900 µm Durchmesser) zugrunde.³² Man spricht auch von mikroangiopathischen Läsionen. Selten können lakunäre Schlaganfälle auch eine kardiogen-embolische oder arterio-arteriell-embolische Genese aufweisen.^{34,77} Jedoch sind Embolien aufgrund des rechtwinkligen Abgangs der perforierenden Gefäße und aufgrund des üblicherweise größeren Durchmessers kardiogen-embolischer Schlaganfälle eher unwahrscheinlich.⁵⁸

Klinisch manifestieren sich lakunäre Schlaganfälle vor allem in Form folgender definierter lakunärer Syndrome: einer rein motorischen Hemiparese, einer gemischten sensomotorischen Hemiparese, einer rein sensiblen Hemiparese/Hemihypästhesie, einer ataktischen Hemiparese, einer Feinmotorikstörung/Ungeschicklichkeit der Hand kombiniert mit einer Dysarthrie - dem „Dysarthria-Clumsy-Hand-Syndrom“- oder umschriebener Hirnnervenausfälle (zentrale faziale Parese, umschriebene Okulomotorikstörung, zentral-vestibuläre Störung).³⁴ Daneben existieren noch weitere, seltene lakunäre Syndrome.³²

Als Hauptrisikofaktoren für lakunäre Ischämien werden die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus angesehen.⁹⁹

Als Residuum des lakunären Infarkts verbleibt nach Abräumen des nekrotischen Gewebes eine kleine zystische Narbe, die sogenannte Lakune.

1.2. Definition des Begriffs des progredienten Hirninfarkts

In der Literatur gab es lange keine allgemein akzeptierte einheitliche Definition für den Begriff des progredienten Hirninfarkts hinsichtlich des Zeitpunktes des Eintretens der Verschlechterung, des zeitlichen Verlaufs der Progression und des Umfangs (Quantität) oder der Art (Qualität) der klinischen Verschlechterung.² Zudem beinhaltet der Begriff progredienter Hirninfarkt ein großes Spektrum an möglichen Prädiktoren, Ursachen und zugrunde liegenden Pathomechanismen für die Progression neurologischer Symptome.

Donnan et al. definierten den progredienten Hirninfarkt als Verschlechterung während des stationären Aufenthaltes, üblicherweise über eine Zeitspanne von 1-2 Wochen.²⁸ Slivka et al. und Dahl et al. (gemäß der Definition von der „Classification of Cerebral Diseases III“) verstehen darunter ein fokale-neurologisches Defizit, das sich vor Einlieferung ins Krankenhaus verschlechtert oder fluktuiert, oder das sich erst nach der Einlieferung verschlechtert.^{18,83} Dies wirft die Frage auf, inwieweit klinische Verschlechterungen, die vor Aufnahme ins Krankenhaus auftreten und nur auf der Aussage der Patienten oder derer Angehörigen beruhen, in Studien berücksichtigt werden sollten. Gautier et al. bemerkten dazu, dass Patienten, die vor Aufnahme progredient werden, nicht ausgeschlossen werden sollten³⁷, womit er insofern Recht hat, da viele Patienten sich bereits in einer sehr frühen Phase nach Beginn der Symptomatik verschlechtern.

Castillo beschreibt nun eine aktuelle Tendenz, zwei Arten klinischer Progression zu unterscheiden: den frühen progredienten Hirninfarkt, in der englischen Literatur als „progressing stroke“ bezeichnet, der sich innerhalb der ersten 72 Stunden verschlechtert, und den späten progredienten Hirninfarkt, im Englischen „deteriorating stroke“, der sich im Verlauf von 3 bis 7 Tagen manifestiert.¹² Dabei ist die Ursache der klinischen Verschlechterung in der Frühphase (bis 72 Stunden nach Symptombeginn) eher in einer Zunahme des Infarkt Volumens aufgrund eines multifaktoriellen Prozesses (siehe Kapitel 1.4 und 1.5) zu sehen, während in der Spätphase (am 3.- 7. Tag) meist ein Hirnödem oder extrazerebrale Ursachen, insbesondere Infektionen, eine kardiorespiratorische Insuffizienz sowie metabolische Entgleisungen zu einer sekundären Verschlechterung führen. Zudem werden in dem Artikel von Castillo diagnostische Kriterien anhand klinisch-neurologischer Skalen dargestellt. Somit ist ein progredienter Hirninfarkt definiert als eine Verschlechterung um mindestens 1 Punkt in der Canadian Stroke Scale oder um mindestens 2 Punkte in der Scandinavian Stroke Scale bzw. in der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in den Kategorien motorische Funktion, Sprache und Bewusstseinsgrad.¹²

In der vorliegenden Arbeit wurde die Progression des lakunären Schlaganfalls als klinische Verschlechterung um mindestens 1 Punkt (quantitativer Aspekt) in der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in einer motorischen Funktion (qualitativer Aspekt) nach Aufnahme ins Krankenhaus definiert.

1.3. Die Penumbra – an der Grenze zum Infarkt

Der Hirninfarkt ist ein dynamischer Prozess, der verschiedene Grade ischämischer Schädigung abhängig von der Schwere und der Dauer der lokalen Perfusionsstörung umfasst. Beim ischämischen Schlaganfall unterscheidet man zwei wichtige Zonen. Während der Infarktkern mit einem sehr niedrigen cerebralen Blutfluß von weniger als 10ml/100g Hirngewebe/min bereits aus irreversibel geschädigtem Hirnparenchym besteht, gibt es eine umgebende Zone mit einem weniger eingeschränkten Blutfluss von 15-40ml/100g

Hirngewebe/min, in der das Hirngewebe zwar funktionell beeinträchtigt, aber die strukturelle Integrität und ein lebenserhaltender Energiestoffwechsel noch vorhanden sind - die sogenannte Penumbra.^{3,33}

Die Penumbra ist der Bereich des Infarkts, der potentiell zu retten ist, sofern früh genug eine ausreichende Reperfusion hergestellt werden kann. Ansonsten kommt es zu einer irreversiblen Transformation von funktionellem Gewebe in Infarktgewebe. Eine Ausdehnung der Infarktzone kann sich klinisch als neurologische Verschlechterung manifestieren. Wie lange die Funktionsstörung in der Penumbra reversibel und eine therapeutische Intervention erfolgreich ist, ist individuell verschieden und hängt vom Grad der Perfusionsstörung und vom Ausmaß der Kollateralversorgung ab. Der Zeitraum kann bei günstigen Bedingungen mehr als 4-6 Stunden umfassen, dagegen bei komplettem arteriellem Verschluss ohne Kollateralisierung auch deutlich weniger.³³

Vereinfacht zeigt sich in der Kernspintomographie des Schädels der Infarktkern als Diffusionsdefizit in der Diffusionsbildgebung, während in der perfusionsgewichteten Bildgebung auch die perfusionsgestörte Penumbra zur Darstellung kommt. Die Differenz zwischen dem Läsionsvolumen der Perfusions- und der Diffusionsbildgebung, das sogenannte Perfusions-Diffusions-Mismatch in der kernspintomographischen Untersuchung, bildet im Wesentlichen die Penumbra ab.³³ Diese kann anfangs bis zu 50% der initialen ischämischen Läsion betragen⁴ und stellt damit eine große Chance für frühe therapeutische Maßnahmen dar.

Wahrscheinlich spielt die Penumbra und ihre Entwicklung in den meisten Fällen eine zentrale Rolle beim dynamischen Prozess der Progression des ischämischen Schlaganfalls. Von welchen Faktoren sie negativ beeinflusst wird, soll in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt werden.

1.4. Prädiktoren, Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen bei der Progression des ischämischen Schlaganfalls

Die bisher in der Literatur beschriebenen möglichen Prädiktoren und Risikofaktoren für den progredienten Hirninfarkt beziehen sich überwiegend auf den ischämischen Schlaganfall im Allgemeinen, während für den Subtyp des lakunären Schlaganfalls bisher nur wenige nachvollziehbare Pathomechanismen und Prädiktoren erforscht worden sind.

Je nachdem zu welchem Zeitpunkt die klinische Verschlechterung stattfindet (s. Definition des progredienten Hirninfarkts), sind unterschiedliche Mechanismen dafür verantwortlich und unterschiedliche Faktoren als Prädiktoren geeignet.

1.4.1. Körpertemperatur

Eine wenn auch nur milde Erhöhung der Körpertemperatur in den ersten 24 Stunden ist ein wichtiger Prädiktor für eine frühe klinische Verschlechterung und mit einem schlechteren Outcome assoziiert.^{20,73,94} Eine erhöhte Körpertemperatur, die sich erst später entwickelt, verliert ihren prädiktiven Wert, insbesondere wenn eine Begleitinfektion die erhöhte Temperatur verursacht.¹³ Fieber ohne nachweisbaren infektiösen Fokus entwickelt sich bei Schlaganfallpatienten früher als Fieber aufgrund einer Infektion.³⁸

In verschiedenen Arbeiten wurde eine frühe Körpertemperaturerhöhung (zwischen 22,7% und 83,0% der untersuchten Patienten) durch eine Infektion assoziiert beschrieben.^{13,16,38,43} Sie kann aber auch reaktiv durch die Gewebsnekrose nach einer cerebralen Ischämie entstehen.

Zum anderen kann eine Erhöhung der Körpertemperatur durch eine Vielzahl von Pathomechanismen den bestehenden Schaden noch vergrößern, indem sie einen negativen Effekt auf das Überleben der Neuronen in der Penumbra hat. So ist ein gesteigerter Zelluntergang durch eine erhöhte Körpertemperatur über eine gesteigerte Freisetzung excitotoxischer Aminosäuren¹⁶, einen gesteigerten Stoffwechsel und Sauerstoffverbrauch, eine Verstärkung der postischämischen intrazellulären Laktatazidose⁷³, eine vermehrte Freisetzung freier Sauerstoffradikale, einen Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, ischämische Depolarisationen und eine zytoskelettale Proteolyse erklärbar.³⁹

Umgekehrt führt eine Hypothermie beim ischämischen Schlaganfall in experimentellen Studien zu einer Abschwächung der genannten zellschädigenden Mechanismen und damit zu einer Reduzierung der Infarktgröße.⁴⁰ Die Hypothermie als therapeutische Maßnahme beim akuten Schlaganfall wurde bisher in nur wenigen kleinen klinischen Studien untersucht und war teilweise mit schweren Nebenwirkungen verbunden, so dass weitere klinische Studien erforderlich sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Hypothermie zu beweisen.⁶⁶

1.4.2. Blutzucker

Hohe Blutzuckerspiegel sind mit einer frühen neurologischen Verschlechterung auch beim lakunären Schlaganfall assoziiert.^{21,65,88} Auch hier gilt, dass der Blutzuckerwert zum einen im Rahmen einer Stressantwort (über die Hypophysen-Nebennieren-Achse mit Freisetzung von Cortison und Adrenalin) reaktiv abhängig von der Größe der cerebralen Ischämie erhöht sein kann. Zum anderen ist es möglich, dass ein erhöhter Blutzucker einen progredienten Verlauf vor allem in reperfundiertem Gewebe verursacht, indem er durch eine Laktatazidose mit Ansammlung von Wasser in den Zellen im Sinne eines intrazellulären Ödems ein Hirnödem begünstigt oder eine hämorrhagische Transformation durch eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke erzeugt.^{10,21,68}

1.4.3. Blutdruck

Blutdruckschwankungen stellen einen Prädiktor für die frühe neurologische Verschlechterung dar.⁵⁰ Hoher systolischer Blutdruck wurde von Davalos et al. als unabhängiger Prädiktor für die frühe klinische Verschlechterung beschrieben, möglicherweise nicht als Ursache der Progression, sondern in der Folge als Ausdruck einer Akute-Phase-Reaktion (APR) auf die Ischämie.²¹ Andererseits kann ein hoher Blutdruck auch ein akutes Hirnödem oder eine hämorrhagische Transformation verursachen.⁵⁶

Bei Jørgensen et al. senkten ein hoher systolischer und diastolischer Blutdruck die Rate der frühen Progression, mutmaßlich indem dadurch ein ausreichender cerebraler Perfusionsdruck sichergestellt wurde.⁵¹ Analog dazu kann eine arterielle Hypotonie über ein Perfusionsdefizit die ischämische Läsion vergrößern.^{12,80}

1.4.4. Inflammatorische Mechanismen

Dass bei der Atherosklerose entzündliche Prozesse eine Rolle spielen, wurde bereits eingehend erforscht.⁵⁷ Inflammatorische Mechanismen sind auch bei der frühen Progression des Schlaganfalls beteiligt.

Eine hohe Plasmakonzentration proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) oder dem intrazellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), wurde mit einer Progression lakunärer und nicht-lakunärer Schlaganfälle assoziiert.^{11,90} Die

proinflammatorischen Zytokine können zwar auch als Folge der Gewebsnekrose freigesetzt werden, jedoch konnte gezeigt werden, dass ihr Einfluss auf die frühe Progression unabhängig von der initialen Größe, der Lokalisation und dem Mechanismus des Infarkts war.⁹⁰ Ebenso konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass Patienten mit progredienten Insulten vor allem bei subkortikalen und lakunären Infarkten eine niedrigere Plasmakonzentration des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 (IL-10) im Vergleich zu den nicht-progredienten Patienten haben.⁹¹

In der Peripherie der ischämischen Region werden Zytokine als Mediatoren einer inflammatorischen Antwort von Neuronen, Astrozyten, Endothelzellen und den peripheren Entzündungszellen freigesetzt.⁴⁸ Die proinflammatorischen Interleukine und TNF- α spielen eine große Rolle bei der Entwicklung der APR und bei der Freisetzung sogenannter Adhäsine, die ihrerseits das Endothel in einen prothrombotischen Zustand versetzen und für die Produktion freier Radikale und zytotoxischer Enzyme verantwortlich sind. Durch eine Erhöhung von Vasoreaktivität und -permeabilität führen sie zur Aggregation von Leukozyten.¹⁷ Diese Leukozytenakkumulation und -infiltration im Infarktgewebe konnte mittels radioaktiv markierter Leukozyten gezeigt werden.^{1,71,93} Als Folge der Leukozytenaggregation in den Gefäßen kann es zu Mikrothromben mit einer Obstruktion der Mikrozirkulation und zur Induktion von Vasospasmen und Endothelläsionen und dem sogenannten „no-reflow“-Phänomen kommen.¹⁷ Zudem setzen Leukozyten selbst Zytokine, lysosomale Enzyme, freie Sauerstoffradikale und andere inflammatorische Mediatoren frei, welche die Gewebsnekrose verstärken und die Inflammation unterhalten.¹

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akutes-Phase-Protein (APP), das in der Leber gebildet wird und reaktiv bei Entzündungen, Gewebsverletzungen (Operation, Trauma) und somit auch bei Ischämien innerhalb von Stunden freigesetzt wird. Es besteht aus fünf identischen Untereinheiten in Form eines fünfgliedrigen Rings (Pentraxin). Das CRP bildet Komplexe mit Polysacchariden vieler Bakterien, Pilze oder Parasiten, kann aber auch Chromatin, Histone oder Nucleinsäuren binden. Diese Komplexe aktivieren das Komplementsystem und initiieren Opsonierung, Phagozytose und Lyse.^{29,67}

In der Risikostratifizierung zeigt ein nur diskret erhöhtes CRP zwischen 1 und 10 mg/l ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko an. Ein CRP > 10mg/l ist eher Ausdruck einer akuten Infektion.^{69,75} Erhöhte CRP-Werte nach einem Schlaganfall sind mit einem schlechteren Outcome (erneutes vaskuläres Ereignis oder Tod) verbunden. Das CRP ist dabei zum einen Ausdruck der APR, zum anderen möglicherweise auch Ausdruck inflammatorischer Prozesse, die sekundär zur Progression führen.^{25,26,63}

1.4.5. Excitotoxische Aminosäuren

Glutamat ist der wichtigste excitotoxische Neurotransmitter im menschlichen zentralen Nervensystem. Unter bestimmten Bedingungen kann Glutamat als excitotoxische Substanz zur neuronalen Schädigung bis zum Tod der Nervenzelle führen.⁴⁴

Während eine erhöhte Glutamat-Konzentration im Plasma (> 200 μ mol/l) sowohl mit der Progression nicht-lakunärer und lakunärer Schlaganfälle assoziiert war, konnte dieser Zusammenhang bei Glycin nur für nicht-lakunäre Infarkte gezeigt werden.^{15,81} Eine Glutamat-Plasmakonzentration von > 200 μ mol/l innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls kann eine frühe neurologische Verschlechterung mit einem sehr hohen prädiktiven Wert von 97% voraussagen.¹⁵

Glutamat wird abhängig von der Größe des Infarkts bevorzugt im Bereich der grauen Substanz sowohl kortikal als auch subkortikal im Striatum, Thalamus oder Hirnstamm freigesetzt. Jedoch scheint es unwahrscheinlich, dass Glutamat nur als Folge größerer Schlaganfälle erhöht ist, die sich nachfolgend verschlechtern. Vielmehr kann eine erhöhte Glutamatkonzentration über die Stimulation spezifischer Rezeptoren (NMDA-, AMPA-Rezeptoren) zu Depolarisationen postsynaptischer Membranen, zum Einstrom von Natrium und Chlorid in die Zelle und dadurch verursachter zytotoxischer intrazellulärer Ödeme, zum Einstrom von Calcium in die Zelle und dadurch vermittelter mitochondrialer Läsionen, Proteolyse von Mikrofilamenten, Lipidperoxidation, Desintegration der zellulären Membranen, nukleärer Destruktionen, Bildung freier Radikale und Stickstoffoxiden (NO) sowie Apoptose zum Zelltod und zur weiteren Progression des Infarkts führen.^{12,19}

1.4.6. Fibrinogen

Fibrinogen, ein in der Leber synthetisiertes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 340.000 Dalton wird in der gemeinsamen Endstrecke der intrinsischen und extrinsischen Blutgerinnungskaskade von Thrombin durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B in zunächst monomeres Fibrin umgewandelt. Dieses wird schließlich polymerisiert und durch Einfluss von Faktor XIIIa und Calciumionen stabilisiert.⁴⁹

Fibrinogen wurde in umfangreichen Studien als kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert, indem es die Atherothrombose fördert.³⁰ Eine erhöhte Plasmafibrinogenkonzentration bei Aufnahme ist unabhängig mit einer frühen neurologischen Verschlechterung beim ischämischen Schlaganfall verbunden.²⁰ Da Fibrinogen ein APP ist, kann die Erhöhung mit einer Infektion oder inflammatorischen Reaktion auf den ischämischen Zellschaden zusammenhängen. Andererseits kann Fibrinogen aber gerade im Rahmen einer APR zu einer Progression des Schlaganfalls mittels erhöhter Plasmaviskosität und dadurch reduziertem Blutfluss und gestörter Mikrozirkulation oder durch eine Gerinnungsaktivierung mittels thrombinvermittelter Entstehung von Fibrin oder mittels Aktivierung von Thrombozyten^{30,60} führen.

1.4.7. Blutgerinnung

Dass weitere Gerinnungsprozesse beim akuten Schlaganfall sekundär aktiviert werden, wurde in mehreren Studien untersucht.^{41,54,72,97} Dabei zeigten sich eine erhöhte Konzentration verschiedener prokoagulatorischer Parameter und eine verminderte Konzentration gerinnungshemmender Faktoren nach einem akuten Schlaganfall. Jedoch wurde nur in einer Studie der Zusammenhang von Gerinnungsanomalien mit einer Progression des Infarkts untersucht. Yamamoto et al. fanden einen erhöhten Wert des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes bei lakunären Schlaganfällen mit progredienten motorischen Ausfällen im Vergleich zu stabilen Patienten.⁹⁷

Qizilbash et al. fanden erhöhte Werte des von Willebrand Faktors (vWF) bei Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke und bei leichten Schlaganfällen und identifizierten diesen als möglichen potenten und unabhängigen Risikofaktor für cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen.⁷² Der vWF ist ein von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiertes Protein, das in einem non-kovalenten Komplex mit Faktor VIII zirkuliert und diesen dadurch stabilisiert. Der vWF ist für die Plättchenadhäsion an Kollagenstrukturen verantwortlich, indem er zum einen an Kollagenbestandteile, zum anderen an den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor der Plättchen bindet. Außerdem fördert er die

Plättchenaggregation über den Thrombozyten-1b-1x-Rezeptor.^{36,42} Somit ist der vWF in der Lage, prothrombotische Tendenzen zu fördern.

Giroud et al. untersuchten Gerinnungsanomalien in kortikalen und lakunären Schlaganfällen getrennt. Dabei fiel bei kortikalen Schlaganfällen eine signifikante Erhöhung von D-Dimer auf, einem Fibrin-Spaltprodukt, das beim Abbau von Fibrin durch Plasmin bei der sekundären Aktivierung des Fibrinolyseystems nach intravasaler Gerinnung entsteht.²⁹ Außerdem waren bei kortikalen Schlaganfällen der Prothrombin-Faktor 1+2, der bei der Bildung von Thrombin aus Prothrombin abgespalten wird, Fibrinogen und der vWF und bei lakunären Schlaganfällen nur Prothrombin-Faktor 1+2 signifikant erhöht. Protein S, ein gerinnungshemmender Faktor, war bei den kortikalen im Vergleich zu den lakunären Schlaganfällen signifikant erniedrigt.⁴¹

Auch Uchiyama et al. unterschieden in ihrer Untersuchung nach den Schlaganfall-Subtypen und fanden heraus, dass bei atherothrombotischen Schlaganfällen der Thrombin-Antithrombin III-Komplex und das D-Dimer erhöht waren, sowie eine deutliche Plättchenaktivierung bei den progredienten Patienten auffiel. Beim kardiogen-embolischen Schlaganfall waren der Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Fibrinopeptid A, ein Fibrinogenspaltprodukt, die Fibrinolyseparameter D-Dimer und Plasmin-Alpha 2-Plasmin-Inhibitor-Komplex und die Plättchenaktivierung erhöht. Beim lakunären Schlaganfall konnten keine Auffälligkeiten im Gerinnungssystem nachgewiesen werden.⁸⁹

Feinberg et al. assoziierten ein erhöhtes Fibrinopeptid A, D-Dimer und Beta-Thromboglobulin (ein plättchen-spezifisches Protein, das bei der Plättchenaggregation freigesetzt wird und somit ein Maß für die Plättchenaktivität darstellt⁵³) nach einem Schlaganfall mit einem schlechteren Outcome im Sinne einer gesteigerten Mortalität.³¹

Es ist also durchaus denkbar, dass eine durch die akute Ischämie sekundär verursachte Gerinnungssteigerung zu einem progredienten Hirninfarkt führt und erhöhte Gerinnungsparameter als Prädiktoren dafür geeignet sind.

1.4.8. Weitere Prädiktoren für die Progression beim ischämischen Schlaganfall

In der Literatur wird über ein Vielzahl weiterer Prädiktoren für die Progression des ischämischen Schlaganfalls, wie hohes Alter, ein initial schweres neurologisches Defizit^{22,51}, ein cerebrales Ödem, der frühe Nachweis einer fokalen Hypodensität, eine hyperdense Arteria cerebri media^{22,88}, eine koronare Herzerkrankung oder ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte^{22,51} berichtet.

In Studien über lakunäre Schlaganfälle waren die initiale Schwere des Defizits und die Größe des Infarkts bei Aufnahme sowie ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert.^{59,65} Bei Yamamoto et al. war die Progression beim lakunären Schlaganfall mit einer arteriellen Hypertonie, einem Alter < 65 Jahren, einem vermindertem Bewusstsein, Läsionen außerhalb der vorderen Zirkulation sowie seltenerem Auftreten einer transitorischen ischämischen Attacke in der Vorgeschichte unabhängig assoziiert.⁹⁶

1.5. Zusammenfassendes Modell zur Pathogenese der Progression beim ischämischen Schlaganfall

Bei der Progression des ischämischen Schlaganfalls steht die gestörte Hirnperfusion im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation im Mittelpunkt, die über eine irreversible Konversion der Penumbra in Infarktgewebe eine Vergrößerung des Infarkts und eine klinische Verschlechterung zur Folge haben kann. Verschiedene lokale und systemische Faktoren wirken negativ auf die Hirnperfusion ein (Abbildung 1).^{12,19}

So verschlechtern der Verschluss einer vorbestehenden arteriellen Stenose bei unzureichender kollateraler Blutversorgung oder rezidivierende Embolien die cerebrale Blutversorgung. Ebenso vermindert die Vergrößerung eines bestehenden Thrombus (Thrombuspropagation) die cerebrale Perfusion. Jedoch wird dieser Mechanismus auf makrovaskulärer Ebene kontrovers diskutiert, da angiographische Untersuchungen keinen eindeutigen Beweis liefern konnten und bisher keine Wirksamkeit einer Antikoagulation bei progredienten Hirninfarkten nachgewiesen werden konnte.^{19,47} Bei lakunären Schlaganfällen scheint die schrittweise Okklusion des proximalen Segments einer perforierenden Arterie oder das Fortschreiten eines Thrombus von distal nach proximal mit nachfolgendem Verschluss abgehender Äste aufgrund der fehlenden Kollateralversorgung der Endarterien eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des progredienten Schlaganfalls zu spielen.^{59,84,86}

Rheologische Faktoren, wie ein erhöhter Hämatokrit oder eine erhöhte Plasmaviskosität bei Hyperfibrinogenämie oder Gerinnungsstörungen, können zu einem verminderten cerebralen Blutfluss führen.^{20,41,72,97}

Durch den eingeschränkten cerebralen Blutfluss kommt es zu einer Mangelversorgung der Zelle mit Sauerstoff und Glucose und damit zu einem Energiedefizit. Dies führt zu einem Zusammenbruch des Membranpotentials mit Depolarisationen und Ionen-Strömen, die zum einen zur Freisetzung excitatorischer Aminosäuren (Glutamat) und zum anderen zu einem zytotoxischen intrazellulären Ödem führen. Dieses kann dann nach Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke in ein vasogenes extrazelluläres Hirnödem übergehen. Die daraus resultierende raumfordernde Wirkung auf das Hirngewebe führt zu einer weiteren Einschränkung insbesondere der Mikrozirkulation, die Freisetzung von Glutamat zu einer Verstärkung der Ionenströme und Depolarisation und mündet somit in einen Circulus vitiosus.²⁷

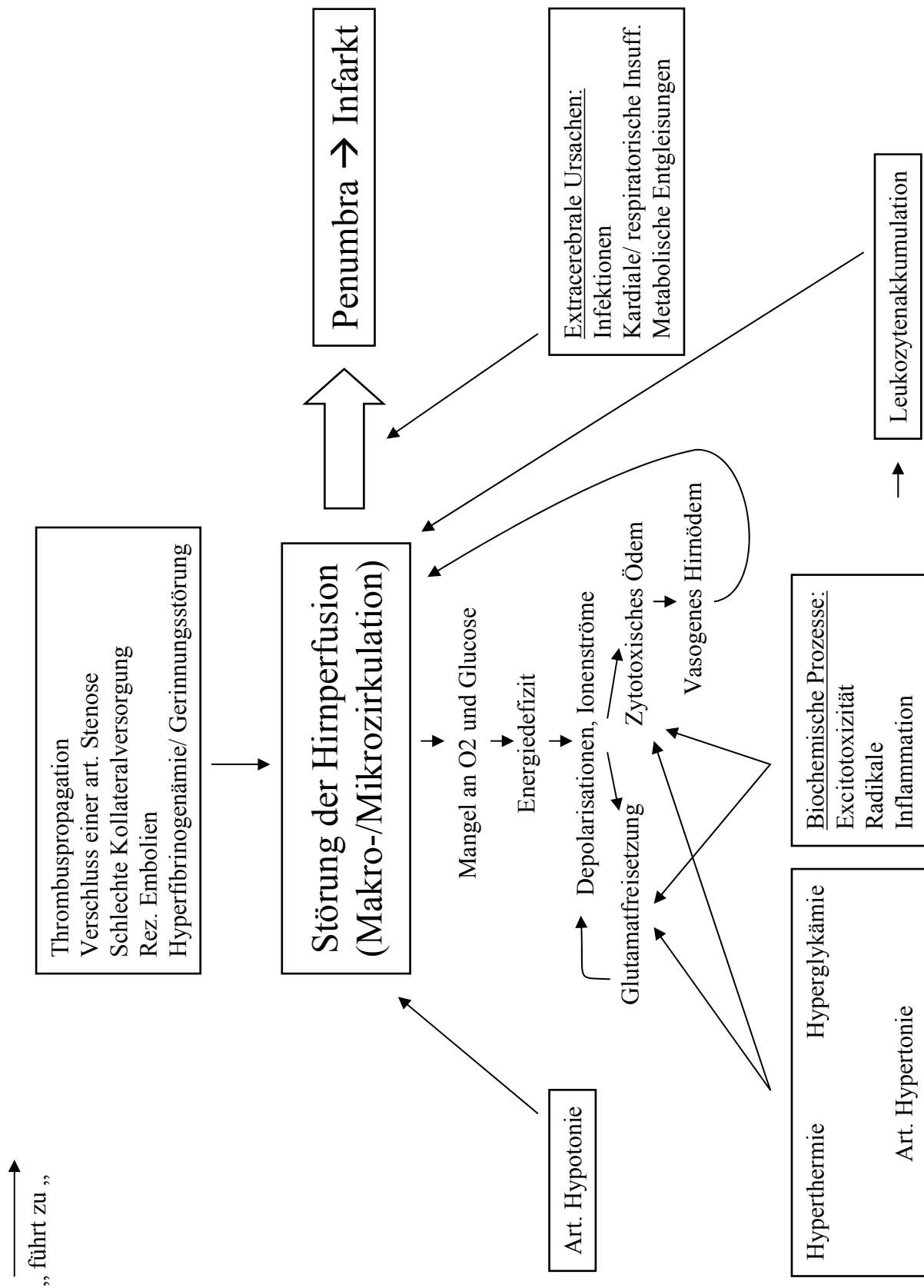
Eine arterielle Hypotonie kann durch einen verminderten Perfusionsdruck zu einer eingeschränkten Blutversorgung im Gehirn führen. Andererseits können erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte ein Hirnödem begünstigen und damit wiederum die Perfusion verschlechtern. Ebenso wurde gezeigt, dass eine Hyperglykämie und eine erhöhte Körpertemperatur im Rahmen einer APR über eine Kette von Mechanismen (siehe Kapitel 1.4) schließlich zu einer Verstärkung des Hirnödems führen.

Excitotoxische Aminosäuren und freie Radikale können über zytotoxische Mechanismen zum weiteren Zelluntergang in der Penumbra führen. Zytokin-vermittelte inflammatorische Prozesse verursachen unter anderem über eine Leukozytenakkumulation und –aggregation eine mikrovaskuläre Obstruktion und behindern dadurch die Mikrozirkulation.

Schließlich gibt es eine Reihe von extracerebralen Faktoren, wie Infektionen, eine kardiorespiratorische Insuffizienz und metabolische Entgleisungen, die zu einer späten klinischen Verschlechterung führen können.

Das Modell in Abbildung 1 ist ein vereinfachtes Schema, das versucht, die komplexen Vorgänge bei der Progression des ischämischen Schlaganfalls übersichtlich darzustellen, und hat nicht den Anspruch vollständig zu sein. Es bedarf weiterer Studien und Forschung, um die vielfältigen ineinandergreifenden Mechanismen der Progredienz beim ischämischen Schlaganfall zu verstehen. Zudem muss für die einzelnen Infarkttypen eine unterschiedliche Pathogenese angenommen werden, so dass künftige Studien über den progredienten Hirninfarkt nach den verschiedenen Infarkttypen differenzieren sollten.

Abbildung 1: Modell zur Pathogenese des progredienten ischämischen Schlaganfalls



1.6. Fragestellung

Die Progression des ischämischen Schlaganfalls ist ein multifaktorieller dynamischer Prozess, für den in der Vergangenheit viele verschiedene Prädiktoren und Pathomechanismen identifiziert wurden. Jedoch wurden bisher nachvollziehbare Pathomechanismen und Prädiktoren für die klinische Progression des lakunären Schlaganfalls noch nicht ausreichend untersucht.

Wie die bereits vorgestellten Ergebnisse anderer Arbeiten zeigen, stellen inflammatorische und neurotoxische Mechanismen auch einen potentiellen Pathomechanismus für die Progression beim lakunären Schlaganfall dar. Ebenso sind Störungen im Gerinnungssystem als Ursache der Progression denkbar.

Diese prospektive klinische Studie wurde durchgeführt, um zu erfassen, inwieweit die genannten Mechanismen beim lakunären Schlaganfall eine Rolle spielen.

Um Entzündungsmechanismen als Ursache zu identifizieren, wurden die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Körpertemperatur und Fibrinogen bei den Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen bestimmt. Zur genaueren Beurteilung neurotoxischer Mechanismen wurde die excitotoxische Aminosäure Glutamat bei beiden Studiengruppen im Plasma bestimmt. Zuletzt analysierten wir neben Fibrinogen die Gerinnungsparameter von Willebrand Faktor (vWF) und D-Dimer sowie die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die der Prüfung des endogenen Aktivierungsweges des Gerinnungssystems dient, um einen Einblick in die Rolle der Blutgerinnung bei der Progression von lakunären Schlaganfällen zu gewinnen. Der zeitliche Verlauf der klinisch-neurologischen Verschlechterung und die örtliche Verteilung der lakunären Infarkte sollten uns weitere Hinweise auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen geben. Ebenso untersuchten wir die Langzeitprognose progredienter und nicht-progredienter lakunärer Schlaganfallpatienten im Vergleich.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen der Hypothesengenerierung dienen und mittelbar zur Entwicklung gezielter Therapiestrategien, die ein frühes Verhindern der klinischen Progression lakunärer Schlaganfälle bewirken, beitragen.

2. METHODEN

2.1. Studiendesign

Während eines Zeitraumes von November 1998 bis Dezember 1999 wurden 59 konsekutive Patienten auf die Stroke Unit des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching gemäß der Einschlusskriterien innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome mit akutem lakunärem Syndrom eingeschlossen.

Einschlusskriterien für die prospektive Studie waren das Vorhandensein eines klinischen lakunären Syndroms (rein motorische Hemiparese, sensomotorische Hemiparese, rein sensible Hemiparese/Hemihypästhesie, ataktische Hemiparese, „Dysarthria-Clumsy-Hand“-Syndrom, umschriebene Hirnnervenausfälle), einer kompatiblen lakunären Läsion in der cerebralen Computertomographie (cCT) oder Kernspintomographische (cMRT) oder keiner radiologisch sichtbaren kongruenten Läsion aber höchstwahrscheinlicher ischämischer Ursache der Symptomatik und die Aufnahme des Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der neurologischen Ausfälle.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Bewusstseinsstörung, mit kortikalen Defiziten, wie Neglect, Aphasie, Apraxie, Hemianopsie oder Gedächtnisstörungen, und mit radiologisch nachweisbaren kortikalen ischämischen Läsionen oder Läsionen, die größer als 2 cm im Durchmesser betragen.

Dreizehn Patienten, die initial mit klinischem lakunärem Syndrom aufgenommen worden waren, wurden von der Studie ausgeschlossen, nachdem die cerebrale Bildgebung in 10 Fällen kortikale Infarkte und in 3 Fällen Läsionen größer als 2 cm, die definitionsgemäß keine lakunären Schlaganfälle sind, zeigte. Somit umfasste die Studiengruppe insgesamt 46 Patienten (12 Frauen, 34 Männer, Alter $64,5 \pm 13,7$ Jahre [Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)], die aus München und Umgebung stammten. Eine mündliche Einverständniserklärung nach Aufklärung über Art und Zweck der Studie wurde von allen Patienten gegeben.

Alle Patienten wurden ausführlich körperlich untersucht. Zudem erfolgten eine routinemäßige Blutabnahme, eine Röntgenuntersuchung des Thorax und ein EKG. Die klinische neurologische Untersuchung einschließlich der Durchführung der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur Erfassung des Schweregrades des lakunären Schlaganfalls erfolgte durch einen der beiden Untersucher bei Aufnahme innerhalb von 12 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls, am Tag 2 und 3 nach Onset und bei Entlassung. Der NIHSS, eine nicht-lineare ordinale Skala, ist ein robuster Test mit einer hohen Reliabilität zwischen den Untersuchern, was durch intensives NIHSS-Training noch erhöht wurde.^{24,28} Der NIHSS prüft den Bewusstseinsgrad, die Orientierung, das Befolgen von Befehlen, das Vorhandensein einer horizontalen Blickparese, das Gesichtsfeld, die Kraft der Gesichtsmuskulatur, der oberen und unteren Extremitäten, das Vorhandensein einer Extremitätenataxie, einer Sensibilitätsstörung, Aphasie, Dysarthrie und eines Neglects. Die distale motorische Funktion der Hand wird in einem zusätzlichen Item gewertet, indem man den Patienten bittet, die Finger beider Hände für 5 Sekunden auszustrecken. Jedoch fließt diese Wertung nicht in den Gesamtscore mit ein und wurde daher in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Die maximale Punktzahl, die mit dem NIHSS zu erreichen ist, beträgt 42 Punkte im schlechtesten Fall, die minimale Punktzahl 0 Punkte im besten Fall.

Für die Beurteilung des neurologischen Outcomes wurde der Barthel Index bei Entlassung und telefonisch 90 Tage danach erhoben. Der Barthel Index ist ein Maß für die Hilfsbedürftigkeit im alltäglichen Leben und beträgt 100 Punkte bei selbstständigen Patienten und 0 Punkte bei schwerst pflegeabhängigen Patienten.

Im Rahmen einer standardisierten Befragung wurden die demographischen Daten, die Vormedikation, die Vorerkrankungen, insbesondere Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung (KHK), Vorhofflimmern, Herzfehler und der Zustand nach Carotis-Thrombendarterektomie sowie die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben, die wie folgt definiert wurden: arterielle Hypertonie, definiert durch die Einnahme einer antihypertensiven Medikation oder durch systolische Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg oder diastolische Blutdruckwerte ≥ 90 mmHg; Diabetes mellitus, definiert durch eine Insulintherapie oder die Einnahme oraler Antidiabetika oder durch Nüchternblutzuckerwerte ≥ 120 mg/dl; Hypercholesterinämie, definiert durch die Einnahme lipidsenkender Medikamente oder ein Gesamtcholesterin ≥ 220 mg/d; Rauchen, definiert als aktueller Nikotinkonsum.

Ein cCT wurde sofort nach Aufnahme durchgeführt. Ein Kontroll-cCT erfolgte bei 13 Patienten innerhalb der ersten Woche nach Stroke-Onset. Bei 28 Patienten wurde innerhalb der ersten Woche nach Stroke-Onset ein cMRT durchgeführt. Alle cCT- und cMRT-Aufnahmen wurden von einem unabhängigen Radiologen befundet. Der Blutdruck und die rektale Körperkerntemperatur wurden während der ersten 3 Tage morgens gemessen.

Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten entweder mit PTT-wirksamer Heparinisierung (64% der klinisch progredienten und 51% der nicht-progredienten Patienten) behandelt oder sie erhielten eine subkutane Heparinabgabe in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (36% der klinisch progredienten und 49% der nicht-progredienten Patienten). Zusätzlich nahmen die Patienten die benötigte Medikation für ihre Begleiterkrankungen ein. Die medikamentöse Therapie wurde nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit klinisch progredienten Patienten und eine Gruppe mit Patienten ohne klinische Verschlechterung. Progredienz der neurologischen Symptomatik wurde als klinisch sicher dokumentierte Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im NIHSS im Bereich der motorischen Funktionen definiert.

2.2. Labor

Die Laboruntersuchungen beinhalteten die tägliche Bestimmung von Leukozytenzahl, C-reaktivem Protein (CRP) und partieller Thromboplastinzeit (PTT), die Bestimmung des Blutzuckerwerts bei Aufnahme, am 2. und 3. Tag nach Beginn des Schlaganfalls, der Fibrinogenplasmakonzentration bei Aufnahme, am 2. und 3. Tag, des D-Dimers bei Aufnahme, am 2. und 3. Tag, der Glutamatplasmakonzentration bei Aufnahme und der von-Willebrand-Faktor (vWF)-Konzentration im Plasma am 2. Tag nach Beginn der Symptomatik.

Die Leukozytenzahlbestimmung erfolgte im EDTA-Blut mit dem Gerät Advia 120 der Firma Bayer. Das CRP wurde turbidimetrisch aus Heparinblut mit dem Gerät Hitachi 717 der Firma Rolf Greiner Bio Chemica, die PTT mithilfe des Behring Coagulation Systems der Firma Dade Behring bestimmt. Der Blutzucker wurde aus Heparinblut nach der Hexokinase-

Methode mit dem Gerät Hitachi 717 der Firma Roche ermittelt. Die Fibrinogen-Konzentration wurde quantitativ in Citratplasma nach Zentrifugation der Blutprobe bei 3000 UpM für 15 Minuten mit einer Modifikation der Methode nach Clauss bestimmt (Multifibren U kit und BCS-Photometer von Dade Behring). Für die Bestimmung des D-Dimers aus Citrat-Blut wurde ein zweistufiger Enzymimmunoassay (mini Vidas von bioMérieux) angewandt. Zur Ermittlung der Glutamat-Konzentration wurden die Blutproben bei 3000 UpM für 15 Minuten zentrifugiert und das gewonnene Plasma sofort bei -70 °C eingefroren. Die Plasmaproben wurden dann zusammen in einem Speziallabor für Stoffwechselfdiagnostik mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie HPLC (Biochrom 20) analysiert (Zentrum für Stoffwechselfdiagnostik Reutlingen GmbH). Für den quantitativen Nachweis des vWF wurde Citratblut bei 3000 UpM für 15 Minuten zentrifugiert, bei -20 °C eingefroren und schließlich kollektiv mit einem automatisierten Test durch die ELFA-Technik (Enzyme-linked Fluorescent Assay) bestimmt (Vidas vWF von bioMérieux).

Die Referenzwerte der erhobenen Laborparameter sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1 : Referenzwerte der Laborparameter

Leukozyten	CRP	Blutzucker	PTT
4-10 /nl	≤ 5 mg/l	Nüchtern: bis 120 mg% Postprandial: 140-160 mg%	26-36 sec.
Fibrinogen	D-Dimer	vWF	Glutamat
170-410 mg/dl	≤ 0,5 mg/l	52-154%(Blutgruppe 0) 60-200% (and. Blutgr.)	10-131 μmol/l

2.3. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt. Die deskriptive Statistik erfolgte durch die Berechnung von Mittelwerten ± Standardabweichung (SD). Zum Vergleich der beiden Studiengruppen wurden nichtparametrische Testverfahren, wie der Chi-Quadrat-Test und der Fisher's Exact Test, bei quantitativen Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde aus statistischen Gründen keine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Demographische Daten

Die Studienpopulation bestand aus 46 Patienten (12 Frauen, 34 Männer) mit einem mittleren Alter von $64,5 \pm 13,7$ Jahren [Mittelwert \pm Standardabweichung SD]. Davon zeigten 11 Patienten (23,9%) eine frühe klinische Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, 35 Patienten (76,1%) blieben stabil oder verbesserten sich.

Tabelle 2 zeigte eine Übersicht der Geschlechts- und Altersverteilung bei den Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen.

Tabelle 2: Geschlechts- und Altersverteilung

	Progrediente Pat. (n=11)	Nicht-progr. Pat. (n=35)	p
Geschlecht, n (%)			
Männlich	9 (81,8)	25 (71,4)	0,701
Weiblich	2 (18,2)	10 (28,6)	
Alter			
Mittelwert Jahre \pm SD	$63,8 \pm 12,4$	$64,8 \pm 14,2$	0,787

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen und Tabelle 4 über die Vormedikation im Vergleich zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

	Progrediente Pat.	Nicht-progr. Pat.	p
Risikofaktoren, n (%)			
Art. Hypertonie	9 (81,8)	27 (77,1)	1,000
Diabetes mellitus	4 (36,4)	9 (25,7)	0,702
Hypercholesterinämie	10 (90,9)	25 (71,4)	0,251
Nikotin	4 (36,4)	8 (22,9)	0,441
Vorerkrankungen, n (%)			
Schlaganfall	2 (18,2)	8 (22,9)	1,000
TIA	4 (36,4)	11 (31,4)	1,000
Herzinfarkt	1 (9,1)	2 (5,7)	1,000
KHK	4 (36,4)	7 (20,0)	0,418
Vorhofflimmern	0	7 (20,0)	0,171
Herzklappenfehler	0	1 (2,9)	1,000
Z.n. Carotis- Thrombendarterektomie	0	0	

Tabelle 4: Vormedikation

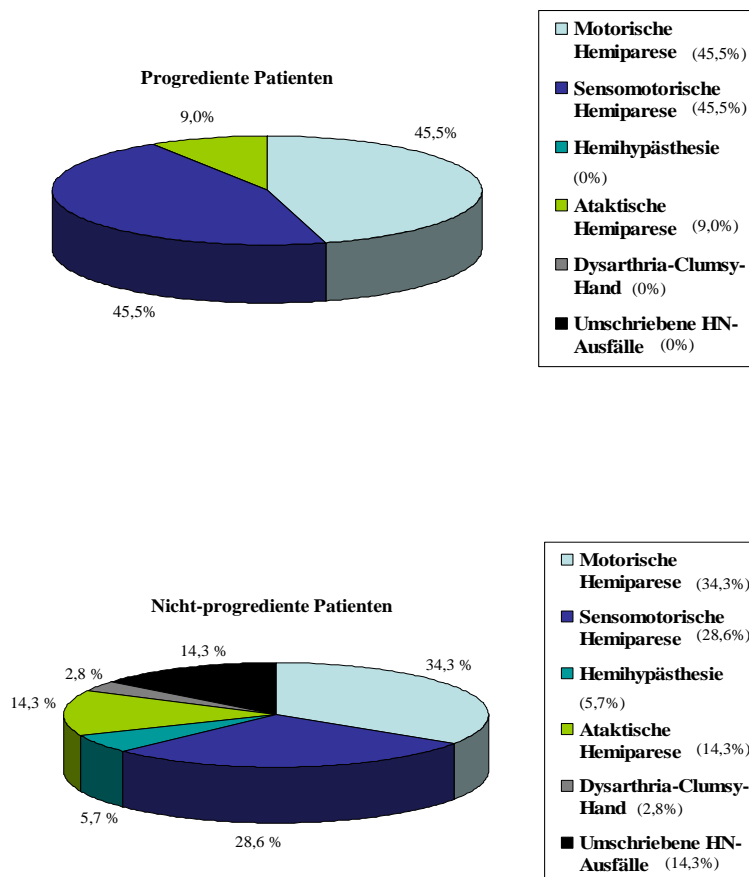
	Progrediente Pat.	Nicht-progr.Pat.	p
n (%)			
Acetylsalicylsäure	3 (27,3)	8 (22,9)	1,000
Andere Thrombozytenaggregationshemmer	0	3 (8,6)	1,000
Antihypertensiva	9 (81,8)	20 (57,1)	0,172
Lipidsenker	2 (18,2)	5 (14,3)	1,000

3.2. Häufigkeit der lakunären Syndrome

Abbildung 2 gibt die Häufigkeit der verschiedenen lakunären Syndrome im Vergleich zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten Verläufen an. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$).

Die klinische Verschlechterung erfasste in allen progredienten Fällen eine Zunahme der Schwäche an oberer oder unterer Extremität oder einer zentralen fazialen Parese – alles eindeutig definierte und prüfbare Kriterien des NIHSS -, die von weiteren neurologischen Beschwerden wie Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen oder Ataxie begleitet sein konnten.

Abbildung 2: Häufigkeit der lakunären Syndrome in % bei den progredienten und nicht-progredienten Patienten

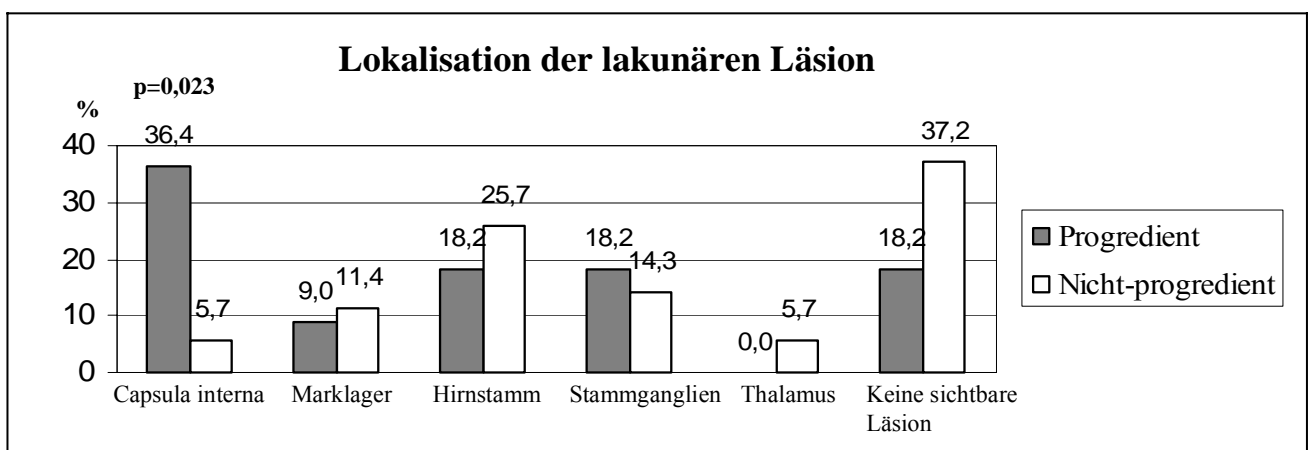


3.3. Lokalisation der lakunären ischämischen Läsionen bei progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen

Bei der Differenzierung zwischen supra- und infratentoriellen lakunären Läsionen waren bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen mehr Läsionen supratentoriell als infratentoriell (63,6% vs. 18,2%) im Vergleich zu den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf (37,2% vs. 25,7%). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,429$). Bei 18,2% der Patienten mit progredientem Verlauf und 37,2% der Patienten mit nicht-progredientem Verlauf war keine radiologisch sichtbare Läsion nachweisbar ($p=0,296$).

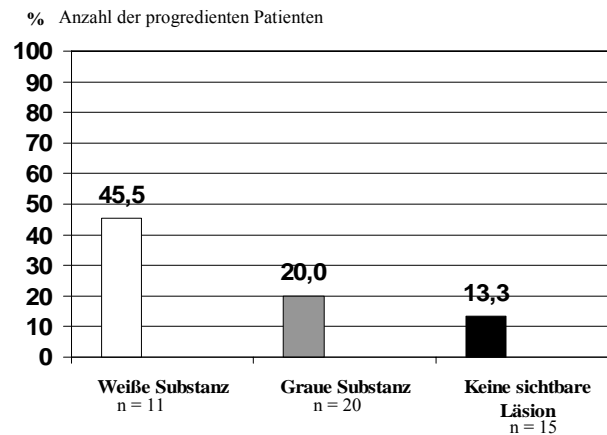
Abbildung 3 zeigt die genauen Lokalisationen der lakunären Läsionen bei Patienten mit progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen. Im Bereich der Capsula interna fanden sich mit 36,4% signifikant mehr lakunäre Läsionen bei den progredienten Schlaganfällen als mit 5,7% bei den nicht-progredienten Schlaganfällen ($p=0,023$). Bezüglich der anderen Lokalisationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$). Dabei waren 36,4% der progredienten und 45,7% der nicht-progredienten lakunären Schlaganfälle in der grauen Substanz außerhalb des Marklagers und der Capsula interna lokalisiert ($p=0,732$).

Abbildung 3: Lokalisation der lakunären Läsion bei progredienten und nicht-progredienten Patienten in %



Eine frühe neurologische Verschlechterung ereignete sich in 20% der Patienten mit lakunären Schlaganfällen in der grauen Substanz außerhalb des Marklagers und der Capsula interna und in 45,5% der Patienten mit Läsionen der weißen Substanz (Abbildung 4).

Abbildung 4: Häufigkeit eines progredienten Verlaufs bei Läsionen im Bereich der grauen und weißen Substanz in %



3.4. Zeitlicher Verlauf der klinischen Progression

Von den 11 Schlaganfallpatienten mit progredientem Verlauf zeigten 9 Patienten (81,8%) eine Verschlechterung in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Ein Patient wurde erst 48 Stunden, ein weiterer 72 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus progredient.

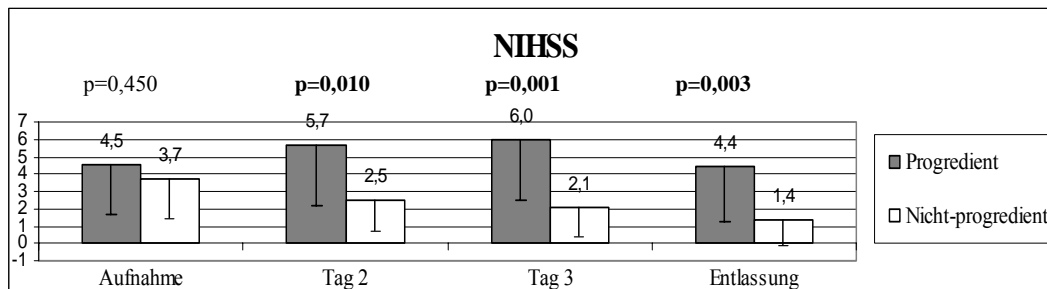
Tabelle 5 gibt die zeitliche Latenz zwischen dem Beginn des Schlaganfalls und der Aufnahme ins Krankenhaus und in die Studie an. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen. Die meisten Patienten (35 von 46) wurden innerhalb von 6 Stunden ins Krankenhaus aufgenommen. Die mittlere Latenz für alle Patienten betrug $5,0 \pm 3,5$ Stunden.

Table 5: Zeitliche Latenz zwischen Beginn des Schlaganfalls und Aufnahme

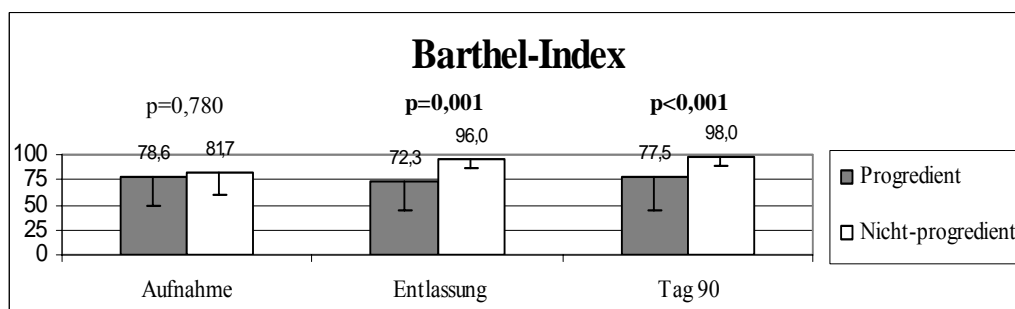
	Progrediente Pat.	Stabile Pat.	P
Mittlere Latenz, Stunden \pm SD	$4,5 \pm 2,7$	$5,1 \pm 3,7$	0,918

3.5. NIHSS und Barthel Index bei progredienten und nicht-progredienten Patienten

Beim NIHSS am Aufnahmetag (Tag 1) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen. Am Tag nach der Aufnahme (Tag 2), am Tag 3 und bei Entlassung war der NIHSS bei den Patienten mit progredientem Verlauf signifikant höher als bei den stabilen Patienten (Abbildung 5). Von den 9 Patienten mit sehr früher Progression innerhalb von 24 Stunden verschlechterten sich 5 Patienten um 1 Punkt im NIHSS, 2 Patienten um 2 Punkte und 2 Patienten um 4 Punkte. Der mittlere NIHSS-Wert des Gesamtkollektivs \pm SD bei Aufnahme betrug $3,9 \pm 2,3$.

Abbildung 5: NIHSS von progredienten und nicht-progredienten Patienten

Die Langzeitprognose, die anhand des Barthel Index erhoben wurde, war bei Entlassung und nach 90 Tagen bei den Patienten mit progredientem Verlauf signifikant schlechter, während das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit bei Aufnahme keinen signifikanten Unterschied zeigte (Abbildung 6).

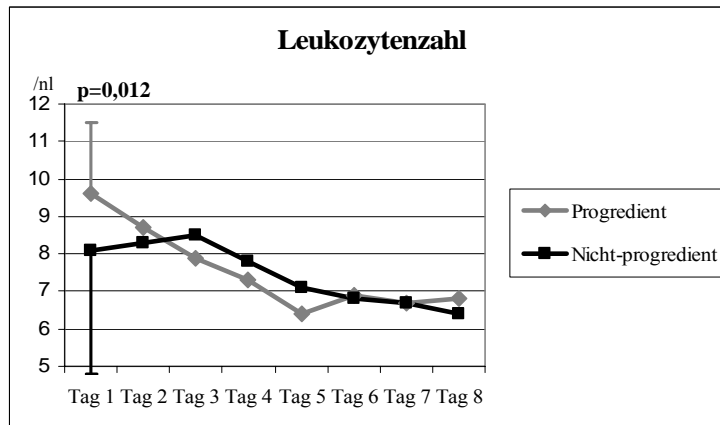
Abbildung 6: Barthel Index von progredienten und nicht-progredienten Patienten

3.6. Laborparameter und klinische Parameter bei progredienten und nicht-progredienten Patienten

3.6.1. Entzündungsparameter

Die frühe klinische Verschlechterung war signifikant mit einer höheren Leukozytenzahl (Abbildung 7), einer höheren Körpertemperatur (Abbildung 8) und einer erhöhten Fibrinogenplasmakonzentration (Abbildung 9) am Aufnahmetag assoziiert. An den folgenden Tagen waren die signifikanten Unterschiede nicht mehr nachweisbar.

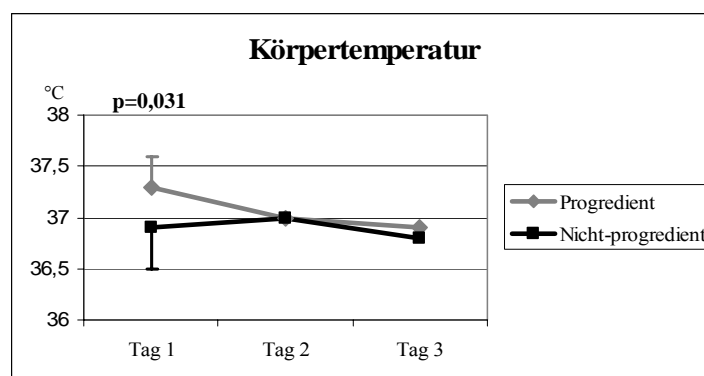
Abbildung 7: Leukozytenzahl bei progredienten und nicht-progredienten Patienten
[Mittelwert \pm SD]



	Progrediente Pat.	Nicht-progr. Pat.	p
Leukozytenzahl /nl \pm SD			
Aufnahme	9,6 \pm 1,9	8,1 \pm 3,3	0,012 *
Tag 2	8,7 \pm 1,6	8,3 \pm 3,0	0,330
Tag 3	7,9 \pm 1,8	8,5 \pm 3,0	0,716
Tag 4	7,3 \pm 1,7	7,8 \pm 3,4	0,864
Tag 5	6,4 \pm 1,0	7,1 \pm 2,5	0,542
Tag 6	6,9 \pm 2,0	6,8 \pm 1,6	0,879
Tag 7	6,7 \pm 1,1	6,7 \pm 1,6	0,867
Tag 8	6,8 \pm 1,7	6,4 \pm 2,0	0,971

* $p < 0,05$

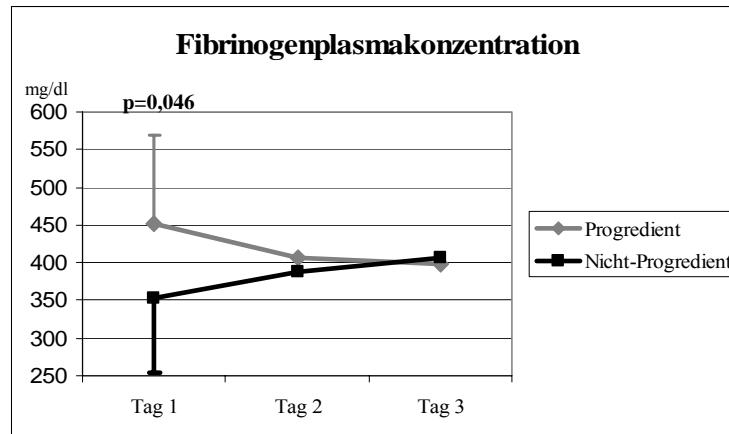
Abbildung 8: Körpertemperatur bei progredienten und nicht-progredienten Patienten
[Mittelwert \pm SD]



	Progrediente Pat.	Nicht-progr. Pat.	p
Körpertemperatur °C \pm SD			
Aufnahme	37,3 \pm 0,3	36,9 \pm 0,4	0,031*
Tag 2	37,0 \pm 0,6	37,0 \pm 0,4	0,894
Tag 3	36,9 \pm 0,5	36,8 \pm 0,5	0,736

* $p < 0,05$

Abbildung 9: Fibrinogenplasmakonzentration bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]



	Progrediente Pat.	Nicht-progr. Pat.	p
Fibrinogenplasma-Konzentration Mg/dl \pm SD			
Aufnahme	451,7 \pm 117,3	353,8 \pm 99,7	0,046*
Tag 2	406,7 \pm 131,0	388,6 \pm 153,5	0,469
Tag 3	398,9 \pm 113,4	405,8 \pm 181,2	0,535

* $p < 0,05$

Beim CRP im Serum fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: CRP-Serumkonzentration bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]

	Progrediente Pat.	Nicht-progr. Pat.	p
CRP im Serum Mg/l \pm SD			
Aufnahme	6,7 \pm 3,3	11,4 \pm 18,9	0,723
Tag 2	6,7 \pm 2,1	14,4 \pm 23,2	0,986
Tag 3	8,6 \pm 4,9	21,4 \pm 28,7	0,947
Tag 4	8,6 \pm 4,1	20,6 \pm 30,8	0,841
Tag 5	11,9 \pm 8,8	15,7 \pm 22,6	0,453
Tag 6	11,6 \pm 9,9	13,2 \pm 15,4	0,831
Tag 7	12,7 \pm 13,2	13,6 \pm 14,0	0,742
Tag 8	12,1 \pm 10,0	15,3 \pm 14,3	0,855

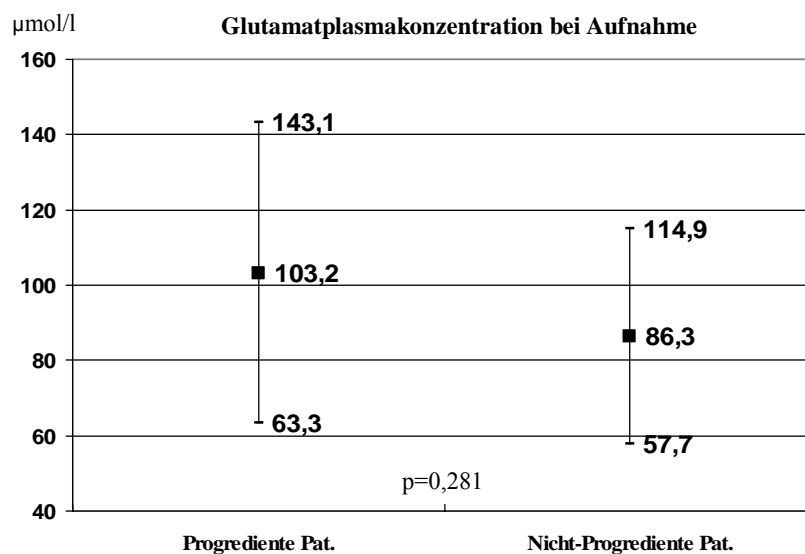
Fünf Patienten (14,3%) der Studiengruppe mit nicht-progredientem Verlauf wurden wegen eines akuten Infekts mit Antibiotika, 2 davon auch mit Antipyretika behandelt. Bei 3 dieser Patienten zeigten sich dabei klinisch und laborchemisch Zeichen eines akuten Infekts. Bei den 2 anderen Patienten waren die Entzündungsparameter bei Aufnahme nicht erhöht. Ein weiterer Patient mit nicht-progredientem lakunärem Schlaganfall erhielt ein Antipyretikum ohne Zeichen eines Infekts.

Bei den Patienten mit progredientem Verlauf wurde 1 Patient (9,1%) wegen eines akuten Infekts antibiotisch und antipyretisch behandelt. Das CRP bei Aufnahme befand sich dabei im Normbereich, die Körpertemperatur bei Aufnahme betrug 37,4 °C und die Leukozytenzahl bei Aufnahme war mit 11,4 /nl leicht erhöht. Zwei weitere Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen erhielten ein Antipyretikum ohne Hinweis für einen akuten Infekt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Rate an akuten Infektionen bei Patienten mit progredienten oder nicht-progredienten Verläufen ($p=1,000$).

3.6.2. Glutamat

Die Plasmakonzentration von Glutamat am Aufnahmetag unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen (Abbildung 10).

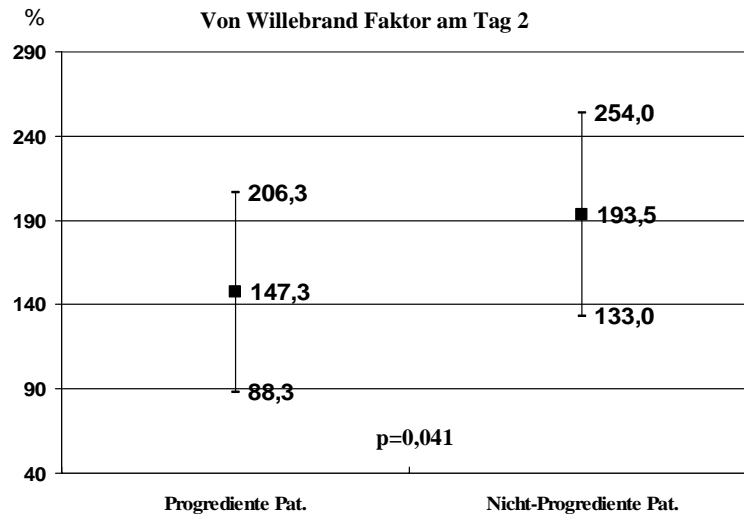
Abbildung 10: Glutamatplasmakonzentration am Aufnahmetag bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]



3.6.3. Gerinnungsparameter

Die vWF-Konzentration im Plasma am Tag 2 war bei den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf signifikant höher als bei den Patienten mit progredientem Verlauf (Abbildung 11).

Abbildung 11: Von Willebrand Faktor am Tag 2 bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]



Bei der Bestimmung des D-Dimer bei Aufnahme, an Tag 2 und 3 (Abbildung 12) und bei der PTT am Aufnahmetag waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar (Abbildung 13).

Abbildung 12: D-Dimer bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]

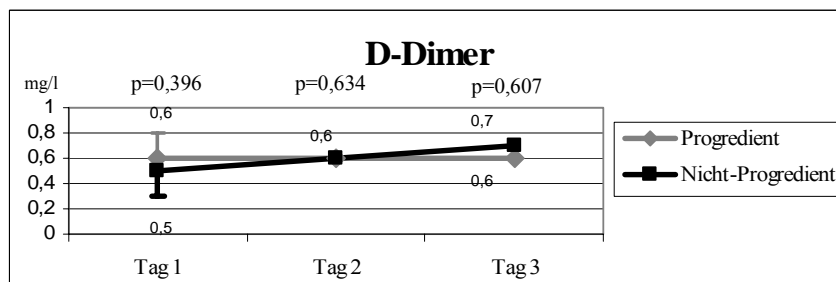
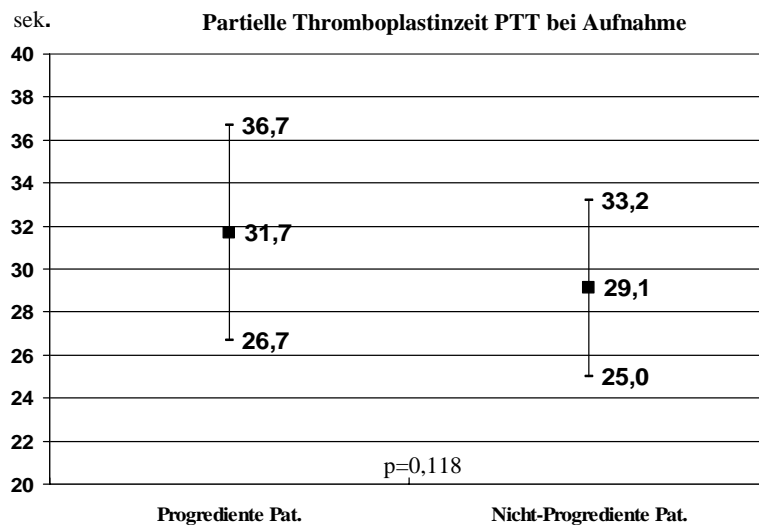


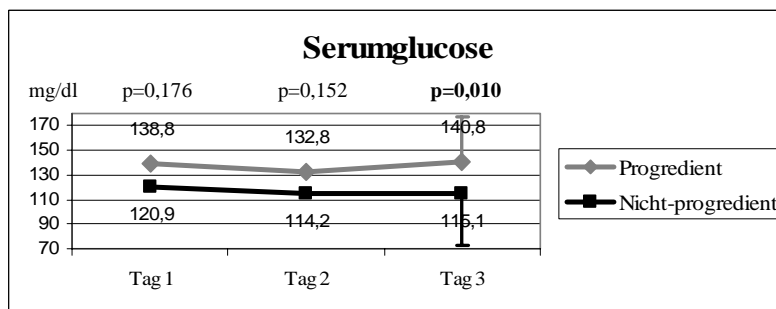
Abbildung 13: Partielle Thromboplastinzeit (PTT) bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]



3.6.4. Blutzucker und Blutdruck

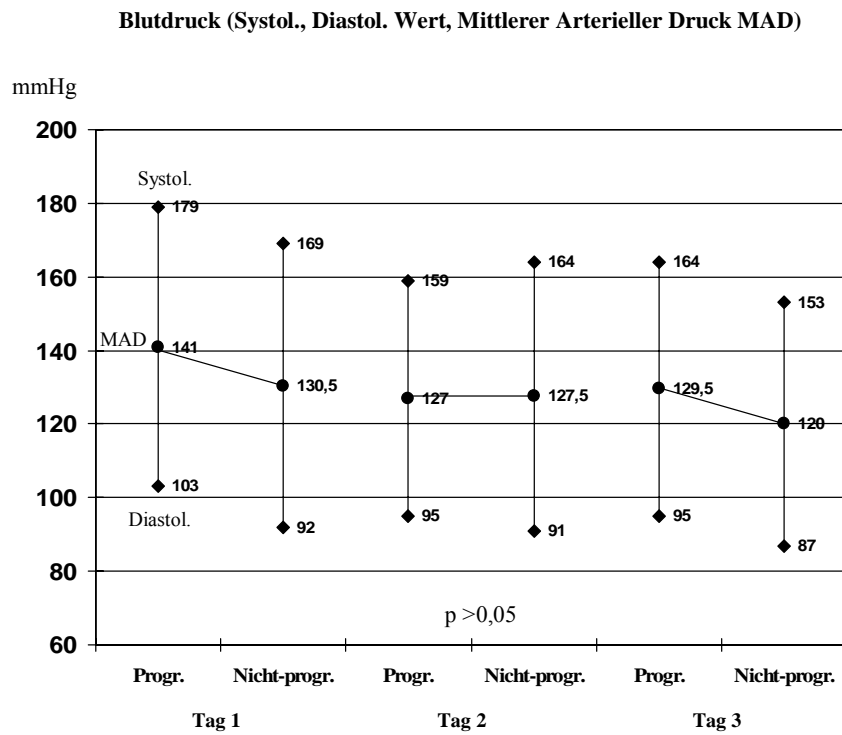
Der Blutzucker am Tag 3 war in der Gruppe der Patienten mit progredientem Verlauf signifikant erhöht, an den anderen Tagen (Aufnahmetag, Tag 2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den stabilen Patienten (Abbildung 14).

Abbildung 14: Blutzucker bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwert \pm SD]



Beim systolischen und diastolischen Blutdruck sowie beim mittleren arteriellen Druck (MAD = systol. Blutdruck + diastol. Blutdruck \times 0,5) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen zu erkennen (Abbildung 15).

Abbildung 15: Systolischer und diastolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck (MAD) bei progredienten und nicht-progredienten Patienten [Mittelwerte]



4. DISKUSSION

4.1. Klinisch-neurologisch progredienter Verlauf

4.1.1. Häufigkeit und zeitlicher Verlauf

Ungefähr ein Viertel der Patienten mit akutem lakunärem ischämischem Schlaganfall verschlechterte sich klinisch-neurologisch während der ersten 72 Stunden nach Beginn der Symptomatik, die Mehrheit davon innerhalb der ersten 24 Stunden.

Alle progredienten Patienten zeigten eine Zunahme motorischer Ausfälle, nämlich einer Parese von oberer oder unterer Extremität oder einer zentralen fazialen Parese, teils kombiniert mit anderen fokal-neurologischen Defiziten, wie Dysarthrie, Sensibilitätsstörung oder Ataxie.

Obwohl eine Verschlechterung um mindestens einen Punkt im NIHSS laut unserer Definition des progredienten Hirninfarkts auf den ersten Blick als sehr wenig und ungenau erscheint und nicht mit der Definition nach Castillo übereinstimmt, der mindestens 2 Punkte fordert¹², ist unsere Definition aufgrund der hohen Reliabilität des NIHSS und eindeutig definierter Kriterien für motorische Ausfälle im NIHSS gerechtfertigt. Die Definition der Progression als Verschlechterung um mindestens einen Punkt im NIHSS²⁴ ist in unserem Patientengut sensitiv und valide, da bei lakunären Schlaganfällen der NIHSS-Wert insgesamt niedriger ist (Mittelwert des Gesamtkollektivs \pm SD bei Aufnahme: $3,9 \pm 2,3$) und die entscheidende klinische Verschlechterung bei allen Patienten in einer Zunahme der motorischen Ausfälle bestand.

Die Ergebnisse stimmen mit anderen früher veröffentlichten Studien, die eine hohe Rate progredienter Patienten beim lakunären Schlaganfall zeigten, überein.^{12,59,65,81} Jedoch ist der Vergleich mit anderen Studien schwierig, da es keine allgemein akzeptierte einheitliche Definition für den progredienten Hirninfarkt gibt. Verschiedene Studien verwenden verschiedene neurologische Skalen und Schwellenwerte für die Klassifizierung der Patienten in progrediente und nicht-progrediente Subgruppen. So sollen sich nach Angaben des Harvard Cooperative Stroke Registry⁶² sogar 62% der lakunären Schlaganfälle verschlechtern oder fluktuieren. Wahrscheinlich sind unterschiedliche Definitionen für Progression und Fluktuation für die diskrepanten Zahlen verantwortlich.

Die Häufigkeit der klinischen Progression ist abhängig von der Zeit der Aufnahme ins Krankenhaus.^{2,88} Je früher nach Beginn der neurologischen Symptomatik der Patient aufgenommen und von einem Arzt gesehen wird, umso wahrscheinlicher wird ein progredienter Verlauf festgestellt werden, denn in den meisten Fällen ereignet sich die Progression sehr früh innerhalb der ersten 24 Stunden^{9,76}, wie auch in der vorliegenden Arbeit.

In dieser Studie wurden alle Patienten innerhalb von 12 Stunden, die meisten sogar innerhalb von 6 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls aufgenommen und es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Latenz zwischen Beginn der Symptomatik und Aufnahme zwischen den Patienten mit progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen. Somit dürfte die Zahl der entgangenen progredienten Verläufe sehr klein sein.

4.1.2. Schweregrad des neurologischen Defizits (NIHSS) und Outcome (Barthel Index)

Bei der Schwere des neurologischen Defizits bei Aufnahme, quantitativ erfasst durch den NIHSS, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten Schlaganfällen. Somit eignete sich der initiale NIHSS-Score nicht als Prädiktor für die frühe Progression. Erst nach 24 Stunden bis hin zur Entlassung war der NIHSS-Score signifikant mit einer Progredienz der klinischen Symptomatik assoziiert. Im Gegensatz dazu fanden Nakamura et al. in einer Studie über progrediente motorische Defizite beim lakunären Schlaganfall, dass der initiale Schweregrad der Symptomatik ein unabhängiger Prädiktor für die frühe Progression ist.⁶⁵

Obwohl in dieser Studie die Patienten bei Aufnahme in etwa gleich schwer betroffen waren, war die Progression des lakunären Schlaganfalls signifikant mit einem schlechteren Outcome, gemessen anhand eines niedrigeren Barthel Index bei Entlassung und nach 90 Tagen verbunden. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen beim lakunären Schlaganfall.^{59,65}

4.1.3. Lokalisation der lakunären ischämischen Läsionen

Bezüglich der Lokalisation der lakunären Infarkte waren bei den Patienten mit progredienten Schlaganfällen signifikant mehr Läsionen im Bereich der Capsula interna zu finden als bei den Patienten mit nicht-progredienten Schlaganfällen, ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Auffällig war also, dass in dieser Arbeit deutlich mehr Patienten mit früher Progression lakunäre Läsionen in der weißen Substanz (Marklager und Capsula interna) als außerhalb davon aufwiesen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Serena et al., die eine höhere Rate progredienter Patienten bei Schlaganfällen in der grauen Substanz zeigten. Die vermehrte Freisetzung von Glutamat aus diesen Regionen des Gehirns wurde in diesem Zusammenhang als wesentlicher Faktor interpretiert.⁸¹

Warum in dieser Studie eher lakunäre Schlaganfälle in der weißen Substanz zur Progression neigten, kann nicht hinreichend erklärt werden. Aufgrund fehlender Verfügbarkeit konnte nicht bei allen Patienten eine cerebrale Bildgebung mittels cMRT durchgeführt werden, so dass das Infarktvolumen bei den progredienten und nicht-progredienten Patienten nicht einheitlich bestimmt werden konnte und somit keine Aussage darüber möglich war.

4.1.4. Lakunäre Syndrome

Bei der Häufigkeit der lakunären Syndrome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen. Jedoch fiel auf, dass bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen weder rein sensible Syndrome wie die Hemihypästhesie noch umschriebene Syndrome wie isolierte Hirnnervenausfälle oder das Dysarthria-Clumsy-Hand-Syndrom, sondern nur Syndrome mit eindeutigen motorischen Defiziten vorhanden waren. Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde dabei keine statistische Signifikanz erreicht.

4.2. Inflammatorische Mechanismen

4.2.1. Leukozyten

Bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen war die Leukozytenzahl am Aufnahmetag im Vergleich zu den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf signifikant höher. Der Mittelwert lag mit 9,6 /nl bei den progredienten Patienten an der oberen Grenze des Normbereichs. An den folgenden Tagen war der signifikante Zusammenhang mit der klinischen Progression nicht mehr nachweisbar.

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Leukozyten zeigten, dass eine Akkumulation und Infiltration von Leukozyten im Infarktgewebe zur entzündlichen Reaktion auf die Ischämie dazugehören.^{1,71,93} Die Leukozytenakkumulation begann 3 bis 6 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls und erreichte ihr Maximum nach 12 bis 24 Stunden. Dabei korrelierte das Ausmaß der Leukozytenakkumulation mit dem Schweregrad der Hirnparenchymschädigung und einem schlechten neurologischen Outcome.¹ Für lakunäre Schlaganfälle im Speziellen wurde dieser Zusammenhang noch nicht gezeigt. Jedoch war bei Castellanos et al. die Progression des lakunären Schlaganfalls mit einer erhöhten Plasmakonzentration von ICAM-1 verbunden, einem intrazellulären Adhäsionsmolekül, das von Endothelzellen zur Akkumulation der Leukozyten exprimiert wird.¹¹

Eine mögliche Erklärung der Ergebnisse ist, dass auch beim lakunären Schlaganfall die Leukozyten nicht nur reaktiv auf die Ischämie erhöht sind, sondern sekundär durch pathogenetische Mechanismen, wie z.B. eine Immunreaktion mit toxischen Nebenprodukten und Phagozytose den ischämischen Schaden vergrößern und somit zum klinisch-progredienten Verlauf mit schlechterem neurologischen Outcome führen.

Experimentelle Studien konnten zeigen, dass durch die Reduzierung der zirkulierenden Leukozyten eine Verkleinerung der Infarktgröße erreicht werden konnte, was für eine sekundäre Schädigung durch Leukozyten spricht.⁵⁵

4.2.2. Körpertemperatur

Auch bei der Körpertemperatur fand sich bei den Patienten mit progredienten Schlaganfällen am Aufnahmetag ein signifikant höherer Wert als bei den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf. Der signifikante Unterschied zu den nicht-progredienten Patienten verschwand am Tag 2 und 3 nach Beginn des Schlaganfalls. Der durchschnittliche Wert der Körpertemperatur bei den progredienten Patienten am Aufnahmetag lag mit 37,3 °C noch im oberen Bereich der Norm. Jedoch zeigten andere Untersuchungen, dass bereits eine milde Erhöhung im Bereich zwischen 37,0 °C und 37,5 °C mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann.²⁰

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Körpertemperatur und der frühen neurologischen Verschlechterung sowie eines schlechteren Outcomes wurde für den akuten ischämischen Schlaganfall im Allgemeinen^{20,73} und für den lakunären Schlaganfall¹¹ gezeigt. In dieser Untersuchung konnte dies für den lakunären Schlaganfall bestätigt werden. Allerdings ist der nur sehr geringe Unterschied der Temperaturwerte zwischen beiden Studiengruppen bei der kleinen Fallzahl vorsichtig und kritisch zu betrachten und ist in weiteren Untersuchungen mit höheren Fallzahlen zu bestätigen.

Da in dieser Studie die initiale Schwere des neurologischen Defizits zwischen den Patienten mit progredientem und nicht-progredientem Verlauf ähnlich waren, ist es sehr wahrscheinlich,

dass die höhere Körpertemperatur bei den progredienten Patienten nicht nur als Folge der Gewebnekrose entstand, sondern sekundär über verschiedene (siehe Kapitel 1.4) Mechanismen zu einer neurologischen Verschlechterung führte.

Die Anwendung einer Hypothermie in experimentellen Schlaganfallstudien mit Tiermodellen führt zu positiven Wirkungen im Sinne einer Reduktion der Infarktgröße und Verminderung der freigesetzten neurotoxischen Metaboliten sowie der inflammatorischen Mechanismen mit nachfolgendem besserem Outcome.^{23,40,61} Dies unterstützt die Theorie, dass eine höhere Körpertemperatur an der Progression des Schlaganfalls beteiligt sein kann. Bisher gibt es nur wenige kleine klinische Studien am Menschen, in denen zwar eine bessere Prognose bei der Anwendung von Hypothermie beim akuten Schlaganfall nahegelegt, aber nicht bewiesen werden konnte.^{52,78,79} Bei zwei dieser Studien wurden nur schwere Mediainfarkte ohne Kontrollen untersucht.^{78,79} Es sind also noch weitere klinische Studien mit therapeutischer Anwendung der Hypothermie beim akuten Schlaganfall am Menschen erforderlich, um die Effektivität und den Zusammenhang mit einem verbesserten Outcome zu beweisen.⁶⁶

Infektionen können ebenfalls die Körpertemperatur und die Leukozytenzahl erhöhen. Fieber ohne nachweisbaren infektiösen Fokus entwickelt sich bei Stroke-Patienten früher als Fieber aufgrund einer Infektion.³⁸

Bei den Patienten dieser Studie hatte einer der 11 Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen bei Aufnahme einen Infekt mit einer Körpertemperatur von 37,4 °C und einer diskret erhöhten Leukozytenzahl mit 11,4 /nl. Bei den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf hatten 5 von 35 Patienten bei Aufnahme einen Infekt, dabei war nur in einem Fall die Körpertemperatur mit 37,9 °C und die Leukozytenzahl mit 24,3 /nl bei Aufnahme erhöht. Zudem war das CRP bei den progredienten Patienten im Mittelwert niedriger als bei den stabilen Patienten (s. Kapitel 4.2.5.). Nach dem initialen Gipfel bei Aufnahme sank bei den progredienten Patienten neben der Körpertemperatur auch die Leukozytenzahl in den folgenden Tagen teils auf Werte unter denen der nicht-progredienten Patienten ab. Daher erscheint eine Infektion als Ursache der höheren Körpertemperatur und der höheren Leukozytenzahl bei den progredienten Patienten als sehr unwahrscheinlich.

4.2.3. Fibrinogen

Bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen war die Fibrinogenplasmakonzentration am Aufnahmetag signifikant höher als bei den Patienten mit nicht-progredienten Schlaganfällen. An den folgenden Tagen verschwand diese Assoziation.

Davalos et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Plasmafibrinogen und einer frühen neurologischen Verschlechterung für den akuten Schlaganfall im Allgemeinen.²⁰ Für lakunäre Schlaganfälle wurde dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt.

Fibrinogen kann wiederum eine sekundär schädigende Rolle spielen, z.B. indem es die Plasmaviskosität erhöht und als Teil der Gerinnungskaskade prothrombotisch wirkt.³⁰ Umgekehrt konnte in einer Untersuchung von Walzl et al. gezeigt werden, dass die Entfernung von Fibrinogen aus dem Plasma durch Plasmapherese zu einer verbesserten neurologischen Funktion führt.⁹² Zur Reduzierung der Blutviskosität könnte auch eine Hämodilution in Erwägung gezogen werden, empirische Daten gibt es dazu jedoch noch nicht.

4.2.4. Blutzucker

Wir fanden einen signifikant höheren Blutzucker am Tag 3 nach Beginn des Schlaganfalls bei den progredienten Schlaganfällen im Vergleich zu den nicht-progredienten Schlaganfällen. Bei Aufnahme und am Tag 2 waren ebenfalls erhöhte Blutzuckerwerte > 120 mg/dl bei den progredienten Patienten nachweisbar, aber ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Eine Erklärung für den erhöhten Blutzucker bei den progredienten Patienten wäre eine ausgeprägtere Stressreaktion auf die cerebrale Ischämie. Reaktiv auf den Stress werden durch Aktivierung der Hypophyse über die adrenokortikotrope Achse Glucokortikoide freigesetzt⁷, die zu einer Erhöhung des Blutzuckers führen, der dann sekundär eine schädigende Wirkung entfalten kann.

Die späte signifikante Erhöhung des Blutzuckers am Tag 3 bei den Patienten mit progredienten Schlaganfällen im Vergleich zu den stabilen Patienten in dieser Studie ist eher als Folge und weniger als Ursache der klinischen Verschlechterung zu interpretieren.

4.2.5. C-reaktives Protein

Möglicherweise ist eine individuell verschieden ausgeprägte Prädisposition für entzündliche Reaktionen auf Stimuli, in diesem Fall die cerebrale Ischämie, für den weiteren klinischen Verlauf verantwortlich. Jedoch würde man bei den Patienten mit erhöhtem Risiko für eine ausgeprägte inflammatorische Antwort zum Beispiel höhere Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) als Marker für ein aktiveres Immunsystem erwarten, die -wie in aktuellen Studien untersucht- das individuelle vaskuläre Risiko voraussagen können.^{26,69,75}

Di Napoli et al. zeigten, dass eine Erhöhung des CRP-Wertes nach einem akuten Schlaganfall häufig ist und dass man die Patienten je nach CRP-Wert in Gruppen mit niedrigerem oder höherem Risiko für weitere vaskuläre Ereignisse oder Tod einordnen kann. Dabei hatten die Patienten mit einem $\text{CRP} \geq 15$ mg/l eine sehr schlechte Prognose.²⁵ Auch bei Muir et al. fand sich die CRP-Konzentration im Serum als unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach einem ischämischen Apoplex.⁶³

Dies war bei den Ergebnissen in dieser Studie nicht der Fall. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen bezüglich des CRP. Vielmehr gab es einen Trend hinsichtlich höherer CRP-Werte bei den stabilen Patienten. Dies ist am ehesten durch Patienten mit Infektionen und erhöhtem CRP bei der kleinen Fallzahl von 35 nicht-progredienten Patienten in der statistischen Analyse der Mittelwerte zu erklären. Zudem muss erwähnt werden, dass im Rahmen dieser Studie keine hochsensitiven Essays zur Bestimmung des CRP im Serum zur Verfügung standen und somit die Werte in einem Bereich unter 5 mg/l nicht ausreichend genau bestimmt werden konnten.

4.2.6. Blutdruck

Bei Aufnahme und am Tag 3 fanden sich bei den Patienten mit progredienten Schlaganfällen höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte als bei den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Patienten mit akutem Schlaganfall haben häufig einen erhöhten Blutdruck, selbst wenn keine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte bekannt ist.²¹

Bezüglich des Blutdrucks finden sich in der Literatur unterschiedliche Assoziationen zur frühen neurologischen Verschlechterung beim Schlaganfall. Zum einen scheint ein gewisser Blutdruck nötig zu sein, um einen ausreichenden cerebralen Perfusionsdruck herstellen zu können, zum anderen kann ein erhöhter Blutdruck aber auch sekundär schädigende Wirkungen entfalten.^{21,51,56} Zudem kann ein höherer Blutdruck auch nur reaktiv erhöht sein und somit nur Folge, nicht Ursache einer weiteren schädigenden Kaskade sein.

Die vorliegenden Ergebnisse konnten keine statistisch signifikante Assoziation des Blutdrucks mit der frühen klinischen Progression beim lakunären Schlaganfall nachweisen.

Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnissen wurde die Therapie des erhöhten Blutdrucks beim akuten Schlaganfall lange widersprüchlich diskutiert. In den letzten Jahren wurde die Empfehlung favorisiert, dass eine abrupte Blutdrucksenkung eher schädlich ist und dass man lediglich im Falle extrem erhöhter systolischer (>220 mmHg) oder diastolischer (>110 mmHg) Blutdruckwerte eine vorsichtige langsame und nur milde Blutdrucksenkung vornimmt.

4.2.7. Akute-Phase-Reaktion

Die Progression des neurologischen Defizits ereignete sich hauptsächlich in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme und war signifikant mit einer höheren Leukozytenzahl im Blutbild, einer höheren Körpertemperatur und Fibrinogenplasmakonzentration bei Aufnahme im Vergleich zu den Patienten mit nicht-progredienten Schlaganfällen assoziiert. Während der folgenden Tage verschwand diese Assoziation.

Der zeitliche Verlauf und die Erhöhung der Entzündungsparameter sowie des Fibrinogen als Akutem-Phase-Protein (APP) legt die Verbindung zu einer Akuten-Phase-Reaktion (APR) nahe.

Die APR ist im weitesten Sinne eine Reaktion des Organismus auf eine Gewebsverletzung oder eine Entzündung. Die regulatorischen Mechanismen, die diese Reaktion kontrollieren, sind höchst kompliziert und beinhalten die Freisetzung verschiedener Mediatoren, die die Produktion spezifischer APP in Hepatozyten auf genetischer Ebene beeinflussen.⁶⁷ Die APR erreicht normalerweise ihre maximale Ausprägung 8 bis 12 Stunden nach einer Verletzung.⁸⁷ Obwohl man von einigen APP weiß, dass sie einen nützlichen Effekt haben, indem sie das Fortschreiten der Gewebsverletzung verhindern und Reparaturprozesse aktivieren sollen, kennt man die Aufgabe vieler APP in vivo noch nicht.⁶⁷

Die APR wird lokal durch Makrophagen oder Monozyten in Gang gesetzt. Diese setzen ein breites Spektrum an Mediatoren frei, u.a. die Zytokine Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und TNF- α . Schließlich wird das umgebende Stroma zur Sezernierung chemotaktischer Peptide rekrutiert, es werden Endothelzellen aktiviert, die über Adhäsionsmoleküle (ICAM) zur Akkumulation von Leukozyten führen und es kommt zur Sollwertverstellung der Körpertemperatur im Hypothalamus nach oben.⁷

Dass die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6 oder TNF- α sowie des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 bei der frühen Progression eine wichtige Rolle spielen, konnte kürzlich explizit für lakunäre Schlaganfälle gezeigt werden.¹¹ In einer Studie von Vila et al. war die IL-6-Konzentration im Plasma stark mit der Körpertemperatur, dem Blutzucker und der Fibrinogenplasmakonzentration, also wichtigen Teilen der APR, korreliert.⁹⁰

Die Zytokine führen in der Leber zur vermehrten Produktion verschiedener APP. Dabei reguliert IL-6 die Bildung von Fibrinogen und vielen anderen APP, während das CRP von IL-1 reguliert wird.⁷

Der eigentliche Zweck der APR ist zwar eine Begrenzung des Schadens. Es ist aber anzunehmen, dass die APR bei der cerebralen Ischämie nicht nur eine nützliche Funktion, sondern vielmehr sekundär schädigende Effekte hat. So können eine höhere Leukozytenzahl, eine höhere Körpertemperatur und ein erhöhtes Fibrinogen reaktiv im Rahmen der APR auf die cerebrale Ischämie entstehen, um dann im Folgenden durch eine Vielzahl verschiedener bereits dargestellter Pathomechanismen den ischämischen Schaden zu verstärken. In experimentellen Studien konnte ein neuroprotektiver Effekt von Antagonisten gegen Zytokine nachgewiesen werden, was diese Hypothese unterstützt.^{8,55,74}

Interessant erscheint die Frage, warum bei gleicher Ausgangsposition mit nahezu gleichem initialem Schweregrad des neurologischen Defizits bei manchen Patienten die reaktiven und in der Folge schädigenden Entzündungsprozesse stärker ausgeprägt sind als bei anderen, die sich nach der Akutphase stabilisieren oder sogar verbessern. Möglicherweise spielt, wie schon erwähnt, eine individuelle (genetische?) Prädisposition, überschießend auf einen schädigenden Reiz – in diesem Fall eine cerebrale lakunäre Ischämie- zu reagieren, eine Rolle.²⁶

4.3. Neurotoxische Mechanismen – Glutamat

Obwohl in anderen Studien ein von der Infarktgröße und der initialen Schwere des neurologischen Defizits unabhängiger Zusammenhang zwischen einer erhöhten Glutamat-Konzentration und einer frühen klinischen Progression, auch beim lakunären Schlaganfall gefunden wurde^{15,81}, konnten die Ergebnisse dieser Analyse keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamat-Plasmakonzentration und der frühen neurologischen Verschlechterung reproduzieren. Die Glutamat-Plasmakonzentration war bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen nur ungefähr 15 % höher als bei den Patienten mit nicht-progredienten Schlaganfällen.

Es ist bekannt, dass die Glutamat-Freisetzung in großen Infarkten stärker ausgeprägt ist und dass in kortikalen Regionen und in der grauen Substanz eine höhere Dichte glutamathaltiger Neuronen existiert.¹⁴ Aufgrund der kleinen Fallzahl der progredienten lakunären Schlaganfälle in dieser Studie haben wir bei der statistischen Analyse der Glutamat-Plasmakonzentrationen auf eine Differenzierung zwischen lakunären Infarkten in der grauen Substanz (Stammganglien, Thalamus, Hirnstamm) und der weißen Substanz (Marklager, Capsula interna) verzichtet.

Im Gegensatz zu den Studien von Castillo et al. wurde in dieser Arbeit nur die Glutamat-Konzentration im Plasma und nicht zusätzlich im cerebrospinalen Liquor bestimmt. Aufgrund der Blut-Hirnschrankenstörung während der cerebralen Ischämie kann Glutamat aus dem Hirnparenchym ins Blut diffundieren. Die Konzentrationen im Plasma und Liquor korrelieren daher sehr gut miteinander, so dass eine Bestimmung im Plasma zur Evaluation von Veränderungen der Konzentration im Verlauf eine Abschätzung erlaubt.^{14,15}

Bei Serena et al., die eine signifikante Erhöhung der Glutamat-Plasmakonzentration bei progredienten lakunären Schlaganfällen zeigten, fanden sich mit > 210 µmol/l mehr als doppelt so hohe Werte für die Glutamat-Plasmakonzentration bei den progredienten Infarkten

als bei den Werten in dieser Arbeit mit $103,2 \mu\text{mol/l}$ für die progredienten Infarkte (Referenzwert $10 - 131 \mu\text{mol/l}$).⁸¹ Ein Grund für diese Diskrepanz könnte die unterschiedliche Latenz zwischen Beginn des Schlaganfalls und der Blutabnahme für die Glutamatbestimmung sein. In dieser Studie wurden die Patienten mit einer durchschnittlichen Latenz von $5,0 \pm 3,5$ Stunden innerhalb von 12 Stunden aufgenommen, in der Studie von Serena et al. mit einer mittleren Latenz von $10,3 \pm 6,9$ Stunden innerhalb von 24 Stunden. Außerdem waren bei Serena et al mit 55,6% der progredienten lakunären Schlaganfälle deutlich mehr Läsionen in der grauen Substanz mit höherer Dichte glutaminhaltiger Neuronen gelegen als bei den nicht-progredienten Infarkten mit 23,3%. In der vorliegenden Arbeit waren bei der progredienten Gruppe mit 36,4% weniger Schlaganfälle im Bereich der grauen Substanz als bei den nicht-progredienten Schlaganfällen mit 45,7%.

4.4. Gerinnungsstörungen

Fibrinogen, das als APP bereits an anderer Stelle erläutert wurde, aber auch zu den Gerinnungsparametern zählt, war bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen im Vergleich zu den Patienten mit nicht-progredientem Verlauf signifikant erhöht. Dies ist mit der Beteiligung von Fibrinogen an der APR zu erklären. Wie bereits beschrieben, kann Fibrinogen durch die thrombinvermittelte Entstehung von Fibrin und durch die Aktivierung von Thrombozyten zu einer gesteigerten Gerinnung führen und somit eine Progression verursachen.³⁰

Anders als erwartet, war die von Willebrand Faktor (vWF)-Konzentration im Plasma am Tag 2 bei den nicht-progredienten Patienten signifikant höher als bei den progredienten Patienten. Da der vWF eine prothrombotische Wirkung durch Vermittlung der Plättchenadhäsion und –aggregation hat, erscheint dieses Ergebnis nicht plausibel. Die vWF-Konzentration wird durch Faktoren, wie Stress, schwere Lebererkrankungen, Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva erhöht. Bis auf den möglichen Faktor Stress war keiner der genannten Einflussfaktoren bei unseren Patienten vorhanden. Jedoch weisen Menschen mit der Blutgruppe 0 deutlich geringere vWF-Konzentrationen im Plasma auf. Möglicherweise ist dies der Grund für das unerwartete Ergebnis. Die Blutgruppen wurden in dieser Studie nicht erfasst.

Die Werte für das D-Dimer befanden sich bei beiden Studiengruppen gering über dem oberen Normwert. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) bei Aufnahme war in beiden Gruppen im Referenzbereich. Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen der D-Dimer-Konzentration bei Aufnahme, an Tag 2 und 3 sowie der PTT bei Aufnahme mit einer frühen neurologischen Verschlechterung gefunden werden.

In dieser Studie konnten anhand der analysierten Faktoren außer beim Fibrinogen keine Gerinnungsstörungen im Sinne eines prokoagulatorischen Zustands mit der Progression des lakunären Schlaganfalls in Zusammenhang gebracht werden. Jedoch sind weitere Studien mit größerer Fallzahl und weiterreichender Prüfung des Gerinnungssystems notwendig, um eine Beteiligung des Gerinnungssystems bei der Progression des lakunären Schlaganfalls auszuschließen.

4.5. Demographische Faktoren

Bei den demographischen Daten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Vormedikation konnten in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen gefunden werden. Es konnte somit kein Risikoprofil für die Progression des lakunären Schlaganfalls anhand dieser Daten erstellt werden.

Insgesamt waren mehr Männer als Frauen in der Studie eingeschlossen, was die männliche Dominanz bei vaskulären Krankheiten widerspiegelt. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen blieb aber bei den progredienten und nicht-progredienten Patienten ähnlich. Bei den Risikofaktoren und Vorerkrankungen fielen allenfalls leichte Unterschiede mit einem etwas häufigeren Vorkommen eines Diabetes mellitus, einer Hypercholesterinämie, eines Nikotinkonsums, einer koronaren Herzerkrankung und eines Vorhofflimmerns bei den progredienten Patienten auf, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

In einer Studie von Castellanos et al. schützte eine Vormedikation mit Acetylsalicylsäure vor einem progredienten Verlauf beim lakunären Schlaganfall.¹¹ Andere Studien zeigten, dass Acetylsalicylsäure die Schwere eines cerebralen Infarktes und die Häufigkeit einer frühen Verschlechterung verminderte.^{45,46} Ein solcher Zusammenhang konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Trotz des kleinen Läsionsvolumens lakunärer Schlaganfälle ist die Progression neurologischer Defizite bei diesem durch Mikroangiopathie verursachten Schlaganfall-Subtyp ein häufiges Problem in der klinischen Praxis. Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war, die Häufigkeit, den zeitlichen Verlauf, mögliche zugrunde liegende Pathomechanismen sowie die Prognose der klinisch-neurologischen Verschlechterung bei lakunären Schlaganfällen zu untersuchen.

Es wurden 46 Patienten mit akutem lakunärem Syndrom innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome in die Studie eingeschlossen. Die Beurteilung des Schweregrads der neurologischen Ausfälle erfolgte anhand der National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) täglich an den ersten drei Tagen nach Beginn der Symptomatik sowie bei Entlassung. Für die Evaluation der Prognose wurde der Barthel Index bei Entlassung und telefonisch nach 90 Tagen erhoben. Die Progression der neurologischen Symptomatik wurde als Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im NIHSS im Bereich der motorischen Funktionen definiert. Die Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen wurden hinsichtlich demographischer Daten, Vorerkrankungen, Vormedikation, der Häufigkeit der lakunären Syndrome, der Lokalisation der lakunären Läsionen, des zeitlichen Verlaufs der klinischen Progression, des NIHSS und Barthel Index sowie hinsichtlich Entzündungsparametern (Leukozyten, Körpertemperatur, C-reaktives Protein, Fibrinogen), Gerinnungsparametern (D-Dimer, von Willebrand Faktor, PTT), der Glutamatplasmakonzentration, des Blutzuckers und Blutdrucks miteinander verglichen.

Diese prospektive klinische Studie zeigte, dass ungefähr ein Viertel (23,9%) der Patienten mit lakunärem Schlaganfall eine frühe klinische Verschlechterung innerhalb der ersten 72 Stunden, 81,8% davon sogar innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik erfahren. Bei Aufnahme bestand kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der neurologischen Ausfälle –quantitativ erfasst durch den NIHSS- zwischen den Patienten mit progredientem und nicht-progredientem Verlauf. 24 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls bis hin zur Entlassung war der NIHSS-Score bei den Patienten mit progredienten lakunären Schlaganfällen signifikant höher als bei den Patienten mit stabilem Verlauf. Die Patienten mit progredientem Verlauf hatten eine deutlich schlechtere Langzeitprognose als die Patienten, die sich in der Frühphase stabilisierten oder sogar verbesserten. Lakunäre Schlaganfälle mit progredientem Verlauf waren signifikant häufiger im Bereich der Capsula interna lokalisiert.

Die frühe Progression war signifikant mit einer höheren Leukozytenzahl, einer höheren Körpertemperatur und einer höheren Fibrinogenplasmakonzentration bei Aufnahme assoziiert. Diese Ergebnisse sprechen für eine Rolle der Akuten-Phase-Reaktion bei der Progression des lakunären Schlaganfalls. Die Parameter der Akuten-Phase-Reaktion, die reaktiv auf die cerebrale Ischämie erhöht sind, können über komplexe Pathomechanismen den ischämischen Schaden verstärken und somit zur klinischen Progression führen. Die Ergebnisse lassen die Leukozytenzahl, die Körpertemperatur und die Fibrinogenplasmakonzentration bei Aufnahme als Prädiktoren für eine frühe klinische Verschlechterung beim lakunären Schlaganfall vermuten.

Für den Blutzucker fanden sich erst am Tag 3 nach Beginn des Schlaganfalls signifikant höhere Werte bei den Patienten mit progredientem Verlauf im Vergleich zu den Patienten mit nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen, so dass dies eher als Folge der klinischen Verschlechterung zu interpretieren ist.

Bezüglich der demographischen Faktoren, der Häufigkeit der lakunären Syndrome, der Gerinnungsparameter (D-Dimer, vWF, PTT), der Glutamatplasmakonzentration und des Blutdrucks wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit progredienten und nicht-progredienten lakunären Schlaganfällen gefunden.

Die Aussagekraft dieser Analyse ist durch die kleine Fallzahl mit 46 Patienten eingeschränkt. Weiterführende statistische Berechnungen des positiv prädiktiven Werts der signifikanten Faktoren, insbesondere eine Regressionsanalyse konnten daher nicht durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind somit zur Hypothesengenerierung geeignet, um weitere klinische Studien mit größeren Patientenzahlen anzustoßen, die die Rolle der Akuten-Phase-Reaktion bei der Progression des lakunären Schlaganfalls bestätigen und zur Entwicklung therapeutischer, z.B. antiinflammatorischer Strategien zur Verhinderung der frühen Progression beim lakunären Schlaganfall beitragen sollen.

6. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

APP	Akutes-Phase-Protein
APR	Akute-Phase-Reaktion
cCT	Cerebrale Computertomographie
cMRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ICAM-1	Intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
IL-...	Interleukin-...
KHK	Koronare Herzerkrankung
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SD	Standardabweichung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
vWF	Von Willebrand Faktor

7. ANHANG

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a. Bewusstsein

0 = wach

1 = somnolent

2 = soporös

3 = komatös, Streck-/Beugesynergismen oder keine motorische Reaktion

1b. Orientierung

0 = Monat, Alter richtig bei erstem Versuch

1 = eins richtig bzw. intubiert, schwer dysarthrisch oder Sprachbarriere

2 = keins richtig oder aphasisch oder komatös

1c. Kommandobefolgen

Zwei Kommandos geben: Hand auf/zu, Augen auf/zu

0 = befolgt beide Aufforderungen

1 = befolgt eine Aufforderung

2 = befolgt keine Aufforderung oder komatös

2. Blick

0 = normal

1 = isolierte periphere Parese (HN III, IV, VI) oder überwindbare Blickdeviation

2 = fixierte Blickdeviation

3. Gesichtsfeld

0 = normal

1 = Quadrantenanopsie oder Auslöschungsphänomen

2 = komplette Hemianopsie

3 = Blindheit

4. Mimische Muskulatur

0 = normal

1 = geringe zentrale Parese, verstrichene Nasolabialfalte

2 = deutliche zentrale Parese

3 = beidseitige oder periphere Parese oder Koma

5a. Armvorhalteversuch betroffener Arm (li./re.)

0 = 10 Sekunden normal gehalten

1 = langsames, unvollständiges Absinken

2 = schnelles, vollständiges Absinken

3 = Herabfallen

4 = keine Bewegung oder Koma

9 = nicht beurteilbar (Amputation, Gelenkversteifung)

5b. Armvorhalteversuch nicht-betroffener Arm (li./re.)

- 0 = 10 Sekunden normal gehalten
- 1 = langsames, unvollständiges Absinken
- 2 = schnelles, vollständiges Absinken
- 3 = Herabfallen
- 4 = keine Bewegung oder Koma
- 9 = nicht beurteilbar (Amputation, Gelenkversteifung)

6a. Beinvorhalteversuch betroffenes Bein (li./re.)

- 0 = 5 Sekunden normal gehalten
- 1 = langsames, unvollständiges Absinken
- 2 = schnelles, vollständiges Absinken
- 3 = Herabfallen
- 4 = keine Bewegung oder Koma
- 9 = nicht beurteilbar (Amputation, Gelenkversteifung)

6b. Beinvorhalteversuch nicht-betroffenes Bein (li./re.)

- 0 = 5 Sekunden normal gehalten
- 1 = langsames, unvollständiges Absinken
- 2 = schnelles, vollständiges Absinken
- 3 = Herabfallen
- 4 = keine Bewegung oder Koma
- 9 = nicht beurteilbar (Amputation, Gelenkversteifung)

7. Extremitätenataxie (soweit nicht paresebedingt)

- Beidseitig prüfen
- 0 = keine Ataxie, Pat. versteht Übung nicht oder Koma
- 1 = eine Gliedmaße ataktisch
- 2 = zwei Gliedmaßen ataktisch
- 9 = nicht beurteilbar (Amputation, Gelenkversteifung)

8. Sensibilität (soweit beurteilbar)

- 0 = normal
- 1 = Hypästhesie
- 2 = Anästhesie oder Koma

9. Sprache

- 0 = normal
- 1 = Wortfindungsstörungen, leichte Aphasie
- 2 = deutlich gestörte Konversation
- 3 = globale Aphasie, Patient stumm oder komatös

10. Dysarthrie

- 0 = keine Dysarthrie
- 1 = dysarthrisch, gut verständlich
- 2 = dysarthrisch, kaum verständlich (über eventuelle Dysphasie hinaus) oder Pat. antwortet nicht bzw. unverständlich oder ist komatös
- 9 = nicht beurteilbar (Intubation oder andere mechanische Behinderung)

11. Neglect (soweit beurteilbar)

0 = nicht vorhanden

1 = Neglect einer Sinnesmodalität oder andere Anzeichen von Neglect

2 = Neglect mehr als einer Sinnesmodalität oder Koma

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage. *Stroke* 1996; 27: 1739-1743.
2. Asplund K. Any progress on progressing stroke? *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 317-319.
3. Astrup J, Symon L, Siesjo BK. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
4. Back T, Zhao W, Ginsberg MD. Three-dimensional image-analysis of brain glucose metabolism/blood flow uncoupling and its electrophysiological correlates in the acute ischemic penumbra following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 566-577.
5. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987; 18: 545-551.
6. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, Lysko PG, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke* 1997; 28: 1233-1244.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
8. Beech JS, Reckless J, Mosedale DE, Grainger DJ, Williams SC, Menon DK. Neuroprotection in ischemia-reperfusion injury: an antiinflammatory approach using a novel broad-spectrum chemokine inhibitor. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 683-689.
9. Britton M, Rödén A. Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke* 1985; 16: 629-632.
10. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr., Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280-284.
11. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Davalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* 2002; 33: 982-987.
12. Castillo J. Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(suppl 3): 1-8.
13. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 2455-2460.
14. Castillo J, Davalos A, Naveiro J., Noya M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1060-1065.

15. Castillo J, Davalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids. *Lancet* 1997; 349: 79-83.
16. Castillo J, Davalos A, Noya M. Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 22-27.
17. Castillo J, Leira R. Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(suppl 1): 40-48.
18. Dahl T, Sandset PM, Abildgaard U. Heparin treatment in 52 patients with progressive ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 101-105.
19. Davalos A, Castillo J. Potential Mechanisms of Worsening. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7(suppl 5): 19-24.
20. Davalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 64-69.
21. Davalos A, Cendra E, Teruel J, Martinez M, Genis D. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1990; 40: 1865-1869.
22. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke* 1999; 30: 2631-2636.
23. Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild Hypothermia Inhibits Inflammation After Experimental Stroke and Brain Inflammation. *Stroke* 2003; 34: 2495-2501.
24. Dewey HM, Donnan GA, Freeman EJ, Sharples CM, Macdonell RA, McNeil JJ, Thrift AG. Interrater reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: rating by neurologists and nurses in a community-based stroke incidence study. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 323-327.
25. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32: 917-924.
26. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 133-138.
27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22: 391-397.
28. Donnan GA, Dewey H, Davis SM, Thrift A. Acute brain infarction: early changes in neurological status. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7(suppl 5): 6-9.
29. Dörner K. C-reaktives Protein (CRP) und andere Entzündungsparameter. In: Dörner K., ed. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1998: 111-113.

30. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
31. Feinberg WM, Erickson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity, and outcome. *Stroke* 1996; 27: 1296-1300.
32. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871-876.
33. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology* 1996; 47: 884-888.
34. Fisher M, Minematsu K. Lacunar stroke: diagnosis, evaluation, and management. *Heart Dis Stroke* 1992; 1: 353-356.
35. Forconi S, Turchetti V, Cappelli R, Guerrini M, Bicchi M. Haemorheological disturbances and possibility of their correction in cerebrovascular diseases. *J Mal Vasc* 1999; 24: 110-116.
36. Fressinaud E, Meyer D. Von willebrand factor and platelet interactions with the vessel wall. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1991; 2: 333-340.
37. Gautier JC. Stroke-in-progression. *Stroke* 1985; 16: 729-733.
38. Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, Bassiakos Y, Vemmos K. Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 1999; 246: 203-209.
39. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998; 29: 529-534.
40. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4: 189-225.
41. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, Volot F, Lorenzini JL, Becker F, Dumas R. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res* 1998; 20: 15-18.
42. Galnick HR, Williams SB, McKeown LP, Magruder L, Hansmann K, Vail M, Parker RI. Platelet von willebrand factor. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66: 634-640.
43. Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P, Spiel M, Lichy C, Hacke W. Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999; 171: 115-120.
44. Greenamyre JT, Porter RH. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* 1994; 44(11 suppl 8): 7-13.
45. Grotta JC, Lemak NA, Gary H, Fields WS, Vital D. Does platelet antiaggregant therapy lessen severity of stroke? *Neurology* 1985; 35: 632-636.
46. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, Levine SR, Lyden PD. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 661-668.

47. Haley EC Jr., Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 1988; 19: 10-14.
48. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996; 71: 281-297.
49. Hiller E, Riess H. *Hämorrhagische Diathese und Thrombose: Grundlagen-Klinik-Therapie*. Stuttgart: Novag Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1988.
50. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? *Stroke* 1999; 30: 917-923.
51. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344: 156-159.
52. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2251-2256.
53. Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981; 57: 199-202.
54. Kilpatrick TJ, Matkovic Z, Davis SM, McGrath CM, Dauer RJ. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke* 1993; 24: 1945-1950.
55. Kogure K, Yamasaki Y, Matsuo Y, Kato H, Onodera H. Inflammation of the brain after ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1996; 66: 40-43.
56. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 287-292.
57. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 169: 203-214.
58. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 1990; 21: 375-381.
59. Lodder J, Gorsselink EL. Progressive stroke caused by CT-verified small deep infarcts; relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 328-330.
60. Meade TW. Haemostatic function and arterial disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 755-775.
61. Miyazawa T, Tamura A, Fukui S, Hossmann KA. Effect of mild hypothermia on focal cerebral ischemia. Review of experimental studies. *Neurol Res* 2003; 25: 457-464.

62. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-762.
63. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-985.
64. Murat Sumer M., Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci* 2002; 22: 449-454.
65. Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, Fujishima M. Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 1999; 52: 29-33.
66. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2: 410-416.
67. Pannen BH, Robotham JL. The acute-phase response. *New Horiz* 1995; 3: 183-197.
68. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20-28.
69. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; 105: 886-892.
70. Petty GW, Brown RD Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062-1068.
71. Pozzilli C, Lenzi GL, Argentino C, Carolei A, Rasura M, Signore A, Bozzao L, Pozzilli P. Imaging of leukocytic infiltration in human cerebral infarcts. *Stroke* 1985; 16: 251-255.
72. Qizilbash N, Duffy S, Prentice CR, Boothby M, Warlow C. Von Willebrand factor and risk of ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49: 1552-1556.
73. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347: 422-425.
74. Relton JK, Martin D, Thompson RC, Russell DA. Peripheral administration of Interleukin-1 Receptor antagonist inhibits brain damage after focal cerebral ischemia in the rat. *Exp Neurol* 1996; 138: 206-213.
75. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.
76. Rödén-Jülig A. Progressing Stroke: Epidemiology. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7(suppl 5): 2-5.
77. Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke* 1996; 27: 661-666.

78. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001; 32: 2033-2035.
79. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 2461-2466.
80. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003; 163: 211-216.
81. Serena J, Leira R, Castillo J, Pumar JM, Castellanos M, Davalos A. Neurological deterioration in acute lacunar infarctions: the role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke* 2001; 32: 1154-1161.
82. Silvestrelli G, Corea F, Paciaroni M, Milia P, Palmerini F, Parnetti L, Gallai V. The Perugia hospital-based Stroke Registry: report of the 2nd year. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 485-491.
83. Slivka A, Levy D. Natural history of progressive ischemic stroke in a population treated with heparin. *Stroke* 1990; 21: 1657-1662.
84. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 2002; 33: 1510-1516.
85. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 2000; 31: 2049-2054.
86. Terai S, Hori T, Miake S, Tamaki K, Saishoji A. Mechanism in progressive lacunar infarction: a case report with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2000; 57: 255-258.
87. Toni D. Predictors of stroke deterioration. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7(suppl 5): 10-13.
88. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, Bastianello S, Sacchetti ML, Argentino C, Pozzilli C, Fieschi C. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 1995; 52: 670-675.
89. Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, Iwata M. Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 535-541.
90. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 2325-2329.
91. Vila N, Castillo J, Davalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 671-675.

92. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G. Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. *Stroke* 1993; 24: 1447-1451.
93. Wang PY, Kao CH, Mui MY, Wang SJ. Leukocyte infiltration in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 236-240.
94. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* 2000; 31: 404-409.
95. Wolfe CD, Rudd AG, Howard R, Coshall C, Stewart J, Lawrence E, Hajat C, Hillen T. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 211-216.
96. Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol* 1998; 55: 481-486.
97. Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Imai K, Nakamura T. [Coagulation and fibrinolytic activation in lacunar infarct patients]. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39: 1104-1108.
98. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke* 1995; 26: 676-681.
99. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995; 45: 1483-1487.

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. L. Haberl für die Überlassung des Dissertationsthemas, Herrn Dr. med. H. Audebert für die intensive Betreuung, Herrn M. Wimmer für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen und Frau Dr. med. G. Wanner sowie Frau A. Reith vom Institut für klinische Chemie des Krankenhauses München-Harlaching für die gute Kooperation.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Tina Pellkofer
Geburtsdatum: 19.05.1974
Geburtsort: Regensburg
Wohnung: Lindwurmstr. 157, 80337 München

Schulbildung:

1980-1984: Grundschule Seligenthal, Landshut
1984-1991: Gymnasium Seligenthal, Landshut
1991-1992: U.S. High School, Maryland, USA
1992-1994: Gymnasium Seligenthal
1994: Abitur (Note 1,0)

Studium und Beruf:

1994-1996: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1996-2001: Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
05/2001: Abschluss des Studiums der Humanmedizin (Note 1,0)

07/2001-08/2002: Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Prof. Dr. med. Helmke,
Krankenhaus München-Bogenhausen
09/2002-01/2003: Ärztin im Praktikum, Neurologie, Prof. Dr. med. Haberl, Krankenhaus
München-Harlaching
Seit 15.01.2003: Assistenzärztin, Neurologie, Prof. Dr. med. Haberl, Krankenhaus
München-Harlaching